



## مطالعه موری در مهندسی بافت عروق: پیشرفت‌ها و چالش‌ها

**خديجه بعاجي:** کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات مهندسی بافت نرم، پژوهشکده مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

**محمد پژشکی مدرس:** دکتری، مرکز تحقیقات سوتگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

**سرا رجبی:** دکتری، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بینایی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بینایی و زیست شناسی تکوینی، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول) [srajabi@royaninstitute.org](mailto:srajabi@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. روش‌هایی درمانی موجود برای ترمیم عملکرد قلبی عروقی شامل پیوند اعضاء، جراحی‌های بازساختی، استفاده از دستگاه‌های مکانیکی یا مصنوعی و استفاده از محصولات متابولیکی است. اگرچه به طور معمول این روش‌ها استفاده می‌شود، اما به دلیل محدودیت اهداف کنده‌گان و عوارض ناشی از انتقال عونوت، 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 باقت 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 جزء مهم تشکیل شده است عبارتند از سلول‌ها، مواد سازنده و فاکتورهای رشد. در این مقاله موری به بررسی زیست مواد، روش‌های ساخت داربست، سلول‌ها و همچنین کاربردهای بینی 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) [srajab@royaninstitute.org](mailto:srajab@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.

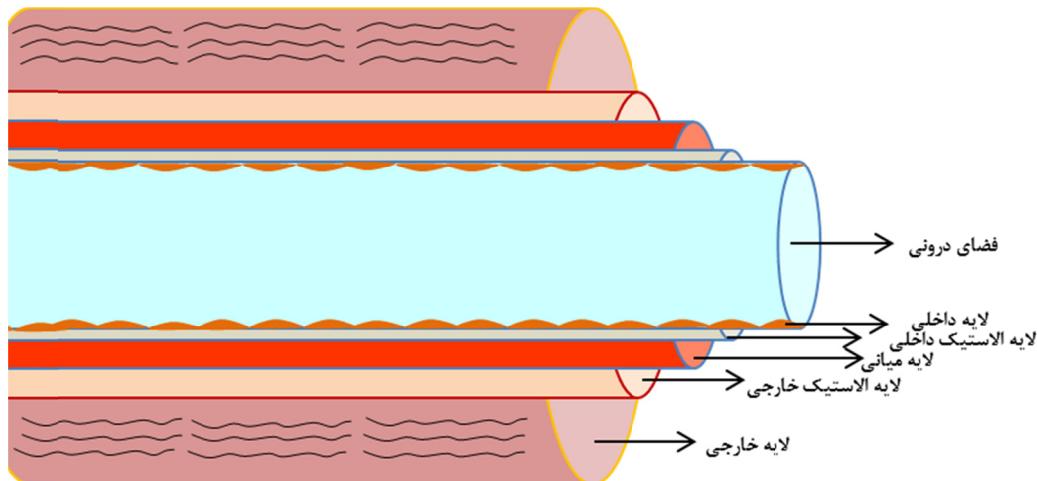


## مقاله موری

## مقدمه

mekanikی را فراهم کنند (۶). کلژن و الاستین که از اجزای سازنده عروق خونی هستند شرایط مناسبی مانند انطباق با عروق میزبان ایجاد می‌کنند و هم‌زمان پوشش ایجاد شده توسط لایه سلولی اندوتیال، مقاومت در برابر التهاب و ترومبوز (Thrombus) را ایجاد می‌کند. 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 زیست‌تخریب‌پذیر از پلیمرهای طبیعی، مصنوعی و همچنین داربست‌های سلول‌زدایی شده تشکیل شده است (۸). پروتزهای مصنوعی متعددی بر پایه زیست پلیمرهایی مانند پلی تترافلورواتیلن expanded (ePTFE) و پلی اتیلن ترفتالات polytetrafluoroethylene (Poly Ethylene Terephthalate) داکرون و پلی‌بورتان (Polyurethane) در بازار وجود دارند که هر چند این پروتزهای مصنوعی برای عروق با قطر بزرگ مناسب است و قادر به پایداری طولانی مدت هستند ولی در مقایسه با نمونه اتو لوگ (Autologous) برای کاربرد در عروق با قطر کوچک (کمتر از ۶ میلی متر) به دلیل حساسیت به التهاب، ترومبوز و هاپرپلازی (Hyperplasia) عضلانی گزینه‌های مناسبی نیستند (۹.۵). راه حل نهایی برای مبارزه با التهاب و ترومبوز در پروتزهای عروقی، ساخت پروتزهایی است که کاملاً پاسخ فیزیولوژیک و خواص مکانیکی عروق اتو لوگ را تقليد کنند و پاسخ ایمونوژنیک ایجاد نکنند تحقیقات بسیاری در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی به منظور توسعه لوله‌های مصنوعی جدید، برای عروق با قطر کم در حال انجام است (۱۰، ۹). برای موفقیت در مهندسی بافت عروق، توسعه مواد زیستی که ویژگی‌های طبیعی ماتریس خارج سلولی را تقليد می‌کنند و نشانه‌های بیوشیمیایی مناسب برای تشکیل بافت عروقی را ارائه می‌کنند ضروری است (۱۱). معمولاً قبل از کاربرد در بدن انسان، پتانسیل بالقوه گرفت عروقی در مدل‌های حیوانی بزرگ به صورت درون تنی

