



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΤΡΑΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΛΚΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «Τρισδιάστατοι φυσικοί βιοσύνδεσμοι για αναγέννηση δέρματος και
επούλωση τραυμάτων»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

Αθανάσιος Αποστολός

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2022
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΤΡΑΥΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΛΚΗ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΦΡΟΝΤΙΔΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «Τρισδιάστατοι φυσικοί βιοσύνδεσμοι για αναγέννηση δέρματος και
επούλωση τραυμάτων»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

Αθανάσιος Αποστολός

Επιβλέπων καθηγητής

Γεώργιος Βασιλόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής

«Η έγκριση της Διπλωματικής Εργασίας από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δεν σημαίνει και αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα». Σχετικές διατάξεις του άρθρου 50 του Νόμου 1268/82.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Αθανάσιος Απόστολος του Γεωργίου με αριθμό μητρώου 19002 φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεραπεία και Φροντίδα Τραυμάτων και Ελκών» του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης οι οποίες πηγές από τις οποίες έκαναν χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένου και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι τον 1/20234και έπειτα από αίτησή μου στη βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο Δηλών



Τίτλος εργασίας: «Τρισδιάστατοι φυσικοί βιοσύνδεσμοι για αναγέννηση δέρματος και επούλωση τραυμάτων»

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Επιβλέπων

**Αναπληρωτής
Καθηγητής**

Βασιλόπουλος Γεώργιος

Μέλος

Καθηγήτρια

Κελέση Μάρθα

Μέλος

Καθηγήτρια

Φασόη Γεωργία

Αφιέρωση

Στους αδελφικούς φίλους Κωνσταντίνο Τριανταφύλλου, Νικόλαο Μαργαριτέλη και Ιωάννη Σκληβανίτη, για την υποστήριξη και την άοκνη συμπαράστασή τους.

Ευχαριστίες

Στην σύζυγο και στο υιό μου, Ιωάννα Τσιομπάνη και Γεώργιο Αποστολό.

Στον αναπληρωτή καθηγητή, Γεώργιο Βασιλόπουλο, για την υποστήριξη του στην συγγραφή της παρούσης διπλωματικής εργασίας.

Σε όλους τους καθηγητές του ΠΜΣ «Τραύματα και έλκη, θεραπεία και φροντίδα».

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα δερματικά τραύματα αποτελούν ζήτημα μείζονος σημασίας για τη δημόσια υγεία και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των ασθενών με οξεία και κυρίως χρόνια τραύματα όπως διαβητικά έλκη, δερματικά εγκαύματα, πληγές κατάκλισης, κυρίως στον ηλικιωμένο πληθυσμό, δημιουργεί τεράστια ατομική, κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνήσει την εφαρμογή της τεχνολογίας της τρισδιάστατης εκτύπωσης μέσω βιοσυνδέσμων στη διαδικασία αναγέννησης του δέρματος και στην επούλωση τραυμάτων.

Υλικό και μέθοδος: Πιλοτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες μελέτες, περιγραφικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, μελέτες κοόρτης και μια συστηματική ανασκόπηση αποτελούν το υλικό που χρησιμοποιήθηκε για τη συγγραφή της παρούσας μεταπτυχιακής μελέτης. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης ήταν η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η αναζήτηση των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη υλοποιήθηκε από 1 Οκτωβρίου 2021 μέχρι την 1 Φεβρουαρίου 2022, μέσω των μηχανών αναζήτησης Google Scholar, PubMed και Scopus, με τη βοήθεια των λέξεων κλειδιών: α) “3D Printing”, β) “bioprinting”, γ) “bioink”, δ) “Hydrogel”, ε) “Skin Tissue engineering”, στ) “skin generation”, ζ) “three-dimensional skin bioprinting”, η) “bioprinting methods”, θ) “3D bioprinters”, ι) “skin”, κ) “regenerative medicine”, λ) “skin injury”.

Αποτελέσματα: Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο και δεν έχει εφαρμοστεί σε κλινικά περιβάλλοντα σε ανθρώπους. Η καλύτερη μέθοδος βιοεκτύπωσης είναι η μέθοδος της εξώθησης, ενώ ο συνδυασμός βιοσυνδέσμων επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας, συγκριτικά με τη χρήση μεμονωμένων συνδέσμων, καθώς δημιουργεί τρισδιάστατες δομές δέρματος με βελτιωμένες ιδιότητες. Η τρισδιάστατη εκτύπωση μέσω βιοσυνδέσμων σε ζωικά μοντέλα και στο εργαστήριο συμβάλει στην επούλωση δερματικών τραυμάτων, στην αναγέννηση του πλακώδους επιθηλίου, στην επαναεπιθηλιοποίηση, στη δημιουργία νέων αγγείων, στη βελτίωση της αιμάτωσης της περιοχής του τραύματος, ενώ μειώνει τον χρόνο επούλωσης. Δεν βρέθηκαν αποτελέσματα αναφορικά με τη σύγκριση του κόστους θεραπείας, από τη χρήση δερματικών μοσχευμάτων και άλλων θεραπευτικών πρακτικών διαχείρισης των τραυμάτων.

Συμπεράσματα: Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα στη διαχείριση των οξέων και των χρόνιων τραυμάτων, προσφέροντας ουσιαστικές λύσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών και στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας. Η εφαρμογή τρισδιάστατων δομών δέρματος σε ζωικά μοντέλα ενισχύει την επούλωση δερματικών τραυμάτων και μειώνει τον χρόνο θεραπείας. Ωστόσο, βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Θα χρειαστεί περαιτέρω έρευνα για την κατασκευή τρισδιάστατων δομών που να παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά με το ανθρώπινο δέρμα, καθώς και αρκετά χρόνια εφαρμογής σε κλινικά περιβάλλοντα για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά της. Επιπλέον, θα χρειαστούν θεσμικές πρωτοβουλίες για την νομική κατοχύρωσή της ως μέθοδο θεραπείας, ενώ πρέπει να δοθούν κοινωνικά, επιστημονικά και θεσμικά αποδεκτές απαντήσεις, αναφορικά με την έγερση βιοηθικών ζητημάτων από την εφαρμογή της στους ανθρώπους.

Λέξεις κλειδιά: αναγέννηση δέρματος, βιοεκτύπωση, βιοσύνδεσμοι, δέρμα, επούλωση τραυμάτων, τρισδιάστατη εκτύπωση

ABSTRACT

Introduction: Skin injuries are a major issue for public health and healthcare systems worldwide. The ever-increasing number of patients with acute and mainly chronic injuries such as diabetic ulcers, skin burns, bed sores, especially in the elderly population, creates a huge individual, social and financial burden.

Aim: The aim of the present study was to investigate the application of 3D printing technology through bio-bonds, in the skin regeneration process and in wound healing.

Material and method: Pilot studies, randomized studies, descriptive bibliographic reviews, cohort studies and 1 systematic review are the sample material used to write the present MSc thesis. The method used to prepare the present study was the literature review. The search for the articles used in the study was carried out from October 1, 2021 to February 1, 2022, through the Google Scholar, PubMed and Scopus search engines, with the keywords: a) "3D Printing", b) "bioprinting", c) "bioink", d) "Hydrogel", e) "Skin Tissue engineering", f) "skin generation", g) "three-dimensional skin bioprinting", h) "bioprinting methods", i) "3D bioprinters", j) "skin", k) "regenerative medicine", l) "skin injury".

Results: 3D skin bioprinting is at the experimental stage and has not been applied in clinical settings in humans. The best bio-printing method is the extrusion method, while the combination of bio-bonds brings better treatment results, compared to the use of individual bonds, as it creates three-dimensional skin structures with improved properties. 3D printing through bioconnects in animal models and in the laboratory, contributes to the healing of skin wounds, to the regeneration of squamous epithelium, to re-epithelialization, to the creation of new vessels to improve the perfusion of the wound area, while it reduces the healing time. No results were found regarding the comparison of treatment costs from the use of skin grafts and other wound management therapies.

Conclusions: 3D bioprinting can change the data in the management of acute and chronic injuries, offering essential solutions to the health and quality of life of patients and the sustainability of health systems. The application of three-dimensional skin structures in animal models enhances the healing of skin wounds and reduces the healing time. However, it is still at the experimental stage. Further research will be needed to construct three-dimensional structures with similar characteristics to human skin, as well as several

years of application in clinical settings to determine its effectiveness. In addition, institutional initiatives will be needed for its legalization as a method of treatment, while socially, scientifically and institutionally acceptable answers must be given regarding the raising of bioethical issues from its application to humans.

Keywords: 3D printing, bioconnections, bioprinting, skin, skin regeneration, wound healing

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	i
ABSTRACT	iii
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	v
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	viii
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	ix
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	x
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	xi
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	4
2. Το ανθρώπινο δέρμα.....	4
2.1 Δομή του ανθρώπινου δέρματος.....	4
2.1.1 Λειτουργία του ανθρώπινου δέρματος.....	4
2.1.2 Η επιδερμίδα	5
2.1.3 Το χόριο.....	5
2.1.4 Το υπόδερμα.....	5
2.2 Τραύμα δέρματος.....	6
2.2.1 Εννοιολογικός προσδιορισμός τραύματος του δέρματος.....	6
2.2.2 Οξέα τραύματα δέρματος.....	7
2.2.3 Χρόνια τραύματα δέρματος	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	9
3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επούλωση των τραυμάτων του δέρματος	9
3.1 Σταδιοποίηση της επούλωσης τραυμάτων του δέρματος	9
3.2 Μέθοδοι επούλωσης τραυμάτων του δέρματος.....	10
3.3 Χρήση επιθεμάτων στην επούλωση τραυμάτων του δέρματος.....	10
3.4 Μεταμόσχευση δέρματος.....	11

3.5 Επιβάρυνση συστημάτων υγείας από τη διαχείριση των τραυμάτων του δέρματος.	13
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	17
4.1 Σκοπός της έρευνας	17
4.2 Κριτήρια Επιλογής.....	17
4.3 Κριτήρια Αποκλεισμού.....	17
4.4 Μεθοδολογία.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	20
5. Η 3D βιοεκτύπωση	20
5.1 Η τρισδιάστατη εκτύπωση στον τομέα της υγείας	20
5.1.1 Η τρισδιάστατη εκτύπωση	20
5.2 Η 3D βιοεκτύπωση	21
5.2.1 Τα βασικά χαρακτηριστικά της 3D βιοεκτύπωσης	21
5.2.2 Η 3D βιοεκτύπωση δέρματος.....	22
5.3 Μέθοδοι Βιοεκτύπωσης.....	24
5.3.1 Βιοεκτύπωση Inkjet.....	25
5.3.2 Εκτύπωση στερεολιθογραφίας.....	26
5.3.3 Εκτύπωση με υποβοήθηση λέιζερ.....	26
5.3.4 Εκτύπωση εξώθησης	27
5.3.5. Βιοεκτύπωση μικρορευστοποίησης	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	30
6. Φυσικοί βιοσύνδεσμοι για τη βιοεκτύπωση δέρματος.....	30
6.1 Εννοιολογικός προσδιορισμός φυσικών βιοσυνδέσμων.....	30
6.1.1 Το κολλαγόνο.....	31
6.1.2. Η ζελατίνη.....	31
6.1.3 Το άλας αλγινικού οξέος.....	32
6.1.4. Η χιτοζάνη.....	32

6.1.5 Το ινώδες.....	33
6.1.6 Το υαλουρονικό οξύ.....	33
6.2 Βασικές ιδιότητες βιοσυνδέσμων	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	36
7. Εφαρμογές βιοσυνδέσμων στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	40
8. Εφαρμογή της 3D βιοεκτύπωσης στην επούλωση τραυμάτων και ελκών του δέρματος: Ευκαιρίες και προκλήσεις	40
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	45
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Τύποι τραυμάτων	8
Πίνακας 2: Κόστος διαχείρισης των εγκαυμάτων σε χώρες υψηλού εισοδήματος	14
Πίνακας 3: Δυνατότητες 3D βιοεκτύπωσης	23
Πίνακας 4: Σύγκριση μεθόδων βιοεκτύπωσης	29
Πίνακας 5: Απαραίτητες ιδιότητες βιοσυνδέσμων για τη βιοεκτύπωση δέρματος	34
Πίνακας 6: Εφαρμογή βιοεκτυπωμένου δέρματος στην επούλωση τραυμάτων	39
Πίνακας 7: Τομείς εφαρμογής της 3D εκτύπωσης δέρματος μέσω βιοσυνδέσμων	41
Πίνακας 8: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της 3D βιοεκτύπωσης δέρματος	44

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας εύρεσης της βιβλιογραφίας.....	19
--	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Η ανατομία του ανθρώπινου δέρματος	4
Εικόνα 2: Τα στάδια της βιοεκτύπωσης	22

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
3D	Three dimensional
AM	Additive manufacturing
ASCs	Adipose-derived stem cells
CAD/CAM	Computer-aided design and manufacturing
CT	Computed tomography
DLP	Data loss prevention
ECM	Extracellular matrix
EPCs	Endothelial progenitor cells
FGF-2	Fibroblast growth factor 2
FTSGs	Full-Thickness Skin Grafts
LIFT	Laser-induced forward transfer
LM	Layered manufacturing
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NHS	National Health System
RP	Rapid prototyping
S-dECM	Skin-derived extracellular matrix
SFF	Solid free-form fabrication
SLA	Stereolithography
(SO ₃)(3DG-SF-SO ₃ - FGF)	Sulfonic acid group
STSGs	Split-Thickness Skin Grafts
UV-LED	Ultraviolet -Light Emitting Diodes

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το δέρμα είναι ο μεγαλύτερος ιστός του ανθρώπινου οργανισμού, προστατεύει τον οργανισμό από την είσοδο μικροβίων και λειτουργεί ως φυσικός για την ανοσοαπόκριση, την πρόληψη της απώλειας νερού και την απέκκριση αποβλήτων (Weilong et al., 2021). Ο τραυματισμός του δέρματος μπορεί να προκαλέσει μεγάλη απώλεια σωματικών υγρών ανισορροπία της οσμωτικής πίεσης, διαπύηση του τραύματος, σοκ και θάνατο (Vijayavenkataraman and Fuh, 2016).

Πέραν τούτου, η γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού και η αύξηση του επιπολασμού χρόνιων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, είναι οι κύριες αιτίες για την αύξηση του ποσοστού εμφάνισης τραυμάτων του δέρματος (Farahani et al., 2021). Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), περίπου 11 εκατομμύρια ασθενείς με δερματικά τραύματα παγκοσμίως, χρήζουν θεραπείας κάθε χρόνο. Από αυτούς, οι 300 χιλιάδες πεθαίνουν εξαιτίας της ανεπαρκούς φροντίδας ή της μη κατάλληλης θεραπείας (Weilong et al., 2021).

Επίσης, η επούλωση των τραυμάτων του δέρματος είναι μία σύνθετη και συχνά χρονοβόρα διαδικασία, η οποία προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις σε ατομικό, κοινωνικό, ψυχικό και κοινωνικό επίπεδο στους ασθενείς. Σε αρκετές δε περιπτώσεις, απαιτεί θεραπεία υψηλού κόστους με συνέπια την αύξηση των παγκόσμιων δαπανών υγείας. Προδήλως, η διαχείριση των τραυμάτων αποτελεί ένα ζήτημα μείζονος σημασίας για τους ασθενείς, τα υγειονομικά συστήματα και τους φορείς χάραξης πολιτικής υγείας, εξαιτίας των πολυεπίπεδων επιπτώσεών τους (Farahani et al., 2021).

Οι τρέχουσες θεραπείες επούλωσης των τραυμάτων αφορούν φαρμακευτικά σκευάσματα, επιθέματα στα οποία έχουν ενσωματωθεί ουσίες που αυξάνουν την αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη και επουλωτική τους δράση, συσκευές με αρνητική πίεση, χειρουργική αποκατάσταση της δερματικής βλάβης, μέσω της μεταμόσχευσης αυτόλογου ή αλλογενούς δέρματος. Ωστόσο, όλες αυτές οι θεραπείες παρουσιάζουν πλεονεκτήματα και εγγενείς αδυναμίες. Παρά τις πολυάριθμες διαθέσιμες θεραπείες, η τρέχουσα βέλτιστη πρακτική διαχείριση των τραυμάτων στοχεύει σχεδόν αποκλειστικά στην αντιμετώπιση των δευτερογενών αιτιών χρονιότητας με συνέπεια το 40% των χρόνιων τραυμάτων να επιμένουν για πολλούς μήνες ή χρόνια, παρά τα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται (Wilkinson and Hardman, 2020).

Ως εκ τούτου, οι ανεκπλήρωτες κλινικές ανάγκες για την αντιμετώπιση των τραυμάτων του δέρματος είναι μεγάλες, με συνέπεια να κρίνεται επιτακτικά αναγκαία η εύρεση νέων, οικονομικά και πρακτικά βιώσιμων θεραπειών (Wilkinson and Hardman, 2020). Επιπροσθέτως, κρίνεται αναγκαία η εύρεση νέων τεχνικών και μεθόδων για τη δημιουργία τεχνητών δομών, που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα του δέρματος, με εύκολο, γρήγορο, αποδοτικό και οικονομικό τρόπο. Στο πλαίσιο αυτό, η 3D βιοεκτύπωση αποτελεί μία αποτελεσματική, πολλά υποσχόμενη και καινοτόμο τεχνολογία (Weilong et al., 2021).

Η τεχνολογία της 3D βιοεκτύπωσης παρέχει μια εναλλακτική λύση για την κατασκευή δέρματος. Η τεχνολογία της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης χρησιμοποιεί υπολογιστή που μοντελοποιεί την υπό κατασκευή δομή και κατευθύνει έναν εκτυπωτή στη δημιουργία τρισδιάστατων δομών δέρματος, μέσω της εναπόθεσης λεπτών στρωμάτων βιοσυνδέσμων (Tan et al., 2020). Επιπλέον, η συγκεκριμένη μέθοδος παρέχει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης αυξητικών παραγόντων, καθώς και ουσιών με αντιμικροβιακή και μη δράση στις νέες δομές, με συνέπεια τη βελτίωση των ιδιοτήτων της τρισδιάστατης δομής (Beheshtizadeh et al., 2020) και της καλύτερης αποκατάστασης του τραυματισμένου ιστού (Derakhshanfar et al., 2018). Η επιτυχημένη εφαρμογή της αναδυόμενης αυτής τεχνολογίας σε άλλους τομείς στον χώρο της υγείας, οδήγησε πολλούς ερευνητές να εκφράσουν εκτιμήσεις, αναφορικά με την επιτυχή εφαρμογή της 3D βιοεκτύπωσης στη μηχανική των ιστών και στην επούλωση τραυμάτων, με πιο αποδοτικό και οικονομικό τρόπο από τις μέχρι πρότινος εφαρμοζόμενες θεραπευτικές πρακτικές (Weilong et al., 2021; Olejnik et al., 2022; Wang et al., 2022).

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή χωρίζεται σε κεφάλαια, για την καλύτερη ανάλυση και παρουσίαση του υπό μελέτη θέματος. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζεται μία θεωρητική προσέγγιση του θέματος και αναλύεται ο σκοπός, η σημαντικότητα, οι περιορισμοί και οι οριοθετήσεις της έρευνας, καθώς και περιεχόμενα του κάθε κεφαλαίου. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζεται η ανατομία του δέρματος. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επούλωση των τραυμάτων του δέρματος. Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζεται η μεθοδολογία της διατριβής. Στο πέμπτο κεφάλαιο αναλύονται βασικά στοιχεία της τρισδιάστατης εκτύπωσης, καθώς και οι κύριες μέθοδοι της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης για την παραγωγή δέρματος. Στο έκτο κεφάλαιο παρουσιάζονται και αναλύονται τα χαρακτηριστικά των σημαντικότερων βιοσυνδέσμων που χρησιμοποιούνται στη

τρισεδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος. Στο έβδομο κεφάλαιο παρουσιάζονται μελέτες, από την εφαρμογή της τρισεδιάστατης εκτύπωσης μέσω βιοσυνδέσμων ή ενώσεων αυτών, για την παραγωγή δέρματος, με στόχο την επούλωση τραυμάτων. Στο όγδοο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της τρισεδιάστατης βιοεκτύπωσης στην επούλωση τραυμάτων, καθώς και οι ευκαιρίες και οι προκλήσεις που απορρέουν από την εφαρμογή της. Στο τέλος της διατριβής υλοποιείται συζήτηση των σημαντικότερων ευρημάτων, παρατίθενται οι περιορισμοί και τα συμπεράσματα που προέκυψαν από την υλοποίηση της διατριβής. Τέλος παρατίθενται προτάσεις και συγκεντρωτικά, η βιβλιογραφία που ανασκοπήθηκε.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

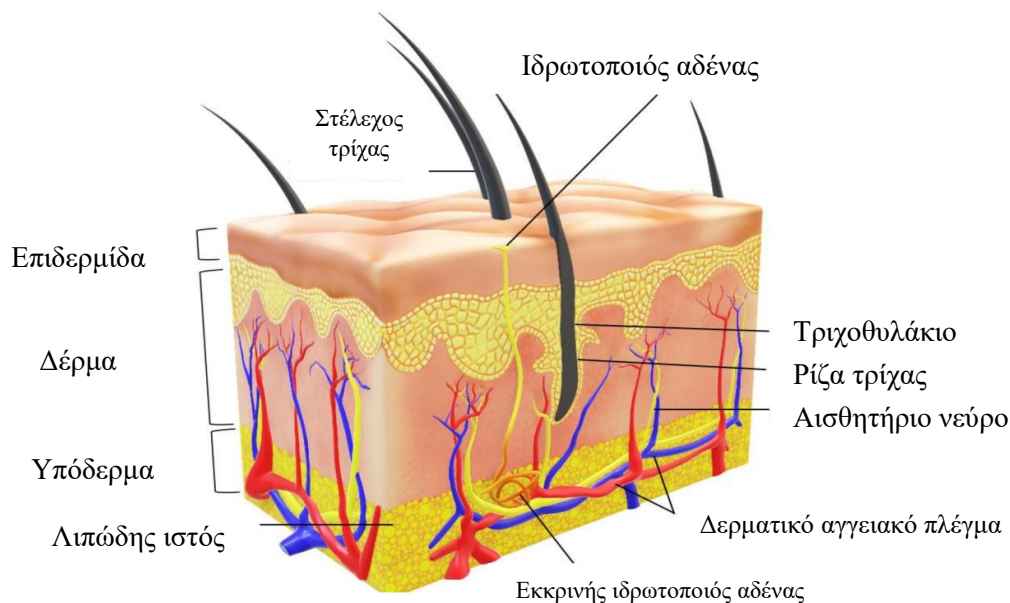
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2. Το ανθρώπινο δέρμα

2.1 Δομή του ανθρώπινου δέρματος

2.1.1 Λειτουργία του ανθρώπινου δέρματος

Το δέρμα αποτελεί τον μεγαλύτερο ιστό του ανθρώπινου οργανισμού καθώς αντιπροσωπεύει το 16% της συνολικής έκτασης του σώματος των ενηλίκων (Weng, et al., 2021), ενώ είναι υπεύθυνο για πολλές ζωτικές λειτουργίες του (Olejnik et al., 2022). Συγκεκριμένα, το δέρμα δεν επιτρέπει την απώλεια νερού από τον οργανισμό και είναι το κύριο θερμορυθμιστικό όργανό του (Tan et al., 2020). Το pH του είναι όξινο ώστε να προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό από την είσοδο μικροβίων και από την επίδραση εξωτερικών χημικών και βιολογικών παραγόντων. Ωστόσο μπορεί να μεταβληθεί έπειτα από τη μεγάλη έκθεση του οργανισμού σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ο ήλιος. Όταν για κάποιο λόγο το δέρμα τραυματιστεί, το pH του μετατρέπεται σε αλκαλικό εξαιτίας της απελευθέρωσης εξιδρώματος από τους ιστούς. Το ανθρώπινο δέρμα αποτελείται από τρία στρώματα: α) την επιδερμίδα, β) το χόριο και γ) το υπόδερμα τα οποία παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.



