مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران
دوره نهم، شماره ٤ (شماره مسلسل ٣٧)، پاییز ١٣٩٠، صفحه‌های ١٩٠-١٨٥

Iranian Journal of Orthopaedic Surgery
Vol 9, No 4 (Serial No 37), Autumn 2011:185-90

آشنایی با مهندسی بافت

[*]سهیلا علی اکبری قویمی، [**]دکتر مهران صولتی هشجین، [***]دکتر محمدحسین ابراهیم زاده

«دانشگاه علوم پزشکی مشهد»

خلاصه

مهندسی بافت علمی است که با هدف ایجاد جایگزین‌های زیستی که امکان بازیابی، حفظ و بهبود عملکرد بافت صدمه دیده را داشته باشند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. اجزای اصلی در مهندسی بافت داربست، سلول‌ها و فاکتورهای رشد هستند. وجود بیوری‌اکتورها نیز جزء ارکان مهندسی بافت محسوب می‌شود. داربست یک ساختار سه‌بعدی است که به‌عنوان چارچوبی برای هدایت سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و جایگزینی برای ماتریکس خارج سلولی محسوب می‌شود. سلول‌ها به درون داربست نفوذ کرده و باتوجه به سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی که در محیط اطراف آنها قرار دارد شروع به رشد، تمایز، تکثیر و مهاجرت می‌کنند و در صورت مساعد بودن شرایط محیطی ماتریکس خارج سلولی را ترشح کرده و بافت جدید را ایجاد می‌نمایند. علم مهندسی بافت به ساخت داربست‌های مناسب برای لانه‌گزینی سلول‌ها، ایجاد و حفظ شرایط محیطی مساعد برای ادامه حیات سلولی و در نتیجه کنترل تمام فاکتورهای موثر بر ایجاد یک بافت جدید می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: مهندسی بافت، علوم، سلول‌ها

دریافت مقاله: ٦ ماه قبل از چاپ ؛ **مراحل اصلاح و بازنگری:** ٢ بار ؛ **پذیرش مقاله:** ١/٥ ماه قبل از چاپ

An Introduction on Tissue Engineering

[*]Soheila Ali Akbari Ghavimi, BA; [*]Mehran Solati Hashjin, PhD; [**]Mohammad Hossein Ebrahimzadeh, MD

Abstract

Tissue engineering is a science to generate biological substitutes for regeneration, preservation and better operation of damaged tissues. Main components of tissue engineering are scaffolds, cells and growth factors. Also, bioreactors seem to be one of the fundamental parts. Scaffold is a 3D structure as a framework to support cell growth and extra cellular matrix deposition. Cells penetrate to scaffolds and grow, differentiate, proliferate and migrate according to physical and chemical signals. If the environment is appropriate for cells, they deposit ECM and new tissue will be formed. Tissue engineering science is to fabricate scaffolds which are suitable for cellular homing, to create and retain appropriate environment for cell maintenance and to control all the parameters which is important to generate new tissues.

Keywords: Tissue engineering; Science; Cells

Received: 6 months before printing ; Accepted: 1.5 months before printing

مقدمه

با فراگیرتر شدن عمل جراحی پیوند اعضا، دشواری‌هایی نظیر کمبود تعداد اعضای اهدایی به‌وجود آمد. روش‌های گوناگونی برای مواجهه با این چالش ارائه شده است: استفاده از اعضای بدن حیوانات، ایجاد کاشتنی‌های مصنوعی و بهبود روش‌های جراحی برای به‌دست آوردن حداکثر بهره از اعضای اهدا شده و غیره. در سال ١٩٨٥ پزشکی به نام «پل راسل»[1] برای اولین بار به فرایند انتقال سلول‌های آیلت یا بخش‌های جدا شده‌ای از بدن یک شخص به شخصی دیگر بدون اینکه کل عضو مذکور از بدن خارج شود، اشاره نمود. ولی هنوز پرسش‌هایی باقی بود که باید برای آنها پاسخی در خور یافت می‌شد: بحث معلق بودن سلول‌ها،

1. Paul Russell

*Biomedical Engineer, Amirkabir University of Technology, Tehran, IRAN.
**Orthopedic Surgeon, Orthopaedic Trauma Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, IRAN.

