



Electroconductive Scaffolds: A New Strategy in Cardiac Tissue Engineering

ARTICLE INFO

Article Type

Systematic Review

Authors

Nourahan M.H.¹ MSc,
Mehrabi A.² MSc,
Baheiraei N.* PhD

How to cite this article

Nourahan M H, Mehrabi A, Baheiraei N. Electroconductive Scaffolds: A New Strategy in Cardiac Tissue Engineering. Pathobiology research. 2018;21(2):107-117.

*Anatomical Science Department, Medical Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

¹Biomedical Engineering Department, Engineering Faculty, Yazd Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran

²Anatomical Science Department, Medical Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Tarbiat Modares University, Nasr Bridge, Jalal-Al-Ahmad Highway, Tehran, Iran. Postal Code: 1411713116

Phone: +98 (21) 82884853

Fax: -
n.baheiraei@modares.ac.ir

Article History

Received: September 27, 2017

Accepted: November 29, 2017

ePublished: July 5, 2018

ABSTRACT

Introduction Myocardium tissue is an electroactive tissue capable of transferring electrical signals, which lead to synchronized beating of heart. Electrical impulses originate from sinoatrial node and spread through myocardium to induce mechanical contraction of cardiomyocytes. As the leading cause of death, worldwide, cardiovascular diseases are often accompanied by disruption of electrical integrity of cardiac tissue and arrhythmia. In many arrhythmias, lack of conduction as well as unidirectional conduction result in insufficient intercellular electrical coupling at gap junctions. Due to limitation of conventional treatment methods such as heart transplantation, pathological and therapeutic researches in cardiac electrical disorders have increased in last few years. The aim of this study was to review the last studies in electrical system of heart and its disorder along with the results and the future of the cardiovascular tissue therapy method based on Conductive biomaterial.

Conclusion Electrical integrity is essential for normal functioning of the heart. Among the new methods of treating heart failure and improving the electrical integrity of the disorder caused by these defects, tissue engineering with the use of conductive electrical conductive materials has been widely considered along with other methods. Three main types of conductive materials have been used for tissue engineering application: (1) Gold-based materials (2) Carbon-based materials (3) Conductive polymers.

Keywords Scaffold; Conductivity; Myocardial Infarction

CITATION LINKS

[1] Executive Summary ... [2] Iran is the world's ... [3] Basic mechanisms ... [4] European Heart ... [5] Restoring heart ... [6] Myocardial tissue ... [7] Biomaterial strategies ... [8] Cytoarchitecture and ... [9] Rewiring the ... [10] Living cardiac ... [11] Synthesis, characterization ... [12] Fabrication of gold-nanoshell ... [13] Electrical coupling ... [14] Electrophysiological changes ... [15] Heart ... [16] New issues ... [17] Tissue engineering ... [18] Nanotechnological strategies ... [19] Cells, scaffolds ... [20] Composite biomaterial ... [21] Gold nanoparticles ... [22] Coiled fiber ... [23] Nanoengineering gold ... [24] Nanowired three ... [25] Nanoengineering the ... [26] Gold nanoparticle ... [27] A gold nanoparticle ... [28] Carbon nanotubes ... [29] Nanofibers and ... [30] Karyotype is an ... [31] Chemistry of carbon ... [32] Interactions between ... [33] Binding and ... [34] Experimental realization ... [35] Applications of ... [36] Functionalized carbon ... [37] Tough supersoft ... [38] The electrical ... [39] Carbon nanotubes ... [40] Carbon-nanotube ... [41] Tough and flexible ... [42] Biocompatible carbon ... [43] Electrospun poly ... [44] Moldable elastomeric ... [45] Carbon nanotube ... [46] Engineering the ... [47] Application of conductive ... [48] In vitro endothelialization ... [49] Recent advancements ... [50] Poly(lactic-co-glycolic acid) ... [51] Recent development ... [52] Electrically conductive ... [53] Colloidal suspensions ... [54] Structural evolution ... [55] Graphene potentiates ... [56] Graphene enhances ... [57] Layer-by-layer assembly ... [58] Reduced graphene ... [59] Graphene sheet-induced global maturation of cardiomyocytes derived from human induced ... [60] A π - π conjugation ... [61] Conducting polymers ... [62] Carboxylic acid-functionalized ... [63] Towards a biocompatible ... [64] Development of electroactive ... [65] Polyaniline, an electroactive ... [66] Electroactive polyurethane ... [67] Electroactive polyurethane ... [68] Preparation of a porous conductive scaffold from aniline pentamer-modified ... [69] Polypyrrole-contained ... [70] Electrically conductive ... [71] Study on physical ... [72] Guidance of glial ... [73] Biocompatibility evaluation ... [74] Nanowires and ... [75] Electrochemical methods ... [76] The use of cyclic voltammetry in the study of the chemistry ... [77] A laboratory on the four-point probe ...

داربست‌های الکتروکانداکتیو: استراتژی جدید در مهندسی بافت قلب

محمدحادی نوراهان MSc

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی، واحد یزد، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران
آرزو مهرابی MSc

گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
نقیسه بحیرایی PhD

گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: ماهیچه قلبی از لحاظ الکتریکی یک بافت فعال است که قادر به جابه‌جایی و انتقال پیام الکتریکی است و به قلب اجازه ضربان می‌دهد. در بافت طبیعی قلب پیام‌های الکتریکی از گره سینوسی-دهلیزی منشأ می‌گیرند و به داخل ماهیچه قلبی منتقل می‌شوند و انقباض مکانیکی سلول‌های قلب را القا می‌کنند. بیماری‌های قلبی-عروقی که اصلی‌ترین علت مرگ‌ومیر در جهان شناخته می‌شوند غالباً با بی‌نظمی در ضربان قلب و انقطاع یکپارچگی الکتریکی بافت قلب همراه هستند. در این آریتمی‌ها، عدم هدایت جریان الکتریکی و هدایت غیرجهت‌دار موجب عدم چفت‌شدن‌های الکتریکی بین سلولی در سطح اتصالات بین سلولی می‌شود. به دلیل محدودیت‌های پیوند قلبی به‌عنوان بهترین درمان رایج برای این بیماری‌ها، آسیب‌شناسی و درمان اختلالات بافت الکتروکانداکتیو قلب در سال‌های گذشته اهمیت زیادی داشته است. در این مطالعه مروری، ضمن توضیح مختصری در مورد سیستم الکتریکی قلب و نحوه اختلال آن، آخرین مطالعات انجام‌شده همراه با نتایج به‌دست‌آمده و آینده پیش روی روش درمانی مهندسی بافت قلب بر پایه زیست‌مواد رسانا مورد بررسی قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: یکپارچگی الکتریکی، امری ضروری برای عملکرد طبیعی قلب سالم است. از میان روش‌های نوین درمان نارسایی‌های قلبی و بهبود یکپارچگی الکتریکی مختل‌شده ناشی از این نارسایی‌ها، مهندسی بافت با استفاده از زیست‌مواد رسانای جریان الکتریکی، در کنار دیگر روش‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. سه ماده اصلی استفاده‌شده برای مهندسی بافت قلب در مطالعات انجام‌شده عبارت از: ۱- مواد بر پایه طلا، ۲- مواد بر پایه کربن و ۳- پلیمرهای رسانا هستند.

کلیدواژه‌ها: مهندسی بافت قلب، داربست الکترو کانداکتیو، سکنه قلبی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۷/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۰۸

نویسنده مسئول: n.baheiraei@modares.ac.ir

مقدمه

براساس آمار منتشرشده اخیر، بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) با ۱۷/۳ میلیون فوت در سال مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در جهان شناخته می‌شوند. این آمار طبق تخمین‌ها تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۲۳/۶ مورد مرگ در سال یعنی حدود ۳۱٪ کل مرگ‌های سالیانه در جهان خواهد رسید^[1]. همچنین طبق آمارهای رسمی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، ۳۳ تا ۳۸٪ مرگ‌ومیرها در کشور ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی است، به طوری که ایران رکورددار بالاترین آمار مرگ قلبی در جهان نامیده شده است^[2].

یکی از فاکتورهای مهم و مخاطره‌آمیز CVD ها تغییرات ساختاری قلب است که مدام موجب اختلالات الکتریکی و متعاقب آن وقوع بی‌نظمی در ضربان قلب شده و دلیل ۵۰٪ مرگ‌های مربوط به نارسایی حاد قلبی است^[3, 4]. علاوه بر این، اختلالات سیستم رسانایی قلب، خود می‌تواند به‌عنوان نوعی CVD شناخته شود.

با هدف بهبود ترمیم و بازسازی بافت قلب و کاهش علائم بیماری و همچنین برطرف کردن نقایص روش‌های درمانی مرسوم (مانند دارودرمانی، ضربان‌سازهای الکترونیکی، دفیبریلاتورهای کاشتنی و

پیوند قلب)، اخیراً روش‌های نوآورانه‌ای ظهور کرده‌اند. یکی از مورد توجه‌ترین روش‌های درمان نارسایی‌های قلبی، درمان بر پایه زیست‌مواد است^[5]. با توجه به اهمیت رسانایی الکتریکی قلب برای بازیابی خاصیت انقباضی سلول‌های عضله قلبی و عملکرد قلب، این مقاله مروری با هدف بررسی روش‌های جدید بر پایه زیست‌مواد برای بهبود رسانایی الکتریکی قلب انجام شد.

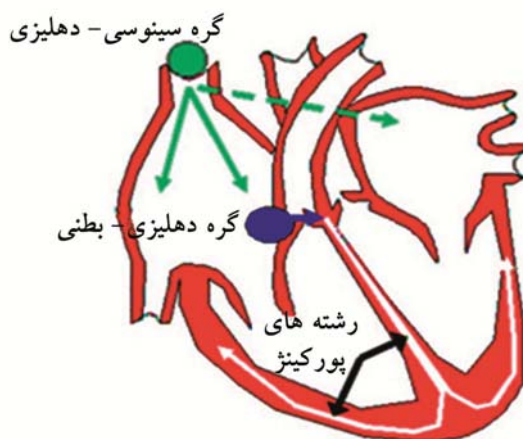
بستر خارج سلولی قلب و سیستم الکتریکی آن

بافت قلب، یک ساختار منظم، متراکم، فشرده و غیرهمگرا است که کاردیومیوسیت‌ها و سلول‌های حمایت‌کننده را در بر گرفته است. جزء اصلی ماتریکس خارج سلولی (ECM) ماهیچه قلب را کلاژن تشکیل می‌دهد. کلاژن موجود در ماتریکس قلب، به‌عنوان یک پروتئین تحمل‌کننده بار عمل می‌کند که نیروهای ایجادشده توسط کاردیومیوسیت‌ها را در سیستم انتقال می‌دهد و موجب سفتی در حالت دیاستول می‌شود^[6].

دو نوع از کلاژن‌های اصلی ماهیچه قلب شامل نوع I و نوع III می‌شوند. در ماهیچه قلب، کلاژن نوع I نقش استحکام مکانیکی و خواص سختی مقاوم به تغییر شکل را دارد، در حالی که کلاژن نوع III علاوه بر خاصیت کشسانی، نقش مهمی در ایجاد ارتباط بین عناصر انقباضی سلول‌های قلبی مجاور را دارد. دیگر اجزای ECM ماهیچه قلب به غیر از ساختارهای شبکه‌ای پروتئینی، شامل پروتئین‌های چسبندگی فیبرونکتین و لامینین پروتئوگلیکان‌های هیدراته و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها هستند^[7].

اجزای محرک و رسانا باید برای ایجاد هماهنگی و تداوم عملکرد حالت انقباض و استراحت بافت ماهیچه‌ای قلب، با کاردیومیوسیت‌های عمل‌کننده، فعل و انفعالات هماهنگی داشته باشند تا نهایتاً موجب بهبود جریان خون تک‌جهت با فشار مناسب شود^[5].

سیستم الکتریکی قلب از اجزای محرک و رسانا تشکیل شده که عبارت از گره سینوسی-دهلیزی (SAN)، مسیر بین‌گره‌ای، گره دهلیزی-بطنی، دسته هیس و الیاف پورکینز (شکل ۱) است^[8].



شکل ۱) گره‌های سینوسی-دهلیزی، دهلیزی-بطنی و رشته‌های پورکینز؛ ضربان‌های قلبی ابتدا توسط گره سینوسی-دهلیزی تولید می‌شود. سپس، گره دهلیزی-بطنی در دیواره بین دهلیزی تحریک می‌شود. ضربان‌ها سپس از این گره به دسته‌های دهلیزی-بطنی فرستاده می‌شوند که شاخه‌شاخه شده و الیاف پورکینز را تشکیل می‌دهند.

این سیستم عمدتاً از کاردیومیوسیت‌هایی تشکیل شده است که عملکردی اختصاصی دارند و از لحاظ نحوه آرایش و خواص

مهندسی بافت قلب و کاربرد مواد رسانا در آن

بافت عضله قلب دارای ظرفیت بسیار پایین برای ترمیم است که ناشی از تعداد کم و سرعت تکثیر پایین سلول‌های بنیادی قلبی است؛ علاوه بر این، کاردیومیوسیت‌های بالغ سلول‌هایی کاملاً تمایز یافته‌اند که به میزان کمی قادر به تکثیر هستند [15]. تنها درمان موثر برای بیماران مبتلا به آسیب شدید قلبی، پیوند عضو است که به دلیل کمبود اهداکننده برای ترمیم بافت قلب، نیاز به روش‌های درمانی جدید به شدت احساس می‌شود [16]. به همین منظور مهندسی بافت قلب به عنوان یک علم میان‌رشته‌ای با تلفیقی از علوم شیمی، مهندسی، علوم زیستی و علم مواد ظهور کرده تا بتواند به بهبود عملکرد بافت‌های آسیب‌دیده بدن کمک کند [17, 18].

مهندسی بافت قلب از سه عنصر سلول، داربست و فاکتورهای رشد برای بازیابی عملکرد قلب یا بهبود ترمیم قلب کمک می‌گیرد. اخیراً در مهندسی بافت نوین عنصر چهارمی به اسم زیست‌واکنش‌گاه نیز به عنوان یک عامل مهم در نظر گرفته می‌شود. زیست‌واکنش‌گاه سامانه‌ای است که تمام فعل و انفعالات ساخت بافت مورد نظر روی داربست همراه با فاکتور رشد درون آن انجام می‌گیرد [19]. دو سازوکار کلی در مهندسی بافت قلب وجود دارد: (۱) درمان بر پایه تزریق هیدرورژل‌ها همراه یا بدون سلول (۲) سنتز ساختار بافت قلب در محیط برون‌تنی و متعاقب آن، کاشت ساختار در درون بدن. اگر چه مهندسی بافت قلب نتایج امیدوارکننده‌ای از جمله زنده‌مانی و پیوند سلولی در محیط درون‌تنی در برداشته است، اما هنوز محدودیت‌هایی باقی است. ضعف هدایت جریان الکتریکی در ساختار طراحی‌شده برای ترمیم بافت قلب موجب عدم ارتباط سلولی مناسب و در نتیجه کاهش جفت‌شدگی سلول‌ها با سلول‌های بافت میزبان می‌شود [5]. برای حل چنین مشکلی، شرایط کشت به‌طور پیوسته می‌بایست با فراهم‌کردن عوامل بیوشیمیایی، مکانیکی و الکتریکی برای تقلید بافت ماهیچه قلب میزبان، بهبود یابد.

در سال‌های اخیر از داربست‌های حاوی اجزای رسانا برای ساخت سازه‌های مهندسی بافت قلب استفاده شده است. این سازه‌ها به این منظور طراحی شده‌اند که بتوانند خواص ماهیچه قلب را تقلید کرده و از عملکرد سلول‌های قلبی و یکپارچگی الکترومکانیکی و الکتریکی آن‌ها، بعد از کاشت، حمایت کنند. بیشترین موادی که تاکنون مورد توجه قرار گرفته‌اند عبارتند از: (۱) مواد بر پایه طلا مانند نانوسیم‌های طلا و نانوذرات طلا که دارای زیست‌سازگاری عالی، سمیت پایین و هدایت الکتریکی بالایی هستند. (۲) مواد بر پایه کربن از جمله نانولوله‌های کربن (CNT)، نانوالیاف کربن (CNF) و خانواده نانومواد گرافن، که این مواد دارای خواصی چون سطح ویژه بالا، پایداری شیمیایی بالا و استحکام مکانیکی و رسانایی الکتریکی بالا هستند. (۳) پلیمرهای هادی. (۴) سایر مواد از جمله مواد بر پایه سیلیکون و زیست‌مولکول‌های رسانا.

مواد بر پایه طلا

طلا یکی از عناصر فلزی مورد مطالعه و کاربردی در حوزه پزشکی و مهندسی بافت است. این ترکیب شیمیایی نجیب، سازگار با محیط زیست و دارای هدایت الکتریکی و همچنین دارای میل قوی به تیول‌ها (تیول‌ها ترکیباتی مشابه الکل‌ها هستند که در آنها به جای اکسیژن، گوگرد با هیدروکربن وارد واکنش شده است. تیول‌ها در

الکتروفیزیولوژیکی از کاردیومیوسیت‌های عمل‌کننده متفاوت هستند و به آنها سلول‌های ضربان‌ساز گفته می‌شود [9]. سلول‌های ضربان‌ساز گره سینوسی-دهلیزی از طریق محرک‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک تنظیم می‌شوند و به‌صورت خودبه‌خود پتانسیل عمل را ایجاد می‌کنند که مستقیماً به مسیرهای زیر فرستاده می‌شود: (۱) ابتدا پتانسیل عمل به ماهیچه دهلیزی فرستاده و باعث انقباض این بافت می‌شود (۲) در ادامه پتانسیل عمل از طریق فیبرهای عصبی مسیر بین‌گره‌ای به گره دهلیزی-بطنی انتقال پیدا می‌کند. (۳) هنگامی که پتانسیل عمل به گره دهلیزی-بطنی می‌رسد، وظیفه این بخش ایجاد تاخیر در انتقال ضربان به بطن است که این تاخیر موجب می‌شود تا فرصت برای انتقال خون از داخل دهلیزها به بطن‌ها داده شود. در نهایت پتانسیل عمل به سرعت در دسته هیس و الیاف پورکنز به سمت ماهیچه قلب بطن منتشر شده که موجب انقباض هماهنگ آن می‌شود [9].

انتشار ضربان بین کاردیومیوسیت‌ها به جفت‌شدگی الکتریکی بین سلول‌ها بستگی دارد، یعنی توانایی یک سلول برای انتقال مستقیم یون‌های سارکوپلاسم خود به سلول مجاور (سارکوپلاسم به سیتوپلاسم سلول‌های عضلانی گفته می‌شود. معمولاً سارکوپلاسم مملو از گلیکوژن، میوگلوبین و اکسیژن است). این جفت‌شدگی عمدتاً از طریق اتصالات شکاف‌دار متشکل از دو نیم‌کانال هم‌راستا اتفاق می‌افتد که هر کدام از این نیم‌کانال‌ها متعلق به یکی از سلول‌ها بوده که از ۶ زیرواحد پروتئین کانکسین تشکیل شده‌اند [5]. کانکسین‌ها نوعی از مولکول‌های اتصالات شکاف‌دار هستند که ارتباط بین سلولی را در بافت قلب تنظیم می‌کنند. حضور کانکسین‌ها برای انتشار پتانسیل عمل و هماهنگی هدایت الکتریکی حیاتی و ضروری است. حالت نامتوازی که در شبکه کانکسین‌ها بین بافت آسیب‌دیده و سالم ایجاد می‌شود، باعث اختلال در جفت‌شدگی الکتریکی سلول با سلول و در نتیجه نامنظمی ضربان قلب می‌شود [10].

سکته قلبی و اختلالات الکتریکی مربوط به آن

در اثر گرفتگی عروق خون‌رسان به بافت قلب و نرسیدن خون کافی به بخشی از قلب، سلول‌های آن ناحیه در اثر کمبود مواد غذایی می‌میرند. بافت قلب توانایی بالایی را برای ترمیم ناحیه آسیب‌دیده و جایگزین کردن سلول‌های از بین رفته با سلول‌های جدید ندارد. در نتیجه، سلول‌های بافت هم‌بند جای سلول‌های قلبی مرده را پر می‌کنند و بافت فیبروز به وجود می‌آید. اگر مرگ تعداد کاردیومیوسیت‌ها زیاد باشد، اتفاقاتی چون اتساع بطن چپ و برگشت در درجه میترا اتفاق می‌افتد [11].

سکته قلبی غالباً همراه با ناهنجاری‌هایی در عملکرد الکتریکی سیستم قلبی-عروقی است که به‌عنوان آریتمی شناخته می‌شوند و متعاقب آن نارسایی به وجود می‌آید در این آریتمی، عدم هدایت جریان الکتریکی و همچنین هدایت غیرجهت‌دار باعث عدم جفت‌شدگی الکتریکی بین سلولی در سطح اتصالات بین سلول‌ها می‌شود [12]. با این حال، با وجود توانایی سلول کاشته‌شده در ترمیم سکته قلبی، عدم جفت‌شدگی عملکردی سلول‌های دهنده با بافت میزبان، می‌تواند مانع ارتباطات الکتریکی بین آنها شود [13].

به‌علاوه در اکثر اختلالات قلبی-عروقی به‌خصوص بعد از سکته قلبی، قرارگیری بافت اسکار از جنس کلاژن که یک عایق الکتریکی است در بافت قلب دیده می‌شود. بافت کلاژنی اسکار موجب عایق‌شدن قسمتی از فیبرهای ماهیچه قلب و کاهش رسانایی مسیر شده، پتانسیل عمل را کاهش می‌دهد و در نهایت موجب

فوق‌العاده زیادی هستند. این ویژگی‌های استثنایی موجب به‌کارگیری گرافن، CNT و CNF در زمینه‌های مختلف از جمله پزشکی، بیوتکنولوژی، مواد کامپوزیتی، میکروالکترونیک، نساجی و موارد دیگر شده‌است [28]. همچنین، این مواد برای بهبود خواص مکانیکی و الکتریکی داربست‌های زیست‌سازگار، در کاربردهای مهندسی بافت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [29].

CNT: CNTها در مطالعات مختلفی در ساختار پلیمرهای غیرسازگار به‌کار گرفته شده‌اند تا ساختارهای تقویت‌شده‌ای همراه با خواص جدید همچون هدایت الکتریکی را در داربست‌ها ایجاد کنند و رشد سلول‌ها را هدایت کنند [30]. CNTها نانو ساختارهای کربنی با قطر بین ۱ تا ۱۰۰ نانومتر با هدایت الکتریکی بالا هستند [31, 32] که می‌توانند با پیوستن به ترکیبات شیمیایی و به‌عنوان حامل برای تحویل دارو استفاده شوند [33]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که CNTها سمیت‌زا هستند، در حالی که برخی دیگر نشان داده‌اند که نانولوله‌ها برای رشد سلول‌ها بسیار مناسب هستند. نگاهی دقیق‌تر به مقالات منتشرشده در این موضوع نشان می‌دهد که نتایج مثبت یا منفی گزارش‌شده در مورد سمیت به‌علت نحوه استفاده از CNT در آزمایش‌ها متفاوت است. زمانی که CNT به‌عنوان یک سوسپانسیون در محیط کشت سلولی مورد استفاده قرار بگیرد سمی است، در حالی که اگر به‌صورت گنجانده‌شده در ماتریکس استفاده شود سمیتی از خود نشان نمی‌دهد [34]. همچنین اثرات سمیت‌زایی بالقوه مرتبط با CNTها می‌تواند از طریق عامل‌دار کردن شیمیایی سطح آنها کاهش یابد [30].

CNT خواص مکانیکی و الکتریکی قابل توجهی را نشان می‌دهد که جذابیت زیادی را برای کاربرد در مهندسی بافت ایجاد کرده است [35-37]. برای مثال در مطالعه‌ای که مونی و همکاران انجام دادند، از نانولوله‌های کربنی الکتریکی برای تمایز مستقیم سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) به سمت سلول‌های کاردیومیوسیت تحت تحریک الکتریکی استفاده شد که نتایج موفقیت‌آمیزی در پی داشت [38]. در مطالعه دیگری، مارتینلی و همکاران با کشت میوسیت‌های بطن نوزاد روی بستری از CNTهای چندلایه، توانسته‌اند با ایجاد ارتباطات محکم با CNTها باعث افزایش زنده‌مانی و تکثیر آنها شوند که علاوه بر این، تغییرات ویژگی‌های الکتروفیزیولوژی کاردیومیوسیت‌ها نیز مشاهده شد و CNTها توانستند بلوغ کاردیومیوسیت‌ها را زیاد کنند [39]. خادم‌حسینی و همکاران، هیدروژل ژلاتین‌متاکریلات (GelMA) تقویت‌شده با CNTهای چندلایه را برای کاربرد مهندسی بافت قلب بررسی کردند. در این مطالعه، کاردیومیوسیت‌های نوزاد رت کاشته‌شده در این داربست‌ها علاوه بر بهبود چسبندگی و جفت‌شدن سلولی، ضربه هم‌هنگ را سه‌برابر بیشتر از هیدروژل بدون CNT از خود نشان دادند. این مطالعه نشان داد که ترکیب CNT با ژلاتین می‌تواند در ایجاد داربست‌های قلبی چندمنظوره برای اهداف درمانی و مطالعات آزمایشگاهی مفید باشد [40]. همچنین در تحقیق دیگری ثابت شد که CNT باعث افزایش هدایت الکتریکی و استحکام مکانیکی داربست نانوفیبری پلی‌گلیسرول سبانه (PG) / ژلاتین شده است. علاوه بر این، سلول‌های قلبی کاشته‌شده روی داربست PG/CNT ضربه‌های قوی‌تر و هماهنگ‌تری را نسبت به نمونه کنترل خود که PG تنها بود، نشان دادند. تعاملات فیزیکی بین CNTها و ماتریکس PG پراکندگی یکنواخت CNTها را در داربست ایجاد کرده و به‌طور قابل توجهی باعث بهبود خواص الکتریکی و مکانیکی شده است.

بسیاری از مواد طبیعی یافت می‌شوند. و دی‌سولفیدها است و پیوند دی‌سولفیدی بین دو اتم گوگرد انجام می‌شود. معمولاً پیوند دی‌سولفیدی بین زنجیره‌های پلی‌پپتید در یک پروتئین رخ می‌دهد. پیوند دی‌سولفیدی به‌شدت غیرقطبی (آب‌گریز) است که موجب اتصال آن به زیست‌مولکول‌ها می‌شود [20].

نانوساختارهای طلا به‌دلیل زیست‌سازگاری و سمیت حداقلی که از خود نشان می‌دهند به‌طور گسترده‌ای در زمینه علوم زیستی و عرصه زیست‌پزشکی استفاده شده‌اند [21]. در مطالعات انجام‌شده نانو ساختارهای طلا در طیف وسیعی از زیست‌مواد گنجانده شده‌اند که تعاملشان با سلول‌ها و افزایش هدایت الکتریکی، ارتباط سلولی را بهبود می‌بخشد [22, 23]. به‌عنوان مثال، گزارش شده که نانوسیم‌های طلا برای القای هدایت الکتریکی در دیواره منفذهای عایق در داخل داربست آلزینات گنجانده شده‌اند. هنگامی که سلول‌های قلبی نوزاد رت در این داربست‌ها کشت داده شد، این سلول‌ها با سیم‌ها ارتباط برقرار کرده و بافت مهندسی‌شده به‌طور قابل توجهی باعث انتشار سریع‌تر پیام‌های الکتریکی در مقایسه با بافت رشدکرده در ساختار بدون نانوسیم‌های طلا شد [24]. همچنین در مطالعاتی ثابت شد که به‌کارگیری نانوذرات طلا در داربست‌ها می‌تواند موجب افزایش بیان ژن‌های قلبی از جمله کانکسین ۴۳ در سلول‌های کاردیومیوسیت کاشته‌شده شود [25, 26]. یکی دیگر از یافته‌ها نشان داد که سلول‌های قلبی کاشته‌شده روی داربست حاوی ذرات طلا به‌صورت ردیف‌شده و طول‌تری کنار هم قرار گرفته شدند و این داربست قادر به حفظ کاردیومیوسیت و افزایش بیان اکتینین سارکومریک بود [23].

نانوذرات طلا به‌طور قابل توجهی قادرند ارتباطات الکتریکی را بین سلول‌های قلبی افزایش دهند که به‌وسیله نیروی انقباض قوی‌تر و آستانه تحریک پایین‌تر نشان داده می‌شوند [22]. رثما و همکاران در مطالعه‌ای برای دستیابی به یکنواختی ساختار سطح و افزایش هدایت در مهندسی بافت قلبی، امکان افزودن نانوذرات طلا را به حجم بزرگی از ماتریکس خارج سلولی مشتق‌شده از کیسه صفرا (C-ECM)، مورد بررسی قرار دادند. خواص زیستی این داربست با استفاده از سلول‌های H9c2، که یک سلول قلبی کاردیوبلاست معمول است، برای مطالعات سلولی و مولکولی سلول‌های قلبی مورد ارزیابی قرار گرفت.

در این مطالعه داربست اصلاح‌شده به‌عنوان یک سطح کشت مناسب برای رشد و تکثیر کاردیوبلاست‌ها شناخته شده است. علاوه بر این، طبیعت غیرسمی داربست اصلاح‌شده با آزمایش سمیت‌سنجی مستقیم و رنگ‌آمیزی زنده/مرده تایید شد. این مطالعه ثابت کرد C-ECM اصلاح‌شده با نانوذرات طلا می‌تواند یک ماده زیستی بالقوه برای مهندسی بافت قلبی باشد [27].

مواد پر پایه کربن

در حالی که ادغام ساختارهای فلزی درون‌موادی با هدایت ضعیف با موفقیت ثابت شده است، برای بهبود هدایت الکتریکی داربست‌ها راه‌های دیگری نیز استفاده شده است. نانو ساختارهای پر پایه ساختارهای کربنی از جمله گرافن، CNT و CNF جز این دسته از مواد هستند. CNT و CNF، نانو ساختارهای استوانه‌ای ساخته شده از لایه گرافن هستند که یا به‌صورت صفحاتی (CNF) یا به‌صورت سیلندرهای توخالی (CNT) پیچیده شده‌اند؛ گرافن، صفحه‌ای از اتم‌های کربن به ضخامت یک اتم است. این سازه‌ها دارای هدایت الکتریکی و گرمایی بالا همراه با قدرت مکانیکی

قرار گرفته است. CNF با افزایش انتقال پیام‌های الکتریکی بین سلول‌ها، باعث بهبود عملکرد بافت قلب می‌شوند و توانایی این را دارند که داربست پلیمری را از نظر خواص مکانیکی نیز تقویت کنند [47-49]. خاصیت هدایتی آنها باعث بهبود چسبندگی و تکثیر کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که در کاربردهای مهندسی بافت ماهیچه قلب ضروری است [50]. استفاده از نانومواد در مقایسه با مواد معمولی یا موادی با ساختار میکرونی، می‌تواند رشد کاردیومیوسیت‌ها را بهبود بخشد. از طرف دیگر یکی از رویکردهای مهم در مهندسی بافت، طراحی داربست‌های پلیمری با خواص مکانیکی و خصوصیات زیستی مشابه با ECM سلول‌هاست. CNF‌ها، به دلیل داشتن خصوصیات مکانیکی و الکتریکی عالی، نسبت سطح به حجم بالا و ابعاد نانومتری تناسب زیادی با ماتریکس خارج سلولی دارند و همچنین از لحاظ زیست‌سازگاری، گزینه مناسبی برای کاربردهای مهندسی بافت قلب هستند [51]. ثابت شده است که CNF‌ها می‌توانند موجب بهبود هدایت الکتریکی داربست‌های زیست‌سازگار PLGA شوند. هدایت کامپوزیت PLGA/CNF با افزایش میزان CNF، افزایش پیدا کرد. این مهم، کامپوزیت چسبندگی و رشد کاردیومیوسیت‌های انسانی را افزایش داده است، در حالی که مانع از رشد سایر سلول‌های غیرحساس به الکتریسیته مانند سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها شده است. همچنین استفاده از تحریک الکتریکی پیوسته تراکم بافت قلبی کشت‌داده شده بر داربست را افزایش داد [4]. ثابت شده که کاردیومیوسیت‌ها بعد از ۵ روز کشت روی نانومواد متشکل از PLGA و CNF، در مقایسه با فیلم PLGA تنها، سریع‌تر تکثیر می‌شوند و همچنین اضافه کردن CNF به PLGA، زیست‌سازگاری داربست را افزایش می‌دهد و با افزایش هدایت الکتریکی باعث بهبود چسبندگی و تکثیر در کاردیومیوسیت‌ها می‌شود [47]. از GNF برای تولید کامپوزیت بر پایه پلیمرهای زیستی نیز استفاده شده است. سلول‌های قلبی کاشته شده روی داربست کیتوزان/CNF، افزایش فعالیت متابولیک، و افزایش بیان ژن‌های قلبی مرتبط با انقباض و جفت‌شدگی الکتریکی را از خود نشان دادند [52].

خانواده نانومواد گرافنی: یکی از مهم‌ترین موادی که اخیراً در مهندسی بافت قلب مورد توجه قرار گرفته است خانواده نانومواد گرافنی است. گرافن ماده‌ای مسطح و تک‌لایه متشکل از اتم‌های کربن است که این اتم‌ها در یک شبکه دو بعدی و مشابه به هم متصل شده‌اند. این ماده دارای ضخامت یک اتم با ویژگی‌های منحصر به فرد الکتریکی، مکانیکی و حرارتی است که به دلیل ضخامت کم، این ماده را به عنوان باریک‌ترین ماده جهان نیز می‌شناسند. اکسید گرافن فرم اکسید شده گرافن است که به دلیل پایداری کلونیدی برای کاربردهای مختلف مورد توجه است اما به دلیل گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار هدایت الکتریکی مناسبی ندارد [53]. فرم احیاء شده اکسید گرافن، با اعمال روش‌های حرارتی، شیمیایی و ماروای بنفش روی اکسید گرافن، تحت شرایط خاص به موجب بهبود و بازیابی خواص رسانایی و جذب نور در اکسید گرافن تولید می‌شود که به آن اکسید گرافن احیاء شده می‌گویند [54]. خواص منحصر به فرد گرافن و مشتقاتش این ماده را برای محققان مهندسی بافت به ماده‌ای بسیار جذاب تبدیل کرده است. گرافن به دلیل داشتن نانوزبری‌ها در سطح خود و همچنین توانایی در جذب سطحی پروتئین‌های ECM سلولی، موجب افزایش چسبندگی سلول و همچنین القای تمایز سلولی می‌شود [55, 56]. علاوه بر این، قرارگیری نانوصفحه‌های گرافنی با خاصیت هدایت

همچنین افزایش CNT منجر به افزایش جهت‌گیری الیاف و تقلید ساختار میوکارد بطن چپ شد. علاوه بر این، ویژگی انقباضی کاردیومیوسیت با اضافه شدن CNT به طور قابل توجهی بهبود یافت [41].

افزایش جفت‌شدگی الکتریکی، ضربان همزمان و عملکرد کاردیومیوسیت‌ها در هیدروژل کیتوزان و ژلاتین حاوی CNT نیز گزارش شده است. این بافت‌های مهندسی شده می‌توانند به سرعت هدایت تحریکی مشابه بافت‌های قلب طبیعی (۲۲±۹ سانتی‌متر بر ثانیه) برسند و به عنوان یک پیچ کامل (داربست پیش‌ساخته متخلخل سه بعدی است که از منطقه آسیب‌دیده قلبی حمایت کرده و باعث کمک به انتقال سلول‌های آگزوژن به آن می‌شود) برای چندین روش اصلاح نقص قلب و عروق مانند ترمیم مسیر راه خروجی بطن چپ برای تترالوژی فالوت (نوعی بیماری نادر قلبی است که از ترکیب چهار عارضه متفاوت ایجاد می‌شود و در زمان تولد بروز پیدا می‌کند)، ترمیم نقص جدار بطنی و سایر نقایص قلبی، بدون خطر ابتلا به آریتمی قلبی عمل کنند [42]. اخیراً هم در این زمینه لیو و همکاران مطالعه‌ای انجام داده‌اند که در آن ثابت شده CNT باعث افزایش هدایت داربست الکتروریسی شده پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید (PLGA) می‌شود. کاردیومیوسیت‌های نوزاد موش روی الیاف رسانا کشت داده شدند و مشاهده شد که داربست هادی موجب زنده‌مانی و طویل شدن کاردیومیوسیت‌ها و همچنین افزایش بیان ژن‌های تروپونین یک و آلفا کاتینین سارکومریک در کاردیومیوسیت‌ها شده است [43].

همچنین نشان داده شده است که حضور CNT علاوه بر افزایش استحکام مکانیکی و هدایت الکتریکی موجب افزایش یکپارچگی ساختار بافت‌های قلبی مهندسی شده می‌شود [44]. اما در مطالعه‌ای که به تازگی منتشر شد، مکانیزم اثرگذاری CNT روی بلوغ و افزایش چسبندگی کاردیومیوسیت‌های کاشته شده روی داربست‌های هیدروژلی حاوی CNT مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل نشان داد که افزایش بیان پروتئین‌های مربوط به اتصالات الکتریکی و مکانیکی، به ترتیب از طریق مسیرهای پیام‌رسانی با واسطه بتا ۱-اینترگین FAK و RhoA (خانواده ژن همولوگ Ras، عضو A) صورت می‌گیرد [45]. اثرات مفید مکانیزم‌های مولکولی CNT‌ها در ترمیم قلب به طور عمده مشخص نیست. اتصالات چسبنده و الکتروشیمیایی برای عملکرد بافت قلب ضروری هستند. گزارش شده است که انتقال پیام‌های مکانیکی در ایجاد اتصالات چسبنده بین سلولی نقش کلیدی دارد. با توجه به خواص مکانیکی و الکتریکی CNT‌ها، هنوز معلوم نشده است که آیا محیط‌های خاصی که توسط CNT‌ها شکل گرفته‌اند، می‌توانند پیام‌رسانی مکانیکی را انتقال دهند یا خیر. در پیام‌های بیومکانیک ناشی از اثر متقابل سلول-ماتریکس، نشان داده شده است که اینترگین مرتبط کیناز (ILK) نقش مهمی در تنظیم، زنده ماندن، ترمیم و انقباض قلبی دارد. فعال شدن پیام‌های ILK باعث فعال شدن مولکول‌های دیگر از جمله Akt، گلیکوزین سیتستاز کیناز P38 (GSK), β 3، پروتئین کیناز متیوزن فعال (p38 MAPK), کینازهای پیام تنظیم شده خارج سلولی و mTOR⁵¹ می‌شود. این مطالعه نشان داد ILK و p-AKT β -catenin در ناحیه آسیب‌دیده قلب فعال بوده و CNT‌ها منجر به فعال شدن مسیر ILK/Akt/ β -catenin شدند که در ترمیم قلب دخالت دارد. شناسایی مکانیزم‌های دقیق مولکولی مستلزم تحقیقات بیشتر است [46].

CNF: نیز برای استفاده در مهندسی بافت قلب مورد بررسی

شد[60].

الکتريکی در سلول‌ها موجب بهبود ارتباط سلول-سلول و سلول-ECM می‌شود[55].

پلیمرهای رسانا

یکی از رویکردهای نوین افزایش هدایت الکتريکی، استفاده از پلیمرهای رسانا است. اکثر پلیمرهای سنتز شده موجود، عایق هستند.

دسته جدیدی از پلیمرهای آلی به دلیل ساختار شیمیایی، از خود خواص عبور جریان الکتريکی نشان می‌دهند که به پلیمرهای رسانا معروف هستند و از نظر مقاومت الکتريکی این مواد جز نیمه‌رساناها طبقه‌بندی می‌شوند. علت خواص نیمه‌رسانایی این مواد حضور باندهای دوگانه در ساختارشان است.

از جمله مهم‌ترین پلیمرهای رسانای سنتز شده می‌توان به پلی‌آنیلین، پلی‌پایرول، پلی‌تایوفن، پلی‌استیلن، پلی‌فوران و پلی‌پارافینیلن اشاره کرد.

پلیمرهای رسانا دارای کاربردهای فراوان هستند و روزبه‌روز به کاربردهای این مواد افزوده می‌شود. خصوصیات کلی پلیمرهای رسانا که آنها را برای استفاده در مهندسی بافت مطلوب می‌سازد عبارتند از[61]:

- قابلیت هدایت بالا و انتقال بار

- زیست‌سازگاری مناسب

- آب‌گریزی/آب‌دوستی سطحی متعادل (زاویه تماس ۷۰-۴۰ درجه) که چسبندگی سلولی مناسب را ایجاد می‌کند.

- قابلیت افزایش نوسازی بافتی ناشی از امکان تعامل الکتريکی با سلول‌ها

- تخریب‌پذیری

- آنتی‌اکسیدان بودن (نقش این پلیمرها در از بین بردن رادیکال‌های آزاد زمانی که بافت در معرض استرس اکسیداتیو زیاد است، به اثبات رسیده است.)

- قابلیت بارگذاری سلول‌های مختلف

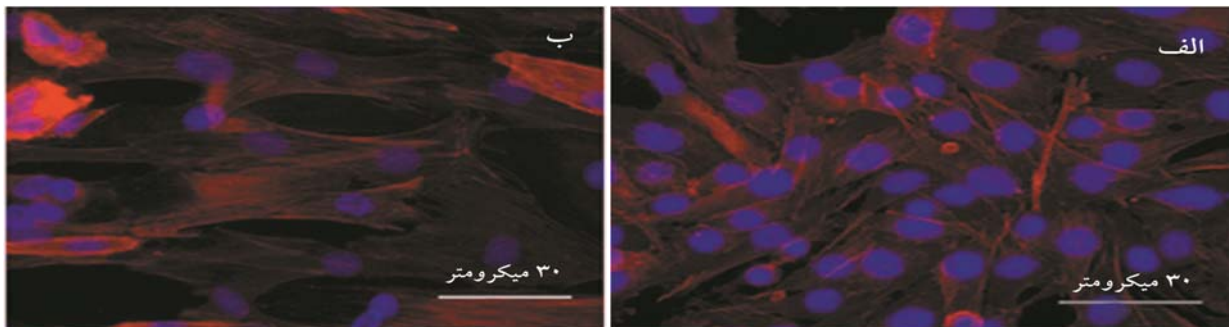
- قیمت مناسب و سنتز آسان

پلیمرهای رسانا مانند پلی‌آنیلین، پلی‌پایرول و پلی‌تیوفن به عنوان بسترهای با فعالیت الکتريکی برای کشت سلول‌های تحریک‌پذیر به کار گرفته شده‌اند. ثابت شده است که این پلیمرها نقش مهمی در تحریک تکثیر، چسبندگی و تمایز سلول‌های گوناگون مانند سلول‌های اندوتلیال ورید بند نافی انسانی[62] (HUVEC)، سلول‌های شوان[63]، فیبروبلاست‌ها[64]، کاردیومیوسیت‌ها[65]، MSC[62]، میوبلاست‌های قلبی[65] و غیره دارند. همچنین بافت‌های گوناگونی مانند غضروف، استخوان، اعصاب نخایی، پوست و ماهیچه قلبی به تحریکات الکتريکی پاسخ می‌دهند و بنابراین به نظر می‌رسد که داربست‌های هادی نقش مهمی در مهندسی بافت دارند.

از اکسید گرافن با روش خودآرایی لایه‌به‌لایه ساختار بافت قلبی چندلایه ساخته شده است. در این تحقیق فیلم‌های اکسید گرافن پوشش داده شده با پلی‌ال لایزین (PLL) به عنوان لایه واسط بین لایه‌های سلولی، چسبندگی سلولی را تسهیل کردند. سلول‌های کاردیومیوسیت، اندوتلیال و بنیادی مزانشیمی استفاده شده در این روش میزان بالایی از زنده‌مانی و تکثیر از خود نشان دادند. نتایج این مطالعه حاکی از این بود که لایه PLL/اکسید گرافن قرارگرفته در ساختار بافت قلبی طراحی شده باعث افزایش سازماندهی سلول‌های قلبی شد و جفت شدن الکتريکی سلول‌های قلبی را افزایش داد و متعاقباً این ساختار قلبی ضربان‌های قدرتمندی از خود نشان داد[57]. تزریق rGO به همراه MSC برای درمان انفارکتوس ماهیچه قلب موش، نتایج مثبتی در پی داشت. نتایج این تحقیق نشان داد اضافه کردن rGO به واسطه هدایت الکتريکی خود و قدرت جذب پروتئین‌های ECM موجب افزایش بیان فاکتورهای رشد رگ‌زایی و کانکسین-۴۳ در MSCها شد. تزریق MSC-rGO به ناحیه دچار سکنه شده ماهیچه قلب موش موجب افزایش ترمیم بافت قلب و بهبود عملکرد قلبی در مقایسه با تزریق به تنهایی rGO یا MSC به این ناحیه شد[55]. همچنین در مطالعه‌ای تاثیر rGO در هیدروژل GelMA بر سلول‌های کاردیومیوسیت دیده شد. علاوه بر افزایش قابل توجه هدایت الکتريکی و استحکام مکانیکی هیدروژل، rGO باعث افزایش زنده‌مانی و تکثیر سلول‌های قلبی کاشته روی کامپوزیت GelMA-rGO، نسبت به نمونه GelMA شد. کاردیومیوسیت‌ها نسبت به نمونه GelMA، قدرت انقباضی و ضربان‌های سریع‌تری روی نمونه rGO-GelMA نشان دادند[58].

اخیراً از گرافن به عنوان زیرلایه‌ای برای تمایز سلول‌های بنیادی القاشده انسانی به کاردیومیوسیت‌ها استفاده شده است. در این مطالعه hiPSC با موفقیت روی ورق‌های گرافن زنده ماندند و توانستند به کاردیومیوسیت‌های عملکردی تمایز یابند. این سازوکار علاوه بر این که باعث افزایش سرعت هدایت الکتريکی و افزایش انتقال یون کلسیم در نبود تحریک الکتريکی شده، به طور قابل توجهی سازماندهی ساختاری سلول‌های عضلانی قلب را افزایش داده است و همچنین موجب افزایش بیان کانکسین-۴۳ شده است[59].

در مطالعه‌ای برای درمان سکنه قلبی گزارش شد هیدروژل تزریقی بر پایه پلی‌اتیلن‌گلیکول حاوی اکسید گرافن باعث افزایش بیان کانکسین-۴۳ و اکتین ماهیچه صاف برای سلول‌های بنیادی مشتق شده از چربی شد. علاوه بر این، ترکیب گرافن در هیدروژل باعث ایجاد خواص رسانایی و ضدخستگی مکانیکی هیدروژل



شکل ۲) رنگ آمیزی ایمونوفلوئورسنت نشان‌دهنده خاصیت مثبت رسانایی در تکثیر و تمایز سلول‌های c2c12 به سمت لوله‌های ماهیچه‌ای؛ (الف) ۲۴ ساعت پس از کشت روی داربست الکترواکتیو، (ب) تمایز سلول‌ها به سمت لوله‌های ماهیچه‌ای ۷ روز پس از کشت روی داربست الکترواکتیو (اسکلت سلولی قرمز و هسته آبی)[66].

محدودیت‌های پلیمرهای هادی، از قبیل پردازش کم، خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری ضعیف، محققان را به بررسی روش‌های مختلف اصلاح شیمیایی و ترکیب با نانوذرات و پلیمرهای غیرهادی برای غلبه بر این محدودیت‌ها واداشته است. اهمیت انتخاب مواد هادی همراه با تکنیک‌های ترکیبی مناسب، می‌تواند کلید تولید کامپوزیت‌های مناسب باشد که در کاشت‌نی‌های زیست‌پزشکی کاربرد دارد. در حالی که این رویکرد ممکن است به خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری آن کمک کند، اما باعث محدودیت طیف کاربرد برای این مواد نیز می‌شود [70]. از دیگر محدودیت‌های پلیمرهای هادی برای کاربرد در محیط درون‌تنی، ناتوانی بالقوه آن در تخریب است که ممکن است موجب التهاب مزمن شود و نیاز به جراحی داشته باشد. برای برطرف کردن نقایص این پلیمرها، تلاش برای ترکیب آنها با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مناسب انجام شده است [47]. همچنین یکی از مهم‌ترین نواقص پلیمرهای هادی عدم توانایی آنها برای برهم‌کنش مناسب با سلول است، اگرچه در مطالعات مختلفی ثابت شده که ترکیب کردن پلیمرهای هادی با مواد زیست‌سازگار از جمله پلیمرهای طبیعی یکی از راه‌های غلبه بر این مشکل است [71, 72].

سایر مواد

اخیراً مواد دیگری هم برای رسانایی داربست‌های مهندسی بافت قلب مورد استفاده قرار گرفته‌اند که در دسته‌های قلبی نمی‌گنجد. ملانین که رنگ‌دانه طبیعی در پوست و موی جانوران است دارای خواص فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فردی است که یکی از آنها قابلیت رسانایی الکتریکی است. در سال ۲۰۱۳ در مطالعه‌ای یک داربست با استفاده از نانوفیبرهای هادی با نسبت‌های مختلف ملانین به پلی‌ژلاتین/پلی‌لاکتید-کو-کاپرولاکتان (PLCL) برای مهندسی بافت قلب ساخته شد. اضافه کردن ملانین به ژلاتین/PLCL قطر فیبرها را کاهش داد، خواص مکانیکی را تضعیف کرد ولی هدایت الکتریکی را افزایش داد. نتایج نشان داد نانوفیبرهای هادی با غلظت پایین ملانین (۲۰٪) می‌توانند موجب افزایش چسبندگی و بیان ژن‌های مختص سلول‌های کاردیومیوسیت شوند، در حالی که مقادیر غلظت بالاتر ملانین (۳۰٪) تأثیرات منفی روی تکثیر سلول‌ها داشته است [73].

ماده دیگری که از خواص رسانایی الکتریکی‌اش برای مهندسی بافت قلب استفاده شده، سیلیکون است. اخیراً ثابت شد ترکیب نانوسیم‌های سیلیکون با سلول‌های قلبی مشتق شده از hiPSC، باعث افزایش قدرت انقباض و هماهنگی بین این سلول‌ها شده و بیان ژن‌های کانکسین-۴۳ و آلفا کتین سارکومریک را افزایش می‌دهد [74].

بررسی خواص الکتریکی و الکتروشیمیایی داربست‌های

مهندسی بافت

به‌منظور بررسی خواص الکتروشیمیایی داربست‌های مهندسی بافت از روشی به نام آنالیز ولتامتری یا ولتامتری چرخه‌ای استفاده می‌شود [66, 72]. این روش یکی از انواع روش‌های اندازه‌گیری الکتروشیمیایی است که در آن میزان جریان ایجاد شده در یک واحد الکتروشیمیایی را اندازه‌گیری می‌کند. در یک آزمایش ولتامتری چرخه‌ای پتانسیل الکترود (ماده رسانا مورد آزمایش) به‌صورت خطی با زمان تغییر می‌کند [75]. ولتامتری چرخه‌ای به یکی از مهم‌ترین و پرکاربردترین روش‌های الکتروآنالیز در بسیاری از

به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای امکان به‌کارگیری انواع مختلفی از فیلم‌های پلی‌یورتان/سیلوکسان حاوی تترامر آنیلین (به‌عنوان جزء فعال الکتریکی) ساخته شده به روش سل-ژل برای کاربرد پیچ قلبی بررسی شده است. واکنش سل-ژل بین پیش‌پلیمرهای پلی‌یورتانی گرفته شده از روغن کرچک و PEG صورت گرفت. فیلم‌های به‌دست‌آمده دارای خواص زیست‌تخریب‌پذیری و انعطاف‌پذیری مناسب برای استفاده در مهندسی بافت قلب بودند. به‌علاوه تترامرهای آنیلینی اضافه شده به ساختار باعث ایجاد خاصیت رسانایی در ساختار شد. سازه‌های طراحی شده دارای پتانسیل مناسب برای تکثیر سلول‌های C2C12 و ایجاد تمایز در این سلول‌ها به سمت لوله‌های ماهیچه‌ای حتی بدون اعمال تحریک الکتریکی خارجی بودند [66].

ادامه این مطالعه در داربست‌های فعال الکتریکی نشان داد که حضور تترامرهای آنیلینی باعث افزایش بیان ژن‌های اختصاصی قلبی (کانکسین-۴۳، cTnT و SERCA) در مقایسه با نمونه بدون فعالیت الکتریکی شد. مطالعات پیشرفته‌تر روی اثر این ساختار در سلول‌های قلبی نشان داد که پیچ ساخته شده نه تنها خواص الکتریکی درونی سلول‌های قلبی را تغییر نمی‌دهد بلکه باعث افزایش عبور پیام‌های الکتریکی در میان سلول‌ها شده است. بررسی‌های الکتروفیزیولوژی با استفاده از روش Patch-clamp، پتانسیل به‌کارگیری ساختارهای الکترواکتیو طراحی شده را در مهندسی بافت قلب به تایید رساند [67].

در تحقیقی دیگر از مخلوط پلی‌یورتان حاوی آنیلین پنتامر با پلی‌کاپرولاکتان (PCL)، داربست الکترواکتیوی برای مهندسی بافت قلب طراحی شد. داربست ساخته شده ضمن ارایه استحکام مکانیکی و هدایت الکتریکی مناسب برای کاربرد در مهندسی بافت قلب، نسبت به نمونه کنترل که PCL تنها در نظر گرفته شد، از چسبندگی و رشد سلول‌های کاردیومیوسیت نوزاد موش حمایت مناسبی به عمل آورد و بیان ژن‌های قلبی روی آن افزایش نشان داد [68]. در مطالعه کای و همکاران داربست نانوفیبری از مخلوط پلی‌پیرول (PPy)، PCL و ژلاتین به روش الکتروسیسی تهیه شد. در این تحقیق غلظت‌های متفاوت PPy نسبت به محلول PCL/ژلاتین استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد نانوفیبرهای حاوی ۱۵٪ PPy، متعادل‌ترین خواص رسانایی، مکانیکی و زیست‌تخریب‌پذیری را متناسب با نیاز ترمیم بافت قلبی ارایه می‌کنند. نتایج نشان دادند داربست‌های حاوی ۱۵٪ PPy، چسبندگی سلولی، تکثیر سلولی و بیان پروتئین‌های قلبی را در مقایسه با داربست حاوی ۳۰٪ PPy و نمونه کنترل (داربست PCL/ژلاتین) بهبود دادند [69].

در مطالعه‌ای، مشی با تکنیک الکتروسیسی از پلی‌آنیلین/PLGA تهیه شد. بعد از دوپه کردن با HCL، داربست ساخته شده با حمل بارهای مثبت، قابلیت هدایت الکتریکی دارد و از طریق این بارهای مثبت می‌تواند پروتئین‌های چسبنده‌ای که دارای بارهای منفی هستند (مثل فیبرین) را به خود بچسباند و موجب افزایش چسبندگی سلولی شود. کاردیومیوسیت‌های کاشته شده روی داربست به‌هم‌پیوسته شدند و دسته‌های سلولی را به‌وجود آوردند. بررسی این دسته‌های سلولی نشان داد سلول‌ها درون این دسته‌ها طویل شده و در جهت محور اصلی مش فیبری ردیف شده‌اند. همچنین بیان پروتئین بین سلولی کانکسین-۴۳ در برهم‌کنش‌های بین سلولی مشاهده شد. تمام کاردیومیوسیت‌ها تپش هماهنگ داشتند که نشان از جفت‌شدگی کامل بین سلول‌ها بود [13].

می‌زنند؟ ۳) آیا زیست‌ماده‌های کاشته شده انتشار پتانسیل عمل را از درون ساختار خودشان انجام می‌دهند؟ ۴) چه مکانیزم‌های مولکولی در بهبود یکپارچگی الکتریکی نقش دارند؟ علاوه بر موارد ذکر شده برای اطمینان از کاربرد بالینی این داربست‌ها، در آینده نزدیک نیاز به مطالعات درون‌تنی در حیوانات با جثه بزرگ‌تر که از لحاظ رفتار الکتروفیزیولوژیک به انسان شبیه‌تر باشند لازم است. به غیر از توانایی زیست‌مواد رسانا برای بهبود یکپارچگی الکتریکی، ملاحظات دیگری همچون زیست‌سازگاری و سمیت وابسته به غلظت آنها و خواص مکانیکی نیز می‌بایست مورد ارزیابی‌های بعدی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

یکپارچگی الکتریکی، امری ضروری برای عملکرد طبیعی قلب سالم است. از میان روش‌های نوین درمان نارسایی‌های قلبی و بهبود یکپارچگی الکتریکی مختل شده ناشی از این نارسایی‌ها، مهندسی بافت با استفاده از زیست‌مواد رسانای جریان الکتریکی، در کنار دیگر روش‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. سه ماده اصلی استفاده شده برای مهندسی بافت قلب در مطالعات انجام شده، عبارت از ۱) مواد بر پایه طلا، ۲) مواد بر پایه کربن و ۳) پلیمرهای رسانا هستند.

تشکر و قدردانی: موردی از طرف نویسندگان گزارش نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی از طرف نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: وجود ندارد.

سهم نویسندگان: محمدحادی نوراهان (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه (۴۰٪): آرزو مهربانی (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی (۲۰٪): نفیسه بحیرایی (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه/نگارنده بحث (۴۰٪).

منابع مالی: منابع مالی در این مطالعه وجود نداشته است.

منابع

- 1- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart disease and stroke statistics--2016 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2016;133(4):447-54.
- 2- Darvishi H. Iran is the world's highest death record [Internet]. *Tehran: Salam News*; 2005 [2017 Sep 29; cited 2017 Dec]. Available from: <https://goo.gl/ZWTWTQ>. [Persian]
- 3- Kléber AG, Rudy Y. Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev*. 2004;84(2):431-88.
- 4- Lip GY, Heinzel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(9):848-74.
- 5- Monteiro LM, Vasques-Nóvoa F, Ferreira L, Pinto-do-Ó P, Nascimento DS. Restoring heart function and electrical integrity: Closing the circuit. *NPJ Regen Med*. 2017;2(9):1-13.
- 6- Vunjak Novakovic G, Eschenhagen T, Mummery C. Myocardial tissue engineering: In vitro models. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(3):a014076.

حوزه‌های شیمی تبدیل شده است. این روش اغلب برای مطالعه فرآیندهای اکسایش- کاهش مختلف، تعیین پایداری محصولات واکنش، حضور حد واسطها در واکنش‌های اکسایش- کاهش، سینتیک انتقال الکترون و برگشت‌پذیری یک واکنش استفاده می‌شود^[76]. به این ترتیب از این آزمایش برای بررسی واکنش اکسایش- کاهش و بررسی انتقال الکترون‌ها در داربست‌های هادی استفاده شده و فعال بودن آنها از لحاظ الکتروشیمیایی سنجیده می‌شود.

به‌منظور اندازه‌گیری هدایت الکتریکی داربست‌ها در مهندسی بافت، غالباً از دو روش پروب ۲ نقطه‌ای و پروب ۴ نقطه‌ای استفاده می‌شود. استفاده از ۲ پروب بیشتر در روش پروب ۴ نقطه‌ای دقت آزمایش را افزایش و خطای اندازه‌گیری را کم می‌کند^[77].

در این دو روش میزان اختلاف پتانسیل الکتریکی بین دو نقطه از نمونه که در تماس با پروب قرار دارند محاسبه می‌شود و با توجه به قانون اهم ($V=IR$) میزان مقاومت الکتریکی بین دو نقطه از رابطه ۱ به دست می‌آید.

رابطه ۱:

$$R_T = R_{\text{sample}} + R_W \quad (\text{مقاومت پروب}) \quad R_C \quad (\text{مقاومت تماسی})$$

با ناپدید شدن مقاومت الکتریکی پروب و کاهش مقاومت تماسی می‌توان مقاومت الکتریکی کل را برابر با مقاومت الکتریکی نمونه در نظر گرفت. بنابراین با در نظر گرفتن ابعاد نمونه، هدایت الکتریکی را می‌توان از رابطه ۲ تعیین کرد که در آن L طول نمونه (فاصله بین دو پروب)، A سطح مقطع جریان عبوری، ρ مقاومت ویژه و σ هدایت الکتریکی با واحد زیمنس بر متر (S/m) است^[77].

رابطه ۲:

$$R = \rho L / A \longrightarrow \sigma = 1 / \rho$$

اگرچه میزان هدایت الکتریکی بافت عضله قلب بین 1×10^{-2} تا 16×10^{-2} زیمنس بر متر گزارش شده است^[11] اما تحقیقات نشان داده برای کاربردهای مهندسی بافت، رسانایی در اندازه گروه‌های نیمه‌هادی که بین 10^{-6} تا 10^{-2} زیمنس بر متر کافیست^[62].

محدودیت‌ها و مسیر پیش رو

به‌طور کلی مطالعات روی داربست‌های بر پایه مواد رسانا، نتایج امیدوارکننده‌ای را در مورد توانایی این ساختارها برای شکل‌دهی منظم، رشته‌ای و ایجاد ضربان‌های هماهنگ سلول‌های کاردیومیوسیت نشان داده است. این نتایج حاکی از افزایش انتقال کلسیم و سرعت انتشار پتانسیل عمل و نیروی‌های انقباضی بیشتری است، ضمن این که افزایش بیان ژن‌های وابسته به بلوغ کاردیومیوسیت‌ها نیز در مطالعات این ساختارها مشاهده شده است.

مطالعات درون‌تنی برای داربست‌های هادی بسیار اندک بوده که موجب ناقص بودن اطلاعات شده و سئوالات و ابهاماتی را همچنان باقی گذاشته است. سئوالاتی مانند: ۱) آیا مواد رسانا خودشان به‌تنهایی تأثیرات مثبت را اعمال می‌کنند یا کشت سلول همراه با این مواد قبل از کاشت سازه هادی در بدن است که موجب بروز نتایج مثبت می‌شود؟ ۲) آیا زیست‌ماده‌ها، یکپارچگی الکتریکی قلبی را از طریق بازیابی فعالیت الکتریکی ماهیچه قلب میزبان، به‌صورت غیرمستقیم بهبود می‌بخشند یا این اتفاق را از طریق جفت کردن الکتریکی سلول‌های کاشته شده با بافت اطراف رقم

- 25- You JO, Rafat M, Ye GJC, Auguste DT. Nanoengineering the heart: Conductive scaffolds enhance connexin 43 expression. *Nano Lett.* 2011;11(9):3643-8.
- 26- Shevach M, Fleischer S, Shapira A, Dvir T. Gold nanoparticle-decellularized matrix hybrids for cardiac tissue engineering. *Nano Lett.* 2014;14(10):5792-6.
- 27- Nair RS, Ameer JM, Alison MR, Anilkumar TV. A gold nanoparticle coated porcine cholecyst-derived bioscaffold for cardiac tissue engineering. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;157:130-7.
- 28- De Volder MF, Tawfick SH, Baughman RH, Hart AJ. Carbon nanotubes: Present and future commercial applications. *Science.* 2013;339(6119):535-9.
- 29- Vasita R, Katti DS. Nanofibers and their applications in tissue engineering. *Int J Nanomed.* 2006;1(1):15-30.
- 30- Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007;109(8):3189-97.
- 31- Tasis D, Tagmatarchis N, Bianco A, Prato M. Chemistry of carbon nanotubes. *Chem Rev.* 2006;106(3):1105-36.
- 32- Sucapane A, Cellot G, Prato M, Giugliano M, Parpura V, Ballerini L. Interactions between cultured neurons and carbon nanotubes: A nanoneuroscience vignette. *J Nanoneurosci.* 2009;1(1):10-6.
- 33- Singh R, Pantarotto D, McCarthy D, Chaloin O, Hoebeke J, Partidos CD, et al. Binding and condensation of plasmid DNA onto functionalized carbon nanotubes: Toward the construction of nanotube-based gene delivery vectors. *J Am Chem Soc.* 2005;127(12):4388-96.
- 34- Chen YL, Analytis JG, Chu JH, Liu ZK, Mo SK, Qi XL, et al. Experimental realization of a three-dimensional topological insulator, Bi_2Te_3 . *Science.* 2009;325(5937):178-81.
- 35- Polizu S, Savadogo O, Poulin P, Yahia L. Applications of carbon nanotubes-based biomaterials in biomedical nanotechnology. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006;6(7):1883-904.
- 36- Ménard-Moyon C, Kostarelos K, Prato M, Bianco A. Functionalized carbon nanotubes for probing and modulating molecular functions. *Chem Biol.* 2010;17(2):107-15.
- 37- Lee CK, Shin SR, Mun JY, Han SS, So I, Jeon JH, et al. Tough supersoft sponge fibers with tunable stiffness from a DNA self-assembly technique. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009;48(28):5116-20.
- 38- Mooney E, Mackle JN, Blond DJ, O'Cearbhaill E, Shaw G, Blau WJ, et al. The electrical stimulation of carbon nanotubes to provide a cardiomimetic cue to MSCs. *Biomaterials.* 2012;33(26):6132-9.
- 39- Martinelli V, Cellot G, Toma FM, Long CS, Caldwell JH, Zentilin L, et al. Carbon nanotubes promote growth and spontaneous electrical activity in cultured cardiac myocytes. *Nano Lett.* 2012;12(4):1831-8.
- 40- Shin SR, Jung SM, Zalabany M, Kim K, Zorlutuna P, Kim SB, et al. Carbon-nanotube-embedded hydrogel sheets for engineering cardiac constructs and bioactuators. *ACS Nano.* 2013;7(3):2369-80.
- 41- Kharaziha M, Shin SR, Nikkhah M, Topkaya SN, Masoumi N, Annabi N, et al. Tough and flexible CNT-polymeric hybrid scaffolds for engineering cardiac
- 7- Venugopal JR, Prabhakaran MP, Mukherjee S, Ravichandran R, Dan K, Ramakrishna S. Biomaterial strategies for alleviation of myocardial infarction. *J R Soc Interface.* 2012;9(66):1-19.
- 8- Shimada T, Kawazato H, Yasuda A, Ono N, Sueda K. Cytoarchitecture and intercalated disks of the working myocardium and the conduction system in the mammalian heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;280(2):940-51.
- 9- Blank AC, van Veen TA, Jonsson MK, Zelen JS, Strengers JL, de Boer TP, et al. Rewiring the heart: Stem cell therapy to restore normal cardiac excitability and conduction. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009;4(1):23-33.
- 10- Lakshmanan R, Krishnan UM, Sethuraman S. Living cardiac patch: The elixir for cardiac regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(12):1623-40.
- 11- Baheiraei N, Yeganeh H, Ai J, Gharibi R, Azami M, Faghihi F. Synthesis, characterization and antioxidant activity of a novel electroactive and biodegradable polyurethane for cardiac tissue engineering application. *Mater Sci Eng C.* 2014;44:24-37.
- 12- Naseri S, Diba M, Golkar S, Boccaccini AR, Klupp Taylor RN. Fabrication of gold-nanoshell/polycaprolactone composite films with high electrical conductivity. *Mater Lett.* 2014;130:164-7.
- 13- Hsiao CW, Bai MY, Chang Y, Chung MF, Lee TY, Wu CT, et al. Electrical coupling of isolated cardiomyocyte clusters grown on aligned conductive nanofibrous meshes for their synchronized beating. *Biomaterials.* 2013;34(4):1063-72.
- 14- Coronel R, Wilders R, Verkerk AO, Wiegeler RF, Benoist D, Bernus O. Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2432-41.
- 15- Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration. *Nature.* 2011;473(7347):326-35.
- 16- Kittleston MM. New issues in heart transplantation for heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14(4):356-69.
- 17- Fleischer S, Dvir T. Tissue engineering on the nanoscale: Lessons from the heart. *Curr Opin Biotechnol.* 2013;24(4):664-71.
- 18- Dvir T, Timko BP, Kohane DS, Langer R. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. *Nat Nanotechnol.* 2011;6:13-22.
- 19- Leor J, Amsalem Y, Cohen S. Cells, scaffolds, and molecules for myocardial tissue engineering. *Pharmacol Ther.* 2005;105(2):151-63.
- 20- Shapira A, Feiner R, Dvir T. Composite biomaterial scaffolds for cardiac tissue engineering. *Int Mater Rev.* 2016;61(1):1-19.
- 21- Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41(6):2256-82.
- 22- Fleischer S, Shevach M, Feiner R, Dvir T. Coiled fiber scaffolds embedded with gold nanoparticles improve the performance of engineered cardiac tissues. *Nanoscale.* 2014;6(16):9410-4.
- 23- Shevach M, Maoz BM, Feiner R, Shapira A, Dvir T. Nanoengineering gold particle composite fibers for cardiac tissue engineering. *J Mater Chem B.* 2013;1(39):5210-7.
- 24- Dvir T, Timko BP, Brigham MD, Naik SR, Karajanagi SS, Levy O, et al. Nanowired three dimensional cardiac patches. *Nat Nanotechnol.* 2011;6(11):720-5.

- assembly of 3D tissue constructs with functionalized graphene. *Adv Funct Mater.* 2014;24(39):6136-44.
- 58- Shin SR, Zihlmann C, Akbari M, Assawes P, Cheung L, Zhang K, et al. Reduced graphene oxide-gelMA hybrid hydrogels as scaffolds for cardiac tissue engineering. *Small.* 2016;12(27):3677-89.
- 59- Wang J, Cui C, Nan H, Yu Y, Xiao Y, Poon E, et al. Graphene sheet-induced global maturation of cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9(31):25929-40.
- 60- Bao R, Tan B, Liang S, Zhang N, Wang W, Liu W. A π - π conjugation-containing soft and conductive injectable polymer hydrogel highly efficiently rebuilds cardiac function after myocardial infarction. *Biomaterials.* 2017;122:63-71.
- 61- Guimard NK, Gomez N, Schmidt CE. Conducting polymers in biomedical engineering. *Prog Polym Sci.* 2007;32(8-9):876-921.
- 62- Lee JW, Serna F, Nickels J, Schmidt CE. Carboxylic acid-functionalized conductive polypyrrole as a bioactive platform for cell adhesion. *Biomacromolecules.* 2006;7(6):1692-5.
- 63- Guimard NK, Sessler JL, Schmidt CE. Towards a biocompatible, biodegradable copolymer incorporating electroactive oligothiophene units. *Macromolecules.* 2009;42(2):502-11.
- 64- Jeong SI, Jun ID, Choi MJ, Nho YC, Lee YM, Shin H. Development of electroactive and elastic nanofibers that contain polyaniline and poly (L-lactide-co-epsilon-caprolactone) for the control of cell adhesion. *Macromol Biosci.* 2008;8(7):627-37.
- 65- Bidez PR, Li S, Macdiarmid AG, Venancio EC, Wei Y, Lelkes PI. Polyaniline, an electroactive polymer, supports adhesion and proliferation of cardiac myoblasts. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2006;17(1-2):199-212.
- 66- Baheiraei N, Gharibi R, Yeganeh H, Miragoli M, Salvarani N, Di Pasquale E, et al. Electroactive polyurethane/siloxane derived from castor oil as a versatile cardiac patch, part I: Synthesis, characterization, and myoblast proliferation and differentiation. *J Biomed Mater Res A.* 2016;104(3):775-87.
- 67- Baheiraei N, Gharibi R, Yeganeh H, Miragoli M, Salvarani N, Di Pasquale E, et al. Electroactive polyurethane/siloxane derived from castor oil as a versatile cardiac patch, part II: HL-1 cytocompatibility and electrical characterizations. *J Biomed Mater Res A.* 2016;104(6):1398-407.
- 68- Baheiraei N, Yeganeh H, Ai J, Gharibi R, Ebrahimi Barough S, Azami M, et al. Preparation of a porous conductive scaffold from aniline pentamer-modified polyurethane/PCL blend for cardiac tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103(10):3179-87.
- 69- Kai D, Prabhakaran MP, Jin G, Ramakrishna S. Polypyrrole-contained electrospun conductive nanofibrous membranes for cardiac tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2011;99(3):376-85.
- 70- Kaur G, Adhikari R, Cass P, Bown M, Gunatillake P. Electrically conductive polymers and composites for biomedical applications. *RSC Adv.* 2015;5:37553-67.
- 71- Cheng M, Deng J, Yang F, Gong Y, Zhao N, Zhang X. Study on physical properties and nerve cell affinity of composite films from chitosan and gelatin solutions. *Biomaterials.* 2003;24(17):2871-80.
- 72- Schnell E, Klinkhammer K, Balzer S, Brook G, Klee D, constructs. *Biomaterials.* 2014;35(26):7346-54.
- 42- Pok S, Vitale F, Eichmann SL, Benavides OM, Pasquali M, Jacot JG. Biocompatible carbon nanotube-chitosan scaffold matching the electrical conductivity of the heart. *ACS Nano.* 2014;8(10):9822-32.
- 43- Yaowen L, Xue L, Shuyao W, Ke H. Electrospun poly (lactic-co-glycolic acid)/multiwalled carbon nanotube nanofibers for cardiac tissue engineering. *J Biomater Tissue Eng.* 2016;6(9):719-28.
- 44- Ahadian S, Davenport Huyer L, Estili M, Yee B, Smith N, Xu Z, et al. Moldable elastomeric polyester-carbon nanotube scaffolds for cardiac tissue engineering. *Acta Biomater.* 2017;52:81-91.
- 45- Sun H, Tang J, Mou Y, Zhou J, Qu L, Duval K, et al. Carbon nanotube-composite hydrogels promote intercalated disc assembly in engineered cardiac tissues through β 1-integrin mediated FAK and RhoA pathway. *Acta Biomater.* 2017;48:88-99.
- 46- Zhou J, Chen J, Sun H, Qiu X, Mou Y, Liu Z et al. Engineering the heart: Evaluation of conductive nanomaterials for improving implant integration and cardiac function. *Sci Rep.* 2014;4:3733.
- 47- Ghasemi Mobarakeh L, Prabhakaran MP, Morshed M, Nasr Esfahani MH, Baharvand H, Kiani S, et al. Application of conductive polymers, scaffolds and electrical stimulation for nerve tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011;5(4):e17-35.
- 48- Bengtsson L, Radegran K, Haegerstrand A. In vitro endothelialization of commercially available heart valve bioprostheses with cultured adult human cells. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(8):393-8.
- 49- Stout DA. Recent advancements in carbon nanofiber and carbon nanotube applications in drug delivery and tissue engineering. *Curr Pharm Des.* 2015;21(15):2037-44.
- 50- Stout DA, Basu B, Webster TJ. Poly(lactic-co-glycolic acid): Carbon nanofiber composites for myocardial tissue engineering applications. *Acta Biomater.* 2011;7(8):3101-12.
- 51- Zhang Y, Lim CT, Ramakrishna S, Huang ZM. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2005;16(10):933-46.
- 52- Martins AM, Eng G, Caridade SG, Mano JF, Reis RL, Vunjak-Novakovic G. Electrically conductive chitosan/carbon scaffolds for cardiac tissue engineering. *Biomacromolecules.* 2014;15(2):635-43.
- 53- Park S, An J, Jung I, Piner RD, An SJ, Li X, et al. Colloidal suspensions of highly reduced graphene oxide in a wide variety of organic solvents. *Nano Lett.* 2009;9(4):1593-7.
- 54- Bagri A, Mattevi C, Acik M, Chabal YJ, Chhowalla M, Shenoy VB. Structural evolution during the reduction of chemically derived graphene oxide. *Nat Chem.* 2010;2(7):581-7.
- 55- Park J, Kim YS, Ryu S, Kang WS, Park S, Han J, et al. Graphene potentiates the myocardial repair efficacy of mesenchymal stem cells by stimulating the expression of angiogenic growth factors and gap junction protein. *Adv Funct Mater.* 2015;25(17):2590-600.
- 56- Lee TJ, Park S, Bhang SH, Yoon JK, Jo I, Jeong GJ, et al. Graphene enhances the cardiomyogenic differentiation of human embryonic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(1):174-80.
- 57- Shin SR, Aghaei Ghareh Bolagh B, Gao X, Nikkhah M, Jung SM, Dolatshahi Pirouz A, et al. Layer-by-layer

2016;16(7):4670-8.

75- Bard AJ, Faulkner LR. *Electrochemical methods: Fundamentals and applications*, 2nd edition. New Jersey: John Wiley & Sons; 2000.

76- Carriedo GA. The use of cyclic voltammetry in the study of the chemistry of metal-carbonyls: An introductory experiment. *J Chem Educ*. 1988;65(11):1020.

77- Schuetze AP, Lewis W, Brown C, Geerts WJ. A laboratory on the four-point probe technique. *Am J Phys*. 2004;72(2):149-53.

Dalton P, et al. Guidance of glial cell migration and axonal growth on electrospun nanofibers of poly-epsilon-caprolactone and a collagen/poly-epsilon-caprolactone blend. *Biomaterials*. 2007;28(19):3012-25.

73- Kai D, Prabhakaran MP, Jin G, Ramakrishna S. Biocompatibility evaluation of electrically conductive nanofibrous scaffolds for cardiac tissue engineering. *J Mater Chem B*. 2013;1(17):2305-14.

74- Richards DJ, Tan Y, Coyle R, Li Y, Xu R, Yeung N, et al. Nanowires and electrical stimulation synergistically improve functions of hiPSC cardiac spheroids. *Nano Lett*.