Εικόνα 1: Η ανατομία του ανθρώπινου δέρματος

Πηγή: Masri et al., 2022

2.1.2 Η επιδερμίδα

Η επιδερμίδα αποτελεί το λεπτό εξωτερικό στρώμα του δέρματος, το πάχος της εξαρτάται από την ηλικία και από την ικανότητά της να συγκρατεί νερό και είναι υπεύθυνη για την προστασία του σώματος. Για τον λόγο αυτό, διαθέτει έναν ανατομικό φραγμό που περιέχει κερατινοκύτταρα τα οποία σχηματίζουν το επιθήλιο, μία εσωτερική στιβάδα με κερατινοκύτταρα και την κεράτινη στιβάδα που διαχωρίζει την επιδερμίδα από το χόριο. Τα κερατινοκύτταρα πολλαπλασιάζονται συνεχώς για να ανανεώνουν την επιδερμίδα και να διασφαλίζουν την προστασία του οργανισμού (Tsegay et al., 2022).

2.1.3 Το χόριο

Το χόριο βρίσκεται κάτω από την επιδερμίδα και έχει πάχος 1–4 mm. Οι ινοβλάστες είναι τα σημαντικότερα κύτταρα του χορίου και του παρέχουν μηχανική αντοχή και ελαστικότητα (Tsegay et al., 2022). Το χόριο αποτελεί μία ένωση ινοβλαστών, ουδετερόφιλων κυττάρων, μαστοκυττάρων και δερματικών κυττάρων. Στο χόριο βρίσκεται η εξωκυτταρική μήτρα (ECM), που περιέχει κυρίως κολλαγόνο, το οποίο παράγεται από τους ινοβλάστες. Η διάταξη της κυτταρικής μήτρας στο χόριο διαμορφώνει την ανισόρροπη φύση του δέρματος, η οποία διασφαλίζει τη μηχανική αντοχή και την ελαστικότητά του (Pasierb et al., 2021). Επιπλέον το χόριο περιλαμβάνει διάφορες άλλες δομές, όπως τριχοθυλάκια, νευρικές απολήξεις, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες (Pereira et al., 2017), αίμα και λεμφικά αγγεία (Tsegay et al., 2022). Το χόριο αποτελείται από το θηλώδες και το δικτυωτό χόριο. Το θηλώδες είναι το ανώτερο στρώμα του χορίου και περιέχει τους συνδετικούς ιστούς και τα αιμοφόρα αγγεία που παρέχουν θρεπτικά συστατικά στην επιδερμίδα (Vig et al., 2017). Το δικτυωτό στρώμα βρίσκεται κάτω από το θηλώδες χόριο και αποτελείται από παχύ κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, που δίνουν στο δέρμα αντοχή και ελαστικότητα (Tsegay et al., 2022).

2.1.4 Το υπόδερμα

Το υπόδερμα συναντάται συνήθως βιβλιογραφικά ως υποδόριο και αποτελεί ένα στρώμα που βρίσκεται κάτω από το χόριο και αποτελείται κυρίως από λίπος και συνδετικό ιστό (Javaid and Haleem, 2021). Το υπόδερμα δεν επιτρέπει την απώλεια θερμότητας από το σώμα και με τον τρόπο αυτό παρέχει θερμική μόνωση στο δέρμα και στις σκελετικές

δομές (Pereira et al., 2017). Το πάχος του υποδόρματος ποικίλλει και εξαρτάται από την περιοχή του σώματος και από τον οργανισμό. Αρχικά, το υπόδερμα θεωρήθηκε ως ένας ιστός που λειτουργεί ως αποθήκη λίπους. Αργότερα οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το υπόδερμα εξυπηρετεί πολλές σημαντικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού όπως την παραγωγή ορμονών, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας και την προστασία του από επιβαρυντικούς παράγοντες και παθογόνα (Tsegay et al., 2022). Το χόριο, εκτός από τον ρόλο που επιτελεί στην προσαρμοστική και έμφυτη ανοσολογική άμυνα, είναι υπεύθυνο για τη μηχανική αντοχή και την ελαστικότητα του δέρματος (Olejnik et al., 2022; Tsegay et al., 2022).

Το δέρμα, εκτός από το την επιδερμίδα, το χόριο και το υπόδερμα αποτελείται και από άλλες δομές όπως αίμα, λεμφικά αγγεία, διάφορα είδη νευρικών απολήξεων, αποκρινείς και εκκρινείς ιδρωτοποιούς αδένες. Οι νευρικές απολήξεις είναι υπεύθυνες για μια από τις σημαντικότερες λειτουργίες του δέρματος, που είναι ο εντοπισμός ερεθισμάτων από το περιβάλλον, ενώ οι εκκρινείς αδένες και τα αιμοφόρα αγγεία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη θερμορύθμιση. Τέλος, το σμήγμα που παράγουν οι σμηγματογόνοι αδένες δημιουργεί ένα λιπιδικό φιλμ στην επιφάνεια της επιδερμίδας και ενισχύει τη λειτουργία του επιδερμικού φραγμού (Olejnik et al., 2022).

2.2 Τραύμα δέρματος

2.2.1 Εννοιολογικός προσδιορισμός τραύματος του δέρματος

Το τραύμα του δέρματος είναι μια παθολογική κατάσταση που προκαλείται από πολλές και διαφορετικές αιτίες όπως ασθένειες, τραυματισμοί, έκθεση σε θερμικούς και χημικούς παράγοντες, χειρουργικές επεμβάσεις. Με βάση την αιτία και τη διάρκεια επούλωσης, τα τραύματα ταξινομούνται σε οξέα και χρόνια. Τα χειρουργικής ή ατυχηματικής αιτιολογίας και από φυσικά ή χημικά αίτια, χαρακτηρίζονται ως οξέα τραύματα. Αξίζει δε να τονιστεί ότι τα τραύματα που προκαλούνται από ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αγγειακές παθήσεις, οι διάφοροι τύποι καρκίνων δεν επουλώνονται εύκολα. Η συγκεκριμένη κατηγορία τραυμάτων αποτελεί τα χρόνια τραύματα. Βάσει του μεγέθους, του βάθους και του επιπέδου της βλάβης στην επιδερμίδα και το χόριο, η διαδικασία επούλωσης διαφοροποιείται. Επίσης, η επούλωση των

τραυμάτων εξαρτάται και από άλλους παράγοντες όπως, η ηλικία, το φύλο, η διατροφή, η ανοσολογική απόκριση, το χρόνιο στρες, οι συννοσηρότητες (Tsegay et al., 2022).

2.2.2 Οξέα τραύματα δέρματος

Τα οξέα τραύματα αποτελούν τραύματα η επούλωση των οποίων διαρκεί 8 έως 12 εβδομάδες και συνοδεύονται από εκτεταμένο εξίδρωμα, βαριές λοιμώξεις, πόνο και νέκρωση ιστού (Chouhan et al., 2017). Τα οξέα τραύματα προκαλούνται κυρίως από μηχανικά αίτια όπως η τριβή μεταξύ του δέρματος και σκληρών επιφανειών, από αιχμηρά αντικείμενα, πυροβολισμούς και χειρουργικές τομές. Επιπλέον, η αιτιολογία τους συνδέεται με τραυματισμούς από χημικές ουσίες, εγκαύματα, επαφή του δέρματος με ακτινοβολία, διαβρωτικά χημικά, ηλεκτρισμό και από την έκθεση σε θερμικούς παράγοντες (Tsegay et al., 2022). Στα οξέα τραύματα παρουσιάζονται κοινά βακτήρια, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, κυτοκίνες και υψηλή μιτογονική δραστηριότητα (Hadian et al., 2019).

2.2.3 Χρόνια τραύματα δέρματος

Τα χρόνια τραύματα χρειάζονται περισσότερες από 12 εβδομάδες για να επουλωθούν. Οι κύριες αιτίες πρόκλησής τους είναι επαναλαμβανόμενες βλάβες των ιστών από χρόνιες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η εξασθενημένη αγγειογένεση και η κυτταρική νέκρωση. Επιπλέον, τα χρόνια τραύματα συνδέονται με λοιμώξεις και ανεπιτυχή πρωτογενή θεραπεία. Οι βακτηριακές λοιμώξεις, η εξασθενημένη λειτουργία του ανοσοποιητικού, η καρκινογένεση και οι σοβαρές χρόνιες παθήσεις, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων τραυμάτων (Laiwa et al., 2018). Τα χρόνια τραύματα παρουσιάζουν σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις, φλεγμονώδεις αντιδράσεις και μεγάλο αριθμό κυτοκινών (Morton and Phillips, 2016), επίμονα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), γηρασμένους ινοβλάστες, παρατεταμένη μόλυνση και δυσλειτουργικά και ανεπαρκή βλαστοκύτταρα. Τα χρόνια τραύματα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την αιτία πρόκλησής τους και χωρίζονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: α) έλκη πίεσης, β) διαβητικά έλκη, γ) φλεβικά έλκη και δ) αρτηριακά έλκη (Tsegay et al., 2022). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι διαφορετικοί τύποι τραύματος, βάσει της αιτίας που τα προκαλούν.

Πίνακας 1: Τύποι τραυμάτων

Τύποι δερματικών τραυμάτων	Αιτία πρόκλησης τραύματος
Τραύμα από τρώση	Προκαλείται από αιχμηρό ή μυτερό αντικείμενο. Διαπερνά το δέρμα και μπορεί να επηρεάσει τους μαλακούς ιστούς
Ανοικτό τραύμα	Το δέρμα σχίζεται ή αποκόπτεται. Οι σχισμές ποικίλουν σε μέγεθος, σχήμα, βάθος
Τραύμα πίεσης	Οι βλάβες προκαλούνται από μεγάλες περιόδους πίεσης σε ένα οστεώδες μέρος του σώματος. Το ισχίο και η φτέρνα είναι οι πιο κοινές αιτίες
Τραύμα τομής	Χειρουργική τομή ή σκόπιμη τομή στο δέρμα
Τραύμα τριβής	Προκαλείται από τριβή του δέρματος. Οι μικρές εκδορές επηρεάζουν μόνο το ανώτερο στρώμα του δέρματος. Οι βαθιές εκδορές επηρεάζουν τα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, τους ιστούς και είναι πιθανό να αφήσουν ουλή.
Θερμικό τραύμα	Προκαλείται από έκθεση σε υπερβολική ζέστη ή κρύο
Χημικό τραύμα	Προκαλείται από έκθεση σε ισχυρά οξέα ή βάσεις, όπως αυτά που περιέχονται σε προϊόντα καθαρισμού, χημικά πλυσίνας ή καθαριστικά αποχέτευσης

Πηγή: Dorishetty et al., 2020

Η επούλωση των τραυμάτων είναι μια πολύπλοκη και δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει την επιδιόρθωση των κυτταρικών δομών και των ιστών. Ο ρυθμός και η διαδικασία επούλωσης εξαρτώνται από την οξεία ή χρόνια κατάσταση του τραύματος και από σειρά πολλών άλλων παραγόντων. Στο πλαίσιο αυτό για την επούλωση των τραυμάτων, εφαρμόζονται πολλές και διαφορετικές θεραπείες, ενώ χρησιμοποιούνται διαφορετικά υλικά και φαρμακευτικά σκευάσματα (Tsegay et al., 2022).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3. Θεραπευτικές προσεγγίσεις για την επούλωση των τραυμάτων του δέρματος

3.1 Σταδιοποίηση της επούλωσης τραυμάτων του δέρματος

Η επούλωση των δερματικών τραυμάτων αποτελεί μία φυσιολογική και σύνθετη διαδικασία αποκατάστασης της ακεραιότητας και της λειτουργικότητας του δέρματος, μετά από βλάβες που προκλήθηκαν από διάφορες αιτίες όπως μολύνσεις, εγκαύματα, χειρουργικές επεμβάσεις κ.α. Η επιτυχής επούλωση του τραύματος επιτυγχάνεται μέσω της βέλτιστης εξέλιξης τεσσάρων χρονικά επικαλυπτόμενων σταδίων και συγκεκριμένα: α) της αιμόστασης, β) της φλεγμονής, γ) του πολλαπλασιασμού, δ) και της αναδιαμόρφωσης της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) (Tan et al., 2020).

Τα τέσσερα αυτά στάδια περιλαμβάνουν τη δράση διαφόρων τύπων κυττάρων, βιοενεργών παραγόντων του περιβάλλοντος του τραύματος και την αλληλεπίδραση διάφορων οργάνων του οργανισμού. Η επούλωση των τραυμάτων ξεκινά με τη διαδικασία της αιμόστασης και τη δημιουργία φλεγμονής στην πληγείσα περιοχή. Το στάδιο αυτό περιλαμβάνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ανοσοκυττάρων για τον έλεγχο της απώλειας του αίματος και την κάθαρση των παθογόνων. Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει τη δημιουργία κοκκιώδους ιστού (σχηματισμός προσωρινής κυτταρικής μήτρας), αγγειογένεση και επαναεπιθηλιοποίηση (σχηματισμός επιδερμικού στρώματος δέρματος). Οι συγκεκριμένες διεργασίες διευκολύνουν τη συρρίκνωση του τραύματος. Το τελικό στάδιο της επούλωσης περιλαμβάνει τη διαδικασία αναδιαμόρφωσης κατά την οποία, η μήτρα που σχηματίστηκε στο προηγούμενο στάδιο αλλάζει χαρακτηριστικά, διαφοροποιείται και αποκτά τα χαρακτηριστικά του δέρματος (Weilong et al., 2019).

Με τον τρόπο αυτό σχηματίζεται το νέο λειτουργικό δέρμα ή ένα ημιλειτουργικός ουλώδης ιστός που καλύπτει την επιφάνεια των τραυμάτων (Rodrigues et al., 2019). Στο σημείο αυτό αξίζει να τονιστεί ότι, η διαδικασία επούλωσης μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες σε όλα τα προαναφερθέντα στάδια, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις τραυμάτων μεγάλης έκτασης, όπου η φυσική επούλωση αντιμετωπίζει δυσκολίες, λόγω της αποτυχίας σχηματισμού μιας προσωρινής κυτταρικής μήτρας, συνεπεία της μαζικής απώλειας ή νέκρωσης του δερματικού ιστού (Weilong et al., 2019).

3.2 Μέθοδοι επούλωσης τραυμάτων του δέρματος

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των τραυμάτων αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία η οποία απαιτεί εξειδικευμένη γνώση και κατάλληλα υλικά. Για τον λόγο αυτό, η επιστημονική κοινότητα εφαρμόζει αρκετές και διαφορετικές θεραπευτικές και κλινικές προσεγγίσεις. Στο πλαίσιο αυτό, έχει υλοποιηθεί μεγάλος αριθμός προκλινικών και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλικών δοκιμών, τόσο για την ανεύρεση νέων μεθόδων και τεχνικών, όσο και για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων και θεραπευτικών προϊόντων επούλωσης και αναγέννησης του ανθρώπινου δέρματος. Οι πιο συνηθισμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις δίνουν έμφαση στη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων, αυτόλογων και μη μοσχευμάτων, επιδέσμων, επιδέσμων με άργυρο και επιδέσμων στους οποίους έχουν ενσωματωθεί φαρμακευτικοί και αναπλαστικοί παράγοντες. Τα συγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα χρησιμοποιούνται ευρύτατα, εξαιτίας της εύκολης χρήσης και της υψηλής αποτελεσματικότητας που προσφέρουν, μέσω της αντιφλεγμονώδη, κυτταροδιεγερτικής, αντιμικροβιακής και αναπλαστικής τους δράσης (Pereira et al., 2017).

3.3 Χρήση επιθέματων στην επούλωση τραυμάτων του δέρματος

Τα επιθέματα αποτελούν μία από τις πλέον συχνές επιλογές για την επούλωση τραυμάτων του δέρματος. Σήμερα, η χρήση του «παραδοσιακού» παθητικού επιθέματος που αποτελείται από λεπτές ίνες είναι περιορισμένη εξαιτίας των μειονεκτημάτων που παρουσιάζει. Ειδικότερα, η χρήση των «παραδοσιακών» επιθέματων περιορίζεται σε τραύματα που δεν εκκρίνουν υγρά, ενώ είναι αναγκαία η συχνή αλλαγή τους, για την αποφυγή λοιμώξεων στην περιοχή του τραύματος. Παράλληλα, οι επίδεσμοι αυτοί δεν συνεισφέρουν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της διαδικασίας επούλωσης. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται πλέον ευρύτατα αποστειρωμένα επιθέματα γάζας, που απορροφούν τα εκκρινόμενα από τα τραύματα υγρά, παρέχουν αποστειρωμένο περιβάλλον και επιταχύνουν τη διαδικασία επούλωσης (Farahani et al., 2021).

Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα δημιούργησε επιθέματα με νέες αντιμικροβιακές και αναπλαστικές ιδιότητες. Τα συγκεκριμένα επιθέματα είναι φτιαγμένα από φυσικά και συνθετικά πολυμερή όπως αφρό, μεμβράνες, υδρογέλη και υδροκολλοειδή (Zarrintaj et al., 2017). Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στον

τομέα των επιδέσμων που χρησιμοποιούνται στην επούλωση τραυμάτων επέτρεψαν τη δημιουργία μιας νέας κατηγορίας επιδέσμων. Πιο αναλυτικά, τα επιθέματα υδρογέλης βοηθούν στη διατήρηση της υγρασίας του τραύματος, ενισχύουν τη διαπερατότητα του οξυγόνου, απορροφούν το εξίδρωμα και προστατεύουν το τραύμα από εξωτερικά παθογόνα και μολύνσεις, που εμφανίζονται κατά τη διαδικασία της επούλωσης. Επιπλέον, στα επιθέματα υδρογέλης μπορούν να ενσωματωθούν βιοδείκτες ευαίσθητοι σε εξωτερικά ερεθίσματα, οι οποίοι την ίδια στιγμή έχουν την ικανότητα να απορροφούν μεγάλες ποσότητες νερού, καθώς περιέχουν υδρόφιλες ομάδες, όπως π.χ. NH_3 , $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONH}$, και $-\text{SO}_3\text{H}$. Επίσης, σε άλλες περιπτώσεις μπορούν να μεταφέρουν νερό στο σημείο του τραύματος, καθώς περιέχουν υγρασία, δεν κολλάνε πάνω στο τραύμα και μιμούνται τις λειτουργίες των ζωντανών ιστών. Ακόμα, διαθέτουν υψηλή απορροφητικότητα, επιτρέπουν τη μετάδοση αερίων και ιόντων στο σημείο του τραύματος, βοηθούν στη διακοπή της αιμορραγίας, στην ανακούφιση του πόνου, απορροφούν το εξίδρωμα, όταν απαιτείται διατηρούν το τραύμα υγρό και έχουν την ικανότητα να διαλύσουν τον νεκρωτικό ιστό και το ινώδες (Farahani et al., 2021).

Όλες αυτές οι ιδιότητες των επιθεμάτων υδρογέλης τα καθιστούν μία από τις καλύτερες επιλογές, για την επούλωση μεγάλης έκτασης τραυμάτων του δέρματος. Στο πλαίσιο αυτό, η επιστημονική κοινότητα εστίασε το ενδιαφέρον της στην ανακάλυψη συνθετικών και φυσικών υλικών για τη δημιουργία υδρογελών, με στόχο τη δημιουργία επιθεμάτων που θα αξιοποιηθούν στην επούλωση τραυμάτων του δέρματος (Farahani et al., 2021).

3.4 Μεταμόσχευση δέρματος

Τα επιθέματα επούλωσης των τραυμάτων και οι τεχνητές μήτρες που σχηματίζονται από δερματικά μοσχεύματα (Bhardwaj et al., 2017,) αποτελούν επιτυχημένες θεραπευτικές προσεγγίσεις, αλλά παρουσιάζουν περιορισμούς. Τα επιθέματα, εάν και έχουν τη δυνατότητα να απορροφούν το εξίδρωμα, να ενυδατώνουν ή να απορροφούν την υγρασία από την περιοχή του τραύματος και διαθέτουν αντιμικροβιακή δράση, εντούτοις δεν διαθέτουν δράση που να ενισχύει τις βιολογικές διεργασίες επούλωσης του ανθρώπινου οργανισμού (Weilong et al., 2021). Για τον λόγο αυτό, αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η μεταμόσχευση δέρματος με αυτόλογο ή

αλλογενές δέρμα, αποτελεί πιο αποτελεσματική επιλογή για την επούλωση τραυμάτων μεγάλου πάχους και έκτασης (Varkey et al., 2019).

Ειδικότερα, η μεταμόσχευση σε ασθενή με τραύμα, με αυτόλογα δερματικά μοσχεύματα που έχουν συλλεχθεί από μη τραυματισμένη θέση δότη, αποτελεί την καλύτερη επιλογή για την αποκατάσταση μεγάλου πάχους τραυμάτων όπως τα εγκαύματα. Τα μοσχεύματα διακρίνονται σε διαχωρισμένου πάχους (Ελεύθερα Μοσχεύματα Μερικού Πάχους) (Split Thickness Skin Graft) ή πλήρους πάχους (Full Thickness Skin Graft), ανάλογα με το μέγεθός τους. Τα STSG μοσχεύματα αποτελούνται κυρίως από την επιδερμίδα, ενώ τα FTSG από την επιδερμίδα και το χόριο. Αν και τα STSG παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με την αναγέννηση του δέρματος, συνήθως προτιμώνται τα FTSG για αισθητικούς λόγους (Varkey et al., 2019). Για μικρής έκτασης τραυματισμούς χρησιμοποιούνται τα STSG μοσχεύματα (Zuo et al., 2017). Τα λειτουργικά αποτελέσματα των μοσχευμάτων αυτών, συνδέονται με τη διαθεσιμότητα του δέρματος του δότη, ώστε να επιτευχθεί επαρκής αναδόμηση και να προληφθεί η δημιουργία εκτεταμένων ουλών. Οι συγκεκριμένοι μέθοδοι επούλωσης είναι αποτελεσματικοί, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις που δεν μπορεί να ληφθεί δέρμα από τον ασθενή, εξαιτίας της γενικευμένης έκτασης του τραύματος (σοβαρά εγκαύματα) (Varkey et al., 2019). Επίσης, η συνεχής λήψη δέρματος από μία περιοχή μπορεί να οδηγήσει σε ουλές (Dai et al., 2018; Wang et al., 2018). Τέλος, η μεταμόσχευση αυτόλογου δέρματος είναι επώδυνη για τον ασθενή (Varkey et al., 2019).

Μία άλλη μέθοδος μεταμόσχευσης είναι η μεταμόσχευση αλλογενών μοσχευμάτων από μη γενετικά πανομοιότυπα άτομα, ή λήψη δέρματος από κλινικά νεκρούς ασθενείς. Όμως, η εφαρμογή των συγκεκριμένων προσεγγίσεων σε τραύματα μεγάλης έκτασης όπως τα ολικού πάχους εγκαύματα, προσφέρουν μόνο προσωρινές λύσεις. Επίσης ελλοχεύει ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος εξαιτίας της δράσης αντιγόνων που υπάρχουν στον ιστό του δότη (Varkey et al., 2019). Ως εκ τούτου, επί του παρόντος, η μεταμόσχευση δέρματος μεγάλης έκτασης και πάχους, παρουσιάζει πολλά μειονεκτήματα όπως, η μεγάλη ταλαιπωρία των ασθενών, ο περιορισμένος αριθμός δοτών, το περιορισμένο αυτόλογο δέρμα, η ανοσοαπόρριψη των μοσχευμάτων (Haflah et al., 2018), η δημιουργία ουλής και το υψηλό κόστος θεραπείας (He et al., 2018). (Varkey et al., 2019).

