Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Review Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 1

A Review of Progress and Challenges in Pancreatic Endocrine Tissue Bioengineering for Treatment of Type 1 Diabetes

Roghayeh Navabi[1], Maryam Moradi[2], Farzad Parvizpour[1], Masoud Soleimani[3], Arefeh Jafarian[1*]

1. Iranian Tissue Bank & Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: June 12, 2022; Accepted: November 08, 2022

Abstract

Background and Aim: A common treatment for patients with type 1 diabetes, in which pancreatic beta cells are destroyed by the immune system attack, is insulin injection. Because this treatment is not able to maintain complete glucose homeostasis compared to the function of endogenous insulin secreted by the pancreas; in the field of pancreatic tissue engineering, various treatment strategies have been proposed, which this article introduces and reviews.

Methods: The present article is a review study that was performed using the search of keywords including Tissue Engineering, Pancreas, Type 1 Diabetes, and Three-dimensional Bioprinting, Insulin Producing Cells, Artificial Organ, and Endocrine Pancreas Bioprinting in the available databases of PubMed / MEDLINE and Web of Sciences to search for relevant articles and books at least 20 years ago until December 2003 and reviewed 53 articles and two related books.

Results: A total of 53 articles and two books obtained from the search, which were in line with the objectives of the present study, were selected and the analysis of their results was presented in fluent and practical language. Based on the results, the use of β-like cells derived from stem and accessory cells, scaffolds, cell encapsulation and transplantation methods in different areas away from the immune system, can be considered as promising methods in treatment of type 1 diabetes.

Conclusion: Newapproaches related to the field of pancreatic tissue engineering include various solutions such as the use of embryonic and adult stem cells, the use of natural and synthetic scaffolds to guide and organize the targeted tissues, the use of 3D bioprinters, insulin secreting organoids and pancreas on a chip which are the most effective and promising methods to overcome these challenges.

Keywords: Pancreas Tissue Bioengineering; Type 1 Diabetes; Insulin Producing Cells; Three - dimensional Bioprinting

Please cite this article as: Navabi R, Moradi M, Parvizpour F, Soleimani M, Jafarian A. A Review of Progress and Challenges in Pancreatic Endocrine Tissue Bioengineering for Treatment of Type 1 Diabetes. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(1):108-123.

[*]**Corresponding Author:** Arefeh Jafarian; Email: a-jafarian@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

پژوهش در پزشکی
مقاله مروری
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۱، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۱۰۸ تا ۱۲۳

مروری بر پیشرفت‌ها و چالش‌ها در حوزه مهندسی زیستی بخش اندوکرین بافت پانکراس در درمان دیابت نوع ۱

رقیه نوابی[۱]، مریم مرادی[۲]، فرزاد پرویزپور[۱]، مسعود سلیمانی[۳]، عارفه جعفریان[۱*]

۱- مرکز تحقیقات و بانک فراورده‌های پیوندی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳- دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۱۷

خلاصه

سابقه و هدف: درمان رایج برای بیماران دیابت نوع ۱ که در آن سلول‌های بتای پانکراس در اثر حمله سیستم ایمنی خودی تخریب شده‌اند، تزریق انسولین است. از آنجا که این روش درمانی در مقایسه با عملکرد انسولین طبیعی مترشحه از پانکراس، قادر به حفظ کامل همئوستاز گلوکز نیست؛ در حوزه مهندسی بخش اندوکرین بافت پانکراس، استراتژی‌های مختلف درمانی مطرح شده است که مقاله مروری حاضر، به معرفی و بررسی آنها می پردازد.

روش کار این مطالعه یک بررسی مروری است که با استفاده از کلید واژهای Tissue engineering, Pancreas Type 1, Diabetes, Extracellular Endocrine Pancreas, Artificial Organ, Insulin Producing cells, Three - dimensional Matrix در بانک‌های اطلاعاتی PubMed / MEDLINE و Web of Science، به جست‌وجوی مقالات حداقل ۲۰ سال قبل تا دسامبر ۲۰۰۳ پرداخته و ۵۳ مقاله و دو کتاب مرتبط با موضوع بررسی شده است.

یافته‌ها: نتایج به دست آمده از تحلیل مقالات و کتاب‌های مرتبط با موضوع به زبانی روان و کاربردی ارائه شده است. بر اساس نتایج، استفاده از سلول‌های شبه بتای حاصل از سلول‌های بنیادی و سلول‌های جانبی، داربست‌ها، روش‌های انکپسوله کردن سلول‌ها و پیوند در نواحی مختلف و به دور از سیستم ایمنی، می‌توانند به عنوان روش‌های امیدوارکننده در درمان دیابت نوع ۱ مطرح باشند.

نتیجه‌گیری: در نتیجه، رویکردهای نوین مرتبط به حوزه مهندسی بافت پانکراس شامل راهکارهای متعددی مانند استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ، استفاده از داربست‌های طبیعی و سنتتیک در جهت هدایت و سازماندهی بافت‌های مورد نظر، استفاده از چاپگرهای زیستی سه‌بعدی، ارگانوئیدهای ترشح‌کننده انسولین و ایجاد پانکراس بر روی تراشه از مهم‌ترین ابزارهای موثر در جهت غلبه بر این چالش‌ها مطرح شده‌اند.

واژگان کلیدی: مهندسی بافت پانکراس؛ دیابت نوع ۱؛ سلول‌های ترشح کننده انسولین؛ داربست‌های زیستی؛ چاپگر زیستی سه بعدی

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Navabi R, Moradi M, Parvizpour F, Soleimani M, Jafarian A. A Review of Progress and Challenges in Pancreatic Endocrine Tissue Bioengineering for Treatment of Type 1 Diabetes. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(1):108-123.

*نویسنده مسئول مکاتبات: عارفه جعفریان؛ آدرس پست الکترونیکی: a-jafarian@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

مقدمه

دیابت ملیتوس نوعی اختلال خود ایمن است که با تخریب مزمن سلول‌های بتای ترشح‌کننده انسولین، همئوستاز طبیعی گلوکز مختل می‌شود (۱). طبق آمار فدراسیون بین‌المللی دیابت، در مجموع تخمین زده می‌شود که ۴۶۳ میلیون فرد مبتلا به دیابت در سطح جهان وجود دارد که دیابت نوع ۱، حدود ۵ تا ۱۰ درصد از این جمعیت افراد مبتلا به دیابت را شامل می‌شود و میزان بروز آن رو به افزایش است. میزان شیوع دیابت نوع ۱ در کودکان و نوجوانان به ویژه در افراد کمتر از ۱۵ سال، با افزایش سالانه حدود ۳ درصد برآورد می‌شود (۲). در حال حاضر درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد و به منظور جبران و کنترل این اختلال، افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ نیاز به تزریق روزانه انسولین خارجی پیدا می‌کنند (۳)، با وجود اینکه تزریق متناوب انسولین خارجی، منجر به کنترل ضعیف قند خون می‌شود و جایگزین کاملاً کاربردی برای تنظیم همئوستاز طبیعی گلوکز در بدن نیست و عدم کنترل کافی سطح قند خون در طولانی‌مدت می‌تواند منجر به عوارضی مانند کوری، قطع عضو، آسیب مغزی و نارسایی کلیه شود (۴). بر همین اساس در حوزه پزشکی بازساختی، استراتژی‌های مختلف درمانی مطرح شده است که سه هدف عمده را دنبال می‌کنند: ۱- استراتژی‌های ایمونوتراپی با هدف کاهش یا حذف حمله خود ایمنی (۵). ۲- استراتژی بازسازی سلول‌های بتای باقی‌مانده در پانکراس با القای تکثیر آنها در داخل بافت پانکراس، این استراتژی به ویژه در افرادی که اخیراً دیابت آنها تشخیص داده شده است و هنوز حدود ۱۵ تا ۳۰ درصد از سلول‌های بتای پانکراس باقی مانده‌اند، می‌تواند در افزایش میزان انسولین داخلی بسیار مؤثر باشد (۶).

۳- استراتژی‌هایی که با هدف جبران، بازگرداندن و یا جایگزینی سلول‌های بتای از دست رفته در پانکراس متمرکز شده‌اند شامل: پیوند بافت پانکراس، که در بیماران دیابتی نوع ۱ که تحت پیوند موفقیت‌آمیز کلیه قرار گرفته‌اند، می‌توانند کاندیدای پیوند پانکراس بعد از پیوند کلیه باشند. با این حال پیوند پانکراس یک عمل جراحی بزرگ با عوارض بالا و با میزان مرگ‌ومیر تا ۴درصد است. عوارض عمده این روش شامل رد پیوند، سرکوب مزمن سیستم ایمنی و عوارض ناشی از جراحی است. از آنجا که جزایر لانگرهانس تنها حدود ۲درصد از بافت پانکراس را تشکیل می‌دهند، می‌توان چنین ادعا کرد که ۹۸درصد از کل بافت پانکراس پیوند شده، از حد مورد نیاز فراتر بوده و بنابراین انجمن دیابت آمریکا معتقد است که پیوند پانکراس به تنهایی، خطرات غیر قابل توجیهی در پی دارد (۷).