Corresponding author: Mohammad Hossein Ebrahimzadeh, MD
Ghaem Hospital, Ahmad-abad St, Mashhad, Iran
E-mail: Ebrahimzadehmh@mums.ac.ir

Archive of SID

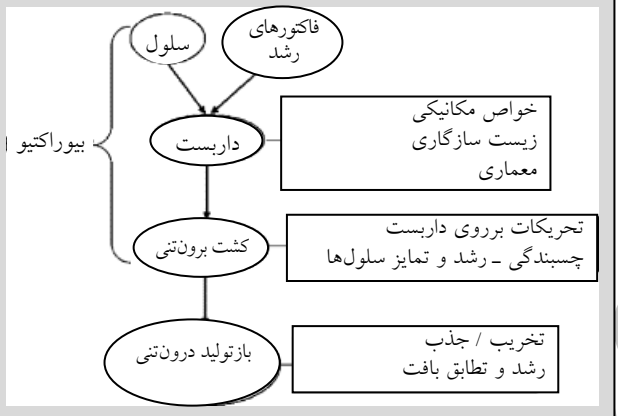
www.SID.ir

نداشتن یک ساختار اولیه برای شروع روند رشد و درعین حال محدودیت حجم بافتی و تعداد سلول مورد نیاز که می‌تواند به‌گونه‌ای موفقیت‌آمیز در بدن کاشته شود؛ چرا که فاصله سلول‌ها از شبکه‌های مویرگی نباید بیش از چند میکرومتر باشد، تا به مبادله موادغذایی و همچنین ضایعات حاصل از سوخت و ساز سلولی پرداخته و امکان ادامه حیات را داشته باشند. برای حل این مشکلات، گروه‌های مختلفی از پژوهشگران از رشته‌های گوناگون به تحقیق و فعالیت مشغول شدند که در نهایت با تاسیس نخستین آزمایشگاه تخصصی مهندسی بافت در بیمارستان کودکان بوستون توسط «رابرت لانگر»[1] به‌همراه «جوزف وَکنتی»[2] مهندسی بافت رسماً به‌عنوان شاخه‌ای مجزا در میان علوم درمانی شناخته شد. در سال ۱۹۸۸ در اولین سمپوزیوم تحت عنوان مهندسی بافت تعریف مهندسی بافت بدین ترتیب ارائه گردید: «اعمال کاربرد و ضوابط روش‌های مهندسی و علوم حیاتی به منظور درک اساسی ارتباط ساختار- عملکرد در بافت‌های آسیب دیده یا طبیعی پستانداران و گسترش جایگزین‌های زیستی به‌منظور ذخیره، ماندگاری یا بهبود عملکرد بافتی»[(۱)]. «لانگر» و «وَکنتی» در سال ۱۹۹۳ مهندسی بافت را بدین‌صورت تعریف کردند: «مهندسی بافت نقطه اشتراک اصول کاربردی مهندسی و علوم زیستی است که با هدف ایجاد جایگزین‌های زیستی که امکان بازیابی، حفظ و بهبود عملکرد بافت یا عضو صدمه دیده را داشته باشند مورد استفاده قرار می‌گیرد»[(۲)].

اجزای مهندسی بافت

مهندسی بافت روشی است که در آن سلول‌ها از یک بیمار گرفته شده و پس از کشت و افزایش تعداد، آنها را در یک داربست بذرپاشی می‌کنند. تحریکات مناسب شیمیایی، زیستی، مکانیکی و الکتریکی اعمال می‌شود و طی مدت زمان کوتاهی بافت جدید تشکیل می‌گردد. به‌طور نظری، با این روش ما قادر به ساخت هرگونه بافتی خواهیم بود[(۳)] ولی به منظور دستیابی به بافت یا عضو جدید با روش مهندسی بافت، باید برخی پارامترهای بسیار مهم را رعایت کرد. از جمله این پارامترها عبارتند از: ۱) استفاده از داربست‌های تخریب‌پذیر که همزمان با ایجاد بافت جدید تخریب می‌شوند و به‌عنوان یک پشتیبان مکانیکی می‌توان سلول‌ها را روی آنها قرار داد؛ ۲) سلول‌های پیش‌رو[3] که بتوانند به گونه سلولی خاصی تمایز پیدا کنند؛ ۳) فاکتورهای رشد که فعالیت‌های سلولی را تنظیم و کنترل نمایند.