Οι εξελίξεις αυτές αποτέλεσαν εφελτήριο για την υλοποίηση μελετών με στόχο τη δημιουργία υποκατάστατων δέρματος από ιστούς. Συγκεκριμένα, οι δομές αυτές

αποτελούνται από αλλογενή κύτταρα που παρέχουν προσωρινή προστασία στα τραύματα. Ακόμα αποτελούνται από αυτόλογα κερατινοκύτταρα και δερματικούς ινοβλάστες της επιδερμίδας, που εφαρμόζονται στα τραύματα με η μορφή σπρέι κυττάρων ή με τη μορφή οστικών δομών και διευκολύνουν την επούλωσή τους. Τα πιο γνωστά υποκατάστατα δέρματος είναι το Integra®, Biobrane®, Dermagraft® και Apligraf®, χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική με ή χωρίς συμπλήρωμα αυτόλογων δερματικών μοσχευμάτων STSGs (Wang et al., 2018) με αρκετά καλά αποτελέσματα, κυρίως σε εγκαύματα μεγάλου πάχους (Varkey et al., 2019). Ωστόσο, τα περισσότερα από τα υποκατάστατα του δέρματος είναι βιοσυνθετικά. Εάν και τα κλινικά αποτελέσματα από τη χρήση τους είναι ενθαρρυντικά, εντούτοις η ευρεία χρήση τους παρουσιάζει σειρά προκλήσεων. Συγκεκριμένα, τα περισσότερα από αυτά αποτελούνται από αλλογενές δέρμα που μπορεί να είναι ανοσογόνο και να περιέχει κυτταρικά υπολείμματα τα οποία είναι πιθανό να προκαλέσουν απόρριψη του μοσχεύματος. Επίσης, είναι πιθανή η μετάδοση μικροβίων και ασθενειών στον λήπτη, ενώ η δομή του ανθρώπινου δέρματος είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη και είναι δύσκολο να αντικατασταθεί επαρκώς από τα βιοσυνθετικά υποκατάστατα. Τέλος, σημαντικό μειονέκτημά τους είναι ότι δεν περιλαμβάνουν τρίχες και χρωστική ουσία που είναι σημαντικοί παράγοντες για τη φυσιολογική λειτουργία του ανθρώπινου δέρματος (Varkey et al., 2019).

3.5 Επιβάρυνση συστημάτων υγείας από τη διαχείριση των τραυμάτων του δέρματος

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού και αύξηση της δυναμικής και των επιπτώσεων διάφορων παθήσεων στην υγεία των ανθρώπων.. Στο πλαίσιο αυτό, παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού των χρόνιων τραυμάτων με το κόστος για τα υγειονομικά συστήματα να αυξάνεται ραγδαία (Farahani et al., 2021). Σύμφωνα με τους Powers και συν (2016) και βάσει στοιχείων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH), το ετήσιο κόστος διαχείρισης των χρόνιων τραυμάτων μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) ανέρχεται σε 20 δισεκατομμύρια δολάρια, με τα εγκαύματα να αποτελούν μεγάλο ποσοστό των συγκεκριμένων δαπανών υγείας (Xe et al., 2018).

Εκτός από αυτό, κάθε χρόνο οι ασθενείς, οι υγειονομικοί πάροχοι και οι εθνικοί προϋπολογισμοί δαπανούν μεγάλα ποσά για τη θεραπεία των οξέων και κυρίως των

χρόνιων τραυμάτων του δέρματος. Επιπλέον, οι ασθενείς με εκτεταμένα και χρόνια τραύματα αντιμετωπίζουν πολλά σωματικά, ψυχικής φύσεως και οικονομικά προβλήματα, συνεπεία των προβλημάτων και των περιορισμών που δημιουργεί στην καθημερινότητά τους η διαχείριση των τραυμάτων. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να ανακαλυφθούν νέες καινοτόμες τεχνικές, μέθοδοι και υλικά για τη διαχείριση των τραυμάτων του δέρματος, ώστε να μειωθούν οι πολυεπίπεδες συνέπειες που προκαλούν σε ατομικό, συλλογικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο (He et al., 2018). Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται αναλυτικά το ετήσιο κόστος διαχείρισης των εγκαυμάτων σε οικονομικά αναπτυγμένες χώρες.

Πίνακας 2: Κόστος διαχείρισης των εγκαυμάτων σε χώρες υψηλού εισοδήματος

	Μέσος όρος	Εύρος	Μέση τιμή
Κόστος ανά ημέρα κέντρου εγκαυμάτων	2705	111-11.607	2060
Κόστος ανά κέντρο εγκαυμάτων ΜΕΘ ημέρα	3164	1590-4657	2969
Κόστος ανά γενική ημέρα νοσοκομείου	1959	585-4314	1468
Κόστος ανά γενική ημέρα ΜΕΘ Συνολικό	4356	4356	4356
Κόστος υγειονομικής περίθαλψης	88,218	704-717,306	44,024
Θερμικό	87.140	50.508-109.469	94,291
Έγκαυμα	33.960	15,882-32.526	33,981
Ηλεκτρικό	55,281	26.076-70.311	69,457
Κόστος ανά 1% TBSA	4159	162-20,663	2633

* Όλα τα αριθμητικά δεδομένα είναι σε δολάρια ΗΠΑ

Πηγή: He et al., 2018

Στο ίδιο μήκος κύματος, οι Guest και συν (2020) σε μελέτη τους στο Ηνωμένο Βασίλειο, διερεύνησαν την εξέλιξη του επιπολασμού των οξέων και των χρόνιων τραυμάτων την περίοδο 2012/2013 με 2017/2018, καθώς και το κόστος θεραπείας τους στην κοινότητα και στις δομές της δευτεροβάθμιας φροντίδας. Στο δείγμα της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 3000 ασθενείς με οξέα τραύματα (απόστημα, έγκαυμα, ανοιχτό τραύμα, μη επουλωμένο χειρουργικό τραύμα) και χρόνια τραύματα (έλκος διαβητικού ποδιού, αρτηριακό έλκος ποδιού, μικτό έλκος ποδιού, φλεβικό έλκος ποδιού, μη καθορισμένο έλκος ποδιού, έλκος πίεσης). Αξίζει να επισημανθεί ότι στο δείγμα της μελέτης δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και το τραύμα τους δεν είχε επουλωθεί σε διάστημα μικρότερο των 30 ημερών.

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το συνολικό ετήσιο κόστος του Εθνικού Συστήματος Υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (NHS) την περίοδο 2017-2018, για τη διαχείριση 3,8 εκατομμυρίων ασθενών με τραύμα, υπολογίστηκε σε περίπου 8,3 δισεκατομμύρια. Το 29% των συνολικών δαπανών υγείας αντιπροσώπευε τις επισκέψεις του νοσηλευτικού προσωπικού στις οικείες των ασθενών για τη φροντίδα των τραυμάτων. Επιπλέον, το 18% του συνολικού κόστους, αντιπροσώπευε τις επισκέψεις των ασθενών στους Γενικούς γιατρούς για την παρακολούθηση της εξέλιξης της θεραπείας. Το 17% του συνολικού κόστους συνδέονταν με τις επισκέψεις άλλων επαγγελματιών υγείας στις οικείες των ασθενών για την παροχή φροντίδας, το 7% αφορούσε τις επισκέψεις βοηθών νοσηλευτών και το 6% συνδέονταν με τα φαρμακευτικά σκευάσματα και τα διάφορα προϊόντα φροντίδας (Guest et al., 2020).

Επιπλέον, η χρήση πόρων που σχετίζεται με τη διαχείριση των μη επουλωμένων τραυμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη, συγκριτικά με τους πόρους που διατέθηκαν για τη φροντίδα των επουλωμένων τραυμάτων. Συγκεκριμένα, την περίοδο 2017-2018 επουλώθηκε το 70% των συνολικών τραυμάτων και το κόστος διαχείρισής τους αντιπροσώπευε το 30% των συνολικών δαπανών υγείας (2,7 δισεκατομμύρια λίρες Αγγλίας). Από την άλλη πλευρά, το κόστος διαχείρισης των τραυμάτων που δεν επουλώθηκαν και τα οποία αντιπροσώπευαν το 30% των συνολικών τραυμάτων, διαμορφώθηκε στα 5,6 δισεκατομμύρια λίρες Αγγλίας. Το συγκεκριμένο κόστος αντιπροσώπευε το 70% περίπου των συνολικών δαπανών υγείας. Επίσης, από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε ότι το κόστος ανά επουλωμένο τραύμα κυμαινόταν από 358 έως 4684 λίρες Αγγλίας ανά ασθενή και το κόστος κάθε μη επουλωμένου τραύματος κυμαίνονταν από 831 έως 7886 λίρες Αγγλίας ανά ασθενή (Guest et al., 2020).

Ακόμα, το 68% του συνολικού κόστους διαχείρισης των οξέων και το 85% των χρόνιων τραυμάτων δαπανήθηκε στην κοινότητα και το υπόλοιπο κόστος δαπανήθηκε στις δομές της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας. Τέλος, αξίζει να τονιστεί ότι επουλώθηκε το 89% και το 49% των οξέων και των χρόνιων τραυμάτων αντίστοιχα. Βάσει των ανωτέρω οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι την περίοδο 2012/2013 με 2017/2018 ο επιπολασμός των τραυμάτων αυξήθηκε κατά 71% και το κόστος διαχείρισής τους κατά 48% σε πραγματικούς όρους. Ως εκ τούτου, συμπέραναν ότι, κρίνεται αναγκαία η εύρεση νέων βέλτιστων μεθόδων διαχείρισης των τραυμάτων με στόχο την επαρκή κάλυψη της συνεχούς αυξανόμενης ζήτησης σε υπηρεσίες υγείας και ταυτόχρονα τη μείωση των διαθέσιμων πόρων (Guest et al., 2020).

Συνακόλουθα, η επούλωση δερματικών τραυμάτων αποτελεί σύνθετη διαδικασία, δημιουργεί πολλά προβλήματα στους ασθενείς και επιβαρύνει τα συστήματα υγείας. Οι σημαντικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις αναφέρονται στη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων, στη χρήση επιθεμάτων υδρογέλης και στη μεταμόσχευση αυτόλογου ή αλλογενούς δέρματος, εάν και τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται νέες καινοτόμες θεραπείες. Ειδικότερα, ξεκίνησε η θεραπεία τραυμάτων με την εφαρμογή συσκευών αρνητικής πίεσης. Εκτός από αυτό, χρησιμοποιούνται πλέον μη αντιβιοτικά αντιμικροβιακά σκευάσματα, όπως άλατα αργύρου και σύγχρονα σκευάσματα (π.χ. νανοσωματίδια) που έχουν χαμηλότερη κυτταροτοξικότητα και προάγουν την επούλωση των πληγών (Wilkinson and Matthew Hardman, 2020). Στην ίδια κατεύθυνση, η χρήση αναδύομενων αντιμικροβιακών θεραπειών που μπορεί να επιδείξουν ευεργετικά αποτελέσματα στην επούλωση των δερματικών ιστών και των τραυμάτων, περιλαμβάνουν θεραπείες όπως το ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα (Arndt et al., 2018), το βιοενεργό γυαλί, καθώς και η χορήγηση βλαστοκυττάρων, αυξητικών παραγόντων (Rao et al., 2020) και γονιδιακών θεραπειών (Veith et al., 2019)

Ωστόσο, εάν και οι συγκεκριμένες προσεγγίσεις είναι αποτελεσματικές, παρουσιάζουν περιορισμούς (Weilong et al., 2021). Στο πλαίσιο αυτό, η τρέχουσα έρευνα έστρεψε το ενδιαφέρον της στη 3D βιοεκτύπωση, όπου χρησιμοποιούνται βιοσύνδεσμοι για την παραγωγή τρισδιάστατων δομών με χαρακτηριστικά παρόμοια με το δέρμα, ως μία νέα καινοτόμο προσέγγιση για την επούλωση των δερματικών τραυμάτων, με στόχο αφενός τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των ενδεικνυόμενων θεραπειών, αφετέρου τη μείωση του κόστους και της διάρκειας θεραπείας (He et al., 2018; Weilong et al., 2021; Weng et al., 2021; Wang et al., 2022).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Σκοπός της έρευνας

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσει την εφαρμογή της τεχνολογίας της τρισδιάστατης εκτύπωσης μέσω βιοσυνδέσμων, στη διαδικασία αναγέννησης του δέρματος και στην επούλωση τραυμάτων. Ειδικότερα, επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι: α) να παρουσιάσει τα βασικά στάδια της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, β) να αναλύσει τις κύριες μεθόδους της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης για την κατασκευή δέρματος και τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά τους δ) να εντοπίσει και να παρουσιάσει τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των σημαντικότερων βιοσυνδέσμων που χρησιμοποιούνται στη τρισδιάστατη βιοεκτύπωση για την κατασκευή δέρματος και την επούλωση τραυμάτων, ε) να ερευνήσει τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα, καθώς και τις ευκαιρίες και προκλήσεις που δημιουργεί η εφαρμογή της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης στην επούλωση τραυμάτων, στ) να ερευνήσει εάν η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση είναι πιο οικονομική, πιο αποδοτική και μικρότερης διάρκειας θεραπευτική προσέγγιση, συγκριτικά με τις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται στην επούλωση τραυμάτων του δέρματος.

4.2 Κριτήρια Επιλογής

α) Στην παρούσα διπλωματική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα.

β) Στην παρούσα διπλωματική διατριβή χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που δημοσιεύτηκαν την περίοδο 1 Ιανουαρίου 2016 - 1 Φεβρουαρίου 2022.

4.3 Κριτήρια Αποκλεισμού

α) Στην παρούσα διπλωματική διατριβή δεν χρησιμοποιήθηκαν έρευνες που υλοποιήθηκαν σε ανθρώπους.

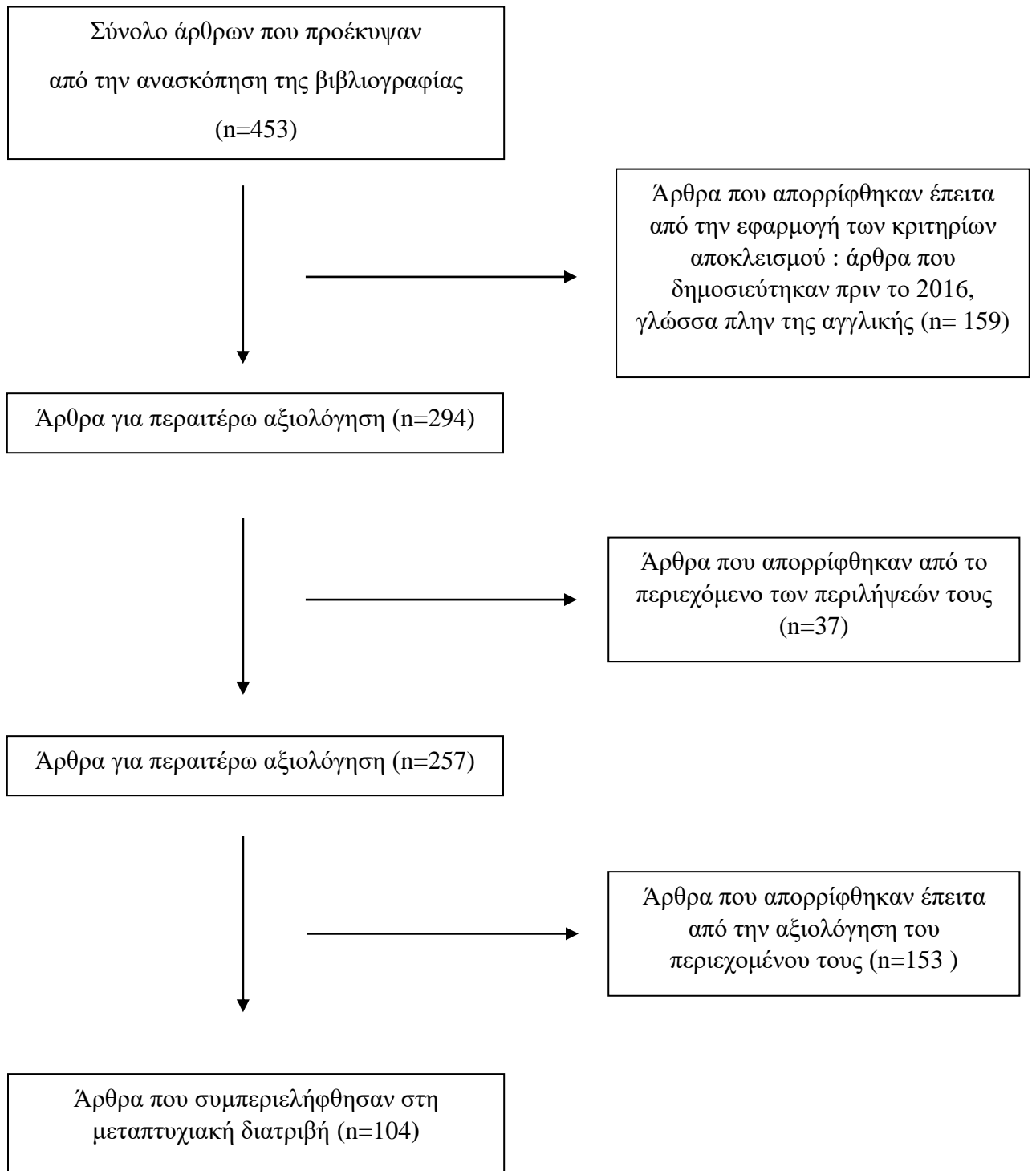
β) Στην παρούσα διπλωματική διατριβή αναλύονται μελέτες που χρησιμοποίησαν μόνο βιοσυνδέσμους και συνδυασμούς αυτών με πρόσθετα, για τη δημιουργία τρισδιάστατων δομών δέρματος.

4.4 Μεθοδολογία

Η παρούσα διπλωματική διατριβή υλοποιήθηκε με τη μέθοδο της περιγραφικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι μία από τις πλέον διαδεδομένες ερευνητικές μεθόδους όπου ο συγγραφέας μελετά την τρέχουσα βιβλιογραφία και παρουσιάζει με κριτική σκοπιά τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με κάποιο θέμα (Paul and Criado, 2020). Δεν υπήρξε η δυνατότητα να πραγματοποιηθεί συστηματική ανασκόπηση λόγω της μεγάλης ανομοιογένειας των ερευνητικών μελετών ενώ λόγω της καινοτομίας του θέματος συμπεριλήφθησαν στην αναζήτηση και ανασκοπήσεις. Η αναζήτηση των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα διατριβή υλοποιήθηκε από 1 Οκτωβρίου 2021 μέχρι την 1 Φεβρουαρίου 2022, μέσω των μηχανών αναζήτησης Google Scholar, Pub Med και Scopus.

Η αναζήτηση των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στη διατριβή έγινε με τη βοήθεια των λέξεων κλειδιών: α) “3D Printing”, β) “bioprinting”, γ) “bioink”, δ) “Hydrogel”, ε) “Skin Tissue engineering”, στ) “skin generation”, ζ) “three-dimensional skin bioprinting”, η) “bioprinting methods”, θ) “3D bioprinters”, ι) “skin”, κ) “regenerative medicine”, λ) “skin injury”. Τα άρθρα που αξιοποιήθηκαν στη διατριβή δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα την περίοδο 1 Ιανουαρίου 2016 μέχρι και την 1 Φεβρουαρίου 2022.

Πιλοτικές μελέτες, τυχαιοποιημένες μελέτες, περιγραφικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, μελέτες κοορτής και 1 συστηματική ανασκόπηση αποτελούν το υλικό του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για τη συγγραφή της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Από την αρχική αναζήτηση με τη βοήθεια των λέξεων κλειδιών εντοπίστηκαν 453 άρθρα. Έπειτα από την έλεγχο των μελετών και την αξιοποίηση των κριτηρίων αποκλεισμού (μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική την περίοδο 1 Ιανουαρίου 2016 - 1 Φεβρουαρίου 2022) επιλέχθηκαν 294 άρθρα. Από τα άρθρα αυτά τα 37 απορρίφθηκαν εξαιτίας του περιεχομένου των περιλήψεών τους και συγκεντρώθηκαν 257 άρθρα. Ακολούθως, η περαιτέρω επεξεργασία του υλικού (257 άρθρα) που περιελάμβανε αξιολόγηση του περιεχομένου τους επιλέχθηκαν 104 άρθρα, το περιεχόμενο των οποίων παρουσίαζε τη μεγαλύτερη συνάφεια με το αντικείμενο της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.



Σχήμα 1: 1: Διάγραμμα ροής της διαδικασίας εύρεσης της βιβλιογραφίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

5. Η 3D βιοεκτύπωση

5.1 Η τρισδιάστατη εκτύπωση στον τομέα της υγείας

5.1.1 Η τρισδιάστατη εκτύπωση

Η τρισδιάστατη (3D) εκτύπωση αναφέρεται ως ένα σύνολο καινοτόμων τεχνολογιών που χρησιμοποιείται για την παραγωγή στερεών αντικειμένων και συναντάται στη βιβλιογραφία ως συμπαγής κατασκευή ελεύθερης μορφής (SFF), πρόσθετη κατασκευή (AM), πολυεπίπεδη κατασκευή (LM) και γρήγορη πρωτοτυπία (RP) (Mehendiran et al, 2021). Η τρισδιάστατη εκτύπωση δημιουργεί σύνθετες τρισδιάστατες δομές μέσω αυτοματοποιημένης εναπόθεσης ουσιών σε ένα υπόστρωμα, χρησιμοποιώντας τεχνολογία σχεδίασης-κατασκευής, με τη βοήθεια υπολογιστή (CAD/CAM) (Javaid and Haleem, 2021; Olejnic et al, 2022; Weng et al., 2021). Ειδικότερα, ο υπολογιστής με τη βοήθεια ενός προγράμματος δίνει εντολή σε έναν τρισδιάστατο εκτυπωτή να εναποθέσει λεπτά στρώματα από ένα υλικό, για τη δημιουργία μίας νέας τρισδιάστατης δομής. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για τη δημιουργία των τρισδιάστατων δομών ποικίλουν και μπορεί να είναι πλαστικό, μέταλλο, πολυμερή, ρητίνες καουτσούκ και φυσικά υλικά όπως οι βιοσύνδεσμοι (Mehendiran et al, 2021).

Η τρισδιάστατη εκτύπωση εφαρμόζεται τελευταία σε πολλούς διαφορετικούς τομείς της παραγωγικής διαδικασίας και συγκεκριμένα, στη μηχανική, στην αρχιτεκτονική, στην αεροδιαστημική, στη βιομηχανία τροφίμων, στη γεωργία, στην εκπαίδευση, στον σχεδιασμό προϊόντων, στον τομέα της έρευνας και στον χώρο της υγείας (Javaid and Haleem, 2021). Η νέα αυτή μέθοδος δημιουργίας υλικών χρησιμοποιείται ευρύτατα πλέον στον χώρο της υγείας για τη δημιουργία προσαρμοσμένων εμφυτευμάτων, στην οδοντιατρική και στη δημιουργία χειρουργικών εργαλείων και άλλων ιατρικών μηχανημάτων (Fatma et al., 2021; Haleem, et al., 2020).