پیوند جزایر پانکراسی، با هدف پیوند تنها بخش درون‌ریز بافت پانکراس می‌تواند به درمان دیابت وابسته به انسولین کمک کند. مزیت این روش، که همواره مورد توجه محققان قرار گرفته است، اجتناب از جراحی بزرگ مورد نیاز برای پیوند کل بافت پانکراس است. این پیوند به عنوان یک پیوند سلولی با حداقل میزان تهاجم، عوارض کم و تقریباً بدون تلفات در نظر گرفته می‌شود و از سال ۲۰۰۰ با انتشار پروتکل ادمونتون بسیار مورد توجه قرار گرفته است. با این حال جزایر پیوند شده، اگر چه فقط مجموعه‌ای از سلول‌های بتای ترشح‌کننده هورمون هستند، اما از همان قوانین ایمنی که بر پیوند کل یک اندام و بافت جامد حاکم است، پیروی می‌کنند، یعنی جزایر آلوژنیک سبب تحریک پاسخ سیستم ایمنی و رد سلول‌های پیوندی می‌شوند که با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی رد پیوند کنترل می‌شود (۹، ۸). پیوند سلول‌های بتا، در حال حاضر به دلیل کمبود بافت مناسب برای جداسازی جزایر، در مراکز محدودی در دنیا انجام می‌شود. بر اساس کمبود فعلی در عرضه مناسب بافت اهدا کننده، کمتر از ۱درصد از جمعیت مبتلا به دیابت نوع ۱ قادر به استفاده از این روش درمانی هستند. با وجود اینکه پیوند جزایر پانکراسی برای درمان بیماران دیابت نوع ۱، در نوع خود، یک انقلاب بزرگ محسوب می‌شود اما به دلیل اینکه هنوز این پروتکل درمانی با چالش‌های متعددی از جمله: واکنش‌های التهابی سریع در نتیجه پاسخ سیستم ایمنی ذاتی و سیستم کمپلمان، اختلال در برهمکنش بین جزایر پانکراسی و ماتریکس خارج سلولی در طول فرایند جداسازی از پانکراس، کاهش اکسیژن‌رسانی و مواد مغذی به جزایر پانکراسی، در نتیجه از دست رفتن شبکه ریز - عروقی، پاسخ‌های رد ایمنی پیوند و پاسخ‌های خود ایمنی در بیمار، به همراه است (۱۰). برای غلبه بر این چالش‌ها، تکنیک‌های متعدد مهندسی بافت از جمله تکنیک‌های وابسته به داربست، چاپ زیستی سه بعدی و

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

ارگانوئیدهای ترشح‌کننده انسولین، در حال گسترش هستند (۱۱). پیشرفت‌های زیادی در خصوص جایگزینی کامل سلول‌های بتا از طریق پیوند کامل پانکراس یا جزایر برای درمان دیابت نوع ۱ انجام گرفته است، با این حال هر دوی این استراتژی‌ها با محدودیت‌هایی مواجه هستند. مهندسی بافت پانکراس پتانسیل غلبه بر این موانع را با هدف ترمیم و بازسازی محیط سلول‌های بتا را داراست. مقاله مروری حاضر، به تفضیل به بررسی و معرفی پیشرفت‌های اخیر در باره تولید سلول‌های انسولین‌ساز و روش‌های مهندسی بافت در طراحی بخش اندوکرین بافت پانکراس، پرداخته است. در این مقاله، امیدوارکننده‌ترین فناوری‌ها شامل استفاده از سلول‌های β مشتق شده از سلول‌های بنیادی، سلول‌های جانبی، داربست‌ها، روش‌های کپسوله‌سازی، روش‌های خون‌رسانی و همچنین تعیین مکان‌های مناسب پیوند معرفی شده است. همچنین آخرین دستاورد در زمینه مهندسی بافت پانکراس که دستیابی به ساختار میکروپانکراس است، اشاره شده است.

روش کار

این مطالعه یک بررسی مروری با هدف بررسی و معرفی پیشرفت‌های اخیر در حوزه استفاده از داربست‌های مختلف در ترکیب با سلول‌های انسولین‌ساز است که انگیزه بیشتری برای تحقیقات کاربردی تر فراهم می‌آورد. با استفاده از کلید واژه‌های Tissue engineering, Pancreas Type 1 ,Diabetes, Extracellular Matrix ,pancreas- on - chip ,Endocrine Pancreas ,3D bioprinting ,Scaffold- base technique, insulin- secreting organoids ,Artificial Organ ,Insulin Producing cells ,Three- dimensional در بانک‌های اطلاعاتی PubMed / MEDLINE و Web of Science، به جست‌وجوی مقالات حداقل ۲۰ سال قبل تا دسامبر ۲۰۰۳ پرداخته شد. ۵۳ مقاله و دو کتاب مرتبط با موضوع بررسی شد. پس از خروج یک سری مطالعات، برای انتخاب مقالات مناسب براساس متن کامل، مقالات به دقت توسط سه پژوهشگران بررسی شد. هر مقاله به صورت مجزا بررسی و تحلیل شد، تعداد اندکی از مطالعات موفق به پیوند داربست‌های حاوی سلول‌های انسولین‌ساز شده‌اند. معرفی طیف گسترده‌تری از مواد داربست، اعم از طبیعی و مصنوعی، تکنیک‌های جدید ساخت داربست، پیشرفت‌های وابسته به هم هستند که بررسی شده‌اند. علاوه بر این، در این مطالعه به زیست‌شناسی سلول‌های انسولین‌ساز و تعامل آنها با بافت‌های اطراف و معرفی پروتکل‌های کارآمدتر برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های انسولین‌ساز تخصصی پرداخته شده است. مطالعه حاضر حاوی اطلاعات بسیار مفیدی برای به دست آوردن یک دید کلی و روشن برای محققان علاقه‌مند به این زمینه خواهد بود.

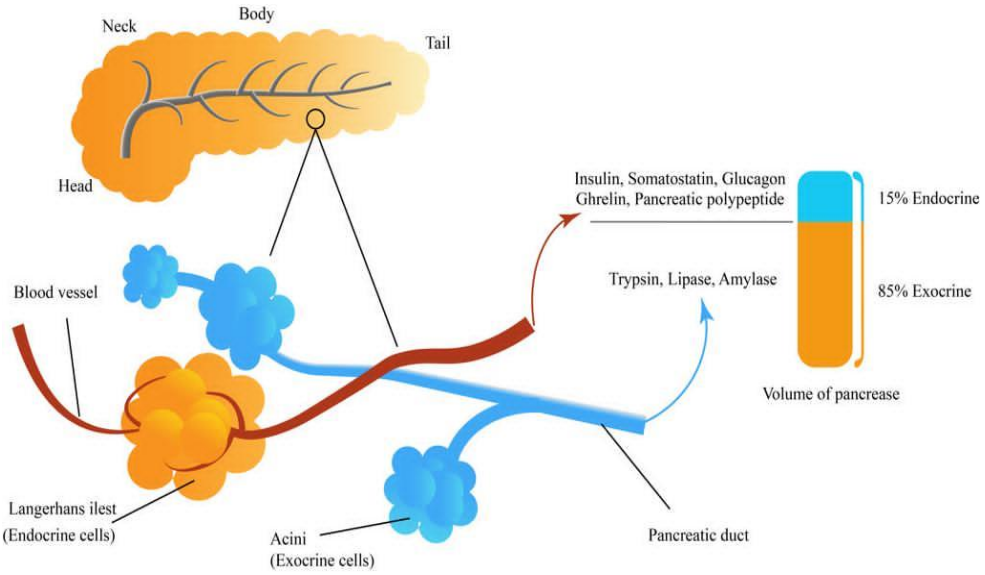
یافته‌ها

ساختار بافت پانکراس:

پانکراس بزرگ‌ترین غده بدن به شمار می‌آید که در تنظیم متابولیسم گلوکز نقش دارد. بافت پانکراس از دو بخش عمده برون‌ریز و درون‌ریز تشکیل شده است. سلول‌های بخش درون‌ریز شامل مجموعه‌ای از پنج نوع سلول هستند که به صورت تجمعات سلولی که جزایر پانکراسی نامیده می‌شوند توسط بخش برون‌ریز احاطه شده‌اند. جزایر پانکراس شامل سلول‌های بتای (β) ترشح‌کننده انسولین، سلول‌های آلفای (α) ترشح‌کننده گلوکاگون، سلول‌های گامای (δ) ترشح‌کننده سوماتواستاتین، سلول‌های تولید کننده پلی پپتید پانکراس (PP) و سلول‌های اپسیلون (ε) که هورمون گرلین را ترشح می‌کنند، هستند و به میزان کمتر از سلول‌های نورونی، عروق خونی، سلول‌های استروما و ایمنی مانند سلول‌های دندریتیک تشکیل شده‌اند. به این ترتیب بخش درون‌ریز پانکراس با ترشح هورمون‌های مختلف، در تنظیم سطح قند خون نقش عمده ای ایفا می‌کند. تعداد جزایر پانکراسی در بخش درون‌ریز هر پانکراس انسانی حدود ۱/۵ میلیون است که حدود ۲درصد حجم کل هر پانکراس را تشکیل می‌دهد (۱۲). در شکل ۱، تصویر شماتیکی از بخش درون‌ریز و برون‌ریز بافت پانکراس نشان داده شده است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

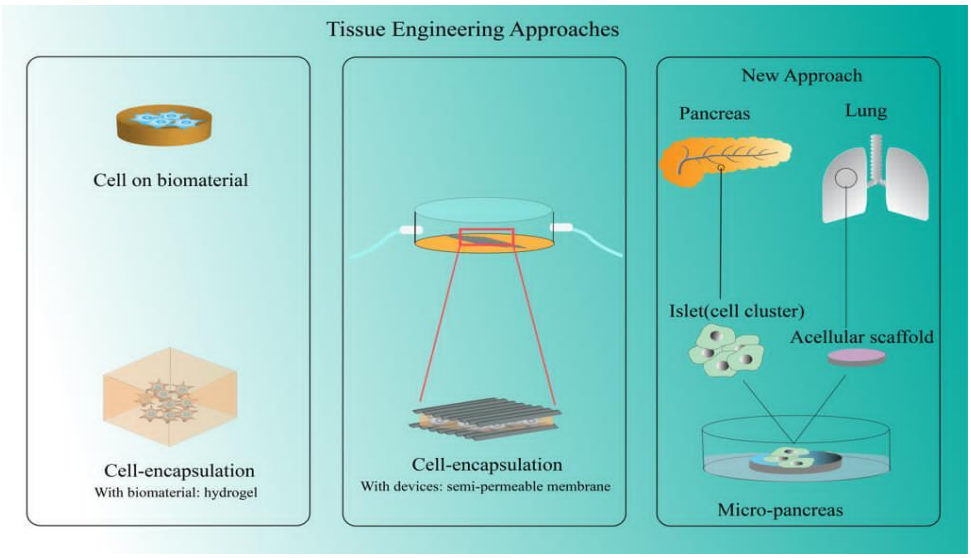
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]



شکل ۱- تصویری شماتیک از بافت پانکراس که دو بخش عمده برون‌ریز و درون‌ریز آن را نشان می‌دهد.

