مهندسی بافت

سیده نگار زمانی
دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه تهران

مقدمه

امروزه با پیشرفت علم زیست‌شناسی شاهد رویش علوم جدیدی هستیم که از آن مشتق شده‌اند و در جهت ارتقای علوم پزشکی به‌کارگرفته می‌شوند. مهندسی بافت یکی از این علوم نوین است که یکی از شاخه‌های آن گرایش مهندسی پزشکی، (بیومتریال) است.

مهندسی بافت حیطه‌ای چندرشته‌ای از علوم سلولی، مهندسی مواد و بیوشیمی و اصول و کاربردهای روش‌های مهندسی و علوم زیستی به‌منظور شناخت بنیادی رابطهٔ بین ساختار و عملکرد در بافت‌های طبیعی و بیمار است. به‌عنوان تعریفی از مهندسی بافت، می‌توان گفت که این حیطهٔ بین رشته‌ای با استفاده از روش‌های مهندسی زیست‌شناسی و مونتاژ جانشین‌های زیستی عملکرد بافت‌های آسیب دیده و بیمار را بازسازی، حفظ و یا بهبود خواهد بخشید و راه‌حلی مناسب برای مقابله با چالش‌هایی همچون کمبود اندام، لزوم سرکوب ایمنی مادام‌العمر و عوارض جدی حاصل از پیوند اعضاست. بنابراین، مهندسی بافت را می‌توان به‌عنوان یک رویکرد که به سرعت درحال گسترش است، جزء اصلی پزشکی بازساختی دانست.

کلیدواژه‌ها: مهندسی بافت، سلول‌های بنیادی.

تاریخچه

از دهۀ ۶۰ میلادی پلی‌مرهای قابل جذب و تخریب‌پذیر برای انتقال دارو و هورمون به‌کار می‌رفت؛ به‌طور مثال، پلی‌مر پلی‌آنهیدرید در ابتدا به‌صورت میکروسفر یا ریزکره به‌عنوان حامل به‌کار برده می‌شد. پس ازآن در دهۀ ۷۰ به‌عنوان کاشت[1] برای کنترل رهاسازی هورمون به‌ویژه هورمون‌های پیشگیری از بارداری به‌کار برده شد.

امروزه نیز از داربست‌ها به‌عنوان وسیله‌ای برای رساندن دارو به مقصد[2] استفاده می‌شود. برای اولین بار، الکسی کارل در سال ۱۹۰۰ دربارۀ مهندسی بافت سخن گفت. او به همراه لیندربرگ در نیویورک با هدف نگه‌داری بافت‌های جدید در شرایط آزمایشگاهی (برون‌تن) برای جایگزینی در شرایط بدن موجود زنده (درون‌تن) آزمایش‌هایی شروع کرد. پس از آن اقدامات زیادی صورت گرفت، تا اینکه در سال ۱۹۸۰ پوست مصنوعی روی بیماری آزمایش شد.

اصطلاح مهندسی بافت به شکل امروزی در سال ۱۹۸۵ توسط فونگ[3] مطرح شد و از سال ۱۹۸۷، پس از جلسۀ بنیاد ملی علوم[4] سرمایه‌گذاری روی مهندسی بافت آغاز شد.

استفاده از داربست‌ها برای کاشت سلول‌ها در سال ۱۹۹۰ توسط ناتون و همکاران انجام شد. این عمل که برای او حق انحصاری محسوب شد، شامل کاشت خارج بدنی سلول‌ها روی پلی‌مر پلی‌گلیکولیک اسید بود؛ بدین‌ترتیب، سلول‌های پوست، کبد، پانکراس، مغز استخوان، استئوبلاست و کندروبلاست برای کشت سه‌بعدی در این سیستم به‌کار برده شد.

