

## مهندسی بافت؛ روشی برای ترمیم بافت ها - بخش نخست

اتصال و داریستی برای سلول ها، به آماده سازی و جداسازی فاکتورهای رشد مورد نیاز سلول ها کمک می کند. با توجه به ویژگی فوق، استفاده از داریستی های طبیعی حاصل از سلول زدایی بافت های موجودات زنده مفید بنظر می رسد (۵۰). سلول زدایی فرآیندی است که طی آن تمامی سلول های یک اندام یا بافت از آن جدا می شوند، به طوری که فقط شبکه خارج سلولی و داریستی ما بین سلول ها به صورت دست نخورده باقی بماند. سلول زدایی از بافت ها و ارگان ها جهت استفاده از ماتریکس های خارج سلولی برای ایجاد داریستی های زیستی به طور موفقیت آمیزی در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی انجام شده است (۳۴). فرآیندهای ریخت زایی و اندام زایی، تحت کنترل کمپلکسی از مکانیسم های تنظیمی هستند که تعیین کننده ویژگی های سلول ها و بافت های مختلف، به سمت سازمان یابی صحیح در بافت و یا اندام است. علاوه بر این، شیمی سطح ماده باید چسبندگی سلول و علامت دهی داخل سلولی را به نحوی ارتقا دهد که سلول ها فنوتیپ طبیعی خودشان را بروز دهند (۱۱). مولکول های ماتریکس خارج سلولی (ECM) (Extracellularmatrix) مانند فیبرونکتین، لامینین و رسپتورهای گلیکوپروتئینی سطح سلولی آنها در مهاجرت و تمایز سلولی نقش دارند. در واقع اجزای ماتریکس خارج سلولی زیر بنای مهندسی بافت را تشکیل می دهند. دینامیک سلول-ماتریکس نقش مهمی در تسهیل و سازماندهی بسیاری از فرآیندهای سلولی بازی می کند. مولکول های تنظیم کننده این مکانیسم های تنظیمی هم مواد قابل انتشاری هستند که توسط رسپتورهای سطح سلولی ویژه شناسایی می شوند و اعمال متقابل سلول-سلول و سلول-ماتریکس را تنظیم می کنند و رفتار سلول و بافت مورد نظر را تعیین می نمایند (۱۰). امروزه با توجه به تعداد کم اهداکنندگان بافت و آلودگی های ویروسی آن، سعی در طراحی بافت به کمک سلول و داریستی

مهندسی بافت واژه ای است که در یک نشست با پشتیبانی موسسه ملی سلامت در سال ۱۹۸۷ ابداع شد. این رشته، شاخه ای از علم به سرعت در حال رشد است و چند رشته ایست که بسیاری از علوم اساسی بیولوژی، پزشکی و مهندسی را ترکیب می کند. هدف اصلی مهندسی بافت، ترمیم، حفظ و یا افزایش عملکرد بافت و اندام است. مهندسی بافت علاوه بر داشتن کاربردهای درمانی که در آن یک اندام خاص به صورت اختصاصی رشد داده می شود تا جایگزین بخشی از بدن که دچار مشکل شده یا از دست رفته است، گردد، دارای کاربردهای تشخیصی نیز است که در آن بافت ها به صورت آزمایشگاهی ساخته شده و برای تست زیست سازگاری آزمایشگاهی مواد استفاده می شود. مثال ها: شامل کاربرد در متابولیسم دارو، سمیت، یا بیماری زایی است. بنابراین در تحقیقات مهندسی بافت، دانش های اصولی فیزیک، شیمی و بیولوژی، به مواد، دستگاه ها و استراتژی ها تبدیل می شوند. مهندسی بافت همچنین با مهندسی مشخصات ساختارهای سه بعدی و جنبه های انتقال جرم مشخصات بیومکانیکی بافت های طبیعی و جایگزین، بیومولکول ها، فاکتورهای رشد و بیوانفورماتیک به منظور پشتیبانی از بیان و آنالیز ژن/پروتئین تحقیقات بیومتریال ها، بیولوژی سلولی و سلول های بنیادی را ادغام می کند. مهندسی بافت به عنوان یک رشته از دل نیاز به جایگزینی بافت ها و اندام، رویش یافت. (۲۳). مهندسی بافت یکی از علوم جدید است که در سال های اخیر در درمان ضایعات بافتی و اندامی و حتی جایگزینی کامل یک اندام، بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۲۷). مهندسی بافت مولد یک حوزه مطالعاتی جدید است که در آن اصول مهندسی و بیولوژی را جهت اصلاح بافت زنده آسیب دیده به کار می گیرد و موجب تجدید، ترمیم و حفظ عمل بافت می شود (۴۱).

