

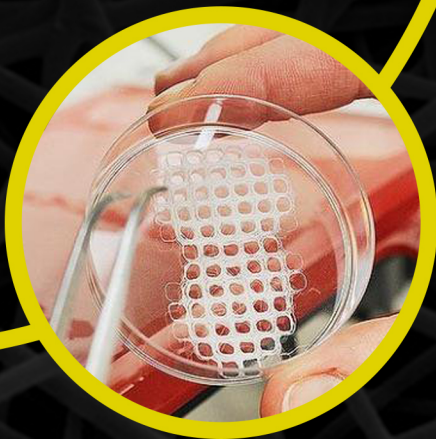
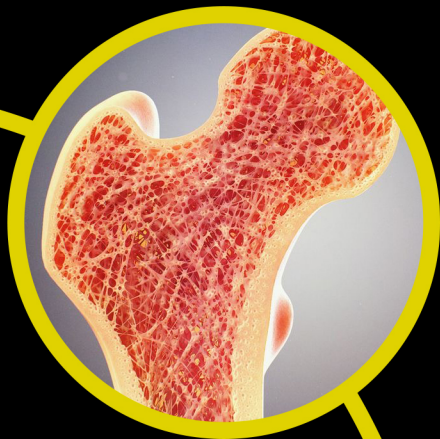
چهارمین فصلنامه علمی-دانشجویی زیست فناوری

فصلنامه شماره ۴۰ - تابستان ۱۴۰۰



مهندسی

بافت استخوان



فهرست مطالب

- ۵ ♦ سخن سردبیر
- ۶ ♦ مهندسی بافت؛ از پژوهش تا درمان
- ۸ ♦ راهبردهای رایج در درمان بافت استخوانی، بازسازی آن و مهندسی بافت استخوان
- ۹ ♦ پیوند اتوگرفت و پیوند آلوگرفت
- ۱۲ ♦ هرم مهندسی بافت استخوان
- ۱۷ ♦ نقش داربست در مهندسی بافت
- ۲۲ ♦ مواد سازنده داربست‌ها
- ۲۴ ♦ مروری بر داربست‌های طبیعی و سنتزی مورد استفاده در مهندسی بافت
- ۲۶ ♦ سلول‌های بنیادی و کاربرد در مهندسی بافت استخوان
- ۳۲ ♦ فاکتورهای رشد در مهندسی بافت استخوان
- ۳۶ ♦ چشم‌انداز مهندسی بافت استخوان



مرهند سی
یافت
استخوان



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فصلنامه علمی-دانشجویی زیست فناوری دانشگاه شهاب دانش
سال دوم - شماره ۴ - تابستان ۱۴۰۰

صاحب امتیاز:

انجمن علمی-دانشجویی مقطع کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شهاب دانش

مدیر مسئول:

سارا کمندی

سر دبیر:

سارا کمندی

هیئت تحریریه (به ترتیب حروف الفبا):

آیدا آذربایجانی - مطهره تقی پور - نگین جمشیدی - میرمحمد حسین حسینی
کیمیا دانشفر - زهرا روزگار - سید علی اصغر سرجوقیان - محدثه صادقی نیا - آتوسا قربانی
الهه قهاری - نوید قربانزاده - زهرا سادات محمودی

ویراستار:

میرمحمد حسین حسینی

استاد مشاور:

دکتر نسreen فاضلی

صفحه آرا و طراح جلد:

کوثر کمال

پوستر:

کوثر کمال

آدرس: قم، شهرک پردیسان انتهای بلوار امامت، دانشگاه شهاب دانش

رایانامه: biotech.shdu@gmail.com

سخن سردبیر:



به نام او

عقربه زمان چرخید و چرخید تا دوباره تابستانی نو را تجربه کنیم. فصلنامه علمی دانشجویی زیست فناوری ما هم در تابستان ۱۴۰۰، چهارمین شماره خود را تجربه می کند. استفاده از منابع علمی برای تهیه و تدوین فصلنامه‌ها و فعالیت ارزنده دانش پژوهان، امکان حضور در کنار شما همراهان همیشگی را فراهم می کند. پس علم نیاز بشر است و دانستن، برنامه او.

در فصلنامه حاضر، با اتکا بر توانایی و عزم راسخ هیئت تحریریه و پیشنهاد استاد عزیزمان، به موضوع مهندسی بافت استخوان پرداخته ایم. امید است توانسته باشیم گامی هرچند کوچک در جهت ارتقاء سطح علمی شما عزیزان برداشته باشیم.

با تشکر از خداوند متعال، استاد راهنمای گرانقدر، ویراستار محترم، اعضا تیم تحریریه پرتلاش، طراح گرامی و تمام کسانی که ما را در این فصلنامه یاری کردند.

امیدوارم با ارتباطی دوسویه، روز به روز بر غنای این نشریه افزوده شود و به اهداف خود نزدیک تر شویم. همچنین اگر داوطلب همکاری در شماره های آتی نشریه هستید از طریق آدرس رایانامه زیر با ما در ارتباط باشید.

biotech.shdu@gmail.com

به امید مهار کامل ویروس کرونا و ایرانی آباد ...

ارادتمند

سارا کمندی

پی نوشت: با توجه به همه گیری ویروس کرونا و عدم در اختیار قرار گرفتن نسخه چاپ شده فصلنامه در خدمت شما عزیزان، می توانید فایل نشریه را از طریق کانال تلگرام، پیج اینستاگرام و وبلاگ انجمن زیست فناوری درج شده در پشت جلد، دانلود کنید.

مهندسی بافت؛ از پژوهش تا درمان

رویای تکامل تکنولوژی در راستای بازسازی اندام‌های آسیب دیده

اگر فرض کنیم که سلول‌های زنده برای ساختن جایگزین‌های جدید بافتی مورد نیاز هستند، باید در مورد رفتار آن‌ها در دو شرایط طبیعی، یعنی رشد در مورفوژنز و ترمیم زخم مطالعه نمود. در هر دو شرایط، سلول‌ها با استفاده از اطلاعات و سیگنالینگ از پیش برنامه‌ریزی شده، ساختارهای عملکردی را ایجاد و یا از نو خلق می‌کنند.

برخی از رویکردهای مهندسی بافت به بازسازی هدفمند بافت با استفاده از موادی که به عنوان الگوهای برای رشد سلول‌های میزبان و بافت هدف عمل می‌کنند، تکیه دارد. رویکردهای دیگر به سلول‌هایی وابسته است که به عنوان بخشی از یک دستگاه مهندسی شده‌اند. در نتیجه همانطور که عملکرد رشد طبیعی و ترمیم‌کننده زخم و رفتار سلول را درک می‌کنیم، می‌توانیم از آن‌ها به نفع خود در طراحی هدفمند بافت‌های زنده استفاده کنیم. هدف از مهندسی بافت، جمع‌آوری سازه‌های عملکردی است که باعث ترمیم، نگهداری یا بهبود بافت‌های آسیب دیده می‌شود. پوست و غضروف مصنوعی نمونه‌هایی از بافت‌های مهندسی شده هستند که توسط FDA (سازمان غذا و دارو آمریکا) تایید شده‌اند. با این وجود، در حال حاضر استفاده محدودی در درمان بیماران انسانی دارند.

این رشته همچنان در حوزه‌های گوناگون در حال گسترش است و علاوه بر کاربردهای پزشکی، کاربردهای غیر درمانی شامل استفاده از بافت به عنوان حسگر زیستی برای شناسایی عوامل تهدیدکننده بیولوژیکی یا شیمیایی و تراشه‌های بافتی است که می‌تواند برای آزمایش سمیت دارویی مورد استفاده قرار گیرد. با بیانی ساده سلول‌ها عناصر سازنده بافت و بافت‌ها واحد اصلی عملکردی در بدن هستند.

به طور کلی، در سلول‌ها ماتریس خارج سلولی یا داربست، نقشی فراتر از پشتیبانی از آن‌ها ایفا می‌کند و با عملکرد ویژه در هدایت مولکول‌ها در سیگنالینگ نقش دارد. هر سیگنال می‌تواند زنجیره‌ای از پاسخ را آغاز کند که تعیین می‌کند چه اتفاقی برای سلول می‌افتد.

محققان با درک نحوه واکنش اختصاصی سلول به سیگنال‌ها، تعامل با محیط و تشکیل بافت‌ها و اندام‌ها، قادر به دست‌کاری این فرایندها در راستای اصلاح بافت‌های آسیب دیده و حتی ایجاد سلول‌های جدید هستند.

این فرآیند اغلب با ساخت داربست از مجموعه گسترده‌ای از منابع، از پروتئین تا پلاستیک آغاز می‌شود.

اولین بار در سال ۱۹۰۰ الکسی کارل واژه مهندسی بافت را مطرح نمود. او به همراه لیندبرگ در انستیتوی مطالعاتی در نیویورک با هدف نگهداری بافت‌های جدید در شرایط آزمایشگاهی و جایگزینی آن‌ها در بدن موجود زنده آزمایش‌هایی را آغاز نمودند. در اوایل دهه ۱۹۷۰ یک جراح ارتوپدی اطفال در بیمارستان کودکان، چندین آزمایش را برای تولید غضروف جدید با استفاده از کندروسیت‌هایی که بر روی اسپیکول‌های استخوان کاشته و به موش‌ها تزریق شده‌است، انجام داد. آزمایش او اگرچه ناموفق بود اما وی به درستی نتیجه گرفت که با حضور مواد زیست سازگار، تولید بافت جدید به‌وسیله کشت سلول‌های زنده بر روی داربست‌هایی که به طور مناسب پیکربندی شده‌اند، امکان پذیر است.

چندین سال بعد، دکتر بورک و یاناس از بیمارستان عمومی ماساچوست و MIT برای تولید یک جایگزین پوست مهندسی شده با استفاده از یک ماتریس کلژن برای حمایت از رشد فیبروبلاست‌های پوستی، در فاز تحقیقاتی و بالینی همکاری کردند. از آن پس به تدریج مهندسی بافت به عنوان یک زمینه یا شاخه جدیدی از علم شروع به گسترش نمود.

دوره طلایی تولد این تکنولوژی در حال تکامل، در اواسط دهه ۱۹۸۰ بود که دکتر جوزف واکانتی از بیمارستان کودکان با ایده‌ای برای طراحی آینده‌نگر داربست‌های مناسب برای تحویل سلول در مقابل کاشت سلول‌ها بر روی داربست‌های موجود در طبیعت با خواص فیزیکی و شیمیایی که امکان دست‌کاری در آن‌ها وجود ندارد و سبب ارائه نتایج غیرقابل پیش‌بینی می‌شوند، به دکتر رابرت لانگر از MIT مراجعه کرد.

دکتر واکانتی مطالعات گسترده‌ای را برای تولید معادلات بافتی عملکردی با استفاده از یک شبکه شاخه‌ای از پلیمرهای زیست‌سازگار/زیست‌تخریب‌پذیر مصنوعی که به عنوان داربست‌های دارای سلول‌های زنده تنظیم شده‌اند، طراحی و اجرا کرد. اگرچه مستندترین نسخه توصیف‌کننده این رشته نوین ممکن است مقاله منتشر شده توسط نشریه Science توسط لانگر و واکانتی باشد. یکی از نمونه‌های کاربرد مهندسی بافت استخوان، بر روی موش واکانتی است. این موش آزمایشگاهی در پشتش، چیزی شبیه به گوش انسان رشد کرده بود.

آن گوش در واقع یک ساختار غضروفی گوش مانند بود که با کاشتن سلول‌های غضروفی در یک داربست زیست-تجدیدپذیر گوش شکل زیر پوست موش رشد کرده بود.

موش گوش پشت توسط دکتر چارلز واکانتی و همکارش در دانشگاه ماساچوست به وجود آمد. آن‌ها از غضروف زانوی گاو استفاده کردند و آن را در داربست زیست تجدید پذیری که شکلی شبیه گوش انسان داشت قرار دادند. برای آنکه سلول‌های غضروفی گاو بتواند رشد کند، از پای موش به عنوان میزبان استفاده کردند. چون سیستم ایمنی بدن موش، بافت بیگانه را پس می‌زند، در نتیجه از موشی استفاده کردند که دارای جهشی خاص بود و سیستم ایمنی ضعیفی داشت. با گذشت زمان داربست جذب و تجزیه شده، غضروف در این هنگام پایداری ساختاری کافی برای حفظ شکل خود را دارد.

یکی از کاربردهای موش گوش پشت:

سین جی. مک کرمارک (Sean G. McCormack) با یک بیماری نادر به نام «سندرم لهستان» بدنیا آمده بود که مانع شکل‌گیری استخوان در نیمه چپ قفسه سینه اش می‌شد. دکتر چارلز واکانتی و برادرش با همدیگر تلاش کردند که از تکنولوژی مشابه در تجربه موش گوش پشت برای ایجاد غضروف دنده‌ها استفاده کنند. پس از گذشت یک سال قفسه سینه شکل گرفت و این تجربه برای آنها موفقیت آمیز بود.

در ایران نیز در چند سال اخیر با بکارگیری مراکز تحقیقاتی و پرورش نیروهای مستعد در این حوزه نوپا پیشرفت‌های گسترده‌ای در این زمینه حاصل شده است که می‌تواند گامی تحولی برای حوزه سلامت باشد.

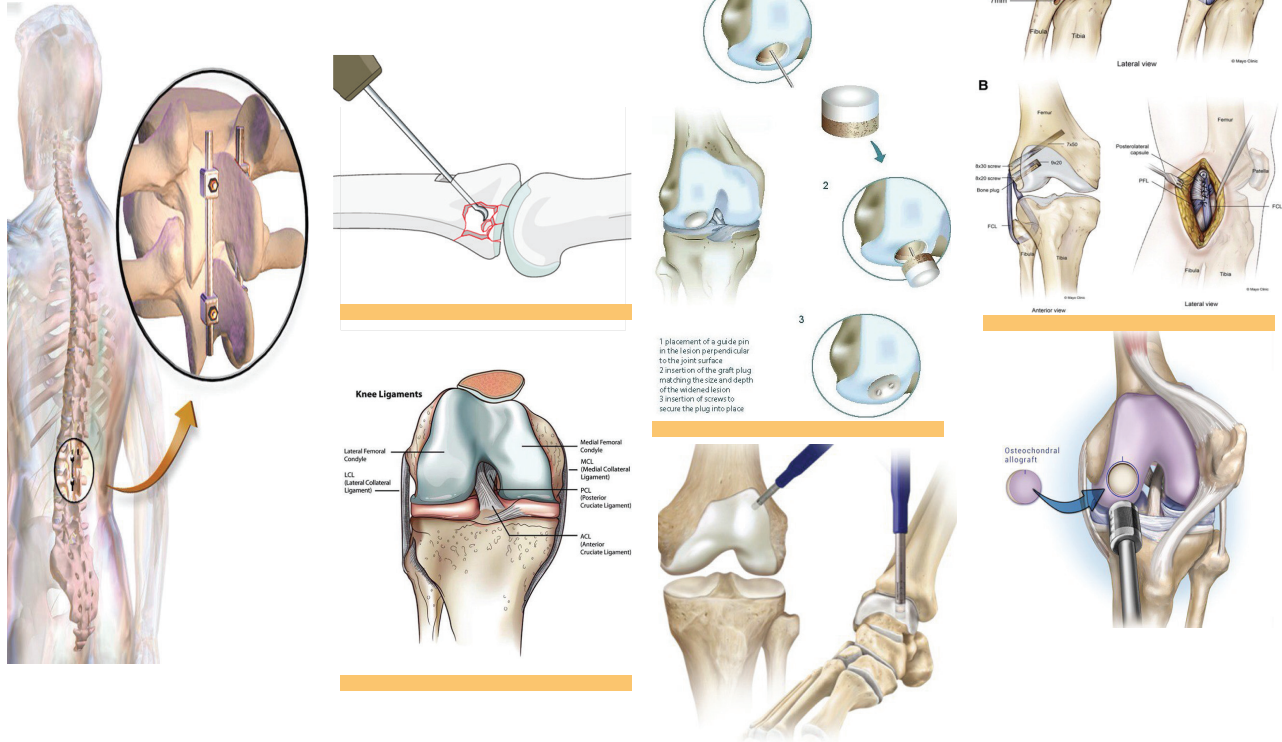
گردآورنده: سید علی اصغر سرجوقیان

asarjoughian1997@gmail.com

منابع:

1. Vacanti, J. P. and C. A. Vacanti (2014). The History and Scope of Tissue Engineering. Principles of Tissue Engineering: 8-3.
2. Vacanti, C. (2006). «The history of tissue engineering.» Journal of Cellular and Molecular Medicine 576-569 (3):1.
3. Cao, Yilin; Vacanti, Joseph; Paige, Keith; Upton, Joseph; Vacanti, Charles A. Transplantation of Chondrocytes Utilizing a Polymer Cell Construct to Produce Tissue-Engineered Cartilage in the Shape of a Human Ear. Plastic & Reconstructive Surgery (100) (1997).
4. Famous pictures: The magazine New York Times (1999)

راهنماهای رایج در درمان بافت استخوانی، بازسازی آن و مهندسی بافت استخوان



عفونت و ... را برای بیمار به همراه دارند.

اما امروزه مهندسی بافت رویکرد جدیدی را برای ترمیم و جایگزینی اندام آسیب دیده ارائه داده است. در حقیقت مهندسی بافت، ترکیبی از علوم مهندسی و بیولوژی می باشد. در مهندسی بافت سه بخش داربست، فاکتورهای رشد و سلول های بنیادی (سلول های استئوزن در مهندسی بافت استخوان) نقش کلیدی را ایفا می کنند.

داربست ها جایگزین استخوان آسیب دیده می شوند و در واقع نقش حفاظتی برای رشد سلول ها و شکل گیری بافت آسیب دیده دارند.

ساختار آن ممکن است سبب به وجود آمدن زخم، ضایعه و یا بیماری شود. در پی این عوامل حتی ممکن است تعادل بدن و مکانیسم طبیعی بدن فرد را دچار اختلال کند. بیشتر این آسیب های استخوانی به وجود آمده در بدن افراد به طور طبیعی و خودبه خودی التیام می یابند؛ ولی ممکن است در برخی موارد مانند تومور، عفونت محل ضایعه، جوش خوردن نابجای استخوان و از بین رفتن کامل استخوان به طور خودبه خودی التیام پیدا نکنند. در چنین مواردی از روش های مختلفی مانند پیوند استخوان استفاده می شود.

از درمان های معمول و رایج می توان به استفاده از روش های تهاجمی اشاره کرد؛ از جمله، جایگزینی پیچ و ایمپلنت های فلزی برای ثابت نگه داشتن استخوان می باشد. اگرچه ایمپلنت های فلزی استحکام، سختی و مقاومت خوبی دارند اما عوارض جانبی زیادی از قبیل: درد شدید،

به طور کلی مهندسی بافت علم طراحی و تولید بافت های جدید برای ترمیم اندام های آسیب دیده بدن است که این پدیده سبب جایگزین قسمت های از دست رفته ای است که به عوامل مختلف آسیب دیده یا از بین رفته است.

