

Polymerization
Quarterly, 2024
Volume 14, Number 1
Pages 12-20
ISSN: 2252-0449

A Review on 4D Printing Technology in Tissue Engineering

Shadi Zarshad* and Mohammad Aghajani Hashjin

Department of New Technologies, Iran University of Science and Technology,
P.O. Box 16765-163, Tehran, Iran

Received: 7 March 2023, Accepted: 3 June 2023

Abstract

3D-printing or additive manufacturing (AM) attempts to building objects by using computer-controlled layer-by-layer manner. 3D printing plays a essential role in the fabrication of systems utilized in the biomedical field, such as the creation of complex tissue structures and scaffolds, customized drug delivery systems (DDS), and soft robots. 4D-printing is an extended concept of 3D-printing by adding time as a fourth dimension. In other words, this technology makes it possible to change the shape and function of the printed object over time after triggered by stimuli such as temperature, moisture, electrical and magnetic fields, light and pH. 4D printing has shown interesting promise in biotechnology with a great shape control after printing by using stimuli-responsive materials. For example, in tissue engineering the repairing process of tissue was known as a dynamic process and 3D printed structures are ineffective in this dynamic environment, while 4D printing technology, due to its unique features, makes it possible to use scaffolds printed by this method for planting in the intended environment. In this study, the use of stimuli-responsive materials in 4D-printed structures and their attractive applications in tissue engineering have been reviewed.

Key Words

4D-printing,
tissue engineering,
stimuli-responsive material,
scaffold,
polymer

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: shadi.zarshad@yahoo.com

مروری بر فناوری چاپ چهاربعدي در مهندسي بافت

شادي زرشاد*، محمد آقاجاني هنجين

تهران، دانشگاه علم و صنعت ايران، دانشکده فناوری های نوین، صندوق پستی ۱۶۷۶۵-۱۶۳

دریافت: ۱۴۰۱/۴/۳۱، پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۲۵

در چاپ سه بعدی یا تولید افزایشی (AM)، سازه‌هایی با استفاده از روش لایه به لایه کنترل شده با رایانه ساخته می‌شوند. این نوع چاپ، نقش اساسی در ساخت سامانه‌های به کاررفته در زمینه زیست پزشکی، مانند ایجاد ساختارهای بافتی پیچیده و داربست‌ها، سامانه‌های دارورسانی (DDS) و ربات‌های نرم ایفا می‌کند. چاپ چهاربعدي، مفهوم گسترده چاپ سه بعدی با افزودن بعد زمان به آن است. به عبارتی، این فناوری تغییر شکل و تغییر عملکرد جسم چاپ شده را در برابر محرک‌هایی مانند رطوبت، گرما، pH، میدان الکتریکی و مغناطیسی و غیره امکان پذیر می‌سازد. چاپ چهاربعدي به دلیل استفاده از مواد پاسخگو به محرک که کنترل تغییر شکل در اجسام چاپ شده را ممکن می‌کند، برای کاربرد در زیست فناوری جذابیت زیادی دارد. به طور مثال در مهندسی بافت، روند ترمیم بافت آسیب دیده روندی پویاست. روش‌های معمول مبتنی بر چاپ سه بعدی داربست‌هایی را ارائه می‌دهند که قابلیت به کارگیری در این محیط پویا را ندارند. فناوری چاپ چهاربعدي با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد آن، بهره‌وری از داربست‌های چاپ شده با این روش را برای کاشت در محیط مدنظر امکان پذیر می‌سازد. در این مطالعه، استفاده از مواد پاسخگو به محرک در ساختارهای چهاربعدي و کاربردهای جذاب آن‌ها در مهندسی بافت مرور شده است.

چکیده



شادي زرشاد



محمد آقاجاني هنجين

واژگان کلیدی

چاپ چهاربعدي،
مهندسی بافت،
ماده پاسخگو به محرک،
داربست،
پلیمر

مقدمه

هر سال، تعداد زیادی از بیماران جان خود را بر اثر آسیب یا نقص عضو ناشی از بیماری یا تصادف از دست می‌دهند. روش معمول برای جلوگیری از عواقب ناشی از نقص عضو، پیوند عضو است که سابقه‌ای نسبتاً طولانی دارد و می‌تواند راه‌حلی برای مقابله با مرگ بیمار بر اثر این مشکل باشد. با این حال، پیوند عضو همواره با مشکلاتی از قبیل محدود بودن اهداکنندگان عضو، پس‌زدن عضو و مشکلات ناشی از عفونت همراه است که به‌نوبه خود می‌تواند استفاده از این روش را به‌عنوان راه‌حل مطمئنی برای درمان بیماران محدود سازد [۱].

مهندسی بافت به‌عنوان بخشی از دانش زیست‌فناوری، سازه‌های ساخت بشر را معرفی می‌کند که می‌توانند برای جایگزینی یا ترمیم بافت آسیب‌دیده انسان، کارا باشند. براساس آنچه در مهندسی بافت مطرح می‌شود، برای ساخت بافت مهندسی‌شده، سلول‌ها نیاز به داربستی با ساختار فیزیکی دارند که چسبندگی، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولی را امکان‌پذیر سازد و در نهایت ماتریس برون‌سلولی در راستای ترمیم بافت آسیب‌دیده تشکیل شود [۲]. تاکنون فن‌های مختلفی برای ساخت داربست‌ها به‌کاررفته‌اند که از جمله آن‌ها می‌توان به خشک‌کردن انجمادی، خشک‌کردن سرمایشی امولسیون، ریخته‌گری حلال، اسفنج‌سازی گازی، چاپ سه‌بعدی و غیره اشاره کرد [۳].

چاپ سه‌بعدی مجموعه فرایندهایی است که تبدیل مدل‌های سه‌بعدی موجود در رایانه را به اجسام فیزیکی امکان‌پذیر می‌سازد. این کار به‌شکل لایه‌لایه انجام می‌شود، درواقع با قرارگیری پی‌درپی لایه‌ها روی یکدیگر، اشیای سه‌بعدی شکل می‌گیرند.