بنابراین می‌توان گفت که اجزای اصلی مهندسی بافت عبارتند از: سلول، داربست، فاکتورهای رشد[(٤)]. شکل ۱ روش کلی در مهندسی بافت را نشان می‌دهد[(۳)].



شکل ۱. طرح روش کلی در مهندسی بافت

داربست

زمانی که بافتی به شدت تخریب می‌شود، نه تنها بخش عظیمی از سلول‌ها از بین می‌روند، بلکه ماتریکس خارج سلولی[4] نیز کاملاً منهدم می‌گردد[(۵)]. چون بافت سلول‌ها و فعالیت‌های آنها شدیداً وابسته به ماتریکس خارج سلولی است، سلول‌های معلق نمی‌توانند ساختاری شبیه بافت طبیعی ایجاد کنند زیرا نیازمند چارچوبی هستند که ساختار سلولی را هدایت کند[(٦،۷)]. در مهندسی بافت برای ماتریکس خارج سلولی جایگزین طراحی می‌گردد که به آن داربست اطلاق می‌شود[(۸)]. داربست‌ها معمولاً دارای ساختار متخلخل مشابه ماتریکس خارج سلولی‌اند و به عنوان چارچوب و پشتیبان برای سلول‌ها عمل می‌کنند تا سلول‌ها

1. Rober Langer
2. Joseph Vacanti
3. Progenitor
4. Extracellular Matrix (ECM)

Archive of SID
www.SID.ir

بتوانند به آنها متصول شوند و به رشد و تکثیر و تمایز بپردازند و در نهایت بتوانند ماتریکس خارج سلولی را ترشح نمایند. همچنین داربست به‌عنوان یک حامل برای سلول‌ها، فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول‌ها عمل می‌کند[۹]. یک داربست باید بتواند ساختار و خواص بافت انسانی را تقلید کند تا فرایند ماکروسکوپیک ایجاد بافت را کنترل و هدایت نماید؛ در واقع یک داربست ایده‌آل باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

۱) یک ساختار سه‌بعدی متخلخل به‌طوری که نسبت سطح به حجم بالایی داشته باشد و بیشترین تعداد سلول‌های ممکن در روی آن امکان چسبندگی داشته باشند[۱۰].

۲) یک شبکه وسیع از تخلخل‌های به هم متصل به‌طوری که سلول‌ها بتوانند به عمق داربست نفوذ و مهاجرت کرده و تکثیر پیدا کنند[۱۱].

۳) یک شبکه بهم پیوسته و قابل نفوذ متخلخل که بتواند جابجایی مواد غذایی و مواد زائد را تسهیل نماید.

٤) باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشد و باعث تحریک سیستم ایمنی بدن نگردد[۸].

۵) دارای خواص زیستی باشد تا ایجاد شبکه‌های عروقی داخل داربست را تسهیل نماید[۸,۱۲,۱۳].

٦) خواص مکانیکی آن با خواص بافت مورد نظر در محل کاشت داربست هماهنگ بوده و ترجیحاً بتواند تحریک لازم را در محل، به‌منظور تشکیل بافت‌های متحمل بارگذاری (مانند بافت استخوان) ایجاد نماید[۸].

۷) به‌عنوان یک حامل عمل کند تا بتوان فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول‌های مورد نیاز را روی آن قرار داد[۸,۱٤].

۸) باید به‌گونه‌ای طراحی شود که جراح بتواند به خوبی آن را در محل موردنظر جای‌گذاری کند[۸].

