REVIEW ARTICLE

Development of Tissue Engineering Scaffolds for Cancer Cell Cultures

Seyede Maryam Valizadeh Otaghsara[1],
Hassan Dariushnejad[2],
Amir Mellati[3],
Elham Hasanzadeh[3],
Mozhgan Abasi[3],
Pedram Ebrahimnejad[4]

[1] PhD Student in Medical Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 13, 2023 ; Accepted May 20, 2023)

Abstract

The cell culture technique is one of the tools used in cellular and molecular biology such as cancer cell culture, regenerative medicine, and drug discovery. In recent years, three-dimensional (3D) cell culture has gained attention in cancer research. Scaffolds are porous structures that are used in 3D cell culture to mimic the 3D architecture of tissues and provide more accurate information about tumor cells, extracellular matrix (ECM), and tumor characteristics. These scaffolds are based on synthetic polymers or ECM components and can promote the signaling pathways, survival, and proliferation of cancer cells. Natural and synthetic polymers, hydrogels and microspheres can be used to make 3D scaffolds. 3D cancer cell culture technology can improve cancer treatment. This review article discusses recent advances in the field of scaffold-based 3D models in cancer tissues.

Keywords: three-dimensional cell culture, scaffold, cancer, hydrogel, extracellular matrix, tissue engineering, microfluidic systems, 3D printing, microspheres, organoid

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 185-213 (Persian).

Corresponding Author: Mozhgan Abasi- Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran **and Pedram Ebrahimnejad** - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: mozhgan.abasi@yahoo.com, pedram.ebrahimnejad@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

مجلـــه دانشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۲ تیر سال ۱۴۰۲ (۲۱۳-۱۸۵)

توسعه داربست‌های مهندسی بافت به منظور کشت سلول‌های سرطانی

سیده مریم ولی زاده اطاقسرا[۱]
حسن داریوش نژاد[۲]
امیر ملتی[۳]
الهام حسن زاده[۳]
مژگان عباسی[۳]
پدرام ابراهیم نژاد[۴]

چکیده

تکنیک کشت سلول یکی از ابزارهایی است که در مطالعات زیست سلولی و مولکولی مانند کشت سلول‌های سرطانی، پزشکی بازساختی و طراحی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر، کشت سلول سه بعدی در تحقیقات سرطان مورد توجه قرار گرفته است. داربست‌ها، ساختارهای متخلخلی هستند که در کشت سلول سه بعدی استفاده شده و توانایی شبیه‌سازی محیط سه بعدی بافت‌های سرطانی را دارند و اطلاعات دقیق تری از برهمکنش سلول‌های توموری، سلول با ماتریکس خارج سلولی و هم‌چنین ویژگی‌های توموری می‌دهند. این داربست‌ها بر پایه پلیمرهای سنتزی و یا اجزای ماتریکس خارج سلولی هستند و می‌توانند مسیرهای پیام رسانی، بقا و تکثیر سلول‌های سرطانی را تقویت کنند. پلیمرهای طبیعی و سنتزی، هیدروژل‌ها، میکروسفرها می‌توانند برای ساخت داربست‌های سه بعدی مورد استفاده قرار گیرند. تکنولوژی کشت سلول های سه بعدی سرطان می‌تواند باعث پیشرفت در مسیر درمان سرطان شود. این مقاله مروری به پیشرفت‌های اخیر در حوزه مدل‌های سه بعدی مبتنی بر داربست در بافت‌های سرطانی اشاره می‌کند.

واژه های کلیدی: کشت سه بعدی، داربست، سرطان، هیدروژل، ماتریکس خارج سلولی، مهندسی بافت، سیستم‌های میکروسیالی، چاپگرهای ۳ بعدی، میکروسفر، ارگانوئید

مقدمه

از دهه های گذشته استفاده از کشت دو بعدی سلول (Two-dimentional (2D) cell culture) مرسوم بوده است(۲،۱). اغلب سلول‌ها در محیط In vitro در مدل‌های دو بعدی کشت سلولی در پلیت‌هایی از جنس پلی‌استیرن و سطوح شیشه‌ای کشت داده می‌شدند(۵-۳). امروزه مدل‌های پیشرفته کشت سلولی سه بعدی (Three-dimensional (3D) cell culture) به‌عنوان داربست‌های سلولی استفاده می‌شود. داربست‌ها ساختارهایی هستند که در تکنیک کشت سلول سه بعدی و مهندسی بافت از آن‌ها استفاده می‌شود. کشت سلولی سه بعدی برای مطالعات درباره‌ی مورفولوژی، تمایز و تکثیر سلولی، پاسخ به محرک‌ها و متابولیسم داروها استفاده می‌شود(۷،۶).

مولف مسئول: مژگان عباسی- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی E-mail: mozhgan.abasi@yahoo.com
و پدرام ابراهیم نژاد- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail:pedram.ebrahimnejad@gmail.com
۱. دکتری تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه آموزشی زیست فناوری پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران
۳. استادیار، گروه آموزشی مهندسی بافت و سلول‌های کاربردی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۱/۱۱/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۱/۱۲/۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۲/۳۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

در محیط بدن، سلول‌های سرطانی با ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix: ECM)، برهمکنش دارند. مولکول‌های ECM شامل پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها، پروتئوگلیکان و فاکتورهای رشد مختلفی می‌باشد(۱۰-۸). سلول‌ها در محیط سه بعدی نسبت به محیط دو بعدی به دلیل برهمکنش با ECM و تفاوت در ریزمحیط تومورى (Tumor microenvironment: TME) در تکثیر، مقاومت دارویی، متابولیسم و بیان گیرنده‌های سطحی تفاوت دارند(۱۶-۱۱). به‌طور مثال سلول‌های محیط کشت دو بعدی به دلیل عدم شبیه‌سازی TME و تفاوت در گیرنده‌های سطحی سلول نسبت به داروها حساس‌تر هستند و به داروهای مختلف به‌طور متفاوتی پاسخ می‌دهند(۲۰-۱۷). TME از سلول‌های سرطانی، فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (cancer-associated fibroblasts: CAFs)، سلول‌های اندوتلیال، رگ‌های خونی و سلول‌های ایمنی تشکیل شده است که در ECM تعبیه شده‌اند و بر روی رشد سلول‌ها اثر می‌گذارد(۲۲،۲۱). فناوری‌های کشت سلول مبتنی بر داربست، ساختارهایی را ایجاد می کنند که TME را شبیه سازی کرده تا سلول ها بتوانند رشد، مهاجرت و تمایز پیدا کنند(۲۰). مدل های کشت سلول سه بعدی نسبت به مدل‌های کشت سلول دو بعدی ریزمحیط سلول‌های سرطانی را به‌طور صحیح‌تری نشان می‌دهند و دارای دسترسی محدودتر به فاکتورهای رشد و اکسیژن می‌باشد(۲۳). تحقیقات در زمینه سرطان شامل کشت دو بعدی و سه بعدی سلول‌های سرطانی در محیط in vitro، مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد(۲۵،۲۴،۹). به‌دلیل عدم شبیه‌سازی TME در کشت دو بعدی و مدل‌های حیوانی، هم‌چنین هزینه بالای این مدل‌ها، این دو مدل امروزه کم‌تر مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۳). به‌همین دلیل انواع داربست‌های سه بعدی برای تحقیقات سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند(۲۶). تفاوت‌های کشت سلولی در محیط دو بعدی و محیط سه بعدی در جدول شماره ۱، آورده شده است.

امروزه از داربست‌های مختلف مهندسی بافت برای مدل‌سازی تومورهای انسانی در شرایط in vitro استفاده می‌شود (تصویر شماره ۱) (۳۹،۳۸).

خواص شیمیایی و فیزیکی مواد تشکیل دهنده داربست بر روی ویژگی‌های سلول تأثیر می‌گذارد، بنابراین در هنگام انتخاب یک داربست برای یک کاربرد خاص باید ویژگی‌های فیزیکی مواد مثل میزان تخلخل، پایداری، زیست تخریب‌پذیری، زیست سازگاری و امکان اتصال سلول را در نظر گرفت(۴۱،۴۰). هیدروژل‌ها، میکروذرات‌ها و سایر داربست‌های پلیمری انواعی از داربست‌های سه بعدی مورد استفاده در تحقیقات سرطان می‌باشند(۴۲). کشت سه بعدی هم‌چنین شرایط لازم برای تجمع سلول‌ها و ایجاد ساختار اسفروئیدی که برای بررسی سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود را ایجاد می‌کند(۴۴،۴۳). دراین مقاله مروری پیشرفت‌های اخیر در حوزه مدل‌های سه بعدی مبتنی بر داربست‌های مهندسی بافت در حوزه سرطان مورد بررسی قرار گرفته است که می‌تواند به‌دست آوردهای شگرفی در درمان سرطان منجر شود.

جدول شماره ۱: تفاوت کشت سلولی دو بعدی و سه بعدی

ویژگی‌های مهم	کشت سلول دو بعدی	کشت سلول سه بعدی	منابع
محل رشد سلول‌ها	در فلاسک سلولی و اتصال به سطح پلاستیکی کشت داده می‌شوند.	سلول‌ها در پلت‌های non-adherent در مواد ژل مانند و یا در داربست‌ها کشت داده می‌شوند.	(۲۸،۲۷،۸)
دسترسی به مواد غذایی	سلول‌ها در معرض میزان زیادی از اکسیژن، مواد مغذی و متابولیت‌ها و مولکول‌های پیام‌رسان قرار دارند.	سلول‌ها مانند شرایط in vivo به صورت متغیر به اکسیژن، مواد مغذی، متابولیت‌ها و مولکول‌های پیام رسان دسترسی دارند.	(۲۹،۲۷،۸)
نحوه‌ی ارتباط سلول‌ها	سلول‌ها در توده توموری فاقد اتصالات سلول- سلول و سلول-ECM اند.	سلول‌ها با یکدیگر و با ECM در ارتباطاند.	(۳۰-۳۲)
متابولیسم و حساسیت به داروها	سلول‌ها معمولا مقاومت کمی به داروها دارند. داروها به خوبی متابولیزه نمی‌شوند.	سلول‌ها مقاومت بیش‌تری به داروها نشان می‌دهند داروها کمی بهتر متابولیزه می‌شوند. هم‌چنین اثرات داروها به صورت درستی نشان داده می‌شوند.	(۳۴،۳۳،۱۶)
تکثیر سلولی	سلول‌ها با سرعت غیرطبیعی و زیاد تکثیر می‌شوند.	براساس نوع سلول و داربست مورد استفاده سرعت رشد متغیر است.	(۳۶،۳۵،۱۶)
آپاپتوز	داروها می‌توانند آپاپتوز را در سلول‌ها تحریک کنند.	سلول‌ها مقاومت بیش‌تری نسبت به داروهای القاکننده آپاپتوز نشان می‌دهند.	(۳۷)
سطح بیان پروتئین‌ها و ژن‌ها	در مقایسه با شرایط in vivo بیان پروتئین‌ها و ژن‌ها متفاوت است.	بیان پروتئین‌ها و ژن‌ها مشابه با حالت in vivo است.	(۳۶،۱۶)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]



تصویر شماره ۱: انواع داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت سلول‌های سرطانی

داربست‌های پلیمری در تحقیقات سرطان

۱- داربست‌های رشته‌ای

داربست‌های مورد استفاده در تحقیقات سرطان می‌بایست شرایط هتروژن TME را شبیه‌سازی کنند. داربست‌های رشته‌ای برای بازسازی ساختار رشته‌ای ECM به‌کار گرفته می‌شوند(۴۵). داربست‌ها می‌توانند منشأ طبیعی یا سنتزی داشته باشند. داربست‌های متشکل از پلیمرهای طبیعی برای کشت سلول، داروررسانی و بازسازی بافت‌ها استفاده می‌شوند(۴۷،۴۶). پلیمرهای طبیعی مانند فیبروئین ابریشم (Silk Fibroin: SF)، کلاژن (Collagen)، کیتوزان (Chitosan)، آلژینات (Alginate) و هیالورونیک اسید (Hyaluronic Acid: HA) می‌باشند. این مواد دارای زیست سازگاری زیاد و سمیت کم هستند(۵۱-۴۸). برای ساخت داربست‌های مورد استفاده در کشت سلول‌های سه بعدی از تکنیک‌های Freeze-drying، Solvent-Casting Particulate Leaching، 3Dprinting و الکتروریسی(Electrospinning) استفاده می‌شود. در روش الکتروریسی که تکنیکی ساده و سریع می‌باشد، از میدان الکتریکی ولتاژ بالا که به یک محلول پلیمری وارد می‌شود، استفاده می‌شود(۵۳،۵۲). از مهم‌ترین پلیمرهای سنتزی زیست تخریب‌پذیر که در داربست‌های سه بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرند (Polycaprolactone (PCL، poly lactic-co-glycolic acid (PLGA)، (PEG) Poly ethylene glycol و poly lactic acid (PLA)، بوده که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای داروررسانی و استفاده به عنوان مواد ساختاری در بدن انسان مورد تاییداند(۵۹-۵۴). مزیت پلیمرهای سنتزی در دسترس بودن، قیمت کم، مناسب بودن برای بازسازی ساختار مشخصی از بافت در مقیاس بزرگ و انعطاف پذیری آن هاست. هم‌چنین داربست‌های بر پایه پلیمرهای سنتزی مانند Polyvinylpyrrolidone (PVP) و Polyvinyl alcohol (PVA) به‌دلیل فراهم کردن قدرت مکانیکی و پایداری بیش‌تر نسبت به داربست‌های طبیعی برتری دارند(۶۲-۶۰).

