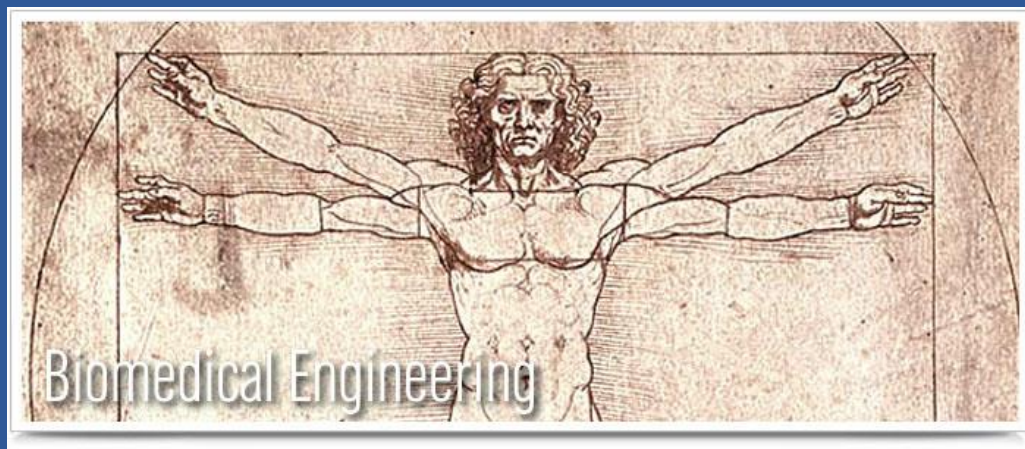




مقدمه ای بر مهندسی پزشکی زیستی

دکتر محمد نیکخو
m_nikkhoo@iust.ac.ir

نیمسال اول ۹۴-۱۳۹۳



واحد علوم و تحقیقات
دانشگاه مهندسی پزشکی

آشنایی با علم مهندسی بافت

- آشنایی با مبانی مهندسی بافت

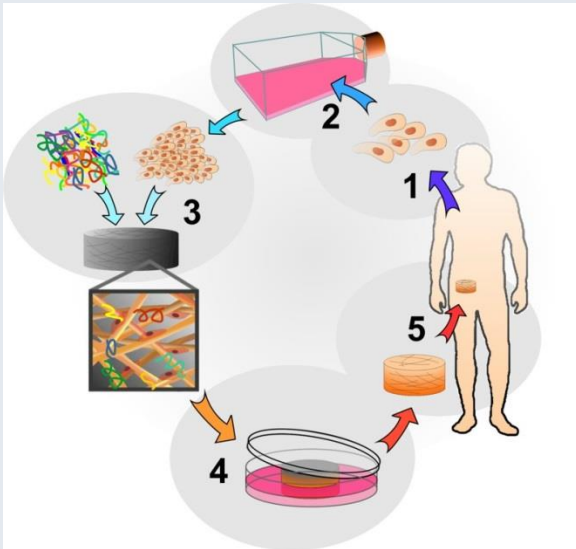


- آشنایی با اصول مهندسی بافت

- آشنایی با شاخه های علم مهندسی بافت

- آشنایی با تحقیقات صورت گرفته

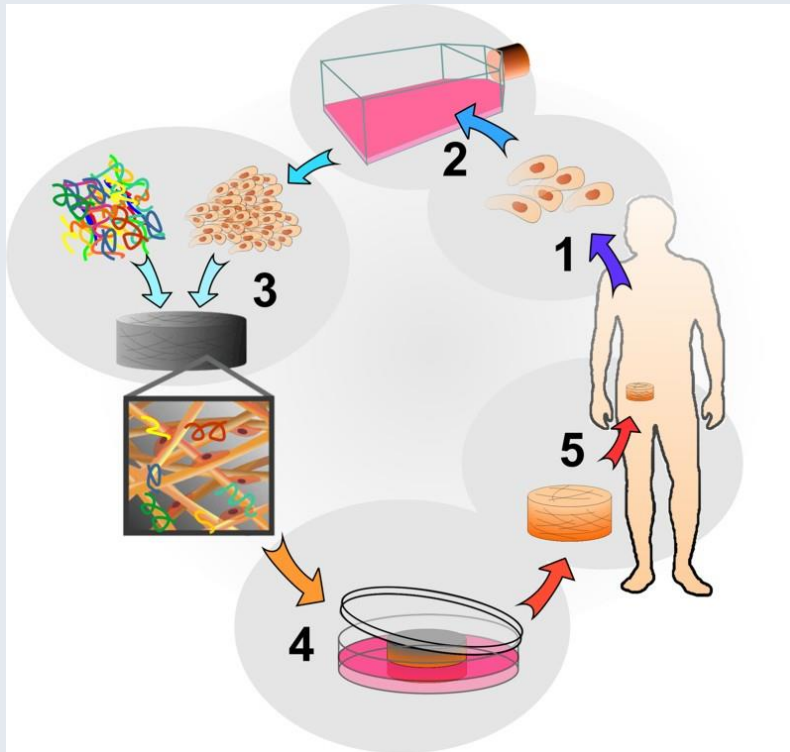
- آشنایی با آینده علم بیومواد



آشنایی با علم مهندسی بافت

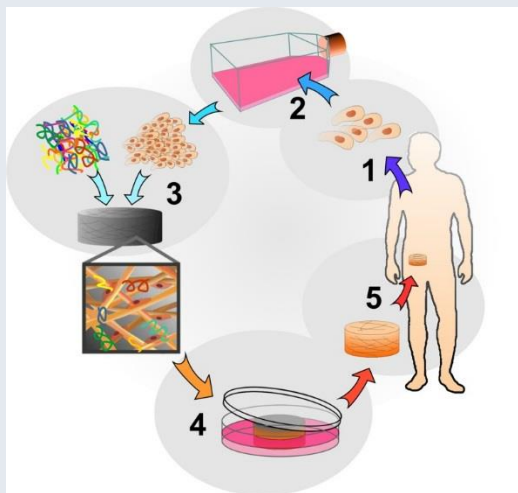
• تعریف مهندسی بافت

علمی بین رشته ای که از اصول مهندسی و علوم زیستی برای توسعه جایگزین هایی که بتوانند عملکرد بافت را بازآفرینی، حفظ یا توسعه دهند، استفاده می کند.



آشنایی با علم مهندسی بافت

• چرایی شکل گیری

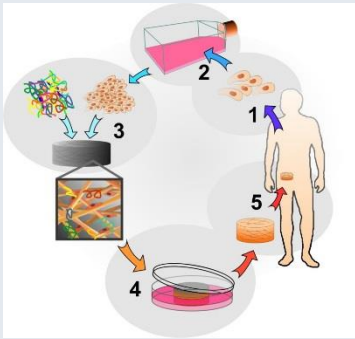


امروزه یکی از رایج ترین راه هایی که نقایص بافتی را رفع می نماید، پیوند بافت می باشد. برای اینکار از افراد دهنده ای که قادرند بافت های خود را در اختیار فرد گیرنده قرار دهند استفاده می شود. بافت فرد اهداکننده خارج شده و به فرد گیرنده پیوند زده می شود. این روش دارای مشکلات خاص خود است و علاوه بر هزینه های بسیار بالایی که در این پروسه تحمیل می شود، مسائل دیگری نظیر احتمال ایجاد آلودگی های میکروبی و ویروسی، واکنش های ایمنی و پس زدن پیوند وجود دارد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• مقدمه ای بر مهندسی بافت

هدف اولیه کاشتنی های مهندسی بافت، شناسایی، ترمیم و بازسازی عیوب و نارسایی های بافتی است که برای آن اصول مهندسی و اصول بیولوژیک با هدف تولید جایگزین های کامل بافت های انسانی ترکیب می شوند.