ایجاد تخلخل در داربست‌ها از چالش‌های اصلی مهندسی بافت است. در این رابطه درصد تخلخل، قطر سوراخ‌ها و میزان ارتباط خلل و فرج آنها با یکدیگر مطرح است. میزان تخلخل باید به اندازه‌ای باشد که مواد غذایی و اکسیژن بتواند از میان خلل و فرج به راحتی عبور کرده و به سلول‌ها برسند و مواد زاید سلول‌ها نیز از آنها عبور کنند. اندازه تخلخل‌ها نباید به قدری زیاد باشد که استحکام مکانیکی را مختل سازد و نه آن اندازه کوچک باشد که عبور مواد غذایی و اکسیژن را دچار اشکال نماید. همچنین خلل و فرج باید با هم در ارتباط باشند. شکل ۲ طرح کلی یک داربست متخلخل را نشان می‌دهد. روش‌های متفاوتی برای ساخت داربست‌ها وجود دارد[۱۵] که از میان آنها می‌توان به ریخته‌گری حلال[۱٦]، حباب‌زایی گازی[۱۷,۱۸]، جدایش فازی[۱۹]، قالب‌گیری مذاب[۲۰]، خشکایش انجمادی[۱٦]، الکترواسپینینگ[۲۱] و... اشاره کرد.

شکل۲. طرح کلی یک داربست متخلخل

سلول

در بسیاری از موارد تعداد سلول‌های زنده باقی‌مانده در بافت‌های آسیب دیده آن‌قدر کم است که قادر به ترمیم بافت از بین‌رفته به تنهایی نمی‌باشند، به خصوص اگر هدف ترمیم آسیب‌های بسیار بزرگ باشد. بنابراین، الزاماً باید سلول‌های جداسازی شده از بافت بیوپسی شده را افزایش داد. برای استفاده کلینیکی از صنایع مهندسی بافت، پس از بیوپسی یک قسمت خاص از بدن تعداد اندکی سلول جداسازی می‌شوند. سپس این سلول‌ها با روش‌های متداول، کشت داده شده و تکثیر می‌یابند. پس از انجام این مراحل سلول‌ها می‌توانند در داخل داربست بذرپاشی شوند. به‌طورکلی هرچه میزان سلول‌های موجود در یک داربست کمتر باشد، تشکیل ماتریکس خارج سلولی کمتر می‌شود و در نتیجه نمی‌توان به مهندسی بافت کارآمد دست یافت. در حال حاضر از کشت دو بعدی و تک لایه سلول‌ها استفاده می‌گردد. در این نوع کشت سلولی، سلول‌ها بر روی یک صفحه مسطح و با در نظر گرفتن شرایط مشابه در بدن (از نظر دمایی،