چاپ سه‌بعدی سازه‌های زیست‌پزشکی شامل ۴ مرحله اساسی زیر است:

۱- تهیه فایل دیجیتال ساختار مدنظر که عمدتاً به روش برش‌نگاری (tomography) رایانه‌ای یا روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) حاصل می‌شود؛

۲- ساخت مدل سه‌بعدی رایانه‌ای از ساختار مدنظر به‌وسیله نرم‌افزار مدل‌سازی سه‌بعدی CAD و تبدیل آن به فرمت STL تا برای چاپگر قابل خواندن باشد؛

۳- چاپ مدل با قرارگیری پی‌درپی لایه‌ها روی یکدیگر، این لایه‌ها می‌توانند شامل عوامل زیستی، سلول، عوامل رشد و غیره باشند که این مرحله به اقتضای روش‌های مختلف چاپ سه‌بعدی متفاوت انجام می‌شود و

۴- پس‌پردازش که می‌تواند شامل کاشت سلول در ساختار

چاپ‌شده باشد [۴].

ذکر این نکته مهم است که بیشتر بافت‌های انسانی، سازه‌های پیچیده سه‌بعدی هستند. افزون بر این، بافت‌های بدن انسان ماهیت ساکن و ایستایی ندارند و قابلیت بروز عملکردهای منحصربه‌فردی را دارند که به تناسب تغییرات پویا در محیط بدن رخ می‌دهند. بنابراین، رویکردهایی که تاکنون به‌طور معمول برای ساخت ساختارهای پیچیده بافت انسانی مطرح شده‌اند، آن گونه که باید، کارآمد نیستند. چاپ سه‌بعدی نیز افزون بر مزیت‌های درخور توجهی که دارد از این قاعده مستثنی نیست. افزون بر این، زنده‌مانی سلول‌ها در این روش به‌علت نیروهای برشی شدیدی که به سازه وارد می‌شود، دست‌خوش ضعف می‌شود [۵].

چاپ چهاربعدی، مفهوم گسترده‌ای از چاپ سه‌بعدی بوده که بعد زمان به‌عنوان بعد چهارم به آن اضافه شده است. این فناوری به ساخت سازه‌هایی با قابلیت تغییرشکل و تغییر عملکرد طی زمان کمک می‌کند که موجب عملکرد عالی این فناوری در عرصه زیست‌فناوری به‌ویژه مهندسی بافت می‌شود. چرا که به‌دنبال گسترش این فناوری، ساخت سازه‌های هوشمند و سازگار با محیط پویای بدن ممکن می‌شود [۶].

اصول چاپ چهاربعدی

همان‌طور که در بخش مقدمه گفته شد، محدودیت‌های چاپ سه‌بعدی در زمینه زیستی و عدم قابلیت آن در شبیه‌سازی دقیق بافت زنده انسان، سبب ورود پژوهشگران به عرصه چاپ چهاربعدی شد. این فناوری به‌عنوان رویکردی چاره‌ساز در راستای مهندسی بافت و ساخت سازه‌های پویا مطرح و موجب معرفی سازه‌هایی به دنیای زیست‌فناوری شد. این سازه‌ها با تغییرشکل و تغییر کاربری به تناسب شرایط مختلف محیط درون‌تنی یا برون‌تنی، موجب پیشرفت مهندسی بافت و سایر زمینه‌های پزشکی شدند. چاپ چهاربعدی بر مبنای اصول چاپ سه‌بعدی استوار است، با این تفاوت که مواد اولیه خاص آن باید تحت عنوان مواد پاسخگو به محرک باشد. درواقع می‌توان گفت، چاپ سه‌بعدی این مواد، آن را به چاپ چهاربعدی تبدیل می‌کند. گسترش مواد پاسخگو به محرک، قدرت پویایی و تغییرات فیزیکی و شیمیایی را به تناسب محیط به سازه‌های سه‌بعدی چاپ‌شده می‌دهد. عموماً این مواد به‌دلیل خواص منحصربه‌فرد آن‌ها می‌توانند قابلیت خودآرایی، خودتعمیری، حافظه شکلی، چندعملکردی، تصمیم‌گیری و حساسیت را داشته باشند.

مواد پاسخگو به محرک به محرک‌هایی از قبیل دما، رطوبت،

میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی، نور، عوامل زیستی و pH، واکنش نشان می‌دهند. افزون بر این، چاپ چهاربعدی با کنترل شکل پس از چاپ عالی می‌تواند نویدبخش قابلیت ساخت داربست‌هایی با اشکال پیچیده باشد. این موضوع راه را برای ساخت داربست‌های مشابه با بدن میزبان برای مقاصد ترمیم بافت و همچنین مطالعات کشت سه‌بعدی هموار می‌کند. یکی دیگر از مزیت‌های این فناوری نوظهور، امکان تغییر شکل سازه پس از کاشت آن در بدن است که به سبب ادغام بی‌نقص و یکپارچه داربست ساخته‌شده با ساختار هدف در بدن میزبان می‌تواند راه مناسبی برای دستیابی به تهاجم کم در جراحی‌های مربوط به کاشت بافت در بدن باشد. مطالعات اخیر نشان داده است، پاسخ مناسب ساختارهای حاصل از چاپ چهاربعدی در محیط پویای بدن، زمینه را برای تمایز و تکثیر سلول‌های موجود در داربست‌های یادشده فراهم می‌آورد [7]. در ادامه انواع مواد پاسخگو به محرک و کاربرد آن‌ها در چاپ چهاربعدی بررسی می‌شود.

پلیمرهای حافظه شکلی و مواد پاسخگو به دما

پلیمر حافظه شکلی قابلیت آن را دارد که پس از قرارگیری در برابر یک محرک خاص از حالت برنامه‌ریزی شده (شکل موقت) به حالت به‌خاطر سپرده (شکل اولیه) تغییر شکل دهد. بیشتر این پلیمرها در برابر محرک دما کارایی نشان می‌دهند. از این رو، سازوکار این نوع پلیمرها شرح داده می‌شود.

