

## مروری بر مهندسی بافت قلب

امین بابایی\* | دانشجوی کارشناسی مهندسی پزشکی، مؤسسه آموزش عالی آپادانا، شیراز، ایران.

### چکیده

مهندسی بافت، علمی است که با هدف ایجاد جایگزین‌های زیستی که امکان بازیابی، حفظ و بهبود عملکرد بافت صدمه‌دیده را داشته باشند، در ارتباط است. اجزای اصلی در مهندسی بافت داربست، سلول‌ها و فاکتورهای رشد هستند. بیوری‌اکتورها نیز، جزء ارکان مهندسی بافت محسوب می‌شوند. داربست یک ساختار سه‌بعدی است، که به‌عنوان چهارچوبی برای هدایت سلول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و جایگزینی برای ماتریکس خارج‌سلولی محسوب می‌شود. سلول‌ها به درون داربست نفوذ کرده و با توجه به سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی که در محیط اطراف آنها قرار دارد، شروع به رشد، تمایز، تکثیر و مهاجرت می‌کنند و در صورت مساعدبودن شرایط محیطی، ماتریکس خارج‌سلولی را ترشح کرده و بافت جدید را ایجاد می‌نمایند. غالباً با بی‌نظمی در ضریان قلب و انقطاع یکپارچگی الکتریکی بافت قلب همراه هستند. یکپارچگی الکتریکی، امری ضروری برای عملکرد طبیعی قلب سالم است. از میان روش‌های نوین درمان نارسایی‌های قلبی و بهبود یکپارچگی الکتریکی مختل‌شده ناشی از این نارسایی‌ها، مهندسی بافت با استفاده از زیست مواد رسانای جریان الکتریکی، در کنار دیگر روش‌ها، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این مقاله مروری بر مهندسی بافت می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** فاکتورهای رشد، ضریان قلب، یکپارچگی الکتریکی، گرفتگی عروق

