

فهرست

پیشگفتار مترجمین.....	۷
پیشگفتار مولف.....	۹
فصل ۱: چسب‌های قلبی درمانی برای ترمیم میوکارد.....	۱۱
فصل ۲: سلول‌های بنیادی القایی پرتوان انسان در درمان دیابت و موانع احتمالی پیش رو.....	۳۹
فصل ۳: CRISPR/Cas9 برای بیماری سلول داسی شکل: کاربردها، امکانات آینده و چالش‌ها.....	۴۹
فصل ۴: هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به نور با سختی قابل تغییر با نور.....	۶۷
فصل ۵: پیچیدگی سلولی در رابط: چالش‌ها در مهندسی بافت Enthesis.....	۸۵
فصل ۶: سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در مدل‌سازی و بازسازی بیماری.....	۱۰۷
فصل ۷: سلول‌های بنیادی ناحیه فک و صورت: آیا آنها می‌توانند منبع امیدوارکننده‌ای برای بازسازی در دندانپزشکی باشند؟.....	۱۱۷
فصل ۸: سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت‌های دندانی.....	۱۴۱
فصل ۹: یک مزیت جدید در تحقیقات سلول‌های بنیادی: اگزوزوم‌ها و نقش آنها در تمایز.....	۱۵۳
فصل ۱۰: سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان تنظیم‌کننده سرطان‌زایی.....	۱۶۹
واژه‌یاب.....	۱۹۳

پیشگفتار مترجمین

پیامبر اکرم (ص) می‌فرمایند:

علم را، با نوشتن در بند کشید.

آرزوی ساخت اعضای بدن انسان یا ترمیم بافت‌ها و اندام‌ها، تاریخ دیرینه‌ای دارد و ردپای آن را می‌توان در انسان‌های کهن یافت. پزشکی بازساختی از دیدگاه علمی شاخه‌ای جدید از پزشکی است که با استفاده از دانش سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت دو هدف اصلی را دنبال می‌کند. هدف اول بازسازی بافت آسیب دیده است تا این بافت بتواند به فعالیت فیزیولوژیک خود ادامه دهد. هدف دوم، تولید بافت، یا اندام‌هایی است که بتوانند به عنوان جایگزین بافت آسیب‌دیده پیوند شوند.

از آنجایی که استفاده از سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت به عنوان روش‌های درمانی نوین، پنجره‌ی امیدی برای درمان بیماری‌های صعب‌العلاج یا لاعلاج باز کرده‌اند، ما کتابی را برای شما انتخاب و ترجمه کرده‌ایم که کامل‌ترین و به‌روزترین اطلاعات در رابطه با سلول‌های بنیادی از جمله جایگاه این سلول‌ها در پزشکی بازساختی را در بر داشته باشد. همچنین با خواندن این کتاب با دانش مهندسی بافت و دستاوردهای آن از گذشته تا به امروز در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده از جمله بافت عصبی، پوست و اورولوژی آشنا می‌شوید. از دیگر امتیازات این کتاب که باعث جلب توجه ما به آن شد، زبان روان کتاب است، بطوری که اگر شما خواننده محترم دانش اندکی از مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی داشته باشید، مطالب را به طور کامل می‌توانید درک کنید.

امیدواریم خوانندگان پس از اتمام مطالعه کتاب، با دیدی وسیع‌تر و علاقه‌ای افزون‌تر پیگیر علوم پزشکی بازساختی شوند، تا گامی هرچند کوچک برای پیشرفت کشور عزیزمان ایران در زمینه درمان بوسیله‌ی روش‌های نوین برداشته باشیم.

بهار ۱۴۰۲

پیشگفتار مولف

فصل‌های این جلد چندین جنبه حیاتی از بازسازی بافت و اندام و بازیابی عملکرد در محیط‌های بالینی را پوشش می‌دهد. من از گونزالو کوردووا، دستیار ویراستار این مجموعه بسیار سپاسگزارم و از حمایت مستمر او قدردانی می‌کنم. همچنین مایلم از سارا آلمانز-هويزمن تشکر و قدردانی کنم. دستیار ویراستار، به دلیل تلاش‌های برجسته‌اش در کمک به رساندن این جلد به مراحل تولید. تشکر ویژه از راتیکا رامکومار به دلیل تلاش برجسته او در تولید این جلد است. در نهایت، صمیمانه از مشارکت کنندگان نه تنها به خاطر حمایتشان از سریال، بلکه برای بینش و تلاششان برای گرفتن پیشرفت‌ها و موانع باقیمانده در حوزه‌های تحقیقاتی‌شان، تشکر می‌کنم. من اعتماد دارم که خوانندگان مشارکت‌های خود را به اندازه من جالب و مفید خواهند یافت.

اتاوا، ON، کانادا Kursad Turksen

فصل ۱

چسب‌های قلبی درمانی برای ترمیم میوکارد

Benjamin W. Streeter and Michael E. Davis

چکیده	
CM	انفجار تحقیقات سلول‌های بنیادی در چند سال گذشته حضور خود را در زمینه قلب و عروق نشان داده است و اخیراً وظیفه حل یکی از بزرگترین مشکلات بهداشتی (سلامتی) را که بشریت را آزار می‌دهد، یعنی بیماری‌های قلبی عروقی (CVD) بر عهده گرفته است. اگرچه درمان با سلول‌های بنیادی بارقه‌های امیدوارکننده‌ای را نشان داده است، اما مشکلات مهمی باقی می‌ماند که اگر قرار است این درمان‌ها به موفقیت واقعی دست یابند، باید برطرف شوند. یکی از راه‌های دستیابی به این موفقیت، استفاده از اصول مهندسی و اعمال آن‌ها در ساخت بافت‌های قلبی مهندسی‌شده، متشکل از سلول‌های بنیادی درمانی فوق‌الذکر و مواد زیستی برای تقویت ظرفیت ترمیمی بافت است. در این بررسی، نویسندگان پیشرفت‌ها در سلول درمانی قلبی و تحقیقات زیست‌مواد را بررسی می‌کنند و در مورد چگونگی استفاده از ترکیب آنها برای ایجاد تکه‌های مهندسی بافتی که قادر به بازگرداندن عملکرد میوکارد آسیب‌دیده یا از کار افتاده هستند، بحث می‌کنند.
کلید واژه‌ها	
پیچ قلبی، مهندسی بافت قلب، سلول‌های بنیادی، بیومواد، ترمیم میوکارد	
اختصارات	
BMMNCs	سلول‌های تک هسته‌ای مشتق از مغز استخوان
CDC	سلول مشتق از قلب
CM	کاردیومیوسیت
CSC	سلول بنیادی قلبی
CVD	بیماری قلبی عروقی
EC	سلول اندوتلیال
ECM	ماتریکس خارج سلولی
EHT	بافت قلب مهندسی شده
ESC	سلول بنیادی جنینی
HF	نارسایی قلبی
HSF1	فاکتور شوک حرارتی ۱
iPSC	سلول‌های بنیادی پرتوان القایی
Isl-1	Isl-1
LV	بطن چپ
MI	انفارکتوس میوکارد
miRNA	میکرو RNA
MSC	سلول‌های بنیادی مزانشیمی
PCL	پلی کاپرولاکتون
PGS	پلی (گلیسرول سربات)
PLGA	پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک) اسید
PLLA	پلی (L-لاکتیک) اسید
Sca01	آنتی‌ژن-۱ سلول بنیادی
SIS	زیر مخاط روده کوچک
SkMBs	میوبلاست‌های اسکلتی
SMC	سلول ماهیچه صاف