عمل برنامه‌ریزی در این ساختارها طی چهار مرحله انجام می‌شود:

۱- افزایش دما به بیش از دمای بحرانی پلیمر، مانند دمای انتقال شیشه‌ای،

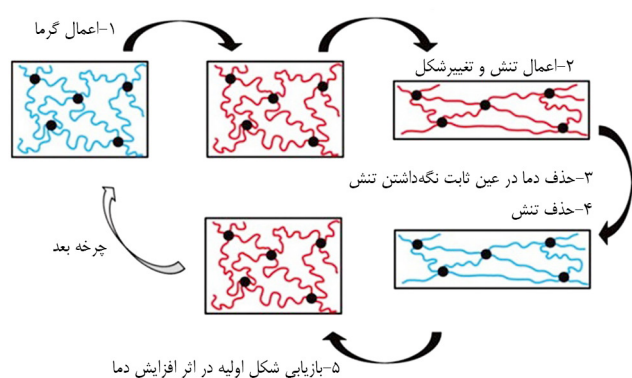
۲- ایجاد تغییر شکل با اعمال نیروی خارجی؛

۳- تثبیت شکل ساختار با کاهش دما و حفظ نیروی خارجی و

۴- حذف نیروی خارجی.

این چهار مرحله سبب می‌شوند تا پلیمر مدنظر در اثر نیروی خارجی ایجادشده به شکل موقتی درآید و در ادامه با افزایش دما به دمای بحرانی، شکل اولیه آن بازیابی شود (شکل ۱) [8].

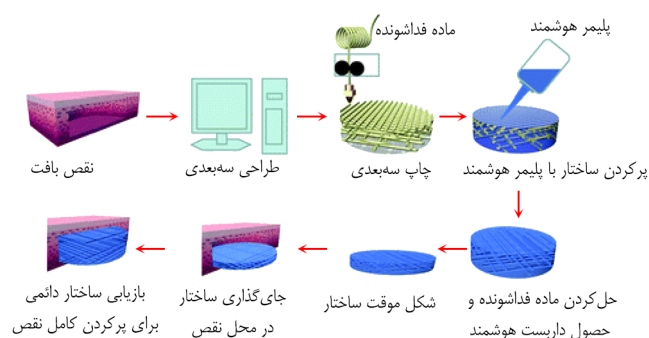
در کل، مواد حافظه شکلی در مصارف مختلف پزشکی و زیست‌فناوری از جمله نخ‌های بخیه، گیرنده‌های مواد دارویی، ترمیم بافت آسیب‌دیده و غیره مورد توجه واقع شده‌اند [9]. یکی از جذاب‌ترین زمینه‌های کاربرد مواد حافظه شکلی استنت‌هاست. امروزه استنت‌ها برای مصارف مختلف پزشکی از جمله، بازنگه‌داشتن سرخرگ‌های کرونر پس از آنژیوپلاستی، درمان بیماری‌های مربوط



شکل ۱- سازوکار پلیمرهای حافظه شکلی [8].

به نای مانند تراکتوبرونکومالاسی و غیره استفاده می‌شوند. چاپ چهاربعدی برای مبارزه با مشکلات ناشی از استنت‌های معمول، از جمله شکست یا مهاجرت استنت داخل بدن، می‌تواند بسیار کارآمد باشد. Zarek و همکاران، کامپوزیت هیدروژل برپایه پلی‌کاپرولاکتون دی‌متاکریلات را به روش لیتوگرافی سه‌بعدی مطابق با آناتومی نای بیمار چاپ کردند. این استنت قابلیت ورود به نای بیمار در حالت موقت بسیار کوچک را دارد و پس از آن به دلیل دمای انتقال خاص آن در دمای بدن بیمار (37 °C)، شکل دائم خود را که دقیقاً بر ساختار نای بیمار منطبق است، در مدت 14 s بازیابی می‌کند. درنهایت، راه هوایی تنفس بیمار به‌خوبی به‌وسیله این سازه باز می‌شود (شکل ۲الف) [10]. Liu و همکاران کار مشابهی انجام دادند که مطابق با شکل ۲ب، نتیجه آن طراحی یک کاشتینه چندلایه لوله‌ای شکل برای جلوگیری از گرفتگی رگ بود. این کاشتینه می‌توانست در دمای بدن مطابق با آناتومی رگ منبسط شود و راه رگ را باز کند [11].

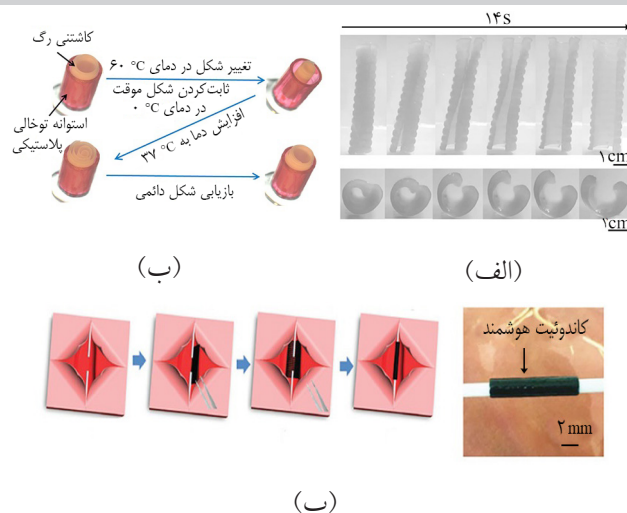
Miao و همکاران در راستای توسعه روش‌های ترمیم اعصاب آسیب‌دیده، ساختارهایی به نام کاندوئیت را مطرح کردند. این ساختارها مجاری لوله‌ای شکل از مواد طبیعی و سنتزی هستند که مانند پل ارتباطی بین دو انتهای عصب آسیب‌دیده قرار می‌گیرند. کاندوئیت طراحی‌شده از هیبرید گرافن تشکیل شده و قابلیت تغییر شکل از حالت صاف به رول در دمای بدن را دارد. بدین دلیل، دو سر اعصاب آسیب‌دیده را در خود می‌پیچاند. افزون بر این، کاندوئیت طراحی‌شده به‌سبب ماهیت گرافنی، قابلیت بسیار خوبی برای بازیابی عصب آسیب‌دیده و نیز فراهم آوردن سیگنال‌های لازم برای تمایز سلول‌های مزانشیمی موجود در ساختار به سلول‌های عصبی و بیان ژن‌های ND1، NSE و Ngn2 نشان داد. درنهایت، طراحی این سازه چهاربعدی نه تنها برای ترمیم اعصاب آسیب‌دیده مفید است، بلکه به دلیل ماهیت گرافنی آن به بازیابی اعصاب نیز



شکل ۳- چاپ چهاربعدي داربست متخلخل برپايه پلی کاپرولاکتون تری ال با استفاده از داربست فداشونده [۱۳].