بافت های مصنوعی انسان نظیر پوست، کبد، استخوان، ماهیچه، غضروف، تاندون، رگ های خونی از جمله مواردی هستند که تاکنون بررسی شده اند.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• تاریخچه مهندسی بافت

- اولین بار در سال ۱۹۰۰ الکسی کارل واژه ی مهندسی بافت را مطرح نمود. او به همراه لیندبرگ در انستیتوی مطالعاتی در نیویوک با هدف نگهداری بافت های جدید در شرایط آزمایشگاهی و جایگزینی آنها در بدن موجود زنده آزمایشاتی را آغاز نمود.
- پس از کارل و لیندبرگ، کارهای زیادی در این زمینه انجام شد تا اینکه در سال ۱۹۸۰ پوست مصنوعی ساخته شد، و بر روی یک بیمار آزمایش شد. از آن پس به تدریج مهندسی بافت به عنوان یک زمینه یا شاخه جدیدی از علم شروع به گسترش نمود.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• تاریخچه مهندسی بافت

- مهندسی بافت به طور عام به معنی توسعه و تغییر در زمینه ی رشد آزمایشگاهی مولکول ها و سلول ها در بافت و یا عضو، با هدف جایگزینی و ترمیم قسمت آسیب دیده در بدن است.
- دانشمندان از سال ها پیش قادر به کشت سلول ها در خارج از بدن بودند اما فناوری رشد شبکه های سه بعدی سلولی، با هدف جایگزینی آن به جای بافت آسیب دیده، اخیراً میسر شده است.



آشنایی با علم مهندسی بافت

• مهندسی بافت

- به طور خلاصه در مهندسی بافت یک ماده متخلخل به عنوان ماترکس خارج سلولی یا داربست برای رشد سلول ها تهیه شده و سپس عوامل رشد روی آنها قرار می گیرد.
- پس از رشد مناسب سلول ها در فضای متخلخل داربست ، از محیط آزمایشگاه به داخل بدن موجود زنده منتقل می شود. به تدریج رگ ها به داخل داربست توسعه یافته و سلول ها را تغذیه می نمایند.

