Nanomeghyas
www.nanomeghyas.ir
نانومقیاس

Review Article

Recent Advances in the Application of 3D Bioprinting for Skin Injuries and Wound Healing: A Review

Amir Nezami Asl[1], Negar Karimi Hajishoreh[1], Abolfazl Akbarzadeh[2,3,4*]

[1] Trauma research center, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Razi Drug Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 2025-03-11 Revised: 2025-06-20 Accepted: 2025-11-06

Abstract: Skin injuries and advancements in wound healing are major objectives in biomedical engineering worldwide. In recent years, fabricating improved skin substitutes has been one of the most challenging issues in skin tissue engineering. A critical stage in the wound healing process is neovascularization. However, from a medical perspective, most standard approaches have failed to address this effectively. Recently, tissue engineering has begun utilizing innovative 3D bioprinting methods to revolutionize the treatment of skin injuries. 3D bioprinting addresses the challenges of repetitive therapy by employing a wide range of biomaterials and cells to fabricate structures that closely resemble native tissues. In this review, we will begin by highlighting several types of 3D bioprinting, including droplet-based bioprinting, extrusion bioprinting, and stereolithography bioprinting. Next, we will discuss the role of 3D bioprinting in producing skin substitutes with antibacterial and antioxidant properties. Finally, we will explore the use of 3D bioprinting technology to fabricate vascular tools for skin regeneration.

Keywords: Skin Damage, 3D Bioprinting, Neovascularization

*Corresponding Author. Email: *a.akbarzadeh2020@gmail.com*

How to Cite This Article:

Nezami Asl A, Karimi Hajishoreh N, Akbarzadeh A. Recent Advances in the Application of 3d Bioprinting for Skin Injuries and Wound Healing: A Review. Nanomeghyas. 2025;12(2): 188-198. DOI: 10.22034/ns.2025.2055667.1380

©2025 The Author(s). Published by the Iranian Nanotechnology Society under the terms of the CC BY 4.0, Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0

نانومقیاس
Nanomeghyas
www.nanomeghyas.ir

مقاله مروری

پیشرفت‌های اخیر در کاربرد چاپ زیستی سه‌بعدی در ترمیم زخم: مقاله مروری

امیر نظامی اصل[1]، نگار کریمی حاجی شوره[1]، ابوالفضل اکبرزاده[2,3,4]*

[1] مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
[2] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[3] مرکز تحقیقات علوم دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[4] دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۱۱/۲۱ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۳/۳۰ تاریخ پذیرش : ۱۴۰۴/۰۸/۱۵

چکیده: پوست به عنوان بزرگترین ارگان بدن همواره در معرض آسیب‌های خارجی ناشی از منابع مختلف از جمله شرایط پزشکی مانند دیابت، چاقی و سوختگی است. امروزه مدیریت درمان آسیب‌های پوستی و پیشرفت در مدیریت ترمیم زخم از اهداف اصلی پزشکی بازساختی محسوب میشود. بنابراین نیاز به سازه ای مهندسی شده برای مدیریت زخم به گونه ای که بتواند مراحل بازسازی را در مدت زمان کمتر انجام دهد امری اجتناب ناپذیراست. در سال‌های اخیر، ساخت جایگزین‌های بهبودیافته برای پوست یکی از چالش‌برانگیزترین مسائل در مهندسی بافت پوست بوده است. اخیراً، مهندسی بافت با بهره‌گیری از روش‌های نوآورانه چاپ زیستی سه‌بعدی، تحولی در درمان آسیب‌های پوستی ایجاد کرده است. چاپ زیستی سه‌بعدی با استفاده از طیف گسترده‌ای از بیومتریال‌ها و سلول‌ها، ساختارهایی را تولید می‌کند که شباهت زیادی به بافت‌های طبیعی دارند و چالش‌های مربوط به درمان‌های مکرر را برطرف می‌سازند. در این مقاله مروری، ابتدا به بررسی چندین نوع چاپ زیستی سه‌بعدی، از جمله چاپ زیستی قطره‌ای، چاپ زیستی اکستروژن و چاپ زیستی استریولیتوگرافی می‌پردازیم. سپس، نقش چاپ زیستی سه‌بعدی در تولید جایگزین‌های پوستی با خواص ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی را مورد بحث قرار خواهیم داد. در نهایت، کاربرد این فناوری در ساخت ابزارهای عروقی برای بازسازی پوست را بررسی خواهیم کرد.

واژگان کلیدی: آسیب پوستی، چاپ زیستی سه‌بعدی، نئوواسکولاریزاسیون

* نویسنده مسئول. ایمیل: a.akbarzadeh2020@gmail.com

نحوه استناد به این مقاله:
نظامی اصل، امیر، کریمی حاجی شوره، نگار، اکبرزاده، ابوالفضل. پیشرفت‌های اخیر در کاربرد چاپ زیستی سه‌بعدی در ترمیم زخم: مقاله مروری. *نانو مقیاس*، ۲۰۲۵، ۱۲(۲)، ۱۹۸-۱۸۸.
DOI: 10.22034/ns.2025.2055667.1380

این مقاله تحت مجوز دسترسی آزاد CC-BY منتشر شده است. (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0).

۱- مقدمه

چاپ زیستی سه‌بعدی یک راهکار پیشرفته برای طراحی و ساخت ساختارهای سه‌بعدی مورد استفاده در دستگاه‌های مهندسی پزشکی، از جمله استنت‌ها، پروتزهای کاشتنی و ابزارهای جراحی، با دقت بالا و طراحی‌های مدرن است [۱]. بیمارانی که دچار آسیب‌های ارگانی شده‌اند، بسته به شرایط و شدت آسیب، گزینه‌های متفاوتی مانند پیوند عضو، جایگزینی یا ترمیم عضو آسیب‌دیده را در اختیار دارند. با این حال، لیست‌های انتظار برای پیوند عضو در سراسر جهان بسیار طولانی است و کمبود اهداکنندگان مناسب همچنان یک چالش اساسی محسوب می‌شود که جامعه پزشکی در تلاش برای رفع آن است. مهندسی بافت همواره با پیشنهاد استراتژیهای نوین درتلاش برای افزایش بهبود کیفیت زندگی بیماران است [۲].