۱ مقدمه

CVD علت شماره یک مرگ‌ومیر در ایالات متحده است و هر ساله بیشتر از سرطان و بیماری مزمن تنفسی تحتانی، جان افراد را می‌گیرد. حدود ۱۱٫۵٪ از بزرگسالان آمریکایی (۲۷٫۶ میلیون) به نوعی از CVD تشخیص داده شده‌اند و با وجود پیشرفت‌های زیاد در تحقیقات قلبی عروقی و درمان پزشکی، بسیاری از این بیماران هنوز تسلیم این بیماری می‌شوند (Benjamin et al. 2018). توانایی محدود قلب برای بازسازی پس از آسیب، یک مانع بزرگ برای بازایی مؤثر عملکرد قلب در بیماران CVD باقی مانده است. به طور خاص، از دست دادن و جایگزینی کاردیومیوسیت‌ها (CMs) توسط اسکار فیبروتیک و نرخ گردش بسیار کم CM‌ها در میوکارد درون‌زا باعث می‌شود که قلب قادر به انجام عملکردهای انقباضی نباشد و در نهایت منجر به نارسایی قلبی (HF) در مرحله پایانی شود (Bergmann et al. 2009، 2015 Porrello و همکاران ۲۰۱۱؛ Eschenhagen و همکاران ۲۰۱۷). تنها درمان فعلی برای بیماری قلبی مرحله نهایی، پیوند قلب است. با این حال، چندین عارضه از جمله عفونت، پس زدن و بدخیمی‌ها ممکن است به دنبال روش‌های پیوند قلب رخ دهد (Wilhelm 2015). علاوه بر این، بسیاری از بیماران HF هرگز پیوند دریافت نمی‌کنند و در حالی که در لیست انتظار هستند به دلیل کمبود قلب اهداکننده می‌میرند (Goldstein et al. 2016). بنابراین، هنوز نیاز قابل توجهی به توسعه تکنیک‌ها و درمان‌های جدید برای مبارزه با CVD و ترمیم میوکارد آسیب دیده وجود دارد. اخیراً سلول درمانی به عنوان یک گزینه درمانی جایگزین برای پیوند ظاهر شده است. چندین مطالعه پیش بالینی پتانسیل سلول‌های بنیادی تزریقی را برای ترمیم میوکارد آسیب دیده نشان داده‌اند، اما این پتانسیل به دلیل پیوند کم به میوکارد بومی و عدم تمایز به CM‌های جدید و عملکردی، محدود است (ژانگ و همکاران 2001؛ Terrovitis و همکاران ۲۰۱۰؛ وو و همکاران ۲۰۱۱؛ نگوین و همکاران ۲۰۱۶). بسیاری از تلاش‌های تحقیقاتی کنونی در جهت حل این مشکلات و بهبود فواید درمانی سلول درمانی، به‌ویژه با استفاده از مهندسی بافت قلبی (CTE) انجام می‌شود. مهندسی بافت دانش فیزیولوژی و زیست‌شناسی سلولی را با اصول مهندسی ترکیب می‌کند تا داربست‌هایی را در شرایط آزمایشگاهی ایجاد کند که هدف آنها بهبود بقای سلولی، حفظ و ظرفیت ترمیمی پس از کاشت است. محققان اغلب از ترکیب و معماری ماتریس بومی به عنوان طرحی برای ساخت داربست‌ها در شرایط آزمایشگاهی استفاده می‌کنند. ترکیب این داربست‌ها با منبع سلولی مناسب می‌تواند منجر به ایجاد بافت عملکردی و سایر محصولات درمانی

شود. در مورد CTE، تکه‌های قلبی مهندسی شده می‌توانند برای کمک به معکوس کردن بسیاری از اثرات مضر CVD ایجاد شوند (Ye et al. 2013؛ Hirt et al. 2014؛ Best et al. 2016؛ Zhang et al. 2018). این مقاله چندین پیشرفت مختلف CTE و پیچ قلبی به ویژه در زمینه بازایی عملکرد انقباضی میوکارد را بررسی می‌کند.

۲ منابع سلولی

تخمین زده می‌شود که گردش CM در قلب انسان تنها حدود ۰٫۵-۲٪ است (Eschenhagen et al. 2017). اگرچه این میزان ممکن است به دنبال آسیب افزایش یابد (Hsieh et al. 2007)، تجدید CM درون‌زا برای بازگرداندن عملکرد انقباضی کافی نیست. سلول‌های بنیادی از بسیاری از منابع مختلف برای جایگزینی CM‌های از دست رفته در قلب مادری و همچنین برای گالوانیزه کردن رویدادهای حفاظتی قلبی از طریق سیگنال دهی پاراکرین پس از کاشت آنها مورد بررسی قرار گرفته‌اند (Dimmeler et al. 2007). منابع سلولی مورد استفاده در سلول درمانی قلب شامل میوبلاست‌های اسکلتی، سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و سلول‌های بنیادی قلبی هستند (چاواکیس و همکاران ۲۰۱۰؛ ژانگ و همکاران ۲۰۱۸). در این بخش، کار قبلی را که از این منابع سلولی مختلف برای درمان نارسایی قلب استفاده کرده است و یافته‌های مهم پیش بالینی و بالینی را بررسی می‌کنیم.