بیماری‌های ایسکمیک (Ischemia) مانند بیماری‌های قلبی عروقی آترواسکلروز (Atherosclerosis) یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر 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 ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی جان خود را از دست داده‌اند که با توجه به مرگ‌ومیر سالیانه، پیش‌بینی 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 می‌دهد که ۳۳ تا ۳۹/۳ درصد مرگ‌ومیرها در کشور ناشی از بیماری‌های قلبی و عروقی است. همچنین ایران رکوردار بالاترین آمار مرگ قلبی در جهان نامیده شده است (۴). افراد مبتلا به بیماری‌های ایسکمیک نیاز به جایگزین کردن عروق به صورت کانال‌هایی برای یازسازی یا جلوگیری از انسداد عروق و آنوریسم (Aneurysm) دارند (۱). تلاش‌های زیادی برای تولید جایگزین عروقی مناسب صورت گرفته است، زیست‌موادهایی که در حال حاضر در گرفت عروق مورد استفاده قرار می‌گیرند، طیف گسترده‌ای از خواص شیمیایی و مکانیکی را شامل می‌شوند. به طور کلی می‌توان از نظر منع تهیه زیست‌مواد را به طبیعی و مصنوعی (زیست‌تخریب‌پذیر و تخریب‌ناپذیر) طبقه بندی کرد (۵). زیست مواد طبیعی مانند بافت زنوگرافت (Xenograft) سلول‌زدایی شده، داربست بر پایه ترکیبات طبیعی و یا بافت‌های مهندسی شده به صورت صفحات نازک (Sheet-based) بدون استفاده از داربست می‌باشد. پیشنهاد متدائل این است که ساختاری مشابه ماتریس خارج سلولی (Extracellular Matrix (ECM)) (ECMs) اجزاhe دهد سلول‌هایی مانند اندوتیال (ECs) smooth (SMCs) و ماهیچه‌ای (Endothelial cells) اتصال برقرار کنند و پایداری لازم



شکل ۱- طرح کلی لایه‌های مختلف در رگ‌های 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 لایه‌استیک 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 انداره 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.

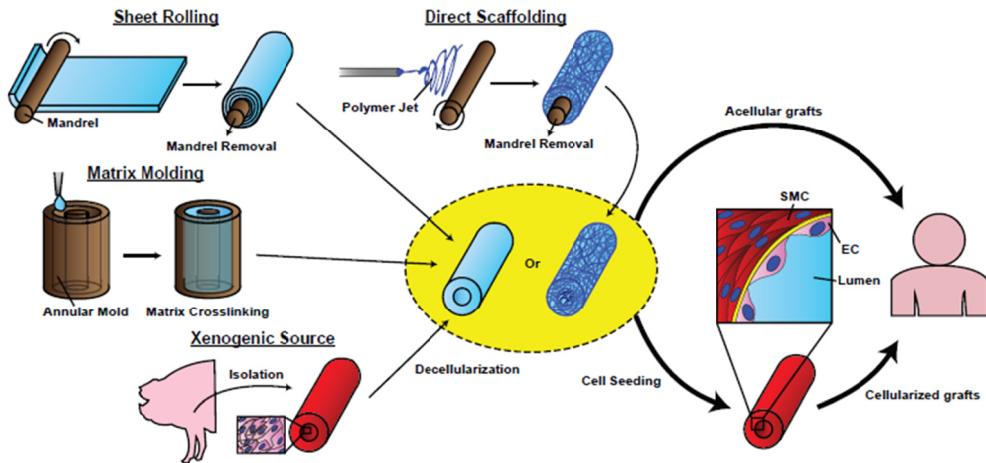
### روش‌های ساخت داربست برای مهندسی بافت عروق

