



مطالعه مروری در مهندسی بافت عروق: پیشرفت‌ها و چالش‌ها

خدیجه باجی: کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات مهندسی بافت نرم، پژوهشکده مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

محمد پزشکی مدرس: دکتری، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

سارا رجبی: دکتری، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست شناسی

تکوینی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) srajab@royaninstitute.org

چکیده

کلیدواژه‌ها

پیوندهای عروقی،

مهندسی بافت،

تصلب شرایین،

داربست،

زیست مواد

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۱/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۴/۱۶

امروزه بیماری‌های عروقی مانند بیماری تصلب شرایین یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در جهان محسوب شده و شیوع آن در جوامع سال خورده در حال افزایش است. روش‌های درمانی موجود برای ترمیم عملکرد قلبی عروقی شامل پیوند اعضا، جراحی‌های بازساختی، استفاده از دستگاه‌های مکانیکی یا مصنوعی و استفاده از محصولات متابولیکی است. اگر چه به طور معمول این روش‌ها استفاده می‌شوند، اما به دلیل محدودیت اهداکنندگان و عوارض ناشی از انتقال عفونت، پس زدن بافت توسط بدن بیمار مشکلاتی را ایجاد می‌کنند. در حال حاضر تحقیقات بسیاری در زمینه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی به منظور توسعه رگ‌های مصنوعی جدید در حال انجام است. به طور کلی می‌توان از نظر منبع تهیه زیست مواد را به طبیعی و مصنوعی (زیست تخریب‌پذیر و تخریب‌ناپذیر) طیف گسترده‌ای از خواص شیمیایی و مکانیکی را شامل می‌شوند، طبقه‌بندی کرد. هدف اصلی مهندسی بافت طراحی مواد جایگزین با ویژگی‌های مناسب در شرایط برون تن با استفاده از سلول‌های زنده به منظور بازگرداندن عملکرد فیزیولوژیک بافت بیمار است که مشابه با بافت طبیعی از دست رفته باشد. در واقع مهندسی بافت به عنوان یک رویکرد میان رشته‌ای، شامل ترکیب اصول روش‌های مهندسی، زیست‌شناسی سلولی و مولکولی و پزشکی کلینیکی می‌باشد. ساختارهای مهندسی بافت از سه جز مهم تشکیل شده است عبارتند از سلول‌ها، مواد سازنده و فاکتورهای رشد. در این مقاله مروری به بررسی زیست مواد، روش‌های ساخت داربست، سلول‌ها و همچنین کاربردهای بالینی مهندسی بافت عروق پرداخته شده است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Baaji Kh, Pezeshki Modares M, Rajabi S. Overview on vascular tissue engineering: Progress and challenges. Razi J Med Sci. 2019;26(5):114-130.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



Review Article

Overview on vascular tissue engineering: Progress and challenges

Khadijeh Baaji, MSc, Soft Tissue Engineering Research Center, Tissue Engineering and Regenerative Medicine Institute, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Mohamad Pezeshki Modares, PhD, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Sarah Rajabi, PhD, Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran (*Corresponding author) srajabi@royaninstitute.org

Abstract

Today, vascular diseases such as atherosclerosis are one of the leading causes of death in the world and the prevalence of it in older societies is rising. The current treatments for repair of cardiovascular function include organ transplantation, surgical reconstruction, mechanical or artificial devices, or the use of metabolic products. Although these methods are commonly used, they did not grow significantly due to the shortage of donors and transmission of infection complications, rejection tissue by the patient's body. Currently, many researches are underway in the field of tissue and medical engineering for the development of new artificial vessels for small diameter vessels. In general, it can be classified as a source of biomaterials for natural and synthetic (biodegradable and non-degradable) broad spectrum of chemical and mechanical properties. The main purpose of tissue engineering is the design of alternative materials in vitro condition using live cells in order to restore the physiological function of the patient's tissue, which is similar to the natural tissue lost. In fact, tissue engineering as an interdisciplinary approach involves incorporating the principles of engineering, cellular and molecular biology, and clinical medicine. The tissue engineering structures consist of three major components: cells, materials, and growth factors. In this article, a review of the biomaterials, fabrication of scaffold, cells, as well as clinical applications in vascular tissue engineering are presented herein.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Keywords

Vascular grafts,
Tissue engineering,
Atherosclerosis,
Scaffold,
Biomaterials

Received: 07/04/2019

Accepted: 07/07/2019

Cite this article as:

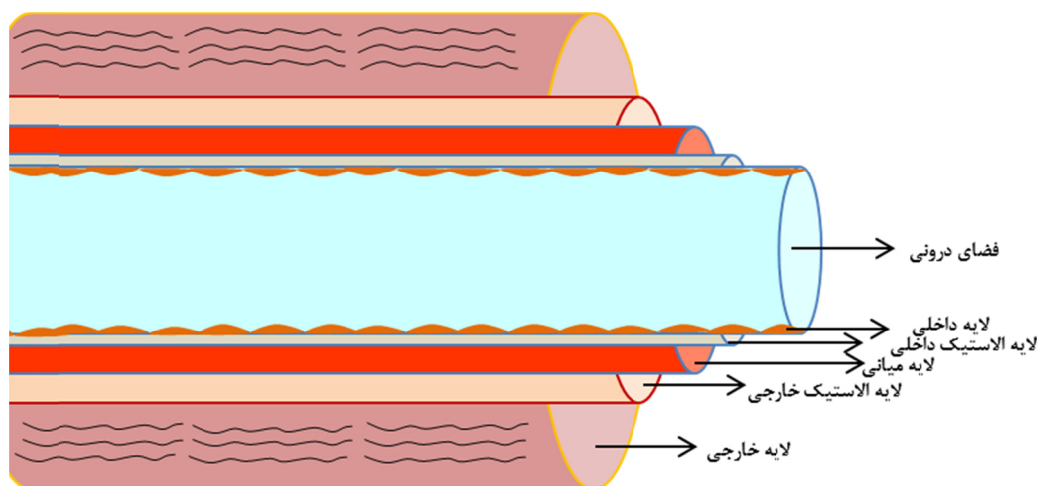
Baaji Kh, Pezeshki Modares M, Rajabi S. Overview on vascular tissue engineering: Progress and challenges. Razi J Med Sci. 2019;26(5):114-130.

This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.



مکانیکی را فراهم کنند (۶). کلاژن و الاستین که از اجزای سازنده عروق خونی هستند شرایط مناسبی مانند انطباق با عروق میزبان ایجاد می کنند و همزمان پوشش ایجاد شده توسط لایه سلولی اندوتلیال، مقاومت در برابر التهاب و ترومبوز (Thrombus) را ایجاد می کند. معیارهای مهمی برای مواد بیولوژیکی مورد استفاده برای گرفت عروق مانند سهولت آناستوموز (Anastomosis) جراحی، مقاومت در برابر عفونت و در دسترس بودن (Of the shelf) معرفی شده است (۷). زیست مواد زیست تخریب پذیر از پلیمرهای طبیعی، مصنوعی و همچنین داربست های سلول زدایی شده تشکیل شده است (۸). پروتزه های مصنوعی متعددی بر پایه زیست پلیمرهایی مانند پلی تترافلوئورو اتیلن انبساط یافته (ePTFE) پلی اتیلن ترفتالات (polytetrafluoroethylene)، پلی اتیلن ترفتالات (Poly Ethylene Terephthalate) (با نام تجاری داکرون) و پلی یورتان (Polyurethane) در بازار وجود دارند که هر چند این پروتزه های مصنوعی برای عروق با قطر بزرگ مناسب است و قادر به پایداری طولانی مدت هستند ولی در مقایسه با نمونه اتولوگ (Autologous) برای کاربرد در عروق با قطر کوچک (کمتر از ۶ میلی متر) به دلیل حساسیت به التهاب، ترومبوز و هایپرپلازی (Hyperplasia) عضلانی گزینه های مناسبی نیستند (۹،۵). راه حل نهایی برای مبارزه با التهاب و ترومبوز در پروتزه های عروقی، ساخت پروتزه هایی است که کاملاً پاسخ فیزیولوژیک و خواص مکانیکی عروق اتولوگ را تقلید کنند و پاسخ ایمنوژنیک ایجاد نکنند تحقیقات بسیاری در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی به منظور توسعه لوله های مصنوعی جدید، برای عروق با قطر کم در حال انجام است (۹،۱۰). برای موفقیت در مهندسی بافت عروق، توسعه مواد زیستی که ویژگی های طبیعی ماتریس خارج سلولی را تقلید می کنند و نشانه های بیوشیمیایی مناسب برای تشکیل بافت عروقی را ارائه می کنند ضروری است (۱۱). معمولاً قبل از کاربرد در بدن انسان، پتانسیل بالقوه گرفت عروقی در مدل های حیوانی بزرگ به صورت درون تنی

بیماری های ایسکمیک (Ischemia) مانند بیماری های قلبی عروقی آترواسکلروز (Atherosclerosis) یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است (۱). با توجه به مرگ و میر سالیانه، براساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۵، ۱۷،۷ میلیون نفر یعنی حدود ۳۰ درصد از درگذشتگان، بر اثر ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی جان خود را از دست داده اند که با توجه به مرگ و میر سالیانه، پیش بینی شده است آمار مرگ و میر تا سال ۲۰۳۰ به ۲۳،۳ میلیون نفر برسد (۲). هرساله فقط در ایالات متحده بیش از یک میلیون گرفت (Graft) عروقی مورد نیاز است (۳). در ایران براساس آمارهای رسمی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی نشان می دهد که ۳۳ تا ۳۹/۳ درصد مرگ و میرها در کشور ناشی از بیماری های قلبی و عروقی است. همچنین ایران رکورددار بالاترین آمار مرگ قلبی در جهان نامیده شده است (۴). افراد مبتلا به بیماری های ایسکمیک نیاز به جایگزین کردن عروق به صورت کانال هایی برای یازسازی یا جلوگیری از انسداد عروق و آنوریسم (Aneurysm) دارند (۱). تلاش های زیادی برای تولید جایگزین عروقی مناسب صورت گرفته است، زیست موادهایی که در حال حاضر در گرفت عروق مورد استفاده قرار می گیرند، طیف گسترده ای از خواص شیمیایی و مکانیکی را شامل می شوند. به طور کلی می توان از نظر منبع تهیه زیست مواد را به طبیعی و مصنوعی (زیست تخریب پذیر و تخریب ناپذیر) طبقه بندی کرد (۵). زیست مواد طبیعی مانند بافت زانوگرفت (Xenograft) سلول زدایی شده، داربست بر پایه ترکیبات طبیعی و یا بافت های مهندسی شده به صورت صفحات نازک (Sheet-based) بدون استفاده از داربست می باشد. پیشنهاد متداول این است که ساختاری مشابه ماتریس خارج سلولی (ECM) (Extracellular Matrix) تهیه شود که اجازه دهد سلول هایی مانند اندوتلیال (ECs) (Endothelial cells) و ماهیچه ای (SMCs) (smooth muscle cells) اتصال برقرار کنند و پایداری لازم



شکل ۱- طرح کلی لایه‌های مختلف در رگ های خونی

بافت چربی تشکیل شده است و یکی از نقش‌های آن اتصال عروق به بافت‌های احاطه کننده‌اش است (۱۷). سه لایه متمایز ذکر شده بوسیله لایه الاستیک خارجی از یکدیگر جدا شده‌اند.

