



פרופ' סאמר סרוג'י

מספר קורס: 81409

English Course title:

**An Introduction to Tissue Regeneration and 3D Printing – Current
Laboratory and Clinical Trends**

Hebrew Course title:

מבוא להתחדשות רקמה והדפסת תלת מימד –
מגמות מעבדתיות וקליניות





מרץ 2021

מחלקה מרכזת: כירורגיה פה ולסתות – המרכז הרפואי לגליל, נהריה

מרכז הקורס: פרופסור סאמר סרוגיי, DMD, PhD

רכז אקדמי: ד"ר עידן רדנסקי, DMD, PhD

רקע – הנדסת רקמה

הנדסת רקמות כתחום מדעי החלה את דרכה בשנות ה-90 המוקדמות, כאשר המושג "הנדסת רקמה" הוגדר לראשונה על ידי פרופסור רוברט לאנגר מ-MIT, שנחשב אבי התחום. הנדסת רקמה היא תחום אינטרדיסציפלינארי המשלב תהליכים ביולוגיים ממדעי החיים והרפואה, יחד עם עקרונות הנדסיים מדויקים. מטרת העל של תחום זה היא ייצור אלטרנטיבות רקמתיות כתחליף לרקמות ואיברים שנפגעו ושאינם מתפקדים. חדשנות טכנולוגית המשולבת עם מתודולוגיות ביולוגיות מתקדמות מאפשרות לחוקרים בתחום הנדסת הרקמות לייצר משתלים רקמתיים מורכבים (complex tissue engineered constructs - TECs) המשלבים תאים וביוחומרים אינרטיים. משתלים מהונדסים על כלל רכיביהם מאיצים חדירה של רקמות ותאים, ומשמשים כתחליפי רקמה אופציונאליים וזמינים להשתלה. לכל אורך הדרך, התהליך העומד בבסיס הייצור של תחליפי רקמה מהונדסים הוא:

(1) הפקת תאים מהמטופל

(2) תרבית ומיון של התאים שהופקו מהמטופל במעבדה

(3) הטענת התאים אל המשתל התלת מימדי שיוצר במעבדה בשילוב פקטורים ואותות המאפשרים התבגרות של השתל במעבדה

(4) החדרת המשתל לפגם הרקמתי של המטופל.

הדפסת תלת מימד

שיטת ייצור שתלי רקמה מהונדסים שצוברת תאוצה ואהדה בקרב קלינאים וחוקרים, היא הדפסה תלת מימדית. היכולת ליצור שתל רקמתי במעבדה המשלב אנטומיה מורכבת, תאים מסוגים שונים וביוחומרים היא מלכתחילה משימה מאתגרת. בנוסף, היכולת לארגן את כלל המרכיבים הנ"ל למדורים שונים באופן תלת מימדי היא קריטית לתחום הנדסת הרקמות. הדפסת רקמות כקונספט, מתבססת על שיטות בסיסיות לייצור משתלים כמו גם על שיטות הדפסה תלת מימדיות שאינן מתחום מדעי החיים. אלו, מתכנסים כיום לתחום חדש המכונה "ביוהדפסה" (Bioprinting) שבו בניית רקמה, שכבה אחר שכבה, מתבצעת תוך שימוש בדיו ביולוגי הכולל גם תאים חיים. האתגר המרכזי כיום, הוא הדפסה תלת מימדית של משתל ביולוגי, תהליך אשר לוקח בחשבון אנטומיה מורכבת מחד, ושאינו פוגע בתאים ובחומרים ביולוגיים עדינים מאידך.

מטרות הקורס



- במסגרת הקורס, הסטודנט יחשף לעקרונות בסיסיים בהנדסת רקמות רלוונטיים לתחומי הכירורגיה, בדגש על התחדשות רקמה קשה, רקמה רכה, ווסקולקליזצית רקמות כאמצעי לאינטגרציית משתלים.
 - הסטודנט יכיר שיטות פבריקציה מסורתיות למשתלי רקמה מהונדסים, כמו גם שיטות תעשייתיות ומעבדתיות מתקדמות לייצור משתלים מהונדסים.
 - במסגרת הקורס נסקור שיטות הדפסה תלת מימדיות לייצור משתלים, כולל אלו המשמשים בקליניקה כיום.
-



צורת העברת הקורס

- הקורס יועבר בהרצאות פרונטליות, על ידי קלינאים וחוקרים מהמחלקה לכירורגיה פה ולסת, כמו גם נציגים מהתעשייה.
- במידת האפשר, הקורס יכלול תכנים שאינם פרונטליים בקבוצות קטנות, ובהם:
 - הכרה של מדפסות שונות לייצור תלת מימדי
 - ביקור במעבדת המחקר של המחלקה לכירורגיה פה ולסת והכרת התהליכים המובילים מהתכנון, הייצור ועד השתלת משתלים מהונדסים

דרישות מעבר הקורס

- נוכחות חובה בכל המפגשים (היעדרות על פי נהלי האוניברסיטה)

הגעה למרכז הרפואי לגליל לסיור - רשות



חומר הקריאה לקורס

רשימת ספרות (לא סופית):

נושא	ספרות
<ul style="list-style-type: none"> • הנדסת רקמות • תאים בשימוש למשתלים מהונדסים 	<ul style="list-style-type: none"> • Langer, R. & Vacanti, J. P. Tissue engineering. <i>Science (80-.).</i> 260, 920–926 (1993). • Pittenger, M. F. <i>et al.</i> Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. <i>Science (80-.).</i> 284, 143–147 (1999). • Zuk, P. A. <i>et al.</i> Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. in <i>Tissue Engineering</i> vol. 7 211–228 (Tissue Eng, 2001). • Ishizaka, R. <i>et al.</i> Stimulation of angiogenesis, neurogenesis and regeneration by side population cells from dental pulp. <i>Biomaterials</i> 34, 1888–1897 (2013). • Dupont, K. M. <i>et al.</i> Human stem cell delivery for treatment of large segmental bone defects. <i>Proc. Natl. Acad. Sci</i> 107, 3305–3310 (2010). • Harada, N. <i>et al.</i> Bone regeneration in a massive rat femur defect through endochondral ossification achieved with chondrogenically differentiated MSCs in a degradable scaffold. <i>Biomaterials</i> 35, 7800–7810 (2014). • McDermott, A. M. <i>et al.</i> Recapitulating bone development through engineered mesenchymal condensations and mechanical cues for tissue regeneration. <i>Sci. Transl. Med.</i> 11, (2019).
<ul style="list-style-type: none"> • ייצור ביוחומרים נפוצים למשתלים מהונדסים • ווסקולריזציה והזנת משתלי רקמה מהונדסים 	<ul style="list-style-type: none"> • Semenza, G. L. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: Mechanisms of blood vessel formation and remodeling. <i>Journal of Cellular Biochemistry</i> vol. 102 840–847 (2007). • Ott, H. C. <i>et al.</i> Perfusion-decellularized matrix: Using nature’s platform to engineer a bioartificial heart. <i>Nat. Med.</i> 14, 213–221 (2008). • Song, J. J. & Ott, H. C. Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. <i>Trends Mol. Med.</i> 17, 424–432 (2011). • Cheng, G. <i>et al.</i> Engineered blood vessel networks connect to host vasculature via wrapping-and-tapping anastomosis. <i>Blood</i> 118, 4740–4749 (2011).



<p>Mishra, R. <i>et al.</i> Effect of prevascularization on in~vivo vascularization of poly(propylene fumarate)/fibrin scaffolds. <i>Biomaterials</i> 77, (2016). •</p> <p>Bhumiratana, S. <i>et al.</i> Tissue-engineered autologous grafts for facial bone reconstruction. <i>Sci Transl Med</i> 8, 343ra83 (2016). •</p> <p>Sparks, D. S. <i>et al.</i> Convergence of Scaffold-Guided Bone Reconstruction and Surgical Vascularization Strategies—A Quest for Regenerative Matching Axial Vascularization. <i>Front. Bioeng. Biotechnol.</i> 7, 448 (2020). •</p> <p>Chen, D. <i>et al.</i> Tissue engineered autologous cartilage-bone grafts for temporomandibular joint regeneration. <i>Sci. Transl. Med.</i> 12, 6683 (2020). •</p> <p>Koons, G. L., Diba, M. & Mikos, A. G. Materials design for bone-tissue engineering. <i>Nature Reviews Materials</i> vol. 5 584–603 (2020). •</p>	
<p>Miller, J. S. <i>et al.</i> Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues. <i>Nat. Mater.</i> (2012) doi: 10.1038/NMAT3357. •</p> <p>Zhang, B. <i>et al.</i> Biodegradable scaffold with built-in vasculature for organ-on-a-chip engineering and direct surgical anastomosis. <i>Nat. Mater.</i> 15, 669–678 (2016). •</p> <p>Lee, A. <i>et al.</i> 3D bioprinting of collagen to rebuild components of the human heart. <i>Science (80-.).</i> 365, 482–487 (2019). •</p>	<p>ביוהדפסה</p>



תכנית הרצאות ושיעורים

- מוצעת על בסיס 6 מפגשים
- כל מפגש יכלול עד שני חלקים, כל חלק עד 45 דק

תקציר	כותרת	
<ul style="list-style-type: none"> • סקירה כללית והיסטורית על תחום הנדסת הרקמות • הצגת הפתרונות והפערים הקליניים הקיימים בתחומים שונים וכיצד הנדסת רקמות באה לגשר על הפער • הצגת תכנית הקורס והדרישות מהסטודנטים 	<p>הרצאת מבוא לקורס - מבוא להתחדשות רקמה והדפסת מימד - מגמות מעבדתיות וקליניות</p>	<p>מפגש 1 - חלק א'</p>
<ul style="list-style-type: none"> • הצגת תחומים קליניים מהם צמח הצורך בהנדסת רקמות ספיפיות (כירורגית שריר ושלד, כירורגיה פלסטית, קרדיולוגיה, סכרת ועוד) • הצגת שיטות עבודה בסיסיות בתחום תרביות תלת מימדיות • סקירת תהליך בסיס I: התא במשתל - הפקה, מיון ושימוש בשתל 	<p>מבוא להנדסת רקמות - ייצור שתלי רקמה מהונדסים</p>	<p>מפגש 1 - חלק ב'</p>
<ul style="list-style-type: none"> • סקירת תהליך בסיס II: הכנת הפיגום לשתל המהונדס - סוגי ביוחומרים ושיטות ייצור נפוצות • סקירת תהליך בסיס III: וסקולריזציה וכלי דם ככלי להאצת קליטת שתלים מהונדסים 	<p>מבוא להנדסת רקמות - ייצור שתלי רקמה מהונדסים - המשך</p>	<p>מפגש 2 -</p>
<ul style="list-style-type: none"> • הכרת ההתפתחויות בעולם הדפסת התלת מימד, תוכנות, מדפסות, שיטות הדפסה • הכרת שילוב מעבדת תלת מימד במסגרת בית חולים - Point of Care Concept • למידת תהליך של יצירת מודל אנטומי תלת מימדי • שילוב מודלים אנטומיים בהכנה לניתוחים, כיפוף פלטות, תרגול פרוצדורה כירורגית • Virtual surgical planning - שיטות ויישומים • Patient specific implants (PSI) - עקרונות וחומרים 	<p>יישומי טכנולוגיית תלת מימד בתחום הרפואה/הכירורגיה הקרניופציאלית</p>	<p>מפגש 3 -</p>



<ul style="list-style-type: none"> • הצגת עקרונות ההדפסת התלת מימדית במעבדה • הצגת שיטות חדשניות לייצור משתלי רקמה מהונדסים 	הדפסת רקמות תלת מימדית – סקירה	מפגש 4 –
<ul style="list-style-type: none"> • הכרת שיטות עבודה בהנדסת רקמות • הכרת כלי עבודה ומדפסות תלת מימד מעבדתיות 	מפגש מעבדתי וסיכום בקבוצות	מפגש 5 -
	יוגדר בהמשך	מפגש 6 -
		-

הפקולטה לרפואה
ע"ש עזריאלי
אוניברסיטת בר-אילן