Archive of SID
www.SID.ir

فشار اکسیژن و دی‌اکسید کربن، تنش‌های وارده و...) رشد می‌کنند[۸]. قدم اول در مهندسی بافت بذرپاشی سلول‌ها است. سلول‌ها پس از آن‌که در مجاورت داربست قرار گرفتند، به درون تخلخل‌ها نفوذ کرده و همانند بدن شروع به انجام فعالیت می‌کنند. سلول‌ها از نظر چسبندگی به دو دسته وابسته به بستر و غیروابسته به بستر تقسیم می‌گردند. سلول‌های وابسته به بستر در مرحله اول که در مجاورت داربست قرار می‌گیرند به داربست متصل می‌شوند. بدین منظور سلول پاهک‌های خود را که از جنس اکتین هستند گسترش می‌دهد و گیرنده‌های اینتگرین موجود در سطح سلول به بستر مصنوعی (داربست) متصل می‌گردند. به‌همین دلیل است که در هنگام ساخت داربست‌ها بهتر است از موادی استفاده شود که اتصال اینتگرین‌ها به سطح را افزایش دهد. پس از چسبندگی سلول‌ها اگر منبع سلولی مورد استفاده سلول‌های تمایز نیافته (بنیادی) باشند، با قرارگرفتن در محیط جدید و با دریافت سیگنال‌های محیطی تمایز می‌یابند. سلول‌های بنیادی یکی از مهم‌ترین منابع سلولی مورد استفاده در مهندسی بافت می‌باشند، چرا که این دسته از سلول‌ها توانایی تکثیر فراوان و تمایز به انواع سلولی مختلف را دارند. این سلول‌ها براساس قدرت تمایز خود به انواع سلولی دیگر به ٤ دسته همه‌توان (قابلیت تمایز به تمامی سلول‌ها)، پرتوان (قابلیت تمایز به تعداد زیادی از سلول‌ها)، چندتوان (قابلیت تمایز به انواع سلول‌هایی که دارای عملکردهای نزدیک‌تری هستند) و تک‌توان (قابلیت تمایز به یک نوع سلولی) تقسیم می‌شوند. تمایز سلولی فرایندی است که طی آن یک سلول دچار تغییرات فنوتیپی می‌گردد که آن را به سمت یک گونه سلولی خاص هدایت می‌کند. سلول‌های تمایز یافته در نهایت فعالیت‌های مربوط به یک نوع سلول بالغ را انجام می‌دهند. در واقع در هنگام تمایز سلولی مجموعه‌ای از ژن‌های موجود در سلول‌ها بیان و سایر ژن‌ها خاموش می‌شوند. پس از تمایز، سلول‌ها شروع به رشد و ترشح ماتریکس خارج سلولی می‌نمایند و پس از مدت زمان معین تکثیر آغاز می‌شود. بدیهی است در صورتی فرآیند تکثیر سلولی انجام می‌گیرد که سلول‌ها به‌خوبی به سطح متصل شده و شرایط محیطی مناسبی داشته باشند. هرگاه تراکم سلولی به‌دلیل ادامه تکثیر سلول‌ها در ناحیه‌ای از داربست بسیار افزایش یابد و یا سلول‌ها با کمبود موادغذایی و اکسیژن‌رسانی در ناحیه‌ای از داربست روبه‌رو شوند، آنگاه دست به مهاجرت می‌زنند[۱]. همزمان با انجام تمامی این فرایندهای سلولی، داربست به آرامی و متناسب با سرعت ترشح ماتریکس خارج سلولی تجزیه می‌شود. اگر داربست از موادی ساخته شده باشد که برای سلول سمی باشد در همان مراحل اولیه مجاورت، مرگ سلولی اتفاق می‌افتد.

فاکتورهای رشد

فاکتورهای رشد پلی‌پپتیدهایی هستند که سیگنال‌ها را برای تنظیم فعالیت سلولی می‌فرستند. همچنین آنها می‌توانند تکثیر، تمایز، مهاجرت، چسبیدن و بیان ژن سلولی را تحریک کرده یا از آنها جلوگیری کنند. فاکتورهای رشد به‌عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در بین سلول‌ها عمل می‌کنند مانند سیتوکین‌ها و هورمون‌ها که به گیرنده خاصی بر روی سطح سلول‌های هدف متصل می‌شوند. بسیاری از گونه‌های سلولی می‌توانند فاکتورهای رشد مشابهی تولید کنند که می‌تواند برروی بسیاری از گونه‌های سلولی با اثرات مشابه یا متفاوت عمل کنند. همچنین فاکتورهای رشد متفاوت می‌توانند در اثرات زیستی مشابهی مشارکت داشته باشند. اثرات فاکتور رشد وابسته به غلظت است. همچنین فاکتورهای رشد می‌توانند بر ترشح و عملکرد یکدیگر به‌صورت موافق یا مخالف اثر بگذارند. فاکتورهای رشد به‌صورت مولکول‌هایی که از قبل در بدن تولید شده و ذخیره شده باشند نیستند بلکه ترشح آنها یک اتفاق سریع و خود تنظیم شونده است و سنتز آنها توسط نسخه‌برداری ژنتیکی جدید آغاز می‌شود[۲۲,۲۳,۲٤].