Zhan و همکاران نوعی از داربست حاوی دارو (Drug-eluting) از جنس (polyglycolide-co-trimethylene carbonate (PGA-TMC)) و ژلاتین را به‌وسیله تکنیک الکتروریسی طراحی کردند و از این داربست برای داروررسانی داروی FOLFIRINOX به سلول‌های سرطانی پانکراس استفاده کردند. بعد از سه هفته، سلول‌های سرطانی پانکراس کشت داده شده روی داربست Drug-eluting در مقایسه با سلول‌های کشت داده شده روی داربست non-eluting و پلیت کشت دو بعدی دچار توقف تکثیر و آپوپتوز شده‌اند. بنابراین داربست Drug-eluting به‌وسیله‌ی القای آپاپتوز در سلول‌های سرطانی پانکراس از تومورزایی جلوگیری کرده است. هم‌چنین استفاده از این داربست به‌دلیل رهایی داروی FOLFIRINOX باعث جلوگیری از متاستاز به سلول‌های کبدی شده است. داروررسانی به وسیله ی داربست Drug-eluting موجب کاهش دوز دارو و اثرات جانبی آن و عدم تغییر در کارایی دارو شده است. نتایج این مطالعه می‌تواند یک راهکار مناسب و امید بخش برای درمان سرطان پانکراس بعد از جراحی باشد(۶۳). Rabie و همکاران با استفاده از تکنیک الکتروریسی یک داربست نانورشته‌ای موثر و ارزان برای کشت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 طراحی کردند. این داربست متشکل از کیتوزان و Poly ethylene oxide بوده است که در دو غلظت C2P1 (2wt% CS) و C4P1 (4wt% CS) سنتز شدند. در طی ۱۴ روز، حیات و تکثیر سلول‌های سرطانی پستان بررسی شدند. سلول‌های MCF-7 در کشت سلولی دو بعدی بعد از 7 روز شروع به مرگ کرده اما در داربست نانورشته‌ای در هفته‌ی دوم کشت هم‌چنان به تکثیر خود ادامه دادند. سلول‌های MCF-7 کشت شده در داربست C2P1 ابتدا تشکیل اسفروئید داده و در حدود ۱۰ روز بعد با تجمع در کنار هم تشکیل ریز بافت‌های سه بعدی سرطان پستان را دادند. تشکیل خودبخودی ریز محیط سه بعدی یک گام مهم در در ایجاد وغربالگری داروها نیز می‌باشد(۶۴). Permild و همکاران با استفاده از داربست رشته‌ای سه بعدی متخلخل از پلیمر PCL، رشته‌های کلاژن موجود در ECM را شبیه‌سازی کردند. نتایج تست MTT نشان داده است که این داربست‌های رشته‌ای برای سلول‌ها سمیت نداشته‌اند. نتایج آنالیزهای میکروسکوپی نشان دادند که رده سلول‌های طبیعی و سرطانی به درون این داربست نفوذ کرده و تشکیل اسفروئید می‌دهند. با توجه به رشد و تکثیر مناسب سلول‌ها در این داربست‌ها، این مدل کشت سه بعدی می‌تواند برای همکشتی سلول‌های سرطانی و طبیعی به‌منظور بررسی اثر سلول‌های استرومایی روی پیشرفت سرطان نیز استفاده شود(۶۵). Dondajewska و همکاران رده سلول‌های سرطانی پستان موشی EMT6 و سلول‌های فیبروبلاست موشی NJH3T3 را روی داربست رشته‌ای از جنس فیبروئین ابریشم کشت دادند. این پلیمر توانایی زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری را دارد. نتایج آنالیز بیان ژن‌های تکثیری و تست Almar Blue نشان می‌دهند که سلول‌های سرطانی در اثر همکشتی با سلول‌های فیبروبلاست رشد کم‌تری در مقایسه با رشد سلول‌های سرطانی به‌صورت جداگانه نشان می‌دهند. همکشتی سلول‌ها در مقایسه با کشت سلول‌های سرطانی در مدل دو بعدی باعث القای ژن‌های درگیر در EMT و بیان مارکرهای مرتبط با CAFها شده است(۶۶). Polonio-Alcalá و همکاران سلول‌های MDA-MB-231 را روی داربستی از پلیمر PLA کشت دادند. سلول‌ها در مقایسه با کشت دو بعدی میزان رشد بیش‌تری را نشان دادند. هم‌چنین فعال‌سازی STAT3 نیز افزایش داشته که با توانایی خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان پستان ارتباط دارد(۶۷). داربست‌های رشته‌ای که از ترکیب دو پلیمر ایجاد می‌شوند، برای تحقیق در مورد بسیاری از سرطان‌ها به کار گرفته می‌شود. این داربست‌ها در مقایسه با داربست رشته ای سنتزی، ارتباط بین سلول و ECM را بهتر نشان می‌دهد. فیبرونکتین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های ECM است که در بسیاری از سرطان‌ها افزایش بیان داشته است(۶۸).

Jordahl و همکاران یک داربست شبکه ای با استفاده از فیبرونکتین رشته‌ای (fibrillarfibronectin: fFn) و پلیمر PLGA طراحی کردند. سلولهای سرطانی پستان گرفته شده از بیماران در این داربست کشت داده شدند که نسبت به کشت دو بعدی باعث افزایش تکثیر، تهاجم سلول‌های سرطانی شده است. هم‌چنین با افزایش بیان مارکرهای مزانشیمی و کاهش بیان مارکرهای اپی‌تلیالی، کشت سه بعدی در مقایسه با کشت دو بعدی باعث افزایش القای EMT در سلول‌های سرطانی پستان شده و هم‌چنین به گسترش تعداد سلول‌های سرطانی سینه مشتق شده از بیمار در in vitro کمک می‌کند(۶۹).

Lu و همکاران یک داربست ترکیبی رشته‌ای دو عملکردی را با استفاده از تکنیک الکتروریسی طراحی کردند. این داربست از دو بخش (LHAp) layered nanohydroxyapatite و PLGA تشکیل شده و داروی Doxorubicin (DOX) در LHAp قرار داده شده است. به منظور افزایش رشد و چسبندگی سلولی روی داربست، پوششی از جنس Polydopamine (PDA) قرار گرفته است که موجب تشکیل داربست PDA@DH/PLGA می‌شود. این داربست به‌منظور دستیابی به دو هدف مهار رشد سلول‌های سرطانی استئوسارکوما MG-63 و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

هم‌چنین بازسازی مجدد استخوان مورد بررسی قرار گرفته است. پوشش PDA روی داربست موجب افزایش آزادسازی کنترل شده‌ی داروی DOX شدکه به آزادسازی طولانی مدت دارو کمک کرده و باعث کاهش سمیت دارو برعلیه سلول‌های نرمال می‌شود. هم‌چنین داربست PDA@DH/PLGA باعث افزایش بیش‌تر نوسازی استخوان بعد از Tumorectomy می‌شود. با استفاده از نتایج به‌دست آمده داربست PDA@DH/PLGA یک ماده‌ی زیستی مناسب برای درمان تومور استخوان می‌باشد(۷۰).

در مطالعه بعدی این گروه، به منظور بهبود اثرات درمانی، با استفاده از تکنیک الکتروریسی از کمپلکس siRNA علیه Bcl-2 و Polyethyleneimine (PEI) در داربست رشته‌ای DOX@LHAp/PLGA (DOX/HP) به همراه پوشش PDA استفاده کردند. داربست طراحی شده DOX/HPPP/siRNA برای بررسی اثرات سمیت در سلول‌های سرطانی تخمدان ES2 و سرطان پستان MCF-7 استفاده شد. به‌دلیل حضور PEI، رهایی siRNA و DOX وابسته به pH بوده و در pH 5.6 میزان بیش‌تری از داروها آزاد می‌شوند. داربست DOX/HPPP/siRNA اثرات ضدتوموری بیش‌تری علیه سلول‌های سرطانی ES2 و MCF-7 نسبت به داربست DOX/HP در محیط in vitro و in vivo دارد که نشان‌دهنده‌ی کارایی بیش‌تر استفاده از داروی ترکیبی بر علیه تومور می‌باشد. هم‌چنین این داربست در مدل in vivo سمیتی برای اندام‌های حیاتی مانند کبد، قلب و شش ندارد و یک سیستم دارورسانی کاملا ایمن و موثر برای عدم عود مجدد تومور بعد از جراحی تومور می‌باشد(۷۱). Phan-Lai و همکاران به منظور بررسی ارتباط و برهمکنش سلولی بین لنفوسیت‌های T، سلول‌های توموری پستان موشی و فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (tumor-associated fibroblasts: TAF)، از داربست رشته‌ای ترکیبی کیتوزان و آلژینات (chitosan-alginate: CA) استفاده کردند. در این داربست سلول‌ها به‌صورت همکشتی کشت داده شدند. نتایج این مطالعه نشان دادند فیبروبلاست‌ها به‌وسیله‌ی تولید سایتوکاین‌های TGF-b و IL-10 می‌توانند فعال شدن سلول‌های T را مهار کنند. هم‌چنین میزان تولید سایتوکاین TNF-a به‌عنوان فعال‌کننده سلول‌های T در همکشتی سه نوع سلول با هم در مقایسه با همکشتی سلول‌های T و سلول‌های توموری پستان کاهش می‌یابد. این نتیجه نشان‌دهنده این است که فیبروبلاست‌ها باعث سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند. این داربست می‌تواند باعث شناسایی عملکرد TAFها در تنظیم پاسخ ایمنی در سرطان سینه شود(۷۲). داربست CA به‌دلیل زیست سازگاری و عدم تحریک سیستم ایمنی اجزای پلیمری خود می‌تواند به‌عنوان یک داربست مناسب مورد استفاده قرار گیرد(۷۳). هم‌چنین داربست‌های دو عملکردی در سرطان استخوان دارای دو عملکرد حذف سلول‌های سرطانی و هم‌چنین ایجاد مجدد سلول‌های استخوانی هستند. Hou و همکاران یک داربست دو عملکردی با استفاده از رشته‌های PCL و گرافن (Graphene) برای درمان سرطان استخوان و بازسازی آن تولید کردند. گرافن به‌عنوان آنالوگ فیزیکی اجزای ECM مانند رشته‌های کلاژن عمل می‌کنند(۷۴). در این داربست لایه بیرونی PCL و لایه درونی گرافن بوده است. گرافن می‌تواند پشتیبانی فیزیکی را ایجاد کند و بر روی سلول‌های سرطانی استخوان Saos-2 اثر مهاری دارد. لایه PCL می‌تواند به‌وسیله به کارگیری سلول‌ها طبیعی و افزایش اتصالات سلولی، تکثیر و تمایز استخوان را بازسازی کند. این داربست یک رویکرد بالینی جدید برای درمان سرطان استخوان و بازسازی آن می‌باشد(۷۵). FENG و همکاران سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 را بر روی داربست رشته‌ای از پلیمر PCL کشت دادند. در این تحقیق مشخص شد که کشت سلول‌ها در این داربست در مقایسه با کشت سلول در پلیت، با افزایش بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی OCT3/4 و SOX2 همراه بوده است. هم‌چنین تعداد سلول‌های بنیادی سرطانی تشکیل شده به صورت اسفروئید افزایش پیدا می‌کنند. با توجه به این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

که سلول‌های بنیادی سرطانی عامل مقاومت دارویی و عـود مجدد سرطان می‌باشد، بنابراین افزایش میزان سلول‌هـای بنیادی سرطانی نشان‌دهنـده‌ی تقویـت بـدخیمی در ایـن سلول‌ها بوده و این داربست‌ها می‌توانند برای غربـالگری داروهای ضد سرطانی و سلول‌های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار گیرند(۷۶).

۲– داربست‌های هیدروژلی

هیدروژل‌ها ساختارهای سه بعدی مـی‌باشـند کـه از زنجیره‌های پلیمری آبدوست تشکیل شده و دارای سـاختار و ویژگی‌های مشخص هستند که از طریق اتصالات بـین مولکولی و یا اتصالات عرضـی بـین رشـته‌ای بـه وجـود می‌آیند. انواع مختلفی از هیدروژل‌ها براساس ویژگـی‌هـایی ماننـد نـوع اتصـالات عرضـی، منشـا پلیمرهـای سـازنده، روش آماده‌سازی، سـاختار فیزیکـی و بـار آن‌هـا وجـود دارد(۷۸،۷۷). بـه‌دلیـل قابلیـت جـای دادن فاکتورهـای محلول مثل سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشد و شبیه‌سـازی محیط ECM، ایـن داربسـت‌هـا بـرای تحقیقـات زیسـت پزشـکی و سـرطان کـاربرد دارنـد(۱۶). هیـدروژل‌هـا می‌تواند طبیعی و یا سنتزی باشند. هیدروژل‌هـای طبیعـی از کـلاژن، فیبرینـوژن، هیالورونیـک اسـید، ژلاتـین، کیتوزان و ماتریژل ساخته می‌شوند و به دلیـل ایـن‌کـه از منابع طبیعی برگرفته می‌شوند، معمولا زیست سازگارند، اما می‌توانند به هنگام ورود به بـدن پاسـخ ایمنـی فـرد را برانگیزند(۱۸،۷۹،۸۰). ماتریژل از کلاژن، لامینین و چندین فاکتورهای رشد تشکیل شده است و گزینـه مناسـبی بـرای مطالعـه کشـت سـلول سـه بعـدی در محـیط in vivo است(۸۱). پروتئین کلاژن برای ساختار و عملکرد ECM لازم است و به‌همین دلیل برای کشت سلولی سـه بعـدی در محیط in vitro به‌طـور گسـترده مـورد اسـتفاده قـرار می‌گیرد(۸۲،۸۳). کلاژن از طریـق اینتگـرین بـا سـلول‌هـا برهمکنش داشـته و تکثیـر، مهـاجرت و تمـایز سـلولی و پاسخ به رویکردهـای درمـانی از جملـه شـیمی درمـانی، ایمونوتراپی و پرتودرمانی را تنظیم می‌کنـد و هـم‌چنـین نقش مهمی در فرایند EMT ایفا می‌کنـد(۸۵-۸۳). هیـدروژل سنتزی می‌توانند از پلیمرهای PLA، PVA، PEG، Poly (hydroxyethyl methacrylate) PHEMA)، (PAA) Polyacrylic acid و هـم‌چنـین از ژلاتـین متیـل-آکریلامیـد Gelatin methacryloyl (GelMA) سـاخته شوند که در طی فرآیند سنتز ایـن هیـدروژل‌هـا، قابلیـت کنترل کردن مواد وجود داشته و مـی‌تـوان ویژگـی‌هـای هیدروژل‌ها را تنظیم کـرد(۸۶،۷۸،۱۶). ایـن هیـدروژل‌هـا ارزان بوده و مواد سازنده آن‌ها تخریـب پذیرنـد(۸۸،۸۷). GelMA و ماتریژل هیدروژل‌هایی هستند که باعث تقویـت تکثیر سه بعدی سلول‌های سرطانی شده و اجازه‌ی نفـوذ مواد مغذی را به درون شبکه‌ی پلیمری می‌دهنـد(۸۹،۹۰). هیدروژل‌هـا بـه‌دلیـل دارا بـودن خواصـی ماننـد زیسـت سازگاری و چسبندگی معمولا باعـث ایجـاد شـکل‌هـای مختلف سلولی مانند اسفروئیدها می‌شود که این اشـکال در محیط‌های in vivo دیده می‌شوند(۹۱). Chittasupho و همکـاران از هیـدروژل سـاخته شـده از ژلاتـین و Sodium carboxymethyl cellulose (SCMC) بـرای دارورسانی DOX به سلول‌های سرطانی ریه A549 اسـتفاده کردند. SCMC یک پلی‌ساکارید محلـول در آب تغییـر شکل یافته است که بـه‌طـور گسـترده بـرای دارورسـانی اسـتفاده مـی‌شـود. ایـن داربسـت هیـدروژلی مـی‌توانـد به‌عنوان یک رویکـرد بـرای دارورسـانی بـه سـلول‌هـای سرطانی ریه مورد استفاده قرار گیرد(۹۲). Pal و همکـاران سلول‌های سرطانی معده MKN47 و سلول‌های سـرطانی پستان MDA-MB-231 را روی مدل داربست سه بعدی ترکیبـی تشـکیل شـده از دو ترکیـب پلیمـر PLGA و هیدروژل GelMA کشت دادند. سلول‌ها رفتار هتروژنی را از خود نشـان داده کـه در آن بعضـی سـلول‌هـا رشـد بیش‌تری را نشان دادند، بعضی سلول‌ها دچار EMT شده و تعـداد کمـی از سـلول‌هـا فنوتیـپ سـلول‌هـای بنیـادی سرطانی را نشان دادند. هتروژن بودن سلول‌هـای کشـت داده شده در این داربست، آن را به یک مدل ارزشمند و قابل توجه برای تحقیقات سرطان تبدیل کرده است(۹۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Liu و همکاران رده‌های سلولی سرطان تخمدان OV-206 و OV-NC را بر روی داربست هیدروژلی از جنس کلاژن تیپ I کشت دادند و مشاهده کردند که سلول‌ها به تدریج به اسفروئیدهای چند سلولی تبدیل شده و زنده‌مانی سلول‌ها و هم‌چنین بیان مارکرهای EMT مانند ویمنتین، فیبرونکتین و N-Cadherin افزایش یافته است. هم‌چنین مسیرهای پیام‌رسانی WNT و TGF-B/SMAD نیز برای القای EMT افزایش یافته است(۹۴). Pradhan و همکاران هیدروژل PEG-fibrinogen را به عنوان یک داربست بالقوه برای کشت سلول‌های سرطانی پستان طراحی کردند. سه رده سلولی سرطان پستان MCF-7، SK-BR-3 و MDA-MB-231 کشت شده در هیدروژل، تکثیر بالا و تغییرات مورفولوژی مانند تغییرات در شکل کلنی و ایجاد فنوتیپ تهاجمی را نشان دادند(۹۵).