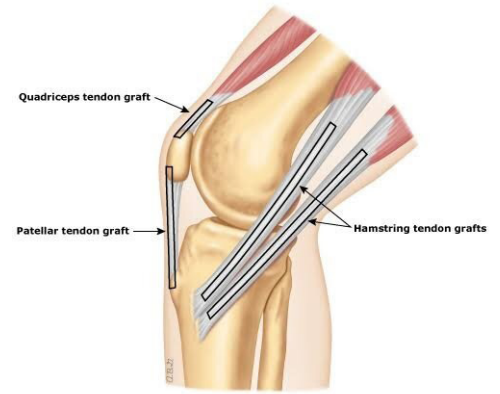
استخوان بافتی است که از اندام های داخلی بدن در برابر آسیب های مکانیکی محافظت می کند و علاوه بر نقش حفاظتی خود، با ماهیچه های اسکلتی نیز در جهت حرکت بدن همکاری می کند. اگر بر اثر تصادف، بیماری یا هر عامل دیگری بافت استخوان آسیب ببیند، بازسازی آن یکی از چالش هایی است که پزشکان و بیماران با آن روبرو هستند و محققان در تلاش اند تا راهکارهایی را برای بازسازی و ترمیم ضایعات استخوانی ارائه دهند.

از آن جایی که بافت استخوانی بدن در انجام اعمال مهمی نقش دارد ایجاد یا به وجود آمدن هر تغییر در

سلول‌های استئوژن مانند استئوبلاست‌ها منجر به تولید و تکثیر سلول‌های جدید و ایجاد استخوان جدید می‌شوند و همچنین فاکتورهای رشد مانند: پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان (BMPs^۱) در فرستادن سیگنال به سلول‌ها نقش دارند. فاکتورهای رشد با قرارگیری بر روی داربست‌ها باعث تحریک استخوان‌سازی می‌شوند. در حقیقت فاکتورهای رشد پروتئین‌هایی هستند که باعث افزایش تکثیر و تمایز سلولی می‌شوند. به‌طور کلی این سه جز با همکاری یکدیگر روند استخوان‌سازی را تسریع می‌کنند.

مهندسی بافت اگرچه به عنوان راه حلی مناسب برای جایگزینی روش‌های درمانی مطرح است؛ اما به‌طور کلینیکی درمان قطعی برای ضایعات استخوانی نتوانسته ارائه دهد و همچنان به عنوان یک مبحث چالشی بین محققان باقی مانده است.

دو روش رایج برای ترمیم و بازسازی بافت استخوان وجود دارد که شامل **اتوگرفت** و **آلوگرفت** است.



پیوند اتوگرفت

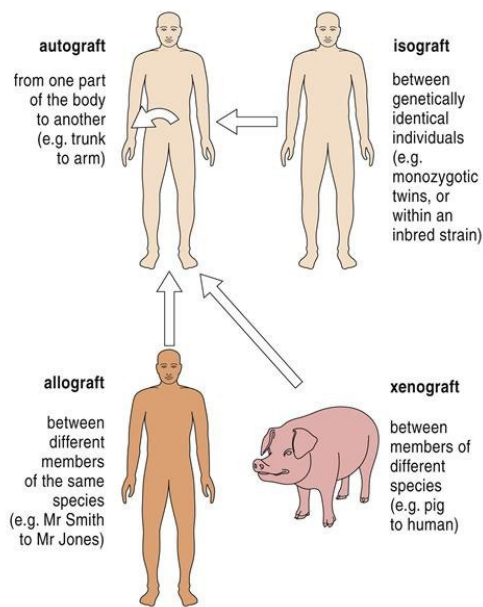
به پیوندی گفته می‌شود که عضو یا بافت از یک ناحیه بدن بیمار به ناحیه آسیب دیده پیوند زده می‌شود. احتمال موفقیت در این نوع پیوند که از بدن خود شخص گرفته می‌شود، بیشتر است، ریسک رد پیوند از طرف سیستم ایمنی بدن کاهش می‌یابد و از نظر اقتصادی برای بیمار مقرون به صرفه تر است و هزینه‌های کمتری به نسبت پیوند آلوگرفت دارد؛ ولی از طرف دیگر احتمال خطر مرگ برای شخص به نسبت پیوند آلوگرفت بیشتر است و یکی از محدودیت‌هایی که در این نوع پیوند وجود دارد در کمیت و کیفیت آن است، به طوری که محدودیت محل پیوند وجود دارد.

پیوند آلوگرفت

به پیوندی گفته می‌شود که عضو یا بافت بین دو جاندار از یک گونه واحد که از نظر ژنتیکی با هم یکسان نیستند، انجام شود و بیشتر پیوندها از همین نوع است. در این نوع پیوند که از شخص دیگری گرفته می‌شود، جراحان معتقدند که ممکن است این نوع پیوند قدرت کمتری از پیوندهایی که از خود شخص گرفته می‌شود، داشته باشد. در این نوع از پیوند، عضو یا بافت را می‌توان از بانک‌های نگهداری کننده بافت هم تهیه کرد. از مزیت‌های آن می‌توان به در دسترس بودن و عدم محدودیت دستیابی به یک محدوده خاص از بدن شخص، زمان کوتاه انجام پیوند، بهبودی

سریع، احتمال آسیب کمتر به بیمار و درد کمتر اشاره کرد. از معایب آن نیز می‌توان به: هزینه بالا، انتقال بیماری، تاخیر در شکل‌گیری پیوند یا به اصطلاح دیرجوش خوردن عضو پیوندی و احتمال رد پیوند از طرف سیستم ایمنی بدن اشاره کرد.

اتوگرفت^۲ اغلب حاوی سلول‌های استئوژنیک^۳ و پروتئین ماتریکس استخوانی^۴ می‌باشد و شرایط رشد کافی را برای سیستم اسکلتی فراهم می‌سازد. وجود برخی محدودیت‌ها اعم از محدود بودن منابع روش اتوگرفت و از طرفی روش‌های برداشتن استخوان از فرد بیمار با خطر آلودگی همراه است. همچنین استفاده از ایمپلنت‌های فلزی در ترمیم ضایعات استخوانی این احتمال را ایجاد می‌کند که سبب ایجاد سرطان شود زیرا در این روش رها شدن یون‌های مضر و تجمع و گردهم آمدن این یون‌ها در قسمت‌ها و اعضای مختلف بدن می‌تواند دلیل ایجاد سرطان شود. به همین خاطر می‌توان از آلوگرفت استفاده کرد. آلوگرفت دارای نقش استخوان‌آور^۵ است. مهم ترین مزیت این روش امکان تهیه در شکل و اندازه متفاوت است و توسط این روش می‌توان نواقص استخوانی را به مقدار کافی و خوب پوشش داد.



۱. Bone Morphogenetic Proteins

۲. Autograft

۳. Osteogenic Cells

۴. Protein Matrix of Bone

۵. Osteoinductive

۱) صدیقی، ع. ثابتیان، ا. سلطان محمدلو، فرزین. «مقایسه ی تاثیر آلوگرافت و اتوگرافت روی جوش خوردن شکستگی های خورد شده دیافیز استخوان های بلند»، مجله ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۱، صفحات ۳۹-۳۴، ۱۳۹۴

۲) شاه‌رضایی، م. لشگری، م. درمنش، ب. حافظی، م. صاحب‌الزمانی، م. «شیوه های نوین ترمیم ضایعات ارتوپدی با رویکرد سلول‌های بنیادی در مهندسی بافت استخوان»، مجله‌ی علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، شماره ۱، صفحات ۶۶ تا ۷۵، بهار ۱۳۹۲

۳) معتمدیان، سعیدرضا. خسرویانی، کیخسرو. قلی‌پور، فرشاد. جهانی، هدی. شه‌میر، نصرت. «مهندسی بافت استخوانی فک و صورت و جمجمه: مروری بر فاکتورهای رشد» مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام دوره بیستم، شماره ۴، ۱۳۹۱.

۴) Li, Z. Du, T. Ruan, C. Niu, X. "Bioinspired mineralized collagen scaffolds for bone tissue engineering", Bioactive Materials. Vol. 2021 ,1511-1491 ,6.

۵) Vieira, S. Vial, S. Reis, RL. Oliveira, J.M. "Nanoparticles for bone tissue engineering", Biotechnology Progress. Vol. ,611-590 ,33 2017.

۶) McGovern, J.A. Griffin, M. Hutmacher, DW. "Animal models for bone tissue engineering and modelling disease", Disease Models & Mechanisms. Vol. 11, dmm2018 ,033084.

۷) Nikolaou, V.S. Giannoudis, P.V. "History of osteochondral allograft transplantation", Injury. Vol. 2017 ,1286-1283 ,48.

۸) Kan, S.L. Yuan, Z.F. Ning, G.Z. Yang, B. Li, H.L. Sun, J.C. Feng, S.Q. "Autograft versus allograft in anterior cruciate ligament reconstruction: A meta-analysis with trial sequential analysis", Medicine (Baltimore). Vol. 38) ,95): e2016 ,4936.

گردآورندگان: الهه قهاری - آیدا آذربایجانی

Qhaharielahe@gmail.com

aydaazarbayjani2001@gmail.com

The Autologous transplant process

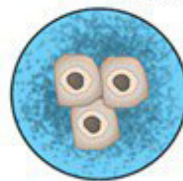
1. Collection

Stem cells are collected from the patient's bone marrow or blood.



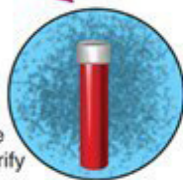
5. Reinfusion

The collected stem cells are reinfused into the patient.



2. Processing

Blood or bone marrow is processed in the laboratory to purify and concentrate the stem cells.



3. Cryopreservation

Blood or bone marrow is frozen to preserve it.

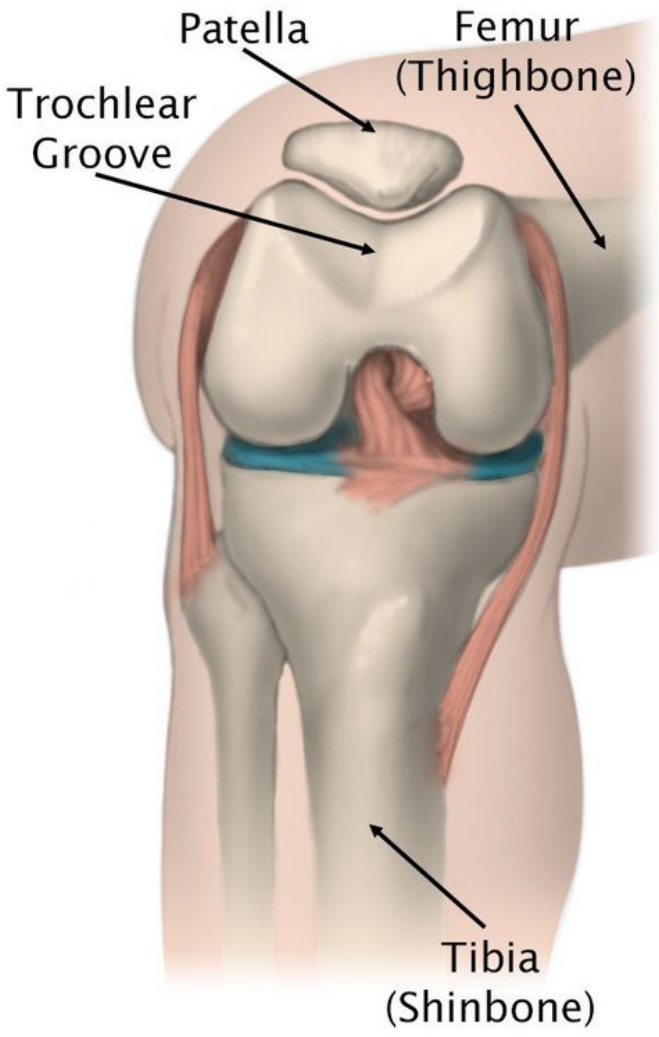


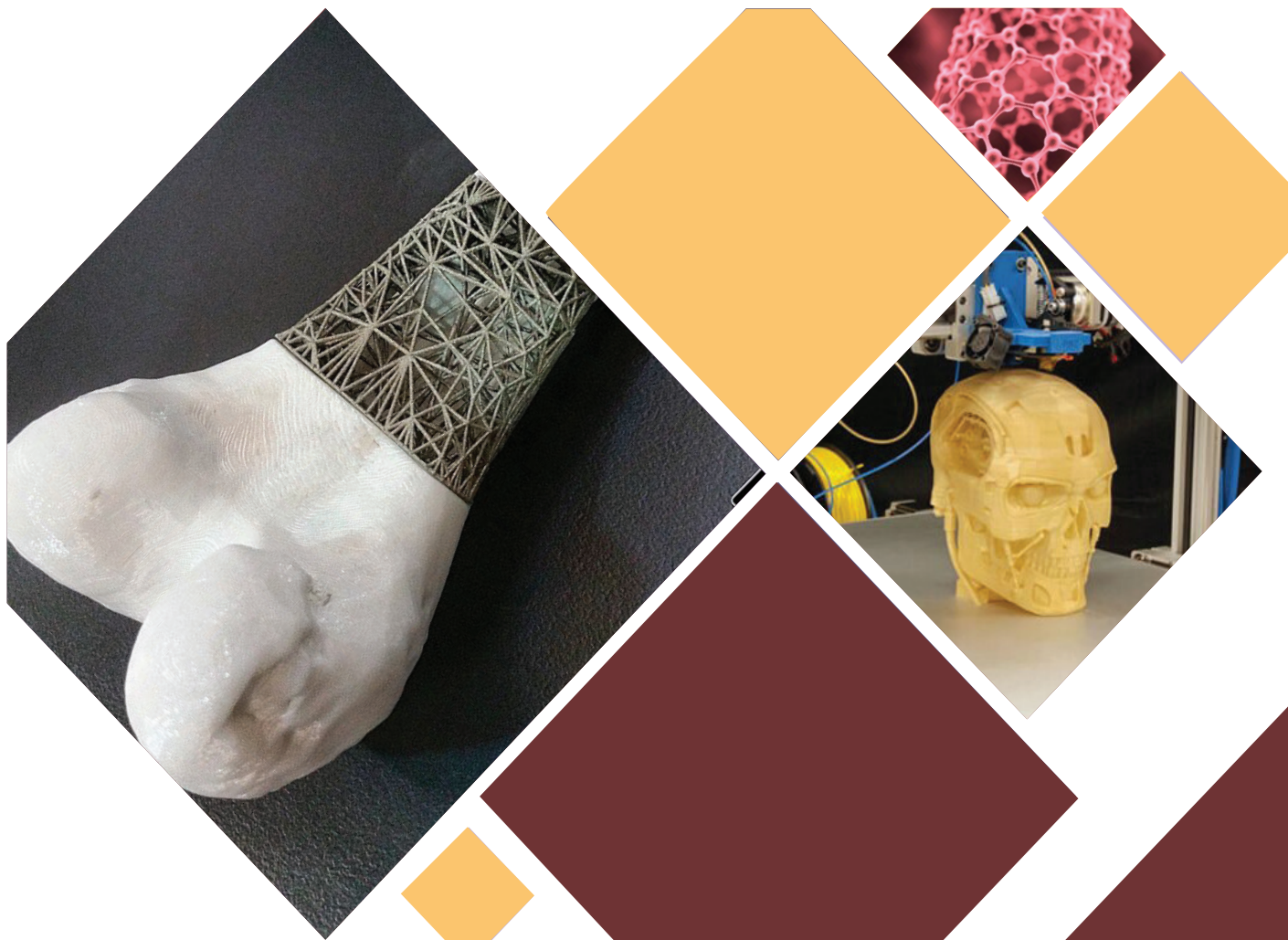
4. Chemotherapy

High dose chemotherapy and/or radiation therapy is given to the patient.



Source: Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff: The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 3rd Edition
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



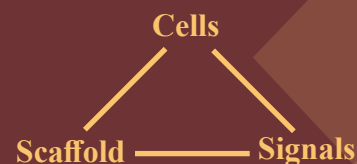


هرم مهندسی بافت استخوان

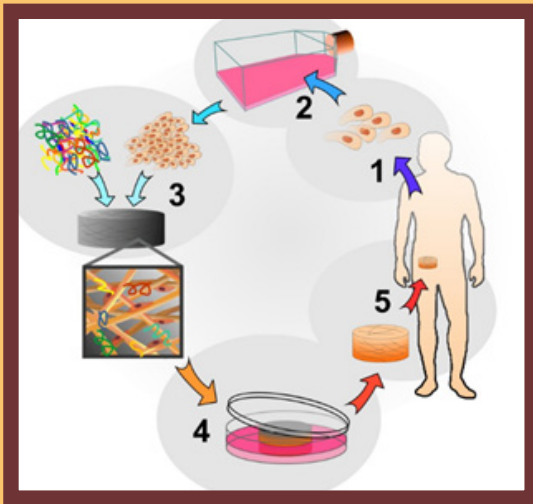
مهندسی بافت استخوان که ترکیبی از مواد مهندسی شده، تکنولوژی‌های زیست پزشکی و سلول‌های بنیادی تجدیدپذیر است، یک رویکرد جالب برای درمان شکستگی‌های استخوان، پوکی استخوان و ناهنجاری‌های استخوانی می‌باشد. استراتژی مهندسی بافت، تولید یک بافت استخوان کاربردی در محیط *invitro* است. اخیراً ترکیبی از بیومتریال‌های نسل سوم، سلول‌ها و فاکتورهای زیست‌فعال، جهت تقلید کردن معماری و محیط مخصوص بافت استخوان استفاده می‌شود. از بین سه عنصر اصلی مهندسی بافت یعنی منبع سلولی، فاکتور رشد و داربست، عنصر آخر به شدت روی انتقالات توده اثر می‌گذارد و از چسبندگی، رشد و تکثیر سلولی حمایت می‌کند.

بطور کلی برای ترمیم بافت و ارگان‌های آسیب‌دیده، مهندسی بافت در حال حاضر از سازه‌های پشتیبانی مصنوعی، به نام داربست استفاده می‌کند که به‌عنوان حامل کشت سلول‌ها عمل می‌کند و رشد آن‌ها را کنترل می‌کند. داربست‌ها به‌عنوان ساختارهای متخلخل از اشکال از پیش تعیین‌شده، ساخته می‌شوند. خواص ساختاری آن‌ها شامل هندسه خارجی، تخلخل، منافذ داخلی بهم پیوسته، اندازه منافذ و سطح محیط می‌باشد. داربست‌ها با سلول‌های مناسب (بسته به نوع بافت) در *invitro* کشت می‌شوند و سپس در *invivo* داخل مکان آسیب دیده قرار می‌گیرند که بعد از تشکیل بافت یا ارگان، داربست تخریب می‌شود.