در مهندسی بافت، دو سیستم متفاوت انتقال برای فاکتورهای رشد وجود دارد:

۱) فاکتورهای رشد می‌توانند در حین ساخت یا بعد از آن مستقیماً در داخل داربست قرار گیرند. در یک سیستم زیست تخریب‌پذیر، همزمان با تخریب داربست فاکتورهای رشد برای القای ترمیم و بازسازی بافت رها می‌شوند. فاکتور رشدی که مستقیماً به داخل یک داربست پلیمری زیست جذب‌پذیر متصل شده است، توسط یک مکانیزم انتشاری کنترل شده که به وسیله اندازه متوسط تخلخل‌ها

Archive of SID
www.SID.ir

تنظیم شده، رهایش می‌یابد[۲۵]. همچنین فاکتورهای رشد می‌توانند توسط مکانیزم سایش یا به‌صورت ترکیبی با انتشار رها شوند[۲۲].

۲) راه دیگر برای انتقال فاکتور رشد پیوند سلول‌های طبیعی یا مهندسی ژنتیکی شده ترشح کننده فاکتور رشد در داخل دستگاه می‌باشد[۲۶].

بیوراکتورها

در بدن انسان سلول‌های بافت‌های مختلف در مجاورت تنش برشی[1] شدید خون و سایر مایعات بدن هستند. این درحالی است که در مهندسی بافت داربست‌ها در محیطی فاقد هرگونه جریان سیال قرار گرفته‌اند. به همین علت ایده استفاده از بیوراکتورها به‌عنوان یکی دیگر از اجزای ضروری در مهندسی بافت مطرح شده است[۲۷]. بیوراکتور یک سیستم کشت سلولی است که به‌منظور حمایت یا تکثیر یک جمعیت سلولی پدید آمده و هدف آن فراهم آوردن محیطی دینامیک (مشابه بدن) و قابل کنترل می‌باشد. سیستم‌های بیوراکتوری به‌منظور بهینه کردن کشت سلول‌ها به‌وجود آمده‌اند. اهدافی که یک سیستم بیوراکتوری دنبال می‌کند عبارتند از[۲۸]:

۱) بهبود انتقال موادغذایی به عمق داربست‌های سه‌بعدی،

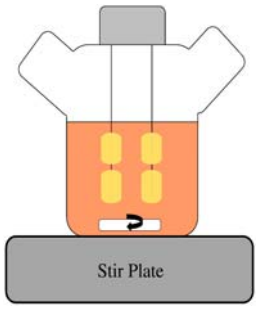
۲) افزایش کار آمدی بذر پاشی سلولی،

۳) افزایش تکثیر سلولی،

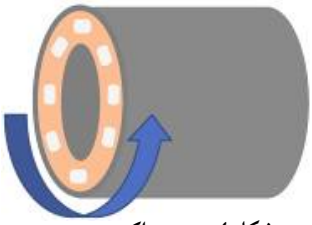
٤) تاثیر در تمایز سلول‌ها (به‌خصوص درمورد سلول‌های استخوانی)،

۵) ایجاد امکان اتوماسیون فرایند کشت سلولی و ایجاد بافت بر روی داربست‌ها. همین امر باعث می‌شود که نیروی انسانی و هزینه‌های کمتری مصرف شده و امکان آلودگی در حین انجام مراحل مختلف مهندسی بافت کاهش یابد.

از جمله ساده‌ترین و کارآمدترین سیستم‌های بیوراکتوری، بیوراکتور فلاسک چرخان (شکل ۳) می‌باشد که از یک محفظه شیشه‌ای تشکیل شده است. در این نوع بیوراکتور، محیط درون ظرف به‌صورت یکنواخت بهم می‌خورد درحالی که داربست‌ها توسط رشته‌هایی به‌صورت معلق در محیط حضور دارند. نوع دیگری از بیوراکتورها، بیوراکتوری موسوم به دیواره چرخان (شکل ٤) می‌باشد که از دو استونه تو در تو تشکیل شده است. استوانه داخلی ثابت و استوانه بیرونی می‌چرخد. داربست‌ها در فضای بین دو استوانه معلق‌اند. تعادل بین نیروی وارد از طرف چرخش استوانه بیرونی و نیروی وزن داربست‌ها باعث تعلیق آنها در فضای بین دو استوانه می‌گردد[۲۷,۲۸].