روش کار و اساس مهندسی بافت

گام نخست: شناخت بافت

بدن انسان دارای ساختاری سلسله مراتبی است و در پایین‌ترین سطح از واحدهای زنده و مستقلی به نام سلول ساخته شده است، سلول‌ها بافت‌ها را تشکیل می‌دهند، مجموع چند بافت یک اندام را می‌سازد و نهایتاً چند اندام یک دستگاه را به‌وجود می‌آورند و بدن مجموعه‌ای از این دستگاه‌هاست. اما هر بافت از بدن، خود دارای زیر واحدهایی است و از چندین سطح تشکیل شده است که از مقیاس ماکروسکوپیک (محدودۀ سانتی‌متری) آغاز می‌شود و تا میکروسکوپیک (محدودۀ نانومتری) ادامه می‌یابد. کوچک‌ترین سطحی که عملکرد اساسی بافت از آن ناشی می‌شود را زیر واحد عملکردی[5] گویند که معمولاً در مقیاس حدوداً ۱۰۰ میکرومتر است، در حالی‌که سلول‌های مختلف اندازه‌ای در حدود ۱۰ میکرومتر دارند. بنابراین، سلول‌ها در ریزمحیطی[6] قرار گرفته‌اند که در مقیاس کوچک‌تر از آن عملکرد بافت مشاهده نمی‌شود و اگر بخواهیم شرایط محیط زندگی سلول در بدن را بشناسیم باید درک صحیحی از این زیستگاه[7] سلول پیدا کنیم و این تمام مفهوم مهندسی بافت است؛ «تقلید کردن ریزمحیط طبیعی سلول با تمام پیچیدگی‌هایش توسط تکنیک‌های مهندسی».

ریزمحیط یا همان محل زندگی سلول، محیطی شلوغ و پر رفت و آمد، با رمز و رازهایی است که هنوز بسیاری از آن‌ها شناخته نشده‌اند. در این میان دو عامل مهم بیشتر از همه شناخته شده‌اند و توجه عمدۀ محققان را به خود جلب کرده‌اند. یکی از این دو، بستری است که سلول روی آن قرار دارد، چسبیده و پهن شده است، این بستر را ماتریس برون سلول[8] یا به‌طور مخفف ECM می‌نامند که به‌طور عمده از پروتئین‌ها، پروتئوگلایکان‌ها و پلی‌ساکاریدها ساخته شده است. دومین عاملی که در تعیین بسیاری از رفتارهای حیاتی سلول نقش دارد، زیست‌مولکول‌های فعالی هستند که در محیط زیستی اطراف سلول به حالت محلول وجود دارند، سیگنال‌هایی به مرکز فرماندهی سلول (هسته) ارسال می‌دارند و از این طریق رفتار سلول را تحت کنترل دارند. این زیست‌مولکول‌ها شامل پروتئین‌های کوچکی چون فاکتورهای رشد و سایتوکان‌ها، استروئیدها و هورمون‌ها هستند که از این میان، فاکتورهای رشد[9] از همه مهم‌ترند و عمدۀ تحقیقات بر آن‌ها متمرکز شده است. پس تا اینجا دانستیم که دو عنصر اساسی و نام آشنا در ریزمحیط سلول، ECM و فاکتورهای رشد هستند و بنابراین، برای تقلید ریز محیط باید این دو عنصر را به خوبی شناخته و سعی در شبیه‌سازی آن‌ها برای سلول کنیم.

داربست‌ها

اولین قدم در مهندسی بافت آن است که بستری مشابه با ECM طبیعی سلول بسازیم که سلول روی آن احساس آرامش کند، آن را بیگانه نداند و احساس