Murphy و همکاران از هیدروژل‌های PEG برای کشت سلول‌های سرطان پستان MCF-7 استفاده کردند و آن‌ها را با سلول‌های کشت شده در هیدروژل‌های ماتریژل از نظر زنده مانی و چسبندگی مقایسه کردند؛ ولی هیچ‌گونه تفاوتی در آن‌ها مشاهده نشد اما تکثیر سلولی در هیدروژل PEG به‌طور قابل توجهی افزایش یافت(۹۶).

از انواع دیگر هیدروژل‌ها، هیدروژل‌های پپتیدی سنتزی هستند. این هیدروژل‌ها بر پایه پپتیدهای کوچک بوده که می‌توانند به‌عنوان داربست‌های سه بعدی برای مطالعات مهندسی بافت، کشت سلول و دارورسانی مورد استفاده قرار گیرند. یکی از برتری‌های هیدروژل‌های پپتیدی سنتزی امکان ایجاد تغییرات آسان در داربست‌های هیدروژلی به وسیله تغییرات آمینواسیدی، کوتاه کردن توالی پپتیدی و یا افزودن اپی‌توپ‌های عملکردی به زنجیره‌های پپتیدی می‌باشد(۹۸،۹۷). هیدروژل‌های سنتزی توانایی برانگیختن پاسخ سلولی شبیه‌سازی صحیح ECM را ندارند. با اتصال کووالانسی یا غیر کووالانسی پپتیدهای متصل شونده سلولی به هیدروژل‌ها، آن‌ها می‌توانند به سلول‌ها متصل شده و پاسخ سلولی را برانگیزانند(۱۰۱-۹۹). از پپتیدهای متصل شونده به سلول، توالی‌های (YIGSR) Tyr–Ile–Gly–Ser–Arg و (IKVAV) le-Lys-Val-Ala-Val مشتق از لامینین و (LDV) Leu-Asp-Val و (RGD) Arg-Gly-Asp مشتق شده از فیبرونکتین می‌باشند(۱۰۳،۱۰۲،۹۷). پپتیدهای RGD و YIGSR می‌توانند اتصالات بین سلول و ترکیبات دیگر را تقویت کنند. هم‌چنین پپتید IKVAV می‌تواند باعث تسهیل چسبندگی سلول، رشد تومور و تهاجم آن شود(۱۰۵،۱۰۴). بعضی از هیدروژل‌های سنتزی پپتیدی از نوع EAK16، Fmoc-FF، RADA16 و h9e می‌باشند که می‌توانند هر کدام به‌عنوان یک داربست سه بعدی بالقوه مورد استفاده قرار گیرند(۱۰۲،۱۰۸-۱۰۶). بنابر مطالعه Song و همکاران رده‌های سلولی تخمدان HO-8910PM در هیدروژل‌های پپتیدی RADA16 که از اسیدآمینه‌های طبیعی تشکیل شده‌اند، در مقایسه با کشت دو بعدی رشد و تکثیر قابل توجهی را نشان می‌دهند. هم‌چنین این سلول‌ها بیان بالایی از Integrin-b1، E-cadherin و N-cadherin را نشان می‌دهند. سلول‌های کشت شده در این مدل نسبت به مدل دو بعدی مقاومت بیش‌تری را نسبت به داروی Cisplatin نشان می‌دهند(۱۰۹). Balion و همکاران داربست هیدروژلی از جنس PEG به همراه پپتیدهای Collagen-like peptide (CLP) و پپتیدهای RGD به‌عنوان شبیه ساز فیبرونکتین و یا IKVAV به‌عنوان شبیه ساز لامینین را تولید کردند. سلول‌های گلیوبلاستوما انسانی HROG36، سلول‌های سرطان ملانوما انسانی A375 و سلول‌های سرطانی گلیوما رت C6 بر روی این هیدروژل‌ها کشت داده شدند. نتایج نشان دادند هیدروژل PEG-CLP-RGD در مقایسه با داربست PEG-CLP باعث افزایش تهاجم و تکثیر سلول‌های HROG36 و A375 می‌شود. هم‌چنین هیدروژل PEG-CLP-IKVAV در مقایسه با داربست PEG-CLP موجب افزایش رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی گلیوما رت C6 می‌شود. این مطالعه نقش پپتیدهای مختلف را در میزان تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

که منعکس‌کننده نقش ECM در میزان رشد سلول‌های توموری می‌باشد(۱۱۰).

دارورسانی به‌وسیله حامل‌های هیدروژل‌های تزریقی: براساس پاسخ به محرک‌های بیرونی، هیدروژل‌ها به دو دسته‌ی هیدروژل‌های ساده و هیدروژل‌های هوشمند تقسیم‌بندی می‌شوند(۱۱۱). هیدروژل‌های ساده به تغییرات محیطی حساس نیستند اما هیدروژل‌های هوشمند به عواملی مانند نور، دما، pH و الکتریسیته حساسیت نشان می‌دهند(۱۱۲). هیدروژل‌های حساس به دما مانند هیدروژل‌های بر پایه هیالورونیک اسید(HA)، PLGA، PEG، (PECE) PEG-PCL-PEG و کوپلیمر PECT می‌باشند. این نوع هیدروژل‌ها در دارورسانی اهمیت و کاربرد زیادی دارند(۱۱۴،۱۱۳). هیدروژل‌های تزریقی با تحریک محرک‌های خارجی دچار تغییر حالت شده و به حالت ژل در می‌آیند و می‌توانند داروهای ضد سرطانی را آزاد کنند(۱۱۵). داروهای شیمی درمانی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و سایتوکاین‌ها از جمله داروهایی هستند که توسط هیدروژل‌ها به‌وسیله‌ی تزریق سرنگ وارد محل هدف می‌شوند. از محدودیت‌های این سیستم می‌توان به‌عدم کارایی مناسب درمانی این سیستم دارورسانی در سرطان‌های متاستازی و سرطان‌هایی که دارای عود مجدد می‌شوند، اشاره کرد. این سیستم‌های درمانی بیش‌تر محدود به مراحل ابتدایی سرطان‌ها می‌شوند(۱۱۶). داروها در دارورسانی مرسوم نیاز به دوز بالا و تکرار تزریق دارد، به‌همین دلیل شیوه‌های نوین دارورسانی مانند استفاده از حامل‌های پلیمری در دارورسانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌ها آزادسازی داروها را به‌صورت دقیق کنترل کرده و باعث انتقال هدفمند دارو می‌شوند(۱۲۰-۱۱۷).

Pesoa و همکاران داروی Paclitaxel (PTX) را با استفاده از میکروذرات PLGA و هیدروژل کیتوزان به بافت سرطانی پستان موشی M23-4p در مدل حیوانی به صورت درون توموری تزریق کردند. میزان سمیت دارو بر مدل حیوانی و اثر آن بر حجم تومور با استفاده از اندازه‌گیری زنده مانی، وزن حیوان و حجم تومور آن بررسی شد. نتایج نشان دادند که تزریق درون توموری میکروذرات حاوی داروی PTX در مقایسه با تزریق دارو به‌صورت جداگانه باعث افزایش مدت زنده مانی و کاهش حجم تومور در مدل حیوانی شده است. این ترکیبات هیدروژلی در کنار داروی PTX باعث دارورسانی به شیوه کنترل شده می‌شود و در مقایسه با تزریق دارو همراه با هیدروژل کیتوزان اثر طولانی مدت دارو را سبب می‌شود(۱۲۱،۱۱۹).

Sheu و همکاران دو داروی DOX و Docetaxel (DOC) را به‌صورت دارورسانی همزمان توسط هیدروژل حساس به حرارت از جنس هیالورونیک اسید به مدل حیوانی سرطانی کولورکتال CT-26 به‌صورت درون توموری تزریق کردند. با اندازه‌گیری حجم تومور و وزن مدل حیوانی، تزریق دو دارو به‌صورت همزمان در مقایسه با تزریق جداگانه داروها باعث کاهش حجم تومور و افزایش کارایی این سیستم دارورسانی می‌شود. هم‌چنین با بررسی میزان غلظت دارو در اندام‌های حیاتی بدن مدل حیوانی مشاهده شده است که اثرات جانبی داروها بعد از تزریق همزمان دو دارو در مقایسه با تزریق جداگانه داروها کاهش می‌یابد(۱۲۲). Huang و همکاران داروی DOX را با استفاده هیدروژل PECT در دو محیط in vitro و in vivo به بافت‌های سرطانی HepG2 تزریق کردند. بعد از تزریق هیدروژل PECT حاوی DOX به سلول‌های توموری، با استفاده از تست CCK-8 در محیط in vitro تعداد سلول‌های سرطانی در مقایسه با تزریق دارو به‌طور جداگانه، به میزان زیاد کاهش یافته که نشان‌دهنده دارورسانی موثر و آزادسازی پیوسته این دارو در اطراف بافت توموری است. هم‌چنین در طی ۳۰ روز اندازه تومور در مدل حیوانی ایجاد شده با تزریق هیدروژل حاوی دارو در مقایسه با سلول‌هایی که داروی DOX را به‌صورت جداگانه دریافت کردند به مقدار زیادی کاهش پیدا کرده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

این شیوه‌ی درمانی می‌تواند یک راه امید بخش برای درمان سرطان باشد(۱۲۴،۱۲۳).

۳- ارگانوئیدها

ارگانوئیدها (Organoid) ساختار و تجمعات چند سلولی سه بعدی هستند که دچار فرایند خود سازماندهی و خود بازآرایی شده و پیچیدگی‌های ساختاری و عملکردی بافتی که از آن مشتق شده‌اند را شبیه‌سازی می‌کنند. این ساختارها از انواع سلول‌های بنیادی، سلول‌های سرطانی، سلول‌های پیش‌ساز و سلول‌های تمایز یافته تشکیل می‌شوند و کاربردهای مهمی در کشف دارو، پزشکی شخصی و سلول درمانی دارند(۴۱، ۱۳۰-۱۲۵). ارگانوئیدها به‌طور معمول در داربست‌هایی از جنس هیدروژل مانند ماتریژل‌ها کشت داده می‌شود و برای مطالعه تکامل و بیماری های انسانی استفاده می‌شوند(۱۳۲،۱۳۱). علاوه بر ارگانوئیدها، ساختاری سه بعدی به نام تومووئید وجود دارد که از بافت‌های سرطانی بیمار مشتق می‌شوند. این ساختارهای شبه توموری می‌توانند یک شرایط مناسب برای کشت سه بعدی سلول‌های سرطانی برگرفته از فرد بیمار را ایجادکنند که توانایی کشت طولانی مدت را داشته و برای مطالعات ژنتیکی و حساسیت داروها مناسب است(۱۳۶-۱۳۳). در حال حاضر مدل‌های ارگانوئید مختلفی برای مطالعه بر روی سرطان‌های مختلف مانند پستان، کبد، ریه، پروستات، معده، کولورکتال، تخمدان، سر و گردن، پانکراس وجود دارد(۱۳۵،۱۴۹-۱۳۷).

Kazama وهمکاران از نمونه‌های جراحی شده‌ی کلیه‌ی توموری، مدل تومووئید را ایجاد کردند و نشان دادند که بافت‌های توموری کلیه بیماران مبتلا به سرطان و تومووئیدهای برگرفته از آن از لحاظ بافت شناسی، برهمکنش‌های سلولی و تغییرات ژنتیکی مانند جهش در ژن Bcl-2 شباهت‌های زیادی به هم دارند. هم‌چنین این تومووئیدها به‌عنوان مدل‌های شبیه‌ساز بیماری، پاسخ‌های متفاوتی به داروهای ضد سرطانی مانند pazopanib و cabozantinib می‌دهند. این رویکرد جدید به آزمایش گزینه‌های درمانی در پزشکی شخصی بیماران مبتلا به سرطان کمک خواهد کرد(۱۵۰).

Ravi و همکاران داربست رشته‌ای به نام 3P تشکیل شده از پلیمرهای PLA، PLGA و (mPEG) mono-methoxypolyethylene glycol را به‌وسیله‌ی تکنیک الکتروریسی طراحی کردند. سلول‌های سرطانی ریه، پروستات، پستان، تخمدان و ملانوما روی این داربست کشت داده شدند و تشکیل تجمعی از سلول‌های توموری را داده‌اند. این داربست‌ها ECM را شبیه‌سازی کرده که باعث تسهیل تشکیل تومووئید می‌شود. هم‌چنین تومورئیدهای تشکیل شده در مقایسه با سلول‌های سرطانی کشت داده شده در کشت دو بعدی در مقابل داروهای ضد سرطانی مقاومت بیش‌تری نشان می‌دادند. داربست 3P باعث القای EMT به‌وسیله افزایش بیان ویمنتین و کاهش بیان E-cadherin در سلول‌های سرطانی شده است. این داربست به‌عنوان یک بستر مناسب برای کشت بیوپسی‌های بیماران سرطانی، درمان شخصی بیماران و هم‌چنین آزمایشات داروهای ضدسرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد(۱۵۱). Nanki و همکاران ارگانوئیدهایی از زیرگونه‌های مختلف سرطان تخمدان را در ماتریژل کشت دادند. این ارگانوئیدها از بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گرفته شد و میزان جهش‌ها و ویژگی‌های بافت شناسی آن‌ها با تومورهای اصلی مقایسه شدند. نتایج نشان دادند تومورهای هر زیر گونه و ارگانوئید برگرفته از آن تغییرات ژنتیکی یکسانی را دارا می‌باشند. هم‌چنین با استفاده از رنگ‌آمیزی H&E مشخص شد که تومورها و ارگانوئیدهای مربوط به آن ویژگی‌های بافت شناسی مشابهی دارند. باتوجه به این که پاسخ‌های افراد مبتلا به سرطان به داروهای شیمی درمانی متفاوت است، ارگانوئیدهای حاصل از تومورهای فرد می‌تواند برای غربالگری دارو بسیار حائز اهمیت باشد. در این مطالعه میزان مقاومت دارویی ارگانوئیدهای حاصل از زیرگونه clear cell(CCC-1) سرطان تخمدان به داروی paclitaxel نسبت به ارگانوئیدهای سایر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

زیرگونه‌ها بیش‌تر بوده است. ازمحدودیت‌های ارگانوئیدها مـی‌تـوان بـه عـدم حضـور ریـزمحیط تومـوری ماننـد سلول‌های ایمنی، رگ‌های خونی و فیبروبلاست‌ها اشاره کرد(۱۴۴).