۲٫۱ میوبلاست‌های اسکلتی

اولین مطالعه بالینی بررسی سلول درمانی برای ترمیم میوکارد در سال ۲۰۰۱ توسط Menasché و همکاران منتشر شد. نویسندگان میوبلاست‌های اسکلتی اتولوگ (SkMBs) را به یک بیمار انفارکتوس میوکارد (MI) تحویل دادند. چندین تزریق SkMB در داخل و اطراف محل‌های نکروز روی دیواره LV انجام شد و عملکرد انقباضی بیمار با پیگیری ۵ ماهه بهبود یافت (Menasché et al. 2001). همان گروه کارآزمایی بالینی بسیار بزرگتری را در بیماران MI انجام دادند، پیوند اتولوگ Myoblast در کاردیومیوپاتی ایسکمیک (MAGIC) در سال ۲۰۱۱، اما دریافتند که تزریق SkMB در مقایسه با تزریق کنترل دارونما، بهبودی در عملکرد قلب نشان نداد. علاوه بر این، تعداد بیشتری از آریتمی در بیماران دریافت کننده SkMB گزارش شده است (Menasché et al. 2008). تحقیقات پیش بالینی بیشتر که پتانسیل SkMB‌ها را به عنوان یک نوع سلول درمانی برای ترمیم میوکارد بررسی می‌کند، بر مهندسی ex vivo SkMBs

انجام شد، زمانی که Strauer و همکاران BMMNC ها را از طریق تزریق داخل کرونری به بیمار MI حاد تحویل دادند. در پیگیری ۱۰ هفته بعد، بیمار دچار کاهش ناحیه انفارکتوس و بهبود عملکرد قلب شد (Strauer et al. 2001). این مطالعه زمینه را برای چندین کارآزمایی بالینی دیگر فراهم کرد که بعداً از BMMNC برای درمان MI حاد استفاده کردند، از جمله کارآزمایی‌های BOOST (Wollert et al. 2004) و همکاران (۲۰۰۴) و Traverse (Traverse et al. 2011) و همکاران (۲۰۱۲) و پیگیری‌های بعدی این کارآزمایی‌ها، Wollert et al. BOOST2 (Wollert et al. 2017) و (Traverse et al. 2011) LateTIME. علاوه بر این، BMMNC ها در آزمایشات بالینی برای بازگرداندن عملکرد میوکارد در سایر اختلالات قلبی از جمله کاردیومیوپاتی ایسکمیک (پرن و همکاران ۲۰۰۳، ۲۰۰۴، ۲۰۱۲؛ آسموس و همکاران ۲۰۰۶؛ هلدمن و همکاران ۲۰۱۴) و کاردیومیوپاتی گشاد شده استفاده شده‌اند (فیشر رسوکات و همکاران ۲۰۰۹؛ ست و همکاران ۲۰۱۰؛ مارتینو و همکاران ۲۰۱۵؛ شیائو و همکاران ۲۰۱۷) همراه با دیگران بر روی پرداختن به MI حاد مشابه آزمایشات BOOST و TIME تمرکز کردند (سوردر و همکاران ۲۰۱۶). اگرچه بسیاری از این مطالعات بهبود مختصری را در عملکرد بطن چپ (LV) به دنبال تزریق BMMNC در نواحی خاص گزارش می‌کنند، این نتایج اغلب به بهبود نتایج بالینی معنی‌دار ترجمه نشده‌اند (Simari et al. 2014). به همین دلیل، سایر تلاش‌های تحقیقاتی به سمت اصلاح درمان BMMNC از طریق روش‌های تحویل پیشرفته هدایت شده‌اند. یک مطالعه قبلی توسط لین و همکاران. از نانوالیاف پتیدی خودسازماندهی برای افزایش شمار BMMNC پس از تزریق استفاده کرد و عملکرد سیستولیک و دیاستولیک را در مدل‌های خوک MI نشان داد (Lin et al. 2010). جمعیت‌های BMMNC نیز با مرتب‌سازی سلول‌ها برای نشانگر سلول‌های بنیادی c-kit غنی شده‌اند و این جمعیت سلولی غنی‌شده از طریق روش‌های مهندسی بافت و مهندسی ژنتیک برای افزایش کارایی سلول‌های c-kit مشتق از مغز استخوان اصلاح شده است (Quijada et al. 2012؛ لیو و همکاران ۲۰۱۶b).

۲.۳ سلول‌های بنیادی مزانشیمی

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) سلول‌های فیبروبلاست مانند، چندتوان هستند که توانایی تمایز به استئوبلاست‌ها، سلول‌های چربی و کندروبللاست‌ها را دارند (Dominici et al. 2006). سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند از منابع مختلف اندام و بافت بدن مشتق شوند، اما شایع‌ترین منابع مغز استخوان و بافت چربی هستند. آنها

برای جلوگیری از رویدادهای آریتمی پس از کاشت و بهبود ترشح سیگنال پاراکرین ترمیمی آنها متمرکز شده است. SkMB ها به طور طبیعی پروتئین connexin 43 که اتصال شکاف را که CM ها برای انتشار سیگنال‌های الکتریکی از طریق میوکارد استفاده می‌کنند، بیان نمی‌کنند. بنابراین، چندین مطالعه بیان بیش از حد connexin 43 در SkMB را برای افزایش جفت الکتریکی و پیوند به CMs میزبان بررسی کرده‌اند. این مطالعات نشان داده‌اند که این استراتژی منجر به کاهش آریتمی‌ها و بهبود عملکرد بطن پس از درمان با SkMB هایی با بیان بیش از حد connexin 43 می‌شود (آبراهام و همکاران ۲۰۰۵؛ کولانوفسکی و همکاران ۲۰۱۴؛ آنتانویچیوتو و همکاران ۲۰۱۵). SkMB ها همچنین در سازه‌های مهندسی بافت برای تولید بافت عملکردی و منابع تولید سیگنال‌های پاراکرین ترمیمی استفاده شده‌اند. هم Blumenthal و همکاران و هم Siepe و همکاران از داربست‌های مبتنی بر پلی اورتان که با SkMBs کاشته شده بودند به عنوان یک پیچ قلبی که بر روی اپی کاردیوم مدل‌های حیوانی MI کاشته شد، استفاده کردند. علاوه بر این، SkMB های مورد استفاده در این سازه‌ها ژن pro-survival Akt1 (ژن طرفدار بقا Akt1) را بیش از حد بیان کردند. کاشت این تکه‌ها منجر به افزایش رگ‌زایی و کاهش اندازه انفارکتوس شد (Blumenthal et al. 2010؛ Siepe et al. 2010). اخیراً، صفحات سلولی SkMB بدون داربست در کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که آریتمی‌ها را کاهش می‌دهند، کسر تزریق LV را بهبود می‌بخشند و رگ‌زایی را در ایسکمیک و کاردیومیوپاتی متسع افزایش می‌دهند (Sawa et al. 2015؛ Yoshikawa et al. 2018). نتایج حاصل از این مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از صفحات سلولی SkMB و تکه‌های مهندسی بافت مبتنی بر SkMB ممکن است برخی از مسائل ایمنی و کارایی را در آزمایش‌های اولیه مبتنی بر تزریق دور بزند و آنها را در مطالعات بالینی بزرگ‌تر موفق‌تر کند.