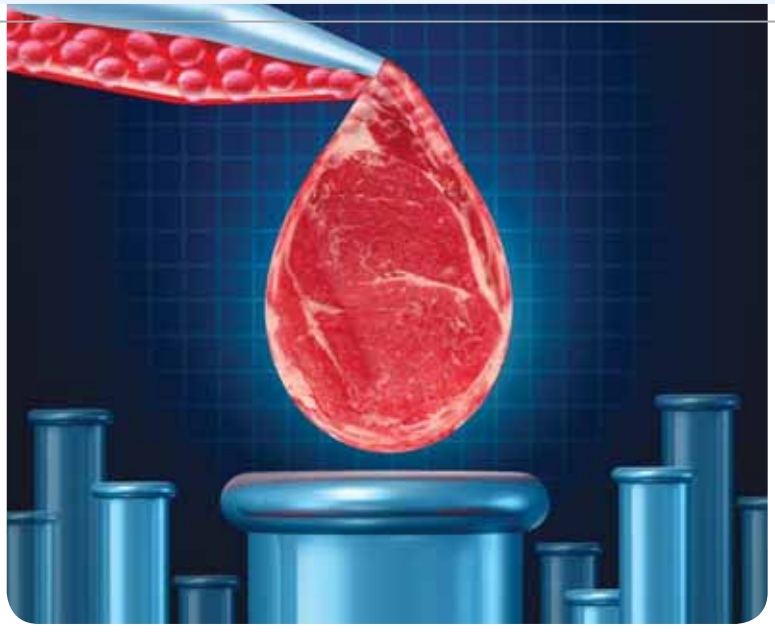
مهندسی بافت حیطه‌ای چندرشته‌ای از علوم سلولی، مهندسی مواد و بیوشیمی و اصول و کاربردهای روش‌های مهندسی و علوم زیستی به منظور شناخت بنیادی رابطۀ بین ساختار و عملکرد در بافت‌های طبیعی و بیمار است

کند دقیقاً روی همان بستر طبیعی خود قرار گرفته است. در واقع باید سلول را فریب دهیم تا پاسخ منفی نشان ندهد و فعالیت طبیعی خود را به درستی انجام دهد. پس اولین نکته‌ای که در ساختن بستر باید رعایت کنیم آن است که جنس مادهٔ سازنده آن کاملاً زیست سازگار[10] باشد و برای سلول سمی نباشد. ماده‌ای که چنین خصوصیتی داشته باشد، زیست‌ماده (بیوماتریال) نامیده می‌شود.

نکته مهم دیگر این است که بستری که ما برای سلول می‌سازیم باید سازه‌ای سه‌بعدی و متخلخل باشد و حفرات آن کاملاً بهم پیوسته[11] باشند. به عبارت دیگر، یک فوم سلول باز باشد. علت وجود چنین تخلخلی آن است که سلول‌ها بتوانند درون بستر رفت و آمد (مهاجرت) کنند و نیز امکان رسیدن مواد غذایی به درون بستر و دفع مواد زائد از آن وجود داشته باشد. این سازه را می‌توان به داربست ساختمانی و سلول‌ها را می‌توان به آجرها تشبیه کرد. همان طور که برای بنای ساختمان لازم است ابتدا اسکلتی سه بعدی ساخته شود و سپس آجرها در آن‌جاسازی شوند، برای ساخت یک بافت نیز لازم است سلول‌ها درون فضایی سه بعدی و متخلخل که «داربست»[12] نامیده می‌شود، جاسازی شوند. نکتهٔ قابل توجه آن است که این سازه کاملاً موقتی است و قرار نیست که جزئی از بافت نهایی باشد؛ بلکه تنها در نقش ابزاری است که به سلول‌ها این امکان را می‌دهد که با قرار گرفتن در شرایط فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی مناسب، ECM طبیعی خود را در فضایی سه بعدی سنتز کنند و بافت مورد نظر را به تدریج بسازند. بنابراین، مادهٔ سازندهٔ داربست باید علاوه بر زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیر[13] هم باشد تا به مرور زمان، هم‌زمان با شکل‌گیری بافت جدید و با سرعتی هماهنگ با آن تخریب شود. در مجموع می‌توان داربست را یک «ECM مصنوعی» دانست که به سلول این امکان را می‌دهد که ECM طبیعی خود را بسازد. داربست‌ها می‌توانند طبیعی و یا مصنوعی باشند. داربست‌های مصنوعی را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های مهندسی مواد (به‌خصوص مهندسی پلیمر) به اشکال مختلف تهیه کرد. داربست‌های طبیعی نیز با خارج ساختن سلول‌های یک بافت طبیعی[14] و باقی گذاشتن یک ساختار غنی از پروتئین و عاری از سلول[15] قابل تهیه‌اند.