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: خشکایش انجمادی، الکتروریسمی، فوم‌زایی گازی (Gas foaming)، چاپ سه‌بعدی (3D

بررسی می‌شود. برای انتخاب مدل‌های حیوانی مواردی مانند در دسترنس بودن، هزینه، اینمنی‌زایی، 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 گستردگی در دسترنس 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 هریک 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 اینتیما (Intima) است که شامل سلول‌های اندولیال (ECs)، کلاژن نوع IV و لامینین است، این لایه برای تنظیم انعقاد خون، همچنین نفوذ پذیری انتخابی برای عبور سلول‌ها دارد (۱۶، ۱۵). لایه دوم میانی یا مدیا است که از سلول‌های عضلانی (SMCs)، کلاژن، الاستین و پروتئوگلیکان‌ها تشکیل شده است. اینتیما 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 های مانند لایه پیچی (sheet rolling)، قالب گیری و یا استفاده از داربست تهیه کرد. پس از ساخت و قبل از کاشت، گرفتها بواسیله SMCs و ECs کشت و توسط محرك های مکانیکی آماده می شوند (۱). حق کپی رایت با اجازه از نویسنده (Song 2018) صورت گرفته است.

سلولی به خارج داربست، تشکیل ماتریس خارج سلولی و رگزایی 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 (۲۲، ۲۳).

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، ۲۵).

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 خصوصیاتی 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 بدلیل داشتن عملکرد بیولوژیکی

printing)، شستشوی نمک (Salt leaching) و جدایی فازی (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 انجامدادی (Freeze Drying) فرایند مناسبی برای تولید داربست های با تخلخل مطلوب است. انجامداد 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 انجامداد خشکایشی از طریق فرایند تصحیح حذف می شوند. اندازه تخلخل می تواند از طریق سرعت انجامداد کنترل گردد به طوری که انجامداد سریع، سبب ایجاد روزنه های کوچک تر و یکنواخت تر می گردد. با کنترل شرایط انجامداد 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 (Cell proliferation) ایجاد کند، داربست ها سلولی تخلخل بهم پیوسته (Interconnected porosity) به منظور عمل تغذیه رسانی سلول، خروج ضایعات

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 درون تنی بازسازی شده است (۳۱). از معایب بافت سلول‌زدایی شده شامل عدم توانایی در تغییر ساختار و محتوای ماتریس خارج سلولی، تغییر پذیری در منابع اهداف‌نده و خطر انتقال ویروس می‌باشد.

### کلاژن (Collagen)

کلاژن پروتئین اصلی ماتریس خارج سلولی در بدن است که پشتیبانی مکانیکی را برای بسیاری از بافت‌ها تأمین 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، زیست سازگاری، تخریب زیستی و خواص بیولوژیکی عالی است (۳۵، ۳۶، ۳۷). 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 اندوتیال سلول افشاری 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 گلوتارالدئید (Glutaraldehyde) (۳۷، ۱۷).

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

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 قیرین به عنوان متدائل ترین ساختارهای پلیمری طبیعی برای مهندسی بافت عروق اشاره شده است.

### ماتریس خارج سلولی سلول‌زدایی شده (Decellularized ECM (DECM))

بافت سلول‌زدایی شده به صورت آلوزنیک (Allogeneic) و زنوژنیک (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 آنتی ترومبوتیک (anti-thrombotic) مورد توجه هستند اما خطر ایجاد آوریسم را بدليل خواص بیومکانیک ضعیف ایجاد می‌کند (۲۷). Cong و همکاران برای غلبه بر این مشکل داربست‌های هیبریدی متشكل از یک لایه داخلی از آئورت موش صحرابی و ۱۰۰ میکرومتر لایه بیرونی ضخیم (نانو فیبرهای پلی کاپرولاکتون 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 (۲۸، ۲۵). 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 (۳۰، ۲۹، ۲۷، ۲۵). Quint و