مهندسی بافت پانکراس (Tissue Engineering):

مهندسی بافت یک رویکرد جذاب در حوزه پزشکی بازساختی است که در دهه‌های اخیر برای طراحی، تولید و جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده از جمله پانکراس بسیار مورد توجه قرار گرفته است. بافت‌های طراحی شده در حوزه مهندسی بافت پانکراس، تلفیقی ازسلول‌های بتا و فاکتورهای رشد هستند که روی داربست‌های (Scaffold) مهندسی شده‌ای که نقش حامل را برای حمایت و پشتیبانی این سلول‌ها بر عهده دارند، قرار می‌گیرند (۱۳). در شکل ۲، تعدادی از رویکردهای مهندسی بافت که تا به حال برای طراحی و تولید بخش اندوکرین بافت پانکراس مطرح شده است، نشان داده شده است.



شکل ۲- معرفی رویکردهای مختلف جایگزینی عملکرد بافت پانکراس در مهندسی بافت.

شکل سمت چپ: قرار گرفتن سلول‌های ترشح‌کننده انسولین در داخل کپسول‌های هیدروژلی برای حفاظت از سلول‌ها در مقابل پاسخ‌های ایمنی.
شکل وسط: انکپسوله با استفاده از غشای نیمه تراوا برای انتشار انسولین، ضایعات متابولیک، گلوکز، اکسیژن و مواد مغذی و ممانعت از ورود سلول‌های ایمنی و آنتی بادی‌های بزرگ.
شکل سمت راست: میکرو پانکراس مهندسی شده از یک میکرو داربست مشتق شده از ریه خوک سلول‌زدایی شده و جزایر مشتق از جسد که روی آن قرار گرفته است. میکروپانکراس مهندسی شده زنده مانده و ترشح انسولین را در شرایط آزمایشگاهی تا سه ماه حفظ کرده است.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

سلول‌های بتای مورد نیاز برای تولید سازه‌های پانکراسی عمدتاً به دو شیوه فراهم می‌شوند: ۱- سلول‌های بتای جدا شده از پانکراس انسانی که از افراد با مرگ مغزی گرفته می‌شوند، که در این روش به دلیل کمبود بافت پانکراس در دسترس و بازدهی پایین فرایند جداسازی جزایر پانکراس، تحقیقات متعددی در حال گسترش است که بتوان سلول‌های بتا را در نتیجه فرایند تمایز (Differentiation) از سلول‌های بنیادی (Stem cells) فراهم کرد (۱۴).

منابع سلول های بنیادی مورد استفاده در تمایز به سلول‌های بتای ترشح کننده انسولین:

سلول‌های بنیادی با داشتن قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی این امتیاز را دارند که برای تولید سلول‌های مختلف در فرایند مهندسی بافت استفاده می‌شوند. یکی از رده‌های تولید شده توسط این سلول‌ها تولید می‌شود. سلول‌های بتای پانکراس به عنوان سلول‌های تولیدکننده هورمون انسولین هستند. برای تمایز سلول‌های تولیدکننده انسولین (Insulin producing cells (IPCs)) می‌توان از سلول‌های بنیادی مختلف بسته به نوع پتانسیل سلولی آن‌ها استفاده کرد. در سال‌های اخیر، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و دسته‌ای از سلول‌های بنیادی حاصل از بافت‌های مختلف همچون بافت‌های کبدی، پانکراس و مزانشیمی از جمله سلول‌های بنیادی مورد استفاده برای تمایز به سلول‌های تولیدکننده انسولین بوده‌اند (۱۵).

سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells):

سلول‌های بنیادی جنینی به عنوان یکی از پرقدرت‌ترین سلول‌های بنیادی در امر تمایز به رده‌های مختلف سلولی شناخته شده‌اند. مطالعات گسترده‌ای در سطح آزمایشگاهی و همچنین مدل‌های حیوانی در جهت اثبات چگونگی تبدیل این سلول‌ها به سلول‌های انسولین ساز انجام شده است. بر اساس این مطالعات سلول‌های شبه بتای تولید شده از این رده، توانسته‌اند در پاسخ به تغییرات غلظت گلوکز، انسولین آزاد کنند. با توجه به شباهت مکانیسم تولید انسولین توسط سلول‌های بتا در انسان و موش می‌توان انتظار داشت که با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی می‌توان تمایز سلول‌های تولی کننده انسولین از این سلول‌ها در بدن انسان را به عنوان یکی از درمان‌های دیابت نوع یک مطرح کرد (۱۵). پروتکل ابتدایی تولید سلول‌های شبه بتای پانکراس از سلول‌های بنیادی جنینی از پنج مرحله تشکیل شده بود که در ابتدا روی سلول‌های بنیادی جنینی، نستین بیان می‌شد. برای تمایز سلول‌های بنیادی جنینی به سلول‌های شبه بتای پانکراس فاکتورهای بیولوژیکی فعال متنوعی دخیل می‌باشند؛ این فاکتور ها بر اساس مطالعات گسترده ای به دست آمده‌اند و شامل موارد زیر می‌باشند: رتینوئیک اسید، سیکلوپامین، اکتیوین A، نیکوتینامید، سدیم بوتیرات، ایندولاکتامین V، بتا سلولین، LY294002، AKTI-II، TGFβ2، IDE1,2، Wnt3α، FGF2, HIP، DAPT، GLP-1، IGF2 (۱۶). در کنار تمام فواید اثبات شده برای این روش، همچنان به دلیل ایجاد تراتوما از رده سلول‌های بنیادی جنینی و از طرفی احتمال ایجاد واکنش خودایمنی از نگرانی های اصلی استفاده از این روش به شمار می‌روند (۱۵).

سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Pluripotent Stem Cells):

منشأ سلول‌های بنیادی پرتوان از رده سلول‌های بنیادی سوماتیک (Somatic) است که تحت فرایندهای مختلفی تولید می‌شوند. این سلول‌های بنیادی همانند سلول‌های بنیادی جنینی قابلیت تمایز به رده‌های مختلف سلولی از جمله سلول‌های شبه بتایی را دارا هستند. با توجه به مسائل اخلاقی مرتبط با استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی، این سلول‌ها جایگزین مناسبی برای تولید رده‌های مختلف سلولی هستند. یکی از مهم‌ترین چالش‌های تولید سلول‌های بنیادی پرتوان، انتقال مواد ژنتیکی مورد نظر به هسته سلول میزبان توسط ناقل‌های (Vector) ویروسی است. با توجه به تکنیک‌های ایمن‌سازی روند انتقال و تمایز سلولی، همچنان تولید سلول‌های تومورال به دنبال فعال شدن ویروس‌های استفاده شده و

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

همچنین پاسخ‌های ایمنی بدن علیه سلول‌های بیگانه وارد شده از مضرات استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells):

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از منابع مختلفی جدا می‌شوند؛ از جمله این منابع می‌توان به بافت چربی، مغز استخوان و بند ناف اشاره کرد. علاوه بر منابع ذکر شده، سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان از بافت‌های تمایز یافته همچون بافت برون‌ریز پانکراس هم جدا کرد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی با توجه به کمترین احتمال ایجاد سلول‌های توموری و از طرفی با تولید فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های مختلف می‌توانند در فرایند بازسازی و ترمیم بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. بر اساس مطالعات، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از سه طریق می‌توانند در درمان دیابت نوع یک موثر واقع شوند؛ بازسازی و ترمیم سلول‌های بتای باقی‌مانده پانکراس با خاصیت تولید سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد، تمایز به رده سلولی شبه بتا و تولید انسولین و همچنین تعدیل فعالیت سیستم ایمنی میزبان (۱۶).

داربست‌های مهندسی بافت پانکراس (Tissue Engineering Scaffolds):

در بافت‌های مختلف بدن، سلول‌ها با ترشح انواع مختلفی از ماکرو مولکول‌ها مانند پروتئین‌ها، شبکه و ساختار در هم پیچیده‌ای به نام ماتریکس خارج سلولی (Extracellular Matrix) را در اطراف خود تشکیل می‌دهند. ماتریکس خارج سلولی یک ساختار حمایتی برای اتصال، تکثیر و رشد سلول‌ها را فراهم می‌کند (۱۷). در مهندسی بافت، به ماتریکس خارج سلولی که برای اتصال و حمایت از سلول‌های مورد نظر، طراحی و ساخته می شود، داربست (Scaffold) می‌گویند (۱۸). در بافت پانکراس نیز مانند سایر بافت‌ها، سلولهای بتا توسط ماتریکس خارج سلولی احاطه شده‌اند. در مهندسی بافت پانکراس، سلول‌های بتا روی حامل‌های مهندسی شده‌ای به نام داربست قرار می‌گیرند که این داربست‌ها نقش پشتیبانی و حمایت فیزیکی را در جهت اتصال و عملکرد سلول‌های بتا ایفا می‌کنند.