### ارکان اصلی مهندسی بافت

داریستی، سلول و فاکتورهای رشد، سه رکن اصلی در مهندسی بافت هستند. یک داریستی ایده آل باید دارای تخلخل مناسب برای انتشار مواد غذایی بوده و امکان پاک سازی مواد زائد را داشته و دارای پایداری مکانیکی مناسبی جهت تثبیت و انتقال بار باشد (۴۰). ماتریکس خارج سلولی علاوه بر نقش



های گوناگون اعم از طبیعی یا سنتزی شده است. این امر منتهی به ایجاد مفهومی جدید در علم شده که مهندسی بافت خوانده می شود. مهندسی بافت به عنوان یک علم دانشگاهی فرصت بی نظیری را برای پیشرفت و بهبود روش های درمانی برای درمان بیماری های مادرزادی و اکتسابی فراهم کرده است و داربست، عوامل رشد و سلول سه رکن اصلی آن را تشکیل می دهند (۴۶ و ۵۲). از موادی که تاکنون در ساخت داربست های طبیعی به کار برده شده می توان به پلیمرهای تخریب پذیر طبیعی، پروتئین های حاصل از ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix) (ECM) از قبیل کلاژن، الاستین، فیبرونکتین و یا از قبیل کلاژن، الاستین، فیبرونکتین و یا (Extracellular matrix) ماتریکس خارج سلولی مشتق از بافت ها و اندام های سلول زدایی شده اشاره کرد (۱۲ و ۴۳).

### ماتریکس خارج سلولی

یک جایگزین برای پلیمرهای سنتزی استفاده از مواد طبیعی استخراج شده از ترکیبات ماتریکس خارج سلولی و ساخت داربست های طبیعی با استفاده از پروتئین های تخلیص شده از ECM است که به صورت گسترده ای در مهندسی بافت مورد استفاده قرار می گیرد (۴۳). برای درک اعمال مختلف ECM و کاربرد آن به عنوان یک داربست زیستی به منظور بازسازی بافت در پزشکی ترمیمی، شناخت دقیق ترکیب اساسی ECM ضروری است. در حال حاضر بسیاری از محققین در حال کسب دانش شناسایی لیگاند-اینتگرین و استفاده از اجزای ECM برای طراحی ماتریکس های مصنوعی هستند (۲۴).

### کلاژن

کلاژن مهم ترین ترکیب بافت همبند پستانداران و

تشکیل دهنده ۳۰ درصد کل پروتئین های بدن انسان است. تاکنون بیش از ۲۰ نوع کلاژن متفاوت از لحاظ ژنتیکی شناخته شده است. همه کلاژن ها از سه زنجیره پلی پپتیدی آلفا تشکیل شده اند که به شکل یک مارپیچ بزرگ به دور یکدیگر می پیچند تا زنجیره سه گانه ای را تشکیل دهند. بعضی کلاژن ها به بافت معینی اختصاص دارند. برای نمونه کلاژن نوع II تنها در غضروف یافت می شود. کلاژن های نوع I, II و III فراوان ترین کلاژن های بدن انسان هستند که فیبریل های مسئول استحکام کششی بافت را شکل می دهند. کلاژن علاوه بر نقش ساختاری و مکانیکی در تعیین اتصال سلولی و گسترش سلول و در نتیجه تمایز سلولی و حرکت آن نیز نقش دارد (۳۱ و ۳۶).

### الاستین

خصوصیات الاستیکی بسیاری از بافت ها نظیر شش، پوست و عروق خونی به دلیل حضور رشته های الاستین در فضای خارج سلولی این بافت ها است. هرچند مهم ترین نقش الاستین فراهم کردن خاصیت ارتجاعی و ایجاد مقاومت برای بافت در مواجهه با فشارهای خارجی به خصوص ایجاد مقاومت در رگ ها برای حفظ آنها در برابر فشارهای همودینامیک در هنگام سیستول و دیاستول بطنی است؛ اما مطالعات اخیر در زمینه های زیست پزشکی، بیوشیمی و بیوفیزیک دامنه وسیعی از ویژگی های الاستین را که به واسطه الاستین و پپتیدهای مشتق از آن ایجاد می شود؛ آشکار ساخته است (۲۲).

### گلیکوپروتئین ها

گلیکوپروتئین ها دسته ای از مولکول های ECM هستند که جایگاه های اتصال متعددی دارند و قادر به اتصال به کلاژن و پروتئوگلیکان ها و نیز سطح سلول هستند. از این گلیکوپروتئین ها می توان به فیبرونکتین، لامینین، ویترونکتین، ترومبوسپوندین و تناسین اشاره کرد (۱۶ و ۱۹). فیبرونکتین نه تنها در اتصال سلول به ماتریکس خارج سلولی، بلکه در مهاجرت های سلولی نیز نقش دارد و به علت ویژگی های اتصال زیاد، به فراوانی در سیستم های کشت سلول به منظور ایجاد چسبندگی و پراکنش مناسب سلول ها به کار می روند. تحقیقات نشان

اطلاعات و پیام دهی بین بیرون و درون سلول گشته که این موضوع در فرآیندهای پراکندگی و مهاجرت سلولی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۴۶).