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 اندوتیال 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). پژشکی و همکاران داربست های نanolیفی برپایه ژلاتین و کندرولایتین سولفات Chondroitin sulfate (به وسیله فرایند الکتروریسی ساختند و با استفاده از عامل شبکه کننده EDC (carbodiimide Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) پایداری نانولایاف 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 نanolیفی الکتروریسی شده ژلاتین با عامل شبکه‌ای کننده زنپین 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 دهنده 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 کلارژن و لایه خارجی از پلی لاکتیک اسید (PLA) بافته شده جهت تقویت استحکام ایجاد کردند. گرفتها به داخل آورت‌های خوکی تزریق 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 پلی کاپرولاکتون (Polycaprolactone) / کلارژن با استفاده از روش الکتروریسی توسط Lee و همکاران مورد مطالعه قرار گرفته است. داربست پلی کاپرولاکتون/کلارژن 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 کلارژن و هیالورونیک اسید توسط فرایند خشکایش انجام‌داده 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، ۴۸).

### 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 (۴۲). داربست‌های ساخته شده از الاستین و کلارژن 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 (۴۲، ۴۱). الاستین، به عنوان پوشش

داربست‌های ساخته شده از فیبرین می‌توانند ماتریس خارج سلولی غنی از کلژن تولید کنند. عیب عمدۀ فیبرین مقاومت مکانیکی پایین است با این حال، مطالعات نشان می‌دهد سلول‌هایی که در ژل فیبرین قرار دارند کلژن و الاستین بیشتری را نسبت به سلول‌هایی که در ژل کلژن قرار دارند تولید می‌کنند (۵۶). فیبرین با داربست‌های مختلف زیست‌تخربی‌پذیر با هدف بهبود خواص بیولوژیکی ترکیب شده است. Tschoeke و همکاران در سال ۲۰۰۹ مش پلی-لاکتیک اسید متخلخل و زیست‌تخربی‌پذیر 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 کلژن مشاهده شده است (۵۶). Pankajakshan و همکاران داربست ترکیبی از پوشش‌دهی کامپوزیت فیبرین حاوی فاکتورهای رشد و گلیکوز‌آمینوگلیکان برروی داربست پلی‌کاپرولاکتون 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 زیست‌تخربی‌پذیر 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 زیست‌سازگار، 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 ایده‌آل، 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 پلی‌اتیلن ترفتالات، پلی‌ترافلورو‌اتیلن، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، پلی‌لاکتیک اسید- L-lactide (PLLA) و ترکیب آنها به صورت گستره مورد استفاده

### 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 الکتروریسی 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 (Hyaluronan)

هیالورونیک اسید یا هیالورونان یک گلیکوز‌آمینوگلیکان غیر‌سولفاته (Nonsulfated) خطی ساخته شده از گلوکورونیک اسید و N-استیل گلوکوز‌امین 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 زیست‌تخربی‌پذیری آن می‌باشد. هیالورونان را می‌توان به راحتی و تحت کنترل از طریق تخمیرهای میکروبی در مقدادر 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 خوبی 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 کلژن مناسب در بازسازی بافت قلب و عروق دارند. سلول‌های رشد یافته روی

قرار گرفته است (۱۹، ۱).