برای تولید و ساخت این داربست‌ها از دو دسته پلیمر که تداخلی در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس ایجاد نمی‌کنند می‌توان استفاده کرد: ۱- پلیمرهای طبیعی و ۲- پلیمرهای سنتزی یا مصنوعی (۱۹). طراحی و ساخت داربست‌های مهندسی بافت پانکراس به روش‌های متفاوتی از جمله سلول زدایی (Decellularization)، چاپ زیستی سه بعدی (Bioprinting)، گاز فوم (Gas foaming)، جداسازی فاز (Phase separation)، یخ خشک (Freeze drying) و الکتروریسی (Electrospinning) انجام می‌شود (۲۰).

داربست‌های طبیعی یا بیولوژیک:

به منظور دستیابی به نتیجه مشابه عملکردی که در ساختار و ترکیب ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های طبیعی مشاهده می‌شود، برای ساخت داربست‌های طبیعی از پلیمرهای طبیعی یا بیولوژیک مانند کلاژن، فیبرین، آگاروز، ژلاتین و ابریشم که منشأ پروتئینی و آلژینات که منشأ پلی ساکاریدی دارند، استفاده می‌شود. این ترکیبات در بسیاری از مطالعات مهندسی بافت به عنوان داربست برای سلول‌های ترشح‌کننده انسولین استفاده شده‌اند. از مزایای آنها می‌توان به خواص مشابه بافت طبیعی، واکنش‌های ایمنی و التهابی پایین و زیست سازگاری آنها اشاره کرد (۲۱). آلژینات را می‌توان با افزودن کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} و Ba^{2+} به ژلاتین به دست آورد و از نظر بیولوژیکی دارای ثبات و پایداری مناسبی است. مشتقاتی از آلژینات که حاوی توالی‌های پپتیدی برای اتصال بهتر سلول‌هاست با استفاده از کربودیمید سنتز شده‌اند و مولکول‌های سیگنالینگ به همراه سلول‌ها، کپسوله شده‌اند. این ویژگی‌ها سبب استفاده رایج از آلژینات به عنوان یک سیستم کشت سه بعدی به منظور تجمع دوباره سلول‌های جزیره‌ای که به صورت تکی پراکنده شده‌اند، برای ایجاد جزایر با اندازه مشابه استفاده می‌شود و به این ترتیب به حل مشکل انتشار اکسیژن که به دلیل تفاوت وسیع در اندازه جزایر انسانی ایجاد می‌شود، کمک می‌کند (۲۲). کلاژن یک پروتئین ساختاری اصلی برای اکثر بافت‌ها محسوب شده و استفاده از آن در ساخت بسیاری از داربست‌های بیولوژیکی به

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

دلیل خواص مکانیکی خوبی که داراست، ویژگی‌های مناسبی را برای اتصال و تکثیر سلول‌ها نشان می‌دهد. کلاژن و فیبرین بعضی از ویژگی‌های ماتریکس خارج سلولی را که در بافت‌ها به صورت طبیعی وجود دارد، شبیه‌سازی می‌کنند از جمله بیان پپتید RGD (موتیف اتصالی فیبرونکتین به مولکول‌ها) که یک توالی مهم برای اتصال سلول‌هاست. ژلاتین شکل دناتوره‌ای از کلاژن است که در بعضی از ویژگی‌های مهم مانند بیان توالی‌های اتصالی، با کلاژن تفاوت دارد (۲۳).

اهمیت ماتریکس خارج سلولی در مهندسی بافت پانکراس:

نقش ماتریکس خارج سلولی در محیط طبیعی بافت‌ها، کمک به افزایش بقا و عملکرد سلول‌هایی احاطه شده که از طریق حمایت ساختاری و فیزیکی، ثبات و پایداری مکانیکی، تنظیم فعالیت‌های سلولی، تسهیل پیام‌رسانی سلولی، ذخیره‌سازی و آزادسازی عوامل رشد و ارائه یک محیط تجدیدپذیر با توانایی بازسازی اعمال می‌شود. برهمکنش بین سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی برای بقا و عملکرد مناسب بافت ضروری بوده و اهمیت این برهمکنش سلول و ماتریکس خارج سلولی برای حفظ هومئوستاز و ثبات مکانیکی بافت در مطالعات متعددی تایید شده است (۲۴). در بافت سالم پانکراس نیز ماتریکس خارج سلولی به عنوان یک داربست طبیعی، سلول‌های ترشح‌کننده انسولین را احاطه و حمایت می‌کند. ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه‌ای که جزایر پانکراسی را احاطه کرده است، عمدتاً از کلاژن IV، لامینین و فیبرونکتین تشکیل شده است. حفظ و شبیه‌سازی محیط طبیعی جزایر پانکراسی با استفاده از این پروتئین‌های اصلی غشای پایه، برای حفظ زنده مانی و ارتقای عملکرد این جزایر، ضرورت دارد (۲۵). حفظ کیفیت بقا و عملکرد جزایر، حفظ ساختار مورفولوژیکی آنها و توسعه رگزایی در جزایر پانکراسی کشت شده به همراه کلاژن IV، لامینین، فیبرونکتین این فرضیه را اثبات کرده است و همچنین مطالعات نشان داده است که جزایر پانکراسی بعد از فرایند جداسازی از محیط طبیعی خود خارج شده و اتصال و برهمکنش خود را با ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه از دست داده و علایم آپوپتوز یا مرگ سلولی را نشان می‌دهند و این مرگ سلولی که در جزایر پانکراسی بعد از فرایند جداسازی ایجاد می‌شود، سبب از دست رفتن تعداد زیادی سلول مورد نیاز در هر بار پیوند جزایر شده و در نهایت به بازدهی پایین پیوند جزایر پانکراسی منجر می‌شود (۲۷، ۲۶). برای افزایش بازدهی پیوند جزایر به تعداد بیشتر جزایر که از دو یا سه پانکراس جداسازی شوند نیاز است تا تعداد جزایر از دست رفته در طول فرایند جداسازی، جبران شود و از آنجا که دسترسی به منابع پانکراس انسانی بسیار محدود است، مهندسی بافت با فراهم کردن داربست‌های زیستی بسیار راهگشاست . به این ترتیب، داربست‌هایی که برای میزبانی سلول‌های ترشح‌کننده انسولین استفاده می‌شوند، باید به میزان زیادی قادر به شبیه‌سازی محیط طبیعی سلول باشند تا بقا و عملکرد سلول‌ها هرچه بیشتر حفظ شود. ترکیبات موجود در شبکه ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه از جمله کلاژن، لامینین و فیبرونکتین به طور گسترده‌ای در ساخت این داربست‌های زیستی استفاده شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که هیدروژل‌های ساخته شده از کلاژن، بستر کشت سه بعدی مناسب‌تری را برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ترشح‌کننده انسولین نسبت به محیط کشت‌های دو بعدی رایج، فراهم می‌کنند (۲۸، ۲۵). با توجه به اهمیت ترکیبات ماتریکس خارج سلولی و غشای پایه در بهبود بقا و عملکرد جزایر پانکراسی، آماده‌سازی یک ماتریکس خارج سلولی طبیعی با استفاده از روش سلول‌زدایی از بافت‌هایی مانند ریه، کلیه، طحال، کبد و پانکراس، برای ایجاد داربستی طبیعی برای اتصال سلول‌های ترشح‌کننده انسولین، در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۲۹). در سال ۲۰۱۵، پروفسور Mitrani و همکارانشان در دانشگاه اورشلیم و با همکاری کمپانی Betalin، از بافت ریه سلول‌زدایی شده برای میزبانی جزایر پانکراس انسانی استفاده کردند. استدلال آنها برای انتخاب بافت ریه به عنوان میزبان جزایر پانکراسی این بود که در بافت ریه، سطح وسیعی از ماتریکس آلوئولار را که به طور کامل توسط یک غشای پایه که از شبکه وسیع عروق ریز ریوی منشأ می‌گیرند، پوشانده شده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

است و به این ترتیب این سطح وسیع، محیط مناسبی را برای اتصال و حمایت از جزایر پانکراسی مشابه محیط طبیعی آنها، شبیه‌سازی و فراهم می‌کند. همچنین داربست‌های مشتق از بافت ریه در اندازه‌های میکرومتری انتخاب شدند که این اندازه کوچک محیطی را فراهم میکرد که با انتشار یکسان اکسیژن و مواد غذایی به همه سلول‌ها، از هیپوکسی آنها جلوگیری شود. بعد از اتصال جزایر پانکراسی به این داربست‌های میکرومتری مشتق از بافت ریه که با روش سلول‌زدایی آماده شده بودند، ساختار سه بعدی ایجاد می‌شد که آن را میکروپانکراس نامیدند. نتایج این تحقیقات نشان داد که جزایر قرار گرفته در میکروپانکراس، میزان بالای بیان ژن‌های اختصاصی سلول‌های بتا و ترشح انسولین را مشابه جزایر تازه جداسازی شده، بیشتر از سه ماه در شرایط آزمایشگاهی حفظ کردند (۳۰). با توجه به این یافته که می‌توان بقا و عملکرد جزایر قرار گرفته در میکروپانکراس را به مدت طولانی (بیشتر از سه ماه) در شرایط آزمایشگاهی حفظ کرد، این میکروپانکراس‌ها ابزار بسیار مناسبی برای غربالگری داروها هستند (۳۱). همچنین در مطالعه حیوانی نشان داده شد که میکروپانکراس پیوندی حامل ۱۰۰۰ جزایر پانکراسی، تا سه ماه بعد از پیوند در موش‌ها عملکرد داشته و منجر به کنترل قند خون در حیوانات شده و همچنین پپتید C تا سه ماه بعد از پیوند میکروپانکراس قابل ردیابی بوده است (۳۲)..