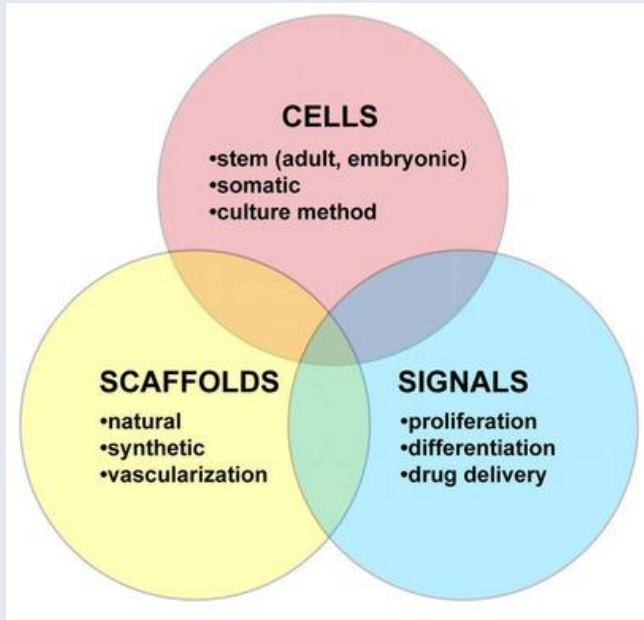
آشنایی با علم مهندسی بافت

- **مهندسی بافت**

- در بافت های نرم بعد از انتقال، الزاماً داربست باید تخریب شود تا بافت نرم جدید جایگزین آن شود. اما برای بافت های سخت می توان از موادی بهره جست که تخریب ناپذیر باشند.
- به مرور زمان سلول ها توسط پیغام هایی که از سوی داربست و سلول هایی که روی آن قرار دارند، مورد تحریک قرار میگیرد و نهایتاً بافت خود را بازسازی می نماید.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• ارکان اصلی مهندسی بافت



۱. داربست (**Scaffold**): پلیمری است که از مواد زیستی (بیومتریال) مناسب ساخته می شود

۲. سلول

۳. مولکول های فعال کننده زیستی (**Bioactive**): مثال از این مورد فاکتور های رشد می باشند که سیگنال های موثر را برای ایجاد اتصالات سلولی، تمایز سلولی و نهایتاً تکثیر سلولی ایجاد می نمایند

آشنایی با علم مهندسی بافت

• راهکار تولید بافت

رویکرد اول:

به مکانی که آسیب دیده است، به طور مستقیم، خود سلول را تزریق نمائیم. این روش در مورد سلول های خونی و عضلانی میسر می باشد.

ایراد این روش آن است سلول ها بیش از یک حد معین، قادر به رشد و تکثیر نخواهند بود. زیرا برای ادامه حیات یک بافت، مهمترین عامل رگ زایی می باشد. در مواردی که سلول به محل مورد نظر تزریق می شود این حالت به سختی ایجاد می شود و جزء یکی از محدودیت های این روش است.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• راهکار تولید بافت

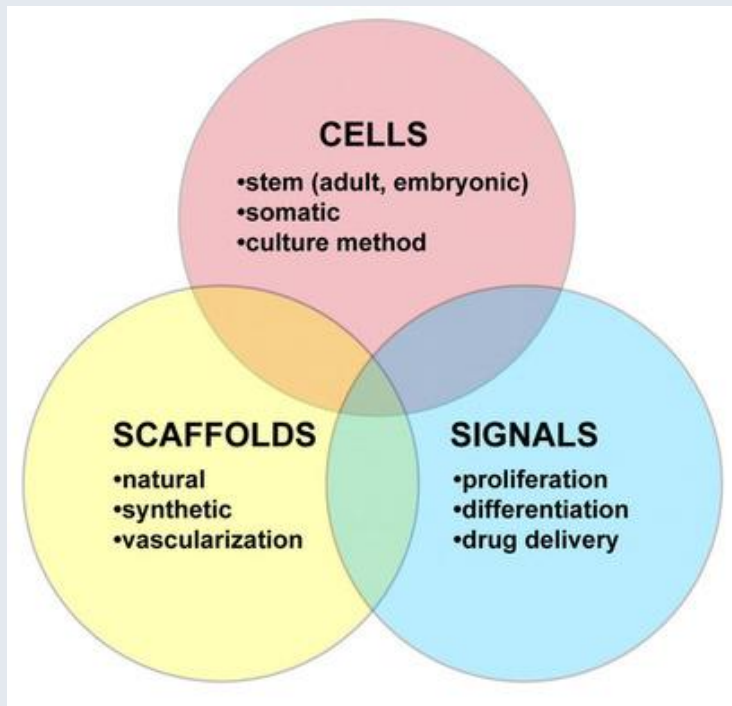
رویکرد دوم:

روش سیستم بسته یا **Closed system** می باشد. در این روش سلول هایی که عامل ترمیم بافت ها هستند را در سیستم های بسته ای حول بافت مشخص و یا محلی که مورد نیاز می باشد قرار می دهند. کاشت این محفظه های محتوی سلول، باعث ترغیب و القای رشد و ترمیم بافت می گردد.

از این روش برای تکثیر و تولید مقادیر زیادی از مولکول های مورد نیاز برای رشد سلولی نظیر عوامل رشد استفاده می شود. برای این کار پلیمرهای جدیدی به صورت سه بعدی تولید شده تا چسبندگی و رشد سلول های بافت آسیب دیده امکان پذیر شود.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• کنترل ساختار و عملکرد در مهندسی بافت



چالش های زیستی و فنی در مهندسی بافت در سه جزء اصلی متمرکز شده است که شامل (۱) سلول، (۲) داربست و (۳) سیستم بیوراکتو است.