مهندسی بافت (Tissue engineering)

هدف اصلی مهندسی بافت طراحی مواد جایگزین در شرایط برون‌تنی (In vitro) به منظور بازگرداندن عملکرد فیزیولوژیک بافت بیمار به صورت مشابه با بافت طبیعی از دست رفته است (۱۸). رویکرد مهندسی بافت شامل جداسازی و کشت انواع سلول‌ها در شرایط استاتیک یا دینامیک (بیوراکتور) و تولید بافت مصنوعی توسط انتقال این سلول‌ها به داربست‌های سه‌بعدی و در نهایت کاشت بافت‌های مهندسی شده در بیمار می‌باشد (۱۹). طراحی مناسب داربست‌های سه‌بعدی به اندازه انتخاب نوع سلول برای ایجاد بافت‌های جدید مهم است. داربست‌ها معمولاً از مواد زیستی قابل تجزیه ساخته می‌شوند و می‌توانند به عنوان حامل سلول یا دارو کمک کنند.

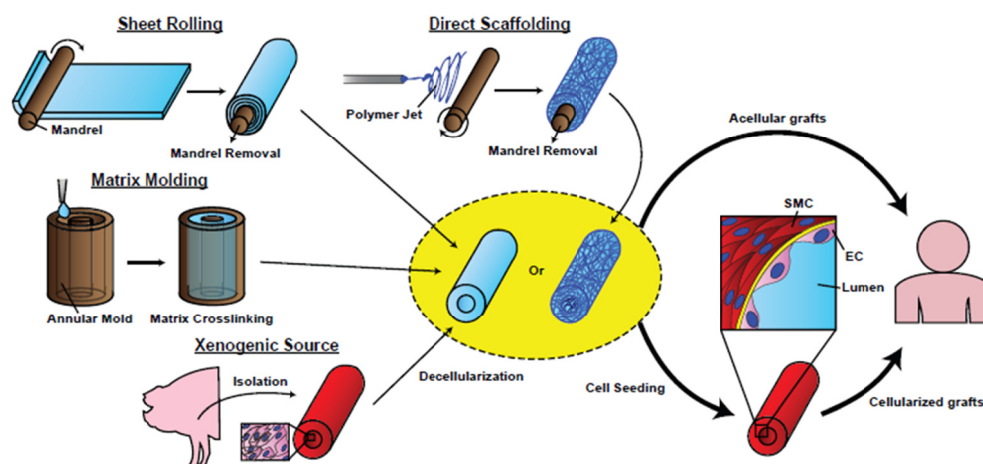
روش‌های ساخت داربست برای مهندسی بافت عروق

برای تسهیل توزیع سلول‌ها و هدایت رشد آنها در فضای سه‌بعدی، داربست‌ها با روش‌های مختلفی ساخته می‌شوند. روش‌های ساخت داربست برای مهندسی بافت عروق عبارتند از: خشک‌کشی انجمادی، الکتروریسی، فوم‌زایی گازی (Gas foaming)، چاپ سه بعدی (3D

بررسی می‌شود. برای انتخاب مدل‌های حیوانی مواردی مانند در دسترس بودن، هزینه، ایمنی‌زایی، قابل پیوند بودن، قابلیت تولید و مهم‌تر از همه شباهت به فیزیولوژی طبیعی بدن انسان را باید در نظر گرفت (۱۲). مدل‌های حیوانی کوچک مانند موش و خرگوش به طور گسترده‌ای در دسترس هستند و برای نگهداری نسبتاً ارزان هستند، ولی با توجه به آناتومی عروقی و همودینامیک آنها به فیزیولوژی انسان شباهت ندارند و در نتیجه تنها برای تشریح مکانیسم‌های مکانیکی و مولکولی گرفت سودمند هستند (۱۳).

ساختار عروق خونی

دیواره سرخرگ بافت پیچیده چند لایه متشکل از انواع مختلف پروتئین و سلول است، که هر یک نقشی در رفتار مکانیکی ساختار ایفا می‌کنند (۱۴). جهت مقاومت در برابر نرخ بالا، فشار بالا و طبیعت ضربانی جریان خون، شریان از سه لایه متمایز تشکیل می‌شود (شکل ۱). لایه اول لایه داخلی یا اینتیمایا (Intima) است که شامل سلول‌های اندوتلیال (ECs)، کلاژن نوع IV و لامینین است، این لایه برای تنظیم انعقاد خون، همچنین نفوذپذیری انتخابی برای عبور سلول‌ها دارد (۱۵، ۱۶). لایه دوم میانی یا مدیا است که از سلول‌های عضلانی (SMCs)، کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده است. اینتیمایا از مدیا (Media) بوسیله لایه الاستیک داخلی جدا می‌شود، لایه خارجی ادونتیشیا (Adventitia) نامیده شده که شامل کلاژن، فیبروبلاست و بافت پیوندی است. ادونتیشیا از ترکیب بافت همبند و



شکل ۲- روش های ساخت عروق شریانی مهندسی شده (Vascular tissue engineering): ساختارهای لوله ای (Tubular) که مشابه عروق طبیعی هستند (قطر کمتر از ۶ میلی متر) را می توان از منابع حیوانی استخراج و یا با استفاده از زیست موادها با روش هایی مانند لایه پیچی (sheet rolling) قالب گیری و یا استفاده از داربست تهیه کرد. پس از ساخت و قبل از کاشت، گرفت ها بوسیله ECs و SMCs کشت و توسط محرک های مکانیکی آماده می شوند (۱). حق کبی رایت با اجازه از نویسنده (Song 2018) صورت گرفته است.

سلولی به خارج داربست، تشکیل ماتریس خارج سلولی و رگ زایی هستند. درصد تخلخل (Porosity)، اندازه منافذ مناسب (۲۱) قابلیت استریل کردن، خواص مکانیکی مشابه بافت طبیعی، تسهیل نفوذ سلولی، تحریک تشکیل بافت جدید و ادغام با بافت های میزبان از مشخصات مهم داربست های مهندسی بافت است (۲۳،۲۲).

تا به امروز، با وجود داربست های متعددی که از طریق روش های متنوع مهندسی بافت ساخته شده اند، ساخت عروق خونی که کاملاً زیست مقلد (Biomimetic) باشد هنوز حاصل نشده است و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد (۲۴،۱۷).

برای ساخت داربست از مواد مختلفی استفاده می شود مانند پلیمرها که نقش مهمی به عنوان داربست عروقی در مهندسی بافت ایفا می کنند. انتخاب پلیمر مناسب بستگی به کاربرد آن دارد که در اینجا برای کاربرد عروقی پلیمر باید خصوصیات نظیر چسبندگی مناسب برای سلول ها و انبساط کششی (Elastic distension) را نشان داد. مواد پلیمری مورد استفاده می توانند طبیعی، مصنوعی و یا ترکیبی از این دو نوع باشند.

پلیمرهای طبیعی

پلیمرهای طبیعی دلیل داشتن عملکرد بیولوژیکی

(printing)، شستشوی نمک (Salt leaching) و جدایی فاز (Phase Separation). خلاصه ای از روش های اصلی برای ساخت داربست به کار رفته در مهندسی بافت عروق در شکل ۲ ذکر شده است (۱، ۲۰). از میان روش ها خشکایش انجمادی (Freeze Drying) فرایند مناسبی برای تولید داربست های با تخلخل مطلوب است. انجماد فاز پراکنده یا محلول، موجب ایجاد بلورهای یخی می شود که باعث راندن و متراکم کردن مولکول های زیست پلیمر در فضاهای درون شبکه ای می گردد. بلورهای یخ ایجاد شده در میان ساختار زیست پلیمر به وسیله انجماد خشکایشی از طریق فرایند تصعید حذف می شوند. اندازه تخلخل می تواند از طریق سرعت انجماد کنترل گردد به طوری که انجماد سریع، سبب ایجاد روزنه های کوچک تر و یکنواخت تر می گردد. با کنترل شرایط انجماد اعم از دما و سرعت می توان ساختارهایی با تخلخل های جهت دار ایجاد نمود (۲۱). داربست ها مکان قرارگیری سلول ها هستند و به عنوان جایگزین برای بافت آسیب دیده عمل می کنند (۱۷). نقش داربست این است که ساختار سه بعدی موقت برای چسبندگی (Adhesion)، نفوذ (Invasion) و تکثیر سلولی (Cell proliferation) ایجاد کند، داربست ها دارای تخلخل بهم پیوسته (Interconnected porosity) به منظور عمل تغذیه رسانی سلول، خروج ضایعات

مناسب و نداشتن التهاب مزمن یا سمیت در بافت میزبان برهمکنش مناسبی با سلول‌ها دارند. در ادامه به بافت‌های سلول‌زدایی شده، کلاژن، الاستین، ژلاتین، کیتوسان، هیالورونان و قیبرین به عنوان متداول‌ترین ساختارهای پلیمری طبیعی برای مهندسی بافت عروق اشاره شده است.

ماتریس خارج سلولی سلول‌زدایی شده (Decellularized ECM (DECM)

بافت سلول‌زدایی شده به صورت آلونژیک (Allogeneic) و زئونژیک (Xenogenic) می‌تواند به عنوان داربست طبیعی مورد استفاده قرار گیرد. عموماً سلول‌زدایی بافت‌ها توسط ترکیبی از مواد شوینده، مهارکننده‌های آنزیمی و بافرها انجام می‌شود. بافت سلول‌زدایی شده حاوی ساختاری منظم با خواص مکانیکی مناسب و همچنین کلاژن و الاستین صدمه ندیده اما فاقد اجزای سلولی و DNA است (۲۴). مزایای بافت سلول‌زدایی شده طبیعی بودن ماتریس خارج سلولی و زیست‌سازگاری می‌باشد (۲۵، ۲۶).