داربست‌های سنتزی:

داربست‌های سنتزی از پلیمرهای مصنوعی همچون اسید پلی‌گلیکولیک، اسید پلی‌لاکتیک، اسید پلی لاکتیک - کو - گلیکولیک، پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌دی متیل سیلوکسان و پلی‌اتیلن گلیکول ساخته می‌شوند. محل کاشت داربست‌های مصنوعی در بدن باید از طریق عمل‌های جراحی کم تهاجمی انجام شود، کمترین تحریک، ایمنی و التهاب بدن را به دنبال داشته باشد. این داربست‌ها باید خون‌رسانی مناسبی داشته باشند و در صورت عدم کارکرد بتوان به راحتی آن را از بدن خارج کرد و در نهایت این داربست‌ها باید بتوانند حجم قابل توجهی از سلول‌های تولیدکننده انسولین را بر روی خود حمل کند (۲۵). تولید بافت پانکراس با استفاده از داربست‌های مصنوعی در کنار ویژگی‌های منحصر به فرد، مشکلاتی را هم در پی دارد. یکی از این مشکلات که به دلیل پیچیدگی بافتی پانکراس با توجه به دو بخش درون‌ریز و برون‌ریز این بافت، در نظر گرفتن انواع مختلف سلولی در فرایند مهندسی بافت هستند. لزوم خون‌رسانی وسیع و گسترده بافت پانکراس یکی دیگر از چالش‌های ساخت داربست‌های مصنوعی است. برای غلبه بر کمبود خون‌رسانی این بافت‌های مصنوعی از روش‌های مختلفی می‌توان کمک گرفت؛ از جمله، تحریک رگ‌سازی در خود بافت میزبان با استفاده از فاکتورهای رشد، تغییر ساختار داربست با ایجاد تخلل بیشتر، کاهش ضخامت دیواره آن برای خون‌رسانی هرچه بهتر و یا استفاده از سلول‌های دیگری که وظیفه خون‌رسانی را بر عهده گیرند (۳۳، ۲۰). برای تبدیل داربست‌های مصنوعی به روش درمانی جایگزین درمان‌های موجود، باید اطمینان حاصل کرد که اکسیژن‌رسانی و رساندن مواد غذایی به ساختار داربست به بهترین نحو قابل انجام است و همچنین این ساختار با توجه به ایمنی بدن قابلیت ماندگاری طولانی مدت در بدن را دارد (۳۳).

پرینترهای زیستی سه بعدی:

فناوری چاپ سه بعدی و جوهرهای زیستی (Bio inks) به عنوان یک فناوری نوین، اخیراً بسیار مورد توجه محققان در حوزه مهندسی بافت قرار گرفته است. این فناوری برای تولید ساختارهایی مشابه بافت‌های طبیعی انسان، از ترکیب سلول‌ها و فاکتورهای رشد استفاده کرده و با روی هم قرار دادن لایه به لایه موادی به نام جوهرهای زیستی، این ساختارهای بافتی را به صورت سه بعدی ایجاد می‌کند. جوهرهای زیستی ترکیباتی زیست سازگار مانند آلژینات، کلاژن، ژلاتین و ابریشم که به عنوان داربست برای بارگذاری و اتصال سلول‌های مورد نظر بر روی آنها برای چاپ سه بعدی استفاده می‌شوند. نحوه کارکرد این چاپگرهای زیستی مشابه پرینتر سه بعدی رایج است که در آن یک طراحی دیجیتال لایه به لایه از سلول‌ها تبدیل به یک

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

بافت فیزیکی سه بعدی می‌شود. سلول‌های زنده به عنوان مواد اولیه در کارتریج‌های این چاپگرهای زیستی قرار گرفته و محصول نهایی به صورت یک بافت فیزیکی سه بعدی که سلول‌ها در آن لایه به لایه روی جوهرهای زیستی قرار گرفته‌اند، تحویل می‌شود. قرار گرفتن سلول‌ها در یک محیط سه بعدی که مشابه محیط سه بعدی آنها در بدن موجود زنده است، امکان رشد، تمایز و تکثیر سلول‌ها را تقویت کرده و حتی می‌تواند کاربردهای وسیعی در غربالگری‌های دارویی به جای استفاده از حیوانات آزمایشگاهی داشته باشد (۳۴).

نخستین جنبه مهم در فناوری چاپ زیستی سه بعدی، انتخاب روش مناسب است. امروزه چهار روش اصلی برای تکنولوژی چاپ زیستی سه بعدی در دسترس است: ۱) Extrusion ۲) Inkjet ۳) لیزر و ۴) استریولیتوگرافی، که رایج‌ترین روش‌ها، Extrusion و استریولیتوگرافی هستند. همچنین جنبه‌های مهم دیگری از جمله غلظت سلول‌هایی که روی جوهر زیستی بارگذاری می‌شوند، شرایط چاپ زیستی مانند فشار، سرعت چاپ یا روش اتصالات عرضی، باید در تکنولوژی چاپ زیستی سه بعدی، بررسی شوند (۳۵). فراهم کردن سلول‌های بتا از هر منبعی، چه سلول‌هایی که مستقیما از پانکراس جداسازی می‌شوند و چه سلول‌هایی که حاصل تمایز سلول‌های بنیادی هستند و پیوند آنها به تنهایی به داخل ورید پورتال، برای مشاهده آثار مطلوب درمانی در بیماری دیابت نوع ۱ با چالش‌های زیادی همراه است که از مهم‌ترین آنها رد ایمنی پیوند است (۳۶). یکی از رویکردها برای غلبه بر این مشکل، کپسوله کردن جزایر پانکراسی در یک زیست ماده مناسب برای ایجاد یک سد فیزیکی در مقابل سیستم ایمنی است. این کپسول‌ها که معمولاً در سه دسته microencapsulation، macroencapsulation و nanoencapsulation طراحی می‌شوند، یک غشای نیمه تراوا هستند که در عین حال که اجازه عبور مولکول‌های کوچک مانند اکسیژن، مواد غذایی و انسولین را می‌دهند، منجر به حفاظت فیزیکی در برابر سیستم ایمنی می‌شوند (۳۷). مطالعات نشان داده است که سلول‌های بتایی که در یک ساختار سه بعدی، مشابه آنچه در محیط طبیعی پانکراس برای آنها رخ می‌دهد، قرار می‌گیرند، پاسخ بسیار بهتری به تغییر سطح گلوکز در آزمایش تحریک ترشح انسولین توسط گلوکز (Glucose - Stimulated insulin Secretion (GSIS)) نشان می‌دهند. بنابراین در حال حاضر، تلاش‌هایی برای توسعه مدل‌های آزمایشگاهی جزایر پانکراسی وجود دارد که ریز محیط سلولی طبیعی آنها در یک پانکراس سالم، تا حد امکان شبیه‌سازی شود. در مورد جزایر پانکراسی، اکسیژن‌رسانی و خون‌رسانی مناسب آنها در عملکرد بهینه و هومئوستاز کافی گلوکز بسیار ضروری است و به همین دلیل جزایر پانکراسی در محیط طبیعی خودشان، شبکه ریز عروقی گسترده‌ای دارند. به نظر می‌رسد روش میکروفلوئیدیک مناسب‌ترین و دقیق‌ترین روش برای کپسوله کردن جزایر پانکراسی در هیدروژل‌های زیستی تحت شرایط فیزیکی و شیمیایی معین است. یکی از جنبه‌های مهم این فرآیند، امکان بهینه‌سازی پارامترهای کپسوله کردن جزایر پانکراسی از جمله ضخامت کپسول و تخلخل آن است که می‌تواند از نظر نفوذپذیری انتخابی، اندازه کپسول تولید شده و تعداد سلول‌های استفاده شده اصلاح شود که این موارد برای توسعه شبکه ریز عروق خونی مهم هستند (۳۸). این پارامترها معمولاً در مقیاس آزمایشگاهی بهینه می‌شوند، اما برای انتقال آنها به مقیاس بالینی و صنعتی چالش‌هایی وجود دارد. فناوری چاپ زیستی سه بعدی، به دلیل توزیع مناسب سلول‌های تولیدکننده انسولین به صورت سه بعدی و منظم در داربست‌هایی که پایه ماتریکس خارج سلولی دارند که به کاهش هیپوکسی (کمبود اکسیژن) در جزایر توزیع شده منجر شده و در نتیجه تشکیل شبکه ریز عروق خونی بهبود می‌یابد، می‌تواند به غلبه بر برخی از این موانع کمک کند (۴۰، ۳۹).

تا به حال، گزارش‌های محدودی از کاربرد فناوری چاپگر زیستی سه بعدی برای ایجاد جزایر پانکراسی سه بعدی چاپ شده، منتشر شده است. یکی از نخستین گزارش‌ها مربوط به Marchioli و همکارانشان در سال ۲۰۱۵ است که با استفاده از جزایر موشی و انسانی و بارگذاری آنها روی یک جوهر زیستی با پایه آلژینات، اقدام به چاپ سه بعدی این جزایر به روش Extrusion کردند و جزایر چاپ شده از نظر مورفولوژی، زنده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

مانی و عملکرد در شرایط مناسبی گزارش شدند (۴۱). در سال ۲۰۱۹، Wszoła و همکارانشان گزارش دیگری از چاپ سه بعدی جزایر پانکراسی را منتشر کردند که جوهر زیستی که جزایر پانکراسی روی آن بارگذاری شده بودند از سلول‌زدایی پانکراس خوک فراهم شده بود. بافت پانکراس خوک که سلول‌زدایی شده بود، سطح وسیعی از ماتریکس خارج سلولی را با میزان بالای کلاژن، برای اتصال جزایر فراهم می کرد. سپس جزایر چاپ شده روی این پانکراس شده به عنوان جوهر زیستی، از نظر زنده مانی و عملکردی با آزمایش تحریک ترشح انسولین توسط گلوکز (GSIS) تایید شدند (۴۲). علاوه بر این گزارش‌هایی که از چاپ سه بعدی جزایر پانکراسی به تنهایی منتشر شده است، همچنین گزارشی از چاپ سه بعدی جزایر پانکراسی به همراه سلول‌های حمایت کننده‌ای مانند سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال و سلول‌های T تنظیمی روی جوهر زیستی با پایه آلژینات - ژلاتین متاکریلات، نیز منتشر شده است که سلول‌های T تنظیمی با کاهش التهاب و سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال با تحریک رگزایی، تشکیل شبکه ریز عروقی را بعد از پیوند جزایر پانکراسی چاپ شده، افزایش داده و به این ترتیب در بهبود زنده مانی، بقا و ارتقای عملکرد بافت پیوند شده، نقش ایفا می‌کنند (۴۳). هر چند فناوری چاپ سه بعدی جزایر پانکراسی برای ورود به مطالعات بالینی راه درازی در پیش دارد، اما به عنوان یک روش نوین در مهندسی بافت پانکراس، پتانسیل‌های زیادی برای آن قابل پیش‌بینی است.

مهندسی زیستی ارگانوئیدهای پانکراسی:

یکی از نوآوری‌های عرصه مهندسی زیستی تولید ارگانوئیدها به عنوان روشی برای کشت سلولی بافتی خاص در ماتریکس خارج سلولی سه بعدی است. به دنبال کشت سلولی با روش ارگانوئید می‌توان خوشه‌های سلولی سه بعدی متفاوتی برای انجام فعالیت بافت هدف تولید کرد. ارگانوئیدها این قابلیت را دارند که بدون اتصال به داربست مصنوعی به عنوان واحدهای منفرد سلولی عمل کنند. برای تولید ارگانوئیدها در ابتدا از سلول‌های بنیادی جنینی و مزانشیمی استفاده می‌شده است. امروزه برای تولید ارگانوئیدها از دو روش میکروسیال و غیر میکروسیال استفاده می‌شود. در روش میکروسیال که سبب ایجاد تراکم قابل قبولی از سلول‌ها می‌شود از جریان مداوم و فشار کنترل شده روی سلول‌ها استفاده می‌شود. روش غیر میکروسیال خود به دو طریق تجمع سلولی و همچنین تکنیک قطره آویزان انجام می‌شود. پس از تولید ارگانوئیدها از آنها در ساخت بافت مصنوعی پانکراس به عنوان مونتاژ سلولی استفاده خواهد شد. در این روش همانند سایر روش‌های استفاده از بافت بیگانه، موضوع رد پیوند وجود دارد که برای تعدیل آن باید از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده کرد. استفاده از داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی با وجود کاهش ریسک رد پیوند می‌تواند مشکلاتی همچون بروز سرطان‌های مختلف و یا میکروارگانیسم‌های فرصت‌طلب را در میزبان بالا ببرد، بنابراین استفاده از ارگانوئیدها و سایر بافت‌های مصنوعی به عنوان درمان دیابت همچنان چالش برانگیز است (۴۴، ۲۶).

پانکراس روی تراشه:

تکنولوژی پانکراس روی تراشه (Pancreas - On - a - Chip (POC)) برای شبیه‌سازی فیزیولوژی سلول‌های جزیره‌ای پانکراس در محیط آزمایشگاهی شناخته شده است. این تکنولوژی با فراهم کردن محیط کشت طولانی‌مدت مناسب، امکان آزمایشات و مطالعات بسیاری را روی سلول‌های جزیره‌ای پانکراس فراهم کرده است (۴۴). یکی از مشکلات اصلی در روند تهیه سلول‌های تولیدکننده انسولین، حجم بالای سلول‌های از دست رفته در طی فرایند تولید و مطالعه است که با تکنولوژی POC قابل حل است. با کمک این تکنولوژی می‌توان پس از ساخت سلول‌های مورد نظر، آنها را در محیط‌های کشت طولانی‌مدت برای ارزیابی‌های مختلف نگه داشت. یکی دیگر از کاربردهای این تکنولوژی، استفاده از آنها در فرایند تولید و عرضه داروها خصوصاً داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است. با استفاده از POC می‌توان میزان تاثیرگذاری داروها را در محیطی خارج از بدن و شبیه سلول‌های بدن امتحان کرد و با توجه به نتایج به دست آمده تغییرات لازم قبل از تولید گسترده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

آن دارو را مد نظر قرار داد. از دیگر استفاده‌های این تکنولوژی می‌توان به امکان کشت و تکثیر سلول‌های ارگان‌های مختلف و بررسی چگونگی ارتباط آنها با هم پرداخت. تکنولوژی POC با فراهم کردن محیط کشت سه بعدی مناسب برای مطالعات متفاوت، مشکل کمبود اهداکننده‌های سلول‌های جزیره‌ای پانکراس را در زمینه بالینی و تحقیقاتی برطرف کرده است (۴۵). تکنولوژی POC برای فراهم کردن بهترین محیط کشت نیاز به ویژگی‌های بیولوژیکی خاصی دارد که در این بین مقدار سلول‌های استفاده شده و نسبت ترکیب سلولی روی بافت و همچنین میزان جریان از عواملی هستند که رسیدن به نتیجه‌ای مطلوب را دشوار می‌کنند. با وجود سختی در استفاده و رساندن این بافت‌ها به محل مورد نظر، هزینه‌های بالای تولید و استانداردسازی پیچیده، این تکنولوژی به عنوان روشی الهام بخش به سرعت درحال پیشرفت است (۴۶).

بحث

مهندسی بافت پانکراس و جایگزینی سلول‌های بتای ترشح کننده انسولین ممکن است یک درمان جایگزین برای بیماران نیازمند در آینده باشد. با توجه به تجربیات و موفقیت‌های به دست آمده در تولید آزمایشگاهی سلول‌های انسولین ساز از منابع متعدد سلول‌های بنیادی، استفاده از داربست‌های زیستی و صناعی مختلف و پیوند آنها در مدل حیوانی دیابت، توسط نویسندگان این مقاله و سایر محققان، همچنان در خصوص عملکرد و بقای طولانی‌مدت سلول‌های انسولین‌ساز، استفاده از مواد مناسب، طراحی و ساخت مناسب داربست با امکان تامین اکسیژن و مواد مغذی مورد نیاز سلول‌ها و همچنین حفاظت از سازه تهیه شده از حملات سیستم ایمنی میزبان، محدودیت‌هایی وجود دارد. این محدودیت‌ها قبل از استفاده بالینی هر اندام مصنوعی باید مورد توجه قرار گرفته و رفع شوند. پانکراس، با دارا بودن بخش درون‌ریز و برون‌ریز و ناکارآمدی این بخش‌ها در بدخیمی‌های رایج مانند دیابت، سرطان پانکراس، پانکراتیت و فیبروز کیستیک برای چندین دهه در کانون توجه بوده است. مطالعات روی پاتوفیزیولوژی و پزشکی بازساختی، چندین مکانیسم پیشرفت بیماری را مشخص کرده و نقشه راهی برای کاهش بیماری ارائه کرده است. با این حال، مهندسی بافت بر بازیابی عملکرد اندام با استفاده از ترکیبی از رشته‌های مهندسی مانند مهندسی سلولی و علم مواد تمرکز دارد. مهندسی بافت پانکراس با استفاده از فناوری‌های پیشرفته مانند چاپ سه بعدی، مهندسی سلول‌های بنیادی و فناوری حسگر توانسته پیشرفت‌هایی را در این حوزه کسب کند. در این مقاله، ما پیشرفت‌های اخیر در زمینه مهندسی بافت برای غلبه بر موانع و راهکارهای موجود را ارائه کرده‌ایم. فناوری‌های نوظهور شامل استفاده از سلول‌های β مشتق شده از سلول‌های بنیادی، سلول‌های جانبی، داربست‌ها، روش‌های کپسوله‌سازی، روش‌های خون‌رسانی و همچنین تعیین مکان‌های مناسب پیوند بررسی شد. این فناوری‌ها با هدف نهایی تولید ساختارهای نئوواسکولاریزه حاوی سلول‌های ترشح کننده انسولین و ایمن از حمله سیستم ایمنی میزبان، توانسته اندآینده امیدوارکننده‌ای را برای این حوزه ایجاد کنند. از آنجا که در بیماری دیابت نوع ۱، سلول‌های بتای پانکراس بعد از تخریب توسط سیستم ایمنی خودی، توانایی ترمیم خودبخودی ندارند و در نتیجه از دست رفتن این سلول‌های بتای ترشح کننده انسولین، بیمار برای تنظیم قند خون، به تزریق انسولین خارجی وابسته می‌شود، جبران و بازگرداندن این سلول‌های بتای تخریب شده، از اهداف مهم درمان‌های نوین در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت است. اهداف اصلی که در حوزه مهندسی بافت برای پیشبرد درمان‌های نوین برای جایگزینی سلول بتا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مورد توجه هستند، عبارتند از: ۱) منابع سلول‌های بتای مورد نیاز برای تولید سازه‌های پانکراسی و ارگانوئیدهای تولیدکننده انسولین ۲) استفاده از داربست‌های زیست سازگار مناسب برای حمایت و نگه‌داری سلول‌های بتا ۳) شناسایی محل مناسب برای پیوند این سازه‌های پانکراسی طراحی شده (۴۷). از آنجا که در پیوند جزایر پانکراسی که امروزه متداول است، سلول‌های بتای مورد نیاز برای پیوند به بیماران از پانکراس افراد مرگ مغزی جداسازی می‌شوند، به دلیل کمبود بافت پانکراس در دسترس برای تامین سلول‌های بتا به تعداد کافی برای همه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

بیماران، استفاده از سایر منابع سلول‌های ترشح‌کننده انسولین، بسیار مورد توجه است. با وجود پیشرفت‌های گسترده‌ای که در توسعه تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های تولیدکننده انسولین انجام شده است، اما هنوز این سلول‌ها، عملکرد کاملاً مشابه با سلول‌های بتای موجود در یک پانکراس طبیعی را نشان نمی‌دهند و تحقیقات بیشتری برای درک مکانسیم‌های دقیق تنظیم گلوکز توسط سلول‌های بتا مورد نیاز است که منجر به توسعه هرچه بهتر تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های ترشح‌کننده انسولین و تامین تعداد کافی از سلول‌های مورد نیاز حاصل از تمایز برای کاربردهای بالینی شود. علاوه بر این، برای افزایش ایمنی پیوند این سلول‌های تولید شده به بیماران باید بررسی‌های مختلفی انجام شود که هزینه و زمان مورد نیاز برای استفاده گسترده از این سلول‌ها برای اهداف بالینی را افزایش می‌دهد (۴۸).

مانند سایر بافت‌های بدن، سلول‌های بتا در محل طبیعی خودشان در بافت پانکراس به وسیله ماتریکس خارج سلولی احاطه شده و حمایت می‌شوند. در نتیجه، ایده مهندسی بافت پانکراس، امیدهای فراوانی برای حفظ عملکرد سلول‌های بتا بعد از پیوند آنها، فراهم شده است که در آن سلول‌های بتا روی داربست‌هایی زیست سازگار که ساختار مکانیکی پایداری برای اتصال و حمایت از بقا و عملکرد آنها فراهم می‌کنند، قرار گرفته و بعد این سازه‌های پانکراسی پیوند می‌شوند (۳۳). یکی از مشکلات عمده سازه‌های پانکراسی پیوند شده، رد ایمنی پیوند است که برای غلبه بر این مشکل استراتژی‌هایی مانند کپسوله کردن جزایر پانکراسی مطرح شده اما باز هم در این استراتژی از آنجا که سلول‌های بتا به کمبود اکسیژن و مواد مغذی حساس هستند، بحث اکسیژن‌رسانی کافی و توسعه رگزایی در جزایر پیوند شده بسیار قابل اهمیت است که روش‌های نوین مهندسی بافت مانند فناوری چاپ زیستی سه بعدی برای غلبه بر این مشکلات مطرح شده‌اند که باتوجه به مطالعات محدودی که در جهت کاربرد این فناوری برای ایجاد سازه‌هایی پانکراسی تا به حال انجام گرفته است، توسعه این فناوری نوین، افق‌های روشنی از درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع یک را نمایان خواهد کرد(۵۰، ۴۹). در باره مهندسی بافت پانکراس، میکروکپسول‌های مبتنی بر آلژینات، یا آلژینات پلی- ال- لیزین- آلژینات (APA) با کلسیم و یا آلژینات و پیوند متقابل با باریم، گسترده‌ترین سیستم‌های کپسولاسیون مورد مطالعه برای تولید پانکراس مصنوعی هستند. با وجود مطالعات امیدوارکننده حیوانی با هر دو نوع میکروکپسول، موفقیت بالینی محدودی وجود داشته است (۵۱). روش‌های کنونی برای کپسوله‌سازی سلولی شامل رویکردهای مختلفی از جمله نانو، میکرو، ماکرو و پلیمرهای طبیعی، الهام‌گرفته از ترکیبات زیستی و مصنوعی متعددی است که آزمایش شده‌اند. اگرچه پیشرفت قابل توجهی حاصل و برخی آزمایش‌های بالینی نیز انجام شده است، موانع مهمی همچنان باقی مانده است. به دلیل کمبود اهداکنندگان بافت پانکراس، توجه به پیوند خارجی، مانند تحقیق بر پیوند جزایر خوکی نیز معطوف شده است. جزایر خوک نوزاد باید به مدت چهار هفته در شرایط آزمایشگاهی کشت داده شوند تا به سطح ترشح انسولین جزایر بالغ برسند (۵۲). با این حال، در مقایسه با جزایر خوک بالغ، جزایر نوزادی به احتمال زیاد تحمل ایمنی را در گیرنده پیوند ایجاد می‌کنند که سبب می‌شود پس از بلوغ کمتر مستعد حمله ایمنی شوند. بنابراین، طراحی هیدروژل‌های درمانی می‌تواند راهکار مؤثری در این زمینه باشد. در حال حاضر این هیدروژل چند منظوره در زیست پزشکی استفاده شده و توانسته امیدهای جدیدی را برای کپسولاسیون سلولی در آینده ایجاد کند (۵۳). این هیدروژل انسولین و جزایر خوک نوزادی در یک سیستم تجمیع و پس از کاشت در بدن انسان، انسولین به آرامی آزاد می‌شود تا زمانی که جزایر خوک بالغ شوند. در مراحل بعدی، هیدروژل جزایر را از حمله ایمنی محافظت می‌کند. با عبور آزاد مواد مغذی و متابولیت‌ها از داخل غشا، جزایر خوک بالغ برای رسیدن به عملکرد مناسب، انسولین ترشح می‌کند. این هیدروژل برنامه‌ریزی شده چند منظوره را می‌توان روی سلول های مختلف مانند سلول های بنیادی متمایز شده اعمال کرد و راهکار جدیدی را برای درمان دیابت نوع ۱ است. محدودیت‌های عمده برای کاربردهای بالینی بزرگ شامل تنوع زیاد مواد زیستی، با سازگاری زیستی ناکافی است که منجر به درجاتی از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

واکنش ایمنی و فیبروتیک پیشرونده می‌شود. بر اساس مطالعات قبلی که به طور کلی از یک یا دو استراتژی ترکیبی برای محافظت از عملکرد پیوند جزایر استفاده می‌کردند، یک مدل هیدروژل انکپسوله شده چند منظوره با عملکردهای متعدد راه رو به جلو برای توسعه در این زمینه است. با پیشرفت مداوم فناوری و اصلاحات بیشتر، باید به پلیمرهایی با درجه بالاتری از سازگاری زیستی دست یافت.

نتیجه‌گیری

در این مقاله، به اختصار به معرفی اجزا و استراتژی‌های اصلی در حوزه مهندسی بافت برای تولید سازه‌های پانکراسی، موانع و راهکارهای موجود پرداخته شد. هر چند که برای توسعه این استراتژی‌ها برای تولید سازه‌های پانکراسی که هرچه بیشتر و بهتر عملکرد جزایر موجود در بخش درون‌ریز یک پانکراس طبیعی را شبیه‌سازی کنند، در سال‌های اخیر گام‌های بلندی برداشته شده است، اما هنوز هم به منظور ایجاد سازه‌های پانکراسی که برای پیوند به بیماران در مطالعات بالینی کاملا کاربردی و ایمن باشند، پتانسیل بسیاری برای تحقیقات گسترده‌تر وجود دارد تا چشم‌انداز تولید سازه‌های پانکراسی با عملکرد مطلوب به واقعیت تبدیل شود. با اینکه فناوری‌های نوظهور با هدف تولید ساختارهای حاوی سلول‌های تولیدکننده انسولین با قابلیت پیوند و محافظت از پیوند از آثار التهابی سیستم ایمنی میزبان، دلگرم‌کننده هستند، اما با این حال عوامل متعددی بر کاربرد بالینی این فناوری‌ها تأثیرگذار هستند و مطالعات آینده نیاز به بهینه‌سازی بیشتری دارند. در این بین مهندسی زیستی پانکراس با سرعت بالایی در حال تکامل است و ترکیب آن با پیشرفت‌های تحقیقاتی سلول‌های بنیادی می‌تواند این روند را تسریع کند. با توجه به پتانسیل امیدوارکننده پانکراس مصنوعی زیستی مبتنی بر کپسوله‌سازی، استفاده از درمان‌های مبتنی بر سلول با رویکردهای مهندسی پیشرفته برای غلبه بر موانع باید راهکارهایی را در پیش بگیرند: اول، توسعه یک منبع سلولی تجدیدپذیر و جایگزین تولیدکننده انسولین برای حل مشکل فعلی کمبود عضو اهدا کننده. دوم، افزایش زیست سازگاری و کاهش نفوذپذیری سیستم ایمنی برای کاهش پاسخ ایمنی مضر میزبان. و سوم، ارتقای نحوه انتقال انبوه تکنیک‌های کپسوله‌سازی موجود با استفاده از رویکرد مهندسی پیشرفته بافت. برای پرداختن به محدودیت‌های فعلی، به‌ویژه زنده ماندن و عملکرد جزایر در بلندمدت، همه استراتژی‌های پیشنهادی در خصوص تحقیقات دیابت نوع یک باید کامل و اصلاح شوند. ما معتقدیم که پیشرفت سریع تحقیقات سلول‌های بنیادی ممکن است تکامل مهندسی زیستی پانکراس را به سمت کاربرد بی‌سابقه زیست پزشکی تسریع بخشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی صندوق حمایت از پژوهشگران ریاست جمهوری (INSF) انجام گردید. لذا از این معاونت نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، با کد اخلاق (IR.TMU.REC.1396.692) ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

References

1. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2014;37(Supplement 1):S81-S90.

2. Mekala KC, Bertoni AG. Epidemiology of diabetes mellitus. Transplantation, bioengineering, and regeneration of the endocrine pancreas :Elsevier; 2020. p. 49-58.

3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. The Lancet. 2014;383(9911):69-82.

4. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of diabetes 2016. Hindawi; 2016.

5. Coppieters K, von Herrath M. The development of immunotherapy strategies for the treatment of type 1 diabetes. Frontiers in medicine. 2018;5:283.

6. Aguayo-Mazzucato C, Bonner-Weir S. Pancreatic β cell regeneration as a possible therapy for diabetes. Cell metabolism. 2018;27(1):57-67.

7. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. Jama. 2003;290(21):2817-23.

8. Shapiro AJ, Pokrywczynska M, Ricordi C .Clinical pancreatic islet transplantation. Nature Reviews Endocrinology. 2017;13(5):268-77.

9. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbutt GS, Kin T, Imes S, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol . Diabetes. 2001;50(4):710-9.

10. Shapiro AJ. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome. The review of diabetic studies: RDS. 2012;9(4):385.

11. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue engineering approaches to cell-based type 1 diabetes therapy. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2014;20(5):455-67.

12. Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. Comparative anatomy and histology: a mouse, rat, and human atlas: Academic Press; 2017.

13. Perez-Basterrechea M, Esteban MM, Vega JA, Obaya AJ. Tissue-engineering approaches in pancreatic islet transplantation. Biotechnology and bioengineering. 2018;115(12):3009-29.

14. Baeyens L, Lemper M, Staels W, De Groef S, De Leu N, Heremans Y, et al. (Re) generating human beta cells: status, pitfalls, and perspectives. Physiological reviews. 2018;98(3):1143-67.

15. Lahmy R, Soleimani M, Sanati M H, Behmanesh M, Kouhkan F, Mobarra N. Pancreatic islet differentiation of human embryonic stem cells by microRNA overexpression. J Tissue Eng Regen Med . 2016;10(6):527-34.

16. Jafarian A, Taghikani M, Abroun S, Allahverdi A, Lamei M, Lakpour N. The generation of insulin producing cells from human mesenchymal stem cells by MiR-375 and anti-MiR-9. PLoS One. 2015 Jun 5;10(6):e0128650.

17. Yue B. Biology of the extracellular matrix: an overview. Journal of glaucoma. 2014:S20.

18. O'brien FJ. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. Materials today. 2011;14(3):88-95.

19. Peloso A, Citro A, Oldani G, Brambilla S, Piemonti L, Cobianchi L. Bioengineering the Pancreas: Cell-on-Scaffold Technology. Scaffolds in Tissue EngineeringMaterials, Technologies and Clinical Applications. 2017:293.

20. Kumar N, Joisher H, Ganguly A. Polymeric scaffolds for pancreatic tissue engineering: a review. The review of diabetic studies: RDS. 2017;14(4):334.

21. Daoud JT, Petropavlovskaia MS, Patapas JM, Degrandpré CE, DiRaddo RW, Rosenberg L, et al. Long-term in vitro human pancreatic islet culture using three-dimensional microfabricated scaffolds. Biomaterials. 2011;32(6):1536-42.

22. Treatment of diabetic mice by microfluidic system-assisted transplantation of stem cells-derived insulin-producing cells transduced with miRNA. Soltani A, Soleimani M, Ghiass MA, Enderami SE, Rabbani S, Jafarian A,

Allameh A. Life Sciences 274, 119338.

23. Montalbano G, Toumpaniari S, Popov A, Duan P, Chen J, Dalgarno K, et al. Synthesis of bioinspired collagen/alginate/fibrin based hydrogels for soft tissue engineering. Materials Science and Engineering: C. 2018;91:236-46.

24. Hay ED. Cell biology of extracellular matrix: Springer Science & Business Media; 2013.

25. Enderami SE, Kehtari M, Abazari MF, Ghoraeian P, Nouri Aleagha M, Soleimanifar F, Soleimani M, Mortazavi Y, Nadri S, Mostafavi H, Askari H. Generation of insulin-producing cells from human induced pluripotent stem cells on PLLA/PVA nanofiber scaffold. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018;46(sup1):1062-1069.

26. Wassmer CH, Lebreton F, Bellofatto K, Bosco D, Berney T, Berishvili E. Generation of insulin-secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. Transplant International. 2020;33(12):1577-88.

27. Daoud J, Petropavlovskaia M, Rosenberg L, Tabrizian M. The effect of extracellular matrix components on the preservation of human islet function in vitro. Biomaterials. 2010;31(7):1676-82.

28. Llacua LA, Faas MM, de Vos P. Extracellular matrix molecules and their potential contribution to the function of transplanted pancreatic islets. Diabetologia. 2018;61(6):1261-72.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]

29. Peloso A, Citro A ,Zoro T, Cobianchi L, Kahler-Quesada A, Bianchi CM, et al. Regenerative medicine and diabetes: targeting the extracellular matrix beyond the stem cell approach and encapsulation technology. Frontiers in endocrinology. 2018;9:445.

30. Sionov RV, Finesilver G, Sapozhnikov L, Soroker A, Zlotkin-Rivkin E, Saad Y, et al. Beta cells secrete significant and regulated levels of insulin for long periods when seeded onto acellular micro-scaffolds. Tissue Engineering Part A. 2015;21(21-22):2691-702.

31. Goldman O, Puchinsky D, Durlacher K, Sancho R, Ludwig B, Kugelmeier P, et al. Lung based engineered micro-pancreas sustains human beta cell survival and functionality. Hormone and Metabolic Research. 2019;51(12):805-11.

32. Abualhassan N, Sapozhnikov L, Pawlick RL, Kahana M, Pepper AR, Bruni A, et al. Lung-derived microscaffolds facilitate diabetes reversal after mouse and human intraperitoneal islet transplantation. PLoS One. 2016;11(5):e0156053.

33. Salg GA, Giese NA, Schenk M, Hüttner FJ, Felix K, Probst P, et al .The emerging field of pancreatic tissue engineering: A systematic review and evidence map of scaffold materials and scaffolding techniques for insulin-secreting cells. Journal of tissue engineering. 2019;10:2041731419884708.

34. Zhang YS, Yue K, Aleman J ,Mollazadeh-Moghaddam K, Bakht SM, Yang J, et al. 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. Annals of biomedical engineering. 2017;45(1):148-63.

35. Ali M, PR AK, Lee SJ, Jackson JD. Three-dimensional bioprinting for organ bioengineering: promise and pitfalls. Current opinion in organ transplantation. 2018;23(6):649-56.

36. Vériter S, Gianello P, Dufrane D. Bioengineered sites for islet cell transplantation. Current diabetes reports. 2013;13(5):745-55.

37. Desai T, Shea LD. Advances in islet encapsulation technologies. Nature reviews Drug discovery. 2017;16(5):338-50.

38. Jun Y, Kim MJ, Hwang YH, Jeon EA, Kang AR, Lee S-H, et al. Microfluidics-generated pancreatic islet microfibers for enhanced immunoprotection. Biomaterials. 2013;34(33):8122-30.

39. Kumar SA, Delgado M, Mendez VE, Joddar B. Applications of stem cells and bioprinting for potential treatment of diabetes. World journal of stem cells. 2019;11(1):13.

40. Lee SJ, Lee JB, Park Y-W, Lee DY. 3D bioprinting for artificial pancreas organ. Biomimetic Medical Materials. 2018:355-74.

41. Marchioli G, van Gurp L, Van Krieken P, Stamatialis D, Engelse M, Van Blitterswijk C, et al. Fabrication of three-dimensional bioplotted hydrogel scaffolds for islets of Langerhans transplantation. Biofabrication. 2015;7(2):025009.

42. Klak M, Kosowska K, Majdanska E, Dobrzanski T, Berman A, Kaczynski L, et al., editors. Towards 3D-Bioprinting of bionic pancreas: Effect of pressure on the viability of pancreatic islets. TRANSPLANT INTERNATIONAL; 2019: WILEY 11 ١RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.

43. Liu X, Carter SSD, Renes MJ, Kim J, Rojas-Canales DM, Penko D, et al. Development of a coaxial 3D printing platform for biofabrication of implantable islet-containing constructs. Advanced healthcare materials. 2019;8(7):1801181.

44. Navarro-Tableros V, Gomez Y, Brizzi MF, Camussi G. Generation of human stem cell-derived Pancreatic Organoids (POs) for regenerative medicine. Cell Biology and Translational Medicine, Volume 6. 2019:179-220.

45. Abadpour S, Aizenshtadt A, Olsen PA, Shoji K, Wilson SR, Krauss S, et al. Pancreas-on-a-Chip Technology for Transplantation Applications. Current Diabetes Reports. 2020;20(12):1-13.

43. Zbinden A, Marzi J, Schlünder K, Probst C, Urbanczyk M, Black S, et al. Non-invasive marker-independent high content analysis of a microphysiological human pancreas-on-a-chip model. Matrix Biology. 2020;85:205-20.

47. Abadpour S, Wang C, Niemi EM, Scholz H. Tissue Engineering Strategies for Improving Beta Cell Transplantation Outcome. Current Transplantation Reports. 2021:1-15.

48. Kropp C, Massai D, Zweigerdt R. Progress and challenges in large-scale expansion of human pluripotent stem cells. Process Biochemistry. 2017;59:244-54.

49. Orive G, Santos E, Poncelet D, Hernández RM, Pedraz JL, Wahlberg LU, et al. Cell encapsulation: technical and clinical advances. Trends in pharmacological sciences. 2015;36(8):537-46.

50. Gurlin RE, Giraldo JA, Latres E. 3D bioprinting and translation of beta cell replacement therapies for type 1 diabetes. Tissue Engineering Part B: Reviews. 2021;27(3):238-52.

51. Tuch BE, Keogh GW, Williams LJ, Wu W, Foster JL, Vaithilingam V, Philips R. Safety and viability of microencapsulated human islets transplanted into diabetic humans. Diabetes Care 2009. 32(10):1887-1889.

52. Mourad NI, Gianello P. Long-Term Culture and In Vitro Maturation of Macroencapsulated Adult and Neonatal Porcine Islets. *Xenotransplantation* (2019) 26(2):e12461. doi: 10.1111/xen.12461

53. Luo L-J, Nguyen DD, Huang C-C, Lai J-Y. Therapeutic Hydrogel Sheets Programmed With Multistage Drug Delivery for Effective Treatment of Corneal Abrasion. *Chem Eng J* (2022) 429:132409. doi: 10.1016/j.cej.2021.132409

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-04]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1402.47.1.5.4]