البته باید توجه داشت که یک داربست ایده‌آل، چیزی فراتر از یک سازهٔ بی‌خطر برای سلول است؛ یعنی علاوه بر آنکه اثر سمی برای سلول ندارد و سلول را در فضایی سه بعدی نگهداری می‌کند و به حفظ پایداری مکانیکی بافت جدید در مراحل اولیه شکل‌گیری آن کمک می‌کند، نقش فعال و مؤثر در تعیین رفتار سلول نیز دارد و به سلول کمک می‌کند تا فعالیت خود را به نحو بهتری انجام دهد. به عبارت دیگر، داربست ایده‌آل، علاوه بر نقش ساختاری، نقش زیستی نیز دارد و به اصطلاح زیست فعال[16] است. بنابراین، برای تقلید بهتر ECM، باید در حد امکان اصلاحاتی روی داربست اعمال کرد تا بتواند در سازوکارهای زیستی شرکت و سیگنال‌های لازم را به سلول القا کند.

ریزمحیط یا همان محل زندگی سلول، محیطی شلوغ و پر رفت و آمد، با رمز و رازهایی است که هنوز بسیاری از آن‌ها شناخته نشده‌اند



پس از ساخت داربست به شکل مورد نیاز، سلول‌های مربوط به بافت هدف (مثلاً فیبروبلاست برای پوست) به تعداد کافی روی آن کشت داده می‌شوند. کشت سلول در یک محیط کشت انجام می‌گیرد که حاوی مواد مغذی لازم برای رشد و حیات سلول است، حضور فاکتورهای رشد در محیط کشت برای دریافت یک پاسخ مناسب از سلول‌ها و کمک به رشد آن‌ها ضروری است. پس از گذشت زمان کافی، سلول‌ها در تمام فضای داربست جاسازی می‌شوند و یک سازهٔ سه‌بعدی محتوی سلول به دست می‌آید که آمادهٔ ورود به بدن است. سلول توسط جراح در ناحیه‌ای از بدن که دچار ضایعه شده است کاشته می‌شود و فضای آسیب‌دیده را پر می‌کند. با رگزایی[17] و نفوذ مویرگ‌های اطراف به داخل داربست، مواد غذایی و اکسیژن به سلول‌ها رسانده و مواد زائد حاصل از متابولیسم آن‌ها دفع می‌شود و به این ترتیب با گذشت زمان سلول‌ها شروع به سنتز ECM طبیعی خود و ساخت بافت جدید می‌کنند و داربست نیز همزمان با تشکیل بافت جدید به مرور زمان تخریب می‌شود، تا اینکه با شکل‌گیری کامل بافت، به کلی از بین می‌رود. در نهایت بافت جدید با بافت طبیعی مجاور خود در هم آمیخته و کاملاً یکپارچه می‌شود.

با توجه به مطالب عنوان شده می‌توان نتیجه گرفت که مهندسی بافت از سه بخش عمده و مهم تشکیل شده است: سلول، داربست و سیگنال‌های بیولوژیک. مهم‌ترین بخش‌ها سلول است و دو بخش دیگر به‌عنوان بازوهای کمکی، سلول را در تولید بافت یاری می‌کنند

این حوزهٔ نوین محدودیت‌ها و چالش‌هایی نیز دارد که از آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- طراحی شبکهٔ مویرگی مناسب و کارآمد برای مبادلهٔ گازها و تغذیه و حذف ضایعات در سازه‌ها و بافت‌های تولیدی
- کنترل محیط کشت مناسب برای هر سلول با توجه به اختصاصی بودن محیط کشت هر سلول و چالش تولید سیستم‌های چند لایه
- عدم دسترسی به منابع سلولی کافی

از میان مسائل مطرح شده با توجه به اهمیت مبحث سلول‌های بنیادی به بررسی موضوع آخر می‌پردازیم برای ساخت هر بافتی از بدن به تعداد نسبتاً زیادی از سلول‌های اختصاصی آن بافت نیاز است.

در حالی که می‌دانیم سلول‌های جداشده از بافت بالغ[18] توانایی تکثیر به مقدار کافی و مورد انتظار ما را ندارند و دسترسی به سلول‌های بدن با قابلیت تکثیر فراوان امری ضروری در این فرآیند است؛ لذا، از سلول‌های بنیادی کمک می‌گیریم.