Επίσης, μέσω της νέας αυτής τεχνολογίας το ιατρικό προσωπικό έχει τη δυνατότητα να σχεδιάσει μία χειρουργική επέμβαση πριν από την υλοποίησή της, να δημιουργήσει τρισδιάστατα μοντέλα καρκινικών όγκων χρησιμοποιώντας δεδομένα υπολογιστικής (CT) και μαγνητικής τομογραφίας (MRI), να κατασκευάσει ανθρώπινους ιστούς και ανθρώπινο δέρμα για την επούλωση τραυμάτων και εγκαυμάτων από φυσικά και άλλα υλικά (Javaid and Haleem, 2021). Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην

τρισεδιάστατη εκτύπωση στον χώρο της υγείας ποικίλουν, ενώ τα τελευταία χρόνια άρχισαν να χρησιμοποιούνται οι βιοσύνδεσμοι, οι οποίοι αποτελούν μία νέα προσέγγιση με πολλές προοπτικές, εξαιτίας των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους (Javaid and Haleem, 2021). Η τρισεδιάστατη εκτύπωση που χρησιμοποιεί βιοσυνδέσμους ονομάζεται βιοεκτύπωση (Javaid and Haleem, 2021; Olejnic et al, 2022).

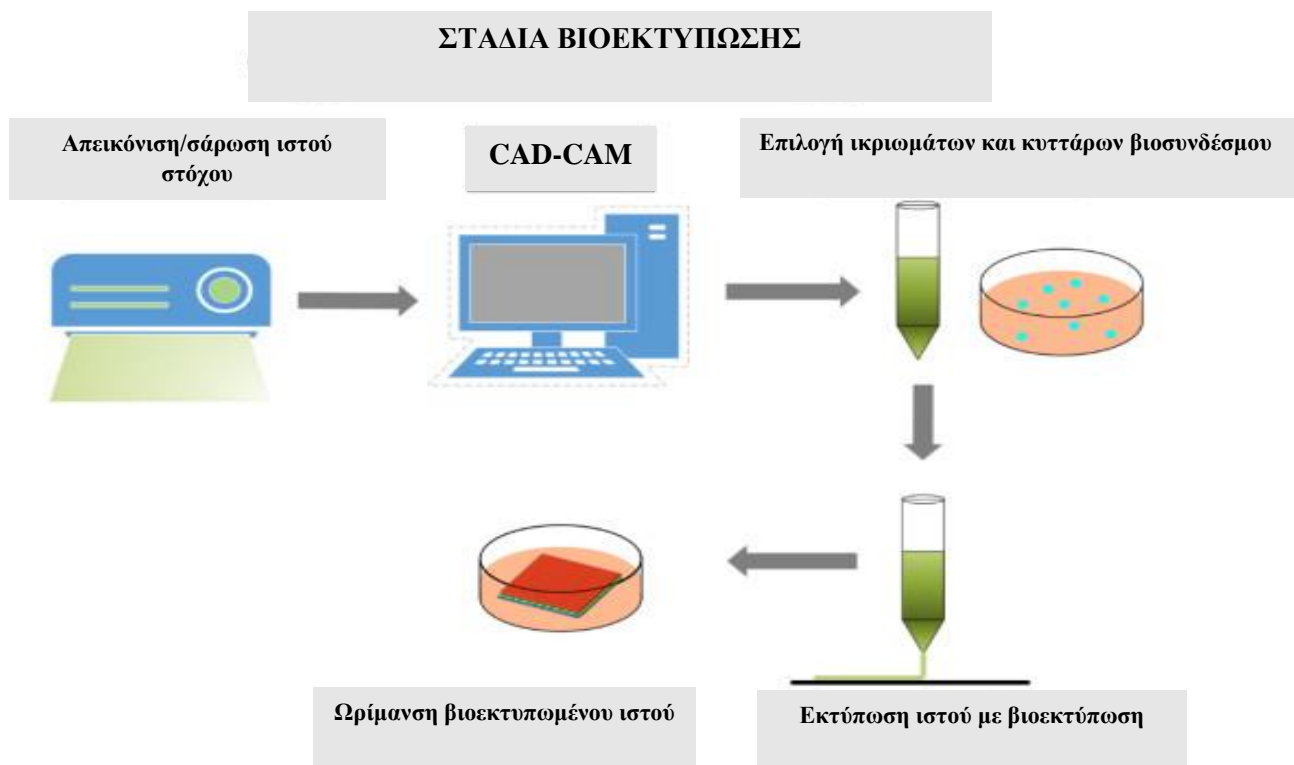
5.2 Η 3D βιοεκτύπωση

5.2.1 Τα βασικά χαρακτηριστικά της 3D βιοεκτύπωσης

Η βιοεκτύπωση αποτελεί μία νέα μέθοδο τρισεδιάστατης εκτύπωσης η οποία ξεκίνησε να εφαρμόζεται πειραματικά στον τομέα της υγείας. Αυτή η νέα μέθοδος χρησιμοποιεί τρισεδιάστατο εκτυπωτή που κατευθύνεται από έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και εναποθέτει λεπτά στρώματα βιοσυνδέσμων, με στόχο τη δημιουργία νέων δομών από ζωντανά κύτταρα βιολογικής προέλευσης (Olejnic et al, 2022). Οι βιοσύνδεσμοι, περιλαμβάνουν κύτταρα βιολογικής προέλευσης και θρεπτικά συστατικά για τη θρέψη των κυττάρων. Παράλληλα, δημιουργούν ένα περιβάλλον μέσα στο οποίο τα νέα κύτταρα μπορούν να επιβιώσουν και να αναπαραχθούν, ώστε να προκύψει η νέα τρισεδιάστατη εκτυπωμένη δομή (Benwood et al., 2021). Η διαδικασία της τρισεδιάστατης βιοεκτύπωσης περιλαμβάνει πέντε διακριτά στάδια (Εικόνα 2): α) εκτέλεση απεικόνισης-σάρωσης του ιστού στόχου, β) ανάπτυξη μοντέλου χρησιμοποιώντας το λογισμικό εισόδου απεικόνισης CAD-CAM (κατασκευή με τη βοήθεια υπολογιστή), γ) προσεκτική επιλογή ικριωμάτων και κυττάρων βιοσυνδέσμων (μπορούν να χρησιμοποιηθούν ένας ή περισσότεροι τύποι κυττάρων), δ) εκτύπωση ιστού με χρήση βιοεκτυπωτή, ε) ωρίμανση του βιοεκτυπωμένου ιστού. Η βιοεκτύπωση μπορεί να πραγματοποιηθεί *in vitro* ή *in situ*. Στις περιπτώσεις που η διαδικασία βιοεκτύπωσης διενεργείται *in vitro* μετά την ωρίμανση του ιστού, τα βιοεκτυπωμένα κατασκευάσματα ιστού χρησιμοποιούνται για εμφύτευση ή *in vitro* έλεγχο (Visscher et al., 2016; Weilong et al., 2021).

Η συγκεκριμένη μέθοδος χρησιμοποιείται σε πολλές εφαρμογές και συγκεκριμένα στη μηχανική ιστών, βιολογικών υλικών όπως σωματίδια οστών, κυττάρων, οργανικών μορίων, κατασκευή εξοκυτταρικών μητρών (Javaid and Haleem, 2021), φαρμάκων, στην έρευνα για τον καρκίνο, στην καρδιοχειρουργική (Olejnic et al, 2022), στην οδοντιατρική (Saini et al., 2021), στη δημιουργία χόνδρου των οστών (Keriquel et al., 2017; Teerdha et al., 2019). Επιπλέον, η τρισεδιάστατη βιοεκτύπωση αποτελεί μία τεχνολογία που κερδίζει

συνεχώς έδαφος στην κατασκευή ιστών και δέρματος για την επούλωση τραυμάτων και ελκών (Benwood et al., 2021; Olejnic et al, 2022), καθώς παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου των ιδιοτήτων των παραγόμενων δομών όπως το μέγεθος, το σχήμα το ιξώδες κ.α. (Li et al, 2016).



Εικόνα 2: Τα στάδια της βιοεκτύπωσης

Πηγή: Weilong et al., 2021

5.2.2 Η 3D βιοεκτύπωση δέρματος

Η βιοεκτύπωση μπορεί να αξιοποιηθεί για την κατασκευή δέρματος μέσω επιλεγμένων τύπων κυττάρων. Μέχρι σήμερα δεν έχει κατασκευαστεί κάποια τρισδιάστατη δομή που να περιέχει όλα τα στοιχεία του δέρματος και η τεχνολογία αυτή βρίσκεται ακόμη σε στάδιο ανάπτυξης. Ωστόσο, αναφορές στη βιβλιογραφία επισημαίνουν ότι η βιοεκτύπωση αποτελεί μία τεχνολογία με πολλές προοπτικές που μελλοντικά μπορεί να δώσει αξιόπιστες λύσεις στη συγκεκριμένη κατεύθυνση (Javaid and

Haleem, 2021; Olejnic et al, 2022; Weilong et al., 2021). Συγκεκριμένα, οι Javaid και Haleem (2021) υποστηρίζουν ότι η βιοεκτύπωση αποτελεί μία καινοτόμο προσέγγιση στην παραγωγή τρισδιάστατων δομών δέρματος εξαιτίας των πολλών δυνατοτήτων της (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Δυνατότητες 3D βιοεκτύπωσης

Δυνατότητες	Περιγραφή	Βιβλιογραφικές αναφορές
Σχέδιο	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να εκτυπώσει οποιοδήποτε σχέδιο Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διαδικασία αντίστροφης μηχανικής για τη δημιουργία ακόμα και ενός μικρού τμήματος κάποιας δομής Οι τρισδιάστατοι σαρωτές και τα διαφορετικά λογισμικά σχεδιασμού έχουν τη δυνατότητα σχεδιασμού και ανάλυσης λεπτομερών δομών 	Carve and Wlodkowic, 2018; Liravi et al., 2018; Javaid and Haleem, 2018; Liu et al., 2019
Εκτύπωση	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να εκτυπώσει οποιοδήποτε προϊόν σύνθετου σχήματος Ικανοποιεί τις ανάγκες μεμονωμένων πελατών Μπορεί να δημιουργήσει οποιοδήποτε προϊόν με τη χρήση διαφορετικού τύπου υλικού 	Elmadih et al., 2019; Chadha et al., 2019
Προσαρμογή	<ul style="list-style-type: none"> Επιτρέπει την ταχύτερη απόκριση και προσαρμογή στις απαιτήσεις των πελατών Υιοθετεί αλλαγές σε νέα και στα υπάρχοντα προϊόντα Παράγει νέα προϊόντα γρήγορα και οικονομικά 	Ligon et al., 2017; Elomaa et al., 2017; Campbell et al., 2019
Ακρίβεια	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να εκτυπώσει ένα αντικείμενο σύμφωνα με τον όγκο εκτύπωσης της τεχνολογίας εκτύπωσης Επιτυγχάνει μεγάλη ακρίβεια 	Javaid and Haleem, 2018; Kledwig et al., 2019; Spoeck et al., 2019
Ευκαμψία	<ul style="list-style-type: none"> Παρέχει ευελιξία στον σχεδιασμό, στα υλικά εισαγωγής, στην εκτύπωση και στην ανακύκλωση της πρώτης ύλης Παρέχει ευελιξία στην παραγωγή δομών 	Mani et al., 2014; Zhou et al., 2018; Faccini de Lima et al., 2019
Ποικιλομορφία υλικών	<ul style="list-style-type: none"> Μπορεί να εκτυπώσει διαφορετικά υλικά σύμφωνα με τις απαιτήσεις του εκτυπωτή 	Bose et al., 2018; Guessasma et al., 2017; Robles-Linares et al., 2019;
Αντοχή	<ul style="list-style-type: none"> Διασφαλίζει την παραγωγή υψηλής αντοχής 	Zadpoor, 2018; Udrouiu et

δομών	al., 2019; Park et al., 2019
<ul style="list-style-type: none"> • Η μετα-επεξεργασία αποτελεί σημαντικό βήμα για τη βελτίωση της αντοχής του τυπωμένου μέρους 	

Ως εκ τούτου, η 3D βιοεκτύπωση μπορεί μελλοντικά να χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση κλινικών εγκαυμάτων και τραυματισμών, καθώς υπό προϋποθέσεις μπορεί να αποτελέσει μία πιο αποτελεσματική και οικονομική πρακτική από τις πρακτικές διαχείρισης που εφαρμόζονται σήμερα (Wang et al., 2022). Παράλληλα, οι Ramiah και συν (2020) τονίζουν ότι το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου για τη δημιουργία τρισδιάστατων ιστών και δέρματος, αποτελεί η δυνατότητα που έχει να δημιουργεί τρισδιάστατες δομές για μία προκαθορισμένη χωρικά θέση, ενώ οι He και συν (2018) αναφέρουν ότι τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της βιοεκτύπωσης αποτελούν ο υψηλός βαθμός ευελιξίας και επαναληψιμότητά της.

Ωστόσο, για να είναι εφαρμόσιμη και αποτελεσματική η συγκεκριμένη πρακτική στην αναδόμηση ιστών, δέρματος και στην επούλωση τραυμάτων κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη ορισμένων προϋποθέσεων. Πιο αναλυτικά, πρέπει να διενεργείται αυστηρός ποιοτικός έλεγχος των τρισδιάστατων βιοεκτυπωτών και των βιοσυνδέσεων σε όλα τα στάδια της διαδικασίας. Επίσης, κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, ο σχεδιασμός, η επιλογή του βιοσυνδέσμου, η εκτύπωση και η επεξεργασία που διαδέχεται το στάδιο της εκτύπωσης αποτελούν διαδικασίες που πρέπει να υλοποιούνται αυστηρά βάσει συγκεκριμένων προτύπων (Javaid and Haleem, 2021). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι η βιοεκτύπωση μπορεί να υλοποιηθεί με τη βοήθεια διαφορετικών μεθόδων (He et al., 2018; Javaid and Haleem, 2021; Weilong et al., 2021 Olejnic et al, 2022).

5.3 Μέθοδοι Βιοεκτύπωσης

Οι κύριες μέθοδοι βιοεκτύπωσης είναι η βιοεκτύπωση με εξώθηση, η βιοεκτύπωση με βάση το inkjet, η βιοεκτύπωση με λέιζερ, η στερεολιθογραφία (Li et al, 2016; Donderwinkel et al, 2017; Kolesky et al, 2016; Lian et al., 2021) και η βιοεκτύπωση μικρορευστοποίησης (Hu et al., 2020). Η μέθοδος βιοεκτύπωσης που χρησιμοποιείται πιο συχνά είναι η βιοεκτύπωση εξώθησης καθώς δίνει τη δυνατότητα στους επιστήμονες να παράξουν τρισδιάστατες δομές με ένα ευρύ φάσμα βιοσυνδέσμων, ανεξάρτητα από το ιξώδες τους (Paxton et al, 2016; Krgyou et al., 2019; Gillispie et al, 2020). Η κάθε μέθοδος

βιοεκτύπωσης χρησιμοποιεί διαφορετικές τεχνολογίες, παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και διαφορετικό βαθμό αποτελεσματικότητας (Javaid and Haleem, 2021; Weilong et al., 2021; Olejnic et al, 2022).

5.3.1 Βιοεκτύπωση Inkjet

Η βιοεκτύπωση με inkjet, αποτελεί μια μέθοδο εκτύπωσης που χρησιμοποιεί μηχανισμούς θερμικής, πιεζοηλεκτρικής ή ακουστικής μετάδοσης κίνησης, για την εναπόθεση σταγονιδίων βιοσυνδέσμων με υψηλή απόδοση και ακρίβεια. Η εκτύπωση inkjet ελέγχει την εναπόθεση ζωντανών κυττάρων με τη μορφή σταγονιδίων και την προσαρμόζει στο μέγεθος του στομίου του ακροφυσίου του εκτυπωτή. Με τον τρόπο αυτό, η μορφή των σταγονιδίων που εκτοξεύεται μπορεί να διακυμανθεί από το μέγεθος ενός κυττάρου των 30 μm στο επίπεδο των 80 μm. Κατά συνέπεια, μπορούν να δημιουργηθούν κύτταρα με μοτίβο υψηλής ανάλυσης ακόμη και σε υγρές μήτρες (Park et al., 2017). Η εκτύπωση inkjet επιτρέπει την κατασκευή τρισδιάστατων δομών υδρογέλης μεγάλης κλίμακας μέσω κυψελών, με μεγάλη ακρίβεια στο σχήμα και με τρόπο γρήγορο και αξιόπιστο (Yoon et al., 2018).

Εάν και η βιοεκτύπωση inkjet επιτρέπει την εναπόθεση των βιοσυνδέσμων με υψηλή ακρίβεια, μπορεί να εκθέσει τα κύτταρα και τα υλικά σε θερμική και μηχανική καταπόνηση. Επίσης, σε κάποιους εκτυπωτές η χρήση ηχητικών κυμάτων υψηλής συχνότητας μπορεί να επηρεάσει τη βιωσιμότητα των κυττάρων. Ένα ακόμα μειονέκτημα της τεχνολογίας αυτής είναι ότι παρουσιάζει περιορισμούς στη χρήση των βιοσυνδέσμων, λόγω του ιξώδους τους. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερο είναι το ιξώδες των βιοσυνδέσμων, τόσο μεγαλύτερη είναι η δύναμη που απαιτείται για την εκτόξευση των σταγονιδίων από το ακροφύσιο. Επιπλέον, η πυκνότητα των διαθέσιμων κυψελών για εκτύπωση είναι χαμηλότερη από την κυτταρική πυκνότητα του δέρματος λόγω προβλημάτων απόφραξης των ακροφυσίων. Τούτου δοθέντος, οι βιοσύνδεσμοι που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο inkjet πρέπει να έχουν υγρή μορφή και χαμηλό ιξώδες. Τα χαρακτηριστικά αυτά αναδεικνύουν τη μέθοδο inkjet σε ιδανική μέθοδο για την εκτύπωση δομών με υψηλή ανάλυση. Τέλος, η εκτύπωση inkjet χρησιμοποιείται συνήθως σε συνδυασμό με την εκτύπωση εξώθησης για την εκτύπωση αγγείων (Weilong et al., 2021).

5.3.2 Εκτύπωση στερεολιθογραφίας

Η στερεολιθογραφία (SLA) χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για την κατασκευή κυττάρων. Το σύστημα εκτύπωσης αποτελείται από τρία κύρια στοιχεία: α) το σύστημα DLP, β) την πηγή φωτός UV-LED και γ) τον οπτικό φακό (Weilong et al., 2021). Η στερεολιθογραφία παρουσιάζει πολλά κοινά στοιχεία με την εκτύπωση βιοσυνδέσμων με λέιζερ, καθώς χρησιμοποιεί το φως για να επιλέξει τους βιοσυνδέσμους και να σχηματίσει τρισδιάστατες δομές. Ειδικότερα, το υπεριώδες φως προβάλλεται επιλεκτικά στην επιφάνεια των βιοσυνδέσμων, χρησιμοποιώντας μια ψηφιακή συσκευή μικροκαθρέφτη πριν στερεοποιηθούν τα υλικά στην ακτινοβολημένη περιοχή. Μέσω της κίνησης της πλατφόρμας σχηματισμού, παράγεται μια τρισδιάστατη δομή έπειτα από την εναπόθεση στρωμάτων βιοσυνδέσμων. Οι δομές που εκτυπώνονται με τη συγκεκριμένη μέθοδο παρουσιάζουν υψηλή ακρίβεια και η ταχύτητα εκτύπωσης είναι συγκεκριμένη, ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητά τους (Xu et al., 2020).

Η εκτύπωση με στερεολιθογραφία δεν παρουσιάζει περιορισμούς εξαιτίας του ιξώδους των βιοσυνδέσεων και μπορεί να δημιουργήσει δομές με ανάλυση 100 μm (Weilong et al., 2021). Συγκριτικά με τις υπόλοιπες μεθόδους βιοεκτύπωσης η στερεολιθογραφία χρησιμοποιεί εκτυπωτές που είναι εύκολοι στη χρήση. Ωστόσο, το μεγάλο μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η παραγωγή υψηλής κυτταροτοξικότητας στις δομές, γεγονός που μειώνει τις πιθανότητες βιωσιμότητας των ενσωματωμένων κυττάρων (Xu et al., 2020). Για τον λόγο αυτό, εκτός από την ταχεία σκλήρυνση των βιοσυνδέσμων με υπεριώδες φως, είναι απαραίτητη η ωρίμανσή τους με τη βοήθεια μη υπεριώδους φωτός και η ανάμειξή τους με φωτοεκκινητές (Weilong et al., 2021).

5.3.3 Εκτύπωση με υποβοήθηση λέιζερ

Η βιοεκτύπωση με λέιζερ χρησιμοποιεί το λέιζερ (LIFT) και περιλαμβάνει την εναπόθεση δύο στρωμάτων βιοσυνδέσμων σε μία αντικειμενοφόρο πλάκα. Το ένα στρώμα βιοσυνδέσμου χρησιμοποιείται για την απορρόφηση ενέργειας και το άλλο στρώμα που περιέχει τα ενσωματωμένα κύτταρα, τοποθετείται στο κάτω μέρος της αντικειμενοφόρου πλάκας. Το απορροφητικό στρώμα δέχεται το παλμικό λέιζερ, μεταφέροντας θερμότητα σε υψηλή πίεση. Στη συνέχεια η υδρογέλη που περιέχει τα κύτταρα, τοποθετείται μέσω του εκτυπωτή σε μία πλατφόρμα που κινείται (Xu et al., 2020). Τα σταγονίδια υδρογέλης έλκονται προς τον δέκτη, συλλέγονται και συνδέονται μέχρι να ολοκληρωθεί η διαδικασία

δημιουργίας της δομής (Mahendiran et al., 2021). Η βιοεκτύπωση με λέιζερ διαφέρει από τη βιοεκτύπωση με inkjet καθώς δεν χρησιμοποιείται ακροφύσιο από τον εκτυπωτή και δεν υπάρχει καμία επαφή ανάμεσα στον βιοσύνδεσμο και στη συσκευή επεξεργασίας. Συνεπώς, τα κύτταρα δεν εκτίθενται σε μηχανική καταπόνηση και μπορούν να εκτελέσουν κανονικά τις λειτουργίες τους. Η μέθοδος αυτή είναι συμβατή με βιοσυνδέσμους που έχουν υψηλό ιξώδες, με συνέπεια να είναι δυνατή η χρήση μεγαλύτερου αριθμού βιοσυνδέσμων συγκριτικά με τη βιοεκτύπωση με inkjet. Τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της βιοεκτύπωσης με λέιζερ είναι το υψηλό κόστος, η μεγάλη διάρκεια της διαδικασίας εκτύπωσης και η περαιτέρω επεξεργασία των σταγονιδίων των βιοσυνδέσμων που παράγονται κατά την εκτύπωση (Xu et al., 2020).

5.3.4 Εκτύπωση εξώθησης

Η βιοεκτύπωση εξώθησης παρουσιάζει κοινά χαρακτηριστικά με την εκτύπωση inkjet. Συγκεκριμένα, στη βιοεκτύπωση με εξώθηση χρησιμοποιούνται μηχανικά (έμβολο) και μη μέρη (προωθεί αέρα με πίεση) που διαχέει τον βιοσύνδεσμο (Xu et al., 2020). Οι βιοεκτυπωτές που χρησιμοποιούνται ταξινομούνται σε εκτυπωτές υψηλής και χαμηλής θερμοκρασίας, ανάλογα με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, καθώς η λειτουργία τους συνδέεται με αυτή. Ο μηχανισμός εκτύπωσης βασίζεται στη συνεχή εφαρμογή πίεσης αέρα που δημιουργεί εξώθηση στους βιοσυνδέσμους μέσω του ακροφυσίου. Το μη μηχανικό τμήμα του εκτυπωτή παρέχει στην υπό εκτύπωση δομή στοιχεία σκλήρυνσης, ενώ το μηχανικό τμήμα είναι επιφορτισμένο με τη διαμόρφωση του βιοσυνδέσμου. Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της μεθόδου παρέχουν στον βιοσύνδεσμο τη δυνατότητα να δημιουργήσει κυτταρικά συσσωματώματα, υδρογέλες κυττάρων και μικροσφαιρίδια κυττάρων, ώστε να δημιουργηθούν οι νέοι ιστοί (Mahendiran et al., 2021).