فناوری چاپ زیستی سه‌بعدی پتانسیل قابل‌توجهی برای صنایع داروسازی و پزشکی دارد و امکان تولید سریع ایمپلنت‌های پزشکی را فراهم می‌کند و شیوه برنامه‌ریزی و اجرای جراحی‌ها توسط جراحان را متحول می‌سازد. در پزشکی مدرن و درمان‌های فردمحور، مدل‌های آناتومیکی سه‌بعدی چاپ‌شده متناسب با بیمار به ابزارهایی ارزشمند و رو به رشد تبدیل شده‌اند [۳].

اخیراً این تکنیک به یکی از رایج‌ترین روش‌ها در زمینه‌های مختلف پزشکی بازساختی، مهندسی بافت و انتقال دارو تبدیل شده است. علاوه بر این، در حوزه تحقیقات سرطان نیز به دلیل امکان کنترل دقیق ترشح هورمون‌ها، داروها و فاکتورهای رشد از طریق این روش نوین، پیشرفت های قابل توجهی حاصل شده است. همچنین، فراهم کردن شرایطی برای توسعه ساختارهای بافتی مشابه بافت‌های طبیعی یکی از مزایای مهم رویکرد چاپ زیستی به شمار می‌رود[۶-۴]. چاپ زیستی سه‌بعدی فرآیند ساخت بافت‌هایی مانند استخوان، غضروف، رگ‌های خونی، کبد و پوست را تسریع می‌کند و زمان بهبودی را به‌ویژه در پیوند بافت یا اعضای بدن به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد [۷].

به نظر می‌رسد که چاپ زیستی یک راهکار امیدوارکننده برای چالش‌های مهندسی بافت باشد، زیرا به طور همزمان داربست و سلول‌ها را در ساختارهای سه‌بعدی قرار می‌دهد تا بافت‌ها و اعضای بدن را بسازد. تکنیک چاپ زیستی سه‌بعدی اصول زیست‌شناسی رشد، مهندسی زیستی، علم مواد و روش‌های محاسباتی را ادغام می‌کند تا بافت‌ها و اعضای جایگزین تولید کند و نیازهای حیاتی انسان‌ها را برطرف سازد [۸].

استریولیتوگرافی، که در ابتدا نام چاپ سه‌بعدی بود، در سال ۱۹۸۰ توسط چارلز هال اختراع شد. این روش از یک فرمت فایل خاص برای تفسیر اطلاعات استفاده می‌کند. دستورالعمل‌های مربوط به رنگ، بافت و ساختار شیء به طور الکترونیکی به دستگاه منتقل می‌شوند [۹]. همراه با گسترش بکارگیری جوهرهای زیستی حاوی سلول، استفاده از بیومتریال‌های طبیعی یا مصنوعی نوین و گنجاندن مواد دارویی، مدیریت و درمان زخم ، در مهندسی جایگزین‌های پوستی و بازسازی پوست را تسهیل کرده است. از جمله مزایای اصلی فناوری‌های چاپ می‌توان به توانایی ترکیب انواع مختلف مواد شیمیایی و سلول‌های بیواکتیو با پلیمرها، ایجاد الگوهای پیچیده داربست، کاهش زمان‌های بهبودی و ارائه پانسمان‌های زخم پیشرفته اشاره کرد [۱۰]. با استفاده از طراحی کامپیوتری، چاپ زیستی سه‌بعدی بافت‌ها یک فرآیند ساخت افزایشی است که برای تولید ساختارهای سه‌بعدی سازگار با زیست، شبیه به سیستم‌های طبیعی، استفاده می‌شود. روش‌های چاپ زیستی سه‌بعدی امکان ایجاد ساختارهای شخصی‌سازی شده، عملکردی و پیچیده را فراهم می‌کنند. تشکیل ماتریس‌های سه‌بعدی پیچیده شامل استفاده از جوهرهای زیستی یا موادی است که می‌توان آن‌ها را با سلول‌های زنده چاپ کرد. این جوهرهای زیستی باید چندین ویژگی ضروری مانند قابلیت چاپ خوب، پایداری مکانیکی،