این سلول‌ها به‌علت خصوصیات خاصی همچون خودنوزایی[19] یعنی توان زایش و تکثیر فراوان سلول‌های مشابه خود و تمایز، یعنی قابلیت تبدیل به انواع سلول‌های سازنده بافت‌های بدن انسان ؛ گزینهٔ بسیار مناسبی برای رفع این چالش هستند.

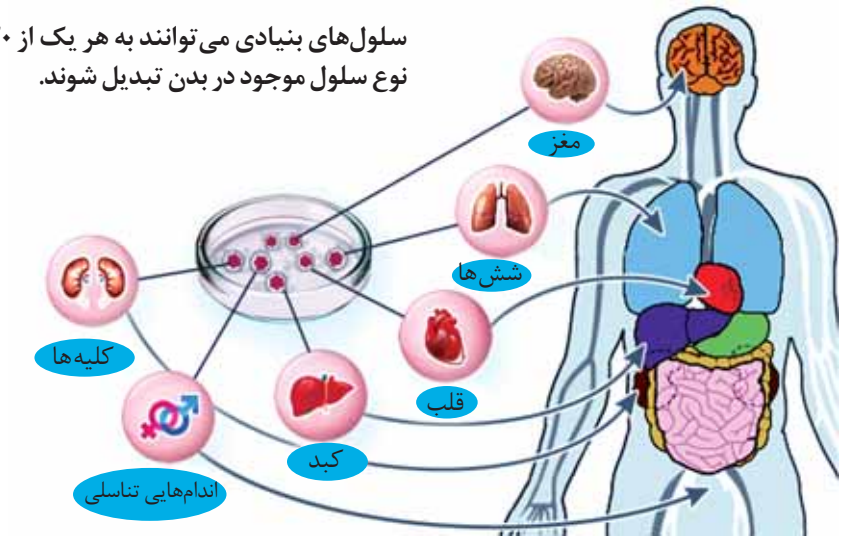
می‌توان گفت که سلول‌های بنیادی کاملاً هوشمندند و انواع مختلفی از سیگنال‌های محیط را دریافت و به چهار روش مختلف پاسخ می‌دهند:

۱. خودنوزایی
۲. تمایز
۳. عدم تغییر وضعیت
۴. مرگ

اولین نکته‌ای که در ساختن بستر باید رعایت کنیم آن است که جنس مادهٔ سازنده آن کاملاً زیست‌سازگار باشد و برای سلول سمی نباشد

اگرچه پیشرفت‌های زیادی در زمینهٔ مهندسی بافت انجام شده است اما تلاش بیشتر برای جایگزینی اندام و بافت ضروری است

سلول‌های بنیادی می‌توانند به هر یک از ۲۲۰ نوع سلول موجود در بدن تبدیل شوند.



با توجه به رفتار سلول‌های بنیادی طبق آنچه در علم مهندسی سلول‌های بنیادی وجود دارد، می‌توان با شناخت و کنترل عوامل مؤثر بر پاسخ این سلول‌ها آن‌ها را در مسیر دلخواه و برای تولید سلول‌های هدف مورد نظر هدایت و مسئلهٔ کمبود سلول را حل کرد.

پروژهٔ موش گوش بر پشت (نماد مهندسی بافت)

در آگوست ۱۹۹۷ دکتر چالرز وکانتی که هم‌اکنون مدیر گروه مهندسی بافت و ساخت اندام‌های مصنوعی در بیمارستان ماساچوست بوستون است، داربستی به شکل گوش انسان ساخت، سلول‌های غضروف (کندروسیت) گاو را روی آن کشت داد و سپس آن را به یک موش آزمایشگاهی پیوند زد. پیوند موفقیت‌آمیز بود، به‌طوری که پس از مدتی گوش با بافت اطرافش یکپارچه شد و هیچ اثری از پس زدن مشاهده نشد. البته این گوش هرگز به انسان پیوند زده نشد، زیرا از سلول‌های غضروف گاو تهیه شده بود و پیش‌بینی می‌شد که توسط سیستم ایمنی انسان شناسایی و رد شود.