این مثلث برای اولین بار توسط پروفیسور لنگر و کنتی ارائه شد. سه راس این مثلث شامل سلول، ماتریکس خارج سلولی و اجزا القاکننده و تسریع‌کننده تشکیل بافت می‌باشد. این سه راس در دیدگاه سنتی به صورت: داربست، سلول‌ها و فاکتور رشد معرفی شده‌اند.



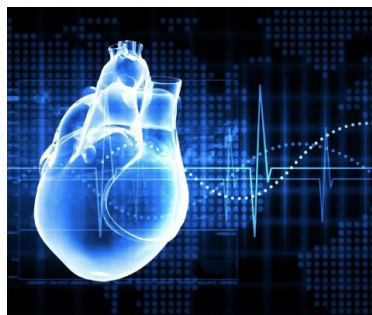
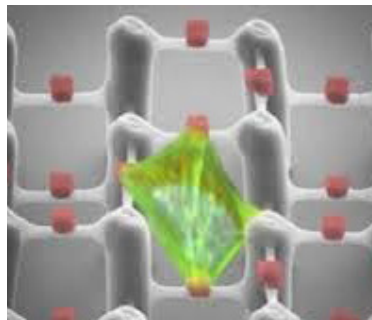
شایان ذکر است که در سال‌های اخیر مهندسی بافت در کیفیت و طول زندگی انسان اثرات مفیدی ایجاد کرده است. مهندسی بافت یک حوزه علمی است که مبتنی بر نیاز به ترمیم، جایگزینی یا نوسازی بافت‌های نرم و سخت می‌باشد. این بافت‌ها یا آسیب دیده‌اند یا عملکرد آن‌ها از بین رفته است و یا به دلیل تروما و مسائل پاتولوژیکی خاموش شده‌اند.



مراحل مهندسی بافت: ابتدا داربست به شکل مورد نیاز ساخته می‌شود. سپس سلول‌های مربوط به بافت هدف (مثلا فیبروبلاست برای پوست) به تعداد کافی روی آن کشت داده می‌شوند. کشت سلول در یک سرم بیولوژیکی (محیط کشت) که حاوی مواد مغذی لازم برای رشد و حیات سلول است انجام می‌گیرد. حضور فاکتورهای رشد در محیط کشت برای دریافت یک پاسخ مناسب از سلول‌ها و کمک به رفتار بهتر آن‌ها ضروری است. پس از گذشت زمان کافی، سلول‌ها در تمام فضای داربست جاسازی شده و یک سازه سه‌بعدی محتوی سلول به دست می‌آید که آماده کاشت در بدن می‌باشد. این کامپوزیت داربست-سلول توسط جراح در ناحیه‌ای از بدن که دچار ضایعه شده است کاشته (implant) شده و فضای آسیب دیده را پر می‌کند. با رگ‌زایی (vascularization) و نفوذ مویرگ‌های اطراف به داخل داربست، مواد غذایی و اکسیژن به سلول‌ها رسانده می‌شود و مواد زائد حاصل از متابولیسم آن‌ها دفع می‌شود و به این ترتیب با گذشت زمان سلول‌ها شروع به سنتز^۱ ECM طبیعی خود و ساخت بافت جدید می‌کنند و داربست نیز هم‌زمان با تشکیل بافت جدید به مرور زمان تخریب می‌شود، تا اینکه با شکل‌گیری کامل بافت، به کلی از بین می‌رود. در نهایت بافت جدید با بافت طبیعی مجاور خود در هم آمیخته شده و کاملاً یکپارچه می‌گردد.

نقش کلی داربست در ساخت و سازهای مهندسی بافت

بیوشیمیایی و سایر خصوصیات بیولوژیکی مورد نیاز باشد. داربست‌ها به تمام سلول‌ها کمک می‌کنند تا الزامات درمان بافت استخوانی را ادغام و برآورده کنند. این داربست با استفاده از فناوری‌های AM^۲ (چاپ سه بعدی) متناسب با شکل و اندازه مورد نیاز فرد ایجاد می‌شود. این کار با انجام چالش بازسازی و رشد بافت جدید برای کاربردهای پزشکی، به درمان موفقیت آمیز بیماری/شکستگی کمک می‌کند. اخیراً، رویکردهای استفاده شده در TERM (مهندسی بافت (TE^۳) و پزشکی احیا کننده) عمدتاً به داربست‌های متخلخل سه‌بعدی و هیدروژل‌ها متعهد شده‌اند؛ در نتیجه ساختارهای پایدار مکانیکی با نرخ تخریب کنترل شده و تخلخل برای انتقال گازها، مواد مغذی و عوامل تنظیم‌کننده ایجاد می‌شوند.



داربست، یکی از اجزای اصلی در رویکرد مهندسی بافت است. این جز به عنوان یک وسیله حمل‌ونقل و ایجاد ثبات مکانیکی استفاده می‌شود. داربست‌ها برای تاثیر بر رشد و تمایز سلولی به جمعیت‌های سلولی برای بازسازی بافت و استفاده اضافی از فاکتورهای رشد، نیاز دارند. وظیفه اصلی داربست پشتیبانی، عدم حرکت سلول‌ها و کنترل مواد انتقال دهنده به دلیل تخلخل مواد است. علاوه بر این، استفاده از داربست امکان حفظ فضا و تثبیت زخم را در داخل بدن فراهم می‌کند که برای بازسازی موفقیت آمیز لازم است. داربست‌ها عمدتاً برای ایجاد ساختاری مانند استخوان پایدار فیزیکی و مکانیکی استفاده می‌شوند. در پزشکی بالینی، این توانایی در بازسازی اعضای بدن با عملکرد طبیعی نقش دارد که اجازه می‌دهد پیوند و مهاجرت سلول برای حفظ

۱. ECM: Extra cellular matrix

۲. AM: Additive manufacturing; also known as 3D printing

۳. TE: Tissue engineering

سلول‌ها

سلول‌ها در موجودات زنده عناصر اصلی سازنده‌ای هستند که ساختار بدن را فراهم می‌کنند و به انجام عملکردهای تخصصی کمک می‌کنند. سلول‌ها عملکردهای مختلفی را انجام می‌دهند و به بدن فرم می‌دهند. مطابق مشخصات، چاپ سه بعدی برای کمک به رشد سلول‌های محلی ارائه می‌شود.

سلول‌های استخوانی

استخوان به طور مداوم توسط سلول‌هایی با عملکردهای بسیار خاص، یعنی استئوسیت‌ها، استئوکلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و سلول‌های پوشش استخوان، بازسازی می‌شود. بازسازی استخوان در طول زندگی با اطمینان از تعادل بین تحلیل استخوان و تشکیل استخوان جدید اتفاق می‌افتد. علاوه بر اصلاح آسیب‌های میکرو، جلوگیری از تجمع استخوان قدیمی و شکننده‌تر و حفظ هموستاز کلسیم در پلاسم؛ بازسازی استخوان همچنین ساختار آن را متناسب با نیازهای مکانیکی جدید تنظیم می‌کند و با تنش خارجی سازگار می‌شود. استئوکلاست‌ها با تمایز از سلول‌های خون‌ساز از نژاد مونوسیت/ماکروفاژ، سلول‌های غول‌پیکر چند هسته‌ای هستند. بلوغ و عملکرد آن‌ها به شدت تحت تاثیر فعالیت تحریک سلول‌های استئوسیتیک است. در مرحله اول بازسازی، استئوکلاست‌ها ترکیبات معدنی و آلی استخوان قدیمی را هضم می‌کنند. جذب مجدد جمعیت توسط سلول‌های مزانشیمی دنبال می‌شود. سرانجام، استخوان جذب شده با بافت جدیدی که توسط استئوبلاست‌ها رسوب می‌کند جایگزین می‌شود.

در حقیقت، ترشح اجزای آلی و غیر آلی ECM (ماتریکس خارج سلولی) استخوان و سایر پروتئین‌های مهم عملکردی، استئوبلاست‌ها سلول‌های سازنده استخوان هستند. استئوبلاست‌ها از سلول‌های استرومایی مزانشیمی چندتوان (سلول‌های بنیادی مزانشیمی) ساخته می‌شوند، کلژن نوع ۱، گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان‌ها، پروتئین‌های کربوکسیله ۷،

سیالوپروتئین

استخوان^(۱) (BSP)، استئونکتین،استئوپونتین^(۲) (OPN) و استئوکلسین(OCN^(۳)) را سنتز می‌کنند. علاوه بر چندین فاکتوررشد، از جمله تبدیل فاکتور رشد $TGF-\beta$ (TGF- β)، انسولین

مانند فاکتور رشد IGF-I و IGF-II و IGF-II (IGF-I)، استئوبلاست‌ها

همچنین پروتئین‌های مورفونیک استخوان^(۴) (BMPs) و آلكالین فسفاتاز(ALP^(۵)) تولید می‌کنند. ماتریس استخوانی آلی تازه تشکیل شده‌ای که هنوز آهکی

نشده است، استئوئید نامیده می‌شود.

استئوسیت‌ها که فراوان‌ترین نوع سلول در استخوان هستند، استئوبلاست‌هایی هستند که از

نظر انتهای تمایز یافته و دارای نقش‌های چند منظوره هستند، از جمله (۱) تنظیم فعالیت استئوبلاست

و استئوکلاست، (۲) تنظیم غدد درون‌ریز هموستاز فسفات، (۳) سنجش سویه‌های مکانیکی محلی و (۴)

سیگنالینگ سلولی. استئوسیت‌ها که درون لاکون‌ها^(۶) قرار دارند و درون ماتریکس معدنی قرار دارند، با ارسالپیش‌بینی دندریتیک از طریق تونل‌های کوچکی به نام کانالیکولی^(۷) (canaliculi) به عروق و سطح استخوان متصل

می‌شوند. سرانجام، استئوبلاست‌ها همچنین می‌توانند به سلول‌های ساکن روی سطح استخوان تبدیل شوند (معروف به

سلول‌های پوشاننده استخوان) که وظیفه هدایت جذب مواد معدنی و انتشار آن‌ها در سطح مشترک با سایر بافت‌ها را

دارد.

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد مختلفی مانند فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و پروتئین‌های مورفونیک استخوان

نیز در مهندسی بافت استخوان مورد نیاز است. داربست چاپ سه‌بعدی اثر جانبی را به حداقل می‌رساند.

درون ماتریکس استخوان، فاکتورهای رشد وجود دارد که بر متابولیسم استخوان تاثیر می‌گذارد. خانواده‌های اصلی

درگیر، فاکتور رشد β (TGF β)، خانواده (BMPs و TGF β) و خانواده فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF^(۸)) هستند.

۱. bone sialoprotein

۲. osteopontin

۳. osteocalcin

۴. bone morphogenic proteins

۵. alkaline phosphatase

۶. هر سلول استخوانی در یک محفظه کوچک به نام حفره (لاکونا) قرار دارد. این حفره‌ها از طریق راهچه‌های باریکی به مجرای هاورسی متصل هستند و از آن طریق اکسیژن و مواد غذایی را به استخوان‌بافته‌ها می‌رسانند.

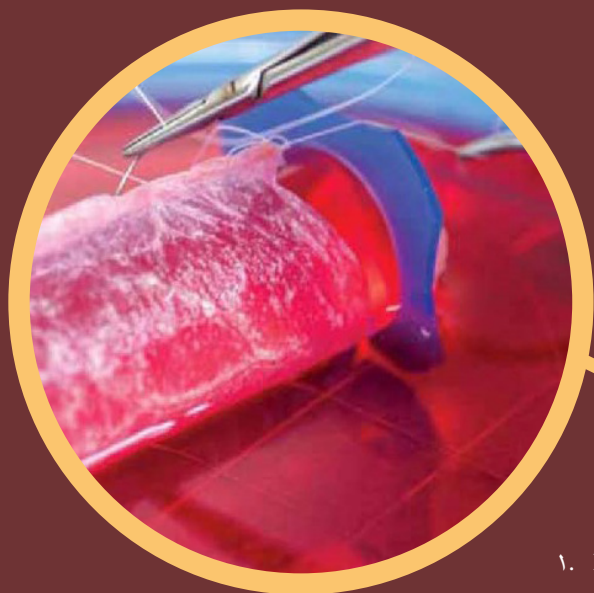
۷. در آناتومی، کانالیکولوس یک مجرای استخوانی کوچک یا مجرای یا گذرگاهی در بدن است که کانال‌های حسی را به هم مرتبط می‌کند.

تحویل فاکتورهای رشد و پروتئین‌های نو ترکیب با واسطه داربست

داربست‌ها با فاکتورهای رشد و پروتئین‌های نو ترکیب قادر به تقویت رسوب ماتریکس خارج سلول توسط سلول‌های میزبان برای افزایش ظرفیت بازسازی خود هستند. در این زمینه، اعضای خانواده فاکتور رشد در حال تغییر (TGF) مانند TGF- β 3 و پروتئین مورفوژنتیک استخوان (BMP-2) برای کاربردهای مهندسی بافت مورد بررسی قرار گرفته اند.

به عنوان مثال، داربست‌های پلی (L-lactide-CO-D ، L-lactide) که با TGF- β 3 و BMP-2 بارگیری شده و در مدل نقص سگمنتال موش کاشته شده اند، بازسازی استخوان را در مقایسه با نقص خالی افزایش داده و روند بهبود استخوان در مقایسه با داربست های فاقد TGF- β 3 و BMP-2 را نشان می‌دهد.

علاوه بر این، داربست های پلی کاپرولاکتون (PCL^۱) - تریکسیسیم فسفات که با پلاسمای غنی از پلاکت (PRP^۲) پر شده اند، در همان مدل نقص موش، عروق و پل زدن استخوان را در مقایسه با داربست‌های بدون PRP افزایش می‌دهند. با این حال، خصوصیات مکانیکی بافت‌های تولید شده در این مطالعات به ترتیب کمتر از فمورهای دست نخورده هم‌سن و سال باقی مانده است؛ این نشان می‌دهد که سرعت جذب پایین مواد بر بازسازی مکانیکی بافت تاثیر منفی می‌گذارد.



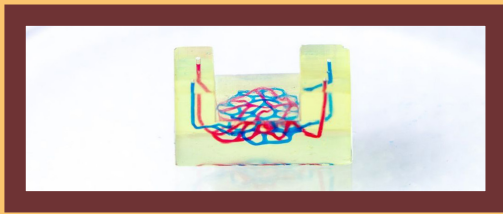
گردآوردگان:

آتوسا قربانی - نگین جمشیدی
atousaghorbani05@gmail.com
Ladyjamshidy@gmail.com

منابع:

۱. Haleem A, Javaid M, Khan RH, Suman R. 3D printing applications in bone tissue engineering. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 11;2020:S-118S24.
۲. Zurina IM, Presniakova VS, Butnaru DV, Svistunov AA, Timashev PS, Rochev YA. Tissue engineering using a combined cell sheet technology and scaffolding approach. *Acta biomaterialia*. 83-113:63;2020.
۳. Pina S, Ribeiro VP, Marques CF, Maia FR, Silva TH, Reis RL, et al. Scaffolding strategies for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Materials*. 1824:(11)12;2019.
۴. Filippi M, Born G, Chaaban M, Scherberich A. Natural polymeric scaffolds in bone regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 8:474;2020.
۵. Novais A, Chatzopoulou E, Chaussain C, Gorin C. The Potential of FGF β - in Craniofacial Bone Tissue Engineering: A Review. *Cells*. 932:(4)10;2021.
۶. Sheehy EJ, Kelly DJ, O'Brien FJ. Biomaterial-based endochondral bone regeneration: a shift from traditional tissue engineering paradigms to developmentally inspired strategies. *Materials Today Bio*. 3:100009;2019.

۱. Polycaprolactone
۲. Platelet-rich plasma



۲. زیست تخریب پذیری: همان طور که گفته شد داربست‌ها سازه‌های دائمی نیستند، پس باید در گذر زمان به تدریج تخریب شوند و سلول‌های خودی بدن جایگزین آن شوند. این تخریب پذیری تدریجی سبب می‌شود تا سلول‌ها ماتریکس خارج سلولی خود را بسازند و سلول‌های دیگر نیز به محل آمده و امکان رشد فراهم شود. این داربست‌ها علاوه بر خاصیت زیست مکانیکی باید توانایی زیست تخریب پذیری را داشته باشند؛ به عبارت دیگر باید سرعت ترمیم بافت و تجزیه داربست بایکدیگر هماهنگ باشد به طوری که در انتها داربست به طور کامل تجزیه و بافت جدید جایگزین آن شده باشد.

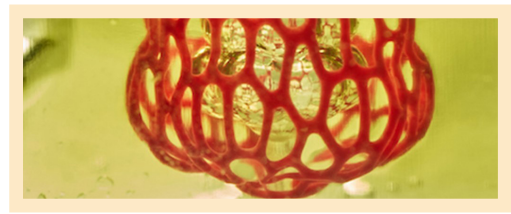
۳. ساختار داربست: ساختمان داربست‌ها باید به گونه‌ای باشد که دارای تخلخل بسیار بالا و منافذ بهم پیوسته باشند؛ تا انتشار مواد غذایی و دفع مواد دفعی امکان پذیر باشد و همچنین تخلخل بالا سبب امکان رشد و انتشار سلول‌ها در داربست و تشکیل عروق خونی می‌شود.

۴. اندازه منافذ: درصد تخلخل با زیست سازگاری رابطه مستقیم و با استحکام مکانیکی رابطه عکس دارد.

پس اندازه منافذ نباید آن قدر زیاد باشد تا مواد از آن به راحتی عبور کنند و نباید آن قدر کم باشد تا استحکام مکانیکی دچار اختلال شود و اندازه خلل و فرج مناسب با نوع سلول باشد.

۵. استحکام مکانیکی: داربست ساخته شده باید استحکام مکانیکی بالا و همچنین دارای انعطاف پذیری خوبی باشد. به گونه‌ای که بتواند در برابر فشارها و تنش‌های گوناگون توانایی لازم را داشته باشد.

۶. شیمی سطحی: اصطلاح شیمی سطحی یعنی سلول‌های زنده بتوانند به راحتی به سطح داربست متصل شوند و رشد، تکثیر و تمایز سلول‌ها در سرتاسر آن انجام شود.