Με αυτή τη μέθοδο, οι βιοσυνδέσμοι που περιέχουν κύτταρα μπορούν να εκτυπωθούν σε οποιοδήποτε σχήμα. Συνεπώς, τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να δημιουργήσουν το δικό τους περιβάλλον, να επιβιώσουν και να αναπαραχθούν. Η βιοεκτύπωση εξώθησης χρησιμοποιείται ευρέως ως μέθοδος για την παραγωγή υδρογελών με κυψέλες, κυρίως λόγω των πλεονεκτημάτων της. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι το χαμηλό κόστος, το εύκολο λογισμικό του υπολογιστή, η συμβατότητα με πολλούς βιοσυνδέσμους. Ωστόσο, παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η απόφραξη των ακροφυσίων, η μειωμένη ανάλυση (κάτω από 50 μm), η χαμηλή ταχύτητα εκτύπωσης

(Mahendiran et al., 2021) και οι βλάβες που δημιουργεί στα κύτταρα (Xu et al., 2020). Οι βιοσύνδεσμοι που επί του παρόντος χρησιμοποιούνται ευρύτατα στη δημιουργία τρισδιάστατων δομών για την αναγέννηση του δέρματος είναι το κολλαγόνο και η ζελατίνη, βιοσύνδεσμοι που είναι ευαίσθητοι στη θερμοκρασία, καθώς οι μεταβολές επηρεάζουν το ιξώδες τους. Ως εκ τούτου, η μέθοδος της εξώθησης εκφράζει την επικρατούσα τάση στη βιοεκτύπωση για την παραγωγή δέρματος (Weilong et al., 2021).

5.3.5. Βιοεκτύπωση μικρορευστοποίησης

Η βιοεκτύπωση μικρορευστοποίησης αποτελεί μία αναδυόμενη τεχνολογία η οποία άρχισε να εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια στην ανάλυση του γονιδιώματος, στην κυτταρική βιολογία και στις ιατρικές διαγνώσεις. Η μέθοδος της μικρορευστοποίησης περιλαμβάνει έναν τρισδιάστατο εκτυπωτή δέρματος που βασίζεται στη μικροφυσική τεχνολογία. Η μέθοδος μικρορευστοποίησης χρησιμοποιήθηκε σε αρκετές περιπτώσεις στην επιτυχή εκτύπωση δέρματος. Η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να εκτυπώσει μεγάλη ποσότητα τεχνητού δέρματος σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αναγέννηση τραυμάτων και ελκών. Ωστόσο, όπως και τα περισσότερα από τα συστήματα τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, η τεχνολογία μικρορευστοποίησης δεν μοντελοποιεί πλήρως όλες τις πτυχές του φυσικού ανθρώπινου δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των θυλάκων των τριχών και της χρώσης (Xu et al., 2020).

Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση αποτελεί μία καινοτόμο τεχνολογία καθώς μέσω των διάφορων μεθόδων μπορούν να κατασκευαστούν τρισδιάστατες δομές για τη μηχανική των ιστών, την επούλωση τραυμάτων και την αναγέννηση του δέρματος. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στις μεθόδους τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς εκτύπωσης, οι οποίοι σε συνδυασμό άλλων παραγόντων, επηρεάζουν τα αποτελέσματα της βιοεκτύπωσης. Οι παράγοντες αυτοί είναι ο εξοπλισμός, το ιξώδες, η συγκέντρωση, η θερμοκρασία, ο χρόνος ζελατινοποίησης των βιοσυνδέσμων, καθώς και η βιωσιμότητα των κυττάρων. Ωστόσο, κάθε μέθοδος παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και μπορεί να αξιοποιήσει διαφορετικούς βιοσυνδέσμους (Benwood et al., 2021; Weilong et al., 2021; Olejnik et al., 2021). Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των μεθόδων βιοεκτύπωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Σύγκριση μεθόδων βιοεκτύπωσης

Παράμετροι	Inkjet	Λείζερ	Εξώθηση	Στερεολιθογραφία	Μικρορευστοποίηση
Διαδικασία εκτύπωσης	Σειριακό (σταγόνα ανά σταγόνα)	Σειριακό (τελεία ανά τελεία)	Σειριακό (γραμμή ανά γραμμή)	Παράλληλη και συνεχής (βάσει προβολής)	Όργανο σε τσιπ
Κόστος	Χαμηλό	Υψηλό	Μεσαίο	Χαμηλό	Χαμηλό
Βιωσιμότητα κυττάρων	>85%	>95%	40-80%	>85%	>80%
Ταχύτητα εκτύπωσης	Γρήγορη	Μεσαία	Αργή	Γρήγορη	Γρήγορη
Υποστηριζόμενο ιξώδες	3,5-12 mPa/s	1-300mPa/s	30-6 x 10 ⁷ mPa/s	Κανένας περιορισμός	0-30 Pa/s
Ανάλυση	Υψηλή	Υψηλή	Μεσαία	Υψηλή	Υψηλή
Πυκνότητα κυττάρων	Χαμηλή	Μεσαία	Υψηλή	Μεσαία	Υψηλή
Αντιπροσωπευτικά υλικά	άλας αλγινικού οξέος κολλαγόνο	άλας αλγινικού οξέος κολλαγόνο	άλας αλγινικού οξέος κολλαγόνο gelMA	gelMA	άλας αλγινικού οξέος κολλαγόνο ζελατίνη
Βιβλιογραφικές αναφορές	Mandrycky, et al., 2016;	Shi, et al., 2019;	Huang, et al., 2016	Won et al., 2019	Au et al., 2016; Colosi et al., 2016; Hakimi et al., 2018

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6. Φυσικοί βιοσύνδεσμοι για τη βιοεκτύπωση δέρματος

6.1 Εννοιολογικός προσδιορισμός φυσικών βιοσυνδέσμων

Οι βιοσύνδεσμοι αποτελούν φυσικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση για την παραγωγή τρισδιάστατων δομών. Μέσω μιας ποικιλίας μεθόδων, οι βιοσύνδεσμοι τοποθετούνται σε στρώσεις για τη δημιουργία της νέας δομής η οποία θα τοποθετηθεί στον ανθρώπινο οργανισμό και θα αλληλεπιδράσει με τα ανθρώπινα κύτταρα, τους ανθρώπινους ιστούς ή τους οργανισμούς. Οι βιοσύνδεσμοι μπορεί να περιέχουν ή όχι ζωντανά κύτταρα (Javaid and Haleem, 2021), τα οποία ενθυλακώνονται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται βιοσύνδεση. Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση χρησιμοποιεί βιοσύνδεση με κυψέλες για την άμεση εκτύπωση των ιστών (Xu et al., 2020).

Επιπλέον, τα υλικά αυτά περιέχουν χημικά και φυσικά στοιχεία που επιτρέπουν την αλληλεπίδραση των κυττάρων, ώστε να εκτελεστούν με επιτυχία όλες εκείνες οι λειτουργίες που είναι απαραίτητες για την παραγωγή του τρισδιάστατου βιοεκτυπωμένου δέρματος (Xu et al., 2020). Η σύνθεση και η δομή των βιοσυνδέσμων επηρεάζουν τον φαινότυπο του αναπτυσσόμενου ιστού (Semba et al., 2020), ενώ οι μηχανικές και οι φυσικές ιδιότητες τους πρέπει να διασφαλίζουν την εκτυπωσιμότητα. Ο ρυθμός βιοαποικοδόμησης τους πρέπει να προσαρμόζεται στην ικανότητα του κυττάρου και να αναδιαμορφώνει την εξωκυτταρική μήτρα, ενώ τα προϊόντα αποδόμησης δεν μπορούν να είναι τοξικά ή ανοσογόνα. Παρά τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό βιοσυνδέσμων που χρησιμοποιούνται στη βιοεκτύπωση, μόνο ένα υποσύνολο από αυτά είναι κατάλληλο για τη βιοεκτύπωση δέρματος (Athirasala et al., 2018; Noh et al., 2019).

Οι βιοσύνδεσμοι που χρησιμοποιούνται στη βιοεκτύπωση δέρματός είναι η ινονεκτίνη, η ελαστίνη, η κερατίνη, το deCM, το GelMA, η αγαρόζη, το μετάξι ενώ εκείνοι που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι το κολαγόνο, η ζελατίνη, το άλας του αλγινικού οξέος, η χιτοζάνη, το ινώδες και το υαλουρονικό οξύ (Rahmani Del Bakhshayesh et al., 2018). Ωστόσο, πολλές φορές χρησιμοποιούνται ενώσεις βιοσυνδέσμων για τη βελτίωση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους και των βασικών ιδιοτήτων τους (Rahmani Del Bakhshayesh et al., 2018; Xu et al., 2020; Javaid and Haleem, 2021). Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι στη βιοεκτύπωση τρισδιάστατου

δέρματος μπορεί να χρησιμοποιηθούν εκτός από βιοσυνδέσμους, κυτταρικές δομές και σύνθετα υλικά. Ακόμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι βιοσύνδεσμοι ως βάση για την κατασκευή της τρισδιάστατης δομής και να προστεθούν σε αυτούς άλλες ουσίες όπως πρωτεΐνες και κύτταρα για τη βελτίωση των ιδιοτήτων της νέας δομής (Olejnik et al., 2022).

6.1.1 Το κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι η πρωτεΐνη που συναντάται πιο συχνά στις εξωκυττάρειες μήτρες των θηλαστικών και για τον λόγο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως στη μηχανική ιστών (Semba, et al., 2020). Η βιοσυμβατότητα του κολλαγόνου είναι υψηλή, ενώ παρουσιάζει χαμηλή ανοσογονικότητα και τοξικότητα. Τα σπονδυλωτά διαθέτουν 28 τύπους κολλαγόνου. Το κολλαγόνο τύπου I αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της πρωτεϊνικής μάζας στους συνδετικούς ιστούς των θηλαστικών και αποτελεί τη βάση για τη δημιουργία τρισδιάστατων δομών (Olejnik et al., 2022). Το εκτυπωμένο μοντέλο διατηρεί την αρχική μορφή και το σχήμα, ενώ μορφολογικά και βιολογικά παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τον ιστό του ανθρώπινου δέρματος (Olejnik et al., 2022). Τα μειονεκτήματα του κολλαγόνου ως βάση για την τρισδιάστατη βιοεκτύπωση, συνδέονται με τη χαμηλή μηχανική του σταθερότητα, την κακή διαλυτότητα, το υψηλό κόστος και τον σχηματισμό ινώδους ιστού. Το διάλυμα κολλαγόνου που θερμαίνεται σε θερμοκρασία 20–37 °C μετατρέπεται σε μία υδρογέλη που λειτουργεί ως υποστηρικτική βάση για τη μεταφορά κυττάρων (Sorushanova, et al., 2019). Ωστόσο, η ζελατινοποίηση κολλαγόνου σε φυσιολογικές θερμοκρασίες είναι αργή, επομένως αναμιγνύεται συχνά με άλλα βιοϋλικά. Η βιοεκτύπωση με βάση το κολλαγόνο τύπου I έχει χρησιμοποιηθεί για τη βιοεκτύπωση δέρματος με τη μέθοδο της βιοεκτύπωσης με εξώθηση (Olejnik et al., 2022).

6.1.2. Η ζελατίνη

Η ζελατίνη, αποτελεί μια μορφή κολλαγόνου και χρησιμοποιείται συχνά ως βιοσύνδεσμος στην τρισδιάστατη εκτύπωση αντί του κολλαγόνου. Η ζελατίνη διαθέτει παρόμοια χαρακτηριστικά με το κολλαγόνο, συμπεριλαμβανομένων των θέσεων προσκόλλησης των κυττάρων και της κυτταροσυμβατότητας. Ωστόσο το κόστος της είναι πολύ μικρότερο και παρουσιάζει καλύτερη υδατοδιαλυτότητα από το κολλαγόνο (Yan et al., 2018). Η ζελατίνη αδυνατεί να σχηματίσει μεγάλα σε μήκος ινίδια. Από την άλλη

πλευρά οι διάφοροι κλώνοι ζελατίνης δημιουργούν τοπικά τριπλές έλικες οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη ζελατινοποίηση σε χαμηλότερες θερμοκρασίες (κάτω από 30 °C) (Benwood et al., 2021). Επομένως, το ιξώδες των βιοσυνδέσμων ζελατίνης μπορεί εύκολα να αλλάξει τη θερμοκρασία και τη συγκέντρωσή τους. Η εφαρμογή των συγκεκριμένων βιοσυνδέσμων στη μηχανική ιστών δέρματος, έδειξε θετικά αποτελέσματα κατά τη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων και ελκών. Όμως, κατά τη διαδικασία της ζελατινοποίησης, οι δεσμοί των βιοσυνδέσμων με βάση της ζελατίνη διαρρηγνύονται εύκολα. Ως εκ τούτου, η ζελατίνη αναμιγνύεται συχνά με άλας αλγινικού οξέος για την παραγωγή βιοσυνδέσμων (Olejnik et al., 2022).

6.1.3 Το άλας αλγινικού οξέος

Το άλας αλγινικού οξέος αποτελεί τον βιοσύνδεσμο που χρησιμοποιείται κυρίως στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση. Το άλας αλγινικού οξέος είναι ένα γραμμικό και αρνητικά φορτισμένο πολυμερές που αποτελείται από δύο μονομερή ουρονικού οξέος, έχει μικρό κόστος, δεν είναι νοσογόνο και διαθέτει χαμηλή τοξικότητα. Επειδή δεν διαθέτει ιδιότητες δέσμευσης κυττάρων και πρωτεϊνών, κρίνεται αναγκαία η προσθήκη επιπλέον θετικά φορτισμένων βιοϋλικών για την προσκόλληση των κυττάρων (Liu et al., 2019). Το άλας του αλγινικού οξέος αποτελεί μία γρήγορη και ετερογενή μέθοδο διασύνδεσης άλλα παρουσιάζει δυσκολίες κατά τη διάρκεια της βιοεκτύπωσης. Συνακόλουθα, αναμιγνύεται με άλλα υλικά, όπως η ζελατίνη. Τα αποτελέσματα μελετών επισημαίνουν ότι ο συνδυασμός άλατος αλγινικού οξέος και ζελατίνης αποτελεί έναν αποτελεσματικό βιοσύνδεσμο για την εκτύπωση τρισδιάστατης βιοεκτυπωμένης δομής που μοιάζει με δέρμα, ώστε να χρησιμοποιηθεί για την επούλωση τραυμάτων και ελκών (Olejnik et al., 2022).

6.1.4. Η χιτοζάνη

Η χιτοζάνη είναι ένα βιοαποικοδομήσιμο βιοσυμβατό και αιμοστατικό πολυμερές, το οποίο μπορεί με την κατάλληλη επεξεργασία και τροποποίηση να χρησιμοποιηθεί ως αντιμικροβιακός και αντιφλεγμονώδης παράγοντας σε επιθέματα επούλωσης τραυμάτων (Islam et al., 2017). Η χιτοζάνη χρησιμοποιείται ευρέως στη μηχανική ιστών του δέρματος, όπου έδειξε υψηλή αποτελεσματικότητα στον πολλαπλασιασμό και στην προσκόλληση κερατινοκυττάρων και ινοβλαστών, σε κατασκευασμένα μοντέλα. Όμως, οι

μηχανικές της ιδιότητες δεν είναι ισχυρές και διαθέτει μικρό χρόνο ζελατινοποίησης. Ως εκ τούτου, συνήθως συνδυάζεται με άλλους βιοσυνδέσμους (Hafezi, et al., 2020).

6.1.5 Το ινώδες

Το ινωδογόνο είναι μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο αίμα και διαθέτει μοναδικά χαρακτηριστικά ως αιμοστατικός παράγοντας, για την επούλωση πληγών. Επίσης διαθέτει εξαιρετική βιοσυμβατότητα και μπορεί εύκολα να δεσμεύσει κύτταρα. Το ινωδογόνο με τη βοήθεια ενζύμων θρομβίνης μετατρέπεται σε ινώδες, το οποίο τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται ως βιοσύνδεσμος στη βιοεκτύπωση δέρματος. Συγκεκριμένα, το αραιωμένο ινώδες που προέρχεται από το πλάσμα, έδειξε υψηλή έκφραση του κολλαγόνου τύπου I και III σε κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες και βελτιωμένη κυτταρική προσκόλληση σε ένα τυπωμένο μοντέλο δέρματος (Yan et al., 2018).

6.1.6 Το υαλουρονικό οξύ

Το υαλουρονικό οξύ είναι μια φυσικής προέλευσης μη ανοσογόνος γλυκοζαμινογλυκάνη, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες επούλωσης τραυμάτων. Το υαλουρονικό οξύ ενισχύει την πρόιμη φλεγμονή που είναι κρίσιμη για την έναρξη της επούλωσης των πληγών. Η συγκεκριμένη ουσία παρουσιάζει σημαντικά χαρακτηριστικά, καθώς είναι υδρόφιλη και είναι βιοδιασπώμενη. Το υαλουρονικό οξύ χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ιατρική και στην κατασκευή καλλυντικών, ενώ το 1960 φαρμόστηκε τοπικά για τη θεραπεία εγκαυμάτων και δερματικών ελκών. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, επισημαίνουν ότι το υαλουρονικό οξύ μπορεί να χρησιμοποιηθεί με επιτυχία ως βιοσύνδεσμος στην τρισδιάστατη εκτύπωση δέρματος για την επούλωση πληγών (Rahmani Del Bakhshayesh et al., 2018).

6.2 Βασικές ιδιότητες βιοσυνδέσμων

Οι βιοσύνδεσμοι πρέπει να διαθέτουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και ιδιότητες για να μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αποτελεσματικό τρόπο στην τρισδιάστατη εκτύπωση δέρματος. Οι ιδιότητες αυτές είναι ζωτικής σημασίας για τη διασφάλιση της βιωσιμότητας και της λειτουργίας των κυττάρων στις εκτυπωμένες δομές. Στο πλαίσιο αυτό οι βιοσύνδεσμοι πρέπει να είναι βιοσυμβατοί, βιοαποδομήσιμοι, ανθεκτικοί, εύκαμπτοι, και να μπορούν να εκτυπωθούν. Πιο αναλυτικά, η ικανότητα εκτύπωσης

συνδέεται με την καλή ανάλυση και την ικανότητα των βιοσυνδέσμων να διατηρούν τη δομή τους, έπειτα από την ολοκλήρωση της εκτύπωσης. Για τον λόγο αυτό πρέπει να διαθέτουν δομική σταθερότητα ώστε να παραχθεί μία δομή η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επούλωση τραυμάτων και να μην δημιουργεί ουλή (Weilong et al., 2021). Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι σημαντικότερες ιδιότητες και τα βασικά χαρακτηριστικά που πρέπει να διαθέτει ένας βιοσύνδεσμος για να μπορεί να εφαρμοστεί με αποτελεσματικότητα στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση για τη δημιουργία δέρματος για την επούλωση τραυμάτων.

Πίνακας 5: Απαραίτητες ιδιότητες βιοσυνδέσμων για τη βιοεκτύπωση δέρματος

Χαρακτηριστικά	Περιγραφή	Βιβλιογραφικές αναφορές
Διατήρηση ωρίμανσης του δέρματος	<ul style="list-style-type: none"> • Βιοσυμβατοί για να φιλοξενούν ζωντανά κύτταρα • Διαθέτουν υψηλή ανάλυση και μηχανική σταθερότητα κατά την εκτύπωση • Δυνατότητα συγκράτησης της τροποποιημένης χημικής ουσίας 	Skardal et al., 2016; Ahn et al., 2017; Gopinathan and Noh et al., 2018
Ιδιότητες υλικού	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να σχηματίζουν δομές που μιμούνται το φυσικό περιβάλλον του κυττάρου • Διαθέτουν ευκαμψία για την ενίσχυση της κυτταρικής ανάπτυξης • Κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης πρέπει μειώνεται το στρες που ασκείται στα κύτταρα 	Jia et al., 2016; Thayer et al., 2018; Wang et al., 2019
Αρχιτεκτονική σταθερότητα	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλή σταθερότητα σχήματος της τελικής δομής • Δυνατότητα ελέγχου του τελικό σχήματος της εκτυπωμένης δομής, εύκολη αναπαραγωγή • Κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης πρέπει να υπάρχει πρόσθετος έλεγχος στην αρχιτεκτονική του βιοϋλικού 	Gungor-Ozkerim et al., 2018; Serna et al., 2019
Ρεολογικά χαρακτηριστικά	<ul style="list-style-type: none"> • Η ροή του βιοσυνδέσμου πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάρκεια της εκτύπωσης • Έλεγχος ρεολογικών ιδιοτήτων και σχήματος των σταγονιδίων από κατάλληλο λογισμικό 3D 	Jridi et al., 2017; Jung et al., 2017; Cidonio et al., 2019
Εκτυπωσιμότητα	<ul style="list-style-type: none"> • Δυνατότητα ενσωμάτωσης κυττάρων, διατήρηση ιξώδους και σταθερότητας κατά την εκτύπωση 	Gao et al., 2018; Fantini et al., 2019

Κατάλληλο ιξώδες	<ul style="list-style-type: none"> • Η αξιοπιστία του τυπωμένου δέρματος αυξάνεται με το κατάλληλο ιξώδες • Βελτιώνει την ακρίβεια της εκτυπωμένης δομής 	Panwar and Tan, 2016; Ji et al., 2017; Derakhshanfar et al., 2018
Υποστηρικτικές Μηχανικές ιδιότητες	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να υποστηρίζει την προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ζωντανών κυττάρων • Αυξημένη αποτελεσματικότητα μετά την εμφύτευση στο σώμα του ασθενούς • Υψηλή μηχανική σταθερότητα και λειτουργικότητα ως υποκατάστατο 	Zhu et al., 2017; Zhu et al., 2018; Kim et al., 2019

Επίσης, τα ρεολογικά χαρακτηριστικά των βιοσυνδέσμων αποτελούν μία πολύ σημαντική ιδιότητα τους. Στην ιδανική περίπτωση το ιξώδες τους πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να μην επηρεάζεται η ικανότητα ανάπτυξης, διαφοροποίησης και βιωσιμότητας των κυττάρων. Ως εκ τούτου τα ρεολογικά χαρακτηριστικά των βιοσυνδέσμων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτιστοποίηση των συνθηκών της βιοεκτύπωσης, με γνώμονα τη διασφάλιση της βιωσιμότητας των κυψελών. Επίσης, ο ρυθμός αποικοδόμησης των βιοσυνδέσμων *in vivo*, πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τον ρυθμό που τα κύτταρα παράγουν εξωκυττάρια μήτρες (Weilong et al., 2021).