شکل ۳. بیوراکتور فلاسک چرخان



شکل٤. بیوری اکتوری موسوم به دیواره چرخان

استفاده کلینیکی از فراورده‌های مهندسی بافت

باوجود پیشرفت‌های فراوان در زمینه مهندسی بافت، برای استفاده کلینیکی از فراورده‌های آن مسیری طولانی در پیش است. به‌صورت نظری ملزومات رسیدن به این هدف عبارتند از: طراحی یک سیستم بیوراکتور مناسب به‌طوری که تمامی پارامترهای موثر بر فرآیند رشد و تکثیر و تمایز سلول‌ها درون آن کاملاً قابل کنترل باشد.

۱) بهینه‌سازی سیستم بیوراکتور به‌طوری که بیشترین حد اتوماسیون و کمترین حدآلودگی را به دست بدهد.

۲) انجام آزمایشات سلولی به‌منظور تأیید عدم سمیت داربست. این آزمایشات پس از طراحی بیوراکتور و ساخت داربست در شرایطی مشابه شرایط بدن انجام می‌گیرد و سلول‌ها پس از آن که مدت زمان معینی در مجاورت داربست درون سیستم قرار گرفتند از نظر بیولوژیکی آزمایش می‌شوند.

۳) انجام آزمایشات حیوانی و برسی تاثیر و میزان کارآمدی داربست در ترمیم ضایعات حیوانی.

٤) انجام مراحل مربوط به کسب تأییدیه سازمان‌های بزرگ نظیر «سازمان غذا و دارو آمریکا»[1].

۵) تجاری شدن فراورده مهندسی بافت و استفاده کلینیکی از آن برای درمان بیماران[۲۷].

1. Shear stress

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری

علم مهندسی بافت به‌منظور برطرف کردن مشکل کمبود اعضا برای پیوند در محل آسیب به‌وجود آمد و پیشرفت نمود. هدف این علم ساخت بافت‌های عملکردی با کمک مواد مصنوعی، سلول‌های جداسازی شده از بدن بیمار و مولکول‌های زیستی است. در مهندسی بافت به طراحی داربست‌ها و کنترل شرایط محیطی مانند حضور فاکتورهای رشد پرداخته می‌شود به‌طوری که بهترین شرایط برای ادامه حیات سلول‌ها و هدایت رشد و تکثیر آنها ایجاد گردد؛ در نتیجه سلول‌ها ترشح ماتریکس خارج سلولی را آغاز نموده و بافت جدید را جایگزین می‌کنند. سیستم‌های بیوراکتوری به‌منظور شبیه‌سازی کارآمدتری از شرایط دینامیک در بدن بوجود آمدند و گام بزرگی به سمت اتوماسیون فرایندها در مهندسی بافت و ایجاد بافت‌های عملکردی برداشته شد.

1. Food & drug administration (FDA)

References

1. Palsson BO, Bhatia SN. Tissue Engineering. Prentice Hall, 2004. p 1-17, 61-73, 75-86.

2. Lanza R, Langer R, Vacanti J. Pinciple of tissue engineering. 3rd ed. Academic Press; 2007. p 1-4.

3. Liu C, Xia Z, Czernuszka JT. Design and Development of Three-DimensionalScaffolds for Tissue Engineering. *Chem Eng Research Design.* 2007;85(7):1051–64.

4. Skalak R, Fox CF. Tissue engineering. Proceedings for a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, 1988, NY:Alan Liss.

5. Shields KJ, Beckman MJ, Bowlin GL, Wayne JS. Mechanical properties and cellular proliferation of electrospun collagen type II. *Tissue Eng*. 2004;10:1510-7.

6. Stevens MM, George JH. Exploring and engineering the cell surface interface. *Science*. 2005;310:1135–8.

7. Minuth WW, Strehl R, Schumacher K. Tissue Engineering: Essentials for Daily Laboratory Work. Wiley; 2005. p 35-7.

8. Ikada Y. Tissue Engineering, Volume 8: Fundamentals and Applications (Interface Science and Technology). Academic Press; 2006. p 1-4.