۲.۲ سلول‌های مشتق از مغز استخوان

سلول‌های تک هسته‌ای مشتق از مغز استخوان (BMMNCs) یک گروه ناهمگن از سلول‌ها هستند که از چندین نوع سلول از جمله سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز، سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان و مونوسیت‌ها تشکیل شده‌اند (Yoon et al. 2010). آنها به طور گسترده به عنوان یک کاندید برای بازسازی و ترمیم میوکارد آسیب دیده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و تا به امروز، تنها نوع سلولی هستند که بیشترین استفاده را در کارآزمایی‌های بالینی سلول درمانی قلب دارند. اولین کاربرد بالینی BMMNC ها در سال ۲۰۰۱

۲,۴ سلول‌های بنیادی جنینی

سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) سلول‌های بنیادی جدا شده از توده سلولی داخلی جنین هستند و می‌توانند به استثنای سلول‌های بافت جفت هر نوع سلولی را در بدن ایجاد کنند (ایوانز و کافمن ۱۹۸۱). ESCها هم در حالت تمایز نیافته و پرتوان خود و هم به عنوان تمایز به انواع سلول‌های مختلف برای سلول درمانی قلبی و اهداف مهندسی بافت استفاده شده‌اند. کوفیدیس و همکاران ESCهای تمایز نیافته موش را با ماتریزل ترکیب کردند و این مخلوط را به مدل انفارکتوس موش تزریق کردند. ESCهای تزریق شده کلونی‌هایی را در ناحیه انفارکتوس تشکیل دادند، بیان کانکسین ۴۳ را در محل‌های تماس با سلول‌های میزبان نشان دادند و کوتاه شدن کسری را بهبود بخشیدند (کوفیدیس و همکاران ۲۰۰۵). اگرچه در این مطالعه هیچ تشکیل تراکم مشاهده نشد، تومورزایی ESCهای تمایز نیافته، همراه با مسائل اخلاقی، ایمنی‌زایی، و افزایش سطح جداسازی و تولید ESC، نگرانی اصلی برای ترجمه بالینی آنها باقی مانده است (Zimmermann 2011). برای دور زدن برخی از این مسائل و همچنین تولید سلول‌های بیشتر شبیه به قلب، ESCها اغلب به پیش‌سازهای قلبی، CMها و سلول‌های اندوتلیال (ECs) تمایز می‌یابند. نشان داده شد که یک پیچ فیبرین تعبیه شده با سلول‌های پیش‌ساز SSEA1 مشتق از ESC باعث افزایش کسر جهشی و رگ‌زایی در هنگام کاشت بر روی قلب موش انفارکتوس شده می‌شود (Bellamy et al. 2014). CMهای مشتق شده از ESC موضوع بسیار مورد بررسی سلول درمانی قلبی بوده‌اند و بسیاری از مطالعات اثربخشی آنها را در مدل‌های جوئنده و نمونه پستانداران غیر انسانی نشان داده‌اند (van Laake et al. 2007؛ Laflamme et al. 2008؛ Shiba et al. 2012؛ چونگ و همکاران ۲۰۱۴). ECها و CMهای مشتق از ESC با یکدیگر برای تشکیل عضله قلبی عروقی استفاده شده‌اند که تطبیق‌پذیری و انعطاف‌پذیری ESCها را به عنوان منبع سلولی نشان می‌دهد (Caspi et al. 2007). تحقیقات در حال انجام بر بلوغ بیشتر ESC-CMها متمرکز است تا آنها با دقت بیشتری از خواص مکانیکی CMهای طبیعی در داخل بدن تقلید کنند. روش‌های مختلفی از جمله تعدیل سختی بستر (Jacot et al. 2010)، تحریک الکتریکی (Martherus et al. 2010) و ارائه نشانه‌های بیوشیمیایی (Földes et al. 2011) در حال حاضر برای افزایش بلوغ ESC-CM در حال بررسی هستند.

به دلیل ماهیت ایمنی خود که فاقد نشانگرهای اصلی کلاس II سازگاری با هیستون هستند و بسیاری از عملکردهای ترمیمی از جمله تضعیف فیبروز، افزایش رگ‌زایی و شروع مکانیسم‌های ترمیم درون‌زاد قلب یک منبع سلولی جذاب به حساب می‌آیند (Golpanian et al. 2016). از آنجایی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هنگام تزریق، شمار محدودی در محل‌های هدف دارند (Bahr et al. 2012)، این پیشرفت‌های عملکردی اغلب به ترشح عوامل پاراکرین نسبت داده می‌شود (Banerjee et al. 2018). سلول‌های بنیادی مزانشیمی رایج‌ترین نوع سلول مورد استفاده در مطالعات CTE پیش بالینی هستند و چندین کارآزمایی بالینی در مورد بررسی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان یک منبع سلولی عملی و کارآمد برای سلول درمانی قلبی انجام شده است (ژانگ و همکاران ۲۰۱۸). کارآزمایی POSEIDON که توسط هار و همکاران انجام شد، استفاده از MSCهای آلوژنیک و اتولوگ را به عنوان درمانی برای کاردیومیوپاتی ایسکمیک مقایسه کرد. پژوهشگران سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به صورت ترانس اندوکار در سه دوز مختلف تزریق کردند: ۲۰ میلیون، ۱۰۰ میلیون یا ۲۰۰ میلیون سلول. آنها دریافتند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی اتولوگ و آلوژنیک به طور قابل توجهی اندازه انفارکتوس را کاهش می‌دهند و کمترین دوز، ۲۰ میلیون سلول، منجر به بیشترین کاهش در حجم LV و افزایش کسر جهشی می‌شود (Hare et al. 2012). سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنین در ترکیب با سایر انواع سلول از جمله BMMNCها و سلول‌های پیش‌ساز قلبی در مطالعات پیش بالینی و بالینی استفاده شده‌اند (هلدمن و همکاران ۲۰۱۴؛ کویجادا و همکاران ۲۰۱۵؛ بولی و همکاران ۲۰۱۸). سلول‌های بنیادی مزانشیمی ممکن است بتوانند تکثیر و ظرفیت ترمیمی قلبی این نوع سلول‌ها را افزایش دهند و در عین حال درمان را از طریق تعدیل ایمنی بهبود بخشند. علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان کاندیدای سلول درمانی در بیماران کودکان مبتلا به سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک در کارآزمایی بالینی ELPIS مورد بررسی قرار می‌گیرند (Kaushal et al. 2017). سایر کارهای پیش بالینی از مدل‌سازی محاسباتی برای درک بهتر توانایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای جفت شدن برای میزبانی میوکارد و روشن کردن مکانیسم‌های اساسی ترشح پاراکرین MSC استفاده کرده‌اند که منجر به مزایای عملکردی می‌شود (Mayourian et al. 2016, 2017). سلول‌های بنیادی مزانشیمی به طور گسترده در ترکیب با مواد زیستی برای کاربردهای CTE مورد استفاده قرار گرفته‌اند و چندین مورد از این مطالعات بعداً در این بررسی مورد بحث قرار خواهند گرفت.