داربست‌های حاصل از DECM برای برنامه‌های کاربردی مهندسی بافت قلبی عروقی با توجه به سازگاری بافتی و خواص آنتی‌ترومبوتیک (anti-thrombotic) مورد توجه هستند اما خطر ایجاد آنوریسم را بدلیل خواص بیومکانیک ضعیف ایجاد می‌کنند (۲۷). Cong و همکاران برای غلبه بر این مشکل داربست‌های هیبریدی متشکل از یک لایه داخلی از آئورت موش صحرایی و ۱۰۰ میکرومتر لایه بیرونی ضخیم (نانو فیبرهای پلی‌کاپرولاکتون الکتروریسی شده) را ایجاد کردند. آئورت سلول‌زدایی شده بوسیله لایه بیرونی PCL به طور قابل توجهی خواص مکانیکی و ثبات فیزیکی را بهبود می‌بخشد. در طی سال‌های اخیر، محصولات بسیاری بر پایه بافت سلول‌زدایی شده برای درمان‌های مختلف تجاری شده‌اند که یکی از گسترده‌ترین نمونه‌های آن ماتریس خارج سلولی مشتق شده از روده کوچک با منشا خوکی است (۲۵، ۲۸). گرفت‌هایی با قطر کوچک که برای جایگزینی شریان‌های کاروتید و فمورال مدل سگ استفاده شده، نرخ گشودگی بالا و خواص مکانیکی مشابه شریان طبیعی را به همراه داشته است (۲۵، ۲۷، ۲۹، ۳۰). Quint و

همکاران یک روش مناسب را برای پیوند عروقی با قطر کم از طریق عروق سلول‌زدایی شده خوکی همراه با پلیمر زیست‌تخریب پذیر (پلی گلیکولیک اسید) ایجاد کردند. نتایج نشان داد این بافت سلول‌زدایی شده به عنوان گرفت عروقی به خوبی عمل کرده و به تدریج توسط سلول‌های میزبان در شرایط درون‌تنی بازسازی شده است (۳۱). از معایب بافت سلول‌زدایی شده شامل عدم توانایی در تغییر ساختار و محتوای ماتریس خارج سلولی، تغییر پذیری در منابع اهداکننده و خطر انتقال ویروس می‌باشد.

کلاژن (Collagen)

کلاژن پروتئین اصلی ماتریس خارج سلولی در بدن است که پشتیبانی مکانیکی را برای بسیاری از بافت‌ها تامین می‌کند (۳۲، ۳۳). همچنین حاوی تقریباً ۳۰٪ کل پروتئین‌ها است کلاژن به کارکرد فیزیولوژیک ایده‌آل بافت‌های همبند کمک می‌کند (۳۴). از ویژگی‌های کلاژن پاسخ التهابی پایین، زیست‌سازگاری، تخریب زیستی و خواص بیولوژیکی عالی است (۳۲، ۳۳، ۳۶). دو نوع مهم از انواع کلاژن، کلاژن I و III در بافت آئورت وجود دارد. این دو نوع حدود ۹۰٪-۸۰٪ کل مجموع کلاژن موجود در آئورت می‌باشند. در آئورت نرمال الیاف کلاژن بیشترین جز سازنده لایه‌های داخلی، میانی و خارجی است. حضور کلاژن نوع III باعث افزایش انعطاف‌پذیری (Flexibility) در بافت آئورت می‌شود (۳۵). داربست‌های متعدد کلاژنی برای پیوند عروق در کاربردهای کلینیکی توسعه یافته‌اند. Weinberg و همکاران در سال ۱۹۸۶ کلاژن را به عنوان داربست مهندسی بافت عروقی معرفی کردند. بعد از آن گرفت‌ها به وسیله سلول‌های ماهیچه صاف و سلول‌های اندوتلیال سلول افشانی شدند و از تور داکرونی (به منظور افزایش استحکام مکانیکی) روی بستر کلاژنی اضافه شد (۳۶). روش‌های مختلفی برای بهبود خواص مکانیکی هیدروژل کلاژن مورد بررسی قرار گرفته است (به عنوان مثال، شبکه‌ای کردن (Cross-linking) با استفاده از گلو تارالدئید (Glutaraldehyde) (۱۷، ۳۷).

همچنین مقاومت مکانیکی پایین و پایداری ساختاری داربست کلاژن اغلب با ترکیب پلیمرهای

تجهیزات عروقی ساخته شده از پلی اتیلن ترفتالات (PET)، کوپلیمر ePTFE و پلی اتیلن و پلی یورتان پلی کربنات ePTFE می‌باشد. الاستین ترومبوز کم با کاهش چسبندگی و فعال‌سازی پلاکت را نشان داد (۳۲).

ژلاتین (Gelatin)

دو نوع ژلاتین (نوع A و نوع B) وجود دارد. گروه‌های کربوکسیلیک در ژلاتین نوع A در مقایسه با نوع B بیشتر حضور دارند و ساختار این نوع ژلاتین برای ساخت داربست بسیار مناسب‌تر است. چسبندگی قابل توجهی از سلول‌های اندوتلیال بر روی ژلاتین نوع B مشاهده شده است. مهم‌ترین عیب ژلاتین، حلالیت آن است، که این مورد استفاده از ژلاتین برای کاربردهای طولانی مدت گرفت را محدود می‌کند (۴۲). یکی از موثرترین راهکارها برای افزایش زمان تخریب و همچنین افزایش مقاومت آن در برابر آب شبکه‌ای کردن ژلاتین است (۴۳). حاجی عباس و همکاران، نشان دادند هیدروژل‌های ساخته شده از پلیمرهای طبیعی کیتوسان و ژلاتین دارای خواص مکانیکی مشابه به بافت عضلانی هستند (۴۴). پزشکی و همکاران داربست های نانولیفی برپایه ژلاتین و کندروایتین سولفات (Chondroitin sulfate) به وسیله فرایند الکتروریسی ساختند و با استفاده از عامل شبکه کننده EDC (1-carbodiimide Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) پایداری نانوالیاف را افزایش دادند. سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان بر سطح داربست نانو لیفی متصل شده و به طور کامل رشد یافته است (۴۵). Panzavolta و همکاران، تلاش موفقیت‌آمیز برای افزایش انعطاف‌پذیری و پایداری داربست نانولیفی الکتروریسی شده ژلاتین با عامل شبکه‌ای کننده ژنیپین انجام دادند. نتایج تست‌های انجام شده در شرایط آزمایشگاهی با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی دیواره عروق، زنده‌مانی سلول‌ها و چسبندگی به داربست‌های ژلاتین را به خوبی نشان داده است (۴۶). همچنین از ژلاتین به عنوان یک عامل پوشش دهی برای افزایش چسبندگی سلولی به منظور بازسازی بافت عروقی استفاده می‌شود (۴۲).

زیست‌تخریب‌پذیر جبران می‌شود. Torikai و همکاران (۲۰۰۸) یک گرفت عروقی مهندسی شده با لایه داخلی از مش پلی گلیکولیک اسید (PGA) ترکیب شده با کلاژن و لایه خارجی از پلی لاکتیک اسید (PLA) بافته شده جهت تقویت استحکام ایجاد کردند. گرفت‌ها به داخل آئورت‌های خوک تزیق شد و اگر چه هیچ نشانه‌ای از تشکیل ترومبوز یا تغییر آنوریسم در ۱۲ ماه پس از عمل نشان نداد، این عروق فاقد الاستین بوده است (۱۴). داربست پلی‌کاپرولاکتون (Polycaprolactone) / کلاژن با استفاده از روش الکتروریسی توسط Lee و همکاران مورد مطالعه قرار گرفته است. داربست پلی‌کاپرولاکتون/کلاژن توانایی مقاومت در برابر درجه حرارت بالا و جریان را برای مدت زمان طولانی داشت و همچنین محیط مناسب برای رشد سلول‌های عروقی را نشان داده است. Zhu و همکاران داربست لایه داخلی (Intima layer) عروق را با استفاده از کلاژن و هیالورنیک اسید توسط فرایند خشک‌ایش انجمادی ایجاد کردند. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که داربست‌ها دارای شبکه متخلخل بهم پیوسته (Interconnected porous network)، خواص مکانیکی مناسب، تخریب کم و خواص زیست‌سازگاری خوب هستند (۳۹،۳۸).

الاستین (Elastin)

الاستین جزء اصلی الیاف الاستیکی است که قدرت مکانیکی و انعطاف‌پذیری بیشتر بافت‌های همبند را ایجاد می‌کند (۴۰). الاستین از پروتئین‌های مهم ماتریس خارج سلولی که در دیواره عروق وجود دارد محسوب می‌شود و ذخیره انرژی کشسان و فشار بالا برای اطمینان از جریان خون هموار توسط الاستین ایجاد می‌شود و به همین دلیل ساختار دیواره سرخرگ‌ها غنی از الاستین است (۳۲). داربست‌های ساخته شده از الاستین و کلاژن دارای تخلخل و سطح مناسب برای ایجاد گرفت‌هایی با قطر کوچک هستند. گزارشات منتشر شده نشان می‌دهد داربست‌های حاوی الاستین فعالیت سلولی را افزایش می‌دهد و همچنین استفاده از الاستین مشتق شده از بافت حیوانی می‌تواند نشانه‌های بیوشیمیایی لازم را برای مهندسی بافت عروق ایجاد کند (۴۱،۴۲). الاستین، به عنوان پوشش

کیتوسان (Chitosan)

کیتوسان مشتق شده از کیتین است که به دلیل کم هزینه بودن آن، سهولت تولید، فعالیت ضد میکروبی و زیست سازگاری، به عنوان داربست در مهندسی بافت استفاده می‌شود. پزشکی و همکاران در مطالعه‌ای نقش کیتوسان را در رفتار سلولی داربست‌های الکترورسی شده ژلاتین/کیتوسان برای کاربرد در مهندسی بافت مورد بررسی قرار دادند (۴۸،۴۷). کیتوسان شباهت ساختاری به گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و تخریب‌پذیری مناسبی دارد. خواص مکانیکی ضعیف داربست کیتوسان با مخلوط کردن آن با پلیمرهای مصنوعی و طبیعی دیگر قابل بهبود است (۵۰،۴۹).

هیالورونان (HA) (Hyaluronan)

هیالورونیک اسید یا هیالورنات یک گلیکوزآمینوگلیکان غیرسولفات (Nonsulfated) خطی ساخته شده از گلوکورونیک اسید و N-استیل گلوکزآمین است. هیالورونان در پوست، بافت همبند، بند ناف، سرم انسان، مایع مفصلی، شریان، ورید و بسیاری از اندام‌های دیگر یافت می‌شود. از مزایای هیالورونان روش ساخت آسان و زیست تخریب‌پذیری آن می‌باشد. هیالورونان را می‌توان به راحتی و تحت کنترل از طریق تخمیرهای میکروبی در مقادیر زیادی تولید کرد. هیالورونیک اسید استری شده توسط Remuzzi و همکاران به عنوان داربست برای گرفت عروق مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان داده گرفت نسبت به عروق طبیعی خوکی دارای استحکام محوری کمتر و سفتی (Stiffness) بالاتر است (۵۱-۵۳).