9. Yarlagadda PK, Chandrasekharan M, Shyan JY. Recent advances and current developments in tissue scaffolding. *Biomed Mater Eng*. 2005;15(3):159-77.

10. Dillow A, Lowman A. Biomimetic Materials And Design: Biointerfacial Strategies, Tissue Engineering And Targeted Drug Delivery. CRC Press; 2002. p 290-2.

11. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21(24):2529-43.

12. Gordana Vunjak-Novakovic G, Freshney RI. Culture of Cells for Tissue Engineering (Culture of Specialized Cells). 1st edition. Wiley-Liss; 2006. p 132-7.

13. Ennett AB, Mooney DJ. Tissue engineering strategies for in vivo neovascularisation. *Expert Opin Biol Ther*. 2002;2(8):805-18.

14. Solouk A, Mirzadeh H, Shokrgozar MA, Solati-Hashjin M, Najarian S, Seifalian AM. The study of collagen immobilization on a novel nanocomposite to enhance cell adhesion and growth. *Iran Biomed J*. 2011;15(1-2):6-14.

15. Khang G, Kim MS, Lee HB. A Manual for Biomaterials/Scaffold Fabrication Technology (Manuals in Biomedical Research). 1st edition. World Scientific Publishing Co; 2007. p 230-5.

16. Kazemzadeh Narbat M, Orang F, Solati Hashjin M, Goudarzi A. Fabrication of Porous Hydroxyapatite-Gelatin Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Iran J Biotech.* 2006;4:54-60.

17. Rabiee SM, Mortazavi SMJ, Moztarzadeh F, Sharifi D, Sharifi Sh, Solati-Hashjin M, Salimi-Kenari H, Bizari D. Mechanical behavior of a new biphasic calcium phosphate bone graft. *Biotech Bioprocess Engineering*. 2008;13(2):204-9.

18. Rabiee SM, Moztarzadeh F, Salimi-Kenari H, Solati-Hashjin M, Mortazavi SMJ. Study of biodegradable ceramic bone graft substitute. *Advances in Applied Ceramics*. 2008;107:199-202.

19. He L, Zhang Y, Zeng X, Quan D, Liao S, Zeng Y, Lu J, Ramakrishna S. Fabrication and characterization of poly(l-lactic acid) 3D nanofibrous scaffolds with controlled architecture by liquid–liquid phase separation from a ternary polymer–solvent system. *Polymer*. 2009;50(16):4128-38.

20. Pantani R, Coccorullo I, Speranza V, Titomanlio G. Modeling of morphology evolution in the injection molding process of thermoplastic polymers. *Progress in Polymer Science*. 2005;30(12):1185-222.

21. Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Use of electrospinning techniquefor biomedical applications. *Polymer*. 2008; 49:5603–21.

22. Fisher JP, Mikos AG, Bronzino JD. *Tissue Engineering*. CRC Press; 2007. p 30.

23. Blitterswijk CV, Thomsen P, Lindahl A, Hubbell J, Williams DF, Cancedda R, de Bruijn JD, Sohier J. Tissue engineering: an introduction. Academic Press; 2009. p 115-8.

24. Saltzman WM. Tissue Engineering: Engineering Principles for the Design of Replacement Organs and Tissues. USA: Oxford University Press; 2004. p 318-36.

25. Biondi M, Ungaro F, Quaglia F, Netti PA. Controlled drug delivery in tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008;60(2):229-42.

26. Malafaya PB, Silva GA, Reis RL. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59(4-5):207-33.

27. Chaudhuri J, Al-Rubeai M. Bioreactors for Tissue Engineering: Principles, Design and Operation. Springer; 2006. p 1-11.

28. Yeatts AB, Fisher JP. Bone tissue engineering bioreactors: dynamic culture and the influence of shear stress. *Bone*. 2011; 48(2):171-81.

Archive of SID

www.SID.ir