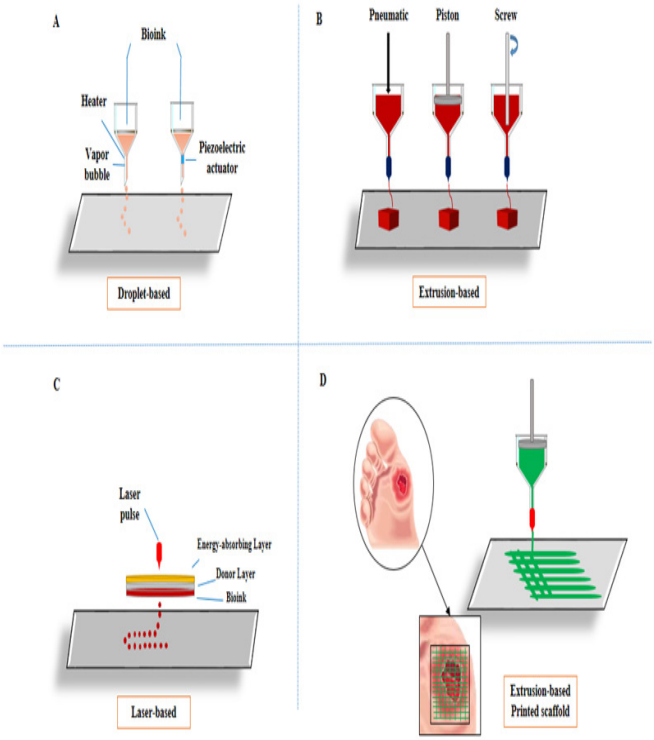
زیست‌سازگاری، تجزیه‌پذیری، غیرسمیت، دسترسی بالا و دقت بالا در شکل‌گیری را داشته باشند [۱۱]. فناوری‌های نوآورانه توجه گسترده‌ای را در زمینه‌های مختلف از جمله پزشکی بازساختی، مهندسی بافت، درمان سرطان و غربالگری دارو جلب کرده‌اند [۴]. این فناوری به طور مستقیم از طریق تحویل دقیق و کنترل‌شده مزایایی مانند دسترسی به هورمون‌ها و فاکتورهای رشد سلولی، همراه با رسوب سلولی در مقیاس بزرگ، بازسازی را بهبود می‌بخشد [۱۲]. در اینجا، ما به رایج‌ترین روش‌های چاپ زیستی سه‌بعدی پرداخته‌ایم. علاوه بر این، کاربرد این رویکرد در ساخت پانسمان‌های فعال زخم، در درمان مهندسی بافت عروقی در آسیب‌های پوستی کمک می‌کند.

۲- چاپ زیستی

از آنجا که ایجاد اعضای عملکردی با مقیاس‌های بالینی چالش‌های زیادی را به همراه دارد، چاپ زیستی نقش مهمی در زمینه پزشکی بازساختی، به‌ویژه در مهندسی بافت ایفا می‌کند. در اختلالات مختلف، ادغام شبکه‌های عروقی و ساختار و عملکرد اعضا در وضعیت طبیعی از اجزای ضروری مرحله بازسازی به شمار می‌روند. امروزه مهندسی بافت از طریق چاپ زیستی پیشرفت قابل‌توجهی داشته است، زیرا این امکان را فراهم می‌آورد که به طور همزمان پروتئین‌ها، DNA، سلول‌های زنده، ذرات دارویی، مواد زیستی، فاکتورهای رشد و سایر مواد را لایه به لایه چاپ کرده و اعضا، بافت‌ها و مدل‌های اعضا را بر روی تراشه یا ساختار بافتی بسازد [۲].

۲-۱- انواع روش‌های چاپ زیستی

فناوری چاپ سه‌بعدی امکان ایجاد ساختارهای سه‌بعدی پیشرفته با وضوح بالا و میکروساختارهای داخلی کنترل‌شده را فراهم می‌کند. روشهای مختلف تکنیک چاپ سه‌بعدی زیستی می‌توانند برای تولید



شکل۱. شکل شماتیک انواع مختلف چاپگر زیستی ۳ بعدی

داربست با هدف جایگزینی و بازسازی بافت آسیب دیده بکارگرفته شوند، که هرکدام مزایا و معایب خاص خود را دارند. این تکنیک‌های چاپ زیستی را می‌توان در پنج نوع اصلی دسته‌بندی کرد: چاپ زیستی اکستروژن، چاپ زیستی قطره‌ای، چاپ زیستی استریولیتوگرافی، چاپ زیستی لیزری، چاپ زیستی جت جوهر، و سایر روش‌ها [۱۳] (شکل ۱).

۲-۲- روش چاپ زیستی اکستروژن

روش چاپ زیستی اکستروژن یکی از پرکاربردترین تکنیک‌های چاپ زیستی است که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده و رویکردی امیدوارکننده برای آینده ارائه می‌دهد. از مزایای کلیدی این روش که به محبوبیت آن کمک کرده است، می‌توان به سادگی، تنوع، پیش‌بینی‌پذیری، چگالی سلولی بالا، دامنه وسیع مواد زیستی قابل چاپ و صرفه‌جویی در هزینه اشاره کرد. این روش امکان ایجاد ساختارهای سه‌بعدی چاپ‌شده با اندازه و شکل دقیق را فراهم می‌آورد و در عین حال اجازه می‌دهد سلول‌های زنده در موقعیت‌های خاص ادغام شده و با هیدروژل ترکیب شوند. چاپ زیستی اکستروژن بر اساس سیستم‌های توزیع پنوماتیک و مکانیکی عمل می‌کند [۱۱، ۱۴] (شکل ۱D).

۲-۳- چاپ زیستی استریولیتوگرافی

روش استریولیتوگرافی یک روش شاخص برای برآورده کردن نیازهای ساخت بافت‌های پیچیده است. کاربرد این روش در طیف وسیعی از زمینه‌ها شامل مهندسی استخوان، بافت عصبی و توسعه میکرو محیط‌های کنترل‌شده برای مطالعه رفتار سلولی گسترش یافته است. این روش بر اساس پلیمریزاسیون حساس به نور عمل می‌کند، جایی که پلیمرها با نور دقیقاً کنترل‌شده از آینه‌های میکرو دیجیتال روشن می‌شوند. در مقایسه با سایر روش‌ها، استریولیتوگرافی یک تکنیک با کیفیت چاپ بالا، نرخ بقای سلول، طراحی انعطاف‌پذیر، سازگاری بالا و دقت و وضوح بالا است. روش‌های استریولیتوگرافی به راحتی با فناوری‌های تصویربرداری پزشکی ترکیب می‌شوند و به تشخیص بیماری، برنامه‌ریزی پیش از جراحی و کیفیت و مورفولوژی پروتزها و ایمپلنت‌ها برای موفقیت جراحی‌های پیچیده کمک می‌کنند و دقت و موفقیت این عملیات‌ها را افزایش می‌دهند [۲، ۱۵].