بسیار ساده و صاف را دارند. پس از چاپ و غوطه‌وری در سیال، به‌صورت هوشمند به ساختارهای پیچیده و ازپیش‌مهندسی‌شده تغییر شکل می‌دهند. بدین دلیل در دسته چاپ چهاربعدي جای می‌گیرند. بنا بر آنچه گفته شد، توجهات بسیار ویژه‌ای در زمینه‌های مختلف زیست‌فناوری به آن معطوف شده که در ادامه چند مورد ذکر می‌شود [۱۴]. به‌عنوان مثال، محیط‌های کشت دوبعدي معمول در پتری دیش، مناسب اهداف پزشکی مانند سرطان‌شناسی نیستند و بهتر است در این باره تدبیری اتخاذ شود. راه‌حل، کشت سه‌بعدي سلول‌ها به‌وسیله داربست‌هاست، اما باید توجه داشت، طراحی و ساخت داربست حاوی سلول زنده مطابق با آناتومی مدنظر کار چندان راحتی نیست. به‌طور کلی، روش‌های شناخته‌شده به مرگ سلول‌های محبوس در پیش‌ماده منجر می‌شوند. چاپ چهاربعدي مواد پاسخگو به رطوبت، به‌طور بالقوه به حل این مشکل کمک کرده است. برای مثال Kwag و همکاران متوجه شدند، برای مطالعه سرطان کارسینوم تهاجمی، مجرای شبیه‌سازی آسینی و مجاری پستان اثری شگرف در نتایج پژوهش دارد. آن‌ها برای دستیابی بهتر و ساده‌تر بدین هدف از مواد پاسخگو به رطوبت استفاده کردند. این سازه پاسخگو به سیال از دو لایه پلی‌اتیلن‌گلیکول دی‌آکریلات و کوپلیمر شدن (متاکریلات ژلاتین و پلی‌اتیلن‌گلیکول دی‌آکریلات) تشکیل شده است که سلول‌های MDA-MB-231 در لایه دوم محبوس‌اند. داربست تهیه‌شده به‌طور ساده و بدون پیچیدگی بود، اما پس از غوطه‌وری در محیط کشت یا سیال، خودبه‌خود به ساختار لوله‌ای شکل برای شبیه‌سازی مجاری پستان تغییر شکل داد. این تغییر شکل خاص نتیجه سرعت تورم متفاوت دو لایه بود [۱۵].

از چالش‌های فناوری چاپ سه‌بعدي، تولید ساختارهای لوله‌ای توخالی با قطر داخلی بسیار کم است. در نتیجه، این فناوری در ساخت سازه‌های کانال‌مانند چون رگ‌های خونی و کانال‌های



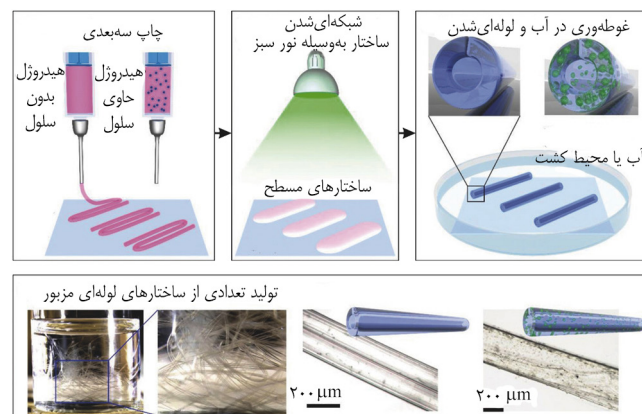
شکل ۲- کاربرد مواد حافظه شکلی چهاربعدي چاپ‌شده در زیست‌فناوری: (الف) استنت نای [۱۰]، (ب) کاشتنی چندلایه برای داخل رگ [۱۱] و (پ) کاندوتیت برای درمان اعصاب آسیب‌دیده، دو قسمت سفید در عکس دو انتهای عصب هستند که از هم جدا شده‌اند و سازه سیاه کاندوتیت هیبرید گرافن است که تحت دمای بدن دو انتهای عصب را در خود می‌پیچد [۱۲].

کمک می‌کند (شکل ۲پ) [۱۲].

باید این موضوع همواره مدنظر باشد که روش‌های معمول برای چاپ چهاربعدي پاسخگو نیستند و گاهی باید به روش‌های نوین‌تر چاپ متوسل شد. به‌طور مثال، گروهی از پژوهشگران در عرصه چاپ چهاربعدي برای چاپ سازه کامپوزیتی از پلی‌کاپرولاکتون تری ال با خواص حافظه‌شکلی فوق‌العاده و پلی‌لاکتیک اسید به‌عنوان داربست فداشونده استفاده کردند. با استفاده از این روش که در شکل ۳ نشان داده شده است، قادر به چاپ داربست گرماسخت شدند. آن‌ها با روش معمول مدل‌سازی مذاب‌نشانی قادر به چاپ آن نبودند. یادآوری این نکته لازم است که این داربست متخلخل با تخلخل‌های مناسب و به‌هم‌پیوسته، نه تنها به دلیل خاصیت حافظه‌شکلی خود قابلیت قرارگیری در محل آسیب‌دیده به‌طور دقیق و با کمترین تهاجم را دارد، بلکه با تخلخل‌های مناسب، راه را برای رگ‌زایی، تغذیه و دفع مواد زاید هموار می‌کند [۱۳].