کنترل پارامترهای مختلف در ساختار دستگاه می تواند تاثیر برجسته ای بر نتیجه ی نهایی داشته باشد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

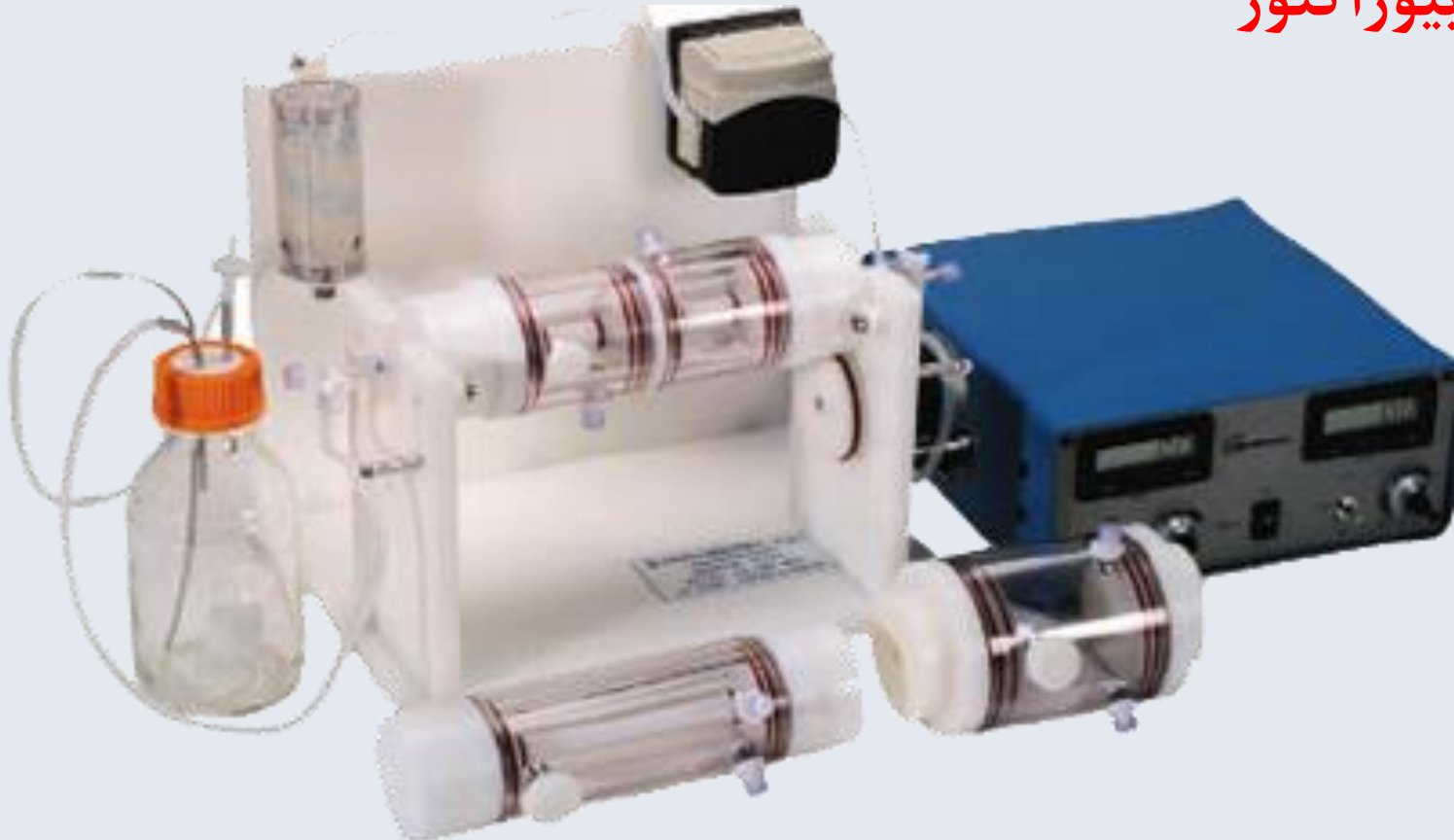
• کنترل ساختار و عملکرد در مهندسی بافت

پارامترهای مختلف موثر در کنترل ساختار و عملکرد بافت مهندس شده شامل موارد زیر است:

- پارامترهای مربوط به جزء سلولی شامل منبع سلول، نوع سلول، فنوتیپ سلول، قابلیت زیستی، غلظت سلول و میزان بیان ژن ها می باشد.
- پارامترهای مربوط به داربست شامل ماترکس زیست تجزیه پذیر، ساختار و معماری داربست، ساختار شیمیایی، میزان جذب مولکول های زیست فعال و فاکتورهای محلول، بار، میزان تخلخل، پایداری ویژگی های مکانیکی نظیر استحکام می باشد.
- پارامترهایی از قبیل مواد مغذی، اکسیژن، فاکتورهای رشد، جریان، رطوبت و فاکتورهای مکانیکی نظیر ضربه، ایستایی، کشش، تراکم و تنش برشی، را می توان در سطح بیوراکتور کنترل کرد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• بیوراکتور



آشنایی با علم مهندسی بافت

• بیوراکتور

- بیوراکتورها در مهندسی بافت ابزارهایی هستند که به منظور ارتقای رشد سلول ها و بافت، محیط فیزیولوژیک را شبیه سازی می کنند.
- محیط فیزیولوژیکال می تواند شامل شاخص های مختلف، از جمله دما، غلظت اکسیژن و دی اکسید کربن باشد، اما می توان آن را به همه ی انواع پارامترهای زیستی، شیمیایی و مکانیکی بسط داد.
- بنابراین سیستم هایی وجود دارد که می تواند شامل به کارگیری نیروها و تنش هایی برای بافت و یا حتی جریان الکتریکی در دو یا سه بعد باشد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• بیوراکتور

- بیوراکتورها امکان گسترش و تکوین سه بعدی بافت را با تنظیم تبادلات بیوشیمیایی (برای مثال اکسیژن و فاکتورهای رشد) و تحریک های مکانیکی (نظیر کشش و تراکم و تنش برشی) در محیط آزمایشگاهی و خارج از بدن موجود زنده، شرایط موجود در بدن موجود زنده را تقلید می کند.