شونده و چند توان با توانایی تمایز به CMs، ECs و SMCs بودند (Beltrami et al. 2003). از زمان این کشف، چندین جمعیت سلول‌های بنیادی قلبی دیگر از جمله سلول‌های مشتق شده از قلب (CDCs)، سلول‌های بنیادی (Sca1) antigen-1 و سلول‌های Islet-1 (Isl-1) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (Le and Chong 2016). با این حال، ماهیت واقعی نقش این سلول‌های بنیادی در بیولوژی قلب، به‌ویژه نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی c-kit، و سهم آن‌ها در جمعیت عملکردی کاردیومیوسیت در داخل بدن به شدت مورد بحث قرار گرفته و نشان داده شده است که بسیار ناچیز است (الیسون و همکاران ۲۰۱۳؛ ون برلو و همکاران ۲۰۱۴؛ سلطانا و همکاران ۲۰۱۵؛ لیو و همکاران ۲۰۱۶a؛ ویسینانزا و همکاران ۲۰۱۷، ۲۰۱۸؛ گود و همکاران ۲۰۱۸). با این وجود، توانایی CSC ها در ارائه مزایای درمانی به طور گسترده در مطالعات بالینی و بالینی نشان داده شده است. SCIPPIO، یک کارآزمایی بالینی فاز I، اولین کارآزمایی بالینی درون انسانی با استفاده از CSC های اتولوگ c-kit بود. از CSC ها برای درمان بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکمیک که تحت عمل بای پس عروق کرونر قرار گرفته بودند، استفاده شد. این کارآزمایی نتایج دلگرم کننده‌ای از جمله افزایش کسر جهشی LV و کاهش اندازه انفارکتوس را نشان داد (Bolli و همکاران 2011؛ Chugh et al. 2012). CADUCEUS، یک کارآزمایی بالینی فاز I دیگر، از CDC ها برای درمان بیماران ۲ تا ۴ هفته پس از MI استفاده کرد. اگرچه نتایج اولیه هیچ تغییری در کسر جهشی LV با درمان CDC نشان نداد، درمان CDC منجر به کاهش اندازه انفارکتوس و افزایش میوکارد زنده شد (Makkar et al. 2012). همانطور که در مورد سایر سلول درمانی صدق می‌کند، تصور می‌شود که مزایای عملکردی ارائه شده توسط CSC ها عمدتاً به دلیل ترشح فاکتور پاراکرین باشد. بنابراین، تحقیقات کنونی از روش‌های محاسباتی برای روشن کردن عوامل پاراکرینی که برای ترمیم قلب مهم‌تر هستند، استفاده کرده است (گری و همکاران ۲۰۱۵؛ آگاروال و همکاران ۲۰۱۷؛ شارما و همکاران ۲۰۱۷). علاوه بر این، آزمایشگاه ما و سایرین کاهش وابستگی به سن را در قابلیت ترمیمی CSC ها نشان داده‌اند (Agarwal et al. 2016؛ Sharma et al. 2017). سایر تحقیقات CSC بر روی شرطی‌سازی خارج از بدن از طریق شرایط رشد هیپوکسیک (گری و همکاران ۲۰۱۵)، دستکاری ژنتیکی (فیشر و همکاران ۲۰۰۹) و سلول درمانی ترکیبی (Avolio et al. 2015؛ Bolli et al. 2018) تمرکز کرده‌اند.

۲.۵ سلول‌های بنیادی پرتوان القایی

آزمایشگاه Yamanaka اولین بار در سال ۲۰۰۷ ایجاد سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) را نشان داد. نویسندگان این مطالعه فیبروبلاست‌های پوستی انسانی را با چهار فاکتور رونویسی کلیدی: Sox2، c-Myc، 4/Oct3 و Klf4 به صورت رتروویروسی تبدیل کردند. این "Yamanaka factors" فیبروبلاست‌های پوستی انسان را به سلول‌های بنیادی پرتوان با ویژگی‌های مشابه، از جمله بیان ژن و مورفولوژی، به ESCs تبدیل کردند (Takahashi et al. 2007). این اثر برجسته، زمینه را برای استفاده از iPSC ها در سراسر حوزه پزشکی احیاکننده، از جمله CTE فراهم کرد. از آنجایی که iPSC ها از فیبروبلاست‌های بالغ مشتق شده‌اند، نگرانی‌های ایمنی و اخلاقی مرتبط با استفاده از ESC ها را دور می‌زنند، در حالی که هنوز تطبیق‌پذیری یک منبع سلولی پرتوان را فراهم می‌کنند. iPSC ها دارای پتانسیل تمایز مشابهی با ESC ها هستند (Mauritz et al. 2008) و برای استفاده در سلول درمانی به انواع سلول‌های قلبی مختلف تمایز داده شده‌اند. Ye و همکاران iPSC ها را به ECs، CMs و سلول‌های عضله صاف (SMCs) متمایز کردند و این ترکیب سه‌گانه را با یک پیچ فیبرین در مدل خوکی MI کاشتند. CM های مشتق شده از iPSC در میوکارد میزبان ادغام می‌شوند، در حالی که ECs و SMC ها به عروق درون‌زا کمک می‌کنند که منجر به بهبود عملکرد LV می‌شود (Ye et al. 2014). همین گروه بعداً یک رویکرد پیچ سلولی سه‌گانه مشابه با ابعاد بزرگ‌تر و مرتبط‌تر از نظر بالینی و بلوغ پیشرفته‌تر iPSC-CMs از طریق کشت پویا روی یک پلت‌فرم تکان‌دهنده گزارش کردند (Gao et al. 2018). مطالعات دیگر بهبودهایی را در درمان iPSCCM و بلوغ با استفاده از داربست‌های ناهمسانگرد (Khan et al. 2015)، مواد مبتنی بر ماتریکس خارج سلولی (ECM) طبیعی مشتق شده (Wang et al. 2016؛ Fong et al. 2016) و تجمع کروی سه بعدی نشان داده‌اند. (Beauchamp و همکاران ۲۰۱۵). علیرغم وعده آنها، مسائل مربوط به iPSC ها، از جمله برنامه‌ریزی مجدد جزئی که می‌تواند منجر به تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی شود همچنان یک چالش برای ترجمه بالینی باقی مانده است و توسط تحقیقات در حال انجام بررسی می‌شود (Okano et al. 2013).