۲-۴- چاپ زیستی قطره‌ای

به دلیل سادگی، سرعت بالا و دقت، فناوری چاپ زیستی قطره‌ای (DBB) مزایای زیادی ارائه می‌دهد و کنترل دقیقی بر روی قرارگیری مواد زیستی مانند سلول‌ها، فاکتورهای رشد، ژن‌ها، داروها و سایر مواد زیستی فراهم می‌آورد. این فناوری در حال حاضر به عنوان یک تکنولوژی برجسته در این زمینه شناخته می‌شود و توجه زیادی را در جامعه جلب کرده است. پیش‌بینی می‌شود که DBB در آینده نقش حیاتی در تسهیل ساخت اعضای جایگزین عملکردی مانند قلب، کبد و کلیه ایفا کند. DBB با کنترل کشش سطحی مایع و انتقال ویسکوزیته به کارتریج، از مصرف بیوینک جلوگیری می‌کند. با این حال، فرآیند ساخت آن نیاز به نظارت دقیق بر روی تشکیل قطرات دارد و عواملی مانند جاذبه، فشار جو و مکانیک سیالات باید مد نظر قرار گیرند [۱۶]. جت جوهری، جت الکتروهیدرودینامیک، اخراج قطرات صوتی و میکرو-واله، روش‌های مختلف چاپ زیستی قطره‌ای (DBB) هستند. چاپ زیستی جت جوهری یکی از پرکاربردترین روش‌ها به دلیل پردازش ساده قطرات است که از مکانیک سیالات، فشار جو و جاذبه استفاده می‌کند. در چاپ زیستی DBB، مکانیزم پیوند متقاطع شرایط برای طیف وسیعی از مواد زیستی، از جمله هیدروژل‌هایی مانند آلژینات، کلاژن و فیبرین تسهیل می‌شود [۱۷]. چاپ زیستی قطره‌ای (DBB) پتانسیل افزایش نرخ بقا سلولی تا ۸۰٪ را دارد، که به دلیل کنترل دقیق بر درصد قرارگیری و ظرفیت بیوینک است. با این حال، خواص رئولوژیکی بیوینک باید در این فرآیند با دقت مورد توجه قرار گیرند [۱۸] (شکل ۱A).

۳- چاپ زیستی سه‌بعدی به سوی بهبود زخم

پوست به عنوان اولین سد دفاعی بدن در برابر تهدیدات خارجی، حفاظت فراهم می‌آورد و هموستاز را در بدن انسان حفظ می‌کند. علاوه بر این، پوست نقش حیاتی در محافظت از بدن در برابر آسیب‌های فیزیولوژیکی و شیمیایی ایفا می‌کند. پس از آسیب، فرآیند بهبود زخم بلافاصله برای ترمیم آسیب آغاز می‌شود [۱۹]. یکی از روش‌های استاندارد برای جایگزینی آسیب‌های پوستی، جراحی پیوند پوست است که به همراه استفاده از جایگزین‌های پوست از جنس اسکافولدهای طبیعی و مصنوعی گسترش یافته است. در این زمینه، ساخت جایگزین‌های پوست با استفاده از استراتژی‌های نوین مهندسی بافت توجه زیادی را جلب کرده است به دلیل پتانسیل آن در بهبود مدیریت درمان زخم‌ها. اخیراً، توانمندی امیدوارکننده آن در تولید بافت‌های مشابه پوست، آن را به ابزاری ارزشمند برای استفاده درمانی تبدیل کرده است [۱۴، ۲۰].

۳-۱- پانسمان‌های زخم با فعالیت ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی

امروزه، چاپ زیستی سه‌بعدی برای بهبود کیفیت درمان آسیب‌های سوختگی به کار گرفته شده است. در این زمینه، پانسمان‌های فعال جدیدی که حاوی دوزهای مختلفی از مواد هستند، ویژگی‌های منحصر به فردی به پانسمان‌های تولید شده و موجود در بازار می‌دهند. بنابراین، با توجه به اهمیت این موضوع در پزشکی بازساختی، مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است. اخیراً، پانسمان‌های زخم کاربردی با اجزای هیدروژل، به تولید ساختار زیست‌سازگاری کمک می‌کنند که قادر است رطوبت را حفظ کرده و تبادل اکسیژن و مواد مغذی را به‌سادگی انجام دهد. علاوه بر این، پانسمان‌های زخم هیدروژلی، ماتریس خارج‌سلولی اصلی را در جنبه‌های مختلف ویژگی‌های بیومکانیکی، بیوشیمیایی و توپولوژیکی شبیه‌سازی می‌کنند [۲۱]. با این حال، هنوز ساخت پانسمان زخم برای درمان زخم‌های بزرگ و غیرطبیعی چالش‌برانگیز است. در مطالعه ای، هیدروژل به عنوان جوهرزیستی نوینی با خواص ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی باهدف کاهش التهاب را وتسریع کننده و روند بهبود زخم‌ها بکارگرفته شد . برای ساخت هیدروژل با اثرات مهارکنندگی عالی بر روی اشیرشیاکلی اورئوس از مواد کربوکسی‌متیل سلولز (CMC) و پلی‌لیزین (PL) استفاده شد که با گلیسیدیل متاکریلات (GMA) اصلاح شده‌اند. تحقیقات نشان داد که هیدروژل CP قادر است بسیاری از گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را از بین ببرد و از فیبروبلاست‌ها محافظت کند، در حالی که ویژگی‌های رئولوژیکی پایدار و قابلیت تجزیه‌پذیری مؤثر دارد. در این وضعیت، برای ایجاد فیلامنت‌ها جهت چاپ زیستی سه‌بعدی، فلزات ضدباکتریایی مانند روی، مس و نقره به پلی‌کاپرولاکتون اضافه شدند. علاوه بر داشتن ویژگی‌های ضدباکتریایی طیف گسترده، مس و روی می‌توانند به تسریع روند بهبود زخم‌ها کمک کنند. برای اندازه‌گیری انتشار فلزات از پانسمان‌ها، از طیف‌سنجی انتشار اتمی با استفاده از پلاسما با کوپل القایی (ICP) استفاده شد. انتشار سریع (تا ۲۴ ساعت) با انتشار آهسته در تمام پانسمان‌های فلزی مختلف (تا ۷۲ ساعت) دنبال شد. نتیج نشان داد که در این ترکیب پانسمان‌های مس و نقره بیشترین اثرات باکتری‌کش را در دماهای مختلف نشان میدهد [۲۲].