- شرایط بیوراکتور، قابلیت های زیستی و تکثیر سلول، محتویات ماتریکس خارج سلولی و ساختار را در بافت مهندسی شده تحت تاثیر قرار می دهد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• بیوراکتور

- بیوراکتورهای اولیه به طور ساده ای طراحی شده بودند که مایع مغذی یا محیط کشت (**culture medium**) را به بافت پمپ کنند.
- نسل بعدی بیوراکتورها را برای ایجاد کشش، تراکم و تنش برشی، و جریان ضربانی محیط کشت و تنش های پیش بینی شده برای بهبود ساختار و ویژگی های مکانیکی بافت مهندسی شده جهت فراهم آمدن امکان رشد رگ های خونی، میوکاردیوم، غضروف و عضله، و سیگنال های سلولی مکانیکی تنظیم کننده ی فنوتیپ یا ویژگی های ظاهری سلول طراحی کرده اند.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• داربست (اسکفولد)

- داربست های مهندسی بافت بسیار مهم می باشند و نقش ماتریکس خارج سلولی یا (Extra Cellular Matrix) را ایفا می نمایند و می توانند دارای حالت های مختلف مثلاً پلی ساکاریدی پروتئینی باشند.
- انواع پروتئینی آن می تواند به صورت کلاژن به تنهایی و یا به همراه مولکول هایی مثل گلوکوکوآمینو گلیکان ها باشند.
- همچنین می توان از ساختارهای ژلاتینی یا کلاژن دناتوره شده و حتی از الاستین لامینین و فیبرونکتین استفاده نمود. اسکافولدها در حقیقت تقلیدی از ماتریکس خارج سلولی هستند.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• ویژگی های یک اسکافولد ایده آل

- ۱- دارای قدرت ساختمانی می باشد.
- ۲- دارای تخلخل فراوان باشد.
- ۳- دارای مناطق سطحی فراوان باشد که توزیع یکسانی داشته باشد.
- ۴- دارای سوراخ هایی برای ارتباطات داخلی (**Inter connected**) باشد.
- ۵- قابل پردازش برای شکل گیری مناسب باشد.
- ۶- قابلیت تجزیه بیولوژیکی را داشته باشد.
- ۷- قابل استریل شدن داشته باشد.
- ۸- رشد سلولی را افزایش دهد
- ۹- محافظت کننده از انواع متفاوت عملکردهای سلولی باشد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

- انواع موادی که برای اسکفولد استفاده می شود

- ماتریسهای طبیعی

۱- شامل پلیمرهای کلاژن، گلیکوزآمین گلیکان (GAG)، کلاژن دناتوره شده (ژلاتینی)

۲- ابریشم (Silk) تار عنکبوت، تارهای مهندسی شده

۳- پلی ساکاریدها شامل آلژینات، کیتوزان، هیالورونات

آشنایی با علم مهندسی بافت

- انواع موادی که برای اسکفولد استفاده می شود

- پلیمرهای سنتزی

- اصلی ترین آنها پلی استرهای خطی، پلی هیدروکسی بوتیرات و غیره هستند.

- مواد غیر آلی

- از این مواد نیز استفاده های فراوانی می شود. برای مثل شیشه های زیست - فعال دارای خلل و فرج میباشند. از این نوع بیشتر در نانوکامپوزیت ها استفاده می شود.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• کاربردهای اسکفولدها

کاملترین حالت برای اسکفولد این است که سلول دار شود. سپس اسکفولد سلول دار شده باید وارد بدن شود. اما گاهی اوقات این کار به این نحو صورت نمیپذیرد از جمله اینکه:

۱. اسکفولد را به صورت خالی وارد بدن می نمایند. به علت اینکه داربست از جهت ساختار و ابعاد و جهت گیری به نحوی ساخته شده است تا با بافت آسیب دیده کاملاً هماهنگ باشد. در این حالت کار داربست القا و اتصال بافت می باشد.

۲. گاهی پیوند سلولی یا **cell transplantation** انجام میگیرد.