فیبرین (Fibrin)

فیبرین یک پروتئین نامحلول در بدن است که باعث بهبود زخم و ترمیم بافت می‌شود (۵۴). فیبرین جدا شده از خون خود بیمار می‌تواند برای ساخت داربست استفاده شود (۵۵). بنابراین، امکان ایجاد واکنش ایمنی بسیار ناچیز است. مطالعات نشان داده است داربست‌های ساخته شده بر پایه فیبرین توزیع سلولی یکنواخت و همچنین رسوب کلاژن مناسب در بازسازی بافت قلب و عروق دارند. سلول‌های رشد یافته روی

داربست‌های ساخته شده از فیبرین می‌توانند ماتریس خارج سلولی غنی از کلاژن تولید کنند. عیب عمده فیبرین مقاومت مکانیکی پایین است با این حال، مطالعات نشان می‌دهد سلول‌هایی که در ژل فیبرین قرار دارند کلاژن و الاستین بیشتری را نسبت به سلول‌هایی که در ژل کلاژن قرار دارند تولید می‌کنند (۵۶). فیبرین با داربست‌های مختلف زیست تخریب‌پذیر با هدف بهبود خواص بیولوژیکی ترکیب شده است. Tschoeke و همکاران در سال ۲۰۰۹ مش پلی-لاکتیک اسید متخلخل و زیست تخریب‌پذیر به عنوان داربست بستر جهت ترکیب با فیبرین حاوی سلول ساختند بعد از کشت سلول‌های عروقی و ایجاد شرایط مکانیکی مناسب به مدت ۲۱ روز، افزایش قابل ملاحظه‌ای در تعداد سلول و محتوای کلاژن مشاهده شده است (۵۶). Pankajakshan و همکاران داربست ترکیبی از پوشش دهی کامپوزیت فیبرین حاوی فاکتورهای رشد و گلیکوزآمینوگلیکان بر روی داربست پلی کاپرولاکتون تهیه کردند و نتایج نشان داد این ترکیب باعث افزایش استحکام کششی، کاهش میزان تخریب و همچنین بهبود رشد سلولی شده است (۵۷). مخلوط کردن فیبرین با پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر با هدف ترکیب خواص بیولوژیکی فیبرین با خواص مکانیکی پلیمر می‌تواند یک رویکرد مناسب برای بهبود عملکرد داربست‌های مورد استفاده برای مهندسی بافت عروق است (۵۸).

پلیمرهای مصنوعی

پلیمرهای مصنوعی زیست سازگار، غیرایمنی‌زا و تخریب‌پذیر هستند. یکی از دلایل اصلی استفاده از پلیمرهای مصنوعی انعطاف‌پذیری و سهولت استفاده از آن‌ها است (۱). همچنین پلیمرهای مصنوعی خواص مکانیکی بهتری نسبت به پلیمرهای طبیعی دارند. در حالت ایده آل، عروق خونی مصنوعی باید مقلد عروق خونی طبیعی در هر دو زمینه ساختار و عملکرد باشند و همچنین باید دارای خواص مکانیکی قابل قبول باشند (۵۹). پلیمرهای مصنوعی از جمله پلی اتیلن ترفتالات، پلی تترافلورو اتیلن، پلی گلیکولیک اسید (PGA)، پلی کاپرولاکتون (PCL)، پلی لاکتیک اسید-L-lactide (PLLA) و ترکیب آنها به صورت گسترده مورد استفاده

قرار گرفته است (۱، ۱۹).

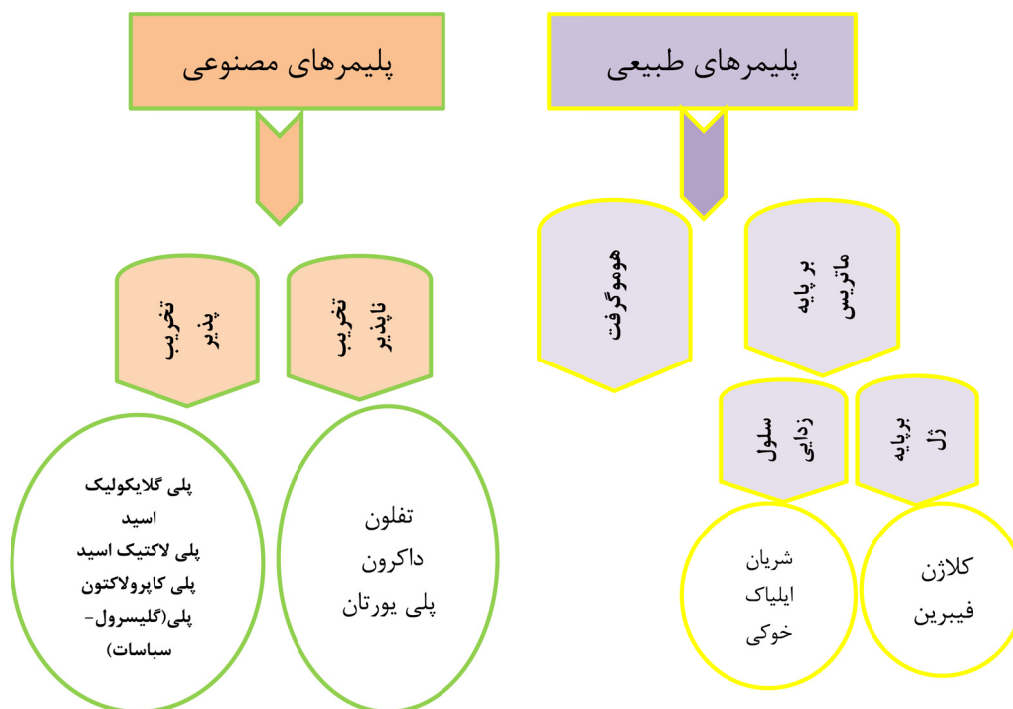
پلیمرهای مصنوعی تخریب پذیر

پلی گلاکولیک اسید (PGA): یک پلیمر بلورین است که در مدت دو الی چهار هفته در محیط درون تنی تخریب می شود و طی ۶ ماه به طور کامل جذب می شود و از طریق پلیمریزاسیون حلقه گشای گلیکولاید تشکیل می شود PGA از اولین پلیمرهای زیست تخریب پذیر است که برای ساخت داربست مورد استفاده قرار گرفته است (۶۰-۶۲). این پلیمر به دلیل خواص مکانیکی و سرعت تخریب مطلوب، کاندید مناسبی برای مهندسی بافت عروقی می باشد (۶۳). سلول ها توانایی تکثیر روی PGA را نشان داده اند و ماتریس خارج سلولی ترشح شده توسط سلول ها شامل کلاژن نوع I و الاستین است. PGA الکترورسی شده در موش پیوند شده است که باعث ایجاد کیسول فیروزی در محل اتصال ایمپلنت پس از ۷ روز گشته است (۶۴). نرخ زیست تخریب پذیری را می توان با کوپلیمر کردن با پلیمرهای دیگر، مانند پلی لاکتیک اسید، پلی هیدروکسی آلکانوات (Polyhydroxyalkanoate) و پلی اتیلن گلیکول (PEG) کنترل نمود (۲۵). داربست PGA با ماتریس خارج سلولی انسانی اتولوگ روش موثری برای بهبود چسبندگی سلولی بدون ایجاد واکنش های ایمنولوژیک در مهندسی بافت قلب و عروق می باشد (۶۵).

پلی لاکتیک اسید (PLA): پلی استر آلیفاتیک ترموپلاست (گرما نرم) است که توسط روش پلیمریزاسیون حلقه گشای لاکتیک اسید سنتز می شود (۳۳). پلی لاکتیک اسید خواص مکانیکی خوب و توانایی حل شدن در حلال های رایج برای فرایند شدن را دارد و در مقایسه با PGA آگزیری بیشتری دارد که منجر به کاهش سرعت تخریب می شود (۶۶) (۶۷). Gugutkov و همکاران در سال ۲۰۱۷ نوع جدید هیبرید فیبرینوزن/ پلی لاکتیک اسید (FBG/PLA) را معرفی کردند که خواص مکانیکی خوب پلی لاکتیک اسید با ویژگی عالی فیبرینوزن طبیعی را نشان داد (۶۸). پلی (لاکتیک- گلیکولیک اسید) به عنوان داربست زیست تخریب پذیر با کلاژن برای تشکیل پیچ عروقی بکار گرفته شده بود (۶۹).

پلی (لاکتیک- کو - گلیکولیک اسید) (PLGA): کوپلیمر تهیه شده از لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید به دلیل از بین رفتن ساختار کریستال دارای سرعت تخریب بالاتری نسبت به پلی لاکتیک اسید است. از ویژگی های PLGA قابلیت شکل پذیری آسان با خواص مکانیکی مناسب و سرعت تخریب کنترل شده و از همه مهم تر پلیمر تایید شده توسط سازمان (FDA) Food Drug Administration and است. داربست تیوبی با استفاده از کلاژن و PLGA به روش خشکایش انجمادی و الکترورسی برای کاربرد در پیوندهای عروقی ارائه شده است. نتایج نشان داد که میانگین سایز تخلخل این داربست تیوبی 150 ± 50 میکرومتر و استفاده از الیاف PLGA باعث بهبود خواص مکانیکی داربست کلاژنی شده است. همچنین کشت SMCs و ECs بر روی داربست PLGA/کلاژن خواص مکانیکی مشابه داربست PLGA/کلاژن فاقد سلول نشان داده است. ارزیابی شش ماهه داربست PLGA-کلاژن که همراه با کشت سلول- های SMCs و EC انجام شد و بر روی سگ پیوند شد، نشان داد به مدت دو روز هیچ گونه لخته ای تشکیل نشده است (۷۰).