Ακόμα, πρέπει να διαθέτουν καλές μηχανικές ιδιότητες για να μπορέσουν να ανταποκριθούν στους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού στον οποίο θα τοποθετηθεί η τρισδιάστατη δομή. Επιπλέον, τα βιοϋλικά είναι απαραίτητο να διαθέτουν ικανότητες προσαρμογής στο μικροπεριβάλλον του τραύματος ή του έλκους στο οποίο θα τοποθετηθούν. Ωστόσο τα μέχρι πρότινος δεδομένα δεν παρουσιάζουν σημαντικά αποτελέσματα στην κατεύθυνση αυτή. Εντούτοις, υπάρχουν μελέτες που επισημαίνουν ότι η εξέλιξη της τεχνολογίας, οι νέες έρευνες στους τομείς των υλικών, της βιολογίας, της ιατρικής, των μηχανημάτων και της τεχνολογίας, θα αλλάξουν τα δεδομένα και θα μπορέσουν να κατασκευαστούν τρισδιάστατες δομές που θα διαθέτουν καλύτερες ιδιότητες προσαρμογής στο περιβάλλον της πληγής ή του τραύματος (Weilong et al., 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7. Εφαρμογές βιοσυνδέσμων στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος

Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον των ερευνητών για το βιοεκτυπωμένο δέρμα, καθώς υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συγκεκριμένος τύπος δέρματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολλές διαφορετικές κλινικές και ερευνητικές εφαρμογές. Αρχικά, οι ερευνητικές προσπάθειες ξεκίνησαν από την κατασκευή ισοδύναμων δέρματος. Στη συνέχεια επεκτάθηκαν στην επιδερμίδα και το χόριο, ενώ στο τέλος υλοποιήθηκαν μελέτες για την παραγωγή δέρματος για το υπόδημα (Olejnik et al., 2022). Στο πλαίσιο αυτό, τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του τρισδιάστατου βιοεκτυπωμένου δέρματος, με βάση τους βιοσυνδέσμους ή συνδυασμούς αυτών, έδειξαν θετικά αποτελέσματα στην αναγέννηση του δέρματος και των ιστών σε *in vivo*, *in vitro* και *in situ* μελέτες. Επιπλέον, σημαντικά ήταν τα ευρήματα αναφορικά με τη διάρκεια επούλωσης των τραυμάτων σε ζωικά μοντέλα, καθώς διαπιστώθηκε μείωση του χρόνου επούλωσης των τραυμάτων και βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων (Smandri et al., 2020).

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Albanna και συν (2019) σε *in situ* μελέτη. Οι ερευνητές δημιούργησαν βιοσύνδεσμο από την ένωση ινωδογόνου με κολλαγόνο, στον οποίο προστέθηκαν ινοβλάστες και κερατινοκύτταρα. Ο βιοσύνδεσμος που δημιουργήθηκε, χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τη βιοεκτύπωση τρισδιάστατης δομής δέρματος, η οποία τοποθετήθηκε σε τραύματα σε ποντίκια και χοίρους. Τα ζωικά μοντέλα του δείγματος τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα μελέτης και στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η τρισδιάστατη βιοεκτυπωμένη δομή βοήθησε και επιτάχυνε την επανεπιθηλιοποίηση στα τραύματα των ζώων. Μία εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση η περιοχή έκτασης του τραύματος στα ζωικά μοντέλα της ομάδας μελέτης μειώθηκε κατά 34%, ενώ η περιοχή του τραύματος των ζωικών μοντέλων της ομάδας ελέγχου μειώθηκε κατά 5%. Δύο εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι αντίστοιχες μειώσεις ήταν 85% και 40% αντίστοιχα.

Επιπλέον, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι αναγεννημένοι ιστοί είχαν δερματική δομή και σύνθεση παρόμοια με το υγιές δέρμα και εντοπίστηκε εκτεταμένη εναπόθεση κολλαγόνου στην περιοχή των τραυμάτων. Τέλος, η θερμοκρασία στην περιοχή του

τραύματος ήταν φυσιολογική για τον οργανισμό των ζωικών μοντέλων, ενώ παρατηρήθηκε επαναγγείωση και αναγέννηση του ιστού του δέρματος στην περιοχή των τραυμάτων (Albanna et al., 2019).

Στην ίδια κατεύθυνση οι Liu και συν (2016) σε μελέτη τους διερεύνησαν τις επιδράσεις ενός ικρίωματος τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης με συνδυασμό βιοσυνδέσμων ζελατίνης-αλγινικού οξέος, στην επούλωση τραύματος πλήρους πάχους στη ραχιαία επιφάνεια 40 ποντικών. Ακόμα, οι ερευνητές μελέτησαν τις ιστοπαθολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης των τραυμάτων. Τα ζωικά μοντέλα χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα θεραπείας. Η ραχιαία επιφάνεια των ζωικών μοντέλων της ομάδας θεραπείας, που παρουσίαζε τραύματα, καλύφθηκε είτε με αλοιφή που χρησιμοποιούνταν για την επούλωση τραυμάτων, είτε με ικρίωμα από τρισδιάστατα εκτυπωμένο δέρμα με βάση βιοσυνδέσμους. Σε όλη τη διαδικασία επούλωσης λαμβάνονταν φωτογραφίες από τη ραχιαία επιφάνεια των ζωικών μοντέλων της ομάδας θεραπείας και δείγματα ιστών για την αξιολόγηση των ιστοπαθολογικών αλλαγών που προκάλεσαν οι τρισδιάστατες δομές. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι ο μέσος χρόνος επούλωσης των τραυμάτων των ποντικών αναφοράς ήταν 16 ± 1 ημέρες, ενώ εκείνος των ποντικών θεραπείας ήταν 14 ± 1 ημέρες. Η περαιτέρω ιστολογική ανάλυση αποκάλυψε βελτιωμένη επούλωση των τραυμάτων των ποντικών στην ομάδα θεραπείας. Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι το τρισδιάστατο ικρίωμα ζελατίνης-αλγινικού επιτάχυνε την επούλωση τραυμάτων του δέρματος και τον σχηματισμό ουλώδη ιστού (Liu et al., 2016)

Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η χρήση τρισδιάστατων ικριωμάτων βιολογικής εκτύπωσης (βιοσυνδέσμων) στην επιφάνεια των τραυμάτων, μείωσε τον χρόνο επούλωσης κατά δύο ημέρες. Επίσης, στο πρώιμο και μεσαίο στάδιο επούλωσης τα ικρίωματα μείωσαν τη νέκρωση, την αιμορραγία και τη φλεγμονώδη εξίδρωση και βοήθησαν στην επούλωση των τραυμάτων. Στο μεσαίο στάδιο επούλωσης οι τρισδιάστατες δομές βιοδραστικού δέρματος βοήθησαν στην επούλωση του τραύματος και στη δημιουργία νέων τριχοειδών αγγείων. Σε μεταγενέστερο στάδιο, τα ικρίωματα μείωσαν τη συσσώρευση κερατινοποιημένων ουσιών και διευκόλυναν την αναγέννηση του πλακώδους επιθηλίου σε ομοιόμορφο πάχος. Τέλος, τα ικρίωματα βιοσυνδέσμων βοήθησαν στον σχηματισμό πυκνών ινών κολλαγόνου και βοήθησαν στην αύξηση της αντοχής και της αντίστασης του ουλώδους ιστού που σχηματίστηκε στα τραύματα (Liu et al., 2016).

Ομοίως οι Kim και συν (2018) σε *in vivo* μελέτη, διερεύνησαν την ικανότητα επούλωσης τραυμάτων, με τη χρήση τρισδιάστατης δομής που προήλθε από βιοεκτύπωση. Στη βιοεκτύπωση χρησιμοποιήθηκε ο βιοσύνδεσμος S-dECM στον οποίο ενσωματώθηκαν κυτοκίνες και βλαστοκύτταρα που προέρχονται από λιπώδη (ASCs). Με τον βιοσύνδεσμο που προέκυψε εκτυπώθηκε τρισδιάστατη δομή δέρματος *in vitro* για να αξιοποιηθεί στην *in vivo* διαδικασία. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι, η βιοεκτυπωμένη δομή δέρματος στην οποία προστέθηκαν ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) και βλαστοκύτταρα από λιπώδη ιστό (ASC), επιτάχυνε την επούλωση του τραύματος, την επαναεπιθηλιοποίηση, τη δημιουργία νέων αγγείων και τη βελτίωση της αιμάτωσης της περιοχής του τραύματος.

Επιπροσθέτως, οι Chen και συν (2018) σε *in vivo* μελέτη διερεύνησαν την επίδραση μίας τρισδιάστατης βιοεκτυπωμένης δομής δέρματος με βάση το μετάξι σερικίνης, στην επούλωση τραυμάτων. Οι ερευνητές δημιούργησαν ένα διαφανές ικρίωμα υδρογέλης που δημιουργήθηκε από τη σύνδεση μετάξι σερικίνης και τροποποιημένου μεθακρυλικού ανυδρίτη ζελατίνης (GelMA). Το παραγόμενο ικρίωμα είχε υψηλό βαθμό διόγκωσης και παρουσίαζε μια μακροπορώδη δομή με πόρους $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$, κατάλληλη για τη δημιουργία ασφαλούς περιβάλλοντος για την επούλωση τραυμάτων. Από τα αποτελέσματα της μελέτης οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα ικρίωμα βιοσυνδέσμων που προκύπτουν από τρισδιάστατη εκτύπωση βελτιώνουν την επούλωση τραυμάτων, μειώνουν τη φλεγμονή και αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη βελτίωση του τρόπου επούλωσης των τραυμάτων και τη μείωση της διάρκειας επούλωσης.

Οι Xiong και συν (2017) διερεύνησαν την επίδραση ενός συνδυασμένου ικρίωματος ζελατίνης, με σουλφονικό μετάξι και ινοβλάστη, στο οποίο ενσωματώθηκε αυξητικός παράγοντας 2 (FGF-2), μέσω δέσμευσης με μια ομάδα σουλφονικού οξέος (SO₃) (3DG-SF-SO₃- FGF). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι, τα σύνθετα ικρίωμα από μετάξι, ζελατίνη αυξητικό παράγοντα FGF-2, βελτίωσαν σημαντικά την αναγέννηση των ιστών σε δερματικά τραύματα αρουραίου. Επίσης, διαπιστώθηκε αναγέννηση της δερματικής αγγείωσης και ολοκληρωτική επούλωση του τραύματος, έπειτα από 28 ημέρες από την τοποθέτηση της τρισδιάστατης βιοεκτυπωμένης δομής. Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται συνοπτικά τα ευρήματα από τις μελέτες που αναλύθηκαν, αναφορικά με την επίδραση των βιοεκτυπωμένων δομών δέρματος στην επούλωση και στη διάρκεια επούλωσης τραυμάτων του δέρματος. Τα σημαντικότερα ευρήματα ήταν η μείωση της διάρκειας θεραπείας και η βελτίωση των αποτελεσμάτων της διαδικασίας επούλωσης (Smandri et al., 2020).

Πίνακας 6: Εφαρμογή βιοεκτυπωμένου δέρματος στην επούλωση τραυμάτων

Βιοσύνδεσμος	Βιολογικά χαρακτηριστικά	Χρόνος επούλωσης	Συμπεράσματα	Αναφορές
Ινωδογόνο θρομβίνη κολλαγόνο I	7 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, η περιοχή του τραύματος των ζωικών μοντέλων της ομάδας μελέτης μειώθηκε κατά 34% και 5% στα ζωικά μοντέλα της ομάδας ελέγχου 14 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν η περιοχή του τραύματος ήταν 85% και 60%	10-14 ημέρες	Η in situ τρισιδιάστατη βιολογική εκτύπωση αυτόλογων κυττάρων επιτάχυνε, τη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων σε περίπου τρεις εβδομάδες σύγκριση με άλλες θεραπείες	Albanna et al., 2019
S-dECM	3 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, ο S-dECM βιοσύνδεσμος επιτάχυνε την επούλωση τραυμάτων. 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση εντοπίστηκε επανεπιθηλίωση	21 ημέρες	Μετά την εμφύτευση του βιοσυνδέσμου S-dECM βελτιώθηκε η επούλωση του τραύματος, αυξήθηκε η νέα αγγείωση και η επαναιμάτωση	Kim et al., 2018
SS / GelMA	Η ανοσο-ιστοχημική παρατήρηση των IL-6 και TNF- α οι κυτοκίνες έδειξαν οξεία φλεγμονή την 7η ημέρα, η οποία μειώθηκε τη 14η ημέρα και σχεδόν εξαφανίστηκε την 28η ημέρα.	14 ημέρες	Χρειάζονται περαιτέρω έρευνες in vivo για την επικύρωση των αποτελεσμάτων για τον βιοσύνδεσμο SS - GelMA hydrogel. Βελτιώθηκε η επούλωση των τραυμάτων και της μηχανικής των ιστών	Chen et al., 2018
Gel-SF-SO3-FGF2	2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση, τα επιθηλιακά κύτταρα στην ομάδα G-SF-SO3, μετανάστευσαν στο τραύμα 28 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, το τραύμα έκλεισε εντελώς και στα δύο ομάδες G-SF-SO3 και G-SF-SO3-FGF2.	2-4 εβδομάδες	Ο βιοσύνδεσμος Gel-SF-SO3-FGF2 ενισχύει την επούλωση των τραυμάτων την επανεπιθηλίωση και το σχηματισμού αιμοφόρων αγγείων .	Xiong et al., 2017
Ζελατίνη Αλγινικό οξύ	Το τραύμα στην ομάδα μελέτης τη 14 ημέρα ήταν 0,2 cm και στην ομάδα ελέγχου 0,7 cm	13-15 ημέρες	Η χρήση ζελατίνης-αλγινικού βρέθηκε να επιταχύνει την επούλωση του τραύματος και την αιμάτωση της περιοχής του τραύματος	Liu et al., 2016

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

8. Εφαρμογή της 3D βιοεκτύπωσης στην επούλωση τραυμάτων και ελκών του δέρματος: Ευκαιρίες και προκλήσεις

Μία από τις τελευταίες τάσεις στον τομέα της έρευνας για την αναγέννηση του δέρματος και την επούλωση τραυμάτων είναι η τρισδιάστατη εκτύπωση, μέσω της οποίας μπορούν να παραχθούν τρισδιάστατες δομές που παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά με τον ανθρώπινο δέρμα. Η τρισδιάστατη εκτύπωση του δέρματος μπορεί να υλοποιηθεί με διάφορες μεθόδους και έχοντας ως βάση διάφορα υλικά όπως σύνθετα και φυσικά υλικά, κυτταρικές δομές, βιοσυνδέσμους ή συνδυασμούς αυτών. Στο πρίσμα αυτό, το ενδιαφέρον της τρέχουσας βιβλιογραφίας εστιάστηκε στους βιοσυνδέσμους εξαιτίας της φυσικής προέλευσης των συγκεκριμένων υλικών, καθώς πιθανά θετικά αποτελέσματα από την εφαρμογή τους, μπορούν να αποτελέσουν σημείο αναφοράς για τη διαχείριση των δερματικών τραυμάτων, εξαιτίας της υψηλής διαθεσιμότητας των εν λόγω υλικών. Ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα βρίσκονται ακόμα σε αρχικό στάδιο (Wang et al., 2022).

Επιπλέον, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι, η εφαρμογή της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης με στόχο τη δημιουργία τρισδιάστατων δομών δέρματος για την επούλωση τραυμάτων, αποτελεί μία καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση που παρουσιάζει ευκαιρίες και προκλήσεις. Πιο αναλυτικά, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7, η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση μπορεί να εφαρμοστεί σε πολλές πτυχές της θεραπείας των τραυμάτων του δέρματος (Olejnik et al., 2022). Με την τεχνική της βιοεκτύπωσης είναι δυνατή η παραγωγή τρισδιάστατων μοντέλων δέρματος με αυτοματοποιημένο τρόπο, ποιο γρήγορο συγκριτικά με άλλες μεθόδους που εφαρμόζονται ευρύτατα σήμερα (Weilong, 2021; Olejnik et al., 2022; Wang et al., 2022). Κατά τη διαδικασία κατασκευής τρισδιάστατου βιοεκτυπωμένου δέρματος, υπάρχει η δυνατότητα να εισαχθούν στη νέα τρισδιάστατη δομή ουσίες, ενώσεις ή κύτταρα που μπορούν να ασκήσουν θετική επίδραση όχι μόνο στην αναγέννηση του δέρματος και στην επούλωση του τραύματος και αλλά και στην αγγείωση της περιοχής που θα ενσωματωθεί η νέα δομή (Rosenberg et al., 2020). Ακόμα, η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση επιτρέπει την ακριβή εναπόθεση διαφορετικών κυττάρων και βιοϋλικών με υψηλή ικανότητα αναπαραγωγής και ευελιξία, σε συγκεκριμένο μέγεθος και σχήμα, παρέχοντας στο ιατρικό προσωπικό τη δυνατότητα να επιφέρει καλύτερα αισθητικά και μη αποτελέσματα (Olejnik et al., 2022).

Πίνακας 7: Τομείς εφαρμογής της 3D εκτύπωσης δέρματος μέσω βιοσυνδέσμων

Τομείς εφαρμογής	Περιγραφή	Βιβλιογραφικές αναφορές
Λειτουργικό δέρμα	<ul style="list-style-type: none">• Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση κάνει εντυπωσιακές προόδους για το ανθρώπινο δέρμα• Δημιουργεί λειτουργικό ανθρώπινο δέρμα κατάλληλο για μεταμόσχευση• Δημιουργεί γρήγορα με χαρακτηριστικά παρόμοια με το ανθρώπινο δέρμα,	Cubo et al., 2016 Nordli et al., 2016 Kérourédan et al., 2018
Μικρορρευστικά κανάλια	<ul style="list-style-type: none">• Με τη χρήση υδρογέλης, δημιουργούνται εύκολα κυτταρικά κανάλια• Τα τρισδιάστατα εκτυπωμένα κανάλια παρέχουν μια πολλά υποσχόμενη λύση για την ευελιξία της διαδικασίας• Παρέχει τη δυνατότητα για μελλοντική ανάπτυξη αγγειακών δικτύων• Ενίσχυση της δομικής ακεραιότητας και της σωστής λειτουργίας των κυττάρων	Maiullari et al., 2018; Seol et al., 2018
3D φορτωμένο με κύτταρα	<ul style="list-style-type: none">• Χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη υδρογέλης στην οποία ενσωματώνονται κύτταρα και άλλες ουσίες, γεγονός που δημιουργεί νέες δυνατότητες στην κυτταρική θεραπεία• Είναι μια καινοτόμος τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των προβλημάτων στη μηχανική των ιστών• Παρέχει τη δυνατότητα ελέγχου – μείωσης των μολύνσεων	Wu et al., 2016 Zhang et al., 2016 Ong et al., 2017
Δερματικά μοσχεύματα	<ul style="list-style-type: none">• Παρέχει τη δυνατότητα εκτύπωσης δερματικών μοσχευμάτων με αιμοφόρα αγγεία παρόμοια με το φυσικό ζωντανό δέρμα• Ελαχιστοποιεί τις απαιτήσεις του δότη - παρέχει καλύτερη θεραπεία• Παρέχει υψηλής ποιότητας και πιστότητας σχήματος και μεγέθους μοσχεύματα	Kucińska-Lipka et al., 2015 Ghidini, 2018
Θεραπεία εγκαυμάτων	<ul style="list-style-type: none">• Παρέχει εναλλακτική και αξιόπιστη επιλογή για τη θεραπεία εγκαυμάτων• Επιταχύνει τη διαδικασία επούλωσης – βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών• Παρέχει εναλλακτική και αξιόπιστη επιλογή για την επούλωση εκτεταμένων εγκαυμάτων• Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση είναι μια καινοτόμος τεχνολογία για αποτελεσματική αποκατάσταση πληγών χρησιμοποιώντας πληγές δέρματος πλήρους πάχους	Cui et al., 2016 Ma et al., 2018 Zhang et al., 2019
Δέρμα με μικτά κύτταρα	<ul style="list-style-type: none">• Μπορεί να εφαρμοστεί για την αναδόμηση χόνδρων, οστικού ιστού	Irvine, 2016 Keriquel et al.,

	και στη μηχανική των μυών πλησίον των ελκών και των τραυμάτων	2017
Ανακατασκευή σύνθετης δομής	<ul style="list-style-type: none"> • Επιτυχής ανακατασκευή πολύπλοκης δομής δερματικού μοσχεύματος • Δημιουργήστε εύκολα σύνθετο ικρίωμα χρήσιμο για την επίτευξη πολύπλοκου λειτουργικού ιστού 	Hakkarainen et al., 2016; Leberfinger et al., 2017 Satpathy et al., 2018
Βελτιωμένα λειτουργικά αποτελέσματα	<ul style="list-style-type: none"> • Εφαρμόζεται σε περιπτώσεις εγκαυμάτων για την κατασκευή περίπλοκων δομών επιδερμίδας και για τη βελτίωση του λειτουργικού αποτελέσματος • Εξατομικευμένη παραγωγή δέρματος 	Latenser et al., 2018; Liu et al., 2018

Επομένως, το κύριο πλεονέκτημα της αναδυόμενης αυτής τεχνικής είναι η ανάπτυξη δερματικών δομών που μιμούνται στενά την αρχιτεκτονική και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ανθρώπινου δέρματος, μέσω της τοποθέτησης με μεγάλη ακρίβεια πολλαπλών τύπων κυττάρων στην εκάστοτε τρισδιάστατη δομή. Ένα άλλο μεγάλο πλεονέκτημα της συγκεκριμένης τεχνικής είναι η κατασκευή μεγάλων σε έκταση δομών σε μικρό χρονικό διάστημα, με μεγάλη ακρίβεια και πιστότητα μεταξύ των χαρακτηριστικών των αντιγράφων. Επιπλέον, μπορούν να αναπτυχθούν ισοδύναμα δέρματος για συγκεκριμένους ασθενείς, μέσω της εκτύπωσης των κατάλληλων κυττάρων. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς παρέχει στην ιατρική κοινότητα τη δυνατότητα να προσφέρει υψηλής ποιότητας και εξατομικευμένη φροντίδα στους ασθενείς (Ng et al., 2016).

Από την άλλη πλευρά, η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος αποτελεί μία νέα τεχνική η οποία παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα, καθώς ακόμα βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης. Το πιο σημαντικό από αυτά είναι ότι αποτελεί μία ιδιαίτερα πολύπλοκη και απαιτητική τεχνική, καθώς για να επιτευχθεί το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη κατάλληλα εξειδικευμένου προσωπικού για την υλοποίηση της διαδικασίας. Εκτός από αυτό, οι τρισδιάστατοι εκτυπωτές που είναι απαραίτητοι για την παραγωγή βιοεκτυπωμένου δέρματος παρουσιάζουν υψηλό κόστος, γεγονός που αυξάνει και το κόστος της παραγωγικής διαδικασίας (Olejnik et al., 2022).

Παράλληλα, μία ακόμα σημαντική πρόκληση συνδέεται με την επιλογή των κατάλληλων βιοσυνδέσμων για την ενίσχυση της λειτουργίας των κυττάρων και της ενδοκυτταρικής μήτρας που θα προκύψει μετά από την εκτύπωση. Μελέτες της

τρέχουσας βιβλιογραφίας υποστηρίζουν ότι, οι βιοσύνδεσμοι αποτελούν ένα υλικό το οποίο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνο του για την παραγωγή τρισδιάστατων δομών δέρματος εξαιτίας του πρώιμου σταδίου ανάπτυξης της νέας αυτής τεχνολογίας. Ως εκ τούτου, τα μέχρι πρότινος επιστημονικά δεδομένα σημειώνουν ότι η σύνδεση διαφόρων βιοσυνδέσμων και η προσθήκη στις νέες δομές, κυττάρων ή αυξητικών παραγόντων, αποτελούν αναγκαίες πρακτικές για τη βελτίωση της σταθερότητας και της λειτουργικότητάς τους (Olejnik et al., 2022).