## مقدمه

در اثر گرفتگی عروق خون‌رسان به بافت قلب و نرسیدن خون کافی به بخشی از قلب، سلول‌های آن ناحیه در اثر کمبود مواد غذایی می‌میرند. بافت قلب، توانایی بالایی را برای ترمیم ناحیه آسیب‌دیده و جایگزین کردن سلول‌های از بین رفته با سلول‌های جدید ندارد. در نتیجه، سلول‌های بافت هم‌بند، جای سلول‌های قلبی مرده را پر می‌کنند و بافت فیبروز به وجود می‌آید. اگر مرگ تعداد کاردیومیوسیت‌ها زیاد باشد، اتفاقاتی چون اتساع بطن چپ و برگشت در دریچه میترال اتفاق می‌افتد. سکته قلبی غالباً همراه با ناهنجاری‌هایی در عملکرد الکتریکی سیستم قلبی-عروقی است، که به عنوان آریتمی شناخته می‌شوند و متعاقب آن نارسایی به وجود می‌آید. در این آریتمی، عدم هدایت جریان الکتریکی و همچنین هدایت غیرجهت‌دار، باعث عدم جفت‌شدگی الکتریکی بین سلولی در سطح اتصالات بین سلول‌ها می‌شود. با این حال، با وجود توانایی سلول کاشته شده در ترمیم سکته قلبی، عدم جفت‌شدگی عملکردی سلول‌های دهنده با بافت میزبان، می‌تواند مانع ارتباطات الکتریکی بین آنها شود (Mehrabi, A., & Baheiraei, 2018). قلب اصلی‌ترین ارگان در سیستم گردش خون است که برای خون‌رسانی به سایر اعضا، با عروق خونی مرتبط است. از جمله مهم‌ترین این عروق که وظیفه خون‌رسانی به ماهیچه قلبی را برعهده دارند، می‌توان به عروق کرونر اشاره کرد. روش‌های متعددی برای درمان سکته قلبی و نارسایی قلبی استفاده شده است که از رایج‌ترین آنها در کنار درمان دارویی، می‌توان به بالون‌گذاری و استنت‌گذاری که برای برقراری دوباره جریان خون کافی در عروق کرونر انجام می‌شود، اشاره کرد. ضمن اینکه هیچ‌یک از این روش‌ها با جایگزینی سلول‌های قلبی ازدست‌رفته همراه نیست، با وجود به کارگیری این روش‌ها، ممکن است آسیب وارد شده به قلب، به گونه‌ای باشد که به نارسایی قلب منجر شود. نارسایی قلبی به یک بیماری شایع حل‌نشده مبدل شده است و پیدا کردن یک استراتژی درمانی بازسازی‌کننده مؤثر از جایگاه ویژه‌ای در علم نوین قلب و عروق برخوردار است. مشکل اصلی، ازدست‌رفتن سلول‌های عضلانی قلب (میوسیت‌ها) است. در این میان، سلول‌درمانی روشی نوین است که توجه زیادی را به خود معطوف داشته است. در این روش، محققان در تلاش هستند با کمک سلول‌ها، سلول‌های ازدست‌رفته را بازیابی و بهبود بافت آسیب‌دیده را ممکن سازند. این نکته حائز اهمیت است که هیچ‌یک از روش‌های نام‌برده چنین قابلیت‌هایی ندارند، هرچند که این درمان، هنوز به عنوان درمان استاندارد شناخته نمی‌شود، ولی از آن به عنوان تنها گزینه درمانی برای بعضی بیماران در کتاب‌های مرجع پزشکی نام برده شده است (بهرامی و همکاران، ۱۳۹۷). روش‌های گوناگونی برای مواجهه با این چالش ارائه شده است: استفاده از اعضای بدن حیوانات، ایجاد کاشتنی‌های مصنوعی و بهبود روش‌های جراحی برای به دست آوردن حداکثر بهره از اعضای اهداشده و غیره. ولی هنوز پرسش‌هایی باقی بود که باید برای آنها پاسخی درخور، یافت می‌شد: بحث معلق بودن سلول‌ها، نداشتن یک ساختار اولیه برای شروع روند رشد و در عین حال، محدودیت حجم بافتی و تعداد سلول مورد نیاز که می‌تواند به گونه‌ای موفقیت‌آمیز در بدن کاشته شود؛ چراکه فاصله سلول‌ها از شبکه‌های مویرگی نباید بیش از چند میکرومتر باشد، تا به مبادله مواد غذایی و همچنین ضایعات حاصل از سوخت و ساز سلولی پرداخته و امکان ادامه حیات را داشته باشند (علی‌اکبری قویمی و همکاران، ۱۳۹۰).

## اجزای مهندسی بافت

مهندسی بافت، روشی است که در آن سلول‌ها از یک بیمار گرفته شده و پس از کشت و افزایش تعداد، آنها را در یک داربست، بذرپاشی می‌کنند. به طور نظری، با این روش ما قادر به ساخت هرگونه بافتی خواهیم بود، ولی به منظور دستیابی به بافت یا عضو جدید با روش مهندسی بافت، باید برخی پارامترهای بسیار مهم را رعایت کرد. از جمله این پارامترها عبارت‌اند از: ۱) استفاده از داربست‌های تخریب‌پذیر که هم‌زمان با ایجاد بافت جدید تخریب می‌شوند و

به عنوان یک پشتیبان مکانیکی می توان سلول ها را روی آنها قرار داد؛ ۲) سلول های پیش رو، که بتوانند به گونه سلولی خاصی تمایز پیدا کنند؛ ۳) فاکتورهای رشد که فعالیت های سلولی را تنظیم و کنترل نمایند. بنابراین می توان گفت که اجزای اصلی مهندسی بافت، عبارت اند از: سلول، داربست، فاکتورهای رشد.

## داربست

زمانی که بافتی به شدت تخریب می شود، نه تنها بخش عظیمی از سلول ها از بین می روند، بلکه ماتریکس خارج سلولی نیز، کاملاً منهدم می گردد. چون بافت سلول ها و فعالیت های آنها شدیداً وابسته به ماتریکس خارج سلولی است، سلول های معلق نمی توانند ساختاری شبیه بافت طبیعی ایجاد کنند، زیرا نیازمند چهارچوبی هستند که ساختار سلولی را هدایت کند. در مهندسی بافت برای ماتریکس خارج سلولی، جایگزین طراحی می گردد که به آن، داربست اطلاق می شود. داربست ها معمولاً دارای ساختار متخلخل مشابه ماتریکس خارج سلولی اند و به عنوان چهارچوب و پشتیبان برای سلول ها عمل می کنند، تا سلول ها بتوانند به آنها متصل شوند و به رشد و تکثیر و تمایز پردازند و در نهایت بتوانند ماتریکس خارج سلولی را ترشح نمایند. همچنین داربست به عنوان یک حامل برای سلول ها، فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول ها عمل می کند. در واقع یک داربست ایده آل، باید ویژگی های زیر را داشته باشد:

- ۱- یک ساختار سه بعدی متخلخل به طوری که نسبت سطح به حجم بالایی داشته باشد و بیشترین تعداد سلول های ممکن در روی آن، امکان چسبندگی داشته باشند.
  - ۲- یک شبکه وسیع از تخلخل های به هم متصل، به طوری که سلول ها بتوانند به عمق داربست نفوذ و مهاجرت کرده و تکثیر پیدا کنند.
  - ۳- یک شبکه بهم پیوسته و قابل نفوذ متخلخل که بتواند جابجایی مواد غذایی و مواد زائد را تسهیل نماید.
  - ۴- باید سازگاری زیستی با بدن داشته باشد و باعث تحریک سیستم ایمنی بدن نگردد.
  - ۵- دارای خواص زیستی باشد تا ایجاد شبکه های عروقی داخل داربست را تسهیل نماید.
  - ۶- خواص مکانیکی آن با خواص بافت مورد نظر در محل کاشت داربست هماهنگ بوده و ترجیحاً بتواند تحریک لازم را در محل، به منظور تشکیل بافت های متحمل بارگذاری (مانند بافت استخوان)، ایجاد نماید.
  - ۷- به عنوان یک حامل عمل کند تا بتوان فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول های مورد نیاز را روی آن قرار داد.
  - ۸- باید به گونه ای طراحی شود که جراح بتواند به خوبی آن را در محل مورد نظر جای گذاری کند.
- ایجاد تخلخل در داربست ها از چالش های اصلی مهندسی بافت است. میزان تخلخل باید به اندازه ای باشد که مواد غذایی و اکسیژن، بتوانند از میان خلل و فرج به راحتی عبور کرده و به سلول ها برسند و مواد زائد سلول ها نیز، از آنها عبور کنند. اندازه تخلخل ها نباید به قدری زیاد باشد که استحکام مکانیکی را مختل سازد، و نه آن اندازه کوچک باشد که عبور مواد غذایی و اکسیژن را دچار اشکال نماید. همچنین خلل و فرج باید با هم در ارتباط باشند.



شکل ۱. طرح کلی یک داربست متخلخل (علی اکبری قویمی و همکاران، ۱۳۹۰).

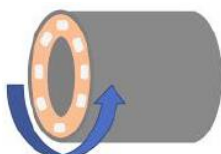
## سلول

### فاکتورهای رشد

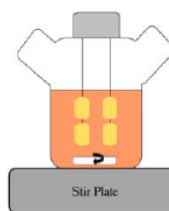
فاکتورهای رشد، پلی پپتیدهایی هستند که سیگنال‌ها را برای تنظیم فعالیت سلولی می‌فرستند. فاکتورهای رشد به عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در بین سلول‌ها عمل می‌کنند. مانند سیتوکین‌ها و هورمون‌ها که به گیرنده خاصی بر روی سطح سلول‌های هدف، متصل می‌شوند. بسیاری از گونه‌های سلولی می‌توانند فاکتورهای رشد مشابهی تولید کنند که می‌تواند بر روی بسیاری از گونه‌های سلولی با اثرات مشابه یا متفاوت عمل کنند. همچنین فاکتورهای رشد متفاوت، می‌توانند در اثرات زیستی مشابهی مشارکت داشته باشند. اثرات فاکتور رشد وابسته به غلظت است. همچنین فاکتورهای رشد می‌توانند بر ترشح و عملکرد یکدیگر به صورت موافق یا مخالف اثر بگذارند. فاکتورهای رشد به صورت مولکول‌هایی که از قبل در بدن تولید شده و ذخیره شده باشند، نیستند. بلکه ترشح آنها یک اتفاق سریع و خودتنظیم شونده است و سنتز آنها توسط نسخه برداری ژنتیکی جدید آغاز می‌شود (علی اکبری قویمی و همکاران، ۱۳۹۰).