پلی (گلیسرول-سباسات) (PGS (glycerol ploy(sebacate)): پلیمر شدن تراکمی گلیسرول و سباسیک اسید، پس از انجام مرحله پخت منجر به تولید پلیمری با خواص الاستومری به نام PGS می شود که خواص مکانیکی و زیست سازگاری مناسبی از خود نشان می دهد و در طی دو ماه در محیط درون تنی تخریب می گردد (۷۱). این پلیمر برای کاربرد در شرایط درون تنی بافت عروق قابل استفاده است. تیوب متخلخل PGS با پوشش هپارین که در یک لایه PCL الکترورسی پیچیده شده، خواص قابل توجهی مانند رشد بالای سلول های اندوتلیال و لایه انقباضی SMC بیان الاستین، کلاژن و GAG نشان داده است. این داربست به مدت سه ماه در موش صحرایی کاشته شد و در این مدت آنورسم یا تنگی مشاهده نشد (۷۲، ۶۱). ارزیابی خون سازگاری داربست های بر پایه PGS در شرایط برون تنی در مقایسه با پیوندهای مصنوعی خصوصیت غیر ترومبوزی را نشان داد (۷۳، ۶۱) و Gao و همکاران داربست های PGS بوسیله روش شستشوی نمک (Salt fusion) ساختند. آنها ابتدا ساختاری بهم



شکل ۳- پلیمرهای طبیعی و مصنوعی مورد استفاده در مهندسی بافت عروق

استر نیمه بلورین آبگریز (Hydrophobe) با نقطه ذوب در حدود ۵۴ تا ۶۰ درجه سانتیگراد است که توسط روش پلیمریزاسیون حلقه گشای مونومر ϵ -کاپرولاکتون سنتز می‌شود (۷۷). PCL به آرامی توسط هیدرولیز پیوند استر تجزیه می‌شود و ϵ -hydroxycaproic acid را تشکیل می‌دهد. انعطاف‌پذیری PCL با مقدار انعطاف‌پذیری بافت طبیعی همخوانی دارد و کرنش در شکست بالایی (ازدیاد طول در شکست) Elongation at break (بیشتر از ۷۰۰ درصد) دارد اما استحکام کششی (Tensile strength) PCL کم (حدود ۲۳ مگاپاسکال) است (۷۸). داربست تیوبی الکتروریسی PCL دارای فشار خروجی ۴۰۰۰ میلی متر جیوه، که این مقدار بسیار نزدیک به بافت طبیعی است را نشان داده است (۷۹). گزارش شده است ساختارهای عروقی قطر کوچک بر پایه پلی‌کاپرولاکتون قدرت حفظ بخیه و تحمل شرایط فیزیولوژی عروق خونی را دارا می‌باشند (۸۰، ۶۱).

پلی (لاکتیک-کو-کاپرولاکتون Poly(lactide- PLCL (لاکتیک-کو-کاپرولاکتون) پلی (لاکتیک-کو-کاپرولاکتون) چسبندگی بسیار خوب سلول‌های عضله صاف را نشان داده است (۸۱). تخلخل

پیوسته از کریستال‌های نمک به صورت نفوذ کرده به کمک رطوبت ایجاد کردند و PGS را به آن افزوده و فرایند پخت الاستومر را انجام دادند. نتایج نشان داد این داربست به خوبی از نفوذ و رشد سلول‌ها و تشکیل بافت جدید حمایت می‌کند و می‌تواند در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد (۷۴). داربست‌های تیوبی PGS بوسیله روش شستشوی نمک ساخته و (SMCs) بزرگسال (Adult primary baboon smooth muscle cells) در لایه لومن داربست در بیوراکتور کشت شدند بعد از سه هفته باعث بهبود جهت‌گیری سلول‌ها و افزایش تولید ECM شده است (۷۵). پس از آن Crapo و همکاران داربست‌های تیوبی با استفاده از سه نوع مندرل مختلف آماده کردند؛ داربست نوع I با استفاده از مندرل پارافینی، داربست نوع II از پلی‌تترافلوئورو اتیلن سخت و داربست نوع III از مندرل با قابلیت جمع شونده در اثر گرما تهیه شد. هنگامی که تیوب‌های ساخته شده با سلول‌های عضله صاف در بیوراکتور کشت شدند، داربست بهینه ۷۴٪ زنده مانی سلولی را پس از بیست و یک روز کشت درون محیط برون تن نشان دادند (۷۶). پلی‌کاپرولاکتون (PCL): پلی‌کاپرولاکتون یک پلی

داربست PLCL قابل کنترل است. داربست PLC کشت شده با سلول‌های عضله صاف آئورت خرگوش که در بیوراکتور با پارامترهای ۱۳۰ میلی لیتر/دقیقه، ۲۵ میلی متر جیوه، ۱ هرتز، ۵ درصد رادیال، تولید کلاژن و تشکیل لایه SMC تکثیر یافته را افزایش داد (۸۲، ۶۱). پلی دی اکسانون (PDS) (Polydioxanone): پلی دی اکسانون یک پلی استر نیمه بلورین با پاسخ التهابی کم، انعطاف‌پذیری و استحکام بالا است که از پلیمریزاسیون حلقه گشای p-dioxanone سنتز می‌شود. تخریب این پلیمر پس از ۶۰ روز شروع می‌شود و طی ۱۲ ماه کامل می‌شود (۸۳). کاشت آئورت خرگوش با داربست PDS رشد مناسبی از سلول‌های اندوتلیال را نشان داده است (۸۴). مدول PDS دارای یک دامنه معمولی بین حداکثر مدول الاستین و محدوده کمترین مدول کلاژن است (۶۱). تولید پیوندهایی با قطر کوچک توسط الکتروریسی PDS موازی بودن قابل توجهی از الیاف را ایجاد می‌کند که باعث می‌شود سلول‌ها سازگاری بیشتری داشته باشند و فشار و تطابق پذیری قابل اعتمادی نیز به دست آمده است (۸۰). نمونه‌های متداول از هر کدام از این پلیمرها در شکل (۴) به طور خلاصه ارائه شده است. هر دو پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر و مواد طبیعی براساس ماتریس خارج سلولی دارای شرایط بهینه برای کاربرد به عنوان داربست در مهندسی بافت عروق هستند (۲۶).

منابع سلولی مورد استفاده در مهندسی بافت عروق

تعدادی از انواع سلول‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی در مهندسی بافت عروق استفاده شده‌اند سلول‌های عروقی بالغ مانند SMC، EC و فیبروبلاست در بسیاری از موارد به عنوان سلول پیوندهای مهندسی بافت عروقی TEVGs استفاده شده است. این سلول‌ها ممکن است برای دوره‌های طولانی در بیوراکتورها کشت داده شوند و یا قبل از پیوند بر روی داربست کاشته شوند. علیرغم محبوبیت آن‌ها، استفاده از این سلول‌ها دارای نقایص متعددی است. استخراج آن‌ها نیاز به بیوپسی رگ‌های خونی است که باعث ایجاد عوارض ناشی از اهدا کننده می‌شوند و در بعضی موارد ممکن است از نظر کیفیت و دسترسی دچار مشکل شود. با

این حال برخی از محققان با استفاده از سلول‌های غیرعروقی در تلاش برای غلبه بر این مسائل هستند (۸۵). سلول‌های بالغ نیز از لحاظ ظرفیت‌های تکثیر و تولید مجدد به دلیل سن دارای محدودیت هستند با توجه به محدودیت‌های سلول‌های بالغ اتولوگ، انواع مختلفی از منابع سلول‌های بنیادی برای مهندسی بافت عروقی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات متعدد نشان داده است که پیوند داربست‌های عروقی زیست تخریب‌پذیر، کشت شده با سلول‌های بنیادی از منابع مختلف باعث توسعه عملکرد، زیست‌سازگاری از نظر سیستم ایمنی و ایجاد جایگزین‌های عروقی مشابه با بافت طبیعی می‌گردد (۸۶). این سلول‌ها شامل (الف) سلول‌های تک هسته ای مشتق از مغز استخوان (BM-derived mononuclear MNCs) (ب) سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)؛ (پ) سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، (ت) سلول‌های بنیادی مشتق از ماهیچه، (ز) سلول‌های بنیادی مشتق از فولیکول مو (HF) Hair follicle stem cells؛ و (ج) سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) Induced pluripotent stem cells (۸).

۱. سلول‌های پیش ساز: در مقایسه با سلول‌های بالغ، سلول‌های پیش ساز ممکن با استفاده از روش‌های کم تهاجمی و قابل تکرار از مغز استخوان یا خون جدا شوند (۸۷-۹۰). استفاده از این سلول‌ها ممکن شرایط کشت طولانی تری را در محیط برون تنی مهیا کند و TEVG مستحکم تری تولید شود (۹۰). سلول‌های پیش‌ساز ماهیچه صاف گوسفندی استخراج شده از مغز استخوان، TEVG مستحکم و سخت تری را در شرایط آزمایشگاهی نسبت به استفاده از SMC های عروق بالغ به طور مستقیم تولید می‌کنند. پیوندهای مبتنی بر سلول‌های پیش‌ساز، زمانی که در شرایط درون تنی به عنوان جایگزین رگ ژوگولار (Jugular) در بره کاشته شده‌اند، شامل الاستین بیشتری بودند (۹۱، ۸).

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

وجود سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال از اواسط قرن بیستم به صورت تصادفی بوده است، اما در سال ۱۹۹۷ توسط Asahara و همکاران ثابت شده است (۹۲). در آن زمان، مطالعات انجام شده نشان می‌داد که

کاشته شدن بر روی داربست‌های PEUU و پیوند در آئورت موش این ساختار تا ۸ هفته طول می‌کشد، تا با بافت اطراف آن ادغام و با EC ها و SMC ها پر شود (۸).

۶. سلول‌های بنیادی فولیکول مو (HF): اخیراً، سلول‌های بنیادی فولیکول مو برای کاشت مجدد سلول بر روی بافت زیرمخاطی روده کوچک (SIS) و شریان بندناف (Umbilical arteries) پس از سلول‌زدایی بافت‌های ذکر شده با پتانسیل ایجاد پیوند عروقی استفاده شده است (۱۰۵،۱۰۴). اگر چه در اوایل استفاده از سلول‌های بنیادی فولیکول مو کار در شرایط آزمایشگاهی گزارش شده است، فولیکول مو نشان دهنده منبع بالقوه فراوان و به راحتی از سلول‌های بنیادی برداشت شده برای استفاده در تولید TEVG استفاده شده است (۱۰۷،۱۰۶). یافته‌های Mistriotis و همکاران نشان داد که می‌توان SMCs را از سلول‌های HF استخراج کرد. آنها دریافته‌اند که SMCs استخراج شده از HF انسانی و گوسفندی دارای پتانسیل تکثیر و کلونوژنیسیته (Clonogenic) بالا را در مقایسه با SMCs عروقی است (۱۰۸).