آشنایی با علم مهندسی بافت

• کاربردهای اسکفولدها

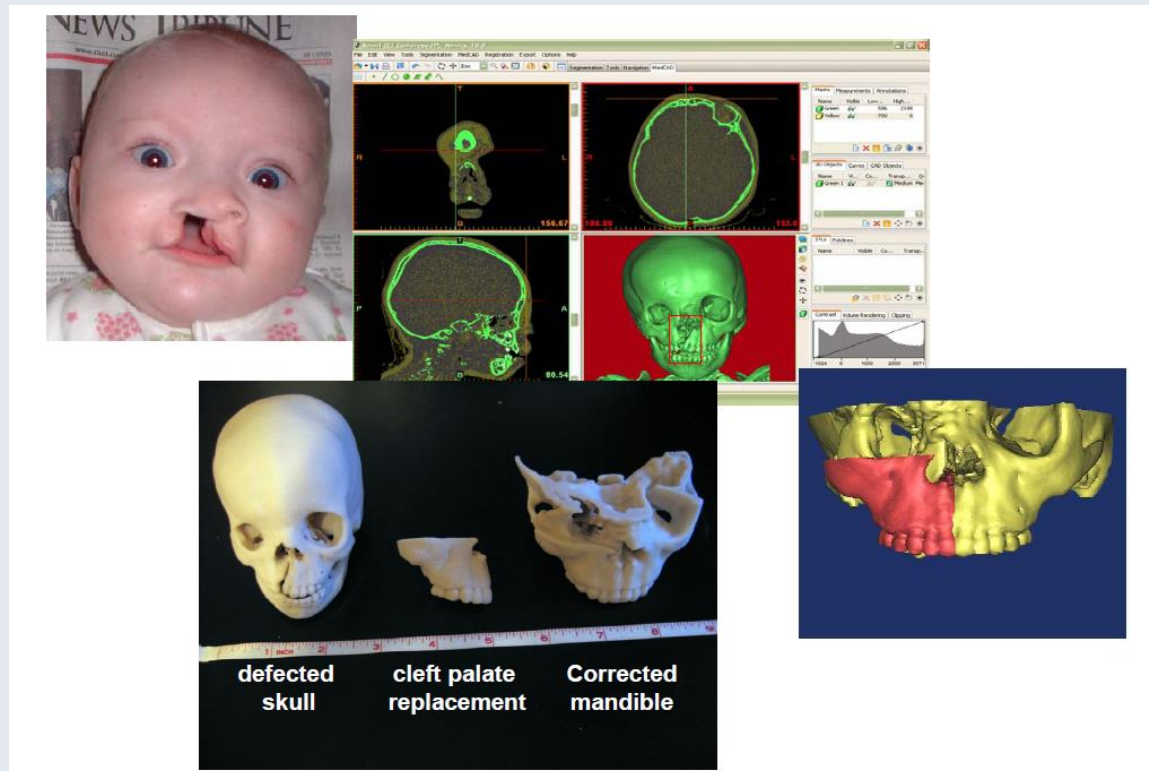
۳. پیش رگ‌زایی یا **Prevascularization**: گاهی هدف رگ‌زایی می‌باشد. در این موارد اولویت رگ‌زایی و سپس سلول‌دار شدن است.

۴. پلیمریزاسیون درجایگاه (**In situ polymerization**): گاهی نیز هدف پلیمریزاسیون درجا می‌باشد.

۵. انتقال و رساندن مولکول‌های زیست‌فعال: هدف در این روش نقل و انتقال مولکول‌های زیست‌فعال مثل **DNA**، سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، آنتی‌بیوتیک‌ها و مواد ضد التهاب می‌باشد.