### سلول زدایی از بافت‌ها برای تهیه داربست‌های طبیعی

برای به دست آوردن داربست‌های طبیعی از بافت‌های بدن موجودات زنده، فرایند سلول زدایی از بافت یا ارگان مورد نظر ضروری است. سلول زدایی فرآیندی است که طی آن تمامی سلول‌های یک اندام یا بافت از آن جدا و فقط ماتریکس خارج سلولی باقی می‌ماند. راندمان حذف سلول از بافت به منشاء بافت و روش‌های خاص سلول زدایی که استفاده شده؛ وابسته است (۱ و ۱۹ و ۲۰). روش‌های سلول زدایی ترکیبی از روش‌های فیزیکی، شیمیایی و آنزیمی است که در آن از انواعی از دترجنت‌ها، آنزیم‌ها و حلال‌ها برای تجزیه سلول‌ها استفاده می‌گردد. این تیمارها به طور موثری ایجاد پاسخ‌های ایمنی در بافت میزبان را می‌کاهد و فضاهای آزادی را ایجاد می‌کنند که سلول‌های میزبان می‌توانند در آنها تکثیر شوند (۱ و ۶ و ۲۰).

### روش‌های فیزیکی

به طور کلی تیمارهای فیزیکی سلول زدایی باعث بهم ریختن غشاء سلول، آزاد شدن محتویات سلولی و تسهیل در حذف محتویات سلولی از ECM می‌گردند. روش‌های فیزیکی سلول زدایی شامل انجماد و ذوب سریع، اعمال نیروی مکانیکی از طریق اعمال فشار مستقیم و به کارگیری امواج صوتی است. در روش انجماد سریع با استفاده از ازلت مایع، تشکیل کریستال‌های یخ در درون سلول عامل تخریب غشاء سلولی است که باعث خارج شدن محتویات سلول‌ها می‌شود. Azuma و همکاران در سال ۲۰۰۷ از روش فریز-انجماد سریع برای حذف سلول‌ها از قطعات تاندون به منظور مطالعات مهندسی بافت استفاده کردند. در عین حال روش فیزیکی معمولاً برای رسیدن به یک سلول زدایی کامل، کافی به نظر نمی‌رسد و بایستی با تیمارهای شیمیایی همراه شود (۵).

\*\*\*\*\*

ادامه این مقاله را در شماره آینده مطالعه کنید.

داده است که شبکه‌های فیبرونکتینی هدایت سیگنال‌ها را از طریق پروتئین‌های بینابینی همچون لامینین افزایش می‌دهند. همچنین این شبکه‌های فیبرونکتین به همراه عوامل رشد عصب دوست عامل موثری در ترمیم اعصاب محیطی و مرکزی هستند (۱۳ و ۲۱). لامینین یکی از اجزای مهم غشای پایه است و اثرات زیادی روی سلول‌های مجاور خود می‌گذارد که از آن جمله چسبندگی سلولی، مهاجرت و تمایز سلولی است. از اثرات لامینین که در تهیه داربست‌ها مورد توجه قرار می‌گیرد؛ تشکیل ساختارهای عروقی توسط این مولکول است (۲ و ۳ و ۹).

### گلیکوزآمینوگلیکان‌ها (GAGs) پروتئوگلیکان‌ها

GAGs پلی‌ساکاریدهای خطی هستند که از تکرار واحدهای دی‌ساکاریدی تشکیل شده‌اند. رایج‌ترین آنها کندرویتین، کراتان، درماتان و هیالورونان است. از نقش‌های مهم GAGs اتصال و ذخیره عوامل رشد و سیتوکاین‌ها است. از آنجا که بسیاری از عوامل رشد دارای جایگاه اتصال به هپارین هستند؛ گلیکوزآمینوگلیکان‌های غنی از هپارین، اجزای مطلوبی به منظور استفاده در داربست‌های ترمیم بافت است. هیالورونیک اسید نیز برای استفاده در داربست‌های درمی به طور وسیع مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۵ و ۱۶). به جز هیالورونان، همه گلیکوزآمینوگلیکان‌ها می‌توانند با پروتئوگلیکان‌ها در بافت‌هایی مانند پوست در تجمع با سایر پروتئین‌ها تجمع یافته و پروتئوگلیکان‌ها را ایجاد کنند. مولکول‌های ساختمانی، کمپلکس‌های خاصی را تشکیل می‌دهند که مسؤول آبدهی و سازماندهی اختصاصی ECM هستند پروتئوگلیکان‌ها در سطح سلول نیز حضور داشته و در آنجا با اتصال به کلاژن، فیبرونکتین، ترومبوسپوندين و بعضی عوامل رشد به عنوان گیرنده عمل می‌کنند (۳۲).

### اینترگین

یکی از پروتئین‌هایی که نقش اصلی را در چسبندگی بین سلول و ماتریکس دارد؛ اینترگین است. اینترگین‌ها گیرنده‌های هترودايمری هستند که با جفت شدن بین زیرواحدهای  $\alpha 8$  و  $\beta 8$  ایجاد می‌شود. ۲۴ نوع گیرنده اینترگینی مختلف وجود دارند که به لیگاندهای مختلفی از ECM با میل ترکیبی متفاوت متصل می‌شوند. اینترگین با کمک به چسبندگی سلول-ماتریکس می‌تواند؛ سبب انتقال