۷. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC): کشف سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، امکان استفاده سلول مناسب برای مهندسی بافت عروقی را با تبدیل به سلول‌های بالغ ایجاد کرده است. iPSC های موش صحرایی به فنوتیپ‌های SMC و EC تمایز داده شده‌اند و برای ساخت TEVG مورد استفاده قرار گرفته‌اند و پس از ۱۰ هفته کشت در داخل ورید گردن موش قرار گرفته‌اند (۱۰۹).

کاربردهای بالینی

در کاربردهای بالینی نیاز به بهبود جایگزین رگ‌های خونی بخصوص برای کاربرد به عنوان قطر کوچک و سوق دادن به سوی زمینه مهندسی بافت وجود دارد (۱۱۰). اولین گزارش از کاربرد بالینی (مهندسی بافت عروق خونی) TEBV در بیماران، ساختاری زیست تخریب‌پذیر که به عنوان کانال ریوی در کودک مبتلا به آترزیا (Atresia) ریه و آناتومی تک بطنی توسط Shin'oka و همکاران انجام شده است فرض بر این است که این ساختار می‌تواند به سرعت در کودکان

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در بزرگسالان از سلول‌های حاصل از مغز استخوان استخراج می‌شود (۹۳،۸۸).

۲. سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان (BM-MNC): سلول‌های تک هسته‌ای مغز استخوان می‌توانند از مغز استخوان استخراج شوند و شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) و سلول‌های بنیادی خونساز Hematopoietic stem cell (HSC) هستند. عصاره BM-MNC دارای توانایی تولید انواع سلول‌های مختلف، از جمله EC های عروقی، SMCs و فیبروبلاست می‌باشد (۹۴). علاوه بر این، این سلول‌ها ممکن است برای تولید SMCs و ECs برای کاشت در شرایط آزمایشگاهی برای مهندسی بافت استفاده شوند.

۳. سلول‌های بنیادی مزانشیمی: MSCs ممکن است از عصاره BM-MNC یا سایر بافت‌ها از جمله خون، ماهیچه، عضله و کبد استخراج شوند (۹۶،۹۵). آنها قادر به تمایز به SMCs در شرایط خاصی هستند که مطالعات بسیاری در شرایط آزمایشگاهی به بررسی اثر تحریک مکانیکی و عوامل خاص رشد در این فرآیند پرداخته است (۹۷). MSCs پتانسیل کمی برای تولید ECs داشته‌اند اما کاربرد آنها در مدل‌های حیوانی اشاره به امکان برخورداری از نقش آنها در مهاجرت EC در مهندسی بافت عروق دارد (۹۹،۹۸).

۴. سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی: بافت چربی نیز حاوی سلول‌های بنیادی است، که به نظر می‌رسد تمایز به SMC و EC ها و به عنوان منبع سلول برای مهندسی بافت عروقی استفاده می‌شود (۱۰۱،۱۰۰). این سلول‌ها را می‌توان در مقادیر زیادی با استفاده از آسپیراسیون (Aspirate) بافت چربی استخراج کرد که اغلب به آسانی قابل دسترس می‌باشد. از آنجاییکه اکثر روش‌های پیوند عروق در بیماران سالمند انجام می‌شود، استفاده از سلول‌های بنیادی بافت چربی ممکن است دارای مزایای خاص باشد. نشان داده شده است که این سلول‌ها دارای قدرت بالایی هستند و توان بالقوه آنها برای ایجاد ECs با افزایش زمان کاهش نمی‌یابد (۱۰۲).

۵. سلول‌های بنیادی مشتق از ماهیچه: سلول‌های بنیادی حاصل از ماهیچه در مطالعات درون تنی TEVGs موفقیت‌آمیز گزارش شده است (۱۰۳). هنگام

واحدهای سازنده از موارد مهم و کارآمد در حوزه مهندسی پزشکی به شمار می‌آید. تلاش‌های زیادی برای تولید جایگزین‌های عروقی انجام شده است، انتظار می‌رود بافت جایگزین شده ویژگی‌های عملکردی مشابه بافت طبیعی را داشته باشد و برای این منظور مواد طبیعی، مصنوعی و همچنین روش‌های مختلفی برای رسیدن به هدف مورد نظر وجود دارد. از میان انواع مختلف منابع بیومواد مهندسی شده، کلاژن و الاستین بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. از تکنیک‌های اصلی و مهم مورد استفاده در مهندسی بافت عروق می‌توان به خشک‌کشی انجمادی و الکتروریسی اشاره کرد. با وجود تقریباً نیم قرن کار متمرکز و یک قرن علاقه به ایجاد پیوند مصنوعی عروقی، هنوز منابع سلول، مواد، روش‌ها و محصولات قطعی وجود ندارد و تحقیقات در مهندسی عروق و زیست‌شناسی ادامه دارد. برای رسیدن به موفقیت در این تکنولوژی پیچیده با کاربرد کلینیکی و مهندسی بافت مستلزم مشارکت فعال زیست‌شناسان، مهندسان و پزشکان در یک تلاش هماهنگ و مستقیم است.

افق آینده و چالش‌ها

پیشرفت‌های مهندسی بافت عروقی در نقطه بحرانی قرار دارد. پدیدار شدن آینده مثبت همراه با تکنولوژی‌های متنوع و نوظهور که در راستایی یک هدف رقابت می‌کنند همه نشان‌دهنده توانایی موفق در این زمینه است. در حال حاضر محصولی که به عنوان محصولات بالینی ظاهر شود مشخص نیست. اما تحقیقات قابل توجهی در این زمینه تکنولوژی مهندسی بافت عروق صورت گرفته است که نشان‌دهنده سوق دادن تحقیقات از مرحله برون‌تنی به درون‌تنی می‌باشد.

References

1. Song G, Rumma RT, Ozaki CK, Edelman ER, Chen CS. Vascular tissue engineering: progress, challenges, and clinical promise. *Cell Stem Cell*; 2018. 22(3):340–354.
2. Carrabba M, Madeddu P. Current Strategies for the Manufacture of Small Size Tissue Engineering Vascular Grafts. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*; 2018. 6(41):1-12.
3. Schneider K.H, Aigner P, Holthöner W,

مبتلا به نقص قلبی مادرزادی اعمال شود. این ساختار تشکیل شده از کوپلیمر لاکتیک اسید و کاپرولاکتون تقویت شده با (L-lactide and e- (PGA) caprolactone, and it was reinforced with PGA) کاشت شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان اتولوگ (BM-MSCs) بود است. آنها نشان دادند پایداری (یا گشودگی) و بقای بیمار بدون عوارض به مدت ۷ ماه بعد از ایمپلنت باقی مانده است و مطالعه خود را به مجموعه‌ای از ۲۳ ایمپلنت TEBVs و ۱۹ پیچ بافتی بیماری‌های کودکان بسط دادند. آنها متوجه شدند که هیچ مرگ و میر مربوط به پیوند وجود ندارد و چهار بیمار برای پیگیری متوسط ۵/۸ سال نیاز به مداخلات داشتند (۱۱۲، ۱۱۱، ۲۴). اولین تکنولوژی مبتنی بر صفحه با کشت سلول‌های اتولوگ، توسط L'Heureux و همکاران توسعه یافته است. آنها با القای صفحه سلول‌های فیبروبلاست در طی بلوغ ۱۰ هفته‌ای، تولید تیوب‌های ECM درون‌زاد (Endogenous) در طول زمان تولید بین ۶ و ۹ ماه را انجام دادند، نمونه آنها پیوند Lifeline نامیده شد (۱۱۳، ۱). Iwasaki و همکاران یک ساختار بافتی ساخته شده از صفحه‌های PGA با سلول‌های فیبروبلاست و PCL با SMCs کشت شده را تهیه کردند. صفحه‌های پلیمری با سلول‌های کشت شده در یک تیوب سیلیکونی به قطر ۶ میلی متری قرار گرفت. پس از ۳۰ روز کشت در شرایط برون‌تنی تیوب پشتیبان برداشته شد و لایه لومن با EC به مدت ۲ روز کشت شد. پس از قرار گرفتن ساختار به صورت منظم و تدریجی در معرض کشش ضربانی (pulsatile stress) به مدت ۲ هفته، عروق مهندسی شده مشابه شکل ظاهری و کشش عروق طبیعی ایجاد شد (استحکام نهایی رگ طبیعی: kPa: ۸۸۲±۱۳۳؛ رگ مهندسی: kPa: ۸۲۷±۱۵۵) (۱۱۴).

نتیجه‌گیری

امروزه هدف اصلی مهندسی بافت عروق، بازسازی مجدد و ترمیم بافت عروقی است که به دلیل بیماری عروقی (که یکی از دلایل اصلی مرگ و میر است)، تغذیه نامناسب یا کهولت سن از دست رفته است. ایجاد بافت‌هایی با ویژگی‌های مطلوب در شرایط خارج از بدن بیمار بر مبنای استفاده از سلول‌های زنده به عنوان

- Monforte, X, Nürnberger S, Rünzler D ,et al. Decellularized human placenta chorion matrix as a favorable source of small-diameter vascular grafts. *Acta Biomater*; 2016. 29: 125–134.
4. [Http://www.salamatnews.com/news/226063](http://www.salamatnews.com/news/226063).
5. Liu RH, Ong CS, T Fukunishi, K Ong, N. Hibino. Review of vascular graft studies in large animal models, *Tissue Eng*; 2018.24(2): 133–143.
6. Bertram U, Steiner D, Poppitz B, Dippold D, Köhn K, P Beier J, et al. Vascular tissue engineering: effects of integrating collagen into a PCL based nanofiber material. *Biomed Res*; 2017.1-11.
7. Ravi S, Chaikof EL, Biomaterials for vascular tissue engineering. *Regen. Med*; 2010. 5(1): 107–120.
8. Pashneh-Tala S, MacNeil Sh, Claeysens F. The tissue-engineered vascular graft—past, present, and future. *Tissue Eng*. 2015. 22(1): 68–100.
9. Kannan RY, Salacinski HJ, Butler PE, Hamilton G, Seifalian AM. Current status of prosthetic bypass grafts. *Biomed. Mater. Res*; 2005. 74(1):570–581.
10. Chan AHP, Tanl RP, Michael PL, Bob SL, Vanags LZ, K CNg Martin, et al. Evaluation of synthetic vascular grafts in a mouse carotid grafting model. *PLoS One*; 2017.12(3): 1-15.
11. Henry JJ D, Yu J, Wang A, Lee R, Fang J, Song Li, Engineering the mechanical and biological properties of nanofibrous vascular grafts for in situ vascular tissue engineering. *Biofabrication*; 2017. 9(3):1-12.
12. Abbott WM, Callow A, W Moore, Rutherford R, Veith F, Weinberg S. Evaluation and performance standards for arterial prostheses. *Vasc. Surg*; 1993. 17(4): 746–756.
13. Swartz DD, Andreadis S T. Animal models for vascular tissue-engineering. *Opin. Biotechnol*. 2013. 24(5): 916–925.
14. Pankajakshan D, Agrawal DK. Scaffolds in tissue engineering of blood vessels, *Can. J. Physiol. Pharmacol*; 2010.88(9): 855–873.
15. Herbert SP, Stainier DYR. Molecular control of endothelial cell behaviour during blood vessel morphogenesis, *Nat. Rev. Mol. cell Biol*. 2011.12(9). 551.
16. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis, *Cell*, 2011.146(6): 873–887.
17. Nemen-Guanzon JG. Trends in tissue engineering for blood vessels. *Biomed Res*; 2012.
18. Vacanti J P, Langer R. Tissue engineering: the design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. *Lancet*; 1999. 354: S32–S34.
19. Hinderer S, Lee Layland S, Schenke-Layland K. ECM and ECM-like materials—biomaterials for applications in regenerative medicine and cancer therapy. *Drug Deliv*; 2016. 97 :260–269.
20. Dimitrievska S, Niklason LE. Historical perspective and future direction of blood vessel developments. *Cold Spring Harb. Perspect. Med*; 2018. 8(2): 1-14.
21. Sachlos E, Czernuszka JT. Making tissue engineering scaffolds work. the alication of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *Eur Cell Mater*; 2003. 5(29): 39–40.
22. Park SA, Lee SH, Kim W. Fabrication of hydrogel scaffolds using rapid prototyping for soft tissue engineering. *Macromol. Res*; 2011.19(7): 694–698.
23. Rustad KC, Sorkin M, Levi B, Longaker MT, Gurtner GC. Strategies for organ level tissue engineering. *Organogenesis*; 2010. 6(3): 151–157.
24. Hibino N, McGillicuddy E, Matsumura G, Ichihara Y, Naito Y, Breuer C, et al. Late-term results of tissue-engineered vascular grafts in humans. *Thorac Cardiovasc Surg*; 2010. 139(2): 431–436.
25. Dahl SL, Blum JL, Niklason LE. Bioengineered Vascular Grafts: Can We Make Them Off-the-Shelf?. *Trends Cardiovasc Med*; 2011. 21(3): 83–89.
26. Tara S, Rocco KA, Hibino N, Sugiura T, Hirotsugu Kurobe, Breuer CK. Vessel bioengineering. *Circ J*; 2014. 78(1): 12–19.
27. Badylak SF. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. *Biomaterials*; 2007. 28(25): 3587–3593.
28. Schmidt CE, Baier JM. Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering. *Biomaterials*; 2000. 21(22): 2215–2231.
29. Sandusky GE. Jr, Badylak SF, Morff RJ, Johnson WD, Lantz G. Histologic findings after in vivo placement of small intestine submucosal vascular grafts and saphenous vein grafts in the carotid artery in dogs. *Am J Pathol*; 1992. 140(2): 317–324.
30. Sandusky GE, Lantz GC, Badylak SF. Healing comparison of small intestine submucosa and ePTFE grafts in the canine carotid artery. *J Surg Res*; 1995. 58(4): 415–420.
31. Quint C, Kondo Y, Manson RJ, Lawson JH, Dardik A, Niklason LE. Decellularized tissue-engineered blood vessel as an arterial conduit. *Proc Natl Acad Sci*; 2011.108(22):9214-9219.
32. Rajabi-Zeleti S, Jalili-Firoozinezhad S, Azarnia M, Khayyat F, Vahdat S, Nikeghbalian S. The behavior of cardiac progenitor cells on macroporous pericardium-derived scaffolds. *Biomaterials*; 2014. 35(3): 970–982.
33. Catto V, Farè S, Freddi G, Tanzi MC. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration. *ISRN Vasc Med*; 2014. 1-27.
34. Couet F, Rajan N, Mantovani D. Macromolecular biomaterials for scaffold-based vascular tissue engineering. *Macromol Biosci*; 2007.

7(5): 701–718.

35. Wu GP, Wang XM, Lin LP, Chen SH, Wu QQ. Isolation and characterization of pepsin-solubilized collagen from the skin of black carp (*Mylopharyngodon piceus*). *Adv. Biosci. Biotechnol*; 2014. 5: 642–650.

36. Weinberg CB, Bell E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science*; 1986. 231: 397–400.

37. Berillis P. The role of collagen in the aorta's structure. *open Circ Vasc J*; 2013. 6: 1–8.

38. Dong C, Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: recent advances and new perspectives. *Polymers (Basel)*; 2016. 8(42): 1–20.

39. Zhu C, Fan D, Wang Y. Human-like collagen/hyaluronic acid 3D scaffolds for vascular tissue engineering. *Mat Sci Eng*; 2014. 34(1): 393–401.

40. Yeo GC, Mithieux SM, Weiss AS. The Elastin Matrix in Tissue Engineering and Regeneration. *Curr Opin. Biomed Eng*; 2018. 6: 27–32.

41. Li S, Sengupta D, Chien S. Vascular tissue engineering: From in vitro to in situ. *Wiley Interdiscip. Rev Syst Biol Med*; 2014. 6: 61–76.

42. Thottappillil N, Nair PD. Scaffolds in vascular regeneration: Current status. *Vasc Health Risk Manag*; 2015. 11: 79–91.

43. Panzavolta S, Gioffrè M, Letizia M, Gualandi C, Foroni L, Bigi A. Electrospun gelatin nanofibers: Optimization of genipin cross-linking to preserve fiber morphology after exposure to water. *Acta Biomater*; 2011. 7(4): 1702–1709.

44. Hajiabbas M, Mashayekhan S, Nazaripouya A, Naji M, Hunkeler D, Rajabi Zeleti S, Sharifiaghdas F. Chitosan-gelatin sheets as scaffolds for muscle tissue engineering. *Artif cells nanomedicine Biotechnol*; 2015. 43(2): 124–132.

45. Pezeshki-modaress M, Mirzadeh H, Zandi M. Gelatin-GAG Electrospun Nano Fibrous Scaffold for Skin Tissue Engineering: Fabrication and Modeling of Process Parameters. *Mat Sci Eng*; 2014. 48: 704–712.

46. Panzavolta S, Gioffrè M, Focarete ML, Gualandi C, Foroni L, Bigi A. Electrospun gelatin nanofibers: optimization of genipin cross-linking to preserve fiber morphology after exposure to water. *Acta Biomater*; 2011. 7(4): 1702–1709.

47. Huang Y, Onyeri S, Siewe M, Moshfeghian A, Madihally SV. In vitro characterization of chitosan-gelatin scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*; 2005. 26(36): 7616–7627.

48. Pezeshki-Modaress M, Zandi M, Rajabi S. Tailoring the gelatin/chitosan electrospun scaffold for application in skin tissue engineering: an in vitro study. *Prog Biomater*; 2018. 7(3): 207–218.

49. Zhang M, Li XH, Gong YD, Zhao NM, Zhang XF. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. *Biomaterials*; 2002.

23(13): 2641–2648.

50. Mao JS, Zhao LG, Yin YJ, Yao KDe. Structure and properties of bilayer chitosan-gelatin scaffolds. *Biomaterials*; 2003. 24(6): 1067–1074.

51. Remuzzi A, Mantero S, Colombo M, Marina Morigi, Binda E, Camozzi D, et al. Vascular smooth muscle cells on hyaluronic acid: culture and mechanical characterization of an engineered vascular construct. *Tissue Eng*; 2004. 10(5–6): 699–710.

52. Pardue EL, Ibrahim S, Ramamurthi A. Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering. *Organogenesis*; 2008. 4(4): 203–214.

53. Ramamurthi A, Vesely I. Evaluation of the matrix-synthesis potential of crosslinked hyaluronan gels for tissue engineering of aortic heart valves. *Biomaterials*; 2005. 26(9): 999–1010.

54. Jockenhoevel S, Zund G, Hoerstrup P, Khaled Chalabi S, Sachweh J, Demircan L, et al. Fibrin gel—advantages of a new scaffold in cardiovascular tissue engineering. *Eur. Cardio-thoracic Sur*; 2001. 19(4): 424–430.

55. Neidert MR, Lee ES, Oegema TR, Tranquillo RT. Enhanced fibrin remodeling in vitro with TGF- β 1, insulin and plasmin for improved tissue-equivalents. *Biomaterials*; 2002. 23(7): 3717–3731.

56. Tschoeke B, Flanagan TC, Koch S, Harwoko MS, Deichmann T, Ellä V, et al. Tissue-engineered small-caliber vascular graft based on a novel biodegradable composite fibrin-poly(lactide) scaffold. *Tissue Eng Part A*; 2009. 15(8): 1909–1918.

57. Pankajakshan D, Philipose LP, Palakkal M, Krishnan K, LK Krishnan. Development of a fibrin composite-coated poly (ϵ -caprolactone) scaffold for potential vascular tissue engineering applications. *Biomed Mat Res Part B*; 2008. 87(2): 570–579.

58. Parizek M, Novotná K, Bacakova L. The role of smooth muscle cells in vessel wall pathophysiology and reconstruction using bioactive synthetic polymers. *Physiol Res*; 2011. 60: 419–437.

59. Awad N, Niu H, Ali U, Morsi Y, Lin T. Electrospun fibrous scaffolds for small-diameter blood vessels. *A Review Membranes*; 2018. 8(1): 1–26.

60. Ravi S, Chaikof EL. Biomaterials for vascular tissue engineering. *Regen Med*; 2010. 5(1): 107–120.

61. Thottappillil N, Nair PD. Scaffolds in vascular regeneration: Current status Scaffolds in vascular regeneration: current status. *Vasc Health Risk Manag*; 2015. 11: 79–91.

62. Gilding DK. AM Reed. Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic/poly (actic acid) homo-and copolymers:1. *Polymer*; 1979. 20(12): 1459–1464.