فناوری‌های کنونی پتانسیل زیادی برای ساخت محیط سه‌بعدی به منظور تسریع بهبود زخم‌های مزمن نشان می‌دهند. برای افزایش اثربخشی هیدروژل‌های چاپ‌شده سه‌بعدی، افزودن مولکول‌های بیواکتیو، آنتی‌بیوتیک‌ها و فاکتورهای رشد به هیدروژل‌های حساس به دما یک رویکرد امیدوارکننده برای تسهیل فرآیند ترمیم زخم است. نزیول و همکارانش یک پانسمان زخم حساس به دما ساخته‌اند که از پلی ان-ایزوپروپیل آکریل‌آمید(PNIPAAm)، آلژینات سدیم (ALG)

و متیل‌سلولز [MC] تشکیل شده است و با ترکیبی از اکتنیدین دی‌هیدروکلراید و ۲-فنوکسی‌اتانول (Octenisept® (OCT بارگذاری شده است. ارزیابی انتشار دارو از OCT نشان داده است که توزیع آن در محلول PBS و آب فوق‌پایر در دو دمای مختلف)۲۰ و ۳۷ درجه سلسیوس(به صورت پایدار است. این هیدروژل به دلیل رفتار حساس به دما، زیست‌سازگاری، فعالیت ضدباکتریایی و انتشار کنترل‌شده دارو، یک روش امیدوارکننده از مواد برای کاربردهای پانسمان زخم است [۲۳].

تحقیقات کنونی ثابت کرده است که ساخت پلی لاکتیک اسید((PLA / لیگنین (LIG) از طریق روش ساخت فیلامنت ذوب‌شده (FFF) ویژگی‌های قابل توجهی از نظر خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی نشان داده است. علاوه بر این، ترکیب PLA / LIG و تتراسایکلین (TC) به‌طور قابل توجهی میزان فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی را افزایش داد. این ترکیبات با جلوگیری از نفوذ انفوزیون‌ها، فرآیند بهبود زخم را تسهیل می‌کنند و می‌توانند به عنوان یک پانسمان زخم مزمن نوآورانه به‌کار روند [۲۴].

در این شرایط، چاپ زیستی سه‌بعدی مبتنی بر اکستروژن برخی از محدودیت‌های کاربرد هیدروژل‌های طبیعی مانند ویژگی‌های مکانیکی پایدار و ساخت داربست‌های هیبریدی هیدروژل-پلیمر ترموپلاستیک با ویژگی‌های ساختاری و شیمیایی قابل تنظیم را برطرف کرده است. میلوژویچ و همکارانش یک داربست جدید به روش لایه به لایه ایجاد کردند. این داربست با معماری و ویژگی‌های رئولوژیکی مورد نیاز که شامل رشته‌های هیدروژل پلی‌کاپرولاکتون و آلژینات/کربوکسی‌متیل‌سلولز بود، به طور متناوب قرار داده شد. روش تولید هیبریدی، گرادیانی از ویژگی‌های سطحی، سازگاری بیولوژیکی قوی، و ظرفیت تنظیم ویژگی‌هایی همچون ترشوندگی، تورم، تجزیه‌پذیری و استحکام مکانیکی را در ناحیه‌ای بین هیدروژل‌های خالص و پلیمرهای ترموپلاستیک خالص ارائه می‌دهد. این مطالعه نشان داد که این ماده ترکیبی جدید پتانسیل زیادی برای استفاده به عنوان پانسمان ترموپلاستیک برای درمان اختلالات پوستی دارد [۲۱].

در زمینه بازسازی بافت نرم، هیدروژل‌های ضدباکتری توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. در این تحقیق، یک پانسمان زخم ضدباکتری قابل چاپ منحصر به فرد ساخته شد که از ژلاتین متاکریلوئیل (GelMA) و نانوذرات هیبریدی N/CeO۲-کالامین (NPs) در ماتریس کربوکسی‌متیل‌سلولز سدیم [CMC] و گام گانتان استفاده شده بود. با توجه به اثرات مفید فناوری چاپ زیستی سه‌بعدی، ظرفیت پانسمان زخم برای گسترش و لخته کردن خون بهبود یافته است، همچنین ویژگی‌های مکانیکی و دقت شکلی به طور قابل توجهی افزایش یافته‌اند. علاوه بر این، فعالیت ضدباکتریایی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلیبه ترتیب ۹۹.۶٪ و ۹۹.۸٪ نشان داده شد [۲۵].