Zou و همکاران ارگانوئیـدهای برگرفتـه از تومـور بیماران مبتلا به سرطان معده را در ماتریژل کشت دادند. از لحاظ بافت شناسی، تومورهای بیماران و ارگانوئیدهای برگرفته از آن ویژگی‌های بافت شناسی مشابهی را نشـان می‌دهند. هم‌چنین با استفاده از رنگ‌آمیزی، مارکرهـای توموری اولیـه ماننـد CEA، Ki-67، LGR5 و E-cadherin در ارگانوئیـدها، هماننـد تومورهـای اولیـه وجـود دارد. هم‌چنین نشان داده شد داروی Paclitaxel به فرم لیپـوزومی Lipo-PTX در مقایسه بـا فـرم متصـل شـده بـه آلبـومین Albu-PTX باعث مرگ بیش‌تر سـلول‌هـا در ارگانوئیـد می‌شود. به منظور تاییـد ایـن فراینـد، ایـن دارو در مـدل حیوانی سرطانی معده نیز مورد آزمـایش قـرار گرفـت و مشـخص شـد داروی Lipo-PTX باعـث کـاهش حجـم تومور و افزایش سلول‌های آپاپتوتیک شـده اسـت. ایـن نتایج نشان‌دهنده‌ی ایـن اسـت کـه تشـکیل ارگانوئیـد از سلول‌های سرطانی بیمار می‌تواند یک مدل مشابه با شـرایط in vivo باشد و استفاده از ارگانوئیدها برای مـدل‌سـازی بیماری‌ها و انجام تست‌های حساسیت و مقاومت داروها بسیار امید بخش خواهـد بـود(۱۴۱). Schuth و همکـاران ارگانوئیدهای حاصل از تومورهای جراحی شده بیماران مبتلا به سرطان پـانکراس را در کنـار CAFs بـه‌صـورت همکشتی در مـاتریژل کشـت دادنـد و اثـرات CAFs بـر ارگانوئید را مورد بررسی قرار دادند. نتـایج ایـن مطالعـه نشان داد که میزان رشد و تکثیر ارگانوئیـدها بـه‌صـورت همکشتی در مقایسه با کشت جداگانه ارگانوئید افزایش یافتـه اسـت. هـم‌چنـین میـزان مقاومـت دارویـی ارگانوئیدهای هم کشـت بـا CAFs نسـبت بـه داروهـای PTX، gemcitabine و 5-fluorouracil در مقایسـه بـا ارگانوئیدهایی با کشـت جداگانـه افـزایش یافتـه اسـت. بنـابراین نتـایج نشـان داد CAFs باعـث افـزایش رشـد و تکثیر ارگانوئیدهای پانکراس و مقاومت دارویی آن‌ها به داروهای شیمی درمانی شده است. این مـدل کشـت سـه بعـدی بـا همکشـتی سـلول‌هـای سـرطانی و سـلول‌هـای اسـترومایی بـرای مـدل سـازی بـرهمکنش‌هـای سـلول-استروما مفید بـوده و مـی‌توانـد در تحقیقـات مربـوط بـه بررسـی اثـر داروهـا بـر ریـز محـیط تومـوری نیـز مـورد استفاده قرار گیرد(۱۴۷).

۴- میکروسفرها (Microspheres)

میکروسفرها میکروذرات متخلخل و کروی هسـتند که قطری بین ۱ تا ۱۰۰۰ میکرومتر دارند کـه مـی‌تواننـد داروها و سلول‌ها را در خـود جـای دهنـد و محـیط سـه بعدی طبیعی بدن را شـبیه‌سـازی کننـد. میکروسـفرها بـه همین دلیل برای مدل‌سازی سلول‌های توموری، مهندسی بافت و بازسازی بافت‌هـا مـی‌توانـد مـورد اسـتفاده قـرار گیرد(۱۵۲،۱۵۳). پلیمرهای PLGA و PLA بـرای سـاخت ماتریکس میکروسفرها استفاده می‌شـوند(۱۵۴،۱۵۵). سـاخت داربست‌های میکروسـفری بـا افـزایش نسـبت سـطح بـه حجم و ایجاد حفرات یکسان و مرتبط همراه است(۱۵۶). میکروسـفرها تکثیـر، چسـبندگی، نفـوذ و تولیـد ECM توسط سلول‌ها را تقویت می‌کنند(۱۵۷).

Kuriakose و همکاران از داربست‌های متخلخـل و داربسـت غیرمتخلخـل بـر پایـه میکـروذرات (PLGA) poly lactic-co-glycolic acid بـرای رشـد سـلول‌هـای سرطانی ریه A549 استفاده کردند. میکروذرات PLGA بـا ذرات ژلاتـین یـا (SBC) sodium bicarbonate یـا (PNIPAAm) polyN-isopropylacrylamide ترکیـب شدند. هر سه این مواد پایدار و زیست تخریـب‌پذیرنـد. بـا استفاده از رنگ‌آمیـزی DAPI و مشـاهدات میکروسـکوپ SEM و هم‌چنین شمارش سلول‌هـای روی داربسـت‌هـا، میکروذرات متخلخل PLGA-SBC اتصال بهتر سـلول‌هـای سرطانی به داربست را نشان می‌دهد. هم‌چنین نتایج تست MTS نشان داده است که سلول‌های کشت داده شـده روی داربست PLGA-SBC میـزان تکثیـر سـلولی بـیش‌تـری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

نسبت به سایر داربست‌ها نشان داده و تا ۹ روز بعد از کشت سلول‌ها در روی داربست PLGA-SBC مرگ سلول‌های سرطانی مشاهده نمی‌شود. هم‌چنین برای مطالعات غربالگری دارو، سلول‌های A549 در داربست PLGA-SBC کشت داده شدند و در مقایسه با کشت دو بعدی میزان حساسیت دارویی کم‌تری نشان دادند که نشان‌دهنده تفاوت در پاسخ دارویی در مدل‌های دو بعدی و سه بعدی می‌باشد(۳). Dhamecha و همکاران میکروسفرهایی متخلخل از جنس PLGA سنتز و برای مدل‌سازی تومور ریه و هم‌چنین آزمایش شش داروی ضد سرطانی استفاده کردند. این میکروسفر دارای تخلخل‌های یکسان بوده و با کلاژن نوع I پوشش‌دهی شده است، این کار باعث تقویت تکثیر و چسبندگی سلول‌های توموری ریه A549 و سلول‌های فیبروبلاست انسانی MRC-5 می‌شود. این میکروسفر می‌تواند محیط توموری مناسبی را برای تحقیقات غربالگری سرطان در محیط in vitro ایجاد کند(۱۵۸).

Fan و همکاران از میکروسفرهای ساخته شده از کوپلیمر (PLA-PEO-PPO-PEO-PLA) یا (PLA-F68-PLA) به‌عنوان حامل داروهای DOC و Curcumin درسرطان روده بزرگ استفاده کردند. (PEO-PPO-PEO) Polyethyleneoxide-polypropylene oxide-poly ethylene oxide یک کوپلیمر زیست تجزیه‌پذیر محلول در آب است که در دارورسانی کاربرد زیادی دارد. این میکروسفر آزادسازی آهسته این دو دارو در محیط in vitro را سبب می‌شود که موجب القای آپاپتوز در سلول‌های سرطانی روده CT26 و L292 شده و کاهش تومورزایی می‌شود. بررسی آپاپتوز با استفاده از تست Annexin-V/PI انجام شد که در آن تعداد سلول‌های سرطانی آپاپتوز شده در صورت انتقال دو دارو به‌صورت همزمان بیش‌تر از انتقال دارو به صورت جداگانه بوده است(۱۵۹).

Smiths و همکاران سلول‌های (CAR T) Chimeric antigen receptor T را توسط میکروذراتی از جنس آلژینات و PEG به‌سلول‌های توموری پانکراس موش انتقال دادند. با استفاده از این داربست سلول‌های CAR T وارد سلول‌های توموری شده و تومور در معرض غلظت بالایی از سلول‌های ایمنی قرارگرفت و موجب از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود. استفاده از این داربست باعث کاهش حجم تومورها و افزایش بقای موش‌ها شده است(۱۶۰).

۵- داربست‌های سه‌بعدی چاپ شده توسط چاپگرهای زیستی

تکنیک چاپ سه بعدی (3DP) 3Dprinting ساختارهای سه بعدی مختلف را با کمک کامپیوتر طراحی و ایجاد می‌کند. چاپ زیستی سه بعدی 3Dbioprinting (3DBP) یکی از کاربردهای این تکنیک است که به کمک آن داربست‌های سلولی مختلف را تولید می‌شود و محیط توموری را شبیه‌سازی می‌کند(۱۶۱). در تحقیقات سرطان، استفاده از این تکنیک توجهات زیادی را به خود جلب کرده است و برتری‌هایی مانند قابلیت ساخت TME در خارج از بدن مانند شرایط in vivo را دارد. مدل‌های سه بعدی چاپ شده می‌توانند تحت شرایط فیزیولوژیکی متفاوت مانند pH، دما و درجه هیدراتاسیون مختلف ساخته شوند. 3DBP امکان کنترل ژن‌ها، فاکتورهای رشد و دارورسانی را می‌دهد(۱۶۵-۱۶۲). 3DBP شامل سه بخش جوهر زیستی، چاپگر سه بعدی و دستورالعمل‌های چاپ زیستی می‌شود. جوهر زیستی متشکل از یک هیدروژل زیست سازگار است که سلول‌های زنده موردنظر در آن تعبیه شده‌اند. این داربست‌ها می‌توانند زمینه را برای چسبندگی و رشد سلول‌ها فراهم کنند و سلول‌ها را از آسیب دیدن در طی فرآیند چاپ حفظ کنند(۱۶۸-۱۶۶). وضوح بالا در طی چاپ سه بعدی، قیمت ارزان، در دسترس بودن، قابلیت شبیه‌سازی محیط توموری، نفوذپذیری نسبت به اکسیژن و سازگاری ایمونولوژیکی یک جوهر زیستی مناسب برای شبیه‌سازی ریز محیط توموری بسیار مهم و ضروری است(۱۶۹،۱۷۰). مطالعات نشان داده‌اند که جوهر زیستی هیدروژلی (Ink-RGD) همراه با توالی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

(Arg-Gly-Asp) می‌تواند برای 3DBP جهت غربالگری داروهـای ضـد سـرطانی(DTX) docetaxel، DOX و Erlotinib در سلول‌های سـرطانی ریـه و پستان استفاده می‌شود(۱۷۱). 3DBP نسبت به سایر داربست‌های سه بعدی به‌سرعت درحال پیشرفت است و ریزمحیط بافت توموری را تکثیر می‌کند. تکنیک‌های Extrusion-based bioprinting(EBB)، droplet-basedbioprinting(DBB) یـا ink-jet bioprinting systems و laser-based bioprinting(LBB) سه روش چاپ زیستی هستند کـه معمـولا مـورد استفاده قـرار مـی‌گیرنـد. تکنیـک EBB جریانی پیوسته از جوهرهای زیستی است که به‌وسیله‌ی نیروی موتوری ربات توزیع می‌شود(۱۷۲). تکنیک LBB با استفاده از رسـوب جوهرهـای زیستی و توسـط لیـزر انجام می‌شود که پیچیده‌تر بوده و نیاز به ابزار پیشـرفته و کنترل بیش‌تر بر روی فرآیند چاپ زیستی دارد(۱۷۳). تکنیـک DBB براساس رسوب قطرات جوهرهای زیستی تحت تحریک‌های مکانیکی و یا گرمایی می‌باشد(۱۷۵،۱۷۴)

Ling و همکاران سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 را در داربسـت سـه بعـدی چـاپ شـده بـا اسـتفاده از هیدروژل‌هایی از جنس ژلاتین کشت دادند. داربست‌هـا با کمک PEG به شکل چاهک‌های مقعر طراحی شدند. سـلول‌هـای MCF-7 در طـی ۷ روز بعـد از کشـت، در چاهک‌های ساخته شده ازجنس هیدروژل تشـکیل اسـفروئید سلولی می‌دهند. در این مطالعه برای اولین بار از ژلاتـین برای ساخت چاهک با هدف تشـکیل اسـفروئید سـلولی استفاده شده است. 3DBP برای تولید کنترل شده چاهک‌هـا و تشـکیل اسـفروئید بـه‌صـورت در محـل اسـتفاده شـده است. در ساخت این داربست‌های چاپ شده از تکنیک EBB اسـتفاده شـده اسـت(۱۷۶). Wang و همکـاران بـا استفاده از تکنیک EBB داربست سه بعدی چـاپ شـده را با استفاده از هیدروژل حاوی سلول‌های سـرطانی ریـه A549/95-D همـراه ژلاتـین و سـدیم آلژینـات طراحـی کردند. سلول‌ها در محیط سه بعدی داربسـت‌هـا تهـاجم بیش‌تری نسبت به محیط دو بعدی نشان دادند. همچنـین میـــزان بیـــان ژن‌هـــای درگیـــر در تهـــاجم ماننـــد Matrix Metallopeptidase 2 (MMP-2) و Matrix Metallopeptidase 9 (MMP-9) در دو گروه سلولی کشت داده شده در داربست و کشت دو بعـدی متفـاوت بـوده است(۱۷۷).

Wang و همکاران با استفاده از داربست هیـدروژل از جنس ژلاتین و سدیم آلژینات چـاپ شـده، مکانیسـم رگ‌زایی سلول‌هـای سـرطانی گلیوبلاسـتوما GSC23 و U118 را بررسـی کردنـد. هـر دو رده سـلولی توانـایی رگ‌زایی را دارند و با انتقال سلول‌های کشت داده شده در داربسـت بـه مـدل حیـوانی، در شـرایط in vivo ایـن سلول‌ها توانایی تولید سـلول‌هـای شـبه انـدوتلیال را نیـز داشتند. هم‌چنین سلول‌های GSC23 در مقایسه با U118 توانایی بیش‌تری برای تشکیل اسفروئید و ترشح VEGF را داشتند. این مدل زیستی چاپ شده توانایی شبیه‌سازی ریز محیط توموری را داشته و می‌توانـد بـرای تحقیقـات بیش‌تر در زمینه تومور زایی سرطان گلیوبلاسـتوما مـورد استفاده قرار گیرد(۱۶۶).

Kim و همکاران یک مدل داربسـت سـرطان مثانـه با استفاده از هیدروژل GelMA و چاپگر زیستی سـه بعـدی را ایجاد کردند. رده‌های سلولی سـرطانی 5637 و T24 کـه در داربست‌های سه بعدی چاپ شـده کشـت داده شـده‌انـد نسبت به کشت دو بعدی سرعت تکثیر و برهمکنش بین سلولی بیش‌تری را نشان می‌دهند. هم‌چنین این سلول‌هـا در کشت‌های دو بعدی نسبت به دو داروی Rapamycin و Bacillus Calmette-Guerin(BCG) حساسیت نشـان داده و باعث کاهش تکثیر آن‌ها شده ولی در سلول‌هـای کشـت شده در داربست‌های سه بعدی این نتایج را نشان نمی‌دهنـد. سلول‌ها در داربسـت‌هـای سـه بعـدی مقاومـت دارویـی بیش‌تر و حساسیت کم‌تری به داروها نشان می‌دهند(۱۶۸).

سیستم‌های میکروسیالی (Microfluidic systems)

سیستم‌های میکروسیال از حفرات زیادی تشکیل شـده و جریان مایعات در ایـن حفـرات در مقیـاس ۱ تـا ۱۰۰۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

میکرومتر کنترل می‌شوند و یکی از ابزارهای جدید برای شبیه‌سازی رفتار سلول در بافت‌های بدن می‌باشند(۱۷۸،۱۷۹). در این سیستم‌ها از Polydimethylsiloxane (PDMS) به دلیل شفافیت، عدم واکنش‌پذیری با مواد دیگر و عدم سمیت استفاده می‌شود(۱۸۰). به‌طورکلی این سیستم حاوی کانال‌هایی بوده که امکان بررسی چندین ریز محیط در کنار هم را داشته و به‌صورت دقیق کنترل می‌شود. این سیستم در مقایسه با مدل‌های حیوانی، محیط داخلی بدن را به دلیل ساختار میکرومتری، امکان جریان مایعات و ایجاد تنش برشی پایدار، بهتر نمایش می‌دهد(۱۸۱). هم‌چنین این سیستم توانایی کشت دو یا چند رده سلولی انسانی را به‌صورت همزمان دارد، به‌همین دلیل می‌توان از آن برای مطالعه ارتباطات بین سلولی استفاده کرد. اتصالات سلولی در فرایندهای EMT و آنژیوژنز بسیار مهم هستند بنابراین این سیستم می‌تواند برای مطالعه متاستاز سرطان و برهمکنش بین سلول‌های توموری و سلول‌های هدف مانند سلول‌های ایمنی و سلول‌های استرومایی بسیار نقش مهمی داشته باشد(۱۸۲،۱۸۳). هم‌چنین سیستم‌های میکروسیالی در مطالعات توموری، آنالیز سلول، فیزیولوژی انسان و مطالعات غربالگری دارو نیز بسیار اهمیت دارند(۱۷۷،۱۸۴).

Song و همکاران سیستم میکروسیالی متشکل از دو لایه PDMS را برای مطالعه و مدل‌سازی برهمکنش بین سلول‌های سرطانی پستان MDA-MB-231 و اندوتلیوم عروقی طراحی کردند. با استفاده از این سیستم مشخص شد که برهمکنش کموکاین CXCL12 بر روی سلول‌های سرطانی پستان با گیرنده کموکاین CXCR4 بر روی سلول‌های اندوتلیال باعث تقویت چسبندگی سلول‌های سرطانی به اندوتلیوم عروقی می‌شوند(۱۸۵). Menon و همکاران دو رده سلولی استرومای مغز استخوان HS5 و سلول‌های سرطان کبد HuH7 را به‌صورت هم‌کشتی به منظور مطالعه‌ی برهمنکش سلول توموری و استروما بر روی سیستم میکروسیالی PDMS پوشیده شده با فیبرونکتین و ژلاتین کشت دادند. PDMS یک ماده با خاصیت آبگریزی زیاد بوده که به دلیل این ویژگی تمایل اتصال این سطوح به سلول‌های زنده پایین است. لایه‌ای از فیبرونکتین و ژلاتین به منظور افزایش امکان اتصال به سلول، به PDMS اضافه شده است. بعد از هم‌کشتی و امکان ارتباط فیزیکی بین این دو رده سلولی، سلول‌های سرطانی به سمت سلول‌های استرومایی مهاجرت می‌کنند. بعد از ایجاد برهمکنش، سلول‌های توموری رشد و تکثیر زیاد پیدا کرده و موجب مرگ و کاهش تعداد سلول‌های استرومایی می‌شوند(۱۸۶).

Cho و همکاران برای بررسی اثر سایتوکاین التهابی اینترلوکین6 (IL-6) بر روی سه رده سلول‌های سرطانی پستان MDA-MB-231، MCF-7 و SK-BR-3 از سیستم میکروسیال PDMS استفاده کردند. این سیستم میکروسیالی ساختار رگ لنفی-بافت-رگ خونی و فرآیند متاستاز را شبیه‌سازی می‌کند. نتایج نشان دادند سلول‌های سرطانی بعد از این‌که در معرض اینترلوکین۶ قرار گرفتند، دچار EMT شده و خواص تهاجمی بیش‌تری را نشان داده و باعث افزایش فرایند رگ‌زایی می‌شوند(۱۸۷).

Anguiano و همکاران یک سیستم میکروسیالی که از هیدروژل‌هایی حاوی کلاژن و ماتریژل بود را طراحی و برای مطالعه تهاجم سلول‌های سرطانی ریه H1299 تحت شرایط مختلف استفاده کردند. در این مطالعه فنوتیپ تهاجمی سلول‌های سرطانی ریه در بستر میکروسیال حاوی هیدروژل‌ها افزایش یافته است. استفاده از این ابزار اجازه‌ی مطالعه در مورد تهاجم سلول‌های سرطانی در ریز محیط‌های توموری مختلف و تعیین اثر داروهای ضد سرطانی را می‌دهد(۱۸۸). Bersini و همکاران با طراحی سیستم میکروسیالی از جنس PDMS، متاستاز سلول‌های سرطان پستان MDA-MB-231 را به استخوان بررسی کردند. در این مطالعه سلول‌های سرطانی پستان به کانال‌های پوشیده شده با سلول‌های اندوتلیالی وارد شد و میزان تهاجم سلول‌های سرطانی به نواحی حاوی ریز محیط مخصوص سلول‌های استخوانی که شامل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

ماتریکس کلاژنی و سلول‌های تمایز یافته استخوان بود، بررسی شد. نتایج با رنگ‌آمیزی Ki-67 نشان داد که میزان تکثیر و کلونیزه شدن سلول‌های سرطانی در این سیستم بسیار زیاد بوده است و چرخه سلولی بسیار فعال‌تری را دارا می‌باشند(۱۸۹). اندام تراشه‌ها (Organ-on-chip)، دستگاه‌های میکروسیالی هستند که همراه با سلول یا بافت زنده انسانی برای تولید دارو، مدل‌سازی بیماری‌ها و پزشکی شخصی استفاده می‌شوند. در هر اندام تراشه، کانال‌های میکروسیالی توخالی وجود دارند که در آن‌ها سلول‌های زنده انسانی با عروق مصنوعی در ارتباط هستند و در یک پلیمر انعطاف‌پذیر تعبیه شده اند(۱۹۰). اندام تراشه‌ها می‌توانند برمحدودیت‌های اسفروئیدها و مدل‌های ارگانوئیدی غلبه کنند زیرا این مدل‌ها ساختارهای اندام مانند دارند(۱۹۱). دو سیستم تراشه‌های کبدی و تراشه‌های قلبی در زمینه اندام تراشه‌ها بسیار مورد توجه است. تراشه کبدی نقش مهمی در بسیاری از جنبه‌های غربالگری دارو دارد(۱۹۲). وارد کردن بافت‌های سرطانی به درون سیستم‌های میکروفیلوئیدی سیستم شبیه‌سازی سرطان روی تراشه (Cancer-on-chip) را ایجاد می‌کند که می‌تواند باعث بازسازی مجدد TME، تسهیل کارایی داروها و درک بهتر رفتار سرطان در محیط in vivo شود(۱۹۳). در تحقیقات سرطان، مدل‌های اندام تراشه‌ها برای متاستاز سرطان به‌عنوان یک روش امیدبخش برای مطالعه سرطان می‌تواند استفاده شود(۱۹۴). به‌دلیل این که استخوان و ریه اندام هدف برای متاستاز هستند، مدل‌های (lung-on-chip) و (bone marrow-on-chip) برای بررسی تهاجم سلول‌های سرطانی به اندام‌های هدف متاستاز استفاده می‌شود(۱۹۵،۱۹۶). هم‌چنین از تراشه‌های میکروسیالی برای بررسی مراحل متاستاز سرطان مانند مرحله Intravasation، Extravasasion، رگ‌زایی و تهاجم سلولی استفاده می‌شود(۲۰۰-۱۹۷). در جدول شماره ۲ معایب و مزایای انواع مختلف داربست‌های مورد استفاده در کشت ۳ بعدی سلول‌های سرطانی، ذکر شده است.

بحث

سرطان هم‌چنان یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ و میر در جهان می‌باشد. به همین دلیل رویکردهای جدیدی برای درک بهتر بیولوژی سرطان و روش‌های درمانی جدید بوجود آمده‌اند. سرطان یک بیماری پیچیده است و درک نحوه برهمکنش سلول‌های توموری با یکدیگر و با سایر سلول‌های استرومایی می‌تواند به ایجاد روش‌های درمانی جدید در درمان سرطان کمک کند. علی‌رغم این که کشت دو بعدی سلول بسیار رایج می‌باشد، به دلیل محدودیت‌های این نوع کشت، امروزه مدل‌های سه بعدی برای کشت سلول در تحقیقات بیولوژی مانند مطالعات فیزیولوژی سلولی، بیان پروتئین‌ها و ژن‌ها، پزشکی بازساختی و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند. پیشرفت‌های اخیر در حوزه کشت سه بعدی سلول‌ها باعث درک بهتر ارتباط سلول‌های توموری با یکدیگر، ارتباط با سایر سلول‌ها و هم‌چنین ویژگی‌های ریز محیط

جدول شماره ۲: معایب و مزایای انواع مختلف کشت ۳ بعدی در تحقیقات سرطان

نوع کشت سه بعدی	محدودیت ها	مزایا	منابع
داربست رشته‌ای	عدم متابولیسم مناسب بعضی پلیمرها در بدن، امکان سمیت و ایمونوژن بودن بعضی پلیمرها، ماند گاری بالا در بدن و عدم تجزیه‌ی زودهنگام بعضی پلیمرها، عدم امکان اتصالات سلولی در بعضی پلیمرها، امکان ایجاد التهاب در بدن	فراوانی، قیمت ارزان، زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری بالا، سمیت کم	(۲۰۴-۲۰۱)
هیدروژل	نامشخص بودن نحوه آزادسازی و متابولیسم در بدن	توانایی جذب آب بالا، زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری بالا، ایجاد مقاومت مکانیکی، شباهت زیاد به محیط بدن به دلیل متخلخل بودن	(۲۰۵،۲۰۴)
هیدروژل های تزریقی	کارایی درمانی بیش‌تر در مراحل ابتدایی سرطان و عدم کارایی در مراحل	عدم ایجاد عوارض درمانی، بارگذاری بالای دارو در محل هدف، ورود راحت دارو، تزریق آسان به محل هدف، کنترل رهاسازی دارو به صورت پیوسته و طولانی مدت	(۲۰۷،۲۰۶)
چاپ سه بعدی	عدم شبیه‌سازی زیاد برهمکنش‌های سلولی، وجود استرس‌های گرمایی و مکانیکی در فرآیند چاپ زیستی	مشابهت زیاد با مدل in vivo، زیست سازگاری، توانایی مدل‌سازی ریز محیط توموری، عدم وجود خاصیت ایمونوژنسیته، قابل تغیر بودن	(۲۱۰-۲۰۸)
سیستم های میکروسیال	امکان وجود نشت جریان به بیرون از سیستم، فرآیند تولید سخت، زمان بر و گران	بالا بودن سرعت فرآیند، نیاز به مقدار کم نمونه، عدم سمیت سیستم، قابل تغیر بودن سیستم، شفاف بودن سیستم و امکان مشاهده ی فرآیند به‌صورت Real-time	(۲۱۱-۲۱۳،۱۷۹)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

توموری شده است. داربست‌های سه بعدی در دارورسانی داروهای ضدسرطانی، شناسایی بیومارکرهای سرطان در حوزه تحقیقات سرطان نیز استفاده می‌شود. داربست‌های پلیمری، هیدروژل‌ها و سیستم‌های میکروسیالی به دلیل فراهم‌کردن شرایطی مشابه شرایط in vivo و شبیه‌سازی ساختار ECM رویکرد مناسب و ایده‌آلی برای تحقیقات سرطان به شمار می‌آیند. استفاده از چاپگرهای سه بعدی و ادغام آن با کشت سه بعدی سلول، باعث پدید آمدن چاپ زیستی سه بعدی شده که امروزه برای تحقیقات در حوزه سرطان مورد استقبال واقع شده است. انواع کشت سلول سه بعدی به درک بهتری از سلول‌های بنیادی سرطان و سلول‌های گردشی سرطان منجر شده که از جنبه‌های مهم تحقیقات سرطان‌اند و باعث کشف درمان‌های نوین و کارآمد سرطان می‌شوند. یکی از اهداف مهم ایجاد مدل‌های سه بعدی داربست‌ها کمک به عدم عود سرطان بعد از شیمی درمانی و جراحی می‌باشد و انتظار می‌رود با تحقیقات بیش‌تر بتوان از بازگشت مجدد تومور جلوگیری کرد. شیمی درمانی در کنار از بین بردن سلول‌های سرطانی با انتشار دارو به صورت سراسری در بدن باعث ایجاد عوارض در سایر سلول‌های سالم می‌شود. از دیگر مزیت‌های وجود داربست‌ها، امکان انتقال هدفمند دارو به تومور و کمک به آزادسازی دارو به‌صورت پیوسته می‌باشد تا بتواند از عوارض جانبی ناخواسته جلوگیری شود و دوز داروی سمی نیز کاهش پیدا کند. خاصیت هتروژن تومور و تفاوت ریز محیط توموری در هر فرد با فرد دیگر موجب می‌شود پاسخ‌های درمانی به داروهای شیمی درمانی در فرد به فرد متغیر بوده که خود باعث تغییر کارایی دارو می‌شود. مدل توموروئید با امکان ایجاد استفاده از سلول‌های توموری خود بیمار و کشت آن در محیط مشابه با شرایط بدن و ایجاد تومور، امکان آزمایش داروهای مختلف و غربالگری دارو را می‌دهد تا به‌وسیله‌ی آن موثرترین دارو انتخاب و در فرایند درمان فرد استفاده شود و بهترین پاسخ درمانی گرفته شود. با وجود مزیت‌های کشت سلولی مبتنی بر داربست‌ها، از محدودیت‌های این روش‌ها می‌توان به گران بودن فرآیند تولید، یافتن روش و مواد مناسب برای سنتز داربست‌ها، توانایی این داربست‌ها در نشان دادن هتروژن بودن تومور، شبیه‌سازی کامل ریز محیط توموری و نشان دادن تغییرات ژنتیکی تومورها مانند جهش‌ها نام برد. با این وجود، مدل‌های کشت سلولی سه بعدی با فراهم کردن شرایط رشد مشابه ریز محیط توموری می‌توانند در درک مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در ایجاد و پیشرفت سرطان کمک کنند. در این مقاله مروری بر انواع داربست‌های سه بعدی در کشت سلول‌های سرطانی و مثل‌هایی از کاربرد آن‌ها، بررسی برهمکنش‌های سلولی در سلول‌های سرطانی و اثر داروهای مختلف بر رده‌های سلولی سرطانی مختلف تاکید شده است. با وجود محدودیت‌های کشت‌های سه بعدی، تحقیقات بیش‌تری برای از بین بردن این محدودیت‌ها و تلاش در جهت کارایی بیش‌تر این روش‌ها نیاز است.

References

1. Massumi M, Abasi M, Babaloo H, Terraf P, Safi M, Saeed M, et al. The effect of topography on differentiation fates of matrigel-coated mouse embryonic stem cells cultured on PLGA nanofibrous scaffolds. Tissue Eng Part A 2012; 18(5-6): 609-620.

2. Massumi M, Abasi M, Babaloo H, Terraf P, Safi M, Saeed M, et al. The effect of topography on differentiation fates of matrigel-coated mouse embryonic stem cells cultured on PLGA nanofibrous scaffolds. Tissue Eng Part A 2012; 18(5-6): 609-620.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

3. Kuriakose AE, Hu W, Nguyen KT, Menon JU. Scaffold-based lung tumor culture on porous PLGA microparticle substrates. PLoS One 2019; 14(5): e0217640.
4. Kuriakose AE, Hu W, Nguyen KT, Menon JU. Scaffold-based lung tumor culture on porous PLGA microparticle substrates. PLoS One 2019; 14(5): e0217640.
5. Seidi K, Jahanban-Esfahlan R, Abasi M, Abbasi MM. Anti tumoral properties of Punica granatum (Pomegranate) seed extract in different human cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17(3): 1119-1122.
6. Antoni D, Burckel H, Josset E, Noel G. Three-dimensional cell culture: a breakthrough in vivo. Int J Mol Sci 2015; 16(3): 5517-5527.
7. Abasi M, Bazi Z, Mohammadi-Yeganeh S, Soleimani M, Haghpanah V, Zargami N, et al. 7SK small nuclear RNA transcription level down-regulates in human tumors and stem cells. Med Oncol 2016; 33(11): 128.
8. Breslin S, O'Driscoll L. Three-dimensional cell culture: the missing link in drug discovery. Drug Discov Today 2013; 18(5-6): 240-249.
9. Jiang D, Yang Y, Yang X, Wang B, Fan W, Liu Y, et al. The application of elastin-like peptides in cancer, tissue engineering and ocular disease. OpenNano 2023; 9: 100113.
10. Suckow MA, Hiles MC. Use of Conditioned Extracellular Matrix as a Tissue-engineered Tumor Matrisome for Prostate Cancer and Melanoma Immunotherapy. Anticancer Res 2023; 43(1): 335-341.
11. Carvalho MR, Lima D, Reis RL, Correlo VM, Oliveira JM. Evaluating Biomaterial- and Microfluidic-Based 3D Tumor Models. Trends Biotechnol 2015; 33(11): 667-678.
12. Yamada KM, Cukierman E. Modeling Tissue Morphogenesis and Cancer in 3D. Cell 2007; 130(4): 601-610.
13. Zarebkohan A, Sheervalilou R, Ghods R, Kundu SC, Gholipourmalekabadi M. Chapter 14-3D scaffold materials for skin cancer modeling. In: Kundu SC, Reis RL, editors. Biomaterials for 3D Tumor Modeling. New York: Elsevier; 2020. p. 305-328.
14. Bokhari M, Carnachan RJ, Cameron NR, Przyborski SA. Culture of HepG2 liver cells on three dimensional polystyrene scaffolds enhances cell structure and function during toxicological challenge. J Anat 2007; 211(4): 567-576.
15. David L, Dulong V, Le Cerf D, Cazin L, Lamacz M, Vannier JP. Hyaluronan hydrogel: an appropriate three-dimensional model for evaluation of anticancer drug sensitivity. Acta Biomater 2008; 4(2): 256-363.
16. Langhans SA. Three-dimensional in vitro cell culture models in drug discovery and drug repositioning. Front Pharmacol 2018; 9: 6.
17. Beck JN, Singh A, Rothenberg AR, Elisseeff JH, Ewald AJ. The independent roles of mechanical, structural and adhesion characteristics of 3D hydrogels on the regulation of cancer invasion and dissemination. Biomaterials 2013; 34(37): 9486-9495.
18. Dhaliwal A. 3D Cell culture: a review. Mater Methods 2012; 2: 162.
19. Cushing MC, Anseth KS. Materials science. Hydroge cell cultures. Science 2007; 316(5828): 1133-1134.
20. Lv D, Hu Z, Lu L, Lu H, Xu X. Three-dimensional cell culture: A powerful tool in tumor research and drug discovery. Oncol Lett 2017; 14(6): 6999-7010.
21. Mitchell MJ, Jain RK, Langer R. Engineering and physical sciences in oncology: challenges and opportunities. Nature reviews Cancer 2017; 17(11): 659-675.
22. Holle AW, Young JL, Spatz JP. In vitro

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

cancer cell-ECM interactions inform in vivo cancer treatment. Adv Drug Deliv Rev 2016; 97: 270-279.

23. Keenan TM, Folch A. Biomolecular gradients in cell culture systems. Lab Chip 2008; 8(1): 34-57.
24. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 4. Cancer 2012; 118(20): 4914-4928.
25. Voskoglou-Nomikos T, Pater JL, Seymour L. Clinical predictive value of the in vitro cell line, human xenograft, and mouse allograft preclinical cancer models. Clin Cancer Res 2003; 9(11): 4227-4239.
26. Ji X, Lu H, Zhou Q, Luo K. LARP7 suppresses P-TEFb activity to inhibit breast cancer progression and metastasis. Elife 2014; 3: e02907.
27. Pampaloni F, Reynaud EG, Stelzer EH. The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8(10): 839-845.
28. Bazi Z, Bertacchi M, Abasi M, Mohammadi-Yeganeh S, Soleimani M, Wagner N, et al. Rn7SK small nuclear RNA is involved in neuronal differentiation. J Cell Biochem 2018; 119(4): 3174-3182.
29. Frieboes HB, Zheng X, Sun CH, Tromberg B, Gatenby R, Cristini V. An integrated computational/experimental model of tumor invasion. Cancer Res 2006; 66(3): 1597-1604.
30. Gilbert PM, Havenstrite KL, Magnusson KE, Sacco A, Leonardi NA, Kraft P, et al. Substrate elasticity regulates skeletal muscle stem cell self-renewal in culture. Science 2010; 329(5995): 1078-1081.
31. Lee J, Cuddihy MJ, Kotov NA. Three-dimensional cell culture matrices: state of the art. Tissue Eng Part B Rev 2008; 14(1): 61-86.
32. Cawkill D, Eaglestone SS. Evolution of cell-based reagent provision. Drug Discov Today 2007; 12(19-20): 820-825.
33. Hassell BA, Goyal G, Lee E, Sontheimer-Phelps A, Levy O, Chen CS, et al. Human organ chip models recapitulate orthotopic lung cancer growth, therapeutic responses, and tumor dormancy in vitro. Cell Rep 2017; 21(2): 508-516.
34. Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, et al. Comparison of 2D-and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. Oncol Rep 2015; 33(4): 1837-1843.
35. Ravi M, Paramesh V, Kaviya S, Anuradha E, Solomon FP. 3D cell culture systems: advantages and applications. J Cell Physiol 2015; 230(1): 16-26.
36. Souza AG, Silva IBB, Campos-Fernandez E, Barcelos LS, Souza JB, Marangoni K, et al. Comparative Assay of 2D and 3D Cell Culture Models: Proliferation, Gene Expression and Anticancer Drug Response. Curr Pharm Des 2018; 24(15): 1689-1694.
37. Costa EC, Moreira AF, de Melo-Diogo D, Gaspar VM, Carvalho MP, Correia IJ. 3D tumor spheroids: an overview on the tools and techniques used for their analysis. Biotechnol Adv 2016; 34(8): 1427-1441.
38. Rhodes NP, Srivastava JK, Smith RF, Longinotti C. Metabolic and histological analysis of mesenchymal stem cells grown in 3-D hyaluronan-based scaffolds. J Mater Sci Mater Med 2004; 15(4): 391-395.
39. Anders M, Hansen R, Ding RX, Rauen KA, Bissell MJ, Korn WM. Disruption of 3D tissue integrity facilitates adenovirus infection by deregulating the coxsackievirus and adenovirus receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(4): 1943-1948.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

40. Caliari SR, Burdick JA. A practical guide to hydrogels for cell culture. Nat Methods 2016; 13(5): 405-414.
41. Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 2014; 15(10): 647-664.
42. Sarkhosh-Inanlou R, Shafiei-Irannejad V, Azizi S, Jouyban A, Ezzati-Nazhad Dolatabadi J, Mobed A, et al. Applications of scaffold-based advanced materials in biomedical sensing. Trends Analyt Chem 2021; 143: 116342.
43. Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/ CD24- and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. Breast Cancer Research 2008; 10(1): R10.
44. Lantada AD, Sánchez MU, Fernández DF. In silico Tissue Engineering and Cancer Treatment Using Cellular Automata and Hybrid Cellular Automata-Finite Element Models. In Proceedings of the 16th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies; 2023 Feb 16-18; Portugal: 2023.
45. Xue J, Wu T, Dai Y, Xia Y. Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. Chem Rev 2019; 119(8): 5298-5415.
46. Huang L, Abdalla AME, Xiao L, Yang G. Biopolymer-Based Microcarriers for Three-Dimensional Cell Culture and Engineered Tissue Formation. Int J Mol Sci 2020; 21(5): 1895.
47. Pérez-Pedroza R, Ávila-Ramírez A, Khan Z, Moretti M, Hauser CAE. Supramolecular Biopolymers for Tissue Engineering. Adv Polym Technol 2021; 2021: 8815006.
48. Chen JL, Yin Z, Shen WL, Chen X, Heng BC, Zou XH, et al. Efficacy of hESC-MSCs in knitted silk-collagen scaffold for tendon tissue engineering and their roles. Biomaterials 2010; 31(36): 9438-9451.
49. Shen W, Chen X, Hu Y, Yin Z, Zhu T, Hu J, et al. Long-term effects of knitted silk-collagen sponge scaffold on anterior cruciate ligament reconstruction and osteoarthritis prevention. Biomaterials 2014; 35(28): 8154-8163.
50. De la Riva B, Nowak C, Sánchez E, Hernández A, Schulz-Siegmund M, Pec MK, et al. VEGF-controlled release within a bone defect from alginate/chitosan/PLA-H scaffolds. Eur J Pharm Biopharm 2009; 73(1): 50-58.
51. Kogan G, Soltés L, Stern R, Gemeiner P. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications. Biotechnol Lett 2007; 29(1): 17-25.
52. Jensen C, Teng Y. Is It Time to Start Transitioning From 2D to 3D Cell Culture? Front Mol Biosci 2020; 7(33).
53. Wen X, Saijilafu, Luo Z, Yang H, Wang W, Yang L. 6-Biomaterials and scaffolds for the treatment of spinal cord injury. In: Yang L, Bhaduri SB, Webster TJ, editors. Biomaterials in Translational Medicine. Cambridge: Academic Press; 2019. p. 117-139.
54. Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. Polymers (Basel) 2011; 3(3): 1377-1397.
55. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. Int J Mol Sci 2014; 15(3): 3640-3659.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

56. Zhao X, Shan P, Liu H, Li D, Cai P, Li Z, et al. Poly(ethylene glycol)s With a Single Cinnamaldehyde Acetal Unit for Fabricating Acid-Degradable Hydrogel. Front Chem 2020; 8: 839.
57. Archer E, Torretti M, Madbouly S. Biodegradable polycaprolactone (PCL) based polymer and composites. Physical Sciences Reviews 2021(000010151520200074).
58. Sharifi F, Jahangiri M, Ebrahimnejad P. Synthesis of novel polymeric nanoparticles (methoxy-polyethylene glycol-chitosan/ hyaluronic acid) containing 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin for colon cancer therapy: in vitro, ex vivo and in vivo investigation. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2021; 49(1): 367-380.
59. Asgarirad H, Ebrahimnejad P, Mahjoub MA, Jalalian M, Morad H, Ataee R, et al. A promising technology for wound healing; in-vitro and in-vivo evaluation of chitosan nano-biocomposite films containing gentamicin. J Microencapsul 2021; 38(2): 100-107.
60. Shoichet MS. Polymer Scaffolds for Biomaterials Applications. Macromolecules 2010; 43(2): 581-591.
61. Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. Int J Polym Sci 2011; 2011: 290602.
62. Rijal G, Bathula C, Li W. Application of Synthetic Polymeric Scaffolds in Breast Cancer 3D Tissue Cultures and Animal Tumor Models. Int J Biomater 2017; 2017: 8074890.
63. Zhan Q, Shen B, Deng X, Chen H, Jin J, Zhang X, et al. Drug-eluting scaffold to deliver chemotherapeutic medication for management of pancreatic cancer after surgery. Int J Nanomedicine 2013; 8: 2465-2472.
64. Rabie AMI, Ali ASM, Al-Zeer MA, Barhoum A, El-Hallouty S, Shousha WG, et al. Spontaneous Formation of 3D Breast Cancer Tissues on Electrospun Chitosan/Poly (ethylene oxide) Nanofibrous Scaffolds. ACS Omega 2022; 7(2): 2114-2126.
65. Malakpour Permlid A, Roci P, Fredlund E, Fält F, Önell E, Johansson F, et al. Unique animal friendly 3D culturing of human cancer and normal cells. Toxicol in Vitro 2019; 60: 51-60.
66. Dondajewska E, Juzwa W, Mackiewicz A, Dams-Kozlowska H. Heterotypic breast cancer model based on a silk fibroin scaffold to study the tumor microenvironment. Oncotarget 2017; 9(4): 4935-4950.
67. Polonio-Alcalá E, Rabionet M, Gallardo X, Angelats D, Ciurana J, Ruiz-Martínez S, et al. PLA Electrospun Scaffolds for Three-Dimensional Triple-Negative Breast Cancer Cell Culture. Polymers (Basel) 2019; 11(5): 916.
68. Jordahl JH, Solorio L, Sun H, Ramcharan S, Teeple CB, Haley HR, et al. 3D Jet Writing: Functional Microtissues Based on Tessellated Scaffold Architectures. Adv Mater 2018; 30(14): e1707196.
69. Jordahl S, Solorio L, Neale DB, McDermott S, Jordahl JH, Fox A, et al. Engineered Fibrillar Fibronectin Networks as Three-Dimensional Tissue Scaffolds. Adv Mater 2019; 31(46): e1904580.
70. Lu Y, Wan Y, Gan D, Zhang Q, Luo H, Deng X, et al. Enwrapping Polydopamine on Doxorubicin-Loaded Lamellar Hydroxyapatite/ Poly(lactic-co-glycolic acid) Composite Fibers for Inhibiting Bone Tumor Recurrence and Enhancing Bone Regeneration. ACS Appl Bio Mater 2021; 4(8): 6036-6045.
71. Zhu X, Yang Z, Gan D, Cui T, Luo H, Wan

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Y, et al. A doxorubicin and siRNA coloaded nanolamellar hydroxyapatite/PLGA electrospun scaffold as a safe antitumor drug delivery system. Appl Mater Today 2023; 31: 101759.

72. Phan-Lai V, Florczyk SJ, Kievit FM, Wang K, Gad E, Disis ML, et al. Three-dimensional scaffolds to evaluate tumor associated fibroblast-mediated suppression of breast tumor specific T cells. Biomacromolecules 2013; 14(5): 1330-1337.
73. Florczyk SJ, Kim DJ, Wood DL, Zhang M. Influence of processing parameters on pore structure of 3D porous chitosan-alginate polyelectrolyte complex scaffolds. J Biomed Mater Res A 2011; 98(4): 614-620.
74. Geetha Bai R, Muthoosamy K, Manickam S, Hilal-Alnaqbi A. Graphene-based 3D scaffolds in tissue engineering: fabrication, applications, and future scope in liver tissue engineering. Int J Nanomedicine 2019; 14: 5753-5783.
75. Hou Y, Wang W, Bártolo P. Novel Poly(ε-caprolactone)/Graphene Scaffolds for Bone Cancer Treatment and Bone Regeneration. 3D Print Addit Manuf 2020; 7(5): 222-229.
76. Feng S, Duan X, Lo P-K, Liu S, Liu X, Chen H, et al. Expansion of breast cancer stem cells with fibrous scaffolds. Integr Biol (Camb) 2013; 5(5): 768-777.
77. Tibbitt MW, Anseth KS. Hydrogels as extracellular matrix mimics for 3D cell culture. Biotechnol Bioeng 2009; 103(4): 655-663.
78. Ullah F, Othman MB, Javed F, Ahmad Z, Md Akil H. Classification, processing and application of hydrogels: A review. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2015; 57: 414-433.
79. Weber LM, He J, Bradley B, Haskins K, Anseth KS. PEG-based hydrogels as an in vitro encapsulation platform for testing controlled beta-cell microenvironments. Acta Biomater 2006; 2(1): 1-8.
80. Madduma-Bandarage USK, Madihally SV. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. J Appl Polym Sci 2021; 138(19): 50376.
81. Hughes CS, Postovit LM, Lajoie GA. Matrigel: a complex protein mixture required for optimal growth of cell culture. Proteomics 2010; 10(9): 1886-1890.
82. Glowacki J, Mizuno S. Collagen scaffolds for tissue engineering. Biopolymers: Original Research on Biomolecules 2008; 89(5): 338-344.
83. Pathak A, Kumar S. Biophysical regulation of tumor cell invasion: moving beyond matrix stiffness. Integr Biol (Camb) 2011; 3(4): 267-278.
84. Yang XB, Bhatnagar RS, Li S, Oreffo RO. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. Tissue Eng 2004; 10(7-8): 1148-1159.
85. Kutschka I, Chen IY, Kofidis T, Arai T, von Degenfeld G, Sheikh AY, et al. Collagen matrices enhance survival of transplanted cardiomyoblasts and contribute to functional improvement of ischemic rat hearts. Circulation 2006; 114(1 Suppl): I167-173.
86. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, Lightfoote MM. Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1β production. J Biomed Mater Res A 2014; 102(2): 305-314.
87. Kraehenbuehl TP, Zammaretti P, Van der Vlies AJ, Schoenmakers RG, Lutolf MP, Jaconi ME, et al. Three-dimensional extracellular matrix-directed cardioprogenitor differentiation: systematic modulation of a synthetic cell-responsive PEG-hydrogel. Biomaterials 2008; 29(18): 2757-2766.
88. Weber LM, Hayda KN, Haskins K, Anseth KS. The effects of cell–matrix interactions on

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

encapsulated β-cell function within hydrogels functionalized with matrix-derived adhesive peptides. Biomaterials 2007; 28(19): 3004-3011.

89. Zhu M, Wang Y, Ferracci G, Zheng J, Cho N-J, Lee BH. Gelatin methacryloyl and its hydrogels with an exceptional degree of controllability and batch-to-batch consistency. Sci Rep 2019; 9(1): 6863.
90. Liu T, Weng W, Zhang Y, Sun X, Yang H. Applications of Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels in Microfluidic Technique-Assisted Tissue Engineering. Molecules 2020; 25(22): 5305.
91. Worthington P, Pochan DJ, Langhans SA. Peptide Hydrogels-Versatile Matrices for 3D Cell Culture in Cancer Medicine. Front Oncol 2015; 5: 92.
92. Chittasupho C, Angklomklew J, Thongnopkoon T, Senavongse W. Biopolymer Hydrogel Scaffolds Containing Doxorubicin as A Localized Drug Delivery System for Inhibiting Lung Cancer Cell Proliferation. Polymers (Basel) 2021; 13(20): 3580.
93. Pal M, Chen H, Lee BH, Lee HJY, Yip YS, Tan SN, et al. Epithelial-mesenchymal transition of cancer cells using bioengineered hybrid scaffold composed of hydrogel/3D-fibrous framework. Sci Rep 2019; 9(1): 8997.
94. Liu M, Zhang X, Long C, Xu H, Cheng X, Chang J, et al. Collagen-based three-dimensional culture microenvironment promotes epithelial to mesenchymal transition and drug resistance of human ovarian cancer in vitro. RSC Adv 2018; 8(16): 8910-8919.
95. Pradhan S, Hassani I, Seeto WJ, Lipke EA. PEG-fibrinogen hydrogels for three-dimensional breast cancer cell culture. J Biomed Mater Res A 2017; 105(1): 236-252.
96. Livingston MK, Morgan MM, Daly WT, Murphy WL, Johnson BP, Beebe DJ, et al. Evaluation of PEG-based hydrogel influence on estrogen receptor driven responses in MCF7 breast cancer cells. ACS Biomater Sci Eng 2019; 5(11): 6089-6098.
97. Branco MC, Sigano DM, Schneider JP. Materials from peptide assembly: towards the treatment of cancer and transmittable disease. Curr Opin Chem Biol 2011; 15(3): 427-434.
98. Li J, Gao Y, Kuang Y, Shi J, Du X, Zhou J, et al. Dephosphorylation of D-peptide derivatives to form biofunctional, supramolecular nanofibers/hydrogels and their potential applications for intracellular imaging and intratumoral chemotherapy. J Am Chem Soc 2013; 135(26): 9907-9914.
99. Dalby MJ, Gadegaard N, Oreffo ROC. Harnessing nanotopography and integrin–matrix interactions to influence stem cell fate. Nat Mater 2014; 13(6): 558-569.
100. Santiago LY, Nowak RW, Peter Rubin J, Marra KG. Peptide-surface modification of poly (caprolactone) with laminin-derived sequences for adipose-derived stem cell applications. Biomaterials 2006; 27(15): 2962-2969.
101. Cambria E, Renggli K, Ahrens CC, Cook CD, Kroll C, Krueger AT, et al. Covalent Modification of Synthetic Hydrogels with Bioactive Proteins via Sortase-Mediated Ligation. Biomacromolecules 2015; 16(8): 2316-2326.
102. Yang Z, Zhao X. A 3D model of ovarian cancer cell lines on peptide nanofiber scaffold to explore the cell-scaffold interaction and chemotherapeutic resistance of anticancer drugs. Int J Nanomedicine 2011; 6: 303-310.
103. Kakinoki S, Nishioka S, Arichi Y, Yamaoka T. Stable and direct coating of fibronectin-derived Leu-Asp-Val peptide on ePTFE using one-pot tyrosine oxidation for endothelial cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

adhesion. Colloids and Surf B: Biointerfaces 2022; 216: 112576.

104. Zhao Z, Vizetto-Duarte C, Moay ZK, Setyawati MI, Rakshit M, Kathawala MH, et al. Composite Hydrogels in Three-Dimensional in vitro Models. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 611.
105. Boateng SY, Lateef SS, Mosley W, Hartman TJ, Hanley L, Russell B. RGD and YIGSR synthetic peptides facilitate cellular adhesion identical to that of laminin and fibronectin but alter the physiology of neonatal cardiac myocytes. Am J Physiol Cell Physiol 2005; 288(1): C30-38.
106. Zhang S, Gelain F, Zhao X. Designer self-assembling peptide nanofiber scaffolds for 3D tissue cell cultures. Semin Cancer Biol 2005; 15(5): 413-420.
107. Zhou M, Smith AM, Das AK, Hodson NW, Collins RF, Ulijn RV, et al. Self-assembled peptide-based hydrogels as scaffolds for anchorage-dependent cells. Biomaterials 2009; 30(13): 2523-2530.
108. Li X, Galliher-Beckley A, Huang H, Sun X, Shi J. Peptide nanofiber hydrogel adjuvanted live virus vaccine enhances cross-protective immunity to porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Vaccine 2013; 31(41): 4508-4515.
109. Song H, Cai G-h, Liang J, Ao D-s, Wang H, Yang Z-h. Three-dimensional culture and clinical drug responses of a highly metastatic human ovarian cancer HO-8910PM cells in nanofibrous microenvironments of three hydrogel biomaterials. Journal of Nanobiotechnology 2020; 18(1): 90.
110. Balion Z, Sipailaite E, Stasyte G, Vailionyte A, Mazetyte-Godiene A, Seskeviciute I, et al. Investigation of Cancer Cell Migration and Proliferation on Synthetic Extracellular Matrix Peptide Hydrogels. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 773.
111. Gu D, O'Connor AJ, G.H. Qiao G, Ladewig K. Hydrogels with smart systems for delivery of hydrophobic drugs. Expert Opin Drug Deliv 2017; 14(7): 879-895.
112. Castelletto V, Edwards-Gayle CJC, Greco F, Hamley IW, Seitsonen J, Ruokolainen J. Self-Assembly, Tunable Hydrogel Properties, and Selective Anti-Cancer Activity of a Carnosine-Derived Lipidated Peptide. ACS Appl Mater Interfaces 2019; 11(37): 33573-33580.
113. Gong C, Qi T, Wei X, Qu Y, Wu Q, Luo F, et al. Thermosensitive polymeric hydrogels as drug delivery systems. Curr Med Chem 2013; 20(1): 79-94.
114. Ebrahimnejad P, Sodagar Taleghani A, Asare-Addo K, Nokhodchi A. An updated review of folate-functionalized nanocarriers: A promising ligand in cancer. Drug Discov Today 2022; 27(2): 471-489.
115. Kim J, Choi Y, Kim DH, Yoon HY, Kim K. Injectable Hydrogel-Based Combination Cancer Immunotherapy for Overcoming Localized Therapeutic Efficacy. Pharmaceutics 2022; 14(9): 1908.
116. Wolinsky JB, Colson YL, Grinstaff MW. Local drug delivery strategies for cancer treatment: Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. J Control Release 2012; 159(1): 14-26.
117. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer 2008; 49(8): 1993-2007.
118. Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. Nat Rev Mater 2016; 1(12): 16071.
119. Pesoa JI, Rico MJ, Rozados VR, Scharovsky OG,Luna JA, Mengatto LN. Paclitaxel delivery

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

system based on poly (lactide-co-glycolide) microparticles and chitosan thermo-sensitive gel for mammary adenocarcinoma treatment. J Pharm Pharmacol 2018; 70(11): 1494-1502.

120. Kasiński A, Zielińska-Pisklak M, Oledzka E, Sobczak M. Smart Hydrogels-Synthetic Stimuli-Responsive Antitumor Drug Release Systems. Int J Nanomedicine 2020; 15: 4541-4572.
121. Ebrahimnejad P, Dinarvand R, Sajadi A, Jafari MR, Movaghari F, Atyabi F. Development and Validation of an Ion-pair HPLC Chromatography for Simultaneous Determination of Lactone and Carboxylate Forms of SN-38 in Nanoparticles. Journal of Food and Drug Analysis 2009; 17(4): 246-256.
122. Sheu M-T, Jhan H-J, Su C-Y, Chen L-C, Chang C-E, Liu D-Z, et al. Codelivery of doxorubicin-containing thermosensitive hydrogels incorporated with docetaxel-loaded mixed micelles enhances local cancer therapy. Colloids Surf B: Biointerfaces 2016; 143: 260-270.
123. Huang P, Song H, Zhang Y, Liu J, Zhang J, Wang W, et al. Bridging the gap between macroscale drug delivery systems and nanomedicines: a nanoparticle-assembled thermosensitive hydrogel for peritumoral chemotherapy. ACS Appl Mater Interfaces 2016; 8(43): 29323-29333.
124. Mohammady H, Dinarvand R, Esfandyari Manesh M, Ebrahimnejad P. Encapsulation of irinotecan in polymeric nanoparticles: Characterization, release kinetic and cytotoxicity evaluation. Nanomedicine J 2016; 3(3): 159-168 (Persian).
125. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. Science 2014; 345(6194): 1247125.
126. Kretzschmar K, Clevers H. Organoids: Modeling Development and the Stem Cell Niche in a Dish. Dev Cell 2016; 38(6): 590-600.
127. Xu H, Lyu X, Yi M, Zhao W, Song Y, Wu K. Organoid technology and applications in cancer research. J Hematol Oncology 2018; 11(1): 116.
128. Lancaster MA, Knoblich JA. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells. Nature Protoc 2014; 9(10): 2329-2340.
129. Kim M, Mun H, Sung CO, Cho EJ, Jeon H-J, Chun S-M, et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. Nat Commun 2019; 10(1): 3991.
130. Al Shihabi A, Davarifar A, Nguyen HTL, Tavanaie N, Nelson SD, Yanagawa J, et al. Personalized chordoma organoids for drug discovery studies. Sci Adv 2022; 8(7): eabl3674.
131. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. Nat Cell Biol 2016; 18(3): 246-254.
132. Liu F, Huang J, Ning B, Liu Z, Chen S, Zhao W. Drug Discovery via Human-Derived Stem Cell Organoids. Front Pharmacol 2016; 7: 334.
133. Xu X, Farach-Carson MC, Jia X. Three-dimensional in vitro tumor models for cancer research and drug evaluation. Biotechnol Adv 2014; 32(7): 1256-1268.
134. Stadler M, Walter S, Walzl A, Kramer N, Unger C, Scherzer M, et al. Increased complexity in carcinomas: Analyzing and modeling the interaction of human cancer

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

cells with their microenvironment. Semin Cancer Biol 2015; 35: 107-124.

135. Yokota E, Iwai M, Yukawa T, Yoshida M, Naomoto Y, Haisa M, et al. Clinical application of a lung cancer organoid (tumoroid) culture system. NPJ Precis Oncol 2021; 5(1): 29.
136. Yoon WH, Lee H-R, Kim S, Kim E, Ku JH, Shin K, et al. Use of inkjet-printed single cells to quantify intratumoral heterogeneity. Biofabrication 2020; 12(3): 035030.
137. Goldhammer N, Kim J, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW. Characterization of organoid cultured human breast cancer. Breast Cancer Res 2019; 21: 1-8.
138. Dekkers JF, van Vliet EJ, Sachs N, Rosenbluth JM, Kopper O, Rebel HG, et al. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids. Nat Protoc 2021; 16(4): 1936-1965.
139. Nuciforo S, Fofana I, Matter MS, Blumer T, Calabrese D, Boldanova T, et al. Organoid Models of Human Liver Cancers Derived from Tumor Needle Biopsies. Cell Rep 2018; 24(5): 1363-1376.
140. Drost J, Karthaus WR, Gao D, Driehuis E, Sawyers CL, Chen Y, et al. Organoid culture systems for prostate epithelial and cancer tissue. Nat Protoc 2016; 11(2): 347-358.
141. Zou J, Wang S, Chai N, Yue H, Ye P, Guo P, et al. Construction of gastric cancer patient-derived organoids and their utilization in a comparative study of clinically used paclitaxel nanoformulations. J Nanobiotechnology 2022; 20(1): 233.
142. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Nanki K, et al. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements during tumorigenesis. Cell Stem Cell 2016; 18(6): 827-838.
143. Kopper O, De Witte CJ, Lõhmussaar K, Valle-Inclan JE, Hami N, Kester L, et al. An organoid platform for ovarian cancer captures intra-and interpatient heterogeneity. Nat Med 2019; 25(5): 838-849.
144. Nanki Y, Chiyoda T, Hirasawa A, Ookubo A, Itoh M, Ueno M, et al. Patient-derived ovarian cancer organoids capture the genomic profiles of primary tumours applicable for drug sensitivity and resistance testing. Sci Rep 2020; 10(1): 12581.
145. Tanaka N, Osman AA, Takahashi Y, Lindemann A, Patel AA, Zhao M, et al. Head and neck cancer organoids established by modification of the CTOS method can be used to predict in vivo drug sensitivity. Oral Oncol 2018; 87: 49-57.
146. Tiriac H, Plenker D, Baker LA, Tuveson DA. Organoid models for translational pancreatic cancer research. Curr Opin Genet Dev 2019; 54: 7-11.
147. Schuth S, Le Blanc S, Krieger TG, Jabs J, Schenk M, Giese NA, et al. Patient-specific modeling of stroma-mediated chemoresistance of pancreatic cancer using a three-dimensional organoid-fibroblast co-culture system. J Exp Clin Cancer Res 2022; 41(1): 312.
148. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. Nat Rev Cancer 2018; 18(7): 407-418.
149. Xu H, Jiao D, Liu A, Wu K. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. J Hematol Oncol 2022; 15(1): 58.
150. Kazama A, Anraku T, Kuroki H, Shirono Y, Murata M, Bilim V, et al. Development of patient-derived tumor organoids and a drug testing model for renal cell carcinoma. Oncol Rep 2021; 46(4): 226.
151. Girard YK, Wang C, Ravi S, Howell MC, Mallela J, Alibrahim M, et al. A 3D fibrous

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

scaffold inducing tumoroids: a platform for anticancer drug development. PLoS One 2013; 8(10): e75345.

152. Fang J, Zhang Y, Yan S, Liu Z, He S, Cui L, et al. Poly (L-glutamic acid)/chitosan polyelectrolyte complex porous microspheres as cell microcarriers for cartilage regeneration. Acta Biomater 2014; 10(1): 276-288.
153. Leong W, Wang DA. Cell-laden Polymeric Microspheres for Biomedical Applications. Trends Biotechnol 2015; 33(11): 653-666.
154. Mukherjee PK, Harwansh RK, Bhattacharyya S. Chapter 10-Bioavailability of Herbal Products: Approach Toward Improved Pharmacokinetics. In: Mukherjee PK, editor. Evidence-Based Validation of Herbal Medicine. Boston: Elsevier; 2015. p. 217-245.
155. Gupta V, Khan Y, Berkland CJ, Laurencin CT, Detamore MS. Microsphere-Based Scaffolds in Regenerative Engineering. Annu Rev Biomed Eng 2017; 19(1): 135-161.
156. Choi SW, Zhang Y, Xia Y. Three-dimensional scaffolds for tissue engineering: the importance of uniformity in pore size and structure. Langmuir 2010; 26(24): 19001-19006.
157. Horning JL, Sahoo SK, Vijayaraghavalu S, Dimitrijevic S, Vasir JK, Jain TK, et al. 3-D tumor model for in vitro evaluation of anticancer drugs. Mol Pharm 2008; 5(5): 849-862.
158. Dhamecha D, Le D, Movsas R, Gonsalves A, Menon JU. Porous Polymeric Microspheres With Controllable Pore Diameters for Tissue Engineered Lung Tumor Model Development. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 799.
159. Fan R, Li X, Deng J, Gao X, Zhou L, Zheng Y, et al. Dual Drug Loaded Biodegradable Nanofibrous Microsphere for Improving Anti-Colon Cancer Activity. Sci Rep 2016; 6(1): 28373.
160. Smith TT, Moffett HF, Stephan SB, Opel CF, Dumigan AG, Jiang X, et al. Biopolymers codelivering engineered T cells and STING agonists can eliminate heterogeneous tumors. J Clin Invest 2017; 127(6): 2176-2191.
161. Do AV, Khorsand B, Geary SM, Salem AK. 3D printing of scaffolds for tissue regeneration applications. Adv Healthc Mater 2015; 4(12): 1742-1762.
162. Radhakrishnan J, Varadaraj S, Dash SK, Sharma A, Verma RS. Organotypic cancer tissue models for drug screening: 3D constructs, bioprinting and microfluidic chips. Drug Discov Today 2020; 25(5): 879-890.
163. Tiwari AP, Thorat ND, Pricl S, Patil RM, Rohiwal S, Townley H. Bioink: a 3D-bioprinting tool for anticancer drug discovery and cancer management. Drug Discov Today 2021; 26(7): 1574-1590.
164. Tetsuka H, Shin SR. Materials and technical innovations in 3D printing in biomedical applications. J Mater Chem B 2020; 8(15): 2930-2950.
165. Peng W, Unutmaz D, Ozbolat IT. Bioprinting towards Physiologically Relevant Tissue Models for Pharmaceutics. Trends Biotechnol 2016; 34(9): 722-732.
166. Wang X, Li X, Ding J, Long X, Zhang H, Zhang X, et al. 3D bioprinted glioma microenvironment for glioma vascularization. J Biomed Mater Res A 2021; 109(6): 915-925.
167. Groll J, Burdick JA, Cho DW, Derby B, Gelinsky M, Heilshorn SC, et al. A definition of bioinks and their distinction from biomaterial inks. Biofabrication 2018; 11(1): 013001.
168. Kim MJ, Chi BH, Yoo JJ, Ju YM, Whang YM, Chang IH. Structure establishment of three-dimensional (3D) cell culture printing model for bladder cancer. PLoS One 2019; 14(10): e0223689.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

169. Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Bioinks for 3D bioprinting: an overview. Biomater Sci 2018; 6(5): 915-946.
170. Gopinathan J, Noh I. Recent trends in bioinks for 3D printing. Biomater Res 2018; 22(1): 1-15.
171. Gebeyehu A, Surapaneni SK, Huang J, Mondal A, Wang VZ, Haruna NF, et al. Polysaccharide hydrogel based 3D printed tumor models for chemotherapeutic drug screening. Sci Rep 2021; 11(1): 372.
172. Ling K, Huang G, Liu J, Zhang X, Ma Y, Lu T, et al. Bioprinting-based high-throughput fabrication of three-dimensional MCF-7 human breast cancer cellular spheroids. Engineering 2015; 1(2): 269-274.
173. Leberfinger AN, Dinda S, Wu Y, Koduru SV, Ozbolat V, Ravnic DJ, et al. Bioprinting functional tissues. Acta Biomate 2019; 95: 32-49.
174. Xu F, Celli J, Rizvi I, Moon S, Hasan T, Demirci U. A three-dimensional in vitro ovarian cancer coculture model using a high-throughput cell patterning platform. Biotechnol J 2011; 6(2): 204-212.
175. Wu Y, Woodbine L, Carr AM. 3D Printed Calcium Phosphate Cement (CPC) Scaffolds for Anti-Cancer Drug Delivery. Pharmaceutics 2020; 12(11): 1077.
176. Ling K, Huang G, Liu J, Zhang X, Ma Y, Lu T, et al. Bioprinting-Based High-Throughput Fabrication of Three- Dimensional MCF-7 Human Breast Cancer Cellular Spheroids. Engineering 2015; 1(2): 269-274.
177. Wang X, Zhang X, Dai X, Wang X, Li X, Diao J, et al. Tumor-like Lung Cancer Model Based on 3D Bioprinting. 3 Biotech 2018; 8(12): 501.
178. Mondadori C, Crippa M, Moretti M, Candrian C, Lopa S, Arrigoni C. Advanced Microfluidic Models of Cancer and Immune Cell Extravasation: A Systematic Review of the Literature. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 907.
179. Sodagar Taleghani A, Ebrahimnejad P, Heydarinasab A, Akbarzadeh A. Adsorption and controlled release of iron-chelating drug from the amino-terminated PAMAM/ordered mesoporous silica hybrid materials. J Drug Deliv Sci Technol 2020; 56: 101579.
180. Jo B-H, Van Lerberghe LM, Motsegood KM, Beebe DJ. Three-dimensional micro-channel fabrication in polydimethylsiloxane (PDMS) elastomer. J Microelectromech Syst 2000; 9(1): 76-81.
181. Esch EW, Bahinski A, Huh D. Organs-on-chips at the frontiers of drug discovery. Nat Rev Drug Discov 2015; 14(4): 248-260.
182. Cho H-Y, Choi J-H, Kim K-J, Shin M, Choi J-W. Microfluidic System to Analyze the Effects of Interleukin 6 on Lymphatic Breast Cancer Metastasis. Front Bioeng Biotechnol 2021; 8: 611802.
183. Li W, Khan M, Mao S, Feng S, Lin J-M. Advances in tumor-endothelial cells co-culture and interaction on microfluidics. J Pharm Anal 2018; 8(4): 210-218.
184. Virumbrales-Muñoz M, Ayuso JM. From microfluidics to microphysiological systems: Past, present, and future. Organs-on-a-Chip 2022; 4: 100015.
185. Song JW, Cavnar SP, Walker AC, Luker KE, Gupta M, Tung Y-C, et al. Microfluidic endothelium for studying the intravascular adhesion of metastatic breast cancer cells. PLoS One 2009; 4(6):e5756 .
186. Menon NV, Chuah YJ, Cao B, Lim M, Kang

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

Y. A microfluidic co-culture system to monitor tumor-stromal interactions on a chip. Biomicrofluidics 2014; 8(6): 064118 .

187. Cho HY, Choi JH, Kim KJ, Shin M, Choi JW. Microfluidic System to Analyze the Effects of Interleukin 6 on Lymphatic Breast Cancer Metastasis. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 611802.
188. Anguiano M, Castilla C, Maška M, Ederra C, Peláez R, Morales X, et al. Characterization of three-dimensional cancer cell migration in mixed collagen-Matrigel scaffolds using microfluidics and image analysis. PLoS One 2017; 12(2): e0171417.
189. Bersini S, Jeon JS, Dubini G, Arrigoni C, Chung S, Charest JL, et al. A microfluidic 3D in vitro model for specificity of breast cancer metastasis to bone. Biomaterials 2014; 35(8): 2454-2461.
190. Yu F, Choudhury D. Microfluidic bioprinting for organ-on-a-chip models. Drug Discov Today 2019; 24(6): 1248-1257.
191. Vickerman V, Blundo J, Chung S, Kamm R. Design, fabrication and implementation of a novel multi-parameter control microfluidic platform for three-dimensional cell culture and real-time imaging. Lab Chip 2008; 8(9): 1468-1477.
192. Skardal A, Shupe T, Atala A. Organoid-on-a-chip and body-on-a-chip systems for drug screening and disease modeling. Drug Discov Today 2016; 21(9): 1399-1411.
193. Sun W, Luo Z, Lee J, Kim HJ, Lee K, Tebon P, et al. Organ-on-a-Chip for Cancer and Immune Organs Modeling. Adv Healthc Mater 2019; 8(4): e1801363.
194. Zhang B, Montgomery M, Chamberlain MD, Ogawa S, Korolj A, Pahnke A, et al. Biodegradable scaffold with built-in vasculature for organ-on-a-chip engineering and direct surgical anastomosis. Nat Mater 2016; 15(6): 669-678.
195. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. Science 2010; 328(5986): 1662-1668.
196. Torisawa YS, Spina CS, Mammoto T, Mammoto A, Weaver JC, Tat T, et al. Bone marrow-on-a-chip replicates hematopoietic niche physiology in vitro. Nat Methods 2014; 11(6): 663-669.
197. Zervantonakis IK, Hughes-Alford SK, Charest JL, Condeelis JS, Gertler FB, Kamm RD. Three-dimensional microfluidic model for tumor cell intravasation and endothelial barrier function. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(34): 13515-13520.
198. Jeon JS, Bersini S, Gilardi M, Dubini G, Charest JL, Moretti M, et al. Human 3D vascularized organotypic microfluidic assays to study breast cancer cell extravasation. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(1): 214-219.
199. Vickerman V, Kamm RD. Mechanism of a flow-gated angiogenesis switch: early signaling events at cell–matrix and cell–cell junctions. Integr Biol (Camb) 2012; 4(8): 863-874.
200. Sung KE, Yang N, Pehlke C, Keely PJ, Eliceiri KW, Friedl A, et al. Transition to invasion in breast cancer: a microfluidic in vitro model enables examination of spatial and temporal effects. Integr Biol (Camb) 2011; 3(4): 439-450.
201. Cipitria A, Skelton A, Dargaville T, Dalton P, Hutmacher D. Design, fabrication and characterization of PCL electrospun scaffolds—a review. J Mater Chem 2011; 21(26): 9419-9453.
202. Lasprilla AJ, Martinez GA, Lunelli BH, Jardini AL, Maciel Filho R. Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]

devices—A review. Biotechnol Adv 2012; 30(1): 321-328.

203. Cheng Z, Teoh S-H. Surface modification of ultra thin poly (ε-caprolactone) films using acrylic acid and collagen. Biomaterials 2004; 25(11): 1991-2001.
204. Stratton S, Shelke NB, Hoshino K, Rudraiah S, Kumbar SG. Bioactive polymeric scaffolds for tissue engineering. Bioact Mater 2016; 1(2): 93-108.
205. Ma J, Wang B, Shao H, Zhang S, Chen X, Li F, et al. Hydrogels for localized chemotherapy of liver cancer: a possible strategy for improved and safe liver cancer treatment. Drug Deliv 2022; 29(1): 1457-1476.
206. Singh A, Peppas NA. Hydrogels and scaffolds for immunomodulation. Adv Mater 2014; 26(38): 6530-6541.
207. Kim J, Choi Y, Yang S, Lee J, Choi J, Moon Y, et al. Sustained and Long-Term Release of Doxorubicin from PLGA Nanoparticles for Eliciting Anti-Tumor Immune Responses. Pharmaceutics 2022; 14(3): 474.
208. 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 Dis 2017; 4(4): 185-195.
209. Irvine SA, Venkatraman SS. Bioprinting and differentiation of stem cells. Molecules 2016; 21(9): 1188.
210. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. Nat Biotechnol 2014; 32(8): 773-785.
211. Fujii T. PDMS-based microfluidic devices for biomedical applications. Microelectron Eng 2002; 61: 907-914.
212. McDonald JC, Metallo SJ, Whitesides GM. Fabrication of a configurable, single-use microfluidic device. Anal Chem 2001; 73(23): 5645-6550.
213. Chen C, Mehl BT, Munshi AS, Townsend AD, Spence DM, Martin RS. 3D-printed Microfluidic Devices: Fabrication, Advantages and Limitations-a Mini Review. Anal Methods 2016; 8(31): 6005-6012.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-13]