مواد پاسخگو به رطوبت

تاکنون دانشمندان بسیاری از قابلیت فزاینده مواد پاسخگو به رطوبت و سیالات استفاده کرده‌اند. از جمله جذاب‌ترین کارهایی که انجام شده است، استفاده از قابلیت این مواد برای چاپ ساختارهای حاوی سلول با هندسه بسیار پیچیده است. این ساختارها قابلیت چاپ به‌طور



شکل ۴- مراحل چاپ چهاربعدی هیدروژل خودخام‌شونده تحت محرک رطوبت، بدون سلول و حاوی سلول [۱۶].

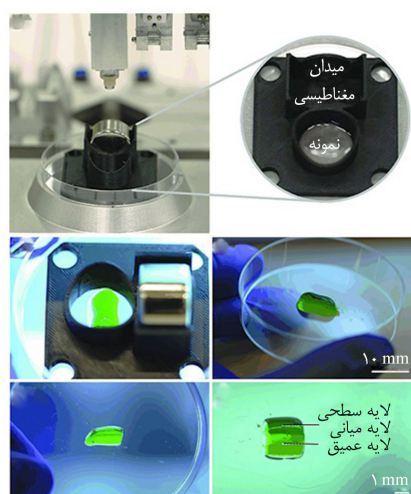
هاورس ضعیف و ناتوان عمل می‌کند. در این حالت است که چاپ چهاربعدی می‌تواند به عنوان راه حل مشکل گشا عمل کند. Kirillova، نوعی کامپوزیت هیدروژلی برپایه هیالورونیک اسید را به صورت لایه لایه چاپ کرد که به وسیله نور سبز شبکه‌ای می‌شود. این ساختار در مواجهه با سیال آب یا محیط کشت به علت وجود گرادیان شبکه‌ای شدن به ساختار لوله‌ای خم و در نهایت به ساختاری با قطر داخلی بسیار کوچک در اندازه $20\ \mu\text{m}$ منجر می‌شود (شکل ۴) [۱۶].

مواد پاسخگو به میدان مغناطیسی

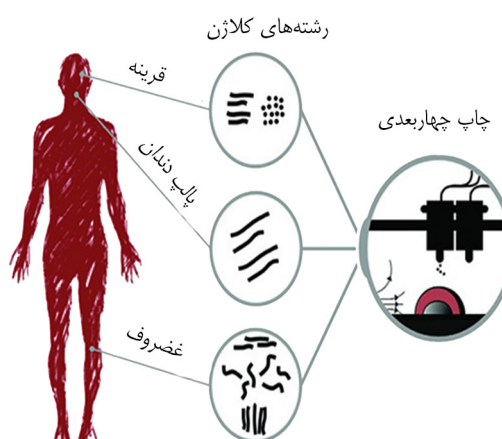
شاید بتوان گفت که عمده‌ترین کاربرد ساختارهای چهاربعدی در زمینه سازه‌های پاسخگو به میدان مغناطیسی است. ژل‌های پاسخگو به میدان مغناطیسی از نانوذرات مغناطیسی پراکنده شده در یک شبکه

پلیمری تشکیل شده‌اند. میدان مغناطیسی خارجی بر سازه‌های متشکل از این مواد اثرگذار است و سبب تغییرات محسوسی در آن‌ها می‌شود. به عنوان مثال، این میدان می‌تواند خواص مکانیکی آن‌ها را دست‌خوش تغییر کند. از مزایای این ساختارها آن است که میدان مغناطیسی می‌تواند به طور موضعی و از راه دور عمل کند و اثرگذار باشد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد، میدان مغناطیسی می‌تواند بر عملکرد سلول‌ها و مواد محبوس در ساختار اثرگذار باشد. به طور مثال، عوامل رشد می‌توانند در هیدروژل‌های پاسخگو به مغناطیس حبس شوند و رهایش آن‌ها به وسیله اعمال میدان مغناطیسی خروجی کنترل شود [۱۷].

بسیاری از سامانه‌های زیستی بدن دارای ساختارهای ناهمسان‌گرد هستند که به معنای جهت‌گیری اجزای تشکیل‌دهنده در راستای خاصی است. از پیشنهادها، جذاب و کارآمد دانشمندان برای ساخت این ساختارها، استفاده از مواد پاسخگو به مغناطیس است. به طور قطع، استفاده از این مواد در فناوری چاپ چهاربعدی می‌تواند به نتایج شگرفی منتهی شود. همان‌طور که گروهی از پژوهشگران از چاپ چهاربعدی برای تولید ساختار غضروف‌مانند استفاده کرده‌اند. غضروف به تناسب جهت‌گیری رشته‌های کلاژن دارای سه لایه سطحی، میانی و عمقی است که رشته‌های کلاژن در این سه لایه به ترتیب با جهت‌گیری به موازات مفصل، تصادفی و عمود بر آن قرار دارند. ساختار یادشده در قرینه چشم و همچنین پالپ دندانی نیز مشاهده شده است (شکل ۵الف). گروه پژوهشی یادشده موفق به چاپ نمونه سه‌لایه مشابه غضروف شدند و انجام این کار با چاپ چهاربعدی ممکن شد. بدین ترتیب که

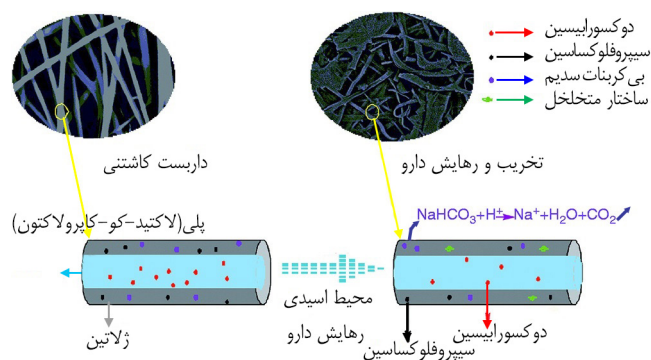


(ب)



(الف)

شکل ۵- (الف) نمایش ساختار ناهمسان‌گرد رشته‌های کلاژن در قرینه، پالپ دندان و مفصل غضروفی و (ب) چاپ ساختار سه‌لایه مشابه مفصل غضروفی به کمک نانوذرات پاسخگو به مغناطیس با اعمال میدان مغناطیسی [۱۸].