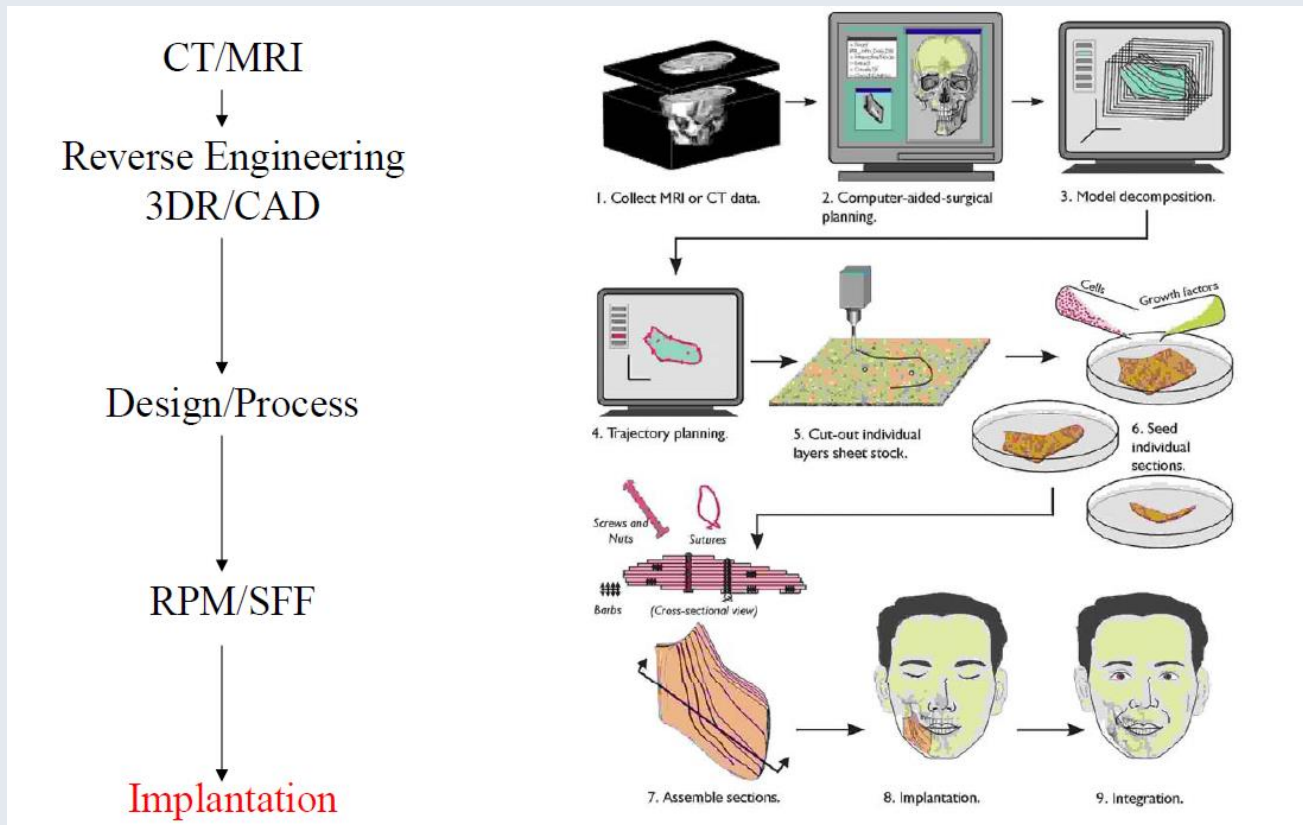
آشنایی با علم مهندسی بافت

• تحقیقات در زمینه مهندسی بافت



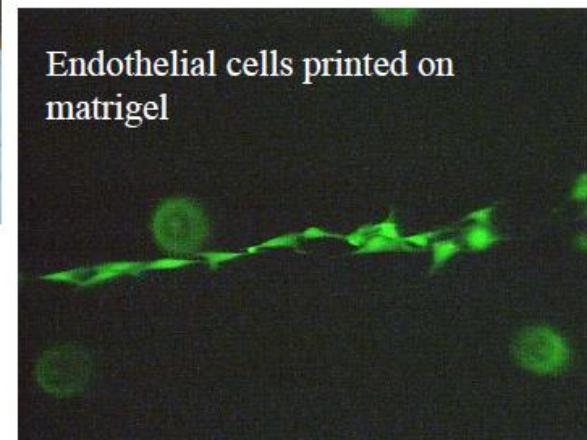
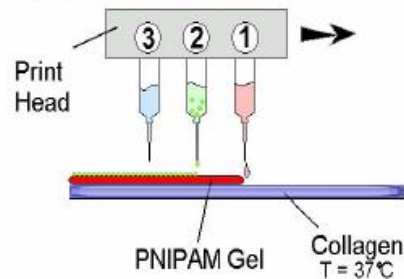
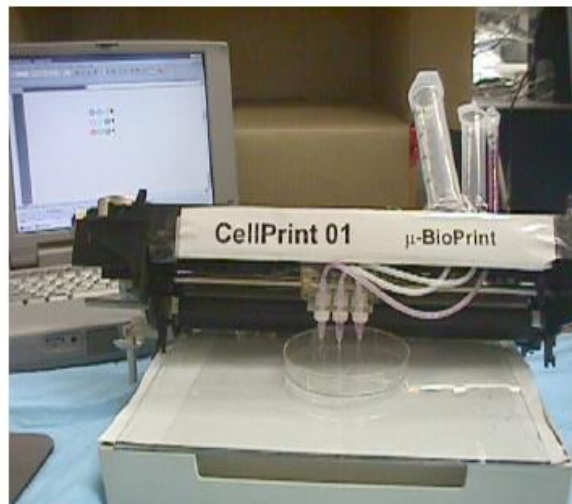
آشنایی با علم مهندسی بافت

• تحقیقات در زمینه مهندسی بافت



آشنایی با علم مهندسی بافت

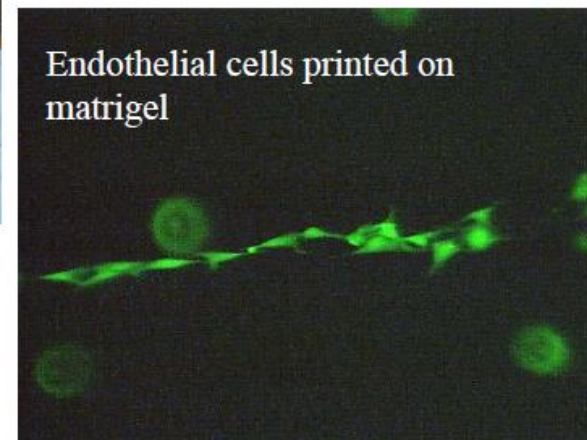
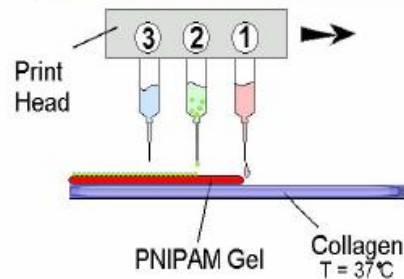
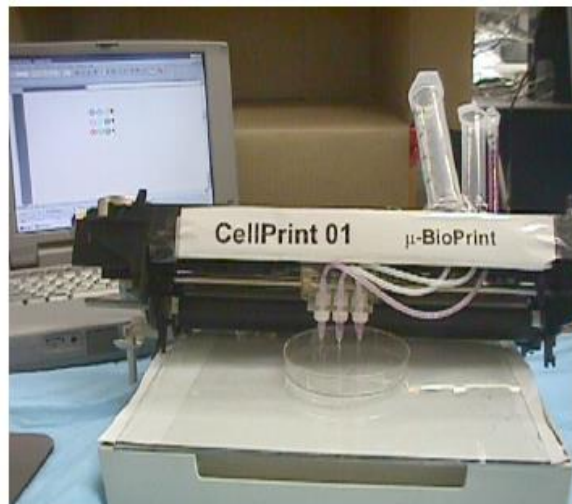
• تحقیقات در زمینه مهندسی بافت