هیدروژل‌های پلیمری سه‌بعدی اکنون به طور گسترده‌ای در پزشکی باز ساختی بسیار مورد توجه قرار گرفته است، اما هنوز هیچ نسخه‌ای برای کاهش استرس اکسیداتیو و نفوذ باکتری‌ها به بستر زخم تولید نشده است. مطابق با مطالعه اخیر، پانسمانهای زخم ساخته شده بر اساس تکنیک های مختلف چاپ سه بعدی زیستی بر پایه هیدروژل)کیتوزان-آلژینات(خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدباکتریایی را بدون استفاده از حلال‌های آلی به طور بارزی نشان میدهند. همچنین، مطالعات تنش/ کرنش نشان داد که ویژگی‌های الاستیک این ماده از پوست انسان بالاتر است و به اندازه کافی برای دستکاری‌های بالینی بالقوه مقاوم است. در نهایت، داربست‌های بارگذاری‌شده با آلفا-توکوفروزول فعالیت آنتی‌اکسیدانی وابسته به دوز را نشان دادند)تا ۸۰٪ در کمتر از ۱ ساعت(. در عین حال، اثرات ضد میکروبی در برابر سویه‌های مقاوم به داروهای متعدد از سودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس اورئوس با استفاده از روش حلقه‌های مهار به دست آمده از تکنیک Kirby–Bauer ارزیابی شد. چاپ

ارگان‌های پیچیده انسانی با استفاده از چاپ زیستی سه‌بعدی پیشرفت کرده است که به سرعت بسیاری از کاربردهای بیومدیکال را شبیه‌سازی کرده و به بهبود روش‌های درمانی کمک کرده است [۲۲].

۳-۲- مهندسی بافت عروقی و مهندسی بافت پوستی با استفاده از چاپ سه‌بعدی

پوست بزرگترین اندام بدن است و نقش اصلی آن محافظت از ارگان‌های داخلی در برابر محیط خارجی است. با توجه به افزایش مشکلات پوستی، انتخاب بهترین راه‌حل‌ها برای بهبود واکنش به آسیب‌های پوستی به یک موضوع جدی در مراقبت‌های بهداشتی تبدیل شده است. در سال‌های اخیر، در بازسازی زخم‌ها، چاپ سه‌بعدی بیولوژیکی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این تکنیک که ویژگی‌های منحصر به فردی مانند عملکرد عالی با دقت بالا، قابلیت سازگاری، تکرارپذیری و سرعت بالا دارد، برای شکل‌دهی پوست در مهندسی بافت استفاده می‌شود.عروق زایی(آنژیوژنز)یکی از مراحل اساسی بازسازی و ترمیم پوست است که به بهبود ورود رگ‌های خونی و حمایت از بافت گرانولاسیون جدید کمک می‌کند. امروزه با کمک جوهرهای زیستی که حاوی توزیع دقیق و متنوعی از سلولهای مقیم بافت پوستی است بستر مناسبی را برای ترمیم آسیب پوستی فراهم میگردد.اگرچه به کارگیری این تکنولوزی نوین منجر به تسریع ترمیم بافت پوستی و اثر بخشی هرچه بیشتر جایگزینی بافت میشود اما کمبود ایجاد عروق خونی در مدل چاپ زیستی سه بعدی یکی از چالش برانگیزترین موارد در فناوری مهندسی بافت پوست به حساب می آید [۲۶].

محققان به استراتژی‌هایی برای بهبود ساختارهای چاپ سه‌بعدی بیولوژیکی پرداخته‌اند. ناکامورا و همکارانش یک تکنیک چاپ جوهرافشان زیست‌سازگار برای کاشت سلول‌های زنده فردی گزارش کردند. در این مطالعه، از سلول‌های اندوتلیال عروقی گاوی به عنوان «جوهرزیستی» استفاده شد که در یک محیط کشت معلق بوده و روی دیسک کشت ورق PET قرار داده شدند [۲۷].

پس از پیوند پوست چاپ سه‌بعدی، عروق زایی (وازکولاریزاسیون) به موقع برای بقا و موفقیت پیوند اهمیت زیادی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که یانز و همکارانش با استفاده از تکنولوژی چاپ جوهرافشان، وازکولاریزاسیون را در بافت پوست چاپ‌شده توسعه داده‌اند. آنها برای ساخت پوست از فیبرینوژن به عنوان ماتریکس و از فیبروبلاست‌ها (Fb)، کراتینوسیت‌ها (KC) و سلول‌های اندوتلیال عروقی بند ناف انسان (HUVECs) به عنوان سلول‌های بذر استفاده کردند. دو هفته پس از پیوند پوست چاپ‌شده سه‌بعدی، نتایج بهبودی زخم و فرآیند نئووازکولاریزاسیون به طور قابل توجهی تسریع می‌شود [۲۸، ۲۹].

براساس تحقیقات، فاکتورهای رشد آنژیوژنیک مختلف نقش حیاتی در مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، جوانه‌زنی عروق، جذب سلول‌های پیرامون عروقی و تولید ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) دارند. ساختارهای چاپ سه‌بعدی بیولوژیکی که شامل فاکتورهای رشد آنژیوژنیک هستند، نشان داده‌اند که می‌توانند وازکولاریزاسیون را در اختلالات پوستی تقویت کنند. فیبروئین ابریشم با گروه‌های سولفوناته، به عنوان یک ساختار اصلاح‌شده، نرخ تکثیر [افزایش از حدود ۴۰٪ به حدود ۷۵٪]، تشکیل نئووازکولاریزاسیون، مونتاژ فیبریل‌های کلاژن و بیان مارکرهای مختلف مربوطه را ارتقا می‌دهد [۳۰].