### بیوراکتورها

در بدن انسان، سلول‌های بافت‌های مختلف در مجاورت تنش برشی شدید خون و سایر مایعات بدن هستند. این درحالی است که در مهندسی بافت، داربست‌ها در محیطی فاقد هرگونه جریان سیال قرار گرفته‌اند. به همین علت، ایده استفاده از بیوراکتورها به عنوان یکی دیگر از اجزای ضروری در مهندسی بافت مطرح شده است. بیوراکتور یک سیستم کشت سلولی است که به منظور حمایت یا تکثیر یک جمعیت سلولی پدید آمده و هدف آن، فراهم آوردن محیطی دینامیک (مشابه بدن) و قابل کنترل می‌باشد. سیستم‌های بیوراکتوری به منظور بهینه کردن کشت سلول‌ها به وجود آمده‌اند. از جمله ساده‌ترین و کارآمدترین سیستم‌های بیوراکتوری، بیوراکتور فلاسک چرخان، شکل ۲ می‌باشد که از یک محفظه شیشه‌ای تشکیل شده است.



شکل ۳. بیوری اکتوری موسوم به دیواره چرخان



شکل ۲. بیوراکتور فلاسک چرخان

## بحث

بافت عضله قلب، دارای ظرفیت بسیار پایین برای ترمیم است که ناشی از تعداد کم و سرعت تکثیر پایین سلول‌های بنیادی قلبی است؛ علاوه بر این، کاردیومیوسیت‌های بالغ سلول‌هایی کاملاً تمایز یافته‌اند که به میزان کمی، قادر به تکثیر هستند. مهندسی بافت قلب؛ از سه عنصر سلول، داربست و فاکتورهای رشد برای بازیابی عملکرد قلب یا بهبود ترمیم قلب کمک می‌گیرد. اخیراً در مهندسی بافت نوین؛ عنصر چهارمی به اسم زیست واکنش گاه نیز، به عنوان یک عامل مهم در نظر گرفته می‌شود. زیست واکنش گاه؛ سامانه‌ای است که تمام فعل‌وانفعالات ساخت بافت مورد نظر روی داربست همراه با فاکتور رشد درون آن انجام می‌گیرد. دو سازوکار کلی در مهندسی بافت قلب وجود دارد: (۱) درمان بر پایه تزریق هیدروژل‌ها همراه یا بدون سلول (۲) سنتز ساختار بافت قلب در محیط برون‌تنی و متعاقب آن، کاشت ساختار در درون بدن. ضعف هدایت جریان الکتریکی در ساختار طراحی شده برای ترمیم بافت قلب، موجب عدم ارتباط سلولی مناسب و در نتیجه کاهش جفت‌شدگی سلول‌ها با سلول‌های بافت میزبان می‌شود. برای حل چنین مشکلی، شرایط کشت به‌طور پیوسته می‌بایست با فراهم کردن عوامل بیوشیمیایی، مکانیکی و الکتریکی برای تقلید بافت ماهیچه قلب میزبان، بهبود یابد. در سال‌های اخیر، از داربست‌های حاوی اجزای رسانا برای ساخت سازه‌های مهندسی بافت قلب استفاده شده است. این سازه‌ها به این منظور طراحی شده‌اند که بتوانند خواص ماهیچه قلب را تقلید کرده و از عملکرد سلول‌های قلبی و یکپارچگی الکترومکانیکی و الکتریکی آنها، بعد از کاشت، حمایت کنند. بیشترین موادی که تاکنون مورد توجه قرار گرفته‌اند عبارت‌اند از: (۱) مواد بر پایه طلا مانند نانو سیم‌های طلا و نانو ذرات طلا که دارای زیست سازگاری عالی، سمیت پایین و هدایت الکتریکی بالایی هستند. (۲) مواد بر پایه کربن از جمله نانولوله‌های کربن (CNT)، نانو الیاف کربن (CNF)، و خانواده نانو مواد گرافن، که این مواد دارای خواصی چون سطح ویژه بالا، پایداری شیمیایی بالا و استحکام مکانیکی و رسانایی الکتریکی بالا هستند. (۳) پلیمرهای هادی. (۴) سایر مواد از جمله مواد بر پایه سیلیکون و زیست مولکول‌های رسانا (Mehrabi & Baheiraei, 2018).

## سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت قلب

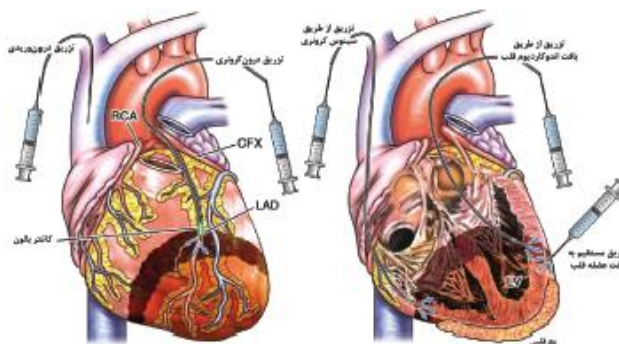
پیش از پرداختن به انواع سلول‌هایی که امروزه در زمینه بیماری‌های قلبی-عروقی کاربرد دارند، باید به چند نکته اشاره کرد. اینکه یک سلول بنیادی، بتواند به چند نوع از سلول‌های اختصاصی با عملکرد ویژه تمایز یابد را توان سلول می‌گویند. بر این اساس، انواع سلول‌های بنیادی به چهار دسته اصلی تمام‌توان، پرتوان، چندتوان و تک‌توان تقسیم می‌شوند. سلول‌های تمام‌توان؛ سلول‌هایی هستند که قابلیت تولید انواع رده‌های سلولی را دارند، درحالی که سلول‌های پرتوان، قابلیت تولید انواع سلولی جزء رده سلولی تروفوبلاست جنینی را دارند. سلول‌های چندتوان نیز، قابلیت تولید انواع سلولی در یک رده خاص را دارا هستند و سلول‌های تک‌توان، به‌عنوان سلول‌هایی با قابلیت تمایز به یک نوع سلول شناخته می‌شوند. یکی دیگر از معیارهای تقسیم‌بندی سلول‌های بنیادی، منبع تهیه و استخراج آنهاست، که عبارت‌اند از (بهرامی و همکاران، ۱۳۹۷):

- ۱- سلول‌های بنیادی جنینی ۲- سلول‌های میوبلاست اسکلتی ۳- سلول‌های بنیادی مغز استخوان ۴- سلول‌های بنیادی قلبی ۵- سلول‌های پرتوان القایی ۶- سلول‌های خون بندناف

## روش‌های انتقال سلول

روشی است که برای انتقال سلول‌های بنیادی به قلب استفاده می‌شود و در انتقال تعداد مناسب سلول‌ها به محل، بسیار اهمیت دارد. مطابق با شکل یک، از جمله روش‌هایی که به این منظور استفاده می‌شوند، می‌توان به تزریق داخل وریدی،

تزریق از طریق سینوس کرونری، تزریق از طریق بافت اندوکاردیوم قلب، تزریق مستقیم به بافت عضله قلب میوکارد، تزریق داخل کرونر و یا با استفاده از پیچ‌های سلولی که زیر بافت اپیکاردیوم قلب قرار می‌گیرند، اشاره کرد (بهرامی و همکاران، ۱۳۹۷).



شکل ۴. روش‌های مختلف انتقال سلول به قلب آسیب‌دیده. CFX = شریان سیرکومفلکس؛ LAD = شریان نزولی قدامی چپ؛ LV = بطن چپ؛ RCA = شریان کرونر راست.

جدول ۱. برتری‌ها و محدودیت‌های روش‌ها انتقال سلول

روش‌های انتقال سلول	برتری‌ها	محدودیت‌ها
تزریق مستقیم به بافت عضله قلب	دقیق‌ترین روش	روشی تهاجمی، نیازمند جراحی قلب باز، نیازمند بیهوشی عمومی، زمان بهبود طولانی مدت
تزریق از طریق بافت اندوکاردیوم قلب	استفاده از کانتر برای انتقال سلول، دقت بالا، تهاجم کمتر نسبت به روش تزریق مستقیم به عضله قلب	ایجاد حفره قلبی و آریتمی، نیاز به فناوری‌های پیشرفته تصویربرداری
تزریق داخل وریدی	سهولت بالای روش، حداقل تهاجم، قابلیت تکرارپذیری فرآیند در صورت نیاز	بازده پایین، الگوی انتشار غیرانتخاب سلول‌های تزریق شده
تزریق داخل کرونر	سهولت انتقال سلول، قابلیت استفاده همراه با روش مداخله‌ای عروق کرونر از راه پوست (PCI) <sup>۱</sup>	احتمال انسداد شریان‌های کرونری کوچک به واسطه تجمعات سلولی و ایجاد میکروآمبولی، توزیع غیریکنواخت سلولی
تزریق از طریق سینوس کرونری	رهایش سلولی یکنواخت	نیاز به عبور از دیواره اندوتلیالی

جدول ۱ به‌طور مختصر، به برتری‌ها و محدودیت‌های هریک از روش‌ها اشاره کرده است. در میان این روش‌ها، تزریق داخل کرونر، با وجود محدودیت‌هایی که دارد، رایج‌ترین روش استفاده شده هست.

## نتیجه‌گیری

علم مهندسی بافت به منظور برطرف کردن مشکل کمبود اعضا برای پیوند در محل آسیب به وجود آمد و پیشرفت نمود. هدف این علم، ساخت بافت‌های عملکردی با کمک مواد مصنوعی، سلول‌های جداسازی شده از بدن بیمار و مولکول‌های زیستی است. در مهندسی بافت، به طراحی داربست‌ها و کنترل شرایط محیطی مانند حضور فاکتورهای رشد پرداخته می‌شود، به طوری که بهترین شرایط برای ادامه حیات سلول‌ها و هدایت رشد و تکثیر آنها ایجاد گردد. در نتیجه، سلول‌ها، ترشح ماتریکس خارج سلولی را آغاز نموده و بافت جدید را جایگزین می‌کنند. یکپارچگی الکتریکی، امری ضروری برای عملکرد طبیعی قلب سالم است. سه ماده اصلی استفاده شده برای مهندسی بافت قلب در مطالعات انجام شده، عبارت‌اند از: (۱) مواد بر پایه طلا، (۲) مواد بر پایه کربن و (۳) پلیمرهای رسانا هستند. ازجمله

دستاوردهای بزرگ مهندسی بافت قلب برای درمان، می‌توان به استفاده از سلول‌های بنیادی در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده اشاره کرد، که امکان بازسازی بافت از بین رفته را، فراهم می‌کند. با وجود نتایج مطلوب و قابل ملاحظه در این زمینه، از جمله دستیابی به سلول‌های کاردیومیوسیت، عضله صاف و بهبود رگزایی در محیط برون‌تنی و مطالعه‌های حیوانی، هنوز چالش‌هایی پیش روی این مسیر وجود دارد؛ از جمله این چالش‌ها، می‌توان به انتخاب سلول مناسب، مقدار دوز، روش انتقال، زمان انتقال و به حداقل رساندن پاسخ سیستم ایمنی اشاره کرد. در زمینه مهندسی بافت نیز، پژوهش‌های فراوانی در حوزه‌هایی مانند مهندسی بافت در محیط طبیعی، کشت سلول روی داربست و تهیه صفحه‌های سلولی انجام شده. در این میان، رویکردهای استفاده از زیست مواد در حال تکامل است و بررسی برهم کنش طیف وسیعی از مواد با سلول‌ها و بافت انجام شده است. روش‌های تهیه داربست نیز توسعه پیدا کرده است.

### منابع

بهرامی، سعید، کیان ارثی، سوگل، سلوک، عاطفه، و معدنی، هدی. (۱۳۹۷). نقش سلول‌های بنیادی در سلول‌درمانی و مهندسی بافت قلب. فصل‌نامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، ۴۳(۲)، ۱۱۷-۱۰۵.

علی اکبری قویمی، سهیلا، صولتی هاشجین، مهران، و ابراهیم‌زاده، محمد حسین. (۱۳۹۰). آشنایی با مهندسی بافت. مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران، ۹(۴)، ۱۸۵-۱۹۰.

Mehrabi, A., & Baheiraei, N. (2018). Electroconductive Scaffolds: A New Strategy in Cardiac Tissue Engineering. *Pathobiology Research*, 21(2), 107-111.