Prof. Thomas Boland (Clemson University, SC)

آشنایی با علم مهندسی بافت

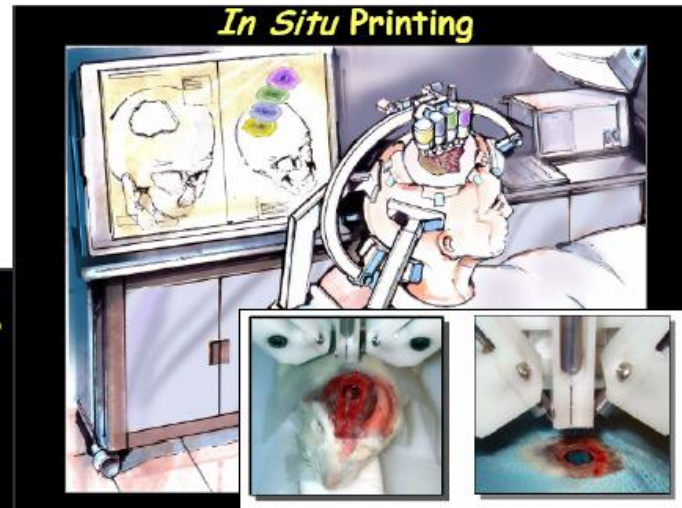
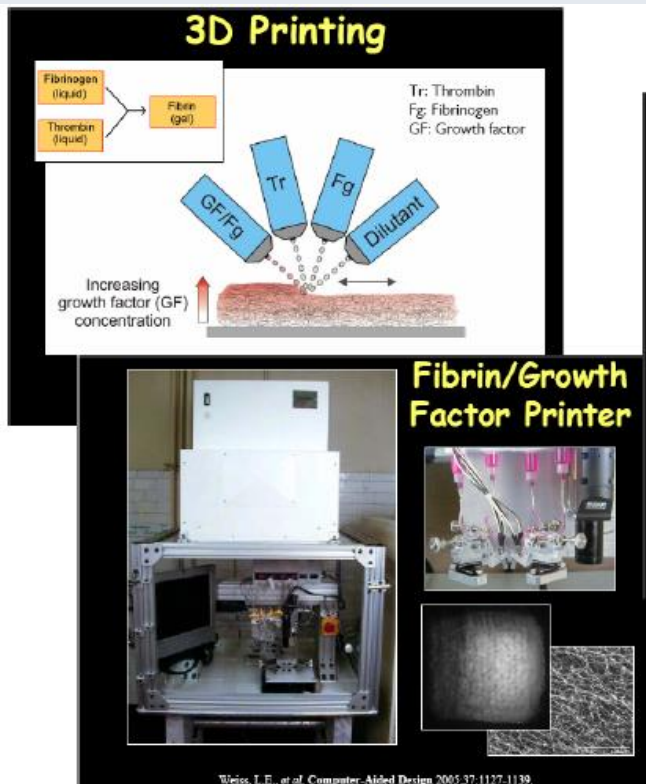
• تحقیقات در زمینه مهندسی بافت



Prof. Thomas Boland (Clemson University, SC)

آشنایی با علم مهندسی بافت

• تحقیقات در زمینه مهندسی بافت



Dr. Lee Weiss, CMU

آشنایی با علم مهندسی بافت

• جمع بندی

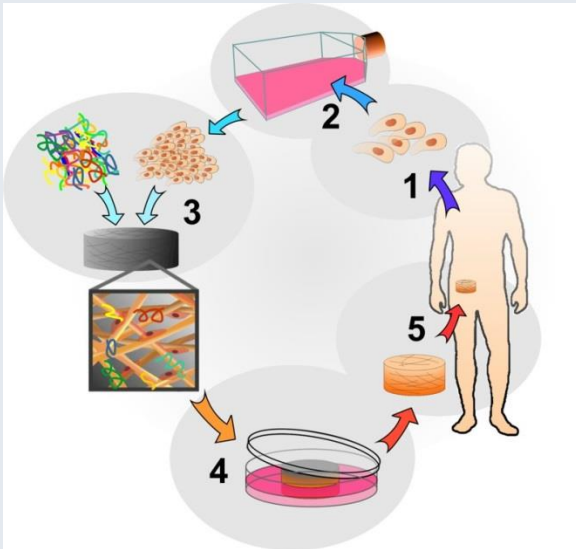


- آشنایی با اصول مهندسی بافت

- آشنایی با شاخه های علم مهندسی بافت

- آشنایی با تحقیقات صورت گرفته

- آشنایی با آینده علم بیومواد



پرسش و پاسخ