شکل ۶- طراحی داربست هسته-پوسته حساس به pH محیط اسیدی تومور برای رهایش داروهای شیمی درمانی بر اثر بازگشت بیماری [۲۰].

داروی شیمی درمانی دوکسوروبیسین هیدروکلرید بود. پژوهش‌های برون‌تنی این سازه به‌خوبی نشان داد، با اسیدی شدن محیط که به دنبال رشد دوباره تومور محتمل است، رهایش دارو به‌وسیله این داربست شروع می‌شود. بنابراین، این ایده جالب می‌تواند راه‌گشای تحقیقات بیشتر پژوهشگرانی باشد که در راه توسعه چاپ چهاربعدی در زمینه دارورسانی با سامانه‌های کاشتنی فعالیت می‌کنند (شکل ۶) [۲۰].

مواد پاسخگو به نور

ژل‌های پاسخگو به نور، موادی هستند که قابلیت تغییر ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مانند کشسانی، گرانروی، شکل و درجه تورم را در برابر تابش نور دارند. این قابلیت، آن‌ها را به مواد جذابی برای کاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل کرده است. اگر سامانه دارای مواد پاسخگو در معرض نور قرار گیرد، می‌تواند قابلیت زیادی در آن ایجاد کند. از مزایای این سامانه می‌توان به عدم لزوم تماس منبع نور با سازه، ارزانی و زیست‌سازگاری محرک، قابلیت کنترل فضایی تغییرات ساختار که به‌راحتی با تغییر جهت نور امکان‌پذیر است و حذف سریع و راحت محرک اشاره کرد. مزایای یادشده، سازه‌های حساس به نور را برای استفاده و کاربرد در زمینه‌های مختلف مناسب می‌سازد. هیدروژل کاشتنی پاسخگو به نور می‌تواند ساختار پویا و مفیدی را برای پیشرفت مهندسی بافت ارائه دهد. تخریب مواد زیستی به‌واسطه نور از جمله کاربردهایی است که برای سازه‌های حساس به نور ذکر شده است [۲۱]. در این راستا Kloxin، داربست تخریب‌پذیر با نور را از هیدروژل پایه پلی‌اتیلن گلیکول طراحی کرد که حاوی کانال‌های متصل به یکدیگر بود. سلول‌های محبوس در داربست به‌دنبال تخریب کانال‌ها در اثر تابش نور، امکان انتقال و مهاجرت درون داربست را پیدا کردند،

پیش‌ماده تشکیل‌شده از آگاروز و کلاژن نوع I لازم برای چاپ را با نانوذرات مغناطیسی آهنی که با استرپتاویدین پوشش یافته بودند، برای جلوگیری از کاهش زیست‌سازگاری، ترکیب کردند. این مجموعه، جوهر چاپ چهاربعدی را تشکیل داد. پس از چاپ، این سازه چهاربعدی در برابر اعمال میدان مغناطیسی واکنش داد و جهت‌گیری رشته‌های کلاژن به‌علت وجود ذرات مغناطیسی در لایه‌های مدنظر ممکن شد (شکل ۵ ب). همچنین پژوهشگران دریافتند، اگر در سازه یادشده سلول‌های کندروسیت محبوس شوند، در صورت وجود شرایط لازم، بیان کلاژن نوع I و کلاژن نوع II در مقایسه با همتای این سازه که دارای رشته‌های جهت‌نیافته است، افزایش می‌یابد [۱۸].

مواد پاسخگو به pH

مواد پاسخگو به اسیدینگی، گروهی دیگر از مواد پاسخگو به محرک هستند که در برابر تغییرات pH به‌صورت تغییر هوشمندانه ساختار یا ویژگی‌های آن‌ها واکنش نشان می‌دهند. حساسیت به pH توانسته است، نویدبخش طراحی ساختارها و داربست‌هایی باشد که به اسیدینگی عفونت زخم‌ها واکنش نشان می‌دهند و سبب رهایش هوشمند دارو و آنتی‌بیوتیک‌ها در محل زخم می‌شوند. این ساختارها می‌توانند با تغییرات pH، دست‌خوش تغییراتی به‌صورت تورم یا جمع‌شوندگی شوند. به‌عنوان مثال، اگر هیدروژلی در محیط اسیدی یونیده و دارای بار مثبت شود، برای برقراری تعادل در بار الکتریکی، آنیون‌ها از محلول خارجی وارد هیدروژل می‌شوند. با افزایش غلظت آنیون‌ها، فشار اسمزی افزایش پیدا می‌کند و هیدروژل متورم می‌شود (تعادل گیس دوان). از این رو، این مواد از قابلیت زیادی برای استفاده در چاپ چهاربعدی برخوردارند [۱۹].

سلول‌های سرطانی به‌دنبال مصرف زیاد گلوکوز و تولید لاکتیک اسید، محیطی اسیدی را ایجاد می‌کنند. خاصیت منحصربه‌فرد هیدروژل‌های پاسخگو به pH، جذابیت زیادی را برای استفاده از آن‌ها در دارورسانی هوشمند و داروهای ضدسرطان ایجاد کرده است، به‌نحوی که حامل‌های دارو قابلیت آزادسازی دارو را در مواجهه با محیط اسیدی اطراف تومور دارند. در این راستا، Sang نوعی داربست هسته-پوسته حساس به pH را با هدف جلوگیری از بازگشت سرطان پس از برداشتن تومور، طراحی کرد تا در محل قبلی تومور کاشته شود. داربست ساخته‌شده از پوسته‌ای با ترکیب ژلاتین و بی‌کربنات سدیم، به‌منظور ایجاد حساسیت در برابر pH، تشکیل شده که داروی ضدالتهاب سیروفلوکساسین بر سطح آن قرار گرفته بود. هسته این ساختار شامل پلی (لاکتید-کو-کاپرولاکتون) و

بنابراین چنین ساختاری کنترل رفتار و حرکت سلول‌ها را در داربست امکان‌پذیر می‌سازد [۲۲].

