

# مروری بر کاربرد پلیمرها در پزشکی بازساختی

الهام سبزی دیزجیکان، مرتضی نصیری\*، فرهنگ عباسی

پژوهشکده مواد پلیمری، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران، کد پستی 5331817634

دانشکده مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران، کد پستی 5331817634

## چکیده

در مقاله حاضر به بررسی کاربرد پلیمرهای مختلف در زمینه پزشکی بازساختی (regenerative medicine) پرداخته می‌شود. پزشکی بازساختی به عنوان شاخه‌ای از علم نوین پزشکی با هدف ترمیم و احیای بافت، ارگان یا اندام آسیب‌دیده و حتی در مواردی از دست رفته می‌باشد. استفاده از سلول‌های بنیادی (stem cells) برای درمان بیماری‌های مختلف یکی از موضوعات جالب توجه در پزشکی بازساختی می‌باشد. با توجه به حساسیت بالای چگونگی استفاده و نیز حمل و نقل این سلول‌ها روش‌های مختلفی برای این منظور پیشنهاد شده است که شامل روش‌های قدیمی‌تر مانند سلول درمانی (cell therapy) و روش‌های نوین مبتنی بر استفاده از داربست‌ها و سطوح هوشمند می‌باشد. برای ساخت داربست‌ها بازه‌ی وسیعی از پلیمرهای طبیعی و سنتزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. برای ساخت سطوح هوشمند، روش‌های اصلاح سطح موردتوجه قرار گرفته‌اند که برای این منظور از پلیمرهای پاسخگو به محرک‌های مختلف به شکل برس‌های پلیمری بر سطح استفاده می‌شود.

کلمات کلیدی: پزشکی بازساختی، پلیمرهای هوشمند، فناوری ورقه سلولی، اصلاح سطح.

---

\* پست الکترونیک مسئول مکاتبات  
[m\\_nasiri@sut.ac.ir](mailto:m_nasiri@sut.ac.ir)

هستند که توانایی تمایز به انواع سلول‌ها را دارا می‌باشند. چگونگی حمل و استفاده از این سلول‌ها جز چالش‌های این روش می‌باشد. روش‌های مختلفی برای این منظور مورد بررسی قرار گرفته شده است. سلول درمانی یکی از قدیمی‌ترین روش‌های مورد استفاده می‌باشد. مهندسی بافت حیطه‌ای چندرشته‌ای از اصول و کاربرد روش‌های مهندسی و علوم زیستی به منظور شناخت رابطه‌ای بنیادی بین ساختار و عملکرد در بافت‌های طبیعی و بیمار است. این حیطه ترکیبی از سلول‌ها، مهندسی مواد و فاکتورهای فیزیکی و شیمیایی مناسب است، که هدف آن حفظ حالت پایدار بافت یا بهبود عملکرد بافت هدف یا جایگزین کردن عملکرد زیستی بافت است. استفاده از مهندسی بافت برای ترمیم غضروف آسیب دیده با توجه به شیوع فزاینده بیماری‌های دژنراتیو (degenerative) مفاصل شروع شده است و موفقیت‌های نسبی زیادی هم در این زمینه کسب شده است. به دلیل نیاز بالینی بیماران مبتلا به نارسایی حاد و مزمن کبد، مهندسی بافت کبد ایجاد شده است. در حال حاضر پیوند کبد مناسب‌ترین گزینه برای درمان

بدن انسان توانایی محدودی برای بازسازی بافت‌های آسیب دیده یا از دست رفته خود دارد. روش‌های درمانی برای جایگزینی بافت‌های آسیب دیده مبتنی بر استفاده از بافت‌های جایگزین خود شخص و یا فرد دیگر می‌باشد. مهم‌ترین مشکل این روش، کمبود اهدا کننده و نیز عوارضی است که ممکن است در هنگام استفاده از بافت فرد دیگر برای فرد پیوند شده به وجود بیاید [۱]. مطالعات انجام شده در مورد کشت سلولی و رشد اندام‌های موجود در بدن پایه و اساس توسعه پزشکی بازساختی را فراهم آورده است. در پزشکی بازساختی سلول‌ها، بافت‌ها و یا اندام‌های انسانی جایگزین و یا بازسازی می‌شود و در نتیجه عملکرد بافت طبیعی احیا می‌شود. چندین شاخه علمی در پزشکی بازساختی نقش دارند از جمله علم مواد پیشرفته، علم سلول‌های بنیادی، فیزیک، زیست‌شناسی تکاملی و اعمال بالینی. دو مبحث مهم در زمینه پزشکی بازساختی وجود دارد استفاده از سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت (tissue engineering). سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه‌ای

نارسایی‌های کبدی است که در چند سال گذشته شیوع بالایی پیدا کرده‌اند. باید در نظر داشت که علاوه بر مشکل کمبود مورد برای پیوند، بسیاری از بیماران واجد شرایط پیوند نیستند. برای درمان این نارسایی مهندسی بافت دو گزینه را به عنوان روش‌های جایگزین مهندسی بافت مطرح کرده است، دستگاه‌های کبد مصنوعی خارج از بدن که فاصله ایجاد شده مابین نارسایی و پیوند کبد را پر می‌کند و یک کبد زیست‌مصنوعی قابل پیوند که براساس زمینه کبد سلول‌زدایی شده (decellularized) و با ترکیب سلول‌های اتولوگ و آلوژنیک کشت داده شده است. استفاده در مهندسی بافت می‌پردازد.

### سلول درمانی

سلول درمانی یکی از روش‌های پر کاربرد ترمیم بافت آسیب دیده یا از بین رفته است. بیماری‌ها و نقایص بسیاری مورد هدف سلول درمانی هستند، مواردی چون اختلال عملکرد هورمونی مانند دیابت و کمبود هورمون رشد، بیماری‌های عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و هانتینگتون (Huntington). ضایعات قلبی و عروقی مانند انفارکتوس میوکارد، ایسکمی عروقی

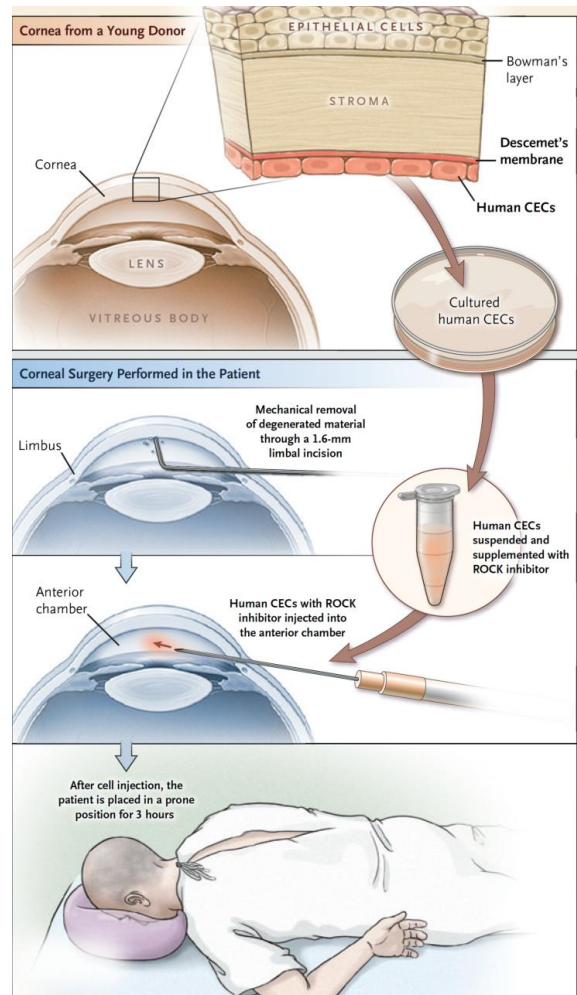
مهندسی بافت با توجه به بازه گسترده و متنوع آن کاربردهای بیشتر و روزآمدتری را در پزشکی بازساختی دارد. استفاده از داربست‌ها و نانوالیاف برای بارگذاری و حمل سلول از روش‌های معمول و نسبتاً آسان در مهندسی بافت برای این منظور می‌باشد. جدیدترین کاربرد مهندسی بافت استفاده از ورقه‌های سلولی (cell sheet) می‌باشد. مهندسی ورقه سلولی در سال‌های اخیر به سرعت در حال پیشرفت است و روش‌های جدیدی برای درمان بیماری‌ها را معرفی

محیطی. ضایعات در قرنیه، عضله اسکلتی، پوست، مفاصل و استخوان‌ها. هدف از سلول درمانی، بازگرداندن عملکرد از دست رفته بافت به جای تولید اندام جدید است که می‌تواند باعث اثرات نامطلوب شود. در این روش که اولین روش حمل سلول‌ها می‌باشد، سوسپانسیون سلول‌ها مستقیماً به بافت آسیب دیده تزریق می‌شوند. این روش برای درمان بیماری‌هایی که علت اصلی آن‌ها از دست دادن بخشی از عملکرد بافت می‌باشد، استفاده می‌شود. در این روش ابتدا یک منبع سلولی برای برداشت سلول مشخص شده و سپس یک نمونه از بافت مورد نظر تهیه شده و سلول‌های درمان‌کننده از بافت جدا شده و در نهایت سلول‌ها به داخل بافت یا غضروف هدف تزریق می‌شود تا موجب ترمیم و افزایش عملکرد بافت آسیب دیده بشود. برای این منظور به طور عمده از سلول‌های بنیادی استفاده می‌شود. پیوند سلول‌های خون‌ساز در نارسایی‌های خونی از دهه ۸۰ میلادی آغاز شد. در سال ۱۹۹۰ محققان به این نتیجه رسیدند که نوع خاصی از سلول‌ها در مغز استخوان انسان وجود دارد که می‌تواند به بافت‌های بدن تبدیل شود، که امروزه اصطلاحاً به آن‌ها سلول‌های بنیادی جنینی گفته می‌شود. از منابع مختلف سلولی برای ترمیم بافت آسیب دیده می‌توان استفاده کرد که شامل سلول‌های بنیادی بزرگسالان، سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی مولد چندگانه می‌باشد [۴]. استفاده از سلول درمانی برای درمان بیماری‌های قلبی عروقی یکی از متداول‌ترین روش‌های درمان برای اختلالات قلبی می‌باشد. پس از بروز سکته قلبی و یا نارسایی قلبی، قلب دیگر قدرت انقباضی مناسبی نخواهد داشت. برای رفع این مشکل آخرین روش توصیه شده ترمیم سلولی عضله قلب است. در این روش، سلول‌های بنیادی به داخل عضله قلب انتقال پیدا می‌کنند و با فراهم آوردن شرایط لازم برای رشد سلول‌های قلبی و نیز تولید رگ‌ها ناحیه آسیب دیده ترمیم می‌شود [۵].

عناصر اصلی سلول درمانی برای ترمیم میوکاردیوم (التهاب عضله قلب) منبع سلول‌های استفاده شده و نیز مکانیسم‌هایی است که توسط آن‌ها سلول‌ها باعث بهبود عملکرد قلبی می‌شود. در این روش با استفاده از ابزار بسیار ابتدایی سلول‌ها در فاصله کم از محل

تزریق آن‌ها حمل می‌شوند. هرچند موفقیت‌های نسبی از تزریق مستقیم سلول‌ها مشاهده است، اغلب در این روش کنترل شکل، اندازه و محل سلول‌های پیوند شده پس از تزریق دشوار می‌باشد. این روش برای

درمان ناهنجاری‌ها و همچنین درمان نقایص پس از جراحی مناسب نیست [۶]. شکل ۱ به صورت شماتیک عمل تزریق مستقیم سلول‌ها را در داخل بافت نشان می‌دهد.



شکل ۱- شماتیک از مراحل تزریق سلول، سلول‌های اندوتلیال قرنیه انسانی (CEC) کشت شده به داخل اتاق قدامی تزریق می‌شوند. پس از برداشتن CES های انسانی از غشای Descemet یک اهداکننده؛ CES های انسانی جدا شده که عاری از هر گونه آلودگی می‌باشند، کشت داده می‌شوند. چند

ساعت قبل از تزریق سلول، سلول‌ها بازیابی شدند، برای بدست آوردن تعداد و چگالی مناسب، به حالت تعلیق در آمده و انجام این مراحل با مهار کننده ROCK تکمیل شد. پس از برداشتن مکانیکی زمینه خارج سلولی (ECM) غیر طبیعی بر روی غشای Descemet بیمار یا CEC های تخریب شده (یا هر دو)، CEC های انسانی کشت شده با مهار کننده ROCK به اتاق قدامی یکی از چشم‌های هر بیمار تزریق شدند [۷].

### مهندسی بافت

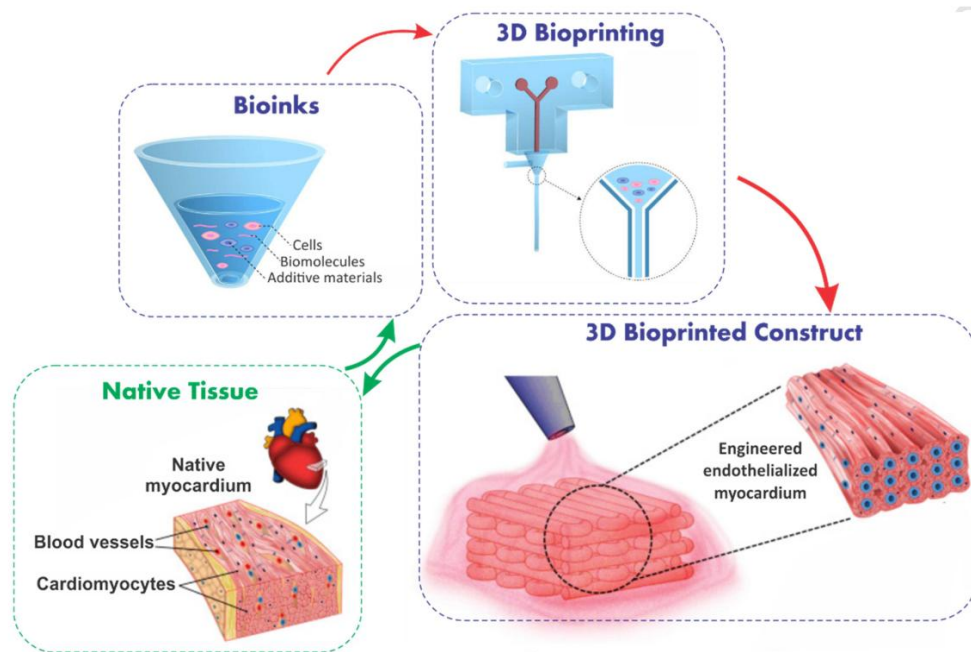
مهندسی بافت یک زمینه مهم پزشکی بازساختی برای ترمیم بافت‌های آسیب دیده از بیماری یا تصادفات می‌باشد. مهندسی بافت با کنترل پارامترهای بیولوژیکی، بیوفیزیکی و یا بیوشیمیایی در محیط آزمایشگاه بر توسعه بافت و اعضای بدن متمرکز شده است. مهندسی بافت توانایی کار در حوزه گسترده‌ای از سلول‌ها و بافت‌ها مانند استخوان، قلب، غضروف، لوزالمعده و عروق انجام شده است. یکی از اولین

چاپ سه بعدی سلول‌ها پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای تهیه ساختارهای بسیار پیچیده با کنترل دقیق ابعاد، مکانیک و مواد بیولوژیکی (شامل سلول‌ها و اجزای زمینه خارج سلولی) ارائه می‌دهد. چاپ سه‌بعدی یک روش تولید با استفاده از یک جوهر زیستی (bio-ink) است که اندام‌ها، ارگان‌ها و داربست‌ها را به صورت لایه به لایه می‌سازد. این روش امکان پشتیبانی از سلول‌ها را در ساختار یک بافت با و یا بدون داربست را فراهم می‌کند (شکل ۲) [۸].

در این روش با استفاده از تکنیک چاپ سه بعدی سلول‌ها، اندام‌های مختلف بدن به شکل مصنوعی ساخته می‌شوند. ساختار یک اندام خاص به صورت لایه به لایه ساخته شده و سلول‌ها به داخل این ساختار وارد می‌شوند (شکل ۳)، البته فرایند جدیدی که در روش چاپ سه بعدی سلول‌ها استفاده می‌شود، استفاده از ادغام سلول‌ها در داخل ماده چاپی می‌باشد. این ساختار سه بعدی یک ساختار داخلی دارد که کاملاً شبیه به بافت طبیعی بدن است. با استفاده از این روش، می‌توان بافت‌های سه بعدی پیچیده که شامل چندین نوع سلول مختلف می‌باشد را تهیه کرد.

پارادایم‌های مهندسی بافت، استفاده از زمینه‌های حمایتی است که با فراهم آوردن بستر مناسب امکان اتصال، تمایز و رشد سلول‌ها را فراهم می‌آورند. اولین اساس مهندسی بافت برای کاربرد در پزشکی بازساختی استفاده از محیط‌های سه بعدی و با بازدهی بالا برای حمل سلول‌ها می‌باشد، این محیط سه بعدی باید دارای دو فاکتور مهم باشد، اول محیط مناسب که شامل فاکتور لازم برای تحریک مطلوب سلول‌ها باشد که امکان تمایز سلول‌ها را فراهم بیاورد، دوم محیط مناسب که دمای مناسب، و pH مناسب و نرخ مناسب گاز (به عنوان مثال بیوراکتور) و یک محیط سه بعدی را برای تکثیر سلولی، رشد و تمایز سلول‌ها فراهم می‌آورد (مانند داربست). محیط‌های مناسب برای حمل سلول‌ها در مهندسی بافت به چهار دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از: چاپ سه بعدی سلول‌ها (cell printing)، الیاف و نانوالیاف مورد استفاده در مهندسی بافت، داربست‌ها (scaffolds) و ورقه‌های سلولی.

### 3-1 چاپ سه بعدی سلول‌ها



شکل ۲- تصویر شماتیک از طراحی و ساخت ساختارهای بافت قلب با استفاده از جوهر زیستی، برای اندامی مانند قلب که پیچیدگی بالایی دارد، ساختارهای کوچکتر مانند دریچه‌های قلب موضوع اصلی چالش استفاده از چاپ سه بعدی می‌باشد [۹].

پیاده‌سازی می‌شوند، پس از تکمیل فرایند، ژل‌ها شسته شده و

سلول‌ها باقی می‌مانند [۸].

علاوه بر هزینه‌بر بودن این روش، در بسیاری از موارد تجهیزات مورد نیاز برای این کار در دسترس نمی‌باشد، بنابراین این روش از نظر اقتصادی مقرون به صرفه نمی‌باشد. علاوه بر این، در بسیاری از موارد، تقسیم سلولی در یک محیط مصنوعی انجام می‌شود که بسیاری از فاکتورهای بیولوژیکی را در نظر نمی‌گیرد.



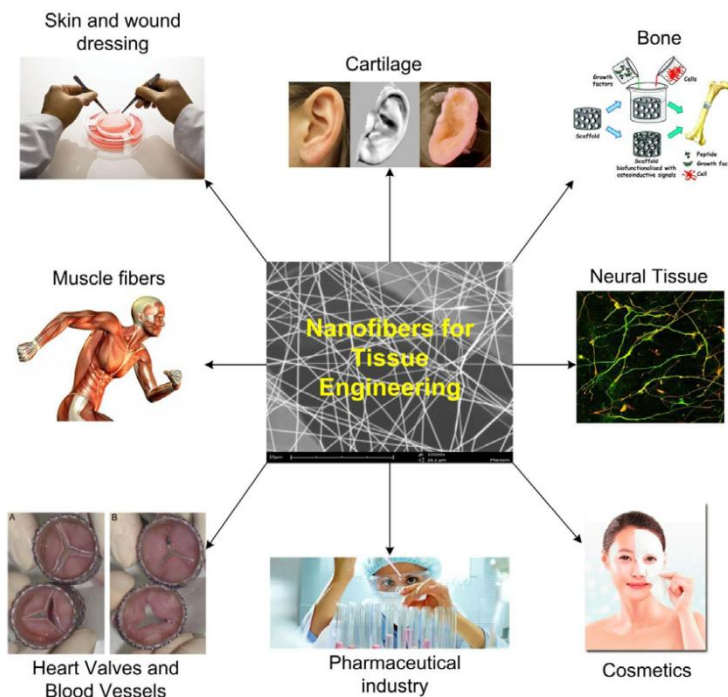
شکل ۳- تکنیک چاپ زیستی سه بعدی برای چاپ بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن. به منظور تولید بافت بیولوژیک سه بعدی از چاپگرهای جوهر افشان استفاده می‌شود که منبع جوهر آن‌ها، سوسپانسیون سلول‌های زنده می‌باشد. ژل هوشمند و سلول‌های زنده بر روی بستر موردنظر با استفاده از یک نازل

## 3-2 نانوالیاف مورد استفاده در مهندسی

### بافت

بلند، نازک و با انعطاف پذیری بالا است. فرایند ضروری برای ایجاد الیاف سلولی ایجاد یک نانوالیاف از پروتئین‌های زمینه خارج سلولی طبیعی می‌باشد که شامل سلول‌ها باشد. این نانوالیاف محیط مناسبی را جهت شبیه‌سازی رفتار سلول‌ها در محیط داخل بدن فراهم می‌کنند (شکل ۴).

محیط‌های به صورت الیاف در ابعاد نانو و میکرو در ساخت و ایجاد محیط‌های سه بعدی مناسب هستند. نانوالیاف ارتباطی را مابین اندازه‌های نانو و میکرو ایجاد می‌کند [۱۰]. شکل ظاهری الیاف به صورت

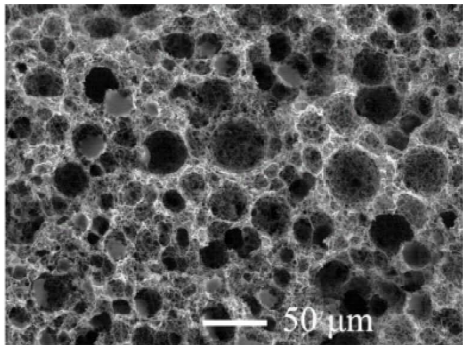


شکل ۴- کاربردهای مهندسی بافت در زمینه‌های مختلف از جمله پانسمان پوست و زخم، غضروف، استخوان، بافت عصبی، دریچه قلب، الیاف ماهیچه‌ای، تصاویر SEM از نانوالیاف، الیاف نانو همچنین در صنعت آرایشی-بهداشتی و دارویی برای کاربردهای موضعی در زمینه داروهای مصرفی استفاده می‌شود [۱۱].

سه تکنیک مهم برای ساخت نانوالیاف مورد استفاده قرار می‌گیرد که عبارتند از الکتروریسی، خودآرایی و جدایش فازی، که از میان به طور معمول الکتروریسی فرایندی است که برای ساخت الیاف پلیمری در محدوده قطر نانومتری مناسب می‌باشد [۱۲]. مهم‌ترین مشخصه این نانوالیاف سطح بالا، تخلخل، استحکام



خاص را برای بهبود عملکرد بافت مورد نظر داشته باشد، به همین منظور هر داربست با توجه به خواص بافت هدف طراحی و ساخته می‌شود.



شکل ۵- تصویر SEM از زمینه ساخته شده با اندازه

تخلخل‌های میکرومتری. این تخلخل‌ها درون داربست‌ها برای بارگذاری سلول‌ها و ایفای با اندازه نانو برای گذارسازی و دفع مواد زاید سلول‌ها لازم است [۱۴].

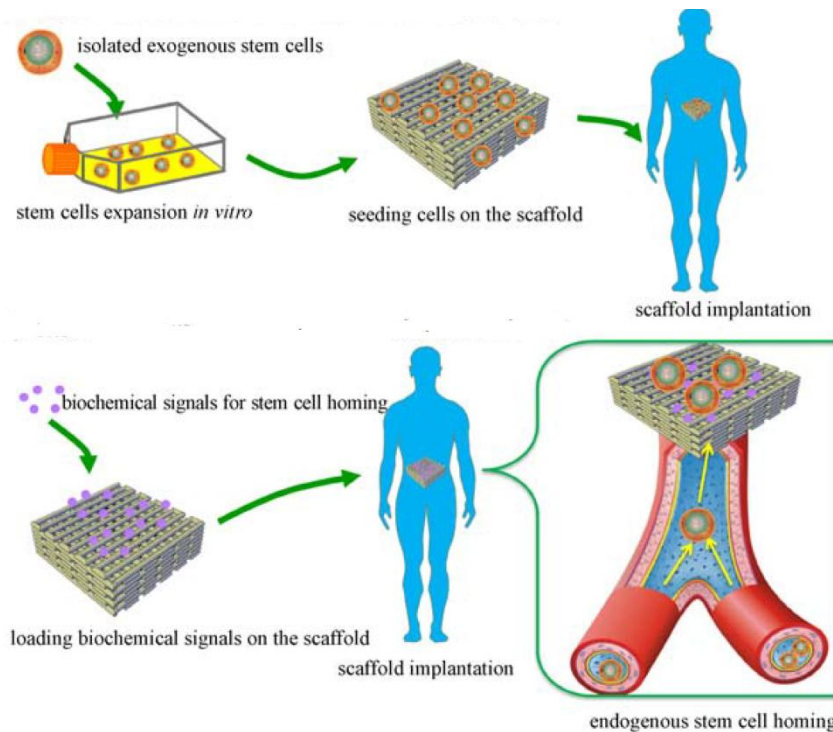
داربست علاوه بر اینکه باید امکان اتصال سلول‌ها به خود را فراهم کند، بلکه باید امکان مهاجرت سلول‌ها، نقل و انتقال فاکتورهای بیوشیمیایی، انتشار مواد - غذایی و مواد زاید تولیدی توسط سلول‌ها را فراهم کند. داربست برای ایجاد امکان انتقال سلول‌ها، رشد و زنده ماندن آنها نیاز به خواص ماکروسکوپی و میکروسکوپی دارد، این خواص روی حیات سلول، مسیرهای سیگنال‌دهی، رشد، تکثیر و سازمان‌دهی آنها تاثیر دارد، این خواص عبارتند از: میزان

کششی و قابلیت انعطاف‌پذیری بالای آن است. ساختار نانوالیاف ایجاد شده بسیار شبیه به زمینه خارج سلولی است، بنابراین این ویژگی منحصر بفرد، آنها را برای کاربردهای مهندسی بافت مطلوب کرده است. محدوده وسیعی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی مانند پلی‌اکریلونیتریل، پلی‌استایرن، پلی‌کربنات، پلی‌اتیلن ترفتالات، ژلاتین و کیتوسان، برای ساخت نانوالیاف مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳].

### 3-3-3 داربست‌ها

ساختمان داربست به شکل زمینه‌ی متخلخل سه بعدی است که این تخلخل به چسبندگی و جای‌گیری بهتر سلول‌ها کمک می‌کند (شکل ۵). در ساختن داربست‌ها، مهم‌ترین نکته طراحی داربست است که در این طراحی اندازه‌ی حفره‌ها، میزان تخلخل و میزان تخریب‌پذیری تعیین می‌شود. به طور کلی هدف استفاده از داربست‌ها، بازسازی مجدد بافت‌های بدن است، با توجه به اینکه هر بافت ویژگی‌های بیولوژیکی و فیزیکی خاص خود را دارد، باید هر داربست توانایی وارد کردن آثار بیولوژیکی و فیزیکی

تخلخل، اندازه تخلخل، زیست‌سازگاری و پیشرفت‌هایی که در زمینه ساخت داربست‌ها حاصل زیست‌تخریب‌پذیری، و خواص مکانیکی داربست شده است، استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت و ساخته شده (شکل ۶). با وجود تمام مزیت‌ها و پزشکی بازساختی با چالش‌هایی مواجه است.



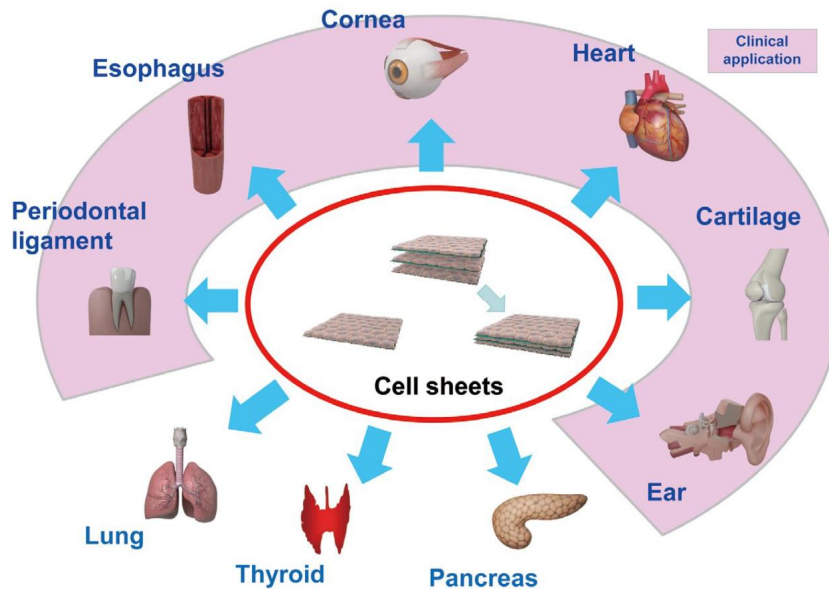
شکل ۶- طراحی و مکانیسم کار داربست‌ها. سلول‌ها در محیط آزمایشگاهی کشت داده شده و سپس درون تخلخل‌های داربست بارگذاری می‌شود، سپس داربست که از مواد زیست‌سازگار ساخته شده و دارای خواص زیست‌تخریب‌پذیری است، در محل مورد نظر قرار داده می‌شود [۱۵].

### 3-4 فناوری ورقه سلولی

با توجه به تمام موارد و مشکلاتی که استفاده از روش‌های قبلی در پزشکی بازساختی دارد، استفاده از فناوری ورقه سلولی مورد توجه قرار گرفته است. اساس این روش کاشت سلول‌ها بر روی یک سطح،

مهم‌ترین مشکلات استفاده از داربست‌ها، امکان حمل مقدار کم سلول‌ها در آن‌ها می‌باشد، علاوه بر این موادی که برای ساخت داربست‌ها استفاده می‌شوند، باید دارای خواص زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری باشند و این امر موادی که بتوان با آن‌ها داربست ساخت را محدود کرده است.

کشت و رشد دادن آن‌ها و در نهایت جدا کردن آن‌ها از سطح می‌باشد. این ورقه‌ها به تنهایی و یا در ترکیب با ورقه‌های متشکل از سایر سلول‌ها برای پیوند استفاده می‌شوند (شکل ۷). جداسازی ورقه‌های سلولی از روی سطح به دو صورت انجام می‌شود، جداسازی به روش آنزیمی و جداسازی با استفاده از سطوح هوشمند [۱۶].

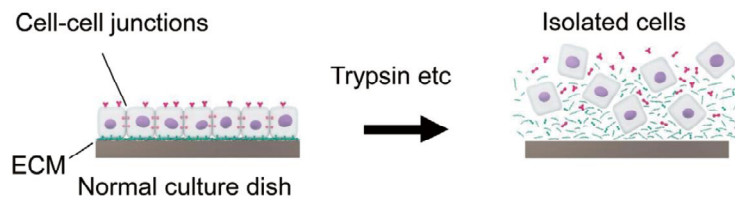


شکل ۷- فناوری ساخت ورقه سلولی به صورت دو بعدی و سه بعدی و کاربرد آن برای ترمیم بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن شامل لوزالمعده، تیروئید، ریه، رباط پریدونتال، مری، قرنیه، قلب، غضروف، گوش [۱۷].

وجود می‌آورند، از جمله اینکه آنزیم‌ها غشای سلولی پروتئین‌ها و زمینه خارج سلولی را از بین می‌برند که این امر باعث کاهش طول عمر و فعالیت سلول‌ها می‌شود، از طرفی آنزیم‌ها اتصالات بین سلول‌ها را از بین می‌برند، و در نتیجه به جای ایجاد یک ورقه سلولی منسجم، سلول‌هایی با ظاهر گرد به دست می‌آیند.

### 3-4-1 جداسازی ورقه‌های سلولی با آنزیم

در روش مرسوم برای جداسازی ورقه‌های سلولی، سلول‌ها در ظروفی که مشخصاً آبگریز هستند، کشت داده می‌شوند و پس از رشد کردن و رسیدن به مرحله مطلوب به صورت ورقه‌هایی با استفاده از آنزیم‌های پروتئولیتیک از سطح جدا می‌شوند (شکل ۸). استفاده از آنزیم‌ها برای جداسازی ورقه‌ها مشکلاتی را به



شکل ۸- جداسازی سلول‌ها از سطح کشت داده شده با استفاده از آنزیم‌ها. به علت تخریب زمینه خارج سلولی توسط آنزیم، به دست آوردن یک ورقه سلولی در این روش بسیار دشوار می‌باشد [۶].

### 3-4-2 اصلاح سطح برای ایجاد سطح

مغناطیسی [۳]. پاسخ سطوح هوشمند در برابر این

محرك‌ها به صورت تغییر در کنفورماسیون، انرژی

سطحی و میزان بار الکتریکی برس‌های پلیمری ایجاد

شده بر روی سطح است. مهم‌ترین مشخصه برس‌های

پلیمری داشتن یک کنفورماسیون کشیده، بدون نیاز به

عامل خارجی و به صورت تعادلی می‌باشد. کاربرد

سطوح هوشمند در مهندسی بافت شامل ساخت

ارگان‌ها و اندام‌های مختلف بدن و تولید ورقه‌های

سلولی می‌باشد برای اصلاح سطح از سه روش استفاده

می‌شود که شامل ایجاد اتصالات فیزیکی، اتصالات

شیمیایی و اصلاح سطح الکتروستاتیکی می‌باشد.

### 3-4-2-1 اصلاح فیزیکی سطح

اتصالات فیزیکی از طریق اتصال یک کوپلیمر

قطعه‌ای بر روی سطح ایجاد می‌شود. در این حالت

### هوشمند

اصلاح سطح روشی برای تغییر خواص سطحی از

طریق ایجاد یک فیلم نازک بر روی سطح است. برای

این منظور به طور معمول از برس‌های پلیمری استفاده

می‌شود که بر روی طراحی آن‌ها کنترل بالایی وجود

دارد. برس‌های پلیمری به صورت پوشش بسیار نازکی

هستند که به صورت زنجیرهایی از یک طرف به

سطح، که معمولاً جامد می‌باشد، متصل شده‌اند.

سطوح پاسخگو که اصطلاحاً به آن‌ها سطوح هوشمند

نیز گفته می‌شود، سطوحی هستند که در مقابل

محرك‌های خارجی به شکل قابل کنترل و

برگشت‌پذیری، پاسخگو هستند. به طور معمول این

محرك‌ها عبارتند از دما، pH، حلال، نور و میدان

به صورت هوشمند عمل می کنند که در این قسمت به طور خلاصه معرفی خواهند شد.

#### 4-1 پلیمرهای پاسخگو به pH

اساس استفاده از پلیمرهای پاسخگو به pH متفاوت بودن pH در بافت ها و اندام های مختلف بدن است. به عنوان مثال pH بعضی از بافت ها و اندام های مختلف بدن عبارتند از: خون ۷/۴۵-۷/۳۵، شکم ۳-۱، لوزالمعده ۸/۴-۸/۲، روده بزرگ ۷-۷/۵، تومور ۷/۲-۶/۵ و لیزوزیم ۴/۵-۵ [۱۸]. با تغییر pH در اندام های مختلف، پلیمر مورد نظر به تغییر pH واکنش نشان داده و رفتار متفاوتی را در هر دو محیط نشان می دهد. بنابراین مهم ترین کاربرد پلیمرهای پاسخگو به pH در مهندسی بافت، استفاده از آنها در رهایش دارو است (شکل ۹) [۱۹].

پلیمرهای پاسخگو به pH به دو دسته پلی اسید و پلی باز تقسیم می شوند. در گروه پلی اسید به سبب افزوده شدن باز، بار درون لایه ها القا می شود و در نتیجه زنجیر پلیمری متورم شده و ضخامت برس افزایش می یابد و در گروه پلی باز عکس این عمل

برهم کنش بین پلیمر و زیرلایه به واسطه نیروهای واندروالسی یا پیوندهای هیدروژنی است. برس های ایجاد شده با این روش دارای مقاومت پایینی هستند. به طور معمول از دو روش برای ایجاد اتصالات فیزیکی برس های پلیمری استفاده می شود که شامل پوشش دهی چرخشی (spin coating) و پوشش دهی قطره ای (drop casting) می باشد.

#### 3-2-4-2 اصلاح شیمیایی سطح

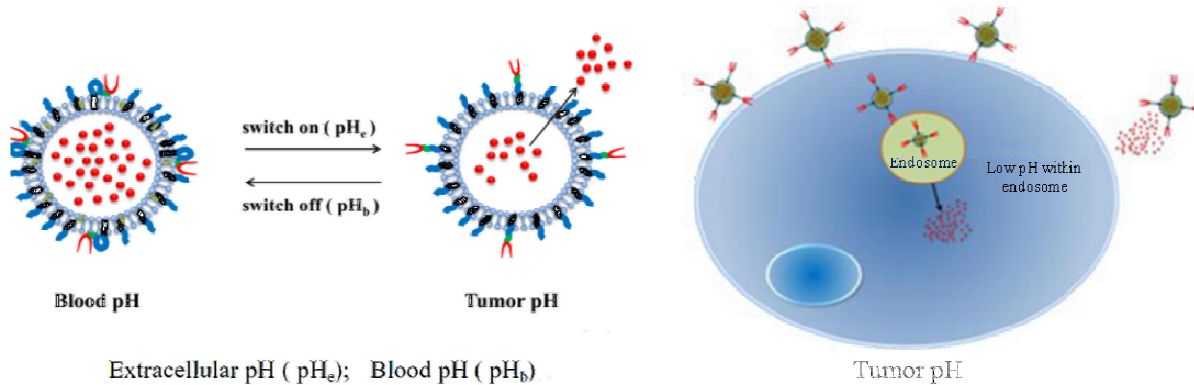
یکی دیگر از روش های ایجاد برس های پلیمری بر روی سطح زیرلایه ایجاد اتصالات کووالانسی بر روی سطح می باشد. به طور معمول اتصالات کووالانسی از پایداری بالایی نسبت به اتصالات فیزیکی برخوردار هستند. انجام اصلاح شیمیایی سطح به سه صورت انجام می شود که شامل ایجاد اتصالات از طریق تابش، پیوندزنی به (grafting to) و پیوندزنی از (grafting from) می باشد.

#### 4 - انواع پلیمرهای پاسخگو

همانطور که اشاره شد، دسته وسیعی از پلیمرهای پاسخگو وجود دارند که در برابر محرک های خارجی

اتفاق می‌افتد و با افزایش pH با از دست دادن رهایش دارو و نیز داروی حمل شده توسط این پروتون، ضخامت برس پلیمری کاهش می‌یابد [۲۰]. پلیمرها بیان شده است.

در جدول ۱ مهم‌ترین پلیمرهای استفاده شده در



شکل ۹- طرحواره‌ای از لیپوزوم‌های حساس به pH اصلاح شده حاوی DOX. الیگو هیستیدین از طریق پروتئین‌دهی/گیری، خواص آمفوتریک وابسته به pH نشان می‌دهد. در طول گردش در عروق بافت طبیعی (pH ۷٫۴) الیگو آرژنین نفوذ کننده به سلول به لیپوزیم‌ها متصل می‌شود. در عروق تومور (pH ۶٫۸) به دلیل یونیزاسیون در معرض لیپوزوم‌های حساس به pH در خارج قرار دارد، در ادامه لیپوزوم‌های حساس به pH به داخل سلول‌های تومور و سپس به محیط pH اسیدی پاسخ داده و در نتیجه DOX کپسول شده در داخل سلول‌های تومور آزاد می‌شود [۲۰].

جدول ۱: پلیمرهای پاسخگو به pH و کاربرد آنها در رهایش دارو [۱۹].

پلیمر	دارو
کیتوسان - پلی اتیلن اکسید (PEO)	آموکسی سیلین، مترونیدازول
پلی اکریلیک اسید - پلی اتیلن اکسید (PEO)	سالیسیلامید، نیکوتامید، پردنیزولون
ژلاتین - پلی اتیلن اکسید (PEO)	ریبوفلاوین
هیدروکسی اتیل متاکریلات	سالیسیک اسید
کوپلیمر پلی (اکریل آمید) - مالئیک اسید	ترینافین

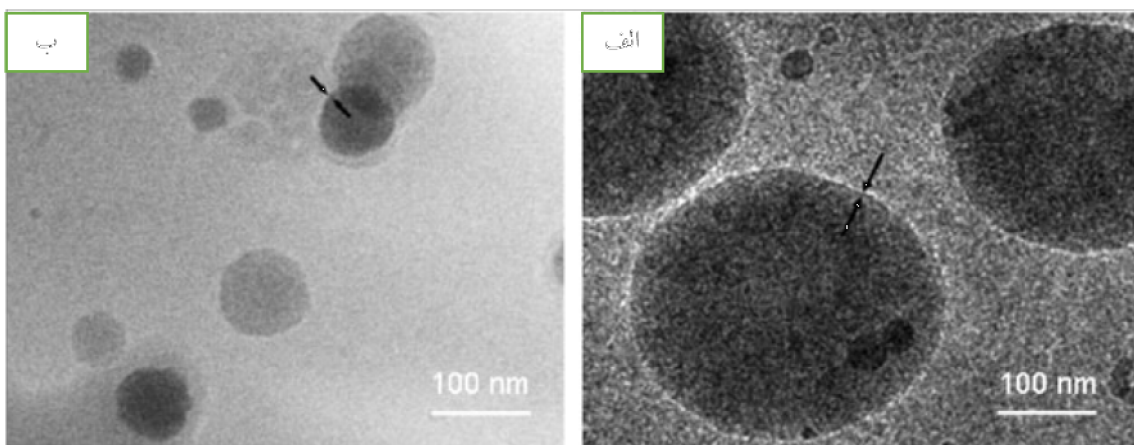
## 2-4 پلیمرهای پاسخگو به نور

نور یکی از محرک‌های با قابلیت کنترل بالا می‌باشد. دو دسته مهم از پلیمرهای پاسخگو به نور آزو بنزن‌ها و اسپرو پیران‌ها می‌باشند. در آزو بنزن‌ها با تابش نور با یک طول موج مشخص آزو بنزن از حالت ترانس به حالت سیس و برعکس تبدیل می‌شود.

در اسپرو پیران‌ها تابش نور با طول موج ۳۶۵ نانومتر، موجب یک شکست برگشت پذیر در پیوند C-O شده و حلقه اسپرو پیران باز و به ایزومر مروسیانین تبدیل می‌شود. بنابراین در نتیجه تابش UV سطح آب دوست می‌شود و با تابش نور مرئی پیوند دوباره تشکیل شده و سطح آب گریز می‌شود [۲۱، ۲۲].

## 3-4 پلیمرهای پاسخگو به حلال

این پلیمرها بسته به قرار گرفتن در یک حلال خوب یا ضعیف مرتبط با هر پلیمر پیکربندی خود را تغییر می‌دهند. در یک حلال خوب برای افزایش تماس و برهم کنش با حلال، پلیمر متورم می‌شود (شکل ۱۰)، در حالی که برای یک حلال ضعیف عکس این عمل اتفاق می‌افتد و برس پلیمری برای کاهش برهم کنش خود با حلال، منقبض می‌شوند. بنابراین به دلیل جدایش فازی که در برس اتفاق می‌افتد، تغییر برگشت پذیر از حالت آبدوست به آب گریز و برعکس اتفاق می‌افتد.



شکل ۱۰- تصویر TEM نانو کپسول پلیمری، الف) در حلال خوب، ب) در حلال ضعیف. در تصویر رفتار جمع شدگی - متورم

شدن نانو کپسول مشخص است [۲۳].

#### 4-4 پلیمرهای پاسخگو به دما

به همراه دمای بحرانی مربوط برای هر پلیمر در جدول

۲ نشان داده شده است [۲۴،۲۵].

یکی از پرکاربردترین پلیمرهای پاسخگو به دما، پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAAM) با دمای بحرانی LCST نزدیک به  $32^{\circ}\text{C}$  می باشد. سطح پوشش داده شده با برس های PNIPAAM در دمای بالاتر از دمای بحرانی به دلیل غالب بودن پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین گروه های  $\text{C}=\text{O}$  و  $\text{N}-\text{H}$  موجود در زنجیر، حالت آبگریز پیدا می کند، ولی در دمای پایین تر از دمای بحرانی، غالب بودن پیوند هیدروژنی بین زنجیرهای PNIPAAM و مولکول های آب موجب آب دوست شدن سطح می شود (شکل ۱۱).

به عبارت دیگر زنجیرهای PNIPAAM در دمای بالاتر از دمای بحرانی دهیدراته شده و در خود جمع می شوند، در حالی که در دمای پایین تر زنجیرها دهیدراته شده و زنجیرها حالت گسترده پیدا می کنند و در واقع یک انتقال از حالت کلاف به گلبولی در دمای بحرانی اتفاق می افتد (شکل ۱۲) [۲۷].

به دلیل کنترل و کاربرد آسان در محیط های آزمایشگاهی و نیز در بدن، دما یکی از پرکاربردترین محرک ها در سیستم های پاسخگو می باشد. نکته مهم در پلیمرهای پاسخگو به دما وابستگی انحلال پذیری آنها به دما می باشد که به این دما، دمای بحرانی انحلال گفته می شود، و از نقطه نظر نحوه تغییر حلالیت با تغییر دما به دو دسته اصلی تقسیم می شوند، دسته اول پلیمرهایی هستند که رفتار (upper UCST critical solution temperature) از خود نشان می دهند، به این معنی که در دمای بالاتر از دمای بحرانی رفتار تک فاز از خود نشان می دهند و در دمای پایین تر از دمای بحرانی پلیمر و حلال جدایی فازی از خود نشان می دهند و رفتار دو فاز مشاهده می شود، دسته دوم پلیمرهایی هستند که رفتار LCST (lower critical solution temperature) از خود نشان می دهند، این پلیمرها در دمای پایین تر از دمای بحرانی رفتار تک فاز و در دمای بالاتر از دمای بحرانی جدایش فازی از خود نشان می دهند. مهم ترین پلیمرهای پاسخگو که رفتار LCST و UCST دارند

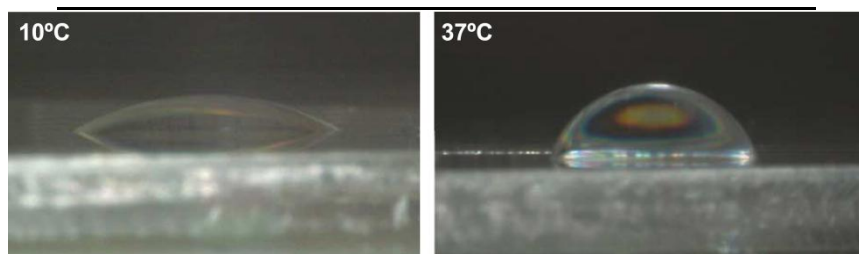


جدول ۲- انواع پلیمرهای پاسخگو به دما و دمای بحرانی مربوط به آن [۱۹].

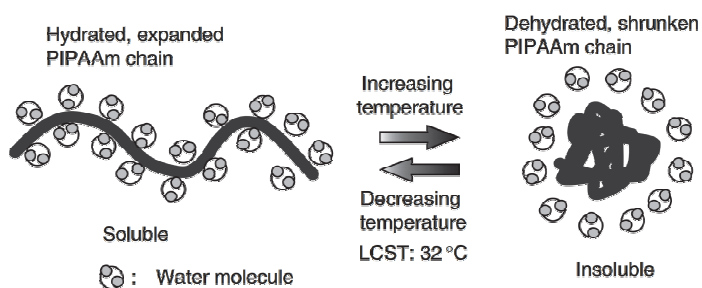
پلیمرها با رفتار LCST	
پلیمر	دمای انتقال فازی در محلول آبی (°C)
PNIPAM	30-34
Poly (N,N- diethyl acrylamide)	32-34
Poly (methyl vinyl ether)	37
Poly (N- vinylcaprolactom)	30-50
PEO- b- PPO	20-85
Poly (GVGVP)	28-30

پلیمرها با رفتار UCST	
پلیمر	دمای انتقال فازی در محلول آبی (°C)
PAAm/ PAAc IPN	25



شکل ۱۱- رفتار آبگریزی و آبدوستی سطح اصلاح شده با PNIPAAm در دمای ۱۰°C و ۳۷°C [۲۶].



شکل ۱۲- طرحواره تغییر رفتار هیدراته شدن و دی‌هیدراته شدن مولکول PNIPAAm در محیط آبی. مولکول PNIPAAm در

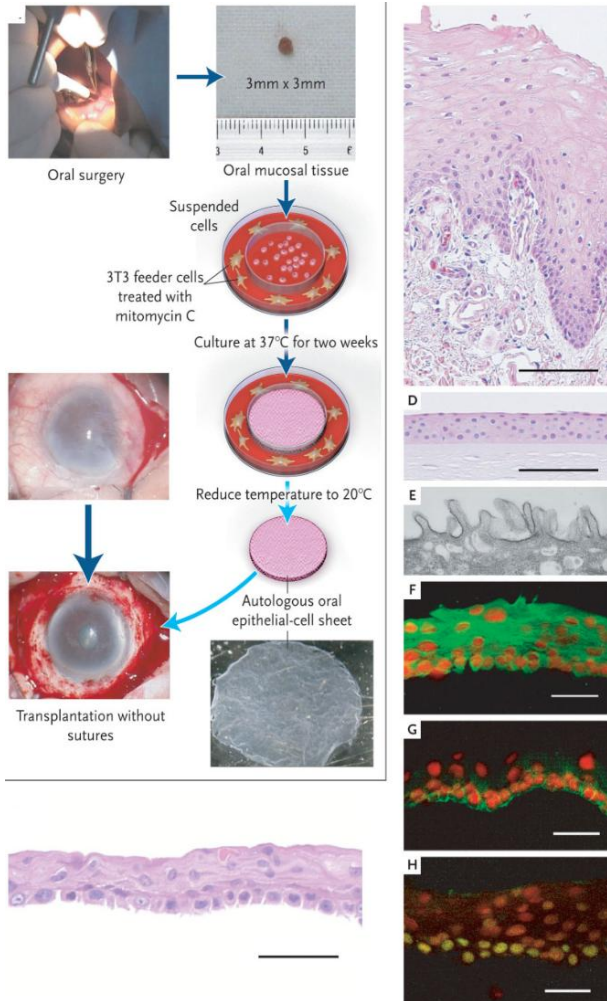
محیط آبی در دمای پایین تر از LCST هیدراته و حل می‌شود، در دمای بالاتر از LCST دی‌هیدراته و نامحلول است [۲۷].

#### 4-4-1 کاربرد های پلیمر های پاسخگو در

پاسخگو به دما، نور و pH (ترکیب گروه آزو بنزن و PDMAEMA) می باشند [۱۹،۲۹،۳۰].

#### ظروف کشت

چسبندگی و رشد سلول ها در حدود دمای  $37^{\circ}\text{C}$  اتفاق می افتد، بنابراین با توجه به دمای LCST برای PNIPAAm، سلول ها بر روی سطح اصلاح شده با PNIPAAm می چسبند و امکان رشد و تکثیر پیدا می کنند. با کاهش دما به زیر دمای LCST سلول ها به صورت یک ورقه سلولی از سطح جدا می شوند که این اتفاق در دمای حدود  $20^{\circ}\text{C}$  رخ می دهد (شکل ۱۳).



#### 5 سیستم های پاسخگو به چند محرک

با ترکیب چند پلیمر پاسخگو به محرک های مختلف در برس، می توان سطحی با قابلیت پاسخگویی به چندین محرک ایجاد کرد. این برس ها به صورت پاسخگوی همزمان به دو محرک و یا چند محرک ساخته می شوند که مهم ترین آنها پلیمر های پاسخگو به دما و pH، به عنوان مثال ترکیب PNIPAAm و پلی آکرلیک اسید (PAAC)، پاسخگو به دما و نور و

شکل ۱۳- برداشت بافت مخاط دهان از لب بیمار. سلول های اپیتلیال ایزوله شده بر روی ظرف های کشت سلولی پاسخگو به دما کشت داده می شوند. پس از دو هفته در دمای  $37^{\circ}\text{C}$ ، این سلول ها به شکل ورق های چند لایه سلول های اپیتلیال رشد می کنند. ورقه سلولی زنده در حالی که اتصالات سلول به سلول و ماتریس خارج سلول را به همراه دارد، با کاهش دما به

overview of evidence from the recent clinical trials, *Current cardiology reviews*, 13, 223-231, **2017**.

6. Shimizu T., Cell sheet-based tissue engineering for fabricating 3-dimensional heart tissues, *Circulation Journal*, CJ-14-0973, **2014**.

7. Kinoshita S., Koizumi N., Ueno M., Okumura N., Imai K., Tanaka H., Yamamoto Y., Nakamura T., Inatomi T., Bush J., Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy, *New England Journal of Medicine*, 378, 995-1003, **2018**.

8. Ji S., Guvendiren M., Recent advances in bioink design for 3D bioprinting of tissues and organs, *Frontiers in Biotechnology and Biotechnology*, 5, 23, **2017**.

9. Ashammakhi N., Ahadian S., Xu C., Montazerian H., Ko H., Nasiri R., Barros N., Khademhosseini A., Bioinks and bioprinting technologies to make heterogeneous and biomimetic tissue constructs, *Materials Today Bio*, **2019**.

10. Ashammakhi N., Ndreu A., Yang Y., Ylikauppila H., Nikkola L., Nanofiber-based scaffold for tissue engineering, *European journal of plastic surgery*, 35, 135-149, **2012**.

11. Hiremath N., Bhat G., Melt blown polymeric nanofibers for medical applications - an overview, *Nanosci Technol*, 2, 1-9, **2015**.

12. Kumar V., Naqvi S., Gopinath P., Applications of Nanofibers in Tissue Engineering, *Elsevier*, **2018**.

13. Pathak C., Vaidya F., U. Pandey S. M., Mechanism for Development of Nanobased Drug Delivery System, *Elsevier*, **2019**.

14. Wang W., Nie W., Zhou X., Feng W., Chen L., Zhang Q., You Z., Shi Q., Peng C., He C., Fabrication of heterogeneous porous bilayered nanofibrous vascular grafts by two-step phase separation technique, *Acta biomaterialia*, 79, 168-181, **2018**.

15. Yu Y., Sun B., Yi C., Mo X., Stem cell homing-based tissue engineering using bioactive materials, *Frontiers of Materials Science*, 11, 93-105, **2017**.

16. Hasan A., Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine, John Wiley & Sons, **2017**.

17. Kobayashi J., Kikuchi A., Aoyagi T., Okano T., Cell sheet tissue engineering: Cellsheet

۲۰ °C به مدت ۳۰ دقیقه جدا می شود. سپس ورقه سلولی بدون

بخیه مستقیماً به چشم بیمار منتقل می شود [۲۸].

## 6 نتیجه گیری

استفاده از ظروف کشت هوشمند برای کاربردهای

پزشکی بازساختی با توجه به گستره بالای مزایای آن

به سرعت در حال گسترش است. از سطوح هوشمند

می توان برای پاسخگویی به یک محرک مشخص و

یا چند محرک به طور همزمان استفاده کرد، بنابراین

علاوه بر کاربرد در پزشکی بازساختی در مواردی

چون بیوسنسورها، فرایندهای جداسازی و رهایش

کنترل شده دارو نیز کاربرد دارند.

## 7 مراجع

1. Tang X., Daneshmandi L., Awale G., Nair L. S., Laurencin C. T., Skeletal Muscle Regenerative Engineering, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 5, 233-251, **2019**.

2. Alghuwainem A., Alshareeda A. T., Alsowayan B., Scaffold Free 3-D Cell Sheet Technique Bridges the Gap between 2-D Cell Culture and Animal Models, *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4926, **2019**.

3. Wei M., Gao Y., Li X., Serpe M. J., Stimuli-responsive polymers and their applications, *Polymer Chemistry*, 8, 127-143, **2017**.

4. Sánchez A., Schimmang T., García-Sancho J., Cell and tissue therapy in regenerative medicine, Springer, **2012**.

5. Katarzyna R., Adult stem cell therapy for cardiac repair in patients after acute myocardial infarction leading to ischemic heart failure: an

- Kikuchi A., Maeda N., Watanabe H., Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium, *New England Journal of Medicine*, 351, 1187-1196, **2004**.
29. Jones C.D., Lyon L.A., Synthesis and characterization of multiresponsive core-shell microgels, *Macromolecules*, 33, 8301-8306, **2000**.
30. Chen T., Ferris R., Zhang J., Ducker R., Zauscher S., Stimulus-responsive polymer brushes on surfaces: Transduction mechanisms and applications, *Progress in Polymer Science*, 35, 94-112, **2010**.
- preparation, harvesting, manipulation, and transplantation, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107, 955-967, **2019**.
18. Zhu Y.J., Chen F., pH-Responsive Drug-Delivery Systems, *Chemistry—An Asian Journal*, 10, 284-305, **2015**.
19. Schmaljohann D., Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 58, 1655-1670, **2006**.
20. Zhao Y., Ren W., Zhong T., Zhang S., Huang D., Guo Y., Yao X., Wang C., Zhang W.-Q., Zhang X., Tumor-specific pH-responsive peptide modified pH-sensitive liposomes containing doxorubicin for enhancing glioma targeting and antitumor activity, *Journal of controlled release*, 222, 56-66, **2016**.
21. Hao Y., Cui H., Meng J., Wang S., Photo-responsive smart surfaces with controllable cell adhesion, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 355, 202-211, **2018**.
22. Wang D., Jiao P., Wang J., Zhang Q., Feng L., Yang Z., Fast photo-switched wettability and color of surfaces coated with polymer brushes containing spiropyran, *Journal of Applied Polymer Science*, 125, 870-875, **2012**.
23. Kim E., Lee J., Kim D., Lee K.E., Han S.S., Lim N., Kang J., Park C.G., Kim K., Solvent-responsive polymer nanocapsules with controlled permeability: encapsulation and release of a fluorescent dye by swelling and deswelling, *Chemical Communications*, 1472-1474, **2009**.
24. Nagase K., Yamato M., Kanazawa H., Okano T., Poly (N-isopropylacrylamide)-based thermoresponsive surfaces provide new types of biomedical applications, *Biomaterials*, 153, 27-48, **2018**.
25. Sudo Y., Kawai R., Sakai H., Kikuchi R., Nabae Y., Hayakawa T., Kakimoto M.-a., Star-shaped thermoresponsive polymers with various functional groups for cell sheet engineering, *Langmuir*, 34, 653-662, **2018**.
26. Kikuchi A., Okano T., Nanostructured designs of biomedical materials: applications of cell sheet engineering to functional regenerative tissues and organs, *Journal of Controlled Release*, 101, 69-84, **2005**.
27. Kobayashi J., Akiyama Y., Yamato M., Okano T., Biomaterials: Temperature-Responsive Polymer, **2011**.
28. Nishida K., Yamato M., Hayashida Y., Watanabe K., Yamamoto K., Adachi E., Nagai S.,