کویی و همکارانش نشان داده‌اند که ساخت فیبرهای PLA قابل تجزیه‌پذیر و هیدروژل‌های سلول‌بار با استفاده از چاپ سه‌بعدی دوگانه [چاپگر سه‌بعدی FDM و چاپگر سه‌بعدی SLA که با دو فاکتور رشد پروتئین مورفوژن استخوانی ۲ و فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) ترکیب شده است، باعث افزایش تکثیر سلول‌ها و آنژیوژنز به طور قابل توجهی می‌شود.[۲۹، ۳۱]. در سال ۲۰۱۰، گیبوت و همکارانش، با استفاده از تحقیقات ترمبلای و همکارانش در سال ۲۰۰۵، آزمایش‌هایی را با استفاده از تکنیک چاپ سه‌بعدی روی موش‌های دارای نقص

ایمنی انجام دادند. نتایج این تحقیق امیدوارکننده برای توسعه ساختارهای پوست و عضلات عروقی قابل استفاده بالینی جهت درمان بودند. زخم‌های سطحی و عمقی مورد بررسی قرار گرفتند. به طور کلی، این تحقیق نشان داد که عروق مهندسی‌شده می‌توانند به طور موفقیت‌آمیزی جمعیت‌های سلولی پیوندی را در شرایط درون‌زادی (in vivo) پرفیوژن کنند [۳۲].

در سال ۲۰۰۳، لی و همکارانش در یک مطالعه چندمرحله‌ای، یک جایگزین پوست با استفاده از بافت آگاروز-فیبرین و تکنیک چاپ سه‌بعدی برای درمان زخم‌ها و سوختگی‌ها بر اساس مساحت ناحیه آسیب‌دیده بدن ساختند، به جای استفاده مستقیم از پوست بدن. در این تحقیق از موش‌های آزمایشگاهی استفاده شد و نتایج این تحقیق به ساخت داربستهای مصنوعی مبتنی بر مواد زیستی منجر شد که از رشد انواع مختلف سلول‌ها، از جمله فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال، حمایت کرده است [۳۳].

٤- نتیجه‌گیری

چاپ زیستی به‌عنوان یک فناوری نوآورانه، پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه بیومدیکال به‌وجود آورده است و اخیراً نتایج امیدوارکننده‌ای در مراحل مختلف نشان داده و سهم‌های ارزشمندی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی ایفا کرده است. با وجود پیشرفت‌های اخیر، هنوز چالش‌ها و موانع زیادی در استفاده از چاپ زیستی در زمینه بیومدیکال وجود دارد. به‌عنوان مثال، تهیه جوهرهای زیستی نقش حیاتی در فرآیندهای چاپ زیستی دارد، زیرا انتخاب سلول‌ها و مواد مناسب بسیار مهم است. علاوه بر این، دستیابی به ساختار منظم با خواص مکانیکی و بیولوژیکی قابل قبول نیازمند انتقال مؤثر سلول‌ها بین سلول‌های کاشته‌شده در داربست و بافت‌های میزبان، همراه با ماتریکس خارج‌سلولی (ECM) است تا توسعه ارگان‌ها تسهیل شود. امروزه، تحقیقات چاپ زیستی بر توسعه پارامترهای پیشرفته برای ایجاد جوهای زیستی با قابلیت چاپ زیستی پیشرفته با خواص فیزیکوشیمیایی، بیولوژیکی، رئولوژیکی و ایمنی‌شناختی مطلوب تمرکز دارند. در نتیجه، انتظار می‌رود در آینده‌ای نزدیک، پزشکی بازساختی از طریق فناوری چاپ زیستی پیشرفت‌های چشمگیری داشته باشد.

تقدیر و تشکر

تحقیقات گزارش شده در این مقاله با حمایت کمیته گرانت پژوهشگران نخبه تحت شماره اهدایی (۴۰۲۱۳۰۳) از موسسه ملی تحقیقات پزشکی (NIMAD)، تهران، ایران (IR.TBZMED.VCR.REC.۱۴۰۳،۰۷۸) انجام شده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله بدین‌وسیله اعلام می‌دارند که در ارتباط با انجام، تحلیل، نگارش و انتشار این پژوهش، هیچ‌گونه تعارض منافع مالی، شخصی، علمی یا سازمانی وجود ندارد.

حمایت مالی

نویسندگان از بخش نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی پیشرفته دانشگاه تبریز به‌خاطر تمامی حمایت‌های ارائه‌شده تشکر می‌کنند. (شماره گرنت: ۴۰۲۱۳۰۳).

منابع

[1] Naniz MA, Askari M, Zolfagharian A, Naniz MA, Bodaghi M. 4D printing: a cutting-edge platform for biomedical applications. Biomedical Materials. 2022;17[6]:062001. https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac8e42

[2] Derakhshanfar S, Mbeleck R, Xu K, Zhang X, Zhong W, Xing M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. Bioactive materials. 2018;3[2]:144-56. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.11.008

[3] Gu Z, Fu J, Lin H, He Y. Development of 3D bioprinting: From printing methods to biomedical applications. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;15[5]:529-57. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.003

[4] Peng W, Unutmaz D, Ozbolat IT. Bioprinting towards physiologically relevant tissue models for pharmaceutics. Trends in biotechnology. 2016;34[9]:722-32. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.05.013

[5] Knowlton S, Yenilmez B, Anand S, Tasoglu S. Photocrosslinking-based bioprinting: Examining crosslinking schemes. Bioprinting. 2017;5:10-8. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2017.03.001

[6] Aljohani W, Ullah MW, Zhang X, Yang G. Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. International journal of biological macromolecules. 2018;107:261-75. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.171

[7] Vijayavenkataraman S, Yan W-C, Lu WF, Wang C-H, Fuh JYH. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. Advanced drug delivery reviews. 2018;132:296-332.https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.004

[8] TOPUZ M, DİKİCİ B, GAVGALI M, YILMAZER H. A review on the hydrogels used in 3D Bio-printing. International Journal of 3D Printing Technologies and Digital Industry. 2018;2[2]:68-75.