Την ίδια στιγμή ερευνητές τονίζουν ότι για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας και της εκτεταμένης χρήσης του τρισδιάστατου εκτυπωμένου δέρματος κρίνεται αναγκαία η εύρεση νέων μεθόδων και τεχνικών, που θα βελτιώσουν την ικανότητα των δομών να ενισχύουν την ανάπτυξη αγγείων και την αιμάτωση του τραύματος στο οποίο θα τοποθετηθούν (Wong et al., 2017). Μία ακόμα μεγάλη πρόκληση συνδέεται με τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν οι ερευνητές για την κατασκευή δερματικών δομών που περιέχουν τριχοθυλάκια, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Επίσης σημαντικές είναι οι προκλήσεις αναφορικά με την παραγωγή δέρματος που το χρώμα και η υφή του θα ταιριάζει ακριβώς με το χρώμα και την υφή του δέρματος του ασθενή στον οποίο θα τοποθετηθεί. Ομοίως, οι ερευνητές ακόμα δεν μπορούν να δημιουργήσουν δομές οι οποίες θα προστατεύουν τη βιωσιμότητα των κυττάρων. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί ακόμα δεν έχουν υλοποιηθεί εκτεταμένες εφαρμογές τρισδιάστατου βιοεκτυπωμένου δέρματος σε ασθενείς. Στο πλαίσιο αυτό, εγείρονται ερωτήματα αναφορικά με την επίδραση των τρισδιάστατων δομών στην ασφάλεια των ασθενών, ενώ κάποιοι ερευνητές τονίζουν ότι η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου εγείρει νομικά και πιθανόν βιοηθικά ζητήματα (Olejnik et al., 2022).

Επίσης, τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι οι υδρογέλες που παράγονται από βιοσυνδέσμους παρουσιάζουν μειωμένη μηχανική αντοχή και χρήζουν βελτίωσης των ιδιοτήτων τους (Weilong et al., 2021). Στο πλαίσιο αυτό, οι Morgan και συν (2020) τόνισαν ότι οι βιοσύνδεσμοι που παράγονται μέχρι σήμερα ανταποκρίνονται στις δυνατότητες που υπάρχουν και όχι στις ανάγκες που έχει η επιστημονική κοινότητα. Συνακόλουθα, κρίνεται επιτακτικά αναγκαία η παραγωγή νέων βιοσυνδέσμων με αυξημένες ιδιότητες, βελτιωμένη λειτουργικότητα και υψηλή αποτελεσματικότητα που δεν θα περιορίζουν τη διάχυση θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου και δεν θα μειώνουν τη λειτουργικότητα των κυττάρων (Javaid and Haleem, 2021). Επιπλέον η μελέτη της αποτελεσματικότητας των τρισδιάστατων δομών εκτυπωμένου δέρματος σε κλινικά

περιβάλλοντα, είναι πιθανό να φέρει στο προσκήνιο νέα δεδομένα, αναφορικά με τους πιθανούς κινδύνους απόρριψης των μοσχευμάτων από τους ασθενείς. Συνοπτικά, η τρισδιάστατη εκτύπωση δέρματος μέσω βιοσυνδέσμων αποτελεί μία καινοτόμο τεχνική που βρίσκεται σε αρχικό στάδιο. Ταυτόχρονα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα που παρουσιάζει (Πίνακας 8), δημιουργούν νέες ευκαιρίες και προκλήσεις, καθώς αλλάζει τα μέχρι πρότινος ισχύοντα δεδομένα στην έρευνα και την κλινική εφαρμογή για την αναγέννηση του δέρματος και την επούλωση τραυμάτων (Wang et al., 2022).

Πίνακας 8: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της 3D βιοεκτύπωσης δέρματος

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Παραγωγή τρισδιάστατων μοντέλων δέρματος με αυτοματοποιημένο τρόπο, ο οποίος είναι ταχύτερος από τις χειροκίνητες μεθόδους • Εισαγωγή πολυδύναμων κυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό για τη βελτίωση των ιδιοτήτων του δέρματος • Ακριβής εναπόθεση διαφορετικών κυττάρων και βιολογικών με υψηλή αναπαραγωγική ικανότητα και ευελιξία • Παραγωγή δομών με μεγάλη πλαστικότητα και ευκαμψία • Κατασκευή δομών με παρόμοια χαρακτηριστικά με την αρχιτεκτονική και τη δομή του ανθρώπινου δέρματος • Κατασκευή μεγάλης έκτασης τρισδιάστατων δομών • Ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπειών • Μείωση κινδύνων απόρριψης του μοσχεύματος • Διακοπή εφαρμογής νέων πρακτικών σε ζωικά μοντέλα • Εξάλειψη αναγκών για δότες οργάνων 	<ul style="list-style-type: none"> • Υψηλής πολυπλοκότητα • Απαιτείται εξειδικευμένο προσωπικό για την πραγματοποίηση της παραγωγής • Υψηλό κόστος τρισδιάστατων εκτυπωτών • Δυσκολία κατασκευής δερματικών δομών που περιέχουν τριχοθυλάκια, ιδρωτοποιούς και σημηματογόνους αδένες • Πιθανή αρνητική επίδραση στη βιωσιμότητα των κυττάρων • Πιθανή μείωση της ασφάλειας των ασθενών • Ανυπαρξία δεδομένων από κλινικές μελέτες • Υπάρχουν νομικές και βιοηθικών ζητημάτων

Πηγή: Olejnik et al., 2022

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να ερευνηθεί την εφαρμογή της τρισδιάστατης εκτύπωσης δέρματος μέσω βιοσυνδέσμων, στην αναγέννηση του δέρματος και στην επούλωση τραυμάτων. Η παρούσα μελέτη έκανε μία σύντομη αναφορά στο δέρμα και τα δομικά του μέρη, αναφέρθηκε εκτενώς στις σημαντικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόζονται στην επούλωση των τραυμάτων του δέρματος και έδωσε έμφαση στο κόστος θεραπείας των τραυμάτων του δέρματος και τις επιπτώσεις στα συστήματα υγείας. Ακόμα, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ερευνήθηκε η εξέλιξη του του επιπολασμού των τραυμάτων του δέρματος σε παγκόσμια βάση. Επιπροσθέτως, επιχειρήθηκε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για τον εντοπισμό των σημαντικότερων μεθόδων παραγωγής τρισδιάστατων δομών δέρματος, μέσω της αξιοποίησης βιοσυνδέσμων. Παράλληλα, ανασκοπήθηκε εκτενώς η βιβλιογραφία για την εξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με τους σημαντικότερους βιοσυνδέσμους που χρησιμοποιούνται στην τρισδιάστατη εκτύπωση δέρματος. Τέλος, η μελέτη προσπάθησε να συνοψίσει τα ερευνητικά δεδομένα από την εφαρμογή βιοσυνδέσμων για την παραγωγή δέρματος μέσω της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψε ότι ο επιπολασμός των οξέων και των χρόνιων τραυμάτων του δέρματος αυξάνεται συνεχώς σε παγκόσμιο επίπεδο, εξαιτίας της αύξησης του προσδόκιμου ζωής και της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού, αλλά και συνεπεία σειράς άλλων παραγόντων. Πράγματι, οι Guest και συν (2020) σε μελέτη τους υποστήριξαν ότι ο επιπολασμός των τραυμάτων του δέρματος στο Ηνωμένο Βασίλειο αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια, δημιουργώντας προβλήματα στους ασθενείς και στο συστήματα υγείας της χώρας εξαιτίας της αύξησης του κόστους φροντίδας. Ομοίως οι Farahani και συν (2021) διαπίστωσαν μεγάλη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας εξαιτίας του κόστους φροντίδας και θεραπείας των τραυμάτων του δέρματος. Η εξέλιξη αυτή καθιστά τη διαχείριση των τραυμάτων σε ζήτημα μείζονος σημασίας για τους ασθενείς, την επιστημονική κοινότητα και τα συστήματα υγείας (Olejnic et al, 2022).

Τα ευρήματα της μελέτης αποκάλυψαν ότι οι σημαντικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις των οξέων και χρόνιων τραυμάτων του δέρματος συνδέονται κυρίως με τη χρήση επιθεμάτων υδρογέλης και αργύρου, που φέρουν ουσίες ικανές να μειώσουν την υγρασία στην περιοχή των τραυμάτων, να ενισχύσουν τη διαδικασία επούλωσης και να

μειώσουν τον χρόνο θεραπείας. Παράλληλα, εκτός από τη χρήση αντιβιοτικών και αντιμικροβιακών φαρμάκων, τελευταία ξεκίνησε η εφαρμογή καινοτόμων προσεγγίσεων στη θεραπεία τραυμάτων όπως σύγχρονα σκευάσματα με νανοσωματίδια, συστήματα με αρνητική πίεση, αναδυόμενες αντιμικροβιακές θεραπείες όπως ψυχρό ατμοσφαιρικό πλάσμα, βιοενεργό γυαλί, χορήγηση βλαστοκυττάρων, γονιδιακές θεραπείες κ.α. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη πολυάριθμων θεραπειών, οι τρέχουσες βέλτιστες πρακτικές διαχείρισης των τραυμάτων στοχεύουν σχεδόν αποκλειστικά στην αντιμετώπιση των δευτερογενών αιτιών χρονιότητας, γεγονός που αποκαλύπτει την ανάγκη για την εφαρμογή νέων ευέλικτων, οικονομικά βιώσιμων και αποτελεσματικών θεραπειών. Στόχος των θεραπειών αυτών πρέπει να είναι η ενίσχυση της φυσικής διαδικασίας επούλωσης των τραυμάτων, μέσω της διέγερσης των μηχανισμών αποκατάστασης του οργανισμού. Στα συμπεράσματα αυτά κατέληξαν και οι Weilong και συν (2020) οι οποίοι υποστήριξαν ότι η διαχείριση των τραυμάτων του δέρματος απαιτεί πλέον την εφαρμογή νέων καινοτόμων προσεγγίσεων, καθώς η εφαρμογή των μέχρι πρότινος θεραπειών είναι μεν αποτελεσματική, αλλά η αύξηση των αναγκών φροντίδας, καθιστά την εφαρμογή νέων προσεγγίσεων επιτακτικά αναγκαία.

Στο πλαίσιο αυτό, τα ευρήματα της μελέτης επισημαίνουν ότι η μεταμόσχευση αυτόλογου, αλλογενούς και υποκατάστατων δέρματος αποτελούν τις πιο αποτελεσματικές επιλογές στη διαχείριση των δερματικών τραυμάτων, αλλά ενέχουν περιορισμούς και ανεπιθύμητες ενέργειες όπως, πόνο για τον ασθενή, περιορισμούς εξαιτίας του μικρού αριθμού των διαθέσιμων δοτών, επιμολύνσεις, μακροχρόνια νοσηρότητα, υψηλό κόστος, απόρριψη του μοσχεύματος. Τα ευρήματα αυτά τεκμηριώνονται επαρκώς από αρκετές μελέτες. Ειδικότερα, οι Weilong και συν υποστηρίζουν ότι η μεταμόσχευση δέρματος αποτελεί αξιόπιστη επιλογή για την αντιμετώπιση των τραυμάτων του δέρματος, όμως η συγκεκριμένη πρακτική παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν και οι Haflah και συν (2018) οι οποίοι διαπίστωσαν ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με την απόρριψη του μοσχεύματος, ενώ οι He και συν (2018) διαπίστωσαν ότι η μεταμόσχευση δέρματος αποτελεί δαπανηρή θεραπευτική προσέγγιση.

Τούτων λεχθέντων η τρισδιάστατη εκτύπωση που χρησιμοποιεί βιοσυνδέσμους, αποτελεί μία εναλλακτική νέα θεραπεία για τη διαχείριση τραυμάτων. Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με τα ευρήματα πολλών άλλων ερευνητών (Xu et al., 2020; Benwood et al., 2021; Javaid and Haleem, 2021; Weilong et al., 2021; Olejnic et al., 2021; Wang et al., 2022). Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Samandri και συν (2020) σε

συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας όπου διαπίστωσαν ότι η τρισδιάστατη εκτύπωση με βιοσυνδέσμους, αποτελεί μία καλή εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση για την επούλωση τραυμάτων, μέσω της κατασκευής τρισδιάστατων δομών με παρόμοια χαρακτηριστικά με το δέρμα.

Η τρέχουσα βιβλιογραφία έδωσε σημαντικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας. Συγκεκριμένα, οι Albanna και συν (2019) διαπίστωσαν μεγαλύτερη μείωση της περιοχής του τραύματος σε ζωικά μοντέλα που εφαρμόστηκε τρισδιάστατη δομή δέρματος, η οποία δημιουργήθηκε από βιοεκτύπωση, σε σύγκριση με ζωικά μοντέλα που τους χορηγήθηκε θεραπευτική αλοιφή. Δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, η μείωση της έκτασης των τραυμάτων στα ζωικά μοντέλα που εφαρμόστηκε η τρισδιάστατη δομή δέρματος ήταν κατά 50% μεγαλύτερη, συγκριτικά με τα ζωικά μοντέλα της ομάδας ελέγχου. Οι Liu και συν (2016) διαπίστωσαν ότι τα ικρίωματα βιοσυνδέσμων μείωσαν τη συσσώρευση κερατινοποιημένων ουσιών σε δερματικά τραύματα, διευκόλυναν την αναγέννηση του πλακώδους επιθηλίου, βοήθησαν στον σχηματισμό πυκνών ινών κολλαγόνου, αύξησαν την αντοχή του ουλώδους ιστού και μείωσαν τη διάρκεια της θεραπείας κατά δύο ημέρες.

Επιπλέον, οι Kim και συν (2018) διαπίστωσαν ότι η βιοεκτυπωμένη δομή δέρματος στην οποία προστέθηκαν ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) και βλαστοκύτταρα από λιπώδη ιστό (ASC), επιτάχυνε την επούλωση του τραύματος, την επαναεπιθηλιοποίηση, τη δημιουργία νέων αγγείων και τη βελτίωση της αιμάτωσης της περιοχής του τραύματος. Οι Chen και συν (2018) υποστήριξαν ότι τα ικρίωματα βιοσυνδέσμων που προκύπτουν από τρισδιάστατη εκτύπωση βελτιώνουν την επούλωση τραυμάτων, μειώνουν τη φλεγμονή και αποτελούν μία πολλά υποσχόμενη επιλογή για τη βελτίωση του τρόπου επούλωσης των τραυμάτων και τη μείωση της διάρκειας επούλωσης. Ομοίως, οι Xiong και συν (2017) έδειξαν ότι, τα σύνθετα ικρίωματα από μετάξι, ζελατίνη και αυξητικό παράγοντα FGF-2, βελτίωσαν σημαντικά την αναγέννηση των ιστών σε τραύματα αρουραίου. Επίσης, οι ερευνητές διαπίστωσαν αναγέννηση του αγγειακού δικτύου του δέρματος και ολοκληρωτική επούλωση του τραύματος, έπειτα από 28 ημέρες από την τοποθέτηση της τρισδιάστατης βιοεκτυπωμένης δομής.

Από την ανασκόπηση των μελετών προέκυψαν χρήσιμα συμπεράσματα για την επίδραση των τρισδιάστατων δομών δέρματος στη διάρκεια της θεραπείας, καθώς όλοι οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο χρόνος επούλωσης των τραυμάτων κυμάνθηκε από 13-28

ημέρες. Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά καθώς ο Milne (2016) υποστηρίζει ότι μια ποσοστιαία μείωση στο μέγεθος του τραύματος κατά 30% ή περισσότερο μετά από τέσσερις εβδομάδες θεραπείας, αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για την επούλωση του τραύματος σε ανθρώπους.

Ένα από τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν ότι εντόπισε αρκετούς βιοσύνδεσμους που χρησιμοποιούνται στην τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος όπως η ινονεκτίνη, η ελαστίνη, η κερατίνη, το deCM, το GelMA, η αγαρόζη, το μετάξι ενώ εκείνοι που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι το κολαγόνο, η ζελατίνη, το άλας του αλγινικού οξέος, η χιτοζάνη, το ινώδες και το υαλουρονικό οξύ. Ωστόσο, η καλύτερη επιλογή όπως υποστηρίζουν οι Weilong και συν (2021) είναι ο συνδυασμός ζελατίνης και άλατος του αλγινικού οξέος. Στο πρίσμα αυτό, η μελέτη ανέδειξε τον συνδυασμό βιοσυνδέσμων ως τη βέλτιστη επιλογή για την παραγωγή δέρματος μέσω βιοεκτύπωσης, με την προσθήκη επιπρόσθετων παραγόντων να ενισχύει την περαιτέρω βελτίωση των ιδιοτήτων της τρισδιάστατης δομής. Ως εκ τούτου, οι βιοσύνδεσμοι που χρησιμοποιήθηκαν στις μέχρι τώρα μελέτες, δεν διαθέτουν όλες τις απαραίτητες ιδιότητες για την κατασκευή βιοεκτυπωμένου δέρματος με χαρακτηριστικά παρόμοια με το ανθρώπινο δέρμα.

Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Albanna και συν (2019), Liu και συν (2016), Kim και συν (2018), Chen και συν (2018), Xiong και συν (2017), σε μελέτες που χρησιμοποίησαν συνδυασμούς βιοσυνδέσμων και όχι μεμονωμένα κάποιον βιοσύνδεσμο. Ακόμα, οι προηγούμενες μελέτες δεν υλοποιήθηκαν σε ανθρώπους αλλά σε ζωικά μοντέλα και σε κύτταρα. Τα συμπεράσματα αυτά τεκμηριώνουν ότι η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση αποτελεί ακόμα μία πειραματική διαδικασία, καθώς δεν έχει εφαρμοστεί σε κλινικά ελεγχόμενες ή τυφλές μελέτες (Masri et al., 2022). Ομοίως, η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση δέρματος βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο (Wang et al., 2022).

Από τα αποτελέσματα της μελέτης δεν βρέθηκαν στοιχεία αναφορικά με το κόστος της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, ώστε να συγκριθούν με το μέσο κόστος θεραπείας που προκύπτει από την αξιοποίηση άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Ωστόσο οι Weilong και συν (2021) αναφέρουν ότι το κόστος της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης συνδέεται κυρίως με τη μέθοδο εκτύπωσης και το κόστος του εκτυπωτή. Ακόμα, τονίζουν ότι η μέθοδος της εξώθησης είναι η αποτελεσματικότερη μέθοδος εκτύπωσης που χρησιμοποιείται στη βιοεκτύπωση δέρματος, συγκριτικά με τη βιοεκτύπωση με inject,

βιοεκτύπωση με λέιζερ, τη στερεολιθογραφία και τη μέθοδο μικρορευστοποίησης. Επιπλέον, οι Wang και συν (2016) τονίζουν ότι η μέθοδος εξώθησης δεν είναι ούτε η πιο δαπανηρή, αλλά ούτε η πιο φθηνή από τις μεθόδους βιοεκτύπωσης τρισδιάστατων δομών δέρματος.

Συνοπτικά, η μέθοδος της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, μπορεί να εφαρμοστεί στην επούλωση δερματικών τραυμάτων, εξαιτίας σειράς πλεονεκτημάτων όπως, γρήγορη παραγωγή μεγάλης έκτασης δομών, κατασκευή πολλών όμοιων αντιγράφων σε συγκεκριμένο σχήμα και μέγεθος και με μεγάλη ακρίβεια, ενώ παρέχει τη δυνατότητα εξατομικευμένης θεραπείας και της προσθήκης παραγόντων που μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά τις ιδιότητες της τρισδιάστατης δομής. Ωστόσο, η αναδυόμενη αυτή τεχνολογία βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο. Οι περιορισμοί που αντιμετωπίζει επί του παρόντος συνδέονται με την αδυναμία των ερευνητών να δημιουργήσουν δομές που περιέχουν τριχοθυλάκια, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Επιπλέον, παρουσιάζονται περιορισμοί αναφορικά με το χρώμα και την υφή του δέρματος, ενώ δεν έχει εφαρμοστεί ακόμα σε κλινικό στάδιο σε ανθρώπους. Στο πρίσμα αυτό, αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η εφαρμογή σε ανθρώπους μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα ασφάλειας, καθώς και να εγείρει νομικά και βιοηθικά ζητήματα (Olejnik et al., 2022). Η παγκόσμια αγορά τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης αναμένεται να φτάσει τα 1,82 δισεκατομμύρια δολάρια το 2022 (Wang et al., 2022). Στο πλαίσιο αυτό, η εξέλιξη της τεχνολογίας, οι νέες έρευνες στους τομείς των υλικών, της ιατρικής, της βιολογίας, των τεχνολογιών, είναι πιθανό να συνεισφέρουν στη δημιουργία τρισδιάστατων δομών δέρματος με χαρακτηριστικά ίδια με του ανθρώπινου δέρματος (Weilong et al., 2021), με συνέπειες θετικές στον τρόπο διαχείρισης των τραυμάτων του δέρματος, μέσω της μείωσης της διάρκειας και του κόστους θεραπείας.

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει περιορισμούς. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν λίγες μελέτες αναφορικά με τη χρήση της τρισδιάστατης εκτύπωσης μέσω βιοσυνδέσμων, για την αναγέννηση του δέρματος και την επούλωση τραυμάτων. Οι μελέτες δεν εφαρμόστηκαν σε κλινικά περιβάλλοντα και ως εκ τούτου δεν μπορούν να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα. Ακόμα, παρουσιάζουν ετερογένεια καθώς χρησιμοποίησαν διαφορετικούς συνδυασμούς βιοσυνδέσμων. Ως εκ τούτου, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την εξαγωγή πιο ασφαλών συμπερασμάτων, αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της ή όχι, ως ασφαλή και αποδοτική μέθοδο θεραπείας των δερματικών τραυμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Τα δερματικά τραύματα εξακολουθούν να παραμένουν ένα ζήτημα μείζονος σημασίας για τη δημόσια υγεία και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Η καθολική αύξηση του αριθμού των ασθενών με μη επουλωτικά δερματικά τραύματα όπως διαβητικά έλκη, δερματικά εγκαύματα, πληγές κατάκλισης και σωματικά τραύματα, ιδίως στον ηλικιωμένο πληθυσμό, δημιουργεί τεράστια κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Η αναδυόμενη τεχνολογία της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης μπορεί να αλλάξει τα δεδομένα στη διαχείριση των οξέων και των χρόνιων τραυμάτων, προσφέροντας ουσιαστικές λύσεις στην υγεία, την ποιότητα ζωής των ασθενών και στη βιωσιμότητα των συστημάτων υγείας. Ωστόσο, βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Θα χρειαστεί περαιτέρω έρευνα για την κατασκευή τρισδιάστατων δομών που παρουσιάζουν παρόμοια χαρακτηριστικά με το ανθρώπινο δέρμα, καθώς και πολυετή εφαρμογή σε κλινικά περιβάλλοντα, για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της, μέχρι την τελική εφαρμογή της ως μέθοδο θεραπείας των τραυμάτων του δέρματος σε ανθρώπους. Επιπλέον, κρίνεται αναγκαία η θεσμοθέτηση της εφαρμογής της και η νομική κατοχύρωση των συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Τέλος, η επιστημονική κοινότητα καλείται να δώσει θεσμικά αποδεκτές απαντήσεις, αναφορικά με την έγερση βιοηθικών ζητημάτων από την εφαρμογή της στους ανθρώπους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahn, G., Min, K. H., Kim, C., Lee, J. S., Kang, D., Won, J. Y., ... and Shim, J. H. (2017). Precise stacking of decellularized extracellular matrix based 3D cell-laden constructs by a 3D cell printing system equipped with heating modules. *Scientific reports*, 7(1), pp. 1-11.
- Albanna, M., Binder, K.W., Murphy, S.V., Kim, J., Qasem, S.A., Zhao, W., Tan, J., El-Amin, I.B., Dice, D.D., Marco, J. and Green, J., (2019). In situ bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds. *Scientific reports*, 9(1), pp.1-15.
- Aljohani, W., Ullah, M. W., Zhang, X., and Yang, G. (2018). Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. *International journal of biological macromolecules*, 107, pp. 261-275.
- Arndt, S., Unger, P., Berneburg, M., Bosserhoff, A.K. and Karrer, S., (2018). Cold atmospheric plasma (CAP) activates angiogenesis-related molecules in skin keratinocytes, fibroblasts and endothelial cells and improves wound angiogenesis in an autocrine and paracrine mode. *Journal of dermatological science*, 89(2), pp.181-190.
- Athirasala, A., Tahayeri, A., Thirivikraman, G., França, C.M., Monteiro, N., Tran, V., Ferracane, J. and Bertassoni, L.E., (2018). A dentin-derived hydrogel bioink for 3D bioprinting of cell laden scaffolds for regenerative dentistry. *Biofabrication*, 10(2), pp.1-20.
- Au, A. K., Huynh, W., Horowitz, L. F., and Folch, A. (2016). 3D-printed microfluidics. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(12), pp. 3862-3881.
- Beheshtizadeh, N., Lotfibakhshaiesh, N., Pazhouhnia, Z., Hoseinpour, M. and Nafari, M., (2020). A review of 3D bio-printing for bone and skin tissue engineering: a commercial approach. *Journal of Materials Science*, 55(9), pp.3729-3749.
- Benwood, C., Chrenek, J., Kirsch, R.L., Masri, N.Z., Richards, H., Teetzen, K. and Willerth, S.M., (2021). Natural biomaterials and their use as bioinks for printing tissues. *Bioengineering*, 8(2), pp.1-19.