سال‌ها بعد فردی با نوعی بیماری نادر به‌نام سندرم‌لهستان به دنیا آمد که مانع شکل‌گیری استخوان در نیمهٔ چپ قفسهٔ سینه‌اش می‌شد. از این‌رو اندام‌های نیمه چپ بدن او نظیر شش و قلب با قفسهٔ سینه محافظت نمی‌شدند؛ دکتر وکانتی و برادرش از فناوری مشابه در تجربهٔ موشِ گوش برپشت برای ایجاد غضروف دنده‌ها در نجات جان این کودک استفاده کردند. پس از گذشت یک سال قفسهٔ سینه او با ظاهر طبیعی حاصل شد و همراه سن رشد کرد.

در آینده

اگرچه پیشرفت‌های زیادی در زمینهٔ مهندسی بافت انجام شده است اما تلاش بیشتر برای جایگزینی اندام و بافت ضروری است.

منابع سلولی بهینه، طراحی داربست‌ها و بیوراکتورهای برون‌تن برای ایجاد بافت‌ها و اندام عروقی هنوز هم به نتیجه نرسیده و نیاز به ادامه پژوهش‌ها و تحقیقات دارند. در مورد طراحی بافت و اندام اختلاف نظرهای بسیاری از نظر اخلاقی، حقوقی و اجتماعی مطرح است . بنابراین، توجه به آن‌ها در ادامه و توسعه این موضوع حائز اهمیت است.

بسیاری از مسائل فنی هم اکنون پاسخ مناسبی ندارند و نیازمند همکاری بین رشته‌ای جراحان، مهندسان، شیمی‌دانان و متخصصان زیست‌شناسی هستند.

بزرگ‌ترین آرزوی پژوهشگران این حیطه ساخت اندام‌هاست که از چندین نوع بافت و سلول تشکیل شده‌اند. اگرچه با توجه به پیچیدگی اندام‌ها تا رسیدن به این مرحله فاصله زیادی در پیش است.

اما انتظار داریم در آینده‌ای نه چندان دور، روزی برسد که امکان ساخت همهٔ اندام‌ها فراهم شود، آن‌گاه فروشگاه‌های اندام‌های بدن انسان افتتاح خواهد شد و بیماران برای جایگزینی بافت‌ها و اندام‌های از دست رفتهٔ خود به آن‌ها مراجعه و با ارائه اطلاعات زیستی و ژنتیک خود اندام مورد نظر را دریافت می‌کنند. آنچه واضح است، آیندهٔ روشن این رشته و جایگاه ویژهٔ آن در میان برترین شغل‌های آینده است. این پیش‌بینی در سال ۲۰۰۰ در گزارش مجلهٔ تایم به چاپ رسید. در این گزارش ۱۰ شغل به‌عنوان برترین شغل‌های ۵۰ سال آینده معرفی شدند که مهندسی بافت در صدر این فهرست قرار دارد.

در آینده‌ای نه چندان دور، روزی فراخواهد رسید که امکان ساخت همهٔ اندام‌ها فراهم خواهد شد

پی‌نوشت‌ها

1. implant 2. Drug Delivery Vehicle 3. Fung
4. NSF: National Science Foundation
5. functional subunit 6. microenvironment 7. niche
8. extracellular matrix 9. growth factors
10. biocompatible 11. interconnected
12. scaffold 13. biodegradable 14. decellularization
15. acellular tissue 16. bioactive 17. vascularization
18. somatic cells 19. self-renwal

منابع

• آشنایی با مفاهیم پایه در مهندسی بافت- گروه مهندسی سلول- پژوهشگاه رویان
• مجله علمی ـ پژوهشی علوم تشریح ایران، سال نهم
• Lucas P, Laurencin C, Syftestad G, Domb A, Goldberg V, Caplan A, et al. Ectopic induction of cartilage and bone by water-soluble proteins from bovine bone using a polyanhydride delivery vehicle. J Biom Mat Res 1990; 24: 901-11.
• Tissue Engineering: The Future of Stem Cells- K.M. Kim and G.R.D. Evans
• Langer R. A New Approach to Drug Delivery. Tech Rev 1981; 83: 26-34.
• Dutta RC, Dutta AK. Cell-interactive 3Dscaffold; advances and applications. Biotechnol Adv 2009; 4: 334-9.
• Cheung H, Lau K, Lu T, Hui D. A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development. Composites B: Eng 2007; 3: 291-300.