۲.۶ سلول‌های بنیادی قلبی

اولین جمعیت سلول‌های بنیادی قلبی (CSCs) در سال ۲۰۰۳ کشف شد که سلول‌های مشخص شده با کیت تیروزین کیناز از قلب پستانداران بالغ جدا شد. این سلول‌ها کلونونژیک، خود تجدید

۳ Material Considerations

در حالی که یک منبع سلولی کافی درمانی برای موفقیت استراتژی‌های CTE بسیار مهم است، یک ماده زیستی که می‌تواند به طور موثر به عنوان حامل این منبع سلولی درمانی عمل کند، به همان اندازه ضروری است. علاوه بر این، مواد بدون سلول که عملکرد سلول‌ها و بافت‌های درون‌زا را تقویت می‌کنند، ممکن است گزینه‌ای مشابه برای تکه‌های مملو از سلول باشند. به همین دلیل، تحقیقاتی که پارامترهای بهینه یک فرمول بیومواد و همچنین درمانی‌ترین ترکیب مواد و منبع سلولی را کشف می‌کند برای پیشرفت CTE بسیار مهم است. در این بخش، ملاحظات مربوط به بیومواد قلبی، از جمله منبع مواد و تکنیک ساخت، را که در ادبیات مورد بررسی قرار گرفته‌اند، مرور می‌کنیم.

۳.۱ منابع مواد

۳.۱.۱ مواد طبیعی

بیومواد طبیعی آنهایی هستند که از منابع طبیعی و بیولوژیکی به دست می‌آیند که به آنها مزایای زیادی برای استفاده در CTE می‌دهد. مهمتر از همه، به دلیل اینکه این مواد از منابع *in vivo* مشتق شده‌اند، بسیاری از سلول‌های معماری ریزمحیطی را در بافت بومی حفظ می‌کنند. نشانه‌های این ریزمحیط بیومیمتیک می‌تواند به بهبود بلوغ سلول‌های بنیادی و عملکرد درمانی کمک کند. علاوه بر این، مواد طبیعی اغلب زیست‌سازگاری بالایی دارند و این قابلیت به آنها اجازه می‌دهد از واکنش ایمنی و ترومبوز پس از کاشت جلوگیری کنند. مواد طبیعی که در کاربردهای CTE استفاده شده‌اند عبارتند از کلاژن، کیتوزان، فیبرین، آلژینات، ماتریژل، اسید هیالورونیک، ژلاتین و ECM سلول زدایی شده (Reis et al. 2016). ECM سلول زدایی شده قبلاً از هر دو منبع قلبی از جمله میوکارد (Singelyn et al. 2012؛ سیف-نراقی و همکاران ۲۰۱۳؛ دای و همکاران ۲۰۱۳) و پریکارد (Wei et al. 2008, Ratijaetele, 2006). همکاران ۲۰۱۳. همکاران ۲۰۱۴؛ واشی و همکاران ۲۰۱۵)، و همچنین از منابع غیر قلبی، از جمله زیر مخاط روده کوچک (SIS) (Tan et al. 2009؛ Okada et al. 2010) و ماتریکس مثانه مشتق شده است (Kochupura و همکاران ۲۰۰۵؛ رابینسون و همکاران ۲۰۰۵).

ماتریکس سلول زدایی شده قلب اولین بار توسط Ott و همکارانش در سال ۲۰۰۸ برداشت شد، زمانی که نویسندگان مواد شوینده شامل SDS، PBS و Triton X-100 را از طریق پرفیوژن کرومر به قلب جسد موش تحویل دادند. این فرآیند تقریباً تمام محتویات

سلولی هر قلب را حذف کرد اما محتوای ECM مانند کلاژن I و III، لامینین و فیبرونکتین و ترکیب و معماری (ساختار) فیبر ECM را حفظ کرد. علاوه بر این، محققان توانستند قلب‌های سلول‌زدایی‌شده را با سلول‌های موش‌های قلبی نوزادی پر کنند و قلب‌هایی تولید کنند که پاسخ‌های الکتریکی و انقباضی مورد انتظار را به تحریک الکتریکی نشان می‌دهند (Ott et al. 2008). سپس گروه کریستمن این اصل سلول زدایی را گسترش دادند و از آن برای پردازش محلول ECM میوکارد خوک استفاده کردند که در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد ژل می‌شود و به ECM اجازه می‌دهد تا به عنوان یک ماده تزریقی استفاده شود (Singelyn et al. 2009). اگرچه ECM سلول‌زدایی شده و سایر مواد طبیعی تقلید بهتری از ریزمحیط سلولی بومی ایجاد می‌کنند، استفاده از این مواد هنوز اغلب با چالش ضعیف بودن بیش از حد مکانیکی برای عملکرد موفقیت‌آمیز به عنوان یک وصله قلبی مواجه است. میوکارد انسان می‌تواند سفتی (stiffness) بین ۲۰ کیلو پاسکال (پایان دیاستول) تا ۵۰۰ کیلو پاسکال (پایان سیستول) داشته باشد، در حالی که بسیاری از مواد طبیعی دارای سفتی در محدوده ده‌ها Pa هستند (ریس و همکاران ۲۰۱۶). علاوه بر این، تنوع دسته به دسته مواد طبیعی تا حد زیادی به تغییرات در منابع مواد بستگی دارد. مهندسی مواد طبیعی برای تقلید بیشتر از سختی‌های *in vivo* و ایجاد روش‌های پردازش مواد سازگار برای ادامه سوق دادن این مواد به سمت استفاده بالینی مورد نیاز است.

۳.۱.۲ مواد مصنوعی

در حالی که مواد طبیعی اغلب یک ریزمحیط سلولی آماده ارائه می‌کنند که دقیقاً شبیه آنچه در داخل بدن دیده می‌شود، مواد مصنوعی بلوک‌های ساختمانی مدولار را ارائه می‌کنند که می‌توانند به روش‌های بی‌شماری برای ایجاد داربست‌هایی با خواص فیزیکی و مکانیکی واضح‌تر ترکیب شوند. علاوه بر این، استفاده از مواد مصنوعی امکان فرآیندهای ساخت مجدد را فراهم می‌کند و اغلب دارای استحکام مکانیکی کافی برای کاشت به عنوان یک پیچ است. مواد مصنوعی که معمولاً در CTE مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل پلی کاپرولاکتون (PCL)، پلی گلیسرول سربات (PGS)، پلی اورتان، پلی (L-لاکتیک) اسید (PLLA) و پلی لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) و چندین مورد دیگر هستند (ریس و همکاران ۲۰۱۶). PCL در ترکیب با CM‌های موش صحرایی نوزاد برای تشکیل پیوندهای قلبی که در آن ضربان CM حفظ می‌شد، تماس سلول به سلول رخ می‌داد و نشانگرهای اختصاصی قلب مانند کانکسین ۴۳، تروپونین قلبی I و زنجیره سنگین α -میوزین بیان

سلولی می‌شود. پرینت سه بعدی امکان ایجاد شبکه‌های متخلخل پیچیده‌ای را فراهم می‌کند که امکان تحویل موثر مواد مغذی را فراهم کرده و توزیع یکنواخت سلول‌ها را در سراسر پیچ تضمین می‌کند (مصدق و همکاران ۲۰۱۵). پرینت سه بعدی با ترکیب‌های زیادی از مواد و انواع سلول‌های مختلف که اغلب به آنها "جوهرهای زیستی" گفته می‌شود، برای کاربردهای قلبی استفاده شده است. گائو و همکاران اخیراً یک پیچ مبتنی بر ژلاتین متاکریله شده با، CM و SMC EC چاپ کردند که همگی از iPSCها متمایز شده‌اند. گائو و همکاران اخیراً یک پیچ مبتنی بر ژلاتین متاکریله شده با، CM و SMC EC چاپ کرده است که همگی از iPSCها متمایز شده‌اند. پژوهشگران برای کنترل دقیق معماری پیچ خود، از پرینت سه بعدی برانگیخته چند فوتونی استفاده کردند و طرح اولیه داربست چاپی را با توزیع فیبرونکتین در میوکارد موش ترسیم کردند (شکل ۱). این تکنیک، چاپی با وضوح کمتر از ۱ میکرومتر تولید می‌کند که تقریب بسیار دقیقی از ساختار ECM بومی ارائه می‌دهد. پس از چاپ و کاشت با سه نوع سلول، پیچ تنها پس از ۱ روز به صورت همزمان ضرب شد و عملکرد قلب، اندازه انفارکتوس و تشکیل عروق را هنگام کاشت در مدل موش MI بهبود بخشید (Gao et al. 2017). آزمایشگاه ما همچنین از متاکریلات ژلاتین به عنوان بیواینک برای پرینت سه بعدی استفاده کرد و اخیراً متاکریلات ژلاتین را با ECM قلبی مشتق شده از خوک و CSCهای نوزادی c-kit برای ایجاد یک پیچ قلبی برای نارسایی بطن راست قلب ترکیب کرده است (Bejleri et al. 2018). مطالعه اخیر دیگری از پرینت سه بعدی برای چاپ میکروکانال‌های ژلاتینی برای بهبود تمایز MSC و هم ترازای CM و ضرب همزمان استفاده کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با سرعت بیشتری در ساختارهای میکروکانال نسبت به سازه‌های بدون الگو هم تراز و کشیده شدند که منجر به بیان بالاتر پروتئین‌های اختصاصی قلبی می‌شود. CMها همچنین تراز و ضرب سنکرون بارزتری را در میکروکانال‌ها نشان دادند (Tijore et al. 2018). این مطالعات توانایی چاپ زیستی سه بعدی را برای تولید معماری‌های پیچیده و بسیار تعریف شده برای تأثیرگذاری بر رفتار و عملکرد سلول برجسته می‌کند.

۳,۲,۲/ الکتروریسی

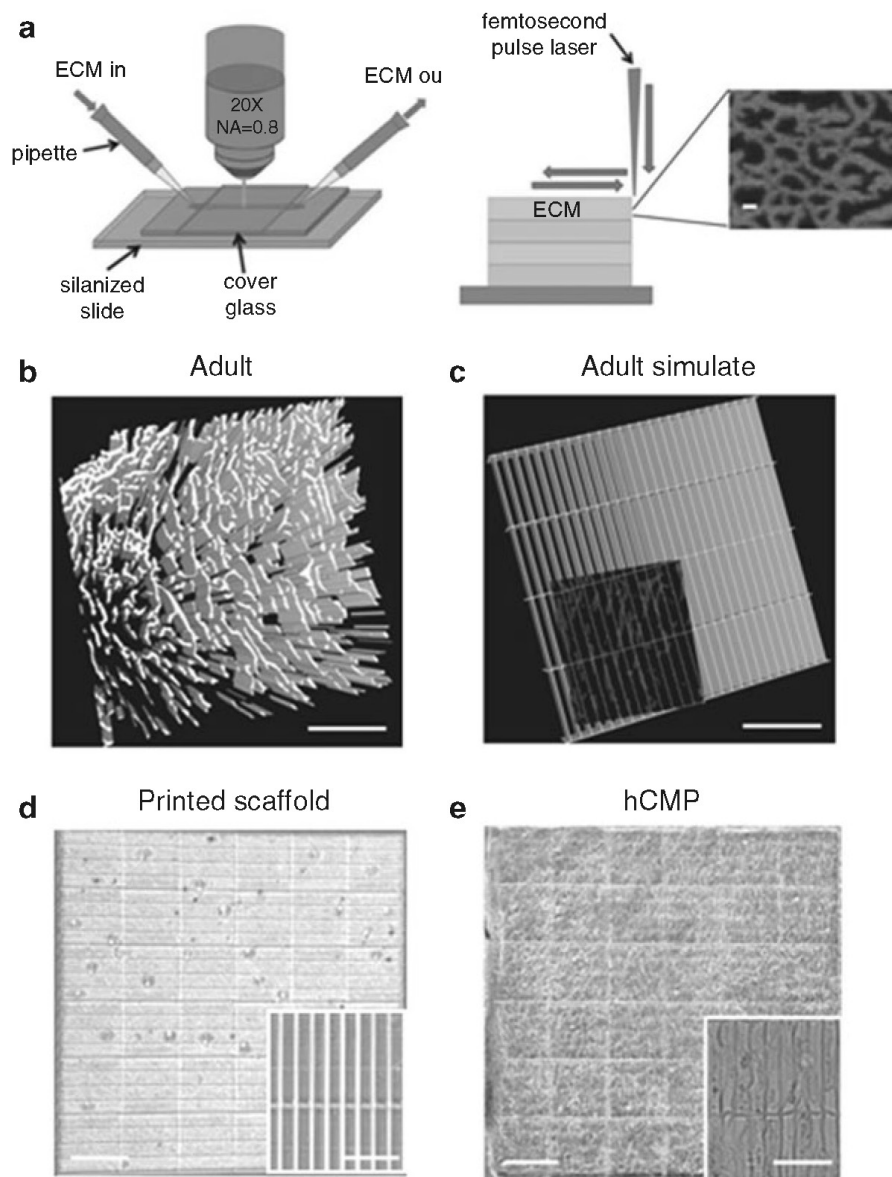
الکتروریسی یکی دیگر از فرآیندهای ساخت است که اخیراً در CTE توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در طول ساخت داربست، یک ولتاژ بالا (~30-1 kV) به سوزن یک سرنگ حاوی پلیمر انتخابی اعمال می‌شود. همانطور که پلیمر از سوزن خارج می‌شود، نیروی الکترواستاتیک در سطح قطره پلیمر و نیروی

شد، استفاده شده است. شین و همکاران ۲۰۰۴؛ ایشی و همکاران ۲۰۰۵). PCL همچنین با پلیمرهای دیگر از جمله آنهایی که از منابع مصنوعی مانند نانولوله‌های کربنی (Wickham et al. 2014) و PGS (Tallawi et al. 2016) و از منابع طبیعی مانند کیتوزان (Pok et al. 2013) و ژلاتین (Kai et al. 2011) برای تشکیل ساختارهای پیچیده‌تر ترکیب شده است. PGS یکی دیگر از پلیمرهای مصنوعی جذاب به دلیل ماهیت الاستیک آن است که آن را برای تقلید از محیط پویا مکانیکی CMهای انقباضی ایده آل می‌کند. علاوه بر این، خصوصیات مکانیکی داربست‌های PGS نشان داده است که مدول یانگ آن در مقایسه با چندین پلیمر مصنوعی دیگر بیشتر شبیه میوکارد بومی است (چن و همکاران، ۲۰۰۸). همچنین نشان داده شده است که PGS یک محیط مناسب برای انواع سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها و ESC-CMها فراهم می‌کند (چن و همکاران ۲۰۱۰). در حالی که مواد مصنوعی مزایای زیادی برای CTE دارند مشکلاتی در استفاده از آنها نیز وجود دارد که هنوز باید حل شوند. مواد مصنوعی پشتیبانی مکانیکی زیادی را فراهم می‌کنند، اما این اغلب به این معنی است که سفتی آنها می‌تواند مرتبه‌ای بزرگتر از آنچه در میوکارد بومی دیده می‌شود باشد. این ممکن است باعث عدم تطابق مکانیکی با قلب در هنگام کاشت شود و بار اضافی بر عملکرد پمپاژ قلب ایجاد کند. علاوه بر این، به دلیل ماهیت بیواینترتی بسیاری از این مواد، ممکن است نتوانند به طور کامل سیگنال‌های الکتریکی را به قلب منتشر کنند و در هنگام کاشت باعث آریتمی شوند. ادامه تحقیقات برای تنظیم مناسب خواص پلیمرهای مصنوعی و کویلیمرها برای رسیدگی به این مسائل مورد نیاز است.

۳,۲ تکنیک‌های ساخت مواد

۳,۲,۱ چاپ زیستی سه بعدی

چندین تکنیک مختلف برای ساخت بیومواد وجود دارد و هر تکنیک می‌تواند به طور قابل توجهی بر خواص مواد تأثیر بگذارد. بیوپرینتر سه بعدی، یکی از این تکنیک‌ها فرآیند رسوب لایه‌های متوالی مواد بیولوژیکی (اغلب یک ماده زیستی) است. استفاده از این تکنیک امکان کنترل دقیق هندسه لکه‌های قلبی و تعدیل ویژگی‌هایی مانند قطر رشته و اندازه منافذ را فراهم می‌کند (Murphy and Atala 2014). علاوه بر این، یکی از مشکلات مهم در مورد پیچ‌های قلبی، تحویل سلول‌های مرتبط بالینی است. پیچ‌ها ممکن است از تکثیر کم سلول‌ها یا تحویل ناکافی اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های داخل پیچ رنج ببرند که منجر به درجه بالایی از مرگ



شکل ۱ ساخت پیچ عضله قلبی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسان (hCMP) از طریق چاپ سه بعدی برانگیخته چند فوتونی (3D-MPE). (a) ماتریس خارج سلولی (ECM) و محلول اتصال عرضی مربوطه از طریق مسیر بازجویی نوری عبور داده می‌شوند، اگرچه توان لیزر و زمان ماندن برای رسوب ECM در هر مکان x, y در هر صفحه z مدوله می‌شوند. ویژگی‌های مقیاس زیر میکرونی تولید شده در داربست ECM در قسمت داخلی نمایش داده می‌شود (scale bar $1/4$ μm). ساختارهای سه بعدی را می‌توان با ترکیب چندین لایه با الگوهای ECM یکسان یا متفاوت تولید کرد. (ب) بخش‌هایی از قلب یک موش بالغ برای حضور فیبرونکتین به روش ایمونوفلورسانس رنگ‌آمیزی شدند و از طریق (c) MPE اسکن شدند. سپس، (ج) توزیع فیبرونکتین در بافت بومی در یک الگو شبیه‌سازی شد. کانال‌های شبیه‌سازی شده (green, $100 \times 15 \mu\text{m}$) با پوشش الگوی فیبرونکتین بافت بومی (red) در قسمت داخلی (نوار مقیاس $1/4$ μm) نشان داده شده‌اند. میکرومتر)

برای ایجاد تکه‌های PCL با CM موش‌های نوزادی استفاده شد (شین و همکاران ۲۰۰۴). از زمان این مطالعه اولیه، الکتروریسی به طور گسترده با مواد طبیعی و مصنوعی برای کاربردهای قلبی مورد استفاده قرار گرفته است (Kitsara et al. 2017). قابل توجه است که الکتروریسی برای ایجاد تکه‌هایی با الیاف بسیار هم‌تراز برای هم‌تراز کردن سلول‌ها، تقلید بیشتر مورفولوژی CM و سازمان‌دهی فضایی در میوکارد استفاده شده است. به عنوان مثال، CM‌های موش نوزادی که روی تکه‌های الکتروریسی شده PGS/ژلاتین هم‌تراز

کولمبیک ناشی از میدان الکتریکی اطراف بر کشش سطحی قطره غلبه می‌کند و منجر به تشکیل یک جت پلیمری می‌شود که روی یک کلکتور زمینی رسوب می‌کند (Li and Xia 2004). الکتروریسی پیچ‌های پلیمری با الیاف در مقیاس نانو و تخلخل بالا تولید می‌کند که ترکیب الیاف ECM بومی را تقلید می‌کند و امکان انتشار موثر مواد مغذی را در سراسر پیچ فراهم می‌کند (Liu et al. 2012). علاوه بر این، الکتروریسی فرآیندی بسیار تکرارپذیر، قابل تنظیم و مقرون به صرفه است. الکتروریسی اولین بار در CTE توسط Shin و همکاران