حساسیت به نور همراه با سایر محرک‌ها در ساختار می‌تواند آن‌ها را برای کاربردهای زیست‌فناوری مستعدتر سازند. Cui و همکاران، سازه نانوکامپوزیتی حساس به نور زیرقرمز را با روش چاپ چهاربعدی تولید کردند. خواص این سازه آمیخته از خاصیت نورگرمایی گرافن و خاصیت حافظه شکلی اپوکسی ناشی می‌شود. ساختار چاپ‌شده قابلیت تغییر شکل به ساختار مدنظر را در دمای بیش از دمای شیشه‌ای اپوکسی و اعمال نیروی خارجی دارد. همچنین، قابلیت تثبیت شکل موقت با حذف دما و نیرو را دارد. مزیت چنین ساختاری این است که با تابش نور زیرقرمز با لیزر و به دنبال آن تبدیل فوتون‌های نور به گرما به وسیله گرافن، می‌توان به‌طور کنترل‌شده و انتخابی ساختار دائم و اولیه را بازیابی کرد. چنین ساختاری در کاربردهای پزشکی و زیست‌فناوری از قابلیت بالقوه زیادی برخوردار است و می‌تواند برای جراحی‌های کم‌تهاجمی مفید واقع شود. از آنجا که پرتوهای استفاده‌شده در این روش برای بدن مضر نیستند، می‌توان به‌عنوان روشی ایمن تلقی شود. همچنین این گروه پژوهشی دریافته‌اند، این ساختارها از قابلیت بالقوه خوبی برای محصور کردن سلول‌ها و کاشت در بدن برخوردارند [۲۳].

مواد پاسخگو به میدان الکتریکی

هیدروژل‌های پاسخگو به الکتریسیته نیز قابلیت تغییر شکل و تغییر کارایی خود را تحت تأثیر میدان الکتریکی دارند. از آنجا که تنظیم سیگنال‌های الکتریکی و جهت‌گیری اعمال میدان امکان‌پذیر است، بنابراین می‌توان بر میزان واکنش ساختارهای پاسخگو به محرک کنترل خوبی داشت. این ساختارها کاربرد وسیعی در سامانه‌های دارورسانی، میکروپمپ‌ها و ساختارهای مهندسی‌شده برای جایگزینی در بافت دارند. پژوهش‌ها نشان داد، سیگنال‌های الکتریکی اثر بالقوه‌ای بر فعال‌شدن مسیرهای سیگنال‌دهی دارند. برای مثال، قابلیت تأثیر بر مهاجرت، رشد و تمایز سلولی را دارند. بنابراین، سازه‌های پاسخگو به میدان الکتریکی در نقش داربست‌های حاوی سلول، بسیار کارآمد ظاهر می‌شوند. حال آنکه اگر داربست یادشده از ویژگی‌هایی چون زیست‌سازگاری نیز برخوردار باشد، می‌تواند عامل مهمی در راستای پیشرفت مهندسی بافت باشد. از آنجا که مواد رسانای جریان الکتریسیته در زمینه خواص مکانیکی از محدودیت‌ها و کاستی‌هایی برخوردارند، استفاده از نانوکامپوزیت‌های رسانا دارای برتری خواهد بود. این نانوکامپوزیت‌ها عمدتاً از نانوذرات رسانا در یک زمینه پلیمری

تشکیل شده‌اند [۲۴].

Servant نشان داد، صفحات گرافن گنجانده‌شده در یک هیدروژل ماکرومتخلخل قابلیت زیادی را برای استفاده به‌عنوان داربست فعال الکتریکی دارد. حال آنکه این داربست می‌تواند حاوی دارو نیز باشد و پس از کاشته‌شدن در بدن تحت اعمال ولتاژ الکتریکی و به دنبال منقبض و جمع‌شدن هیدروژل، دارو را رها می‌کند. از مزیت‌های این ساختار می‌توان به کنترل رهایش اشاره کرد که به اقتضای شرایط موجود در بدن، داربست کاشته‌شده می‌تواند در اثر اعمال میدان الکتریکی، دارو را آزاد کند. به‌علاوه، افزودن گرافن به ساختار نه تنها خواص مکانیکی آن را بهبود می‌بخشد، بلکه سبب حذف گرمایش حاصل از عبور میدان الکتریکی از سازه نیز می‌شود [۲۵].

این ساختارها برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی نیز کاربرد دارند که رحمانی و همکاران درباره آن مطالعه کرده‌اند. آن‌ها نشان دادند، داربست سه‌بعدی متشکل از فیبروئین ابریشم و گرافن اکسید کاهش‌یافته در تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی در پی اعمال پالس‌های الکتریکی، نقش بسزایی دارد [۲۶]. بنابراین، مواد پاسخگو به میدان الکتریکی به دلیل پویایی که در ساختار ایجاد می‌کنند از قابلیت بسیار خوبی برای گسترش چاپ چهاربعدی برخوردارند.

نتیجه‌گیری

زیست‌چاپ چهاربعدی به‌عنوان یک فناوری نوظهور به پیشرفت و توسعه زیست‌فناوری، به‌ویژه مهندسی بافت کمک شایانی کرده است. این روش نه تنها سازه‌های کاشتنی ایجاد می‌کند، بلکه با حداقل تهاجم در بدن کاشته می‌شود و راهی را برای بهبود و توسعه کشت سه‌بعدی نیز می‌گشاید. همچنین، داربست‌های طراحی‌شده با این روش برای حمل دارو نیز کارایی دارند. چاپ چهاربعدی بسیار نوظهور است و با وجود مزیت‌های فراوان به پژوهش و بررسی بیشتری نیاز دارد و باید راه طولانی تا تکامل و پیشرفت آن طی شود. همچنین، امکان مواجهه با پیش‌ماده پاسخگو به محرک وجود دارد که قابلیت چاپ نداشته باشد و این مسئله سبب چالش در مسیر ساخت می‌شود. به دلیل پیچیده‌بودن شرایط بدن انسان، امکان بروز تغییرات در آن وجود دارد و سازه چاپ‌شده باید قابلیت پاسخگویی به این شرایط را داشته باشد. طبیعتاً سازه‌های چهاربعدی مطرح‌شده که در ابتدای راه هستند به بررسی و تغییرات بیشتری نیاز دارند.