- Bhardwaj, N., Chouhan, D. and B Mandal, B., (2017). Tissue engineered skin and wound healing: current strategies and future directions. *Current pharmaceutical design*, 23(24), pp.3455-3482.
- Bociaga, D., Bartniak, M., Grabarczyk, J., and Przybyszewska, K. (2019). Sodium alginate/gelatine hydrogels for direct bioprinting—The effect of composition selection and applied solvents on the bioink properties. *Materials*, 12(17), pp.1-19.
- Bose, S., Ke, D., Sahasrabudhe, H., and Bandyopadhyay, A. (2018). Additive manufacturing of biomaterials. *Progress in materials science*, 93, pp. 45-111.
- Campbell, J. A., Inglis, H., Ng WeiLong, E., McKinley, C., and Lewis, D. A. (2019). Morphology control in a dual-cure system for potential applications in additive manufacturing. *Polymers*, 11(3), pp. 1-12
- Carve, M., and Wlodkowic, D. (2018). 3D-printed chips: Compatibility of additive manufacturing photopolymeric substrata with biological applications. *Micromachines*, 9(2), 91, pp.1-20.
- Chadha, A., Haq, M. I. U., Raina, A., Singh, R. R., Penumarti, N. B., and Bishnoi, M. S. (2019). Effect of fused deposition modelling process parameters on mechanical properties of 3D printed parts. *World Journal of Engineering* 16 (4), pp. 550-559.
- Chen, C. H., Liu, J. M. J., Chua, C. K., Chou, S. M., Shyu, V. B. H., and Chen, J. P. (2014). Cartilage tissue engineering with silk fibroin scaffolds fabricated by indirect additive manufacturing technology. *Materials*, 7(3), pp. 2104-2119.
- Chen, C. S., Zeng, F., Xiao, X., Wang, Z., Li, X. L., Tan, R. W., ... & Li, S. J. (2018). Three-dimensionally printed silk-sericin-based hydrogel scaffold: a promising visualized dressing material for real-time monitoring of wounds. *ACS applied materials & interfaces*, 10(40), pp. 33879-33890.
- Chouhan, D., Chakraborty, B., Nandi, S.K. and Mandal, B.B., (2017). Role of non-mulberry silk fibroin in deposition and regulation of extracellular matrix towards accelerated wound healing. *Acta biomaterialia*, 48, pp.157-174.

Cidonio, G., Cooke, M., Glinka, M., Dawson, J. I., Grover, L., and Oreffo, R. O. C. (2019). Printing bone in a gel: using nanocomposite bioink to print functionalised bone scaffolds. *Materials Today Bio*, 4, pp. 1-12.

Colosi, C., Shin, S. R., Manoharan, V., Massa, S., Costantini, M., Barbetta, A., ... and Khademhosseini, A. (2016). Microfluidic bioprinting of heterogeneous 3D tissue constructs using low-viscosity bioink. *Advanced materials*, 28(4), pp. 677-684.

Cubo, N., Garcia, M., Del Canizo, J. F., Velasco, D., and Jorcano, J. L. (2016). 3D bioprinting of functional human skin: production and in vivo analysis. *Biofabrication*, 9(1), pp. 1-20.

Cui, H., Nowicki, M., Fisher, J. P., and Zhang, L. G. (2017). 3D bioprinting for organ regeneration. *Advanced healthcare materials*, 6(1), pp. 1-29.

Dai, N.T., Chang, H.I., Wang, Y.W., Fu, K.Y., Huang, T.C., Huang, N.C., Li, J.K., Hsieh, P.S., Dai, L.G., Hsu, C.K. and Maitz, P.K., (2018). Restoration of skin pigmentation after deep partial or full-thickness burn injury. *Advanced drug delivery reviews*, 123, pp.155-164.

Del Amo, C., Perez-Valle, A., Perez-Zabala, E., Perez-del-Pecho, K., Larrazabal, A., Basterretxea, A., ... and Andia, I. (2020). Wound dressing selection is critical to enhance platelet-rich fibrin activities in wound care. *International journal of molecular sciences*, 21(2), pp. 1-14.

Derakhshanfar, S., Mbeleck, R., Xu, K., Zhang, X., Zhong, W., and Xing, M. (2018). 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioactive materials*, 3(2), pp. 144-156.

Donderwinkel, I., Van Hest, J. C., and Cameron, N. R. (2017). Bio-inks for 3D bioprinting: recent advances and future prospects. *Polymer Chemistry*, 8(31), pp. 4451-4471.

Dorishetty, P., Dutta, N.K. and Choudhury, N.R., (2020). Bioprintable tough hydrogels for tissue engineering applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 281, pp.1-65.

Dzobo, K., Motaung, K. S. C. M., and Adesida, A. (2019). Recent trends in decellularized extracellular matrix bioinks for 3D printing: an updated review. *International journal of molecular sciences*, 20(18), pp. 1-28.

- Elmadih, W., Syam, W. P., Maskery, I., Chronopoulos, D., and Leach, R. (2019). Multidimensional phononic bandgaps in three-dimensional lattices for additive manufacturing. *Materials*, 12(11), pp. 1-17
- Elomaa, L., and Yang, Y. P. (2017). Additive manufacturing of vascular grafts and vascularized tissue constructs. *Tissue engineering part B: Reviews*, 23(5), pp. 436-450.
- Faccini de Lima, C., van der Elst, L. A., Koraganji, V. N., Zheng, M., Gokce Kurtoglu, M., and Gumennik, A. (2019). Towards digital manufacturing of smart multimaterial fibers. *Nanoscale research letters*, 14(1), pp. 1-16.
- Fantini, V., Bordoni, M., Scocozza, F., Conti, M., Scarian, E., Carelli, S., ... and Cereda, C. (2019). Bioink composition and printing parameters for 3D modeling neural tissue. *Cells*, 8(8), pp. 1-15.
- Fatma, N., Haleem, A., Javaid, M., and Khan, S. (2021). Comparison of fused deposition modeling and color jet 3D printing technologies for the printing of mathematical geometries. *Journal of Industrial Integration and Management*, 6(01), pp. 93-105.
- Gao, T., Gillispie, G. J., Copus, J. S., Pr, A. K., Seol, Y. J., Atala, A., ... and Lee, S. J. (2018). Optimization of gelatin–alginate composite bioink printability using rheological parameters: a systematic approach. *Biofabrication*, 10(3), pp. 1-28.
- Ghidini, T. (2018). Regenerative medicine and 3D bioprinting for human space exploration and planet colonisation. *Journal of Thoracic Disease*, 10(Suppl 20), pp. 2363 -2375.
- Gillispie, G., Prim, P., Copus, J., Fisher, J., Mikos, A. G., Yoo, J. J., ... and Lee, S. J. (2020). Assessment methodologies for extrusion-based bioink printability. *Biofabrication*, 12(2), pp. 1-50.
- Gopinathan, J., and Noh, I. (2018). Recent trends in bioinks for 3D printing. *Biomaterials research*, 22(1), pp. 1-15.
- Guessasma, S., Nouri, H., and Roger, F. (2017). Microstructural and mechanical implications of microscaled assembly in droplet-based multi-material additive manufacturing. *Polymers*, 9(8), pp. 1-16.

- Guest, J.F., Fuller, G.W. and Vowden, P., (2020). Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013. *BMJ open*, 10(12), p.e045253.
- Gungor-Ozkerim, P. S., Inci, I., Zhang, Y. S., Khademhosseini, A., and Dokmeci, M. R. (2018). Bioinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomaterials science*, 6(5), pp.915-946.
- Hadian, Y., Bagood, M.D., Dahle, S.E., Sood, A. and Isseroff, R.R., 2019. Interleukin-17: potential target for chronic wounds. *Mediators of Inflammation*, 2019, pp. 1-11.
- Hafezi, F., Shorter, S., Tabriz, A.G., Hurt, A., Elmes, V., Boateng, J. and Douroumis, D., (2020). Bioprinting and preliminary testing of highly reproducible novel bioink for potential skin regeneration. *Pharmaceutics*, 12(6), pp. 1-18.
- Haflah, N.H.M., Ng, M.H., Yunus, M.H.M., Naicker, A.S., Htwe, O., Razak, K.A.A. and Idrus, R., (2018). Massive traumatic skin defect successfully treated with autologous, bilayered, tissue-engineered MyDerm skin substitute: a case report. *JBJS case connector*, 8(2), p.e38.
- Hakimi, N., Cheng, R., Leng, L., Sotoudehfar, M., Ba, P. Q., Bakhtyar, N., ... and Günther, A. (2018). Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues. *Lab on a Chip*, 18(10), pp. 1440-1451.
- Hakkarainen, T., Koivuniemi, R., Kosonen, M., Escobedo-Lucea, C., Sanz-Garcia, A., Vuola, J., ... and Kavola, H. (2016). Nanofibrillar cellulose wound dressing in skin graft donor site treatment. *Journal of Controlled Release*, 244, pp. 292-301.
- Haleem, A., Gupta, P., Bahl, S., Javaid, M., and Kumar, L. (2021). 3D scanning of a carburetor body using COMET 3D scanner supported by COLIN 3D software: Issues and solutions. *Materials Today: Proceedings*, 39, pp. 331-337.
- Haleem, A., Javaid, M., Khan, S., and Khan, M. I. (2020). Retrospective investigation of flexibility and their factors in additive manufacturing systems. *International Journal of Industrial and Systems Engineering*, 36(3), pp. 400-429.
- He, P., Zhao, J., Zhang, J., Li, B., Gou, Z., Gou, M. and Li, X., (2018). Bioprinting of skin constructs for wound healing. *Burns & trauma*, 6, pp. 1-6.

Huang, L., Du, X., Fan, S., Yang, G., Shao, H., Li, D., ... & Zhang, Y. (2019). Bacterial cellulose nanofibers promote stress and fidelity of 3D-printed silk based hydrogel scaffold with hierarchical pores. *Carbohydrate polymers*, 221, pp. 146-156.

Huang, S., Yao, B., Xie, J., and Fu, X. (2016). 3D bioprinted extracellular matrix mimics facilitate directed differentiation of epithelial progenitors for sweat gland regeneration. *Acta biomaterialia*, 32, pp. 170-177.

Irvine, S. A., and Venkatraman, S. S. (2016). Bioprinting and differentiation of stem cells. *Molecules*, 21(9), pp. 1-23.

Islam, S., Bhuiyan, M.A. and Islam, M.N., (2017). Chitin and chitosan: structure, properties and applications in biomedical engineering. *Journal of Polymers and the Environment*, 25(3), pp.854-866.

Javaid, M., and Haleem, A. (2018). Additive manufacturing applications in medical cases: A literature based review. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), pp. 411-422.

Javaid, M., and Haleem, A. (2021). 3D bioprinting applications for the printing of skin: A brief study. *Sensors International*, 2, pp. 1-8.

Ji, S., and Guvendiren, M. (2017). Recent advances in bioink design for 3D bioprinting of tissues and organs. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 5, (23), pp.1-8.

Jia, W., Gungor-Ozkerim, P. S., Zhang, Y. S., Yue, K., Zhu, K., Liu, W., ... and Khademhosseini, A. (2016). Direct 3D bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink. *Biomaterials*, 106, pp. 58-68.

Jung, C. S., Kim, B. K., Lee, J., Min, B. H., and Park, S. H. (2018). Development of printable natural cartilage matrix bioink for 3D printing of irregular tissue shape. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 15(2), pp. 155-162.

Kačarević, Ž. P., Rider, P. M., Alkildani, S., Retnasingh, S., Smeets, R., Jung, O., ... and Barbeck, M. (2018). An introduction to 3D bioprinting: possibilities, challenges and future aspects. *Materials*, 11(11), pp. 1-21.

Keriquel, V., Oliveira, H., Rémy, M., Ziane, S., Delmond, S., Rousseau, B., Rey, S., Catros, S., Amédée, J., Guillemot, F. and Fricain, J.C., (2017). In situ printing of

mesenchymal stromal cells, by laser-assisted bioprinting, for in vivo bone regeneration applications. *Scientific reports*, 7(1), pp.1-10.

Keriquel, V., Oliveira, H., Rémy, M., Ziane, S., Delmond, S., Rousseau, B., ... and Fricain, J. C. (2017). In situ printing of mesenchymal stromal cells, by laser-assisted bioprinting, for in vivo bone regeneration applications. *Scientific reports*, 7(1), pp. 1-10.

Kérourédan, O., Ribot, E. J., Fricain, J. C., Devillard, R., and Miraux, S. (2018). Magnetic Resonance Imaging for tracking cellular patterns obtained by Laser-Assisted Bioprinting. *Scientific Reports*, 8(1), pp. 1-10.

Kim, B. S., Kwon, Y. W., Kong, J. S., Park, G. T., Gao, G., Han, W., ... and Cho, D. W. (2018). 3D cell printing of in vitro stabilized skin model and in vivo pre-vascularized skin patch using tissue-specific extracellular matrix bioink: A step towards advanced skin tissue engineering. *Biomaterials*, 168, pp. 38-53.

Kim, B. S., Kwon, Y. W., Kong, J. S., Park, G. T., Gao, G., Han, W., ... & Cho, D. W. (2018). 3D cell printing of in vitro stabilized skin model and in vivo pre-vascularized skin patch using tissue-specific extracellular matrix bioink: A step towards advanced skin tissue engineering. *Biomaterials*, 168, pp. 38-53.

Kim, H., Park, M. N., Kim, J., Jang, J., Kim, H. K., & Cho, D. W. (2019). Characterization of cornea-specific bioink: high transparency, improved in vivo safety. *Journal of tissue engineering*, 10, pp. 1-12.

Kledwig, C., Perfahl, H., Reisacher, M., Brückner, F., Bliedtner, J., and Leyens, C. (2019). Analysis of melt pool characteristics and process parameters using a coaxial monitoring system during directed energy deposition in additive manufacturing. *Materials*, 12(2), pp. 1-12.

Klotz, B. J., Gawlitta, D., Rosenberg, A. J., Malda, J., & Melchels, F. P. (2016). Gelatin-methacryloyl hydrogels: towards biofabrication-based tissue repair. *Trends in biotechnology*, 34(5), pp. 394-407.

Kolesky, D. B., Homan, K. A., Skylar-Scott, M. A., and Lewis, J. A. (2016). Three-dimensional bioprinting of thick vascularized tissues. *Proceedings of the national academy of sciences*, 113(12), pp. 3179-3184.

Kryou, C., Leva, V., Chatzipetrou, M., and Zergioti, I. (2019). Bioprinting for liver transplantation. *Bioengineering*, 6(4), 95, pp. 1-29.

Laiva, A.L., O'Brien, F.J. and Keogh, M.B., (2018). Innovations in gene and growth factor delivery systems for diabetic wound healing. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 12(1), pp.e296-e312.

Latenser, S., Keller, H., Leupin, O., Rausch, M., Graf-Hausner, U., and Rimann, M. (2018). A novel microplate 3D bioprinting platform for the engineering of muscle and tendon tissues. *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*, 23(6), pp. 599-613.

Leberfinger, A. N., Ravnic, D. J., Dhawan, A., and Ozbolat, I. T. (2017). Concise review: bioprinting of stem cells for transplantable tissue fabrication. *Stem cells translational medicine*, 6(10), pp. 1940-1948.

Lee, S. J., Lee, J. H., Park, J., Kim, W. D., and Park, S. A. (2020). Fabrication of 3D printing scaffold with porcine skin decellularized bio-ink for soft tissue engineering. *Materials*, 13(16), pp. 1-9

Li, J., Chen, M., Fan, X., and Zhou, H. (2016). Recent advances in bioprinting techniques: approaches, applications and future prospects. *Journal of translational medicine*, 14(1), pp. 1-15.

Li, Y., Jiang, X., Li, L., Chen, Z. N., Gao, G., Yao, R., and Sun, W. (2018). 3D printing human induced pluripotent stem cells with novel hydroxypropyl chitin bioink: scalable expansion and uniform aggregation. *Biofabrication*, 10(4), pp. 1-27

Ligon, S. C., Liska, R., Stampfl, J., Gurr, M., & Mülhaupt, R. (2017). Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing. *Chemical reviews*, 117(15), pp. 10212-10290.

Liravi, F., and Vlasea, M. (2018). Data related to the experimental design for powder bed binder jetting additive manufacturing of silicone. *Data in brief*, 18, pp.1477-1483.

Liu, J., Chi, J., Wang, K., Liu, X., Liu, J., and Gu, F. (2016). Full-thickness wound healing using 3D bioprinted gelatin-alginate scaffolds in mice: A histopathological study.

Liu, P., Shen, H., Zhi, Y., Si, J., Shi, J., Guo, L. and Shen, S.G., (2019). 3D bioprinting and in vitro study of bilayered membranous construct with human cells-laden alginate/gelatin composite hydrogels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, pp.1026-1034.

Liu, P., Shen, H., Zhi, Y., Si, J., Shi, J., Guo, L., and Shen, S. G. (2019). 3D bioprinting and in vitro study of bilayered membranous construct with human cells-laden alginate/gelatin composite hydrogels. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 181, pp. 1026-1034.

Liu, T., Guessasma, S., Zhu, J., and Zhang, W. (2019). Designing Cellular Structures for Additive Manufacturing Using Voronoi–Monte Carlo Approach. *Polymers*, 11(7), 1158, pp. 1-17.

Ma, X., Yu, C., Wang, P., Xu, W., Wan, X., Lai, C. S. E., ... and Chen, S. (2018). Rapid 3D bioprinting of decellularized extracellular matrix with regionally varied mechanical properties and biomimetic microarchitecture. *Biomaterials*, 185, pp. 310-321.

Mahendiran, B., Muthusamy, S., Sampath, S., Jaisankar, S. N., Popat, K. C., Selvakumar, R., and Krishnakumar, G. S. (2021). Recent trends in natural polysaccharide based bioinks for multiscale 3D printing in tissue regeneration: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, pp. 564-588.

Maiullari, F., Costantini, M., Milan, M., Pace, V., Chirivì, M., Maiullari, S., ... and Rizzi, R. (2018). A multi-cellular 3D bioprinting approach for vascularized heart tissue engineering based on HUVECs and iPSC-derived cardiomyocytes. *Scientific reports*, 8(1), pp. 1-15.

Mandrycky, C., Wang, Z., Kim, K., and Kim, D. H. (2016). 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnology advances*, 34(4), pp. 422-434.

Masri, S., Zawani, M., Zulkiflee, I., Salleh, A., Fadilah, N.I.M., Maarof, M., Wen, A.P.Y., Duman, F., Tabata, Y., Aziz, I.A. and Bt Hj Idrus, R., (2022). Cellular Interaction of Human Skin Cells towards Natural Bioink via 3D-Bioprinting Technologies for Chronic Wound: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), pp. 1-25.

- Melchels, F. P., Domingos, M. A., Klein, T. J., Malda, J., Bartolo, P. J., and Hutmacher, D. W. (2012). Additive manufacturing of tissues and organs. *Progress in polymer science*, 37(8), pp. 1079-1104.7.
- Milne, J. (2016). The challenge of providing cost-effective wound care. *Wounds UK*, 12(1), pp. 1-5.
- Morgan, F.L., Moroni, L. and Baker, M.B., (2020). Dynamic bioinks to advance bioprinting. *Advanced Healthcare Materials*, 9(15), p.1901798.
- Morton, L.M. and Phillips, T.J., (2016). Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4), pp.589-605.
- Ng, W.L., Wang, S., Yeong, W.Y. and Naing, M.W., (2016). Skin bioprinting: impending reality or fantasy?. *Trends in biotechnology*, 34(9), pp.689-699.
- Noh, I., Kim, N., Tran, H.N., Lee, J. and Lee, C., (2019). 3D printable hyaluronic acid-based hydrogel for its potential application as a bioink in tissue engineering. *Biomaterials research*, 23(1), pp.1-9.
- Nordli, H. R., Chinga-Carrasco, G., Rokstad, A. M., and Pukstad, B. (2016). Producing ultrapure wood cellulose nanofibrils and evaluating the cytotoxicity using human skin cells. *Carbohydrate polymers*, 150, pp. 65-73.
- Olejnik, A., Semba, J. A., Kulpa, A., Dańczak-Pazdrowska, A., Rybka, J. D., and Gornowicz-Porowska, J. (2021). 3D Bioprinting in Skin Related Research: Recent Achievements and Application Perspectives. *ACS Synthetic Biology*, pp. 26-38.
- Ong, C. S., Fukunishi, T., Zhang, H., Huang, C. Y., Nashed, A., Blazeski, A., ... and Hibino, N. (2017). Biomaterial-free three-dimensional bioprinting of cardiac tissue using human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Scientific reports*, 7(1), pp. 1-11.
- Panwar, A., and Tan, L. P. (2016). Current status of bioinks for micro-extrusion-based 3D bioprinting. *Molecules*, 21(6), pp. 1-26.

- Park, J.A., Yoon, S., Kwon, J., Kim, Y.K., Kim, W.J., Yoo, J.Y. and Jung, S., (2017). Freeform micropatterning of living cells into cell culture medium using direct inkjet printing. *Scientific reports*, 7(1), pp.1-11.
- Pasierb, A., Jezierska, M., Karpuk, A., Czuwara, J. and Rudnicka, L., 2021. 3D skin bioprinting: future potential for skin regeneration. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 38(1), pp.1-7.
- Paul, J. and Criado, A. R. (2020). The art of writing literature review: What do we know and what do we need to know?. *International Business Review*, 29(4), pp. 1-7.
- Paxton, N., Smolan, W., Böck, T., Melchels, F., Groll, J., and Jungst, T. (2017). Proposal to assess printability of bioinks for extrusion-based bioprinting and evaluation of rheological properties governing bioprintability. *Biofabrication*, 9(4), pp. 1-19.
- Pereira, R.F., Sousa, A., Barrias, C.C., Bayat, A., Granja, P.L. and Bártolo, P.J., (2017). Advances in bioprinted cell-laden hydrogels for skin tissue engineering. *Biomanufacturing Reviews*, 2(1), pp.1-26.
- Pisani, S., Dorati, R., Scocozza, F., Mