مجله دیابت و لیپید ایران. مرداد- شهریور ۱۳۹۰؛ دوره ۱۰ (شماره ۶) ۵۸۴-۵۶۹

مقدمه‌ای برفناوری "چاپ زیستی" به عنوان روشی نوین در مهندسی بافت

رعنا ایمانی[۱]، حسین فخرزاده*[۲]

چکیده

تکنیک‌های مهندسی بافت، چه به صورت سنتی و چه نوین، تلاش دارند تا بافت‌هایی با ویژگی‌های مشابه بافت‌های طبیعی بسازند؛ از این رو زیست‌شبیه‌سازی یکی از زمینه‌های مطرح در مهندسی بافت است. تلاش‌هایی مهندسان بافت در جهت ایجاد ساختارهایی با تقلید از ویژگی‌های بافت‌های بدن، سبب توسعه روشی نوین تحت "عنوان چاپ زیستی سلول‌ها و اندام‌ها " شده است. در این روش، به کمک رایانه و چاپگر سه‌بعدی، توده‌های سلولی و همچنین بستر رشد، در مکان دقیق و از پیش طراحی شده به صورت لایه‌های متوالی روی هم قرار داده می‌شوند. در شرایط ایده‌آل، توده‌های سلولی در طی فرایند اتصال بافتی به‌هم پیوسته و ساختار سلولی سه بعدی پیوسته‌ای را می‌سازند. فناوری چاپ زیستی نیازمند طراحی و مشارکت سه بخش اصلی می‌باشد: چاپگر زیستی، جوهر زیستی و کاغذ زیستی. با توجه به پیشرفت‌های حاصل در این زمینه در سال‌های اخیر، این فناوری توانایی بالایی در ساخت اعضای بدن در آینده خواهد داشت. مقاله حاضر، مروری بر جنبه‌های گوناگون و کاربردی چاپ زیستی، به عنوان روشی نوین در مهندسی بافت می‌باشد.

واژگان کلیدی: مهندسی بافت، چاپ زیستی، جوهر زیستی، کاغذ زیستی، چاپگر زیستی

۱- دانشکده مهندسی پزشکی، گروه بیومتریال، دانشگاه امیرکبیر، تهران

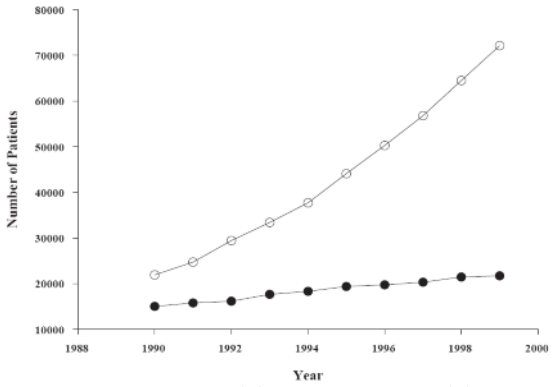
۲- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* ***نشانی***: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۱۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷ ، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲ ، پست الکترونیک: fakhrzad@tums.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

مقدمه‌ای بر مهندسی بافت

هدف پزشکی سنتی و نوین همواره تامین سلامت افراد بوده است. از دست دادن بافت‌های بدن، از بین رفتن عملکرد اندام‌ها و ارگان‌ها و مواردی از این قبیل، تلاش دانشمندان جهت یافتن اعضای جایگزین را به همراه داشته است. استفاده از روش‌های دارو درمانی و ژن درمانی[1] شاید در مراحل ابتدایی پیشرفت یک بیماری راه‌کارهای موثری باشند اما در مراحل پیشرفته‌تر بیماری که معمولا منجر به از دست رفتن بافت یا اندام و یا عملکرد آن می‌شود این شیوه‌ها دیگر پاسخگو نیستند. علم پزشکی همواره به دنبال راهکارهایی برای ترمیم بافت‌های آسیب دیده، رفع مشکلات عملکردی سیستم‌ها و اندام‌های بدن و یا جایگزینی بافت‌های از دست رفته بوده است به طوری که جایگزین‌های بافتی بتوانند عملکرد و خصوصیات بافت‌های اصلی بدن را داشته باشند. یکی از راهکارهایی که در حال حاضر شاید به عنوان روشی معمول جهت جایگزینی بافت‌های از دست رفته بدن می‌باشد، پیوند اعضا[2] است. آمار بیمارانی که در لیست انتظار پیوند اعضا هستند در طول سالیان مختلف به طور چشم‌گیری در حال افزایش است و این در حالی است که به دلیل منابع محدود عضو دهنده آمار اعمال پیوند رشد چندان چشم‌گیری نداشته است (شکل۱). با اینکه این روش، شیوه‌ای کارامد است اما مشکلات و معضلاتی مانند، کمبود عضو و دهنده پیوند[3]، مشکلات ناشی از انتقال آلودگی، ایمنی‌زایی، پس‌زدگی بافت جایگزین شده توسط بدن بیمار گیرنده و مشکلاتی از این دست همواره به عنوان معضل دامن گیر پزشکی امروز می‌باشد [۱].



شکل ۱- Wait-listed patients (○) and transplants (●) [۱]

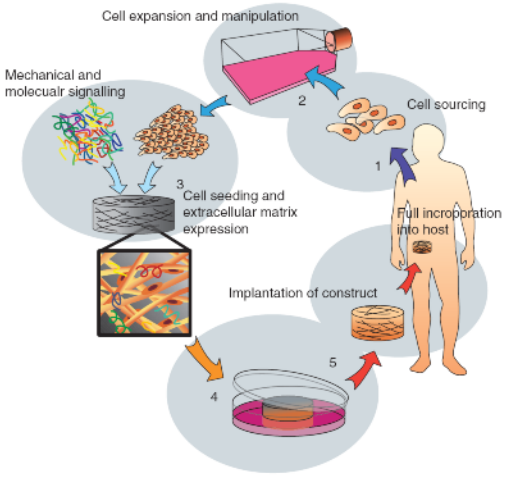
از این رو ایده ایجاد بافت‌ها با ویژگی‌های مطلوب در شرایط خارج از بدن بیمار[4] بر مبنای استفاده از سلول‌های زنده به عنوان واحدهای ساختاری[5] تحت عنوان روش‌های مهندسی بافت[6] مطرح شد. امروزه مهندسی بافت به عنوان یکی از زمینه‌های بسیار کاربردی و فعال در حوزه پزشکی زیستی[7] مطرح است [۳،۲]. در گام‌های ابتدایی، تلاش‌های مهندسی بافت بر ایجاد ساختارهای بافتی زنده سه بعدی در محیط آزمایشگاه با استفاده از ایجاد یک بستر مناسب ساختاری تحت عنوان داربست[8]، سپس تغذیه و یا قراردادن سلول‌های مورد نظر سازنده بافت به درون داربست و در نهایت ایجاد شرایط مناسب جهت رشد و تکثیر سلول‌ها جهت ایجاد بافت مورد نظر بوده است (شکل۲). در مرحله نهایی ساختار ایجاد شده در بدن بیمار قرار می‌گیرد و تحت شرایط فیزیولوژیک، همراه با رشد بافت و اتصال آن به بافت‌های میزبان اطراف، داربست به تدریج تخریب می‌شود و آنچه باقی می‌ماند بافت نوسازی شده و ترمیم یافته است [۴]. این دیدگاه از مهندسی بافت شاید تحت عنوان مهندسی بافت سنتی[9] قابل بحث باشد. در مهندسی بافت سنتی توجه و تلاش اصلی بیشتر در جهت ساخت ساختارهای سه بعدی متخلخل سخت با استفاده از مواد زیستی [10] است که بتواند شرایط لازم را برای برهمکنش با سلول‌ها، پشتیبانی مکانیکی از آنها و به طور کل تامین یک

1- Gene therapy
2- Organ transplantation
3- Donor

4- In vitro
5- Building blocks
6- Tissue engineering
7- Biomedicine
8- Scaffold
9- Traditional Tissue Engineering
10- Biomaterial

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

فضا و بستر مناسب جهت رشد و شکل‌گیری بافت جدید را فراهم کند [۵]، به طوری که امروزه بیومتریال‌های بسیاری در این حوزه مورد استفاده و بررسی قرار می‌گیرند [۶]. تحقیقات در زمینه مهندسی بافت سنتی بر انتخاب نوع بیومتریال‌ها، استفاده از روش‌های مختلف برای ایجاد ساختارهای متخلخل، تغییر پارامترهای مکانیکی داربست‌ها و بهینه‌سازی برهمکنش سلول‌ها با بیومتریال از طریق روش‌های اصلاح سطح[1] معطوف شده است [۷].



شکل۲- شمائی از مراحل مهندسی بافت. با دیدگاه سنتی برای یک فرایند مهندسی بافت می‌توان پنج مرحله را در نظر گرفت: ۱) سلول‌ها از بافت میزبان جدا شده؛ ۲) کشت یافته و تکثیر می‌شوند؛ ۳) تعداد کافی از سلول‌ها بر روی زیست مواد که نقش داربست را ایفا می‌کند بارگزاری می‌شوند؛ ۴) سازه همراه سلول تحت شرایط برون تن با افزون عوامل مناسب بالغ می‌شود و بافت تشکیل می‌شود؛ ۵) بافت تشکیل شده در محل بافت از دست رفته یا آسیب دیده منتقل می‌شود [۵].

در قدم بعد تلاش‌های مهندسی بافت بر پایه داربست[2] به سمت طراحی داربست‌های مهندسی شده با استفاده از ابزارهای نوین با قابلیت ایجاد اشکال و هندسه متناسب با بافت میزبان و یا بافت از دست رفته، معطوف شد. در این تکنیک‌ها ساخت داربست‌ها با دقت فضایی بیشتر با هندسه از قبل طراحی شده بر مبنای اطلاعات به دست آمده از تصویر برداری‌های پزشکی انجام پذیراست. این روش‌ها معمولا تحت عنوان مهندسی بافت با کمک رایانه[3] [۹] یا روش‌های الگوسازی سریع[4] [۱۰] دسته‌بندی می‌شوند و از جمله آنها می‌توان به روش‌های مانند solid free forming(SSF) , fused deposition stereolithography, 3-dimensional inkjet printing , modeling که قادر به ساخت داربست‌هایی با معماری پیچیده هستند، اشاره نمود [۱۱].

حتی با داشتن یک داربست ایده‌آل موانع بعدی شامل تغذیه[5] یا قرار دهی یکنواخت سلول‌های مورد نظر در ساختار داربست است بر جاست. تحقیقات نشان داده است که موفقیت یک ساختار مهندسی شده بافتی وابسته به توزیع یکنواخت و کافی سلول‌ها بر بستر رشدشان است. استفاده از روش‌های مختلف جهت بارگزاری داربست‌های سخت با سلول‌ها[6] تا کنون مورد استفاده قرار گرفته است اما همواره این روش‌ها با محدودیت ساخت ساختارهایی با ضخامت کم همراه هستند. علاوه بر مشکل یاد شده، تغذیه سلول‌ها و رساندن مواد غذایی به آنها و همچنین دفع مواد زائد ازساختار نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این روش‌ها است. راهکارهای موقت مانند استفاده از بیوراکتورهای پرفیوژن[7] که امکان نقل و انتقال مواد غذایی و محیط کشت در حد محدودی را فرهم می‌سازد، مورد استفاده قرار گرفته است اما همچنان محدودیت ابعاد بافت در این روش مطرح است. از این رو مسأله امکان رگزایی[8] در بافت مهندسی شده به عنوان یک راهکار اساسی مورد توجه قرار گرفته است. ایجاد شرایط مناسبی که بتواند شکل‌گیری رگ‌های جدید تغذیه کننده را به دنبال داشته باشد یکی از زمینه‌ای تحقیقاتی بسیار فعال است. در همین راستا توسعه روش‌های مهندسی بافت به سمت ایجاد ساختارهایی با تقلید از ویژگی‌های بافت‌های بدن[9] سبب شکل‌گیری روشی نوین در مهندسی بافت تحت عنوان "چاپ زیستی سلول ها و ارگان‌ها[10]"، شده است [۱۲].

1- Surface Treatment or Modification
2- Scaffold- based Tissue Engineering
3- Computer Aide Tissue Engineering

4- Rapid Prototyping
5- Cell Feeding
6- Stiff Scaffold Cell Loading
7- Perfusion Bioreactors
8- Angiogenesis
9- Biomimetic
10- Cell & Organ Bioprinting

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

مبانی روش چاپ زیستی

چاپ ارگان که ما آن را به عنوان یک روش بر پایه رایانه و فناوری چاپ جوهرافشان است معرفی می‌کنیم، راه حلی است که در سال‌های اخیر برای حل مشکلات مهندسی بافت مطرح شده است. چاپ زیستی، کاربرد اصول فناوری الگوسازی سریع (چیدن لایه به لایه سلول‌ها و ماتریس)، راهکاری امیدوارکننده برای مهندسی بافت است.

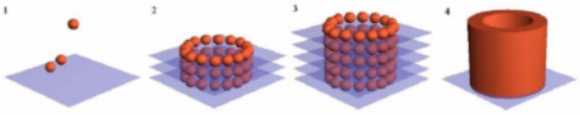
روش چاپ زیستی با کمک چاپگرها با ایجاد ساختارهای سلولی و در نهایت ارگان‌ها و اندام‌ها، دارای قابلیت شکل‌دهی هم زمان داربست و سلول در قالب ساختارهای سه بعدی می‌باشد. در این روش به کمک کامپیوتر و چاپگر اصلاح شده جهت کاربردهای سلولی، سلول‌های مناسب در مکان دقیق و از پیش طراحی شده و همچنین بستر رشد یا همان داربست به صورت لایه‌های متوالی روی هم قرار می‌گیرند (شکل۳). علاوه بر دقت قرارگیری سلول‌ها در محل مورد نظر مزایای این روش شامل: امکان ایجاد ساختارهای سه بعدی با دقت ابعادی و هندسه معین، امکان استفاده از انواع سلول‌های مختلف که در ساخت یک بافت خاص شرکت دارند با قابلیت چیدمان فضایی مناسب، امکان طراحی و ایجاد بافت‌های پیچیده با قابلیت تعبیه ساختارهای عروقی با نهایت مشابهت به بافت‌های نرمال و طبیعی است [۱۴،۱۳].

این ابزار جدید برای ترمیم بافت‌های بدن، از همراهی پیشرفت‌های صورت گرفته در سه بخش نشات می‌گیرد: شیوه‌های الگوسازی سریع[۱]، پلیمرهای هوشمند[۲] و مبانی چسبندگی سلول‌ها[۳]؛ آنچه در نهایت از همراهی و ترکیب ایده‌آل این سه بخش نتیجه می‌شود چاپ سه بعدی بافت است [۱۳]. تکنولوژی چاپ اعضا ریشه‌های چندگانه‌ای دارد و بر مبنای تلاش‌های چند تیم بین رشته‌ای از تخصص‌ها و دانشمندان زمینه‌های علمی متفاوتی به وجود آمده است.

به طور کلی روند چاپ اعضا شامل سه مرحله متوالی است که عبارتند از پیش‌فراوری[۴]، فراوری[۵] و پَس‌فراوری[۶].

درمرحله پیش‌فراوری طرح گسترده (blueprint) اولیه عضو مورد نظر با شبیه‌سازی رایانه‌ای بر مبنای تصاویر به دست آمده از بافت‌های آسیب دیده بیمار طراحی می‌شود. بدین منظور می‌توان از تصاویر بازسازی شده دیجیتال آن عضو خاص که با MRI یا CT تهیه شده یا از مدل‌های ریاضی کمک گرفت [۱۵]. در مرحله فراوری، چاپ رایانه‌ای بافت به صورت لایه به لایه تا تشکیل ساختار سه‌بعدی مورد نظر صورت می‌گیرد. بافت‌هایی که در این مرحله تولید می‌شوند هنوز قابلیت عملکرد ندارند. در مرحله پَس فراوری ساختارهای ایجاد شده توسط بیوراکتورهای مناسب، با شرایط زیست‌مکانیکی بدن وفق داده می‌شوند.

فناوری چاپ زیستی با بهره بردن از مفاهیم زیست شناسی تکاملی[۷]، اصول مهندسی زیستی، مهندسی زیست مواد[۸] و روش‌های رایانه‌ای سعی بر ایجاد بافت‌ها و اندام‌های جایگزین برای حل مشکلات پزشکی بشر دارد. شاید بتوان گفت آنچه در این استراتژی مهندسی بافت نسبت به سایر شیوه‌های سنتی و حتی نوین مانند مهندسی بافت بر پایه رایانه بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، توجه به مبانی سلولی است به طوری که این روش سعی بر آن دارد که با تکیه بر آنچه درشکل‌گیری یک بافت طبیعی درون بدن رخ می‌دهد و با حداکثر تلاش جهت شبیه‌سازی زیستی همه جانبه، به مهندسی بافت‌ها بپردازد [۱۶].



شکل ۲- ایجاد ساختارهای سه بعدی بر مبنای چاپ زیستی لابه های سلولی

اجزای اصلی در چاپ زیستی

فناوری چاپ زیستی مانند سایر فناوری‌های معمول چاپ، نیازمند مشارکت سه جزء اصلی می‌باشد: جوهر زیستی[۹]، کاغذ زیستی[۱۰]، چاپگر زیستی[۱].

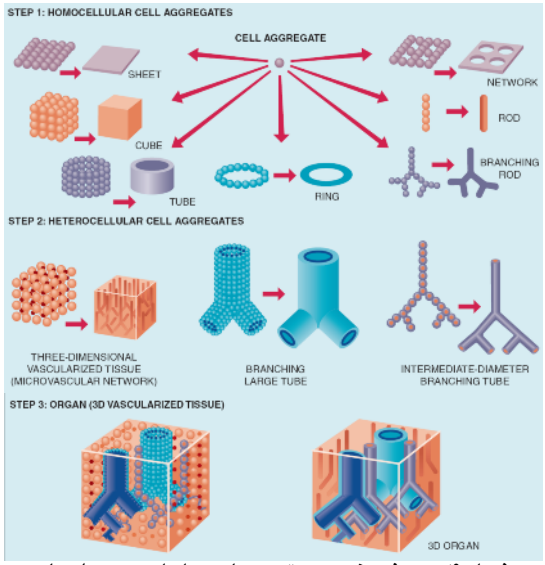
1- Rapid prototyping
2- Smart polymers
3- Cellular adhesion
4- Preprinting
5- Printing
6- Post printing
7- Developmental Biology
8- Biomaterials
9- Bioink
10- Biopaper

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

جوهر زیستی

سوسپانسیون‌های سلولی[۲]- آماده شده از یک نوع سلول و یا چند نوع سلول- و یا توده‌های سلولی[۳] به عنوان جوهر زیستی در این فناوری به کار می‌روند. با توجه به مبانی ملکولی فرضیه اتصال متباین[۴] (DAH) که توسط اشتاینبرگ وضع شد و همچنین ماهیت مایع گون بافت‌ها[۵] قرار گرفتن سلول‌ها و یا قطره‌های سلولی در فاصله نزدیک و مناسب و بر هم کنش آنها با یکدیگر و بسترشان بر اساس به حداقل رساندن انرژی بین سطحی[۶]، می‌تواند سبب خود آرایش یافتگی[۷] و خود گیرش[۸] و ایجاد ساختار یکنواخت بافتی شود [۱۷]. در این روش با فراهم‌سازی شرایط قرارگیری توده‌های سلولی در محل‌های دقیق و نزدیک به هم، می‌توان انتظار ایجاد ساختارهای یکنواخت جوش خورده‌ای را داشت که در نهایت منجر به ایجاد بافت مورد نظر می‌شوند (شکل۴) [۱۵، ۱۸].

به عبارت دیگر، جوهر زیستی، تجمعات سلولی منسجم با چگالی بالا است که مشابه قطرات جوهر بر بستر کاغذ زیستی منتقل شده و به عنوان واحد ساختاری اعضا و بافت در نظر گرفته می‌شود.



شکل ۴- جوش خوردن توده‌های سلولی جهت ایجاد بافت‌هایی با ساختار سه بعدی پیچیده

1- Bioprinter
2- Cell suspension
3- Cell Aggregate
4- Differential Adhesion Hypothesis
5- Tissue Liquidity
6- Interfacial Tension
7- Self Organization
8- Self Assembling

کاغذ زیستی

فراهم سازی بستری که بتوان سلول‌ها را بر روی آن چاپ نمود یکی دیگر از جنبه‌های مورد توجه در این فناوری است. بستر مناسب که همان نقش داربست را ایفا خواهد نمود، باید علاوه برسازگاری با سیستم چاپ (امکان چاپ شدن چه به صورت همزمان و یا به صورت متناوب و لایه به لایه) خصوصیاتی نظیر زیست سازگاری، شبیه‌سازی ماتریکس خارج سلولی[۹]، امکان اتصال به سلول‌ها، ایجاد حمایت مکانیکی لازم جهت نگاه داشتن سلول‌های چاپ شده در محل مناسب، امکان نفوذ و حرکت سلول‌ها در طول فرایند رشد و توسعه، امکان تخریب و تجزیه توسط بدن[۱۰] پس از تکامل شکل‌گیری بافت مورد نظر و همچنین تامین فضایی مناسب جهت رساندن مواد غذایی و عوامل رشد به سلول‌ها را دارا باشد [۱۹].

کاغذ زیستی را می‌توانیم به عنوان بستری مناسب با ویژگی‌های شبه زیستی در نظر بگیریم که قابلیت فرایندپذیری[۱۱] را داشته باشد. ملاک‌های یک کاغذ زیستی ایده‌آل برای چاپ زیستی شامل موارد زیر است:

- قابلیت فرایند پذیری (امکان توزیع به صورت لایه‌ای و ژل شدن سریع)
- شباهت به ماتریس خارج سلولی (دارا بودن پپتیدهای مهم و اصلی و همچنین عوامل رشد مناسب)
- زیست سازگاری
- هوشمندی(شبکه‌ای شدن در محل و حساسیت نسبت به تحریک)
- فراهم آوردن امکان جوش خوردن بافت‌ها و توده‌های سلولی(عدم محدود سازی حرکت سلول‌ها)
- قابلیت حفظ شکل
- آب دوست بودن (نفوذپذیری مناسب و کارامد)
- زیست تخریب پذیری
- مشتق شده از طبیعت
- همراه داشتن عوامل تحریک رگ‌زایی [۱۷]

با توجه به خصوصیات نام برده، هیدروژل‌ها به عنوان دسته‌ای از مواد معمول که در مهندسی بافت به کار

9- Extracellular matrix
10- Biodegradability
11- Processability

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

می‌روند مورد توجه و استفاده قرارگرفته‌اند. این مواد با قابلیت شکل‌گیری ساختارهای ژل مانند تحت شرایط مناسب فرآیند چاپ می‌توانند ملزومات نام برده را فراهم نمایند. از جمله مهم‌ترین خصوصیات این دسته از مواد نسبت به سایر موادی که در مهندسی بافت مرسومند می‌توان به زیست سازگاری مناسب، خواص مکانیکی مشابه بافت‌های بدن و ECM سلولی، ایجاد محیط مرطوب به واسطه احتباس آب درون ساختار و کم بودن کسر ماده جامد درون ساختار- که اجازه حرکت مواد و سلول‌ها را فراهم می‌کند- امکان ترکیب شدن با مواد مختلف از جمله سلول و عوامل رشد در فاز مایع و امکان حتباس سلول‌ها در فاز ژل با تغییر به موقع فاز از مایع ویسکوز به ژل تحت شرایط فیزیولوژیک اشاره نمود. به همین دلیل این دسته از مواد تا کنون تنها مواد مورد استفاده در مهندسی بافت به روش چاپ زیستی هستند [۲۰، ۲۱].

چاپگر زیستی

استفاده از چاپگرهای تجاری موجود با اصلاحاتی جهت تطبیق شرایط چاپ با سلول‌ها در تحقیقات مختلف مورد بهره بوده است [۲۲]. پیشگامان چاپ سلولی با توسعه مبانی این شیوه که نیازمند ابزاری توانمند جهت انتقال و قراردهی موثر و دقیق سلول‌ها در بستر هیدروژلی بود، در مراحل اولیه تلاش خود را معطوف به بکارگیری روش‌های چاپ موجود مانند چاپ جوهر افشان و بررسی عملی بودن این ایده یعنی چاپ سلول‌ها توسط چاپگرهای تجاری نمودند به طوری که در مطالعات و بررسی‌های اولیه اصلاح و طراحی چاپگرهای مناسب تا جائی که فقط قادر به چاپ یک لایه ژل یا سلول باشند عمده چالش موجود بوده است.

روند توسعه و مطالعات انجام شده

ایده استفاده از روش‌هایی که قادر به قرار دادن سلول‌ها بر بستر رشدشان و درون ساختارهایی مانند داربست‌ها باشند اولین بار توسط Klebe تحت عنوان تکنیک‌های micropositioning مطرح شد [۲۳]. شیوه چاپ به عنوان یکی از روش‌های micropositioning جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داد. فناوری چاپ جوهر افشان به عنوان یکی از فناوری‌های چاپ قدمتی طولانی دارد. روش چاپ جوهر افشان یک روش غیر تماسی است که اطلاعات دیجیتال را از کامپیوتر به صورت تصویر یا کاراکتر دریافت می‌کند و آن را بر روی یک بستر توسط قطرات جوهر دوباره‌سازی می‌کند. در سال‌های اخیر کاربرد این فناوری به طور موفقیت‌آمیزی از زمینه‌های سنتی در الکترونیک به سمت کاربرد در زمینه‌های مهندسی زیستی مانند ژنومیک، بیوسنسورها، پایش داروها و ... گسترش یافت [۲۴]. در پی تجربیات استفاده از چاپ جوهر افشان در ارتباط با مولکول‌هایی مانند DNA، باکتری‌ها [۲۵] و پروتئین‌ها [۷]، ایده استفاده از این روش در ارتباط با سلول‌های زنده مطرح شد و توسط Mironov, Boland به عنوان روشی عملی مورد بررسی قرار گرفت و عملی بودنش به اثبات رسید [۲۷،۲۶،۱۹].

در حقیقت فناوری چاپ زیستی بر مبنای فرضیه اشتاینبرگ توسط دانشمندان دانشگاه کلمسون (Clemson) در کارولینای جنوبی پایه‌گذاری شد. مبانی و اصول این روش توسط Mironov, Boland, Forgaces تحت عنوان مقالاتی در همان سال به محافل علمی معرفی شد [۱۳، ۱۵]. طراحی اولین چاپگر زیستی اصلاح شده جهت چاپ تک لایه‌ای سلول‌های اندوتلیال و ماهیچه صاف و همچنین پروتئین‌ها توسط Wilson و Boland در سال ۲۰۰۳ انجام شد. برای طراحی این زیست چاپگر از چاپگرهای تجاری HP660 و Cannon BJ2200 به عنوان مبنا استفاده شد. نتایج به دست آمده نشان از قابلیت این روش جهت استفاده در ایجاد ساختارهای سلولی دارد [۲۷] .در ادامه این گروه با توسعه این روش به چاپ چند لایه، به بررسی اثر ژل‌های مختلف از نوع حساس به دما پرداختند و نتایج تحقیقات آنها نشان از اهمیت فوق‌العاده ژل در رشد و توسعه سلول‌ها دارد [۱۸]. در سال ۲۰۰۴ تئوری مایع گون بودن بافت‌ها و دخالت پارامترهای فیزیکی مانند بر همکنش سلول‌ها با هم و با بستر رشدشان و همچنین رفتارهای خودگیرش سلول‌ها در طی یک کار تحقیقاتی توسط Jakab و همکارانش بر روی سلول‌های CHO در

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

دانشگاه میسوری کلمبیا مورد بررسی قرار گرفت و به اثبات رسید [۳۰-۲۸].

در سپتامبر همان سال اولین کارگاه بین المللی در مورد چاپ زیستی در دانشگاه منچستر برگزار شد. ۲۲ سخنران از ۱۰ کشور روی جنبه‌های مختلف چاپ زیستی به سخنرانی پرداختند و این فناوری نوین به صورت رسمی وارد محافل علمی دنیا شد. برگزاری این گارگاه بین‌المللی سبب تحقق کارهای جدید و همکاری‌های بیشتر در ادامه شدند و زمینه تحقیقات بعدی تعیین شد. موضوعات ارائه شده در این کارگاه، طیف وسیعی از کاربردهای ممکن برای چاپ زیستی را از سطوح ملکولی (پروتئین و DNA) گرفته تا الگوسازی سلول و بافت و چاپ داربست‌های بافتی و همچنین ساختارهای چند سلولی با خصوصیات عضوی ارائه نمودند [۲۲].

نتایج استفاده از چاپگرهای جوهر افشان گرمایی[1] برای قرار دادن سلول‌های ماهیچه‌ای و عصبی با دقت بالا در طرح‌های مختلف بر روی بستر کلاژن و ژل آگار نشان از عدم آسیب جدی به سلول‌ها حین فرایند دمایی چاپ بوده است [۳۱،۲۶]. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵، استفاده از چاپگر پیزو الکتریک اصلاح شده با قابلیت چاپ پیوسته و قطره‌ای توسط سیستم‌های چند افشانه‌ای (multinozzle system) امکان استفاده از ژل‌های شبکه‌ای شونده در حضور یون‌ها مانند آلجینات را فراهم نمود. با تغییر پارامترهای مرتبط با سیستم چاپگرمانند فرکانس و فشار، تاثیر این پارامترها بر دقت و سرعت فرایند چاپ مورد بررسی قرار گرفت [۳۱]. استفاده از سیستم‌های چاپگر رنگی جوهر افشان بر مبنای محرک پیزوالکتریک و الکترواستاتیک جهت ایجاد آرایه‌های سلولی با دقت بسیار بالا توصیه شده است [۱۴]. از ژل آنزیمی فیبرین توسط چاپگر جوهر افشان با محرک گرمایی برای چاپ سلول‌های عصبی در ساختار سه بعدی استفاده شده است. حفظ عملکرد مناسب و فعالیت نرمال عصبی توسط این سلول‌ها نشان از کاربردی بودن این روش در مهندسی بافت عصبی دارد [۳۲]. علاوه بر این قابلیت روش چاپ زیستی جهت همراه سازی عوامل مناسب رشد سلول‌ها مانند انواع مولکول‌های تمایز دهنده سلول‌های بنیادی و عوامل رشد، سبب کاربرد این روش در تحقیقات مرتبط با رشد و هدایت سلول‌های بنیادی مانند سلول‌های پیش‌ساز عصبی شده است و استفاده از این روش پتانسیل بسیار بالایی جهت اصلاح شیوه‌های کشت سلول‌های بنیادی نشان داده است [۳۲].

یکی از نکات مورد توجه در تحقیقات صورت گرفته در ارتباط با چاپ زیستی، طراحی و اصلاح چاپگرهای مورد استفاده در فناوری چاپ زیستی در جهت ایجاد ساختارهای سه بعدی فراتر از امکان چاپ دو بعدی با کنترل دقیق‌تر مکان و امکان قرار دادن لایه‌های چاپ شده به طور متوالی است. این تلاش‌ها منجر به ساخت چاپگرهایی با قابلیت چاپ سه بعدی شده است. برای نمونه Boland و همکارانش در پس یک نوآوری موفق به اصلاح یک چاپگر جوهرافشان حرارتی مجهز به یک موتور گام به گام با قابلیت تغییر ارتفاع صفحه مبنا -که همان بستر چاپ است- جهت ساخت ساختارهای سه بعدی توسط ژل‌های حساس به یون مانند شده‌اند که مشکل توسعه پروسه چاپ از دو بعد به چاپ سه بعد را مرتفع نموده است [۳۱].

اولین همایش سالیانه "چاپ زیستی" چارلستون توسط مرکز تحقیقات چاپ زیستی دانشگاه پزشکی کارولینای جنوبی (MUSC) در ۲۱ جولای ۲۰۰۶ برگزار گردید. این سمپوزیم دارای چهار بخش بود: چاپ زیستی و روش‌های طراحی به کمک کامپیوتر، فناوری چاپ زیستی، هیدروژل‌ها برای چاپ زیستی و در آخر یک بخش اختصاصی و ویژه در رابطه با پروژه‌های تحقیقاتی در حال پیشرفت در مرکز تحقیقات چاپ زیستی MUSC. هدف از برگزاری این سمپوزیوم، تخمین میزان پیشرفت‌های حاصل در زمینه فناوری چاپ زیستی، بررسی و مباحثه در ارتباط با مشکلات و معضلات بر سر راه این فناوری و تعیین راهکارها و سرمشق‌های آینده، بوده است [۳۳]. نشت‌های سالیانه و تبادل اطلاعات بین فعالان حوزه چاپ زیستی و ساخت زیستی به صورت جدی در حال برگزاری بوده به طوری که پانزهمین کنفرانس بین المملی در این زمینه در فیلادلفیای آمریکا در سال ۲۰۱۰ با شرکت جمع وسیعی از دانشمندان برگزار شد [۳۴]. هم‌اکنون مراکز تحقیقاتی معتبر

1- Thermal inkjet printer

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

دنیای پروژه‌هایی را در این زمینه تعریف کرده‌اند و در قالب تیم‌های تحقیقاتی مشغول انجام پژوهش در این زمینه هستند. به طور مثال مرکز تحقیقاتیMUSC مشغول انجام پروژهایی تحت عنوان: ترمیم استخوان توسط چاپ زیستی، چاپ کاشتنی‌های گوش، چاپ شاخه‌های عروقی و پروژه عظیم" چاپ کلیه" می‌باشد.

مروری بر چاپگرهای زیستی

چاپگر زیستی یکی از اجزای مهم و پایه‌ای در فناوری چاپ زیستی است. از مزایای فناوری چاپ زیستی، امکان استفاده از چاپگرهای تجاری با اعمال اصلاحاتی جهت پیداکردن قابلیت چاپ سلول‌های زنده است. چاپگرهای معمولی که تا کنون در این فناوری مورد استفاده قرار گرفته‌اند از نوع چاپگرهای جوهر افشان می‌باشند.

روش چاپ جوهر افشان قادر به ایجاد طرح‌هایی دقیق با قدرت تفکیک[1] بالا است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که در چاپگرهای جوهر افشان معمولی قدرت تفکیک نقاط چاپ شده در حدود ۲۵-۳۰ میکرومتر است که این ابعاد در حدود ابعاد سلول‌های بیولوژیک می‌باشد. به علاوه گزارش شده است که تحت شرایطی یک سیستم جوهر افشان قادر به چاپ خطوطی با ضخامت کمتر از میکرون نیز می‌باشد.

به علاوه چاپگرهای تجاری جوهر افشان رنگی قادر به چاپ تصاویر رنگی با استفاده از جوهرهای رنگی هستند. جوهر به صورت قطرات کوچکی (با حجم کمتر از پیکولیتر) و قدرت تفکیک بالا پرتاب می‌شود. استفاده از شیوه چاپ جوهر افشان جهت ایجاد بافت‌های بیولوژیک دو بعدی مانند استفاده از شیوه طراحی به کمک رایانه[2] (CAD) و ساخت به کمک رایانه[3] (CAM) در زمینه مکانیک و مهندسی الکترونیک است.

به خاطر قدرت تفکیک بالا که در حد افتراق سلول‌ها از یکدیگرمی‌باشد، این فناوری قابلیت خوبی جهت کاربرد در آرایش دادن سلول‌ها به منظور ساخت بافت‌ها[4] دارد. یکی دیگر از مزایای این شیوه راحتی و آسانی استفاده از چاپ طرح‌هایی با رنگ‌های مختلف است. هر رنگ می‌تواند طبق خواست در محل مناسب پرتاب شود. اگر پروتئین‌ها، پپتیدها، عوامل رشد، مولکول‌های چسبنده، پلیمرها و داروها علاوه بر سلول‌های زنده به جای جوهر استفاده شوند، اجزای مختلف یک بافت بیولوژیک می‌تواند به راحتی در محل خود قرار گیرد و در واقع می‌توان بافتی متشکل از اجزای مختلف را ایجاد نمود. چاپگرهای تجاری جوهر افشان همچنین قادرند با سرعت بالایی کارکنند و در کمتراز ۱ دقیقه یک طرح به ابعاد کاغذ A4 را ایجاد کنند در صورتی که در روش‌های معمول برای رشد ارگان‌ها از سلول‌های اولیه و رسیدن به اندازه مناسب در شرایط انکوباسیون به مدت زمان زیادی (چند ماه تا چند سال) نیاز می‌باشد. این قابلیت، دستگاه چاپگر جوهر افشان را بعنوان ابزار مناسبی جهت تهیه اعضای مورد نیاز معرفی می‌نماید. اگر ۱۰۰۰ صفحه سلولی برای تولید یک نمونه ضخیم مورد نیاز باشد، تنها ۱۶ ساعت برای چاپ این بافت ضخیم در ابعاد A4 طول می‌کشد [۱۴].

دو پیش شرط مهم قبل از استفاده از سیستم‌های جوهر افشان در زمینه کاربردهای بیولوژیک و مهندسی بافت باید مورد توجه قرار گیرد: اول زیست سازگاری است زیرا که در این سیستم از مواد بیولوژیک استفاده خواهد شد و باید حداقل آسیب به آنها برسد. علاوه بر وابستگی خواص و رفتارهای سلول‌های پستانداران به شرایط کشت، سلول‌ها به شدت به گرما و استرس‌های مکانیکی که یکی از نگرانی‌های مطرح در فرایند چاپ است، حساسند. تقریبا تمام مواد بیولوژیک به حرارت حسا س هستند به خصوص سلول‌ها که باید در شرایط دمایی بین ۰-۴۲ قرار داشته باشند. افزایش حرارت ممکن است سبب آسیب‌های جدی به سلول و مرگ آن گردد. هرچند در بسیاری از تحقیقات انجام شده عدم آسیب سلول‌ها در فرایند چاپ توسط چاپگرهای حرارتی به اثبات رسیده است [۲۶]. مطالعات نشان داده است که سلول‌ها در مدت زمان کم قادر به تحمل شرایط هستند. اگر مدت فرایند چاپ بسیار کوتاه باشد بازه زمانی لازم جهت انتقال حرارت و آسیب

1- Resolution
2- Computer aided design
3- Computer aided manufacture
4- Tissue manufacturing

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

سلولی وجود ندارد و دمای توده[1] مایع افزایش چشم‌گیری نخواهد داشت [۳۱].

وجود نیروهای مکانیکی نیز می‌تواند اثرات مخربی بر سلول‌ها داشته باشد. سلول‌ها در شرایط معمول قادر به تحمل آستانه‌ای از فرکانس هستند (۱۵ کیلوهرتز) و بالاتر از این آستانه تحمل سلول دچار شکست و مرگ می‌شود. در استفاده از چاپگرهای پیزوالکتریک این نکته باید مورد توجه قرار گیرد. اگرچه بسیاری از مطالعات حاکی از عدم آسیب سلول‌ها و چاپ موفقیت‌آمیز آنها توسط این نوع سیستم با اصلاح محدوده فرکانس بوده‌اند [۳۱].

مورد بعدی توانایی در چاپ رنگی است. زیرا که جهت ساخت یک بافت بیولوژیک نیازمند انواع مولکول‌ها و سلول‌ها و زیست مواد است. توانایی یک چاپگر در چاپ رنگی سبب می‌شود که بتوان در چاپ یک بافت بیولوژیک تمامی اجزای تشکیل دهنده آن را (انواع سلول‌ها، پروتین‌ها، عوامل رشد و...) در یک ساختار همراه کرد. اجزای تشکیل دهنده، نقش جوهرهای رنگی مختلف را ایفا می‌کنند. برای چاپ هر رنگ نیاز به وجود یک کارتریج و افشانه[2] متناظر آن است و این امر طراحی چاپگر را کمی پیچیده می‌کند. سیتم‌های چاپگر رنگی معمولاً چند افشانه‌ای هستند (۹ یا۱۲ افشانه).

با توجه به نیاز زیست سازگاری سیستم چاپ، چاپگرهای جوهرافشان فعال شونده حرارتی نسبت به انواع دیگر، با ایجاد دمای بالا و احتمال بیشتر آسیب رسانی به مواد پروتینی و یا مواد سازنده ژل‌های حساس به دما و سلول‌ها همراه هستند. با در نظر گرفتن قابلیت چاپ رنگی سیستم‌های پیوسته مناسب نیستند. پس نتیجه می‌گیریم که مناسب‌ترین نوع چاپگر برای کاربرد مهندسی بافت سیستم‌های قطره‌ای بر پایه پیزوالکتریک یا الکترواستاتیک است [۱۴، ۳۵].

یکی دیگر از دسته بندی‌های انواع چاپگر براساس نوع سیستم حرکت در ابعاد مختلف است. چاپگرهای تجاری بر مبنای جاروب دو بعدی صفحه طراحی شده‌اند و جهت سوم یعنی ارتفاع در آنها مطرح نیست. در چاپگرهای زیستی هدف ایجاد ساختارهای سه بعدی است. بنابراین سیستم‌های چاپگر تجاری برای داشتن قابلیت چاپ سه بعدی نیاز به اصلاح دارند. در برخی مطالعات جهت اعمال این تغییر به اصلاح چاپگرهای موجود پرداخته شده و در برخی دیگرسیستم چاپگر از مبنا با در نظر گرفتن امکان حرکت در بعد سوم طراحی شده‌اند [۳۶].

حرکت در بعد سوم در بسیاری از مطالعات در نظر گرفته نشده است و تنها به چاپ تعداد محدودی از لایه‌های سلولی (تا جایی که فاصله سرافشانه تا بستر اجازه می‌دهد) بسنده شده است. اما اخیراً قابلیت حرکت در بعد سوم نیز در طراحی‌ها چاپگرها گنجانده شده است [۳۶]. Boland و همکارانش با افزودن یک موتور حرکتی گام به گام که بستر چاپ بر روی آن قرار می‌گیرد موفق به کنترل حرکت در جهت Z با گام‌های ۱۰۰ میکرومتری شده‌اند [۳۱]. در بررسی دیگری از یک سیستم حرکتی دورانی با تغییر ارتفاع بستر برای ایجاد ساختار سه بعدی استوانه‌ای مارپیچی تو خالی استفاده شده است [۳۰].

کنترل حرکت سر چاپگر توسط اتصال چاپگر به سیستم رایانه و انتقال اطلاعات تصویری به صورت داده‌های مکانی است. پس نیاز به نرم‌افزاری است تا بتواند داده‌های الگو و طرح طراحی شده را به داده‌های مورد قبول چاپگر تبدیل نماید و به عنوان رابطی بین کامپیوتر و چاپگر عمل نماید. بتابراین طراحی یک چاپگر زیستی شامل طراحی نرم‌افزاری و سخت‌افزاری است [۲۷].

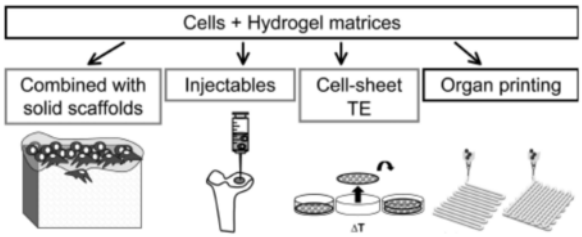
هیدروژل‌ها به عنوان کاغذ زیستی

استفاده از هیدروژل‌ها در مهندسی بافت- چه به صورت سنتی و چه نوین- به دلیل ویژگی‌های شاخصشان به سرعت در حال پیشرفت و توسعه است [۲۰]. انکپسولاسیون[3] موفق سلول های زنده درون ساختارهای ژلی تا کنون به روش‌های مختلفی انجام شده و مورد استفاده قرار گرفته است (شکل ۵). هیدروژل‌ها به دلیل قابلیت شکل‌دهی در انواع روش‌های Rapid prototyping جهت ساخت داربست‌های مهندسی بافت به کار رفته‌اند. در زمینه چاپ زیستی اندام‌ها و ارگان‌ها شیوه‌های Rapid prototyping با

1- Bulk
2- Nozzle
3- Cell Encapsulation

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

مهندسی بافت برپایه سلولی همراه می‌شود و محصول نهایی ساختارهای هیبریدی سلول و ژل با کنترل دقیق شکل و ابعاد در مقیاس ماکرو و میکرو است [۳۷].



شکل ۵- استفاده از هیدروژل‌ها جهت انکپسولاسیون سلول‌های زنده برای کاربرد در مهندسی بافت [۳۷]

در میان انواع هیدروژل‌هایی که در زمینه مهندسی بافت به کار می‌روند، هیدروژل‌های حساس به تحریک بیشتر مورد توجه قرار دارد زیرا که فرایند تشکیل ژل در طول فرایند چاپ قابل کنترل است. این نوع از پلیمرها در پاسخ به تغییرات شرایط محیط تغییر فاز می‌دهند و تشکیل شبکه سه بعدی ژل را می‌دهند. انواع تحریکاتی که می‌توانند پدیده ژل شدن را آغاز کنند شامل دما، تغییرات pH، تغییر محیط یونی، تابش نور، حضور آنزیم‌ها و حضور عوامل شیمیایی شبکه‌ای کننده هستند. در این میان، هیدروژل‌های حساس به دما و هیدروژل‌های تشکیل شونده در پاسخ به تابش نور کاربرد بیشتری دارند [۳۸]. با توجه به اینکه کنترل دمای محیط نسبت به استفاده از تابش نور مانند UV آسان‌تر است، هیدروژل‌های حساس به دما استفاده بیشتری دارند.

هیدروژل‌های حساس به دما به دو دسته کلی سنتزی و طبیعی قابل تقسیم‌اند. از هر دو دسته در مطالعات مختلف استفاده شده است اما هیدروژل‌های طبیعی کاربرد بیشتری را به خود اختصاص می‌دهد. از انواع هیدروژل‌های طبیعی حساس به دما می‌توان به کلاژن، ژلاتین، آگاروز، آلجینات، هیالورونیک اسید، کیتوسان و دکستران اشاره نمود. از انواع سنتزی آن می‌توان به پلی (ان-ایزوپروپیل اکریل آمید)، پلی (پروپیلن فومارات-کو- اتیلن گلایکول)، پلی‌اتیلن گلایکول سه بلوکی، کوپلیمرهای پلی اتیلن گلایکول و پلی پروپیلن گلایکول و مشتقات آنها اشاره نمود. در این میان کلاژن و هیالورونیک اسید به عنوان اجزای تشکیل دهنده ماتریس خارج سلولی طبیعی بدن محیط رشد مشابهی را برای سلول‌ها فراهم می‌کنند [۳۹].

از قابلیت‌های مهمی که در استفاده از هیدروژل‌های حساس به دما مورد توجه است قابلیت شکل‌گیری ژل تحت شرایط فیزیولوژیک بدن یا اصطلاحاً شکل‌گیری در محل است [۴۰]. برای این منظور ژل مورد استفاده باید نقطه ژلینگی[1] نزدیک دمای بدن داشته باشد و در دمای بدن قابلیت حفظ حالت ژلینگی را داشته باشد. پلیمرهای مختلف در این گروه داری دماهای مختلف ژلینگی هستند که در اکثر مطالعات باتغییر پارامترهایی مانند غلظت، ترکیب با سایر پلیمرها و یا اصلاح ساختاری به کنترل دقیق‌تر این دما و سازگار نمودن آن با دمای بدن پرداخته شده است.

هیدروژل‌های حساس به دما در چاپ زیستی ساختارهای سلولی با قابلیت مایع بودن قبل از تشکیل ژل و امکان همراه سازی مواد و ملکول‌های مختلف مانند عوامل رشد، پپتیدهای چسباننده، داروها و حتی خود سلول‌ها در این حالت، تشکیل ژل بلافاصله پس از چاپ روی بستر، سرعت بالای ژلینگی، شفافیت ژل ایجاد شده، نیازهای یک کاغذ زیستی مناسب را پاسخ می‌دهند.

کنترل رئولوژی ژل پارامتری کلیدی است زیرا پلیمر ژل‌ساز قبل از قرارگیری روی بستر و تشکیل ژل باید سیالیت کافی را داشته باشد تا بتواند از نازل چاپگر بدن تغییر و یا تخریب عبور نماید. اعمال دما و فشار حین فرایند چاپ ممکن است روی خواص ژل مورد استفاده اثرگذار باشد. بنابراین انتخاب و طراحی ژل باید با در نظر گرفتن شرایط فرایند چاپ و نوع چاپگر باشد.

ژل‌های فیزیکی که ژل‌های حساس به دما نیز زیر مجموعه آنها هستند نسبت به ژل‌های شیمیایی از استحکام مکانیکی کمتری برخوردارند اما مزیت آنها قابلیت بازگشت‌پذیری این دسته از ژل‌ها و عدم نیاز به مواد شیمیایی شبکه‌ای کننده -که عمدتاً موادی سمی ویا دارای اثرات نامطلوب به لحاظ زیست سازگاری‌اند- است. بازگشت پذیر بودن فرایند ژلینگی، این امکان را فراهم می‌سازد که در مرحله پس از چاپ پس از رشد و تکثیر سلول‌ها و جوش

1- Gel Point

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

خوردن توده‌های سلولی، با اعمال شرایط معکوس باقیمانده ژل را از ساختار خارج نمود [۳۹].

در اولین تجربیاتی که در زمینه استفاده از ژل‌ها به عنوان کاغذ زیستی در فرایند چاپ زیستی استفاده شد، به مقایسه یک ژل سنتزی حساس به دما به نام poly (N-isopropylacryamide-co-N,Ndimethylaminoethyl acrylamide) تحت عنوان K-70 و کلاژن به عنوان یک ژل طبیعی پرداخته شد. هردو این ژل‌ها در دمای کم مایع و در دمای محیط وابسته به غلظت‌شان تغییر فاز می‌دهند. بررسی نتایج کشت سلولی حاکی از رفتار بهتر سلول‌های اندوتلیال بر بستر کلاژن و جوش خوردن توده‌های سلولی احاطه شده در ژل سه بعدی کلاژن می‌باشد [۱۹].

استفاده از ژل تجاری تحت عنوان Pluronic® F-127 در مطالعه‌ای جهت ایجاد ساختار سه بعدی حاوی سلول به شکل مارپیچ به روش چاپ زیستی به کار رفته است .این کوپلیمر نیز با افزایش دما تا دمای محیط تغییر فاز داده و تبدیل به ژل می‌شود [۳۰].

استفاده از کلاژن به عنوان کاغذ زیستی در پروسه چاپ زیستی در بسیاری از مطالعات مورد توجه قرار گرفته است. در یک کار تحقیقاتی به بررسی اثر غلظت کلاژن در میزان چسبندگی و توسعه سلول‌ها درون ساختار سه بعدی و همچنین بررسی میزان نفوذ سلول‌ها درون ژل که سبب ایجاد انقباض طرح یا الگوی چاپ شده می‌شود پرداخته شده است و تاثیر مستقیم این پارامتر در رفتارهای سلولی به اثبات رسیده است [۲۹].

آگار به عنوان یک ژل طبیعی و حساس به دما است که به عنوان کاغذ زیستی در برخی مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است این ماده با کاهش دما از حدود ۴۵ درجه تا دمای محیط تشکیل ژل می‌دهد. از پوشش دهی بستر کشت سلولی توسط آگار جهت بررس میزان چسبندگی سلول‌ها به لایه ژل استفاده و نتایج آن با کلاژن مقایسه شده است. نتایج حاکی از ارتباط نوع ژل مورد استفاده با نوع سلول به کار رونده درون ساختار است به طوری که سلول‌هایی که برای رشد وابسته به تکیه گاه نیستند مانند CHO در آگاروز رشد خوبی دارند اما در مورد سلول‌هایی که جهت رشد و تکثیر وابسته به تکیه گاه و ارتباط بیشتر با ژل هستند این ماده مناسب نمی‌باشد و ژل‌هایی مانند کلاژن در این موراد مناسب‌ترند پس جهت انتخاب ژل مناسب باید نوع سلول نیز در نظر گرفته شود [۳۱،۲۶].

استفاده از ژل‌های حساس به محیط که در حضور یون‌ها تغییر فاز می‌دهند نسبت به ژل‌های حساس به دما در فرایند چاپ زیستی کمتر مورد توجه قرار گرفته. زیرا که این مواد جهت تشکیل ژل نیاز به حضور دو جزء دارند: ماده اصلی ژل و عامل ژل ساز یا شبکه‌ای کننده که معمولا محلول یون‌های یک ظرفیتی یا دو ظرفیتی است. علاوه بر این سرعت ژل شدن در این ژل‌ها نسبت به ژل‌های حساس به دما کمتر است. از طرفی قرارگیری این ژل‌ها در محیط کشت سلول پس از فرایند چاپ به دلیل امکان تبادلات یونی با محیط کشت چندان مطلوب نیست زیرا که می‌تواند سست شدن ساختار را به دنبال داشته باشد. اما با این حال در برخی مطالعات از این دسته ژل‌ها مانند آلجینات برای ساخت کاغذ زیستی استفاده شده است [۳۶،۳۱].

ژل‌های طبیعی آنزیمی مانند فیبرین به دلیل ساختار فیبری دارای قابلیت خوبی جهت رشد و چسبندگی سلول‌ها می‌باشند. تشکیل ژل فیبرین در حضور فیبرینوژن و ترومبین که هردو ماده‌ای گرفته شده از خون می‌باشند، در دمای محیط به سرعت انجام می‌پذیرد. استفاده از این ژل طبیعی در مطالعات مرتبط با چاپ زیستی با مزایای بسیار به دلیل قیمت بالا دسترسی دشوارتر نسبت به سایر ژل‌ها محدود شده است [۳۲].

در مطالعاتی که از سال ۲۰۰۳ تا کنون در ارتباط با فناوری چاپ زیستی جهت ساخت ساختارهای سه بعدی حاوی سلول انجام شده است تعداد مقالات اندکی به بحث کاغذ زیستی یا همان هیدروژل‌های مورد استفاده پرداخته‌اند. در این مطالعه سعی خواهد شد که تمرکز بیشتری بر این مقوله انجام گیرد. جهت انتخاب ژل مناسب به مقایسه سه ژل حساس به دما پرداخته خواهد شد: کلاژن به عنوان پلیمر طبیعی بر پایه پروتئین، آگاروز به عنوان پلیمری طبیعی بر پایه پلی‌ساکارید و پلیمری تجاری با نام تجاری Pluronic® که کوپلیمری از نوع سه بلوکی از پلی اتیلن اکساید و پلی پروپیلن اکساید می‌باشد و دارای تائیدیه FDA نیز می‌باشد.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

Nakamura و همکارانش طی یک مقاله مروری اهمیت هیدروژل‌ها را به عنوان یک بستر زیستی[1] مناسب با کاربری در روش‌های چاپ زیستی مطرح نمودند. این پژوهشگران عنوان کردند که با توسعه هرچه بیشتر علم مواد و روش‌های فناوری چاپ زیستی به اهداف نهایی نزدیک خواهند شد [۴۱].

چاپ زیستی، راه حلی بر مشکل رگ‌زایی

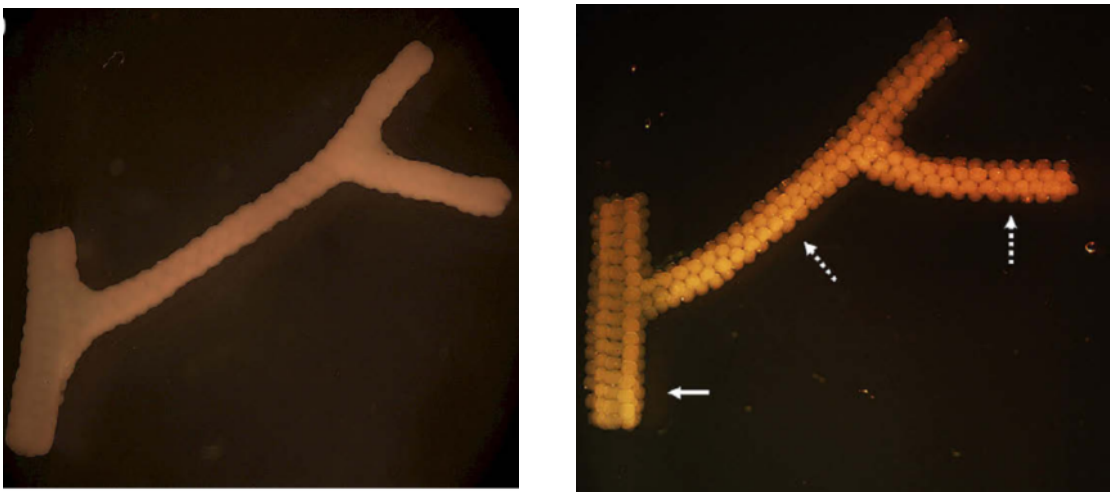
رگ‌زایی اغلب مهم‌ترین و دشوارترین بخش یک فرایند مهندسی بافت می‌باشد. برنده جایزه نوبل دانمارکی Korgh اثبات کرد که عامل دانسیته عروق در یک بافت جهت پرفیوژن کافی و تامین اکسیژن، یک عامل بسیار اساسی است. اخیراً Judah Folkman ایده‌ای را جهت ارتباط و وابستگی رشد بافت و میزان عروق تغذیه کننده در بافت‌های نرمال و توموری ارائه نمود. دو استراتژی جهت فائق آمدن بر این مشکل مطرح شده است: مشارکت عوامل رشد عروقی در داربست‌ها برای تحریک رگ‌زایی پس از کاشت ساختار درون بدن و یا تغذیه ایمپلانت با سلول‌های اندوتلیال. هیچ کدام از این استراتژی‌ها نمی‌تواند به طور ارضا کننده‌ای اصلاح کننده باشد زیرا نرخ ایجاد عروق درون بافت‌ها به طور طبیعی بسیار کند است. تلاش‌های بسیاری جهت ساختار درون داربست‌های جامد جهت اصلاح رگ‌زایی و تغذیه سلول‌ها صورت گرفته است. در حقیقت پرفیوژن موثر درون یک بافت ممکن نخواهد بود مگر اینکه شبکه‌ای از عروق درون آن وجود داشته باشد [۴۲]. با توجه به نیاز ایجاد ساختارهای عروقی شاخه‌ای در بافت‌های چاپ شده، اولین و مهم‌ترین گام، چاپ ساختارهای لوله‌ای است. در حالت عملی می‌توان از کنار هم قرار دادن توده‌های سلول‌های اندوتلیال در سه بعد و جوش خوردن آنها در دو جهت صفحه‌ای و عمودی، لوله‌های رگی را ایجاد نمود. البته ایجاد عروق‌های بزرگ بدن ساده‌تر از ایجاد عروق ریز در ابعاد میکرو است که به عروق واسطه[2] معروفند زیرا ایجاد عروق در این ابعاد نیازمند داشتن توده‌های سلولی بسیار کوچک‌تر از ابعاد میکرو است [۱۵]. فناوری چاپ زیستی فرصت و شانس ویژه‌ای را برای چاپ ساختارهای عروقی درون بافت در طی فرایند چاپ فراهم می‌کند. هنگامی که بافت به همراه شبکه‌ای عروق تعبیه شده چاپ شد باید بلافاصله تحت جریان پرفیوژن قرار گیرد. در جدیدترین کار انجام شده Forgacs و همکارانش طی یک تلاش موفقیت‌آمیز توانستند ساختار عرقی شاخه‌دار را توسط چاپ توده‌های سلولی فیبروبلاست پوست انسان ایجاد کنند (شکل۶) [۴۳]. پس می‌توان نتیجه گرفت که چاپ ساختارهای لوله‌ای مانند رگ‌ها می‌تواند آغاز خوبی برای اثبات عملی بودن این فناوری باشد [۴۲].

کابرد محصولات به دست آمده از چاپ زیستی

با توجه به اینکه محصول سه بعدی به دست آمده مهندسی شده تحت فرایند چاپ زیستی شباهت بیشتری با بافت‌های طبیعی بدن دارد، کاربردهای آن نسبت به سایر محصولات بدست آمده از مهندسی بافت بیشتر است. چندین کاربرد عملی عمده برای فناوری چاپ زیستی وجود دارد. ایجاد بافت‌های مناسب دو بعدی در آزمون‌های برون‌تن، می‌تواند ابزاری را برای مطالعات سلولی و بررسی‌های دارویی فراهم سازد؛ از طرفی سبب کاهش هزینه‌ها می‌گردد. همچنین مدل‌های بافتی چاپ شده می‌تواند از سلول‌های خود فرد گرفته شود. ساخت بافت‌های سه بعدی با این فناوری می‌تواند مشکل پیوند اعضا را در حالت ایده‌آل حل نماید و انتظار بیماران را برای درخواست عضو کوتاه نماید [۱۸]. در حالت بسیار ایده‌آل، پس از چاپ بافت‌ها، اگر رویای ساخت اندام‌های پیچیده انسان توسط این شیوه محقق شود، می‌تواند مزایای کوتاه مدت زیر را به دنبال داشته باشد:

1- Biomatrice
2- Intermediate

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]



شکل ۶- چاپ یک ساختار یک رگ چاپ شده با شاخه‌های عروقی با استفاده از کنار هم قرار دادن توده‌های سلولی فیبروبلاست (راست) و تشکیل موفق ساختار رگ پیوسته پس از شش روز (چپ) قطر داخلی نقاط اشاره شده در حدود ۹ mm /۰-۱/۲ است [۴۳]

تولید و باززایی و جایگزینی بافت‌ها

کمبود اعضا در پیوند عضو می‌تواند مهم‌ترین دلیل عملی جهت توسعه مهندسی بافت باشد. پیشرفت‌های اخیر بر پایه سلول‌های بنیادی، مهندسی بافت را به سمت پزشکی باز آراینده[1] سوق داد. پزشکی احیا کننده درمان بیماری‌ها را توسط ژن درمانی، انتقال سلول، یا دیگر روش‌های کم تهاجم دیگر که از جایگزینی تمام یک عضو اجتناب می‌کند، هدایت کرده است. هر چند پزشکی احیا کننده، تنها می‌تواند در مراحل ابتدایی بیماری پاسخ‌گو باشد. ساخت ارگان از سلول‌های خود بیمار راهکاری بسیار امیدوار کننده است که مشکل کمبود اعضارا حل خواهد نمود.

درمان‌های اختصاصی

تست داروها احتمالاً یکی از پر مزیت‌ترین استفاده فوری از اعضای چاپ شده است. وقتی اعضا چاپ شده انسان ساخته شود، می‌تواند به راحتی در پایش و آزمون، بدون هیچ مشکل اخلاقی- که درمورد تست داروها بر روی انسان‌های زنده مطرح است – مورد استفاده قرار گیرد. در حال حاضر از بیوپسی (نمونه‌برداری) بیماران برای تست داروها استفاده می‌شود. با استفاده از فناوری چاپ زیستی می‌توان مدل‌های بافتی سه بعدی را ایجاد کرد تا جایگزین بافت بیمار شود و این روش می‌تواند نسبت به تست‌های حیوانی نیز بسیار مفیدتر و دقیق‌تر باشد و از طرفی سبب کاهش هزینه‌ها می‌گردد [۱۸]. همچنین اعضای چاپ شده نسبت به کشت سلول‌ها در دو بعد، ساختارهای پیچیده‌تری را نتیجه می‌دهند که بسیار کاراتر خواهد بود.

مصارف آرایشی

زیباسازی و پروش اندام، یک صنعت در حال رشد است و با افزایش سن جمعیت در حال رشد، افزایش خواهد یافت. چاپ ارگان ابزاری توانمند برای اصلاح و دوباره‌سازی بدن انسان خواهد بود. پیش‌گویی اینکه روزی تغییر بدن مانند تغییر لباس امری روتین خواهد شد، دور از انتظار نیست [۱۳].

تعیین بیان ژن‌ها و عملکرد آنها در بافت‌های هدف

جمع‌بندی وچالش‌های آینده

چالش‌های پیش رو برای فرآیند مهندسی بافت شامل یافتن بهترین ترکیب سلول‌ها، عوامل رشد، شرایط کشت و زیست مواد برای مشکلات بالینی می‌باشد. بسیاری از زیست مواد استفاده شده در مهندسی بافت در ساختار و ترکیبشان از خواص فیزیولوژیک و طبیعی بافت سلول‌های مشخص

1- Regenerative Medicine

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

پیروی می‌کنند. این جنبه‌ها زیست تقلیدی[1] نامیده شده و توسط روش های نانو بیوتکنولوژی میسر می‌شوند [۶].

با تلاش‌هایی که تاکنون صورت گرفته است و همچنین نتایج درخشان به دست آمده در مدتی کوتاه، می‌توان امیدوار بود که پیشرفت در این زمینه بتواند به طور شاخصی ما را به اهداف نهایی مهندسی بافت نزدیک سازد به طوری که بتوان اندام‌های جایگزین اعضای بدن را با نهایت تشابه به بافت اصلی در محیط برون تن ساخت و به بدن منتقل کرد. چاپ اعضا نه تنها می‌تواند در محیط برون‌تن انجام شود، بلکه با طراحی ابزارهای کلینیکی خاص می‌توان در محیط درون‌تن نیز این فرایند را انجام داد و در واقع جراحی را بر پایه چاپ زیستی انجام داد به این ترتیب شیوه‌ای از جراحی نوین را بر پایه چاپ زیستی درون تن ایجاد نمود [۲۲] و در نهایت رویای ساخت زیستی رباتیک در محل[2] ضایعه و آسیب می‌تواند جراحی را متحول کند [۱۸].

چاپ اعضا نیازی به سلول‌های بنیادی ندارد به طوری که هم می‌توان از سلول‌های بنیادی استفاده نمود و هم از سلول‌های بالغ. فناوری چاپ اعضا نیاز به انتظار ۱۸ ساله برای رسیدن به بلوغ کامل را حذف خواهد نمود: به لحاظ تئوری یک انسان کامل را می‌توان در طول چند هفته ساخت. مغز انسان را می‌توان با بیوچیپ‌ها جایگزین نمود [۱۳].

دانشمندان اخیراً نشان داده‌اند که چاپ زیستی اعضای بدن یا ساختن لایه به لایه بافت‌های بیولوژیک با کمک طراحی رایانه‌ای و چاپ‌گرهای زیستی یک فناوری قابل انجام است. اگرچه این فناوری بین رشته‌ای در حال حاضر در ابتدای راه خود قرار دارد ولی با شتاب فراوانی رو به رشد می‌باشد.

چشم‌انداز آینده فناوری چاپ زیستی، ساخت بافت‌ها واندام‌های پیچیده دارای شاخه‌های عروقی مانند کلیه، قلب، کبد و ... می‌باشد که برای نیل به این هدف باید گام‌های اولیه با ساخت بافت‌های ساده‌تر در ابعاد کوچک‌تر برداشته شود. با توجه به این نظریه که اکثر بافت‌های بدن را می‌توان از سرهم کردن ساختارهای لایه‌ای به دست آورد اولین قدم‌ها در مهندسی بافت به روش چاپ زیستی ایجاد ساختارهای ساده با روش ساخت لایه به لایه است. ساده‌ترین هندسه مورد تحقیق تا کنون ساختارهای صفحه‌ای (مانند پوست) و یا لوله‌های توخالی (مانند رگ) می‌باشد [۳۰].

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از جناب آقای دکتر باقر لاریجانی، جناب آقای دکتر شهریار حجتی امامی و همچنین جناب آقای دکتر علی محمد شریفی کمال تشکر و قدردانی را دارند.

1- Biomimetic
2- In Situ Robotic Biomanufacturing

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

ماخذ

1. Niklason, LE. "Prospects for Organ and Tissue Replacement." *JAMA* 2001; 285(5): 573-76.
2. Lalan S. Tissue Engineering and Its Potential Impact on Surgery." *World J Sur* 2001; 25: 1458–66.
3. Bonassar LJ, Vacanti CA. Tissue Engineering: The First Decade and Beyond. *J Cell Biochem Supp* 1998; 30/31: 297–303.
4. Fuchs JR. Tissue Engineering: A 21st Century Solution to Surgical Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (2): 577–91.
5. Tsang VL, Bhatia SN. Three-Dimensional Tissue Fabrication. *Adv Drug Del* Rev 2004; 56: 1635-45.
6. Eisenbarth E. Biomaterials for Tissue Engineering. *Adv Eng Mat* 2007; 9(12): 1051-60.
7. Roda A. Protein Microdeposition Using a Conventional Ink-jet Printer. *Biotechniques* 2004; 28: 492–6.
8. Blitterswijk C, Thomsen P, Hubbell J, Cancedda R, Bruijn JD, Lindahl A, Sohier J, Williams DF. Tissue Engineering, 1nd edition. *Canada. Academic Press*; 2008.
9. Sun W, Lal P. Recent Development on Computer Aided Tissue Engineering – A Review. *Comput Methods Programs Biomed* 2000; 67: 85–103.
10. Yeong WY. Rapid Prototyping in Tissue Engineering: Challenges and Potential. *Trends Biotechnol* 2004; 22: 643-50.
11. Hutmacher WD, Sittinger M, Risbud MV. Scaffold-Based Tissue Engineering: Rationale for Computer-Aided Design and Solid Free-Form Fabrication Systems. *Trends Biotechnol* 2004; 22 (7): 354-62.
12. Ingber DE. Tissue Engineering and Developmental Biology: Going Biomimetic. *Tissue Eng* 2006; 12(12): 3265-83.
13. Mironov V. Beyond Cloning: Toward Human Printing. *The Futurist* 2003; 37(3): 34-6.
14. Nakamura M, Kobayashi A, Tagagi F, Watanabe A. Biocompatible Inkjet Printing Technique for Designed Seeding of Individual Living Cells. *Tissue Eng* 2005; 11 (12): 1658-66.
15. Mironov V, Markwald R, Orgacs GF. Organ Printing: Self Assembling Cell Aggregate as Cellular Aggregate Bioink. Tissue Engineering: *Science & Medicine* 2003; 9(2): 69-71.
16. Marga F, Neagu A, Kosztin I, Forgacs, G. Developmental Biology and Tissue Engineering. *Birth Defects* Res 2007; 81: 320–8.
17. Neagu A. Role of Physical Mechanisms in Biological Self-Organization. *Phys Rev Lett* 2005; 95: 1-4.
18. Mironov V, Kasyanov V, Markwald R. Bioprinting: Directed Self Assembly. *Chem Eng Prog* 2007; 103(12): 12-7.
19. Boland T, Mironov V, Gutowoska A, Roth EA. Cell and Organ Printing 2: Fusion of Cell Aggregates in Three-Dimensional Gels. *The Anatomical Record Part* A, 2003; 272A: 497–502.
20. Baroli B. Hydrogels for Tissue Engineering and Delivery of Tissue-Inducing Substances. *J Pharma Sci* 2007; 96(9): 2197-223.
21. Shu XZ. Synthesis and Evaluation of Injectable, In Situ Crosslinkable Synthetic Extracellular Matrices for Tissue Engineering. *J Biomed Materials Res* 2006: 902-12.
22. Mironov V. Bioprinting: A Beginning. *Tissue Eng* 2006; 12 (4): 631-4.
23. Klebe RJ. A Method for Micropositioning Cells and the Construction of 3-Dimensional and 3-Dimensional Synthetic Tissues. *Exp Cell Res* 1988; 179: 362–73.
24. Newman JD. Ink-jet printing for the Fabrication of Amperometric Glucose Biosensors. *Anal Chim Acta* 1992; 262(1): 13–17
25. Xu T, Petridou S, Lee EH, Roth EA, Vyavahare NR, Hickman J, et al. Construction of High-Density Bacterial Colony Arrays and Patterns by the Ink-jet Method. *Biotechnol Bioeng* 2004; 85(1): 29–33.
26. Roth EA, Xu T, Das M, Gregory C, Hickman JJ, Boland T. Inkjet Printing for High-Throughput Cell Patterning. *Biomaterials* 2004; 25(17): 3707–15.
27. Wilson WC, Boland T. Cell and Organ Printing 1: Protein and Cell Printers. *The Anatomical Record Part A* 2003; 272A: 491–6.
28. Jakab K, Neagu A, Mionov V, Forgac G. Organ Printing: Fiction or Science. *Biorheology* 2004; 41: 371–5.
29. Jakab K, Norrote C, Damon B, Neagu A, Bechsh CL, Mironov V. Tissue Engineering by Self-Assembly of Cells Printed into Topologically Defined Structures. *Tissue Eng Part A* 2008; 14 (3): 413-21.
30. Jakab K, Damon B, Neagu A, Kachurin A, Forgacs G. Three-Dimensional Tissue Constructs Built by Bioprinting. *Biorheology* 2006; 43: 509-13.
31. Boland T, Tao X, Damon BJ, Manley B, Kesari P. Drop–on-demand printing of cells and materials for design tissue constracts. *Mat Sci Eng* 2007; 27: 372-6.
32. Xu T, Gregory CA, Molnar P, Cui X, Jalota S, Bhaduri SB, et al. Viability and Electrophysiology of Neural Cell Structures Generated By the Inkjet Printing Method. *Biomaterials* 2006; 27: 3580-8.
33. Mironov V. Toward Human Organ Printing: Charleston Bioprinting Symposium *ASAIO J* 2006; e27-e30.
34. Guillemot F, Mironov V, Nakamura M. Bioprinting is coming of age: report from the International Conference on Bioprinting and Biofabrication in Bordeaux (3B'09). *Biofabrication* 2010; 2:1-7.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]

35. Saunders RE, Gough JE, Derby B. Delivery of human fibroblast cells by piezoelectric drop-on-demand inkjet printing. *Biomaterials* 2008; 29: 193–203.
36. Khalil S, Nam J, Sun W. Multi-nozzle Deposition for Construction of 3D Biopolymer Tissue Scaffolds. *Rapid Prototyping J* 2005: 9–17.
37. Federovich NE, Alblas J, Dewijn JR, Hennink WE. Review: Hydrogels as Extracellular Matrices for Skeletal Tissue Engineering: State-of-the-Art and Novel Application in Organ Printing. *Tissue Eng* 2007; 13(8): 1905-25.
38. Klouda L. Thermoresponsive Hydrogels in Biomedical Applications. *Europ J Pharma Biopharm* 2008; 68: 34–45.
39. Jeong B, Kim SW, Bae YH. Thermosensitive Sol–Gel Reversible Hydrogels. *Adv Drug Del Rev* 2002; 54: 37–51.
40. Garie´py ER, Leroux JC. In Situ-Forming Hydrogels—Review of Temperature-Sensitive Systems. *Europ J Pharma Biopharma* 2004; 58:409–26.
41. Nakamura M, Iwanaga S, Henmi C, Arai K, Nishiyama Y. Biomatrices and biomaterials for future developments of bioprinting and biofabrication. *Biofabrication* 2010; 2:1-6.
42. Seal BL, Otero TC. Polymeric Biomaterial for Tissue and Organ Regeneration. *Material Sci Eng* 2005; R 34:147-230.
43. Cui1 X, Boland T. Human Microvasculature Fabrication Using Thermal Inkjet Technology. *Biomaterials* 2009; 30: 6221–7.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2026-05-15]