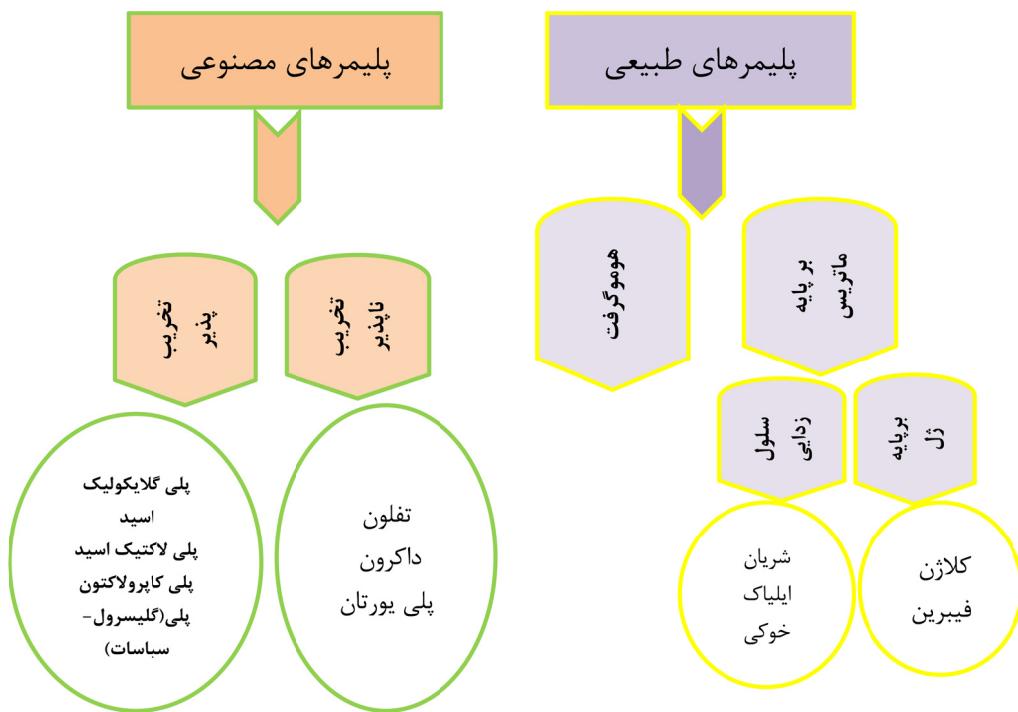
### پلیمرهای مصنوعی تخریب پذیر

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 شکل‌پذیری آسان با خواص مکانیکی مناسب و سرعت تخریب کنترل شده و از همه مهم‌تر پلیمر تایید شده توسط سازمان Food and Drug Administration است. داربست تیوبی با استفاده از کلائز و PLGA به روش خشکایش انجامد و الکترورسی برای کاربرد در پیوندهای عروقی ارائه شده است. نتایج نشان داد که میانگین سایز تخلخل این داربست تیوبی  $150 \pm 50$  میکرومتر و استفاده از الیاف PLGA باعث بهبود خواص مکانیکی داربست کلائزی شده است. همچنین کشت SMCs و ECs بر روی داربست PLGA/کلائز خواص مکانیکی مشابه داربست PLGA/کلائز فاقد سلول نشان داده است. ارزیابی شش ماهه داربست PLGA-کلائز 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 لخته‌ای تشکیل نشده است (۷۰).

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

پلی گلیکولیک اسید (PGA): یک پلیمر بلورین است که در مدت دو الی چهار هفته در محیط درون تنی تخریب می‌شود و طی ۶ ماه به طور کامل جذب می‌شود و از طریق پلیمریزاسیون حلقه گشای گلیکولاید تشکیل می‌شود PGA از اولین پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر 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 می‌باشد (۶۳). سلول‌ها توانایی تکثیر روی PGA را نشان داده‌اند و ماتریس خارج سلولی ترشح شده توسط سلول‌ها شامل کلائز نوع I و الاستین است. PGA الکترورسی شده در موش پیوند شده است که باعث ایجاد کپسول فیبروزی در محل اتصال ایمپلنت پس از ۶ روز گشته است (۶۴). نرخ زیست‌تخریب پذیری را می‌توان با کوپلیمر کردن با پلیمرهای دیگر، مانند پلی لاکتیک اسید، پلی‌هیدروکسی‌آلکانوات (Polyhydroxyalkanoate) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) کنترل نمود (۶۵). داربست PGA با ماتریس خارج سلولی انسانی اتولوگ روش موثری برای بهبود چسبندگی سلولی بدون ایجاد واکنش‌های ایمونولوژیک در مهندسی بافت قلب و عروق می‌باشد (۶۶).

پلی لاکتیک اسید (PLA): پلی‌استر آلیفاتیک ترمومولاست (گرمانرم) است که توسط روش پلیمریزاسیون حلقه گشای لاکتیک اسید سنتر می‌شود (۳۳). پلی لاکتیک اسید خواص مکانیکی خوب و توانایی حل شدن در حلال‌های رایج برای فرایند شدن را دارد و در مقایسه با PGA آبگریزی بیشتری دارد که منجر به کاهش سرعت تخریب می‌شود (۶۶). Gugutkov و همکاران در سال ۲۰۱۷ نوع جدید هیبرید فیبرینوژن/پلی‌لاکتیک اسید (FBG/PLA) را معرفی کردند که خواص مکانیکی خوب پلی‌لاکتیک اسید با ویژگی عالی فیبرینوژن طبیعی را نشان داد (۶۸). پلی (لاکتیک- گلیکولیک اسید) به عنوان داربست زیست‌تخریب‌پذیر با کلائز برای تشکیل پیچ عروقی بکار گرفته شده بود (۶۹).



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

استر نیمه بلورین آبگیریز (Hydrophobe) با نقطه ذوب در حدود ۵۴ تا ۶۰ درجه سانتیگراد است که توسط روش پلیمریزاسیون حلقه گشای مونومر ۴-کاپرولاتکتون سنتز می‌شود (۷۷). PCL به آرامی توسط هیدرولیز پیوند استر تجزیه می‌شود و e-hydroxycaproic acid را تشکیل می‌دهد. انعطاف‌پذیری PCL با مقدار انعطاف‌پذیری بافت طبیعی همخوانی دارد و کرنش در شکست بالایی (از دیاد طول در شکست) Elongation at break (بیشتر از ۷۰۰ درصد) دارد اما استحکام کششی PCL (Tensile strength) 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 قطرکوچک بر پایه پلی‌کاپرولاتکتون قدرت حفظ بخیه و تحمل شرایط فیزیولوژی عروق خونی را دارا می‌باشند (۸۰، ۸۱).

پلی‌(لاکتیک-کو-کاپرولاتکتون) PLCL: co-poly(lactide-PLCL) کو-کاپرولاتکتون (PLCL) 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 PGS مورد استفاده قرار گیرد (۷۴). داربست‌های تیوبی (SMCS) بوسیله روش شستشوی نمک ساخته و (Adult primary baboon smooth muscle cells) بزرگسال 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 و همکاران داربست‌های تیوبی با استفاده از سه Crapo نوع مندلر مختلف آماده کردند، داربست نوع I با استفاده از مندلر پارافینی، داربست نوع II از پلی‌تترافلئورو اتیلن سخت و داربست نوع III از مندلر با قابلیت جمع شوندگی در اثر گرمای 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).

پلی‌کاپرولاتکتون (PCL): پلی‌کاپرولاتکتون یک پلی

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 اتوالوگ، انواع مختلفی از منابع سلول‌های بنیادی برای مهندسی بافت عروقی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مطالعات متعدد نشان داده است که پیوند داربست‌های عروقی زیست‌تخریب‌پذیر، 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 هسته‌ای مشتق از مغز استخوان- (BM- bone marrow- derived mononuclear MNCs) cells؛ (ب) سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)؛ (پ) سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، (ت) سلول‌های بنیادی مشتق بنیادی مشتق از ماهیچه، (ز) سلول‌های بنیادی مشتق از فولیکول مو (HF) Hair follicle stem cells ؛ و (ج) سلول‌های بنیادی پرتونان القایی (iPSCs) Induced pluripotent stem cells (۸).

۱. سلول‌های پیش‌ساز: در مقایسه با سلول‌های بالغ، سلول‌های پیش‌ساز ممکن با استفاده از روش‌های کم تهاجمی و قابل تکرار از مغز استخوان یا خون جدا شوند (۹۰-۹۷). استفاده از این سلول‌ها ممکن شرایط کشت طولانی‌تری را در محیط برون‌تنی مهیا کند و TEVG مستحکم‌تری تولید شود (۹۰). سلول‌های پیش‌ساز ماهیچه صاف گوسفنده استخراج شده از مغز استخوان، TEVG مستحکم و سخت‌تری را در شرایط آزمایشگاهی نسبت به استفاده از SMC‌های 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 اندوتیال

وجود سلول‌های پیش‌ساز اندوتیال 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

داربست PLC 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 کلژن و تشکیل لایه SMC تکثیر یافته را افزایش داد (۸۲،۶۱). پلی دی اکسانون (Polydianone) (PDS): پلی دی اکسانون یک پلی استر نیمه بلورین با پاسخ التهابی کم، انعطاف‌پذیری و استحکام بالا است که از پلیمریزاسیون حلقه گشای p-dianone 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 اندوتیال را نشان داده است (۸۴). مدول PDS دارای یک دامنه معمولی بین حداقل مدول الاستین و محدوده کمترین مدول کلژن 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 زیست‌تخریب‌پذیر 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 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 قیل از پیوند بر روی داربست کاشته شوند. علیرغم محبوبیت آن‌ها، استفاده از این سلول‌ها دارای نقاط 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

کاشته شدن بر روی داربست‌های PEUU و پیوند در آئورت مosh این ساختار تا ۸ هفته طول می‌کشد، تا با بافت اطراف آن ادغام و با EC‌ها و SMC‌ها 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 بندهناف (Umbilical arteries) پس از سلول‌زادی 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 دریافت‌هایند که استخراج شده از HF انسانی و گوسفندی دارای پتانسیل تکثیر و کلونوژنیستی (Clonogenic) بالا را در مقایسه با SMCs عروقی است (۱۰۸).

۷. سلول‌های بنیادی پرتونان القایی (iPSC): کشف سلول‌های بنیادی پرتونان القایی، امکان استفاده سلول مناسب برای مهندسی بافت عروقی را با تبدیل به سلول‌های بالغ ایجاد کرده است. iPSC‌های مosh صحرایی به فنتوپیپ‌های SMC و EC تمایز داده شده‌اند و برای ساخت TEVG مورد استفاده قرار گرفته‌اند و پس از ۱۰ هفته کشت در داخل ورید گردن mosh 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 (مهندسي 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 اندوتیال 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 (HSC) هستند. عصاره BM-MNC دارای توانایی تولید انواع سلول‌های مختلف، از جمله EC‌های عروقی، SMCs و فیبروبلاست می‌باشد (۹۴). علاوه بر این، این سلول‌ها ممکن است برای تولید ECs و SMCs 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 تحريك 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 EC‌ها 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 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 درون‌تنی Mofcicit آمیز گزارش شده است (۱۰۳). هنگام

واحدهای سازنده از موارد مهم و کارامد در حوزه مهندسی پژوهشی 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، کلژن و الاستین بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. از تکنیک‌های اصلی مطالعه در استفاده در مهندسی بافت عروق می‌توان به و مهم مورد استفاده در مهندسی و الکتروریسی اشاره کرد. با وجود خشکایش انجمادی و الکتروریسی اشاره کرد. با وجود تقریباً نیم قرن کار متمنکر 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 ادامه‌دار است. برای رسیدن به موفقیت در این تکنولوژی پیچیده با کاربرد کلینیکی و مهندسی بافت مستلزم مشارکت فعال زیست‌شناسان، مهندسان و پژوهشکان 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 نشان دهنده سوق دادن تحقیقات از مرحله بروزن‌تنی به درون‌تنی می‌باشد.

مبتلاء نقص قلبی مادرزادی اعمال شود. این ساختار تشکیل شده از کوپلیمر لاکتیک اسید و کاپرولاکتون (L-lactide and e- (PGA) and caprolactone, and it was reinforced with PGA) کاشت شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از غlez استخوان اтолوگ (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 پچ 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 اтолوگ، توسط L'Heureux و همکاران توسعه یافته است. آنها با القای صفحه سلول‌های فیبروبلاست در طی بلوغ ۱۰ هفته‌ای، تولید تیوب‌های ECM درون‌زاد (Endogenous ECM) در طول زمان تولید بین ۶ و ۹ ماه را انجام دادند، نمونه آنها پیوند Lifeline نامیده شد (۱۱۳، ۱). 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 : ۱۳۳ $\pm$ ۱۳۳ kPa؛ رگ مهندسی : ۸۲۷ $\pm$ ۱۵۵ kPa؛ رگ طبیعی : ۸۸۲ $\pm$ ۸۸۲ kPa).

### 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.
  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. Nemenzo-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 application 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, Khayyatan 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 (*Myloopharyngodon 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 Biomat*; 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 Biomat*; 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- $\beta$ 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, Ellå V, et al. Tissue-engineered small-caliber vascular graft based on a novel biodegradable composite fibrin-polylactide 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 microsponge 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 microfibrous 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, Amer G. 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, Hutmacher 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, Guleserian 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. illman 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, Nibbelink 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, Moudgil 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, Mistriots 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. Mistriots 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. Stegemann 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.