[9] Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, Chen C, Spence DM. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. ACS Publications; 2014. https://doi.org/10.1021/ac403397r

[10] Bishop ES, Mostafa S, Pakvasa M, Luu HH, Lee MJ, Wolf JM, et al. 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. Genes & diseases. 2017;4[4]:185-95. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002

[11] Yan Q, Dong H, Su J, Han J, Song B, Wei Q, Shi Y. A review of 3D printing technology for medical applications. Engineering. 2018;4[5]:729-42. https://doi.org/10.1016/j.eng.2018.07.021

[12] Yenilmez B, Temirel M, Knowlton S, Lepowsky E, Tasoglu S. Development and characterization of a low-cost 3D bioprinter. Bioprinting. 2019;13:e00044. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2019.e00044

[13] Mani MP, Sadia M, Jaganathan SK, Khudzari AZ, Supriyanto E, Saidin S, et al. A review on 3D printing in tissue engineering applications. Journal of Polymer Engineering. 2022;42[3]:243-65. https://doi.org/10.1515/polyeng-2021-0059

[14] Bit A, Suri JS, Gupta S. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. Flow Dynamics and Tissue Engineering of Blood Vessels: IOP Publishing; 2020. https://doi.org/10.1088/978-0-7503-2088-7

[15] Raman R, Bashir R. Stereolithographic 3D bioprinting for biomedical applications. Essentials of 3D biofabrication and translation: Elsevier; 2015. p. 89-121. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800972-7.00006-2

[16] Brand I, Groß I, Li D, Zhang Y, Bräuer AU. Pneumatic conveying printing technique for bioprinting applications. RSC advances. 2019;9[70]:40910-6. https://doi.org/10.1039/C9RA07521F

[17] Liu J, He J, Liu J, Ma X, Chen Q, Lawrence N, et al. Rapid 3D bioprinting of in vitro cardiac tissue models using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. Bioprinting. 2019;13:e00040. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2019.e00040

[18] Gudapati H, Dey M, Ozbolat I. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: Past, present and future. Biomaterials. 2016;102:20-42. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.06.012

[19] Daikuara LY, Chen X, Yue Z, Skropeta D, Wood FM, Fear MW, Wallace GG. 3D bioprinting constructs to facilitate skin regeneration. Advanced Functional Materials. 2022;32[3]:2105080. https://doi.org/10.1002/adfm.202105080

[20] Tabriz AG, Douroumis D, Boateng J. 3D printed scaffolds for wound healing and tissue regeneration. Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications. 2020:385-98. https://doi.org/10.1002/9781119433316.ch17

[21] Milojević M, Harih G, Vihar B, Vajda J, Gradišnik L, Zidarič T, et al. Hybrid 3D printing of advanced hydrogel-based wound dressings with tailorable properties. Pharmaceutics. 2021;13[4]:564. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040564

[22] Fayyazbakhsh F, Khayat MJ, Leu MC. 3D-printed gelatin-alginate hydrogel dressings for burn wound healing: A comprehensive study. International Journal of Bioprinting. 2022;8[4]. https://doi.org/10.18063/ijb.v8i4.618

[23] Nizioł M, Paleczny J, Junka A, Shavandi A, Dawiec-Liśniewska A, Podstawczyk D. 3D printing of thermoresponsive hydrogel laden with an antimicrobial agent towards wound healing applications. Bioengineering. 2021;8[06]:79. https://doi.org/10.3390/bioengineering8060079

[24] Domínguez-Robles J, Martin NK, Fong ML, Stewart SA, Irwin NJ, Rial-Hermida MI, et al. Antioxidant PLA composites containing lignin for 3D printing applications: a potential material for healthcare applications. Pharmaceutics. 2019;11[4]:165. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040165

et al. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. Journal of tissue engineering. 2021;12:20417314211028574. https://doi.org/10.1177/20417314211028574

[30] Chouhan D, Dey N, Bhardwaj N, Mandal BB. Emerging and innovative approaches for wound healing and skin regeneration: Current status and advances. Biomaterials. 2019;216:119267. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119267

[31] Cui H, Zhu W, Nowicki M, Zhou X, Khademhosseini A, Zhang LG. Hierarchical fabrication of engineered vascularized bone biphasic constructs via dual 3D bioprinting: integrating regional bioactive factors into architectural design. Advanced healthcare materials. 2016;5[17]:2174-81. https://doi.org/10.1002/adhm.201600505

[32] Hudon V, Germain L, Tremblay P-L, Auger FA, Berthod F. Inosculation of tissue-engineered capillaries with the host's vasculature in a reconstructed skin transplanted on mice. 2005.

[33] Lee SB, Jeon HW, Lee YW, Lee YM, Song KW, Park MH, et al. Bio-artificial skin composed of gelatin and [1→ 3],[1→ 6]-β-glucan.

[25] Yang Z, Ren X, Liu Y. N-halamine modified ceria nanoparticles: antibacterial response and accelerated wound healing application via a 3D printed scaffold. Composites Part B: Engineering. 2021;227:109390. https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2021.109390

[26] Joshi A, Choudhury S, Gugulothu SB, Visweswariah SS, Chatterjee K. Strategies to Promote Vascularization in 3D Printed Tissue Scaffolds: Trends and Challenges. Biomacromolecules. 2022;23[7]:2730-51. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00423

[27] Nakamura M, Kobayashi A, Takagi F, Watanabe A, Hiruma Y, Ohuchi K, et al. Biocompatible inkjet printing technique for designed seeding of individual living cells. Tissue engineering. 2005;11[11-12]:1658-66. https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.1658

[28] Abaci HE, Guo Z, Coffman A, Gillette B, Lee Wh, Sia SK, Christiano AM. Human skin constructs with spatially controlled vasculature using primary and iPSC-derived endothelial cells. Advanced healthcare materials. 2016;5[14]:1800-7. https://doi.org/10.1002/adhm.201500936

[29] Weng T, Zhang W, Xia Y, Wu P, Yang M, Jin R,