مراجع

1. Lee K.Y. and Mooney D.J., Hydrogels for Tissue Engineering, *Chem. Rev.*, **101**, 1869-1880, 2001.
2. Carvalho J.L., de Carvalho P.H., Gomes D.A., and de Goes A.M., Innovative Strategies for Tissue Engineering, *Adv. Biomater.*, **11**, 295, 2013.
3. Eltom A., Zhong G., and Muhammad A., Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review, *Adv. Mater. Sci. Eng.*, **2019**, 2019.
4. Ventola C.L., Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses, *Pharm. Ther.*, **39**, 704, 2014
5. Lui Y.S., Sow W.T., Tan L.P., Wu Y., Lai Y., and Li H., 4D Printing and Stimuli-Responsive Materials in Biomedical Aspects, *Acta. Biomater.*, **92**, 19-36, 2019
6. Shafrank R.T., Shafrank R.T., Millik S.C., Smith P.T., Lee C.U., Boydston A.J. et al., Stimuli-Responsive Materials in Additive Manufacturing, *Prog. Polym. Sci.*, **93**, 36-67, 2019.
7. Morouço P., Lattanzi W., and Alves N., Four-Dimensional Bioprinting as a New Era for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **61**, 2017.
8. Hasan S.M., Nash L.D., and Maitland D.J., Porous Shape Memory Polymers: Design and Applications, *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, **54**, 1300-1318, 2016.
9. Liu C., Qin H., and Mather P., Review of Progress in Shape-Memory Polymers, *J. Mater. Chem.*, **17**, 1543-1558, 2007.
10. Zarek M., Mansour N., Shapira S., and Cohn D., 4D Printing of Shape Memory-Based Personalized Endoluminal Medical Devices, *Macromol. Rapid. Comm.*, **38**, 1600628, 2017.
11. Liu D., Xiang T., Gong T., Tian T., Liu X., and Zhou S., Bioinspired 3D Multilayered Shape Memory Scaffold with a Hierarchically Changeable Micropatterned Surface for Efficient Vascularization, *ACS Appl. Mater. Int.*, **9**, 19725-19735, 2017.
12. Miao S., Cui H., Nowicki M., Xia L., Zhou X., Lee S.J. et al., Stereolithographic 4D Bioprinting of Multiresponsive Architectures for Neural Engineering, *Adv. Biosyst.*, **2**, 1800101, 2018.
13. Miao S., Zhu W., Castro N.J., Leng J., and Zhang L.G., Four-Dimensional Printing Hierarchy Scaffolds with Highly Biocompatible Smart Polymers for Tissue Engineering Applications, *Tissue Eng. Part C: Methods*, **22**, 952-963, 2016.
14. Joseph J.S., Malindisa S.T., and Ntwasa M., Two-Dimensional (2D) and Three-Dimensional (3D) Cell Culturing in Drug Discovery, *Cell Culture*, **2**, 1-22, 2018.
15. Kwag H.R., Serbo J.V., Korangath P., Sukumar S., Romer L.H., and Gracias D.H., A Self-Folding Hydrogel In Vitro Model for Ductal Carcinoma, *Tissue Eng. Part C: Methods*, **22**, 398-407, 2016.
16. Kirillova A., Maxson R., Stoychev G., Gomillion C.T., and Ionov L., 4D Biofabrication Using Shape-Morphing Hydrogels, *Adv. Mater.*, **29**, 1703443, 2017.
17. Ilg P., Stimuli-Responsive Hydrogels Cross-Linked by Magnetic Nanoparticles, *Soft Matter*, **9**, 3465-3468, 2013.
18. Betsch M., Cristian C., Lin Y.Y., Blaesser A., Schöneberg J., Vogt M. et al., Incorporating 4D into Bioprinting: Real-Time Magnetically Directed Collagen Fiber Alignment for Generating Complex Multilayered Tissues, *Adv. Healthc. Mater.*, **7**, 1800894, 2018.
19. Traitel T. and Kost J., pH-Responsive Hydrogels: Swelling Model in Biomaterials, *Biomaterials*, 29-43, 2004.
20. Sang Q., Li H., Williams G., Wu H., and Zhu L.M., Core-Shell Poly(lactide-co-ε-caprolactone)-Gelatin Fiber Scaffolds as pH-Sensitive Drug Delivery Systems, *J. Biomater. Appl.*, **32**, 1105-1118, 2018.
21. Li L., Scheiger J.M., and Levkin P.A., Design and Applications of Photoresponsive Hydrogels, *Adv. Mater.*, **31**, 1807333, 2019.
22. Kloxin A.M., Kasko A.M., Salinas C.N., and Anseth K.S., Photodegradable Hydrogels for Dynamic Tuning of Physical and Chemical Properties, *Science*, **324**, 59-63, 2009.
23. Cui H., Miao S., Esworthy T., Lee S.J., Zhou X., Hann S.Y. et al., A Novel Near-Infrared Light Responsive 4D Printed Nanoarchitecture with Dynamically and Remotely Controllable Transformation, *Nano. Res.*, **12**, 1381-1388, 2019.
24. Shi Q., Liu H., Tang D., Li Y., Li X., and Xu F., Bioactuators Based on Stimulus-Responsive Hydrogels and their Emerging Biomedical Applications, *NPG Asia. Mater.*, **11**, 64, 2019.
25. Servant A., Leon V., Jasim D., Methven L., Limousin P., Fernandez-Pacheco E.V. et al., Graphene-Based Electrorresponsive Scaffolds as Polymeric Implants for On-Demand Drug Delivery, *Adv. Healthc. Mater.*, **3**, 1334-1343, 2014.
26. Rahmani A., Nadri S., Kazemi H.S., Mortazavi Y., and Sojoodi M., Conductive Electrospun Scaffolds with Electrical Stimulation for Neural Differentiation of Conjunctiva Mesenchymal Stem Cells, *Artif. Org.*, **43**, 780-790, 2019.