داربست‌ها به عنوان سازه نگه‌دارنده سلول در مهندسی بافت نقش اساسی را دارند و طراحی آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و برای طراحی آن نیازمند شناخت مناسب از بافت مورد نظر هستیم. به مجموعه‌ای از گلیکوپروتئین‌ها و سلول‌ها که شبکه‌ای درهم پیچیده و متخلخل را ایجاد می‌کند و پیرامون سلول را در بر می‌گیرد و سلول‌ها بر روی آن رشد و تکثیر می‌یابند، «ماتریکس خارجی سلول» می‌گویند. به مجموع این سلول‌ها و ماتریکس خارجی سلول، «بافت» می‌گویند. هرگاه ماتریکس خارجی سلول به صورت مصنوعی ساخته شود به آن داربست می‌گویند؛ این سازه‌های مصنوعی ناپایدار هستند و با هدف متصل شدن، حفاظت، نگهداری، رشد، تکثیر و تمایز سلول‌ها به بافت ساخته می‌شوند. در یک بازه زمانی مشخص بافت‌های جدید رشد می‌کنند و داربست‌ها تجزیه می‌شوند و بافت‌های رشد کرده جایگزین آن می‌شود. امروزه از این داربست‌ها در ژن درمانی، سلول درمانی، داروسازی و از همه مهم‌تر در مهندسی بافت و پزشکی استفاده می‌شود.

خصوصیات یک داربست ایده‌آل

با توجه به انواع سلول‌ها و مواد خارج سلولی در بافت‌های بدن برای بازسازی و بهبود باید داربستی با خواص زیست مکانیکی، زیست شیمیایی رادر نظر گرفت.

همچنین خواصی را که در زیر بیان می‌شود نیز باید در نظر داشت:

۱. زیست سازگاری: زیست سازگاری عبارت است از سازگاری و نداشتن اثرات سمی و آسیب‌زا برای بدن؛ همچنین قابلیت پشتیبانی از فعالیت نرمال بافت مورد نظر مانند ارتباطات را دارد.

(لازم به ذکر است که اگر داربست سمی باشد و زیست سازگار نباشد باعث پس زدن پیوند و مرگ بافت‌های مجاور داربست می‌شود.)

نقش داربست در مهندسی بافت

روش‌های تولید داربست

الف) روش‌های سنتی

۱. **روش‌های مونتاژی:** این روش خود به سه حالت امکان پذیر است. ۱- مونتاژ قالب مبتنی بر مایع ۲- خود تجمعی ۳- ساختن به طریق افزایشی.

برای مثال در روش خودتجمعی برای تهیه داربست‌های نانولیفی از این روش استفاده می‌شود. در این روش به علت خواص فیزیکی و شیمیایی مشابه و از طریق نیروهای غیر کووالانسی ذرات، اتم‌ها و مولکول‌ها کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. گرچه نیروهای پیوند غیر کووالانسی ضعیف هستند، اما تجمع آنها سبب ساختار بسیار پایداری می‌شود که به خصوصیات ساختاری سامانه زیستی بسیار نزدیک است.

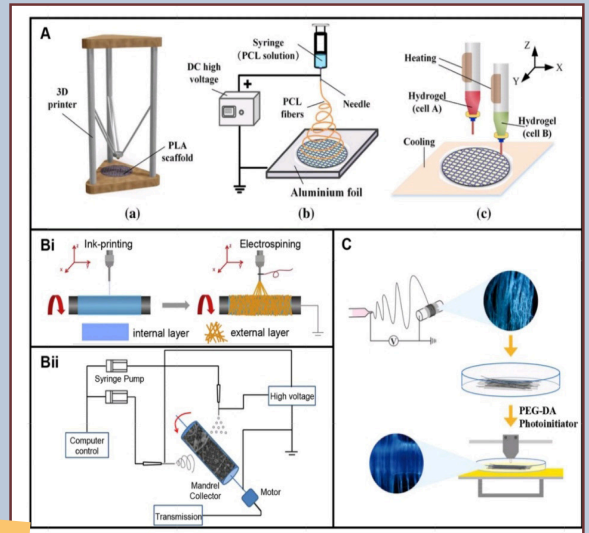
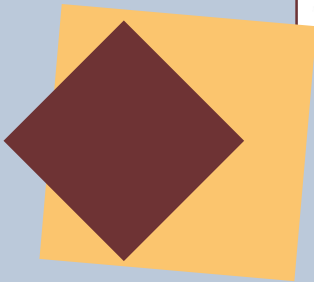
۲. **اتصال رشته‌ای (Fiber bonding):** ساختار سه بعدی متخلخل در این روش با اتصال الیاف پلیمری ایجاد می‌گردد و حفرات داربست در اثر تقاطع الیاف شکل می‌گیرند. داربست تهیه شده به این روش ناپایدار است و وقتی سلول‌ها روی آن کاشته می‌شوند تغییر حالت می‌دهد در نتیجه تیمارهایی را به منظور تحکیم مکانیکی روی داربست ایجاد می‌کنند. پلیمرهای PLA و PGA برای تهیه داربست به کار برده می‌شوند. ابتدا PLA را در کلریدمتیلن حل می‌کنند. به محلول حاصل الیاف PGA را اضافه می‌کنند، با کاهش دمای محلول فرم منجمد این پلیمرها تشکیل می‌شود. برای دستیابی به داربست شبکه‌ای PLA، PGA را با حل مجدد محلول در کلرید متیلن حذف می‌کنند؛ اما به دلیل پایداری کم الیاف، این روش مشکلات خاص خود را دارد و از آن کمتر استفاده می‌شود.

۳. **فروشویی ذره‌ای و قالب‌گیری (Solvent Csing & Particulate Leaching (SCPL):** از راحت‌ترین روش‌های تهیه داربست است؛ زیرا به تجهیزات مخصوصی نیاز ندارد. در این روش از ذرات پروژن (Porogen Particles) ذراتی که تعیین کننده اندازه حفرات هستند استفاده می‌شود. در این روش به قالب‌های حاوی ذرات پروژن، پلیمر محلول در حلال آلی PLA دی‌کلرومتان افزوده می‌شود. بعد از تبخیر حلال آلی، چون پلیمر شکل قالب را به خود گرفته از قالب خارج کرده و آن را به حلال دیگری که پروژن آن متناسب با نوع ذره است اضافه می‌کنند. این حلال با شستن پروژن، حفرات داربست متخلخل را ایجاد می‌کند. از مشکلات این روش می‌توان به تبخیر نشدن کامل حلال آلی که باعث تغییر ساختار پروتئین در آینده می‌شود اشاره کرد؛ همچنین اگر ذرات پروژن به طور کامل شسته نشوند داربست برای کاشت سلول نامناسب می‌شود.

۴. **گاز کف یا اسفنج گازی (Gas foaming):** در این روش که تخلخل پذیری بالایی دارد از حلال آلی و دمای بالا استفاده نمی‌شود. در نتیجه روش مناسبی برای موادی است که به حرارت حساس هستند. ایجاد حفره به وسیله

گازهای بی اثر CO_2 و N_2 صورت می‌گیرد. پلیمر را از گاز اشباع می‌کنند؛ سپس برای خروج گاز از پلیمر، فشار وارد شده به داربست را تا سطح فشار اتمسفر کاهش می‌دهند. به این طریق حلالیت گاز در پلیمر کمتر می‌شود. در نتیجه خروج گاز، حفرات داربست شکل می‌گیرند. برای ایجاد تخلخل بیشتر در این روش می‌توان ذرات نمک بی‌کربنات آمونیوم را به پلیمر افزود.

۵. امولسیون خشک (Emulsification Freeze-Drying): این روش سرعت بالایی دارد و نیازی به درجه حلالیت بالا و شست‌وشوی مجزا ندارد. برای تهیه داربست پلیمرهای PLA و PGA را در حلال‌های آلی مناسب مثل دی‌کلرومتان حل می‌کنند و سپس آن را به محلول اضافه می‌کنند. امولسیون آب و روغن بدست آمده را بهم می‌زنند و در قالب می‌ریزند تا دو فاز ایجاد نشود. قالب را برای منجمد شدن در نیتروژن مایع قرار می‌دهند. سپس از روش خشک کردن انجمادی برای حذف آب و حلال آلی از محیط استفاده می‌کنند تا حفرات داربست ایجاد شوند.

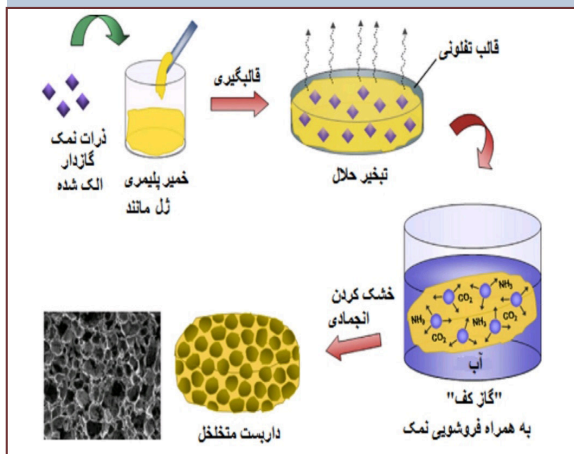


۶. روش حرارتی ناشی از جداسازی فاز (Thermally Induced Phase Separation):

اساس این روش نیز مانند روش قبل مبنی بر جداسازی و مخلوط نشدن فازها به وسیله خواص ترمودینامیک است. پلیمر مدنظر در یک حلال با نقطه ذوب پایین حل شده، سپس به محلول آب

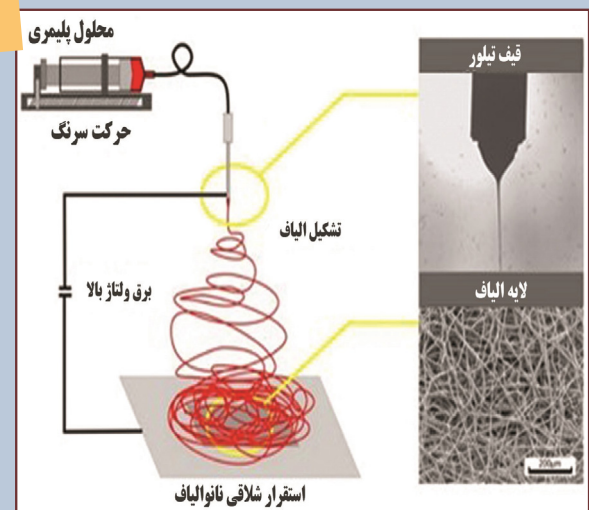
افزوده می‌شود تا دو فاز از همدیگر جدا شوند. غلظت پلیمر در یکی از فازها خیلی بیشتر از دیگری است. برای جدا ماندن دو فاز ایجاد شده، دمای مخلوط را به زیر دمای ذوب حلال رسانده که با خشک کردن آن‌ها در خلا، حلال تصعید و داربست تهیه می‌شود. چون منافذ داربست با یکدیگر مرتبط نیستند در نتیجه برای کاشت سلول‌های استخوانی مناسب نیستند اما در تهیه غشاهای کاربرد دارند.

۷. قالب‌گیری گداز (Melt Moulding): در طی این فرایند قالب توسط پودر PLGA و میکروسفر ژلاتین پر می‌شود. سپس با اعمال فشار زیاد و دمای بالا به قالب ذرات PLGA را به یکدیگر متصل می‌کنند. بعد تفلون را برای حذف ذرات ژلاتین وارد آب می‌کنند، در نهایت ساختار متخلخل تشکیل می‌شود. این داربست در اندازه‌های مختلف قابل تولید است.



۸. الکتروریسی (Electrospinning):

الکتروریسی یا ریسندگی الکتریکی به دلیل ساده و مقرون به صرفه بودن از پرکاربردترین شیوه‌های ساخت داربست است. برای ساخت داربست از یک میدان الکتریکی استفاده می‌شود. میدان الکتریکی بر کشش سطحی قطره محلول که در اثر اختلاف پتانسیل بین محلول پلیمری داخل سرنگ و صفحه جمع‌کننده‌ی الیاف ایجاد شده، غلبه کرده و جریان بارداری از قطره که در نوک سوزن قرار دارد خارج می‌شود. قطره به دلیل وجود نیروهای دافعه بین بارهای موجود ناپایدار و کشیده می‌شود. بعد از قرارگرفتن الیاف روی صفحه جمع‌کننده، حلال از سطح آن تبخیر و ساختار متخلخل ایجاد می‌شود. اندازه حفرات این داربست با تغییر شدت جریان خروج محلول از سرنگ، فاصله جمع‌کننده تا سرنگ یا مقدار ولتاژ قابل تغییر است.

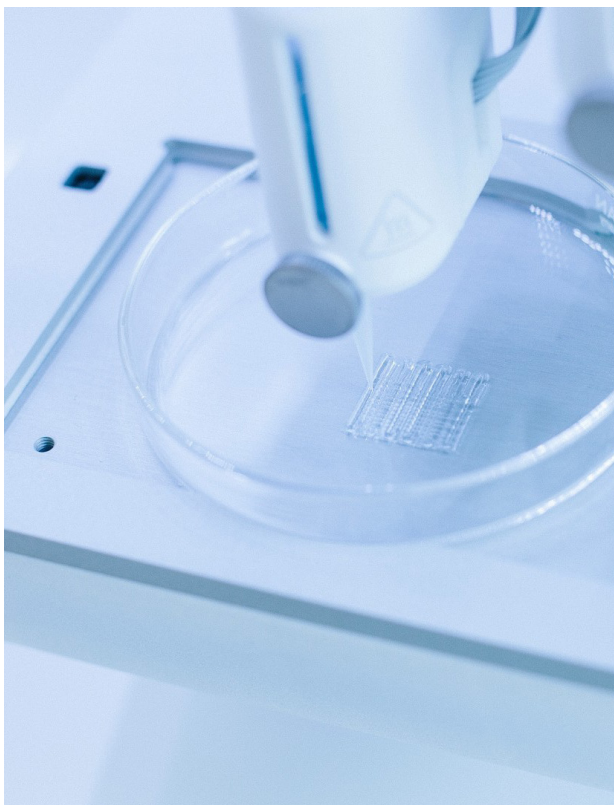


مزایا روش‌های سنتی

داربست‌ها با توجه به خصوصیات خود از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، ساختار داربست، اندازه منافذ، استحکام مکانیکی و شیمی سطح روش مناسب خود را برای جایگزینی بافت آسیب دیده انتخاب می‌کنند.

اما از میان روش‌های گفته شده الکترورسی به دلیل ساده و مقرون به صرفه بودن، امکان صنعتی سازی، استفاده از مواد متنوع نسبت به سایر روش‌ها از محبوبیت بیشتری برخوردار است.

ب) روش‌های جدید

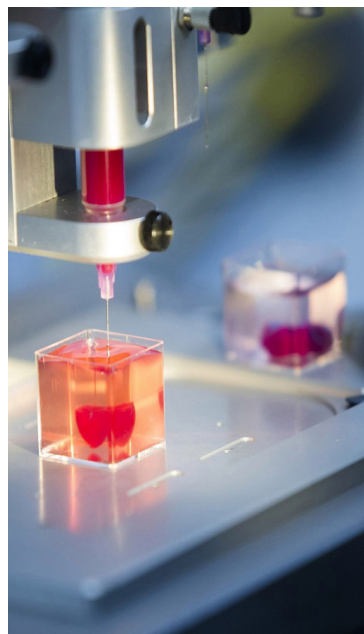


این روش‌ها مبتنی بر فناوری‌های چاپ سه بعدی (3D) هستند.



۲. چاپ سه بعدی مبتنی بر جوهر چاپگر مدل‌سازی رسوب‌شده (**fused deposition modeling**): می‌توان از مواد رشته‌ای استفاده کرد. رشته‌ها توسط حرارت فاز مایع را تشکیل می‌دهند و به صورت لایه لایه کنار هم قرار می‌گیرند. (ارزان‌ترین روش با وجود داشتن دقت و سرعت بالا می‌باشد.)

چاپگر زیستی (**Bioprinter**): برای تولید و طراحی بافت زنده استفاده می‌شود و دارای سه قسمت اصلی هستند: ۱- افشانک ۲- پمپ ۳- مخزن‌های جوهر زیستی. چاپ مستقیم بافت دارای مزایای زیادی از جمله ساخت اندام و بافت در یک مرحله با سرعت بالا و بدون نیاز به کشت سلولی است. (برترین فناوری ساخت بافت و اندام اما بسیار گران.)



۱. روش‌های چاپ مبتنی بر پودر چاپگر لیزر پخت انتخابی (**Selective Laser Sintering**):

در این روش توسط لیزر جامدسازی مواد اولیه و لایه‌سازی صورت می‌گیرد. از مزیت‌های این روش می‌توان به وضوح بالای پرتو لیزری، تنوع در انتخاب مواد، امکان تولید اندام مصنوعی متناسب با خاصیت مکانیکی بافت انسان در موقعیت‌های مختلف اشاره کرد.

چاپگر سامانه سه بعدی: در این روش ابتدا لایه‌ای از پودر روی صفحه قرار می‌گیرد و دستگاه در محل تعیین شده، محلول چسبنده را اکسید می‌کند. لایه‌های دیگر نیز به همین صورت افزوده می‌گردند.

۴. چاپ چهاربعدي

تکنیک کاملاً جدیدی نیست و به تکنیک‌های چاپ سه‌بعدي متکی است. به محصولات عادی چاپ سه‌بعدي، بعد زمان افزوده می‌گردد؛ به طوری که می‌توانند به محرک‌ها پاسخ مناسب یا تغییر شکل دهند و آن را برای کاربردهای طولانی مدت در بدن انسان مناسب می‌کند. همچنین کد تحول مواد چاپی 4D در طراحی نفیس ساختار و مواد تشکیل دهنده آن پنهان است که این پتانسیل بسیار خوبی برای تجهیزات پزشکی ارائه شده است.



۳. چاپ سه بعدی بر پلیمریزاسیون

چاپگر استریو لیتوگرافی (stereolithography): دارای چهار بخش اصلی است: ۱- مخزنی که با پلیمر پوشانده می‌شود ۲- صفحه سوراخ دار جهت کاهش حجم مخزن ۳- منبع اشعه فرابنفش UV ۴- موتور و محوری که صفحه و جهت اشعه را کنترل می‌کند. اولین لایه این صفحه با تاباندن اشعه به سطح صفحه دارای پلیمر (مابیع) ساخته می‌شود. با پایین رفتن مخزن و سخت شدن لایه اول، لایه‌های بعدی نیز به ترتیب ساخته می‌شوند. (پلیمر باید فعال نوری باشد).

چاپگر پردازش نوری دیجیتال (DLP Digital Light Processing): این فناوری مبتنی بر روش SLA است با این تفاوت که بسیار دقیق و سریع‌تر بوده و منبع نور اشعه UV در این روش به تمام مخزن و به رزین‌های پلیمری به‌طور همزمان می‌تابد. (این روش بسیار کم هزینه و با ضایعات کم می‌باشد). چاپگر رشته‌گری موم (WAX): این فرایند نیز به صورت لایه به لایه صورت می‌گیرد. گرانترین روش ساخت داربست است که برای تولید داربست با حاشیه دقیق مناسب است.

مزایا چاپ سه بعدی (3D) :

داربست را در کوتاه‌ترین زمان و با کمترین هزینه می‌سازد. از دقیق‌ترین، جدیدترین و محبوب‌ترین روش‌های ساخت داربست محسوب می‌شود. مشکلات داربست‌های سنتی را ندارد به طوری که پیچیدگی‌های داربست‌های مورد نیاز برای هر بافت از بدن باعث جایگزینی روش‌های چاپ سه بعدی با روش‌های سنتی شده است. دارای پردازش بسیار قوی می‌باشد با این وجود کنترل دقیق ساختار داربست، مورفولوژی سطح و اندازه منافذ هنوز هم از چالش‌های چاپ سه بعدی محسوب می‌شوند.

گرداورندگان:

محدثه صادقی‌نیا - کیمیا دانشفر

Mohadesehsadeghinia49@gmail.com

Kimyadaneshfar1379@gmail.com

منابع:

۱. هاشمی، ز. و سلیمانی، م. (۱۳۹۰). داربست‌های مهندسی بافت: تاریخچه، انواع و روش ساخت. (علوم تشریح ایران) Anatomical sciences journal, ۹(۳۵), ۱۴۶-۱۶۸.

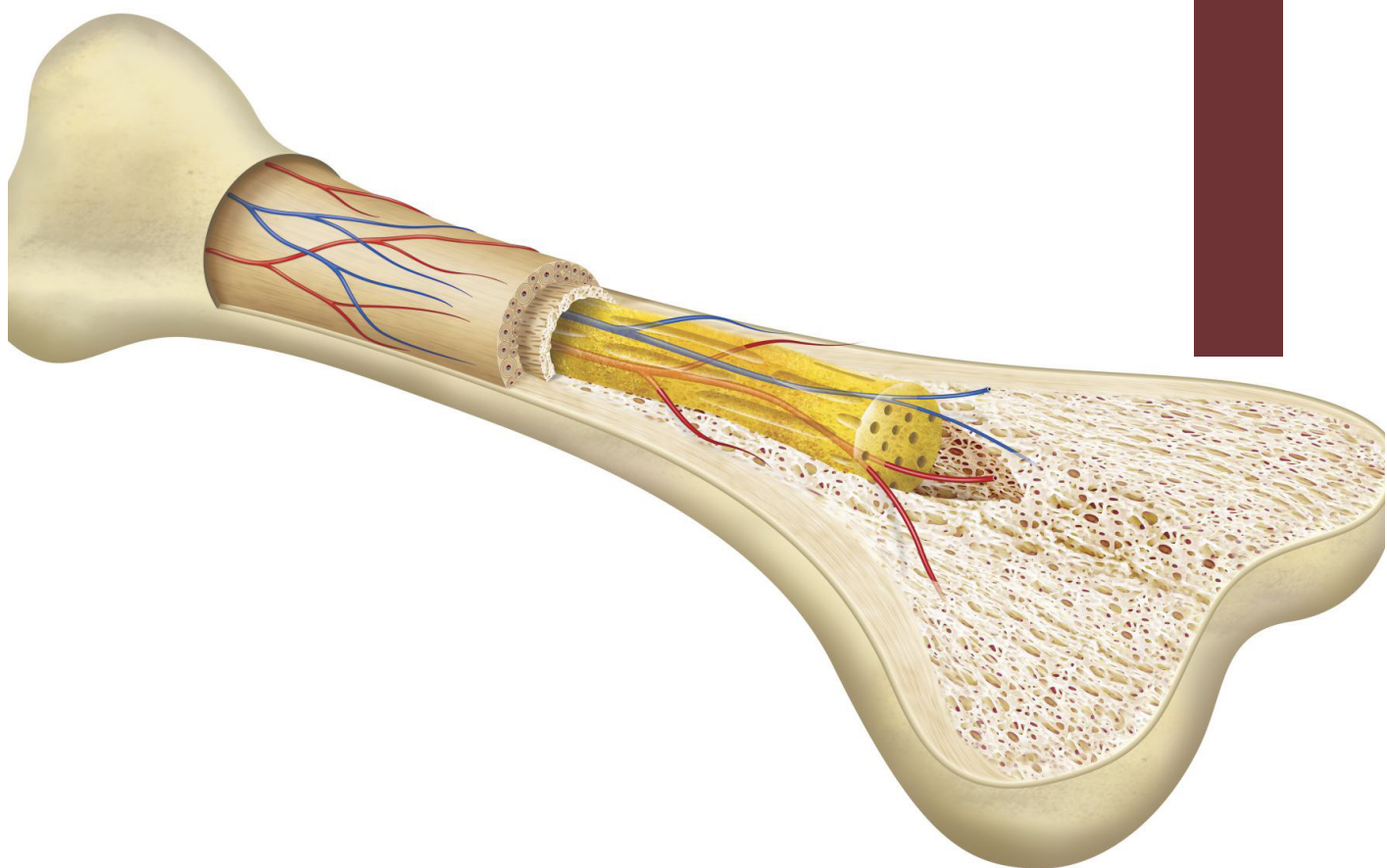
۲. جلالی جهرمی، میرحسینی، ملاحسینی، نیکوکار « مروری بر داربست‌های رایج در مهندسی بافت به منظور بازسازی بافت استخوان » مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، دوره بیست و هشتم، شماره یک، فروردین ۱۳۹۹

۳. انگورج تقوی، میلاد « روش‌های تهیه داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی در مهندسی بافت » بابل، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، دانشکده مهندسی مواد و صنایع

۴. امیرشمس، الهه مسائلی، حامد قمی، محمد حسین بیگی، سال چهارم، فصلنامه علمی ترویجی، شماره ۳، پیاپی ۱۵، پاییز ۱، صفحه ۶۵-۷۶

5. Richards, D. J., Tan, Y., Jia, J., Yao, H., & Mei, Y. (2013) 3D Printing for Tissue Engineering. Israel Journal of Chemistry, n/a-n/a. doi:10.1002/ijch.201300086

6. Liu, J., & Yan, C. (2018) 3D Printing of Scaffolds for Tissue Engineering. 3D Printing. doi:10.5772/intechopen.78145



مواد سازنده داربست‌ها

از ویژگی‌های مواد سازنده داربست‌ها سازگاری محیط زیستی است و در زیست محیط به آسانی تجزیه و جذب می‌شوند. همچنین داربست‌ها باید متخلخل باشند و منافذ آن‌ها متناسب باشند تا به خوبی انتقال اکسیژن و تبادل مواد صورت گیرد. نکته مهم آن است که مواد دفعی حاصل از تخریب داربست‌ها نباید سمی و مضر باشند.

داربست‌ها از مواد غیرآلی و پلیمرهای مصنوعی (پلی اسید لاکتیک، گلیکولیدها و...) و طبیعی تشکیل شدند، بیشتر آن‌ها از هیدروژل که یک شبکه‌ای از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی است ساخته می‌شوند. پلیمرهای طبیعی شامل پلی‌ساکاریدها (سلولز، کیتین، نشاسته و...) و پروتئین‌ها (ژل‌های فیبرین، کلاژن، ژلاتین و...) هستند. یکی از مزیت‌های این نوع پلیمر، چسبندگی و رشد بالای سلول‌ها است. فلزات و تری‌کلسیم فسفات مثالی از مواد غیر آلی هستند.

هر یک از مواد تشکیل دهنده داربست‌ها مزایا و معایبی دارند.

طلا، نقره و آلومینیوم جز اولین فلزاتی بودند که به عنوان مواد غیرآلی در ساختار داربست‌ها به کار برده می‌شدند. همچنین از دیگر فلزاتی که امروزه کاربرد دارد تیتانیوم و آلیاژهای آن است؛ اما آلیاژهای تیتانیوم برخلاف تیتانیوم سمی بوده ولی از مقاومت خیلی زیادی برخوردار است. از معایب آن‌ها می‌توان به تجزیه ناپذیری فلزات اشاره نمود. از دیگر مواد غیرآلی ^۱ HAP است که باید با پلیمرها ترکیب شده تا در ساختار داربست استفاده شود زیرا این ماده غیرآلی مقاومت زیادی در برابر شکل‌پذیری دارد و شکننده است.

مقاومت مکانیکی ضعیف) و مواد سرامیکی استفاده می‌شود، کیتوزان است. این ماده از اسکلت خارجی سخت‌پوستان بدست می‌آید. برای مثال این ماده غیرسمی در ترکیب با ژلاتین می‌تواند داربستی با مقاومت بالا تشکیل دهد و میزان تخلخل آن قابل قبول است.

همچنین یکی از مواد تشکیل دهنده داربست هیدروژل، آگارز پلی‌ساکاریدی است که به دلیل پیوند ضعیف آن با سایر پلی‌ساکاریدها ترکیب شده است.

این دسته از پلیمرهای پلی‌ساکاریدی از گیاهان و جانوران نشأت می‌گیرند.

آن است که میزان انعطاف پذیری کلاژن را مشخص می‌کند. از دیگر مزیت های کلاژن، تجزیه زیستی است؛ همچنین داربست‌های کلاژن با ترکیبات غیرآلی، بسیار کارآمد هستند و موجب تحریک بازسازی استخوان می‌شوند.

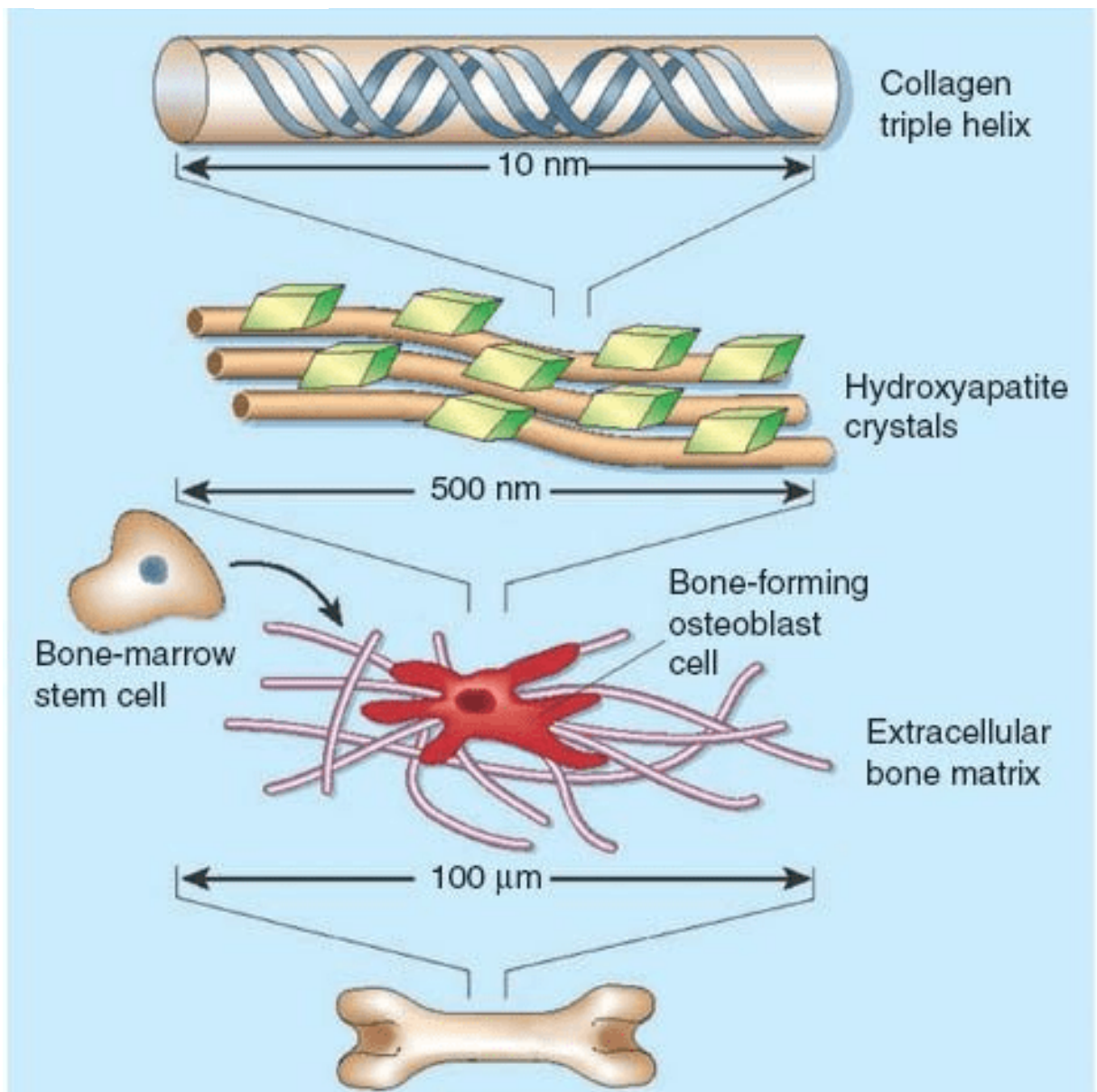
ژلاتین از هیدرولیز کلاژن به‌وجود می‌آید که شامل اسیدآمینه و پپتید است. داربست‌های کامپوزیتی شامل ژلاتین، برای استخوان سازی کاربرد بسزایی دارد اما به دلیل تخریب پذیری بالای این ماده، استفاده از آن محدود شده است. پلی‌ساکارید خطی دیگری که تنها به صورت پیوند با سایر پلیمرهای طبیعی (به‌دلیل

تری کلسیم فسفات (TCP) هم اکثر مواقع در ساختار داربست‌ها به کار می‌رود. برای مثال داربست کلاژن-TCP در مقایسه با داربست کلاژن HAP در استخوان‌سازی ران خرگوش کارایی بهتری دارد.

پلیمرهای طبیعی افینیتی سلولی، زیست فعالی و زیست سازگاری خوبی دارند.

الیاف طبیعی شامل: کلاژن، کیتوزان و آلژینات که یک پلیمر گیاهی مشتق شده از جلبک است، می‌باشند.

از پلیمرهای طبیعی، می‌توان کلاژن را نام برد که ساختار اصلی ماتریکس خارج سلولی از این پروتئین تشکیل شده است. یک ویژگی مهم کلاژن مقدار گلیسین موجود در



مروری بر داربست‌های طبیعی و سنتزی مورد استفاده در مهندسی بافت

داربست‌های سنتزی دارای قدرت زیست تخریب‌پذیری کمی هستند و به علت تولید موادشیمیایی و تکثیر سلولی مناسب نیستند و از آنها کمتر استفاده می‌شود. از این دسته از پلیمرها می‌توان به پلی‌وینیل الکل، پلی‌هیدروکسی بوتیرات، پلی‌لاکتیک، پلی‌گلایکولیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون اشاره کرد. پلیمرهای سنتزی ارزان قیمت هستند و فراوان تر و با کارایی بیشتر در دسترس هستند.

داربست‌های سرامیکی معمولا با سختی مکانیکی بالا، الاستیسیته بسیار پایین و سطح ترد مشخص می‌شوند. این داربست‌ها به علت تردی و دشواری در شکل‌دادن به کاشت و تشکیل استخوان جدید نمی‌توانند بار مکانیکی مورد نیاز برای مهندسی بافت را حفظ کنند.

کاشتنی‌های فلزی زیاد مناسب استفاده در مهندسی بافت نیستند و داربست نیستند زیرا بعد از بازسازی و قرار گرفتن در بدن خواص نامطلوبی از خود نشان می‌دهند؛ مثل کاهش خواص مکانیکی و رهاشدن یون‌های مضر سرطان‌زا در بدن. از بیوسرامیک‌ها در دندان‌پزشکی و ارتوپدی برای ترمیم استخوان استفاده می‌شود. داربست‌های سرامیکی، مثل هیدروکسی آپاتیت و تری‌کلسیم فسفات در بازسازی استخوان کاربرد دارند. این داربست‌ها به خاطر شباهت ساختاری با بافت استخوان زیست سازگاری عالی از خود نشان می‌دهند.

دو نوع بیوسرامیک موجود است:

بیوسرامیک طبیعی (مثل مرجان‌ها)

بیوسرامیک سنتزی (مثل تری‌فسفات کلسیم)

از نظر پیوند شیمیایی در بدن به سه گروه بی اثر، غیر قابل جذب و زیست‌فعال تقسیم می‌شوند.

به علت مشکلاتی که داربست‌های سرامیکی دارند محققان داربست‌هایی را طراحی کرده‌اند که ترکیبی از داربست‌های طبیعی و سرامیکی است به نام داربست‌های کامپوزیتی تا ظرفیت زیستی را افزایش دهند. داربست‌های کامپوزیتی با بهبود و استحکام کششی برای ترمیم بافت پوست موثر می‌باشند. خصوصیات داربست‌ها باید با توجه به خواص بیولوژیکی، بیوشیمیایی و مکانیکی بافت مورد نظر باشد.

گرداورندگان:

مطهره تقی‌پور - زهرا روزگار

Talaa.tgp@gmail.com

zahraroozegar976@gmail.com

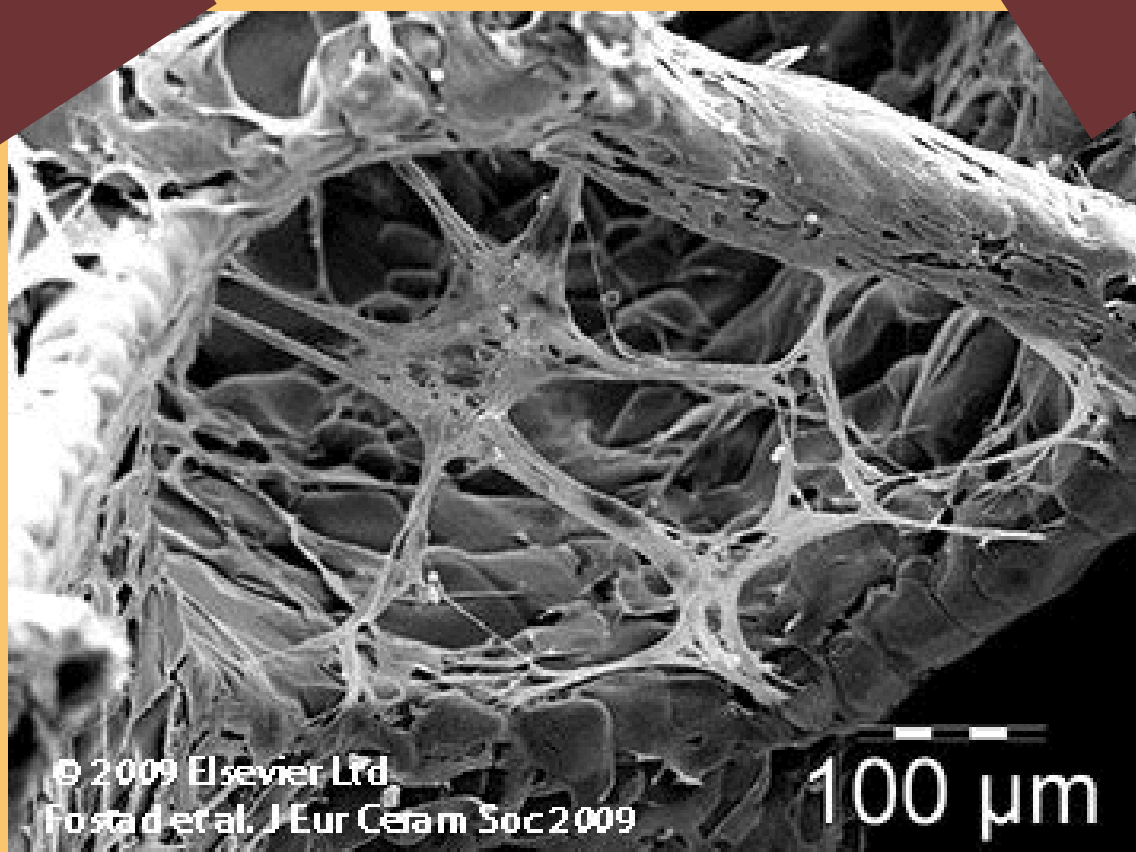
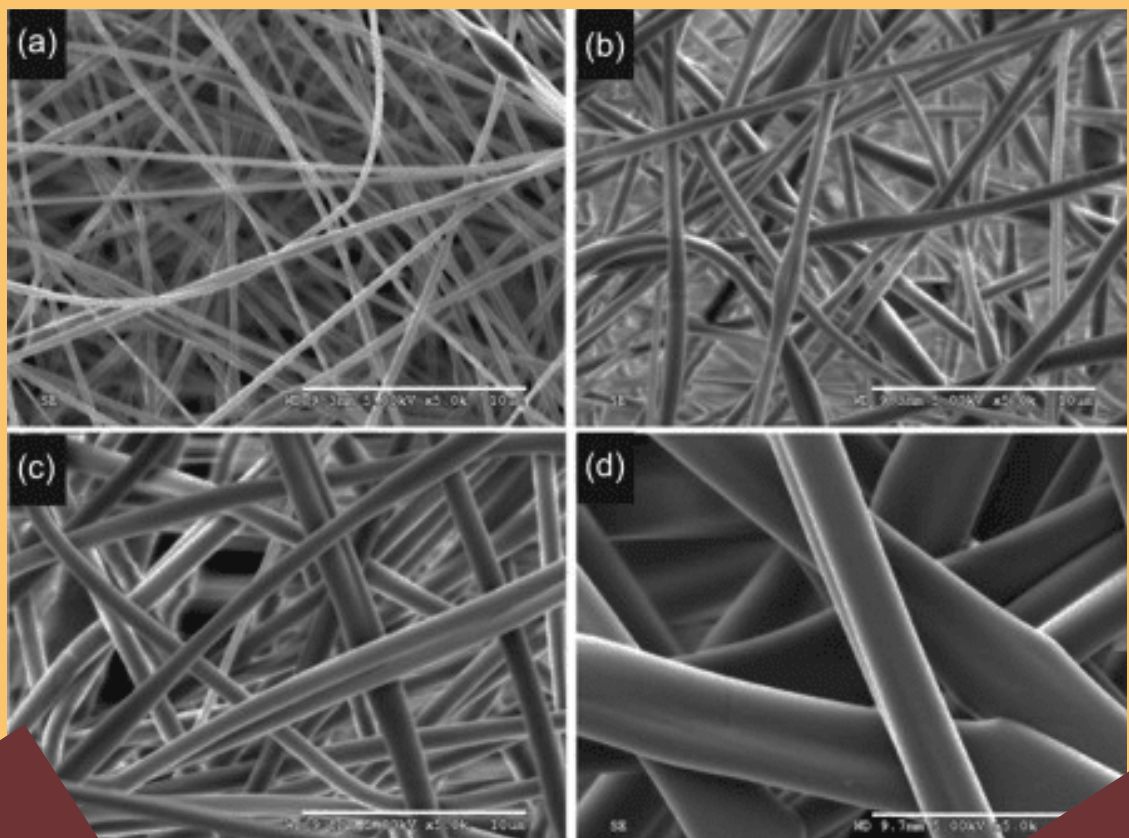
منابع:

- کازمی، سمیرا و لاری، رویا، ۱۳۹۵، مروری بر داربست‌های طبیعی و سنتزی مورد استفاده در مهندسی بافت، کنفرانس بین‌المللی پژوهش در علوم و مهندسی
- جلالی جهرمی آذرمدخت، میرحسینی محبوبه، ملاحسینی حسین، نیکوکار حبیب. مروری بر داربست‌های رایج در مهندسی بافت به‌منظور بازسازی بافت استخوان. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد. ۱۳۹۹ - ۲۸ (۱): ۲۲۳۵-۲۲۵۴

3. Fergal J.O'Brien, Department of Anatomy, Royal College of Surgeons in Ireland, 123 St. Stephen's Green, Dublin 2, Ireland, and Trinity Centre for Bioengineering, Department of Mechanical Engineering, Trinity College Dublin, Dublin 2, Ireland, Volume 14, Issue 3, March 2011, Pages 95-88

4 Atul A Chaudhari et al. Int J Mol Sci. 2016.

5. Sabir, M.I., Xu, X. & Li, L. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. J Mater Sci 2009) 5724-5713 ,44).



تمام سلول‌های بدن با عملکردهای ویژه از سلول‌های بنیادی اولیه تولید می‌شوند. این سلول‌ها در شرایط مناسب در بدن یا آزمایشگاه تقسیم شده و سلول‌های دختری را تشکیل می‌دهند.

این سلول‌های دختری یا به سلول‌های بنیادی جدید تبدیل می‌شوند (خود تجدید) یا با عملکرد اختصاصی مانند سلول‌های خونی، سلول‌های مغزی، سلول‌های عضلانی قلب یا سلول‌های استخوانی به سلول‌های تخصصی متمایز می‌شوند. در بدن فقط سلول‌های بنیادی توانایی طبیعی تولید سلول‌های جدید را دارند و می‌توانند به مدت طولانی به تکثیر ادامه دهند و میلیون‌ها سلول را ایجاد کنند.

سلول‌های بنیادی و کاربرد در مهندسی بافت استخوان

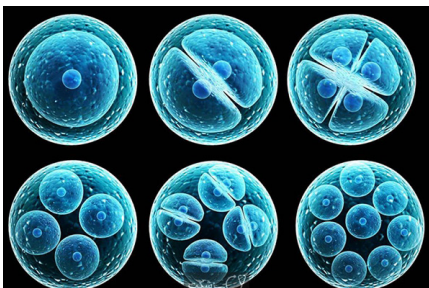


سلول‌های بنیادی می‌توانند به موارد زیر کمک کنند:

آزمایش داروهای جدید برای ایمنی و اثربخشی؛ قبل از استفاده از داروهای تحقیقاتی در افراد، از انواع سلول‌های بنیادی برای آزمایش ایمنی و کیفیت داروها استفاده می‌کنند.

سلول‌های سالم ایجاد کند تا سلول‌های بیمار را جایگزین کند (داروی احیا کننده)؛ تبدیل سلول‌های بنیادی به سلول‌های خاصی که می‌توانند برای بازسازی و ترمیم بافت‌های بیمار یا آسیب دیده در افراد استفاده شوند. (از روش درمانی سلول‌های بنیادی می‌توان برای افرادی که دارای مشکلات زیر هستند استفاده کرد: آسیب نخاعی، دیابت نوع ۱، بیماری پارکینسون، اسکروز جانبی آمیوتروفیک، بیماری آلزایمر، بیماری قلبی، سکت، سوختگی، سرطان و آرتروز)

افزایش درک چگونگی بروز بیماری‌ها؛ با مشاهده بلوغ سلول‌های بنیادی در سلول‌های استخوان‌ها، عضلات قلب، اعصاب و سایر اندام‌ها و بافت‌ها و درک بهتر نحوه پیشرفت بیماری‌ها



به عنوان مثال، سلول‌های عصبی می‌توانند برای آزمایش داروی جدید برای بیماری عصبی تولید شوند. آزمایشات می‌تواند نشان دهد که آیا داروی جدید تاثیری بر سلول‌ها دارد و یا اینکه سلول‌ها آسیب دیده اند.

سلول‌های بنیادی از کجا آمده اند؟

اولین تحقیق روی سلول‌های بنیادی در سال ۱۹۶۰ صورت گرفت و در سال ۱۹۸۱ دانشمندان توانستند سلول‌های بنیادی موش را جدا نموده و در آزمایشگاه کشت دهند. در سال ۱۹۹۸ توانستند سلول‌های بنیادی جنینی انسانی را کشت دهند؛ به طوری که بعد از پاساژهای مکرر، خصوصیات خود را حفظ کنند. این سلول‌ها به مدت طولانی در محیط *in vitro* تکثیر یافته و زمانی که به موش‌های فاقد سیستم ایمنی تزریق می‌شوند تراوما (تومور) ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها وقتی تحت تاثیر تحریکات ضروری و کافی مخصوص قرار گیرند می‌توانند انواع سلول‌ها را ایجاد کنند.

چندین منبع سلول‌های بنیادی را در زیر بیان می‌کنیم:

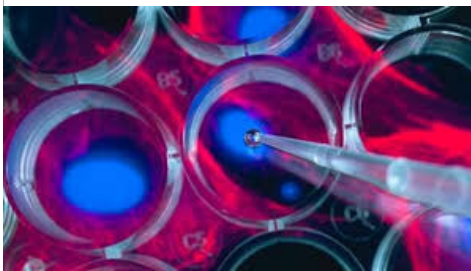
۱. سلول‌های بنیادی جنینی: ۲. سلول‌های بنیادی بزرگسالان: ۳. سلول‌های بنیادی پری‌ناتال:

این سلول‌های بنیادی از رویان‌هایی تشکیل می‌شوند که سه تا پنج روز از عمر آنها گذشته است. در این مرحله به یک جنین بلاستوسیست گفته می‌شود و دارای حدود ۱۵۰ سلول است.

این سلول‌های بنیادی پرتوان (pluripotent) هستند، به این معنی که می‌توانند به سلول‌های بنیادی بیشتری تقسیم شوند یا به هر نوع سلول در بدن تبدیل شوند. این تطبیق پذیری اجازه می‌دهد تا از سلول‌های بنیادی جنینی برای بازسازی یا ترمیم بافت و اندام‌های بیمار استفاده شود.

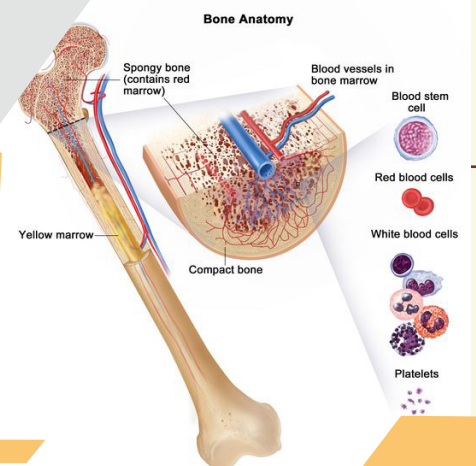
این سلول‌های بنیادی در اکثر بافت‌های بزرگسالان مانند مغز استخوان یا چربی به تعداد کم یافت می‌شود. در مقایسه با سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغ توانایی محدودتری در ایجاد سلول‌های مختلف بدن دارند.

محققان سلول‌های بنیادی را در مایع آمنیوتیک و همچنین خون بند ناف کشف کرده اند. این سلول‌های بنیادی توانایی تبدیل شدن به سلول‌های تخصصی را دارند.

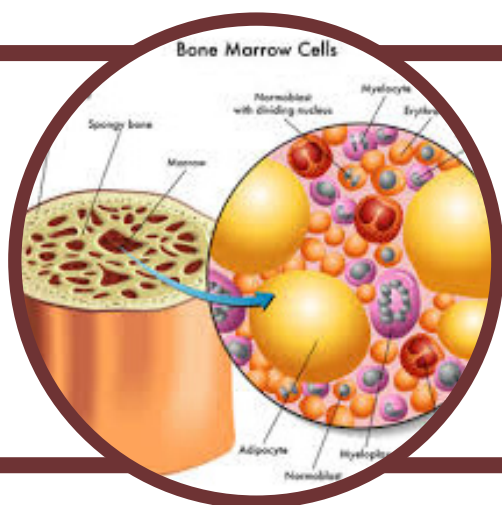


سلول‌های بنیادی بزرگسالان

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بزرگسالان به استخوان، غضروف، چربی، عضله، تاندون، رباط و مغز متمایز می‌شوند. این سلول‌ها در بافت‌های مختلفی از جمله مغز استخوان، پالپ دندان، سینوویوم، بافت چربی، بند ناف، خون بند ناف و غیره یافت شده اند. بیشترین منبع مورد تحقیق برای بازسازی استخوان، مغز استخوان است، زیرا تشخیص‌ها بر این مبنا است که استرومای آن حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان (BMSC) است که قادر به تشکیل استخوان و غضروف هستند.



BMSC ها اغلب بر اساس چسبندگی و رشد روی پلاستیک‌های کشت بافت جدا می‌شوند. از روش‌های دیگر جداسازی آن‌ها می‌توان از آسپیرات‌های خالص مغز استخوان برای ایمن سازی این سلول‌ها با استفاده از نشانگرهای سطح ویژه استفاده کرد. سپس تعداد کمی از سلول‌های انتخاب شده از نظر ایمنی در محیط کشت، تکثیر می‌یابند تا توده سلولی را ایجاد کنند؛ که از این توده‌ها برای اهداف درمانی استفاده می‌شود. تعداد سلول‌های بنیادی (0/001 تا 0/01 درصد سلول‌های مغز هسته ای) بین بیماران مختلف متفاوت است که با افزایش سن بیمار کاهش می‌یابد. بعلاوه، حجم تنفس مغز (تا 150 میلی لیتر) می‌تواند بر تعداد سلول‌های بنیادی جدا شده تأثیر بگذارد. با این وجود می‌توان BMSC ها را به تعداد زیادی گسترش داد. پتانسیل استئوژنیک BMSC در افراد مسن حفظ می‌شود و در شرایط مناسب *in vitro* (به عنوان مثال کشت روی بستر کلاژن، مکمل فاکتور رشد محیط کشت) می‌تواند به حفظ تمایز سلول کمک کند.



سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی قدرتمند القایی

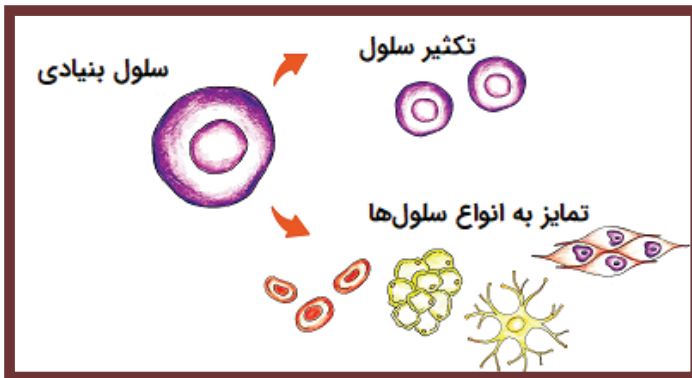
سلول‌های بنیادی جنینی انسان توانمند (ESC^۱) می‌توانند هر بافتی از بدن را تشکیل دهند و پتانسیل بی‌نظیری برای تکثیر در شرایط آزمایشگاهی دارند. ESC ها اولین بار توسط تامسون و همکارانش جدا و کشت شدند و به عنوان منبع ارزشمندی برای داروهای بازساختی و همچنین الگوی رشد اولیه انسان شناخته می‌شوند. در مهندسی بافت استخوان، ESC ها می‌توانند به عنوان یک منبع واحد برای استخراج چندین دودمان موجود در استخوان بزرگسالان، از جمله سلول‌های استئوژنیک، سلول‌های عروقی، استئوکلاست‌ها، سلول‌های عصبی و سایر موارد استفاده شوند.

در طی سال‌های اخیر تحقیقات نشان داده که سلول‌های بنیادی، ابزار امید بخشی برای جایگزینی سلول‌های از دست رفته در بافت‌هایی که بطور طبیعی قدرت ترمیم ندارند، به شمار می‌روند. در بکارگیری این سلول‌ها، در نظر گرفتن قابل دسترس بودن و فراوانی، استخراج آسان و کم خطر برای بیماران، توانایی تبدیل به سایر رده‌های سلولی، ایمنی برای فرد گیرنده و عدم دفع پیوند حائز اهمیت است.

از نظر اخلاقی به دلیل تخریب یک بلاستوسیست انسانی، کم بودن نمونه و بالا بودن قدرت تومورزایی، کاربرد سلول‌های بنیادی جنینی برای بیماران محدود شده است. در مقابل، سلول‌های بنیادی بالغین به دلیل آسان بودن دستیابی به آن‌ها و عدم وجود مشکلات اخلاقی و تومورزایی منبع مناسبی هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از بافت‌هایی مانند مغز استخوان و بافت چربی جدا کرد.

۱. - ESC: embryonic stem cell

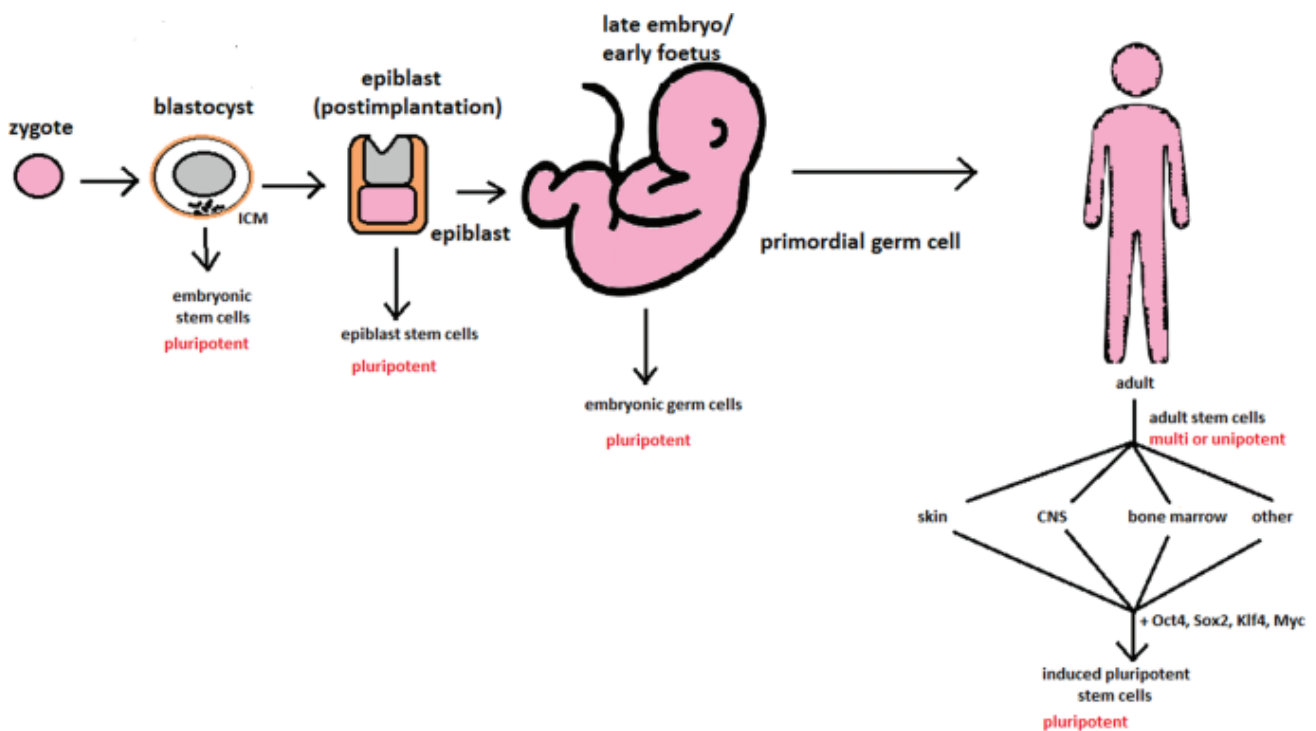
Human mesenchymal stem cells (hMSC) سلول‌های multipotent^۱ هستند که به انواع سلول‌ها شامل آدیپوسیت، استئوبلاست و کوندروسیت تمایز پیدا می‌کنند. فاکتورهای اصلی تعیین کننده لاین MSCها شامل Runx2 (استئوژنیک)، PPAR γ (آدیپوژنیک) و SOX9 (کوندروژنیک) می‌باشند.^۲ MSCها جدا شده از مغز استخوان در کلینیکال تریال برای درمان استخوان آسیب دیده استفاده می‌شوند. اخیراً نشان داده شده که MSCهای جدا شده از بافت چربی (human adipose mesenchymal stem cells (hAMSC) نرخ تکثیر بالاتر و پتانسیل بیشتر برای تمایز به لاین‌های خاص، به ویژه سه لاین adipogenic, osteogenic و chondrogenic نشان داده‌اند. بنابراین بافت چربی به عنوان منبع انتخابی برای جداسازی MSCهای مناسب برای درمان‌های جایگزین سلولی تایید می‌شود.



سلول‌های استئوژنیک مهندسی شده ژنتیکی

سلول‌های بنیادی مهندسی شده ژنتیکی برای حمل ژن‌های استئوژنیک نشان داده شده است که باعث تشکیل سریع استخوان می‌شود، این نشان دهنده امکان افزایش فرایندهای بازسازی با

ترکیب استراتژی‌های سلول و ژن درمانی است. استفاده سلول‌های میزبان می‌تواند باعث کاهش تعداد سلول‌های برون زایی شود که باید کاشته شوند. در بسیاری از مطالعات، سلول‌های بنیادی بزرگسالان برای بیان ژن‌های خانواده پروتئین مورفوژنتیک استخوان (به عنوان مثال، $BMP2$ ، $BMP4$ و $BMP7$) مهندسی شده‌اند.



۱. چند توان

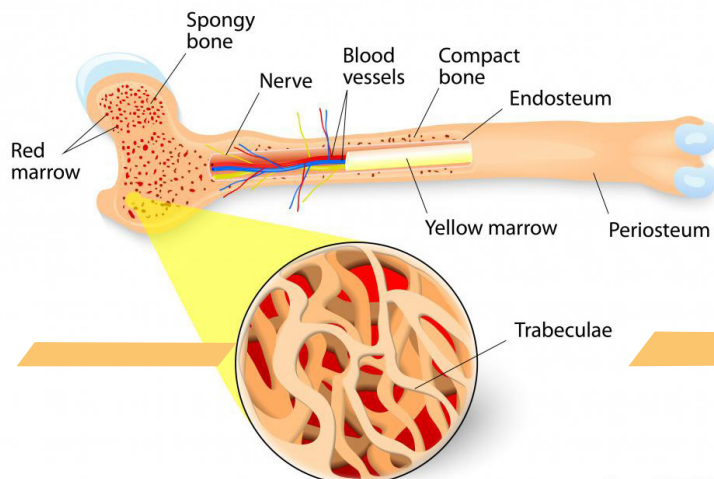
۲. mesenchymal stem cells

۳. $BMP2$ ، $BMP3$ ، $BMP4$ ، $BMP7$: Bone morphogenetic protein ۲,۳,۴,۷

ترکیب استخوان

ساختار سلسله مراتبی استخوان، از مقیاس کلان تا مقیاس نانو گسترش می یابد. در سطح میکروسکوپی، استخوان قشر بیرونی فشرده، استخوان تراپکولار داخلی متخلخل را احاطه کرده است.

از نظر میکروسکوپی، استخوان قشر مغز از واحدهای استئونی تکرار شونده حاوی فیبرهای کلاژن و بلورهای فسفات کلسیم تشکیل شده است، در حالی که استخوان اسفنجی یک چارچوب به هم پیوسته تراپکولارها با فضای مغز اطراف است. یک واحد استئون متشکل از لایه های متحدالمرکز از الیاف کلاژن است که لاملا نامیده می شود، عمود بر کانال مرکزی حاوی رگ های خونی و اعصاب است.



استخوان یک بافت همبند متراکم معدنی است که عمدتاً از یک جز معدنی و یک ماتریس آلی تشکیل شده است. ماتریس آلی در درجه اول از کلاژن نوع I با کلاژن نوع III کمتر تشکیل شده است. کلاژن نوع I یک ساختار سه مارپیچی به طول ۳۰۰ نانومتر است که به صورت فیبرهایی تشکیل می شود که الیاف کلاژن را تشکیل می دهند. کلاژن نوع I به طور مساوی در سراسر اسکلت توزیع می شود، در حالی که پروتئین ها و پروتئوگلیکان های غیر کلاژن در یک الگوی توزیع نامنظم یافت می شوند.

استخوان می تواند خود را بازسازی و ترمیم کند و این عمل به اندازه نقص یا وجود برخی بیماری های خاص بستگی دارد.

رشد استخوان

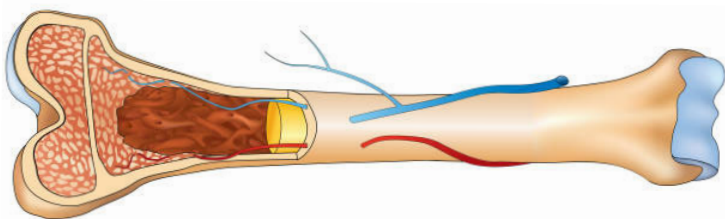
استخوان، مغز استخوان و استرومای غضروف در زمان های خاص از سلول های جنینی متعدد بوجود می آیند و در طول رشد می کنند. توسعه اسکلت و سلسله مراتب سلولی آن به روشی پیش می رود که کاملاً با سیستم خون ساز همراه است.

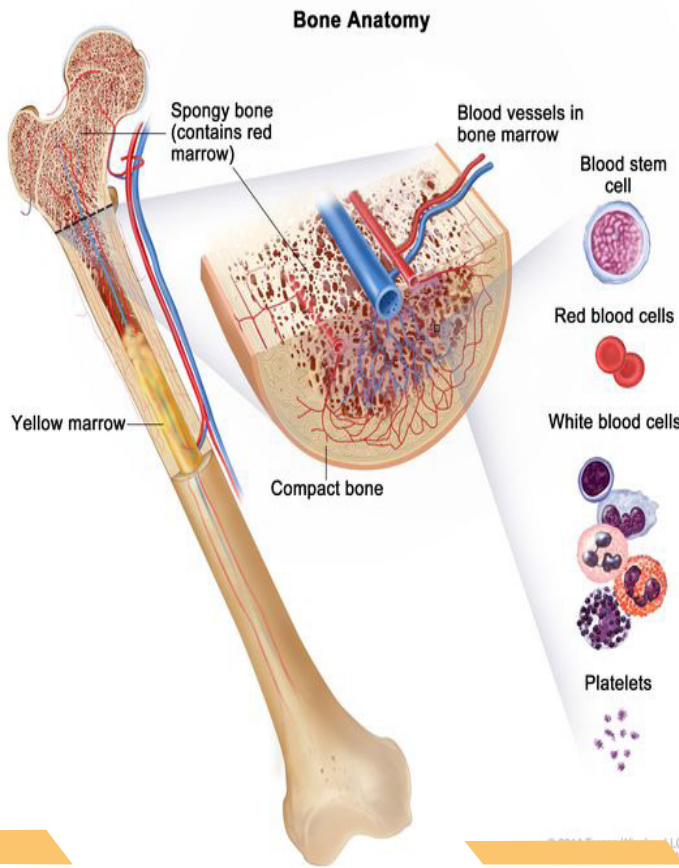
اسکلئوتوز از طریق استخوان سازی درون غشایی یا استخوان اندوکندر اتفاق می افتد. تشکیل استخوان اندوکندر از طریق یک غضروف میانی رخ می دهد که با استخوان و مغز جایگزین می شود.

ترمیم شکستگی و بازسازی استخوان

ترمیم شکستگی یک فرایند فیزیولوژیکی پیچیده است که شامل انواع مختلف سلول و پاسخ های سلولی است. ترمیم شکستگی به دو گروه مختلف تقسیم می شود: (۱) بهبود مستقیم یا اولیه شکستگی قشر مغز (۲) ترمیم شکستگی غیر مستقیم یا ثانویه. ترمیم اولیه شکستگی زمانی اتفاق می افتد که کاهش آناتومیک قطعات شکسته شده توسط تثبیت داخلی سفت و سخت و کاهش فشار بین قطعه ای وجود داشته باشد. این مشخصه با این واقعیت است که قشر فعالانه تلاش می کند تا با ایجاد مجدد سیستم های جدید Haversian، تداوم مکانیکی را بازیابی کند.

در مقابل، بهبودی شکستگی ثانویه با تشکیل هماتوم، حرکت کوچک مشخص می شود و متکی به روند پویای ساخت و تجزیه ساختار ناحیه زخم است. این فرایندهای پویا محور این بررسی هستند.





روند بهبود شکستگی با تشکیل هماتوم و پس از آن نفوذ سلول التهابی آغاز می شود. هماتوم از خون وارد شده به منطقه ایجاد می شود که پس از چند ساعت دوباره جذب می شود. سپس سلول های التهابی (ماکروفاژها، گرانولوسیتها، لنفوسیتها و مونوسیتها) وارد هماتوم شده و از عفونت جلوگیری می کنند، فاکتورهای رشد را آزاد می کنند، سیتوکین ترشح می کنند و روند لخته شدن را پیش می برند. پلاکت های ریز دانه سازی نیز در لخته وجود دارد که ممکن است 1 TGF-beta و 2 PDGF آزاد کند. این مجموعه از حوادث با شروع آنژیوژنز، کموتاکسی و تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی زمینه را برای مراحل بعدی فراهم می کند. 3 BMP نیز توسط ماتریس استخوان از ناحیه آزاد می شود و در درجه اول توسط سلول های بنیادی استفاده شده بیان می شود. BMP به تسهیل فرآیند استخوان سازی کمک می کند و در تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی نقش دارد.

گردآورنده:

میرمحمد حسین حسینی

Hossein.hosseiny.1378@gmail.com

منابع:

- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 10.1126.147-143 :284 ,1999/science.284.5411.143.
- Finkemeier CG: Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am*. -84 ,2002A: 464-454.
- Caplan AI: Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 10.1002.347-341 :213 ,2007/jcp.21200.
- Jurgens WJ, Oedayrajsingh-Varma MJ, Helder MN, Zandiehoulabi B, Schouten TE, Kuik DJ, Ritt MJ, van Milligen FJ: Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Cell Tissue Res*. 10.1007.426-415 :332 ,2008/s7-0555-007-00441.
- Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA: Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 01/10.1161.1260-1249 :100 ,2007.RES.0000265074.83288.09.
- Martin I, Muraglia A, Campanile G, Cancedda R, Quarto R: Fibroblast growth factor2- supports ex vivo expansion and maintenance of osteogenic precursors from human bone marrow. *Endocrinology*. 10.1210.4462-4456 :138 ,1997/en.138.10.4456.
- Dimitriou R, Tsiridis E, Giannoudis PV. Current concepts of molecular aspects of bone healing. *Injury*. 1404-1392;(12)36;2005.
- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clinical orthopaedics and related research*. 355;(1998 Suppl):S7-S21.
- Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annual review of cell and developmental biology*. 220-16:191;2000.
- Chan CFK, et al. Identification and specification of the mouse skeletal stem cell. *Cell*. 298-285;(2-1)160;2015.
- Chan CK, et al. Identification and specification of the mouse skeletal stem cell. *Cell*. 298-285;(2-1)160;2015.

۱. TGF-beta: Transforming growth factor beta

۲. PDGF: Platelet-derived growth factor

۳. BMP: Bone Morphogenetic Proteins

فاکتورهای رشد در مهندسی بافت استخوان



استخوان به عنوان ساختار حمایتی و مخزن کوچک بدن عمل می‌کند. نقص در استخوان باعث بروز بیماری‌هایی چون آرتروز، استئومیلیت و پوکی استخوان می‌شود. سالانه بیش از ۲۰ میلیون نفر در سراسر جهان به دلیل از دست دادن بافت استخوانی ناشی از ضربه یا بیماری، تحت تاثیر قرار می‌گیرند. از ۲۰ میلیون نفری که سالانه از کمبود بافت استخوانی در سراسر جهان رنج می‌برند، حدود ۵ میلیون مورد، نیاز به مداخله ارتوپدی دارند، که ۶۰٪ از این مداخلات، پیوندهای استخوانی هستند. با این حال، این روش‌های درمانی، محدودیت‌های جدی در ترمیم و بازسازی استخوان دارند.

در یکی از ترمیم‌های شکستگی استخوان (پیوند اتوگرفت)، نیاز به برداشت استخوان از تاج استخوان بیمار و پیوند به محل شکستگی دارد. از مزایای این روش می‌توان به سازگاری بافت از لحاظ ایمنی اشاره کرد؛ اما این عمل‌ها نیاز به عمل دوم در محل برداشت دارند، پس گران هستند؛ خطرات جراحی مانند خونریزی، التهاب، عفونت و درد مزمن، و همچنین آسیب به محل اهدا کننده را ایجاد می‌کنند. از عوارض آن می‌توان به تغییر شکل، حساسیت بیش از حد و ایجاد زخم اشاره کرد. دومین گزینه درمانی رایج برای نقص استخوان بزرگ، پیوند بافت استخوان از اهدا کننده است (پیوند آلوگرفت) که اغلب از یک جسد انجام می‌شود. این روش با محدودیت‌هایی از جمله کمبود اهدا کننده، هزینه زیاد و خطر انتقال بیماری ویروسی، عفونت باکتریایی یا رد سیستم ایمنی مواجه است.

برای غلبه بر محدودیت‌های اتوگرفت و آلوگرفت، جایگزین‌های پیوند استخوان مصنوعی معرفی شده است. مهندسی بافت استخوان که ترکیبی از مواد مهندسی شده، تکنولوژی‌های زیست پزشکی و سلول‌های بنیادی تجدید پذیر است، یک رویکرد جالب برای درمان شکستگی‌های استخوان، پوکی استخوان و ناهنجاری‌های استخوانی می‌باشد. در این روش، داربستی در محل بافت آسیب دیده قرار داده می‌شود. ادامه‌ی مراحل استخوان سازی، توسط بافت اصلی و با تقلید از ماتریکس خارج سلولی، انجام می‌شود؛ در واقع این داربست، ساختاری را به استخوان ارائه می‌دهد و روند استخوان سازی را هدایت می‌کند. همچنین علاوه بر داربست، به سلول (از جمله سلول‌های التهابی، سلول‌های عروقی،

بافت استخوان به عملکرد فاکتورهای رشد متکی است، به طوری که این فاکتورها، سیگنال‌هایی را در بدن تولید می‌کنند و از این طریق، به سلول‌های التهابی اجازه می‌دهد تا بزرگ شوند و روند بهبود را شروع کنند.



سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی و استئوسیت‌ها) و فاکتورهای رشد (GF^۱ ها) در این روش، نیاز است.

بافت استخوان به عملکرد فاکتورهای رشد متکی است، به طوری که این فاکتورها، سیگنال‌هایی را در بدن تولید می‌کنند و از این طریق، به سلول‌های التهابی اجازه می‌دهد تا بزرگ شوند و روند بهبود را شروع کنند. این GFها از طریق اتصال خاص به گیرنده‌های غشایی روی سلول‌های هدف، رفتار سلول را آموزش می‌دهند. علاوه بر این، GFها به صورت غدد درون ریز عمل نمی‌کنند، بلکه توسط انتشار با برد کوتاه از طریق ECM (ماتریکس برون سلولی) عمل می‌کنند. بنابراین اعتقاد بر این است که داربست‌ها علاوه بر تقلید از ساختار فیبریلا ر ECM، باید مولکول‌های فعال مانند GFها، فاکتورهای آنژیوژنیک^۲، فاکتورهای تمایز یا داروها را نیز داشته باشند.

فاکتورهای رشد، به دلیل تخریب سریع در داخل بدن، نیمه عمر کوتاه در شرایط فیزیولوژیکی و غیرفعال شدن توسط آنزیم‌ها، باید در دوزهای بالا وارد بدن شوند که این افزایش دوز، خطر عوارض جانبی را افزایش می‌دهد. در واقع افزایش دوزهای فوق فیزیولوژیکی GFهای مرتبط با استخوان، می‌تواند منجر به تشکیل استخوان هتروتوپیک^۳، آرتروز کاذب، التهاب موضعی و پاسخ ایمنی شود. استفاده از ابزارهای توسعه یافته که باعث انتقال فاکتورهای رشد می‌شوند، امکان انتشار کنترل شده و پایدار GFها را فراهم می‌کند، همچنین به دلیل عدم نیاز به دوزهای زیاد، احتمال بروز عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. بنابراین هدف از استفاده GFها در مهندسی بافت، افزایش بهبودی، جلوگیری از تشکیل بیش از حد استخوان، تسریع روند بهبودی و به طور کلی، بهبود دارورسانی است.

۱. GF: Growth Factor

۲. Angiogenesis (رگ زایی)

۳. Heterotopic ossification (استخوان سازی نابجا)



فاکتورهای رشد در ترمیم و بازسازی استخوان شامل فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGF)، پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان، فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی (VEGF^۱) و ... هستند. از فاکتورهای رشد که در تحقیقات بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توان به BMP^۲ ها نیز اشاره کرد که شامل BMP-۲، BMP-۴، BMP-۶، BMP-۷ و BMP-۹ هستند. در حال حاضر، توجه ویژه‌ای به BMP-۲ و BMP-۷ می‌شود که توسط FDA تایید شده است. علاوه بر BMPها، سایرGFها به عنوان مولکول‌های سیگنالینگ قوی شناخته شده اند تا باعث ایجاد بیشتر استخوان شوند.

فاکتورهای رشد را می‌توان به عنوان فاکتورهای رشد التهابی و سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد پروستئوژنیک و فاکتورهای رشد آنژیوژنیک طبقه بندی کرد.

۱- عوامل التهابی:

التهاب اولین مرحله در ترمیم شکستگی استخوان است که در روزهای اول پس از شکستگی رخ می‌دهد. اختلال در خون‌رسانی در اثر آسیب، منجر به تشکیل لخته در محل شکستگی استخوان می‌شود و پاسخ التهابی آغاز می‌شود. سلول‌های التهابی از طریق چندین مولکول سیگنالینگ پیش التهاب، که توسط پلاکت‌ها در داخل بدن آزاد شده‌اند، به لخته جذب می‌شوند. در واقع، نقش اصلی سیتوکین‌های التهابی، ترویج نفوذ لنفوسیت‌ها، سلول‌های پلازما، ماکروفاژها و استئوکلاست‌ها^۳ است.

۲- عوامل آنژیوژنیک:

در فرآیند ترمیم استخوان، ابتدا رگ‌زایی و سپس استخوان‌سازی شروع می‌شود. عدم تشکیل عروق خونی یا کم‌رسیدن خون به بافت، یکی از عوامل اصلی در کاهش ترمیم استخوان است. رگ‌ها علاوه بر اینکه اکسیژن را تامین می‌کنند، دارای مجراهایی برای استخوان‌سازی اضافی نیز هستند، برای تقویت تمایز سلولی نقش سیگنالینگ مثبتی دارند و برای استخوان‌سازی درون غضروفی مورد نیاز هستند. تشکیل رگ‌های خونی جدید از رگ‌های اصلی قبلی، یک فرآیند اساسی برای بازسازی مناسب استخوان است؛ زیرا پشتیبانی لازم از بافت تازه تشکیل شده را انجام می‌دهد و همچنین منبع سلولی بیشتری را برای ترمیم استخوان، فراهم می‌کند.

۱. VEGF: Vessel Endothelial Growth Factor

۲. BMP: Bone morphogenetic proteins

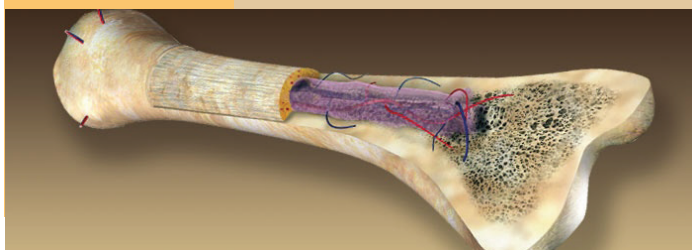
۳. سلول‌های تخریب کننده استخوان

FGFها یا فاکتورهای رشد فیبروبلاست، با تقویت تکثیر سلول‌های اندوتلیال و استئوبلاست، باعث آنژیوژنز یا ایجاد رگ‌های جدید می‌شوند. VEGF یا فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، تنظیم کننده اصلی آنژیوژنز در هنگام تشکیل استخوان است. بیان و تولید این فاکتور در روزهای اولیه پس از شکستگی استخوان، به اوج خود می‌رسد. VEGF تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را که منجر به تشکیل رگ‌های خونی لوله‌ای می‌شود، تحریک می‌کند و به دنبال آن، باعث جذب و بقای سلول‌های تشکیل دهنده استخوان می‌شود. اما VEGF باعث نفوذ پذیری عروقی می‌شود، که می‌تواند منجر به افت فشار خون و ورم شود، بنابراین کمیت و تولید آن باید کنترل شده باشد.

گردآورنده:

زهرا سادات محمودی

Zsmahmoudi9@gmail.com



منابع:

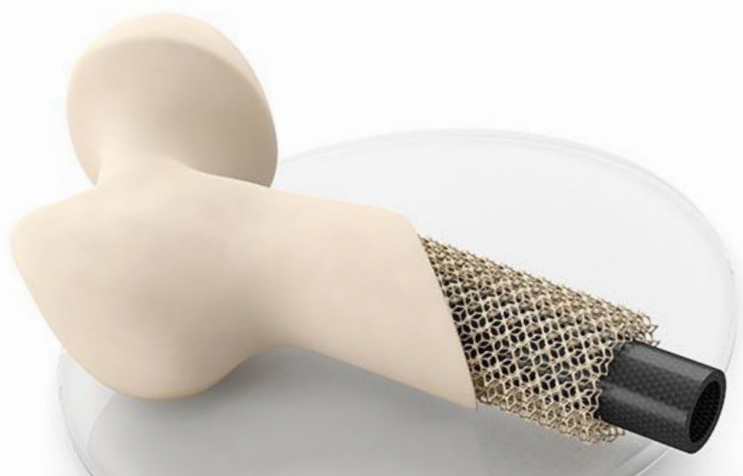
۱. مبینی مریم، بزرگی فرزاد. استخوان سازی هتروتوپیک مفصل ران به دنبال تشنج ناشی از مسمومیت با اندوسولفان ۱۳۸۸. مجله علوم پزشکی رازی. ۱۳۹۰ - ۱۸ (۹۰): ۴۴-۴۸

2. De Witte T-M, Fratila-Apachitei L E., Zadpoor A A. and Peppas N A., Bone tissue engineering via growth factor delivery: from scaffolds to complex matrices, Oxford University, 2018.
3. Amini A R., Laurencin C T. and Nukavarapu S P., Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges, 2013.
4. Kowalczewski CJ and Saul JM (2018) Biomaterials for the Delivery of Growth Factors and Other Therapeutic Agents. in Tissue Engineering Approaches to Bone Regeneration.
5. Oliveira,É.R., Nie,L., Podstawczyk, D., Allahbakhsh, A., Ratnayake, J., Brasil, D.L., Shavandi, A. Advances in Growth Factor Delivery for Bone Tissue Engineering. Int. J. Mol. Sci. 903 ,22 ,2021.



چشم‌انداز مهندسی بافت استخوان

پیشرفت‌های اخیر در توسعه مواد بیولوژیکی گزینه‌های جذابی برای ساخت و پیوند استخوان فراهم کرده است که گزینه‌های جراحی را برای بازگرداندن فرم و عملکرد استخوان آسیب دیده گسترش می‌دهد.



ودرک بیشتر بهبود استخوان در سطح مولکولی و سلولی است. در دسترس بودن فاکتورهای رشد و گسترش دانش در مورد ژنتیک و سلول‌های بنیادی چند توان القایی و تنظیم تشکیل استخوان، مواد جدیدی را برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان تولید کرده است.

استخوانی را تصور کنید که به علت عارضه‌ای جدی بخشی از آن از بین رفته است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دست آمده از خود بیمار، توان درمان این عارضه را دارد؛ اما این سلول‌ها به بستری برای اتصال نیاز دارند تا در آن تقسیم و تمایز یابند و در نهایت شکل استخوان مورد نظر را به خود گیرند. بنابراین، با وجود موفقیت‌های بدست‌آمده در زمینه‌ی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های استخوانی، هنوز مشکلاتی در استفاده بالینی از این سلول‌ها وجود دارد.

حوزه از علم، با گسترش تلاش‌های پژوهشی و تکنولوژی پیشرو، بسیار فعال است. چاپ سه بعدی (تولید سه بعدی) با کمک ترکیبی از تکنیک‌های کم هزینه برای ساخت داربست‌های زیستی می‌باشد.

مهندسان زیستی در دانشگاه ایالتی Pennsylvania اخیراً یک جوهر کامپوزیتی ساخته شده از سه ماده را به کمک چاپ متخلخل سه بعدی، ساختار استخوان مانند ساخته‌اند. بیومتریال مورد استفاده در این روش PCL^۲ و PLGA^۳ هستند که مواد زیستی اصلی در ساخت داربست‌های استخوانی می‌باشند. از آن جایی که بافت استخوان ساختار پیچیده‌ای دارد، محققان این مواد زیستی را به کمک تکنیک‌های خاصی به کار بردند تا کارایی و اثربخشی محصول نهایی بالا رود.

اخیراً استراتژی‌های مهندسی بافت استخوان شامل سلول و ژن درمانی

زمانی که فرد دچار مشکل اسکلتی و استخوانی می‌شود و درمانی برای خود نمی‌بیند، مهندسی بافت استخوانی (BTE^۱)، به عنوان یک زمینه در حال توسعه و پیشرفت در علم ارتوپدی قادر است، از علم بیومتریال، مهندسی بافت و پزشکی بازساختی برای تسهیل ترمیم استخوان‌ها استفاده کند. محققان و پژوهشگران، علم بیومتریال با کمک مهندسی مواد بیولوژیکی مطلوب، می‌توانند استخوان‌های طبیعی را با تکنیک‌های کاربردی و کم هزینه شبیه‌سازی کنند تا چارچوب و اصولی را ارائه دهند، که به عنوان پشتیبانی و زیست سازگاری شکل جدید استخوان را ارائه شود.

از آنجایی که برنامه‌های کاربردی در مهندسی بافت استخوان، برای بازگرداندن نقص‌های سنگین و بزرگ، هنوز در مرحله‌گذار از آزمایشگاه تا عمل بالینی است. این

۱. Bone tissue engineering

۲. polycaprolactone

۳. poly(lactic-co-glycolic acid)

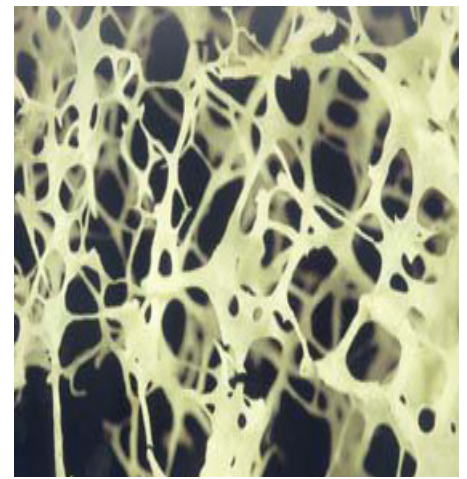
علاوه بر این، تلفیق استراتژی‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی برای تعدیل پاسخ خارجی بدن میزبان (به عنوان مثال کپسوله سازی بافت فیبری) به‌طور فزاینده‌ای محبوب می‌شود؛ اتفاقی که اغلب به عنوان یک عامل بازدارنده برای بازسازی و ادغام بهینه بافت مشاهده می‌شود. دانشمندان در تلاش هستند تا با استفاده از فاکتورهای رشد از طریق داربست یا سلول‌های اصلاح شده ژنتیکی که باعث افزایش سطح ^۱ VEGF (رگ‌زایی) می‌شوند، حتی با پوشاندن داربست با مولکول‌های ضدالتهاب، مانند دکزامتازون، با افزایش رگ و مهار تشکیل بافت فیبری مقابله کنند.



در بستر سه‌بعدی سلول‌ها هستند. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که کشت ۱۴ روزه سلول‌های مزانشیمی در این شرایط منجر به تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های استخوانی می‌شود که ویژگی‌هایی مشابه سلول‌های استخوانی طبیعی دارند.

این روش در آینده مهندسی بافت استخوان می‌تواند در درمان عوارض استخوانی مورد استفاده قرار گیرد و درمان و ترمیم این عوارض را تسریع و تسهیل کند.

یکی از بزرگترین چالش‌های مهندسی بافت استخوان، توسعه داربست‌های متخلخل مکانیکی قوی می‌باشد که بتواند خاصیت رگ‌گیری و انسجام میزبان را حفظ کند. در حال حاضر، به دلیل عدم وجود عروق کافی و به موقع سازه، بیشتر داربست‌های BTE که از نظر مکانیکی قوی گزارش شده‌اند، بازسازی بافت استخوانی را تجربه می‌کنند که هنگام کاشت به حاشیه داربست محدود می‌شود.

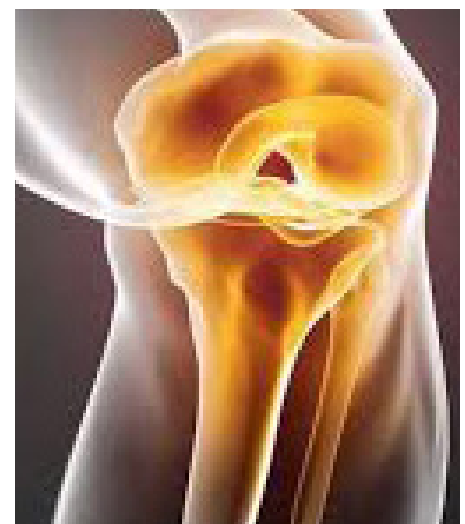


اخیراً محققان بستری از کاپرولاکتون (PCL) طراحی کردند و ریزکره‌هایی از جنس کیتوزان که حاوی دکزامتازون بودند به این بستر متصل گردید. دکزامتازون ماده‌ای سنتتیک و ضد التهاب است که تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های استخوانی را تحریک می‌کند. بستر پلی‌کاپرولاکتونی نیز محیطی مناسب برای اتصال و تمایز سلول‌ها ایجاد می‌کند که شرایطی نزدیک به شرایط استخوان را فراهم می‌کند. همچنین ریزکره‌ها بهترین روش برای قراردادن القاکننده تمایز

محققان انستیتو تحقیقاتی NYSCF تکنیک جدیدی را در حوزه مهندسی استخوان با نام Segmental Additive Tissue Engineering (SATE) توسعه داده‌اند. این تکنیک محققان را قادر می‌سازد که با ترکیب قطعات استخوان مهندسی شده از سلول‌های بنیادی، گرفت‌های استخوانی در ابعاد بزرگ و به صورت اختصاصی برای بیمار تولید کنند.

در حال حاضر نقص‌های استخوانی با استفاده از جایگزین‌های مصنوعی یا گرفت‌های استخوانی (اتوگرفت یا آلوگرفت) درمان می‌شوند؛ با این حال مشکلاتی از جمله احتمال رد پیوند توسط سیستم ایمنی بدن و عدم تشکیل بافت همبند و عروق مورد نیاز برای استخوان عملکردی وجود دارد. گرفت‌های استخوانی تولید شده از سلول‌های بنیادی خود فرد بر این محدودیت‌ها غلبه می‌کند؛ اما مهندسی گرفت‌ها در اندازه مشخص و شکل مورد نیاز برای درمان نقص‌های استخوانی در ابعاد بزرگ یکی از مشکلات این حوزه است. جهت تولید گرفت استخوانی با این تکنیک، از نقص استخوانی ایجاد شده در استخوان فمور خرگوش استفاده شده است.

ابتدا جهت ارزیابی شکل و اندازه نقص استخوانی، اسکن فمور انجام شد و مدلی از گرفت استخوانی تولید شد. سپس این مدل به قطعات کوچک‌تری تقسیم گردید و گرفت‌های استخوانی مطابق با هر قطعه با استفاده از داربست‌های



۱. Vascular endothelial growth factor



کشت داده شده با سلول‌های (iPSCMPs) در داخل بایوراکتور ساخته شد. در ادامه می‌توان قطعات تولید شده را با استفاده از چسب‌های استخوانی زیست سازگار و یا سایر دیوایس‌های ارتوپدی به یکدیگر متصل کرد و به صورت یک گرفت واحد پایدار از لحاظ مکانیکی درآورد. اصول زیست شناسی رشد و نمو که می‌تواند به مهندسی بافت استخوان در آینده کمک کند به شرح زیر است:

- ۱- استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان یا چند قدرت
- ۲- شناسایی ژن‌های حیاتی، فاکتورهای رشد و آبشارهای انتقال سیگنال که واسطه تشکیل استخوان هستند.
- ۳- روند فیزیکی تشکیل استخوان
- ۴- فعل و انفعالات پیچیده بین اپیتلیوم و مزانشیم در بافت پیوندی زیرین
- ۵- درک الگوهای بافتی خاص مزانشیم
- ۶- ترمیم طبیعی بافت شامل بازسازی و بازسازی تدریجی ساختارهای بافت قبلی است.
- ۷- اهمیت خصوصیات فیزیکی محیط ریز بافتی
- ۸- آنژیوژنز و نئو واسکولاریزاسیون بافت استخوانی تازه شکل گرفته

در آینده، کنترل بازسازی استخوان با استراتژی‌هایی که از آبشار طبیعی تشکیل استخوان تقلید می‌کند، مدیریت موفقیت‌آمیز شرایطی را که به تقویت بازسازی استخوان نیاز دارند، ارائه می‌دهد و در دراز مدت از میزان بیماری و هزینه آن‌ها می‌کاهد. تحقیقات در همه زمینه‌های مربوطه در حال انجام است و امید است بسیاری از فرایندهای بیماری استخوان ثانویه به علت ضربه، برداشتن استخوان به دلیل جراحی شکم، پیری و اختلالات اسکلتی متابولیک یا ژنتیکی با پروتکل‌های جدید بازسازی استخوان که ممکن است به آن‌ها توجه کند با موفقیت درمان شوند.

گردآورنده:

نوید قربانزاده

Navidghorbanzadeh@yahoo.com

منابع:

۱. خجسته‌آرش/صافی اقدم/حناوه /جلوه‌های پیش رو در مهندسی بافت استخوان /مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران /شماره سوم دوره سی و شش /از صفحه ۱۳۳ تا صفحه ۱۴۰ /پاییز ۱۳۹۷
2. Yu-Chen Hu, Gene Therapy for Cartilage and Bone Tissue Engineering, Springer, 2014
3. (Ulrich Meyer & Hans Peter Wiesmann, Bone and Cartilage Engineering, Springer, 2006
4. (Patterson TE, Kumagai K, Griffith L, Muschler GF: Cellular strategies for enhancement of fracture repair. J Bone Joint Surg Am. 90, 2008 (Suppl 119-111):(1.



BIOTECH



۰۲۵-۳۲۳۱-۷۱۷۱



قم- پردیسان- انتهای بلوار امامت - دانشگاه شهاب دانش



[shdu.biotechnology](https://www.instagram.com/shdu.biotechnology)



biotech-shdu.blogfa.com



[Shdu_saBioTech](https://www.t.me/Shdu_saBioTech)