63. Shinoka T, Shum-Tim D, Ma PX, Tanel RE, Isogai N, Langer R, et al. Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue

- engineering. Thorac Cardiovasc Surg; 1998. 115(3): 536–546.
64. Hajiali H, Shahgasempour S, Naimi-Jamal MR, Peirovi H. Electrospun PGA/gelatin nanofibrous scaffolds and their potential application in vascular tissue engineering. Int Nanomed; 2011. 6: 2133–2141.
65. Pankajakshan D, Agrawal DK. Scaffolds in tissue engineering of blood vessels. Physiol Pharmacol; 2010. 873: 855–873.
66. Kim K, Meiki Y, Zong X, Chiu J, Fang D, Seo YS, et al. Control of degradation rate and hydrophilicity in electrospun non-woven poly (D, L-lactide) nanofiber scaffolds for biomedical applications. Biomaterials; 2003. 24(27): 4977–4985.
67. Thottappillil N, Nair PD. Scaffolds in vascular regeneration: current status, Vasc Health Risk Manag; 2015. 11: 79-91.
68. Gugutkov D, Gustavsson J, Cantini M, Salmeron-Sánchez M, Altankov G. Electrospun fibrinogen-PLA nanofibres for vascular tissue engineering. Tissue Eng Regen Med; 2017.11(10): 2774–2784.
69. Góra A, Pliszka D, Mukherjee S, Ramakrishna S. Tubular tissues and organs of human body—Challenges in regenerative medicine. Nanosci Nanotechnol; 2016.16(1): 19–39.
70. Iwai S, Sawa Y, Ichikawa H, Taketani S, Uchimura E, Chen G, et al. Biodegradable polymer with collagen microsphere serves as a new bioengineered cardiovascular prosthesis. Thorac Cardiovasc Surg; 2004. 128(3): 472–479.
71. Hashi CK, Derugin N, Janairo R, Lee R, Schultz D, Lotz J, et al. Antithrombogenic modification of small-diameter microfibrillar vascular grafts. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 2010.30(8): 1621–1627.
72. Zhao J, Qiu H, Chen D, Zhang W, Zhang D, Li M. International Journal of Biological Macromolecules Development of nanofibrous scaffolds for vascular tissue engineering. Biol Macromol; 2013. 56: 106–113.
73. Motlagh D, Yang J, Lui KY, Webb AR, Ameer GA. Hemocompatibility evaluation of poly (glycerol-sebacate) in vitro for vascular tissue engineering. Biomaterials; 2006. 27: 4315–4324.
74. Gao J, Crapo PM, Wang Y. Macroporous elastomeric scaffolds with extensive micropores for soft tissue engineering. Tissue Eng; 2006.12(4): 917–925.
75. Lee KW, Wang Y. Elastomeric PGS scaffolds in arterial tissue engineering. J Vis Exp JoVE; 2011.50.
76. Crapo PM, Gao J, Wang Y. Seamless tubular poly (glycerol sebacate) scaffolds: High-yield fabrication and potential applications. Biomed Mat; 2008. 86(2): 354–363.
77. Woodruff MA, Huttmacher DW. The return of a forgotten polymer—polycaprolactone in the 21st century. Prog Polym Sci; 2010. 35(10): 1217–1256.
78. Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. Prog Polym Sci; 2007. 32: 762–798.
79. Drilling S, Gaumer J, Lannutti J. Fabrication of burst pressure competent vascular grafts via electrospinning: effects of microstructure. Biomed Mater Res Part A; 2009. 88(4): 923–934.
80. McClure MJ, Sell SA, Ayres CE, Simpson DG, Bowlin GL. Electrospinning-aligned and random polydioxanone-polycaprolactone-silk fibroin-blended scaffolds: geometry for a vascular matrix. Biomed. Materials; 2009. 4: 1-13.
81. Jeong S, Kim BS, WoongKang S, HyunKwon J Y, MooLee, Kim SH, et al. In vivo biocompatibility and degradation behavior of elastic poly (L-lactide-co-ε-caprolactone) scaffolds, Biomaterials; 2004. 25(28): 5939–5946.
82. InJeonga S, Hyun Kwonb J, Limb JI, Cho SW, Jungb Y, Sungb WJ et al. Mechano-active tissue engineering of vascular smooth muscle using pulsatile perfusion bioreactors and elastic PLCL scaffolds. Biomaterials; 2005. 26(12): 1405–1411.
83. Boland ED, Coleman BD, Barnes CP, Simpson DG, Wnek GE, GL Bowlin. Electrospinning polydioxanone for biomedical applications. Acta Biomater; 2005.1(1): 115–123.
84. Greisler HP, Ellinger J, Schwarcz TH, Golan J, Raymond RM, Kim DU. Arterial regeneration over polydioxanone prostheses in the rabbit. Arch Surg; 1987.122(6): 715–721.
85. Syedain ZH, Meier LA, Bjork JW, Lee A, Tranquillo RT. Implantable arterial grafts from human fibroblasts and fibrin using a multi-graft pulsed flow-stretch bioreactor with noninvasive strength monitoring. Biomaterials; 2011. 32(3): 714–722.
86. Poh M, Boyer M, Solan A, LMDahl S, Pedrotty D, Banik SSR, et al. Blood vessels engineered from human cells. Lancet; 2005. 365(9477): 2122–2124.
87. Kaushal S, Amiel GE, Guleseriani KJ, Shapira OZ, Perry T, Sutherland Fw, et al. Functional small-diameter neovessels created using endothelial progenitor cells expanded ex vivo. Nat Med; 2001 7(9): 1035–1040.
88. Liu JY, Swartz DD, Peng HF, Gugino SF, Russell JA, Andreadis ST. Functional tissue-engineered blood vessels from bone marrow progenitor cells. Cardiovasc Res; 2007. 75(3): 618–628.
89. Iltman BW, Yazdani SK, Neff LP, Corriere MA, Christ GJ, Soker S, et al. Bioengineered vascular access maintains structural integrity in response to arteriovenous flow and repeated needle puncture. Vasc Surg; 2012. 56(3): 783–793.
90. Suwandi JS, Toes RE, Nikolic T, Roep BO. Inducing tissue specific tolerance in autoimmune

disease with tolerogenic dendritic cells. *Clin Exp Rheumatol*; 2015. 33: 97–103.

91. Bjork JW, Meier LA, Johnson SL, Syedain ZH, Tranquillo RT. Hypoxic Culture and Insulin Yield Improvements to Fibrin-Based Engineered Tissue. *Tissue Eng. Part A*; 2012. 18(7): 785–795.

92. Chlupáč J, Filova E, Bačáková L. Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiol Res*; 2009. (58): 119–139.

93. Ross J, Hong Z, Willenbring B, Zeng L, Brett Isenberg, Lee E, et al. Cytokine-induced differentiation of multipotent adult progenitor cells into functional smooth muscle cells. *Clin Invest*; 2006.116(12): 3139–3149.

94. Matsumura G, Miyagawa-Tomita S, Shin’oka T., Ikada Y, H Kurosawa. First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts in vivo. *Circulation*; 2003.108(14): 1729–1734.

95. Jiang Y, Vaessen B, Lenvik T, Blackstad M, Reyes M, Verfaillie CM. Multipotent progenitor cells can be isolated from postnatal murine bone marrow, muscle, and brain. *Exp. Hematol*; 2002. 30: 896–904.

96. Colter DC, Class R, DiGirolamo CM, Prockop DJ. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow. *Proc Natl Acad Sci*; 2000. 97(7): 3213–3218.

97. Gong Z, Niklason LE. Small-diameter human vessel wall engineered from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. (hMSCs). *FASEB*; 2008.22(6): 1635–1648.

98. Melero-Martin JM, Obaldia M De, Kang SY, Khan ZA, Yuan L, Oettgen P ,et al. Engineering robust and functional vascular networks in vivo with human adult and cord blood-derived progenitor cells. *Circ Res*; 2008. 103(2): 194–202.

99. Mirza A, Hyvelin JM, Rochefort GY, Lermusiaux P, Antier D, Awede B, Bonnet P, et al. Undifferentiated mesenchymal stem cells seeded on a vascular prosthesis contribute to the restoration of a physiologic vascular wall. *Vasc Surg*; 2008. 47(6): 1313–1321.

100. Harris LJ, Abdollahi H, Zhang P, McIlhenny S, Tulenko TN, DiMuzio PJ, Differentiation of adult stem cells into smooth muscle for vascular tissue engineering. *J Surg Res*; 2011. 168(2):306–314

101. Planat-Benard V, Silvestre J, Cousin B, André M, Nibelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*; 2004 . 109 (5): 656–663.

102. Zhang P, Moudgill N, Hager E, Tarola N, DiMatteo C, McIlhenny S, Tulenko T, et al. Endothelial differentiation of adipose-derived stem cells from elderly patients with cardiovascular disease. *Stem Cells Dev*; 2010. 20(6): 977–988.

103. Nieponice A, Soletti L, Guan J, Hong Y, Gharaibeh B, M Maul T, et al. In vivo assessment of a tissue-engineered vascular graft combining a biodegradable elastomeric scaffold and muscle-derived stem cells in a rat model. *Tissue Eng Part A*; 2010. 16(4): 1215–1223.

104. Peng HF, Liu JY, Andreadis ST, and Swartz DD. Hair follicle-derived smooth muscle cells and small intestinal submucosa for engineering mechanically robust and vasoreactive vascular media. *Tissue Eng. Part A*; 2011.17(7): 981–990.

105. Gao Y, Liu F, Zhang L, X Su, Liu JY, Y Li. Acellular blood vessels combined human hair follicle mesenchymal stem cells for engineering of functional arterial grafts. *Ann Biomed Eng*; 2014. 42(10): 2177–2189.

106. Bajpai VK, Mistriotis P, Andreadis ST. Clonal multipotency and effect of long-term in vitro expansion on differentiation potential of human hair follicle derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res*; 2012. 8(1):74–84.

107. Reynolds AJ, Lawrence C, Cserhalmi-Friedman PB, Christiano AM, Jahoda CAB. Transgender induction of hair follicles. *Nature*; 1999. 402: 33–34.

108. Mistriotis P, Andreadis ST. Hair Follicle: A Novel Source of Stem Cells for Cell and Gene Therapy. *Emerging Trends in Cell and Gene Therapy*; 2013. 19(4): 265–278.

109. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*; 2006.126: 663–676.

110. Stegmann JP, Kaszuba SN, Rowe SL. Advances in vascular tissue engineering using protein-based biomaterials. *Tissue Eng*; 2007. 13(11):2601–2613.

111. Benrashid E, Christopher C. McCoy, M Youngwirth L, Kim J, JManson R, et al. Tissue engineered vascular grafts: Origins, development, and current strategies for clinical application. *Methods*;2016. 99: 13–19.

112. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O’Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl Med*; 2000. 343(13): 915–922.

113. Heureux NL, Dusserre N, Konig G, Victor B, Keire P, Wight T,et al. Human tissue-engineered blood vessels for adult arterial revascularization. *Nat Med*; 2006.12(3): 361–365.

114. Iwasaki, Kiyotaka, Kojima, Koji Kodama, Shohta,Paz, et al. Bioengineered three-layered robust and elastic artery using hemodynamically-equivalent pulsatile bioreactor. *Circulation*; 2008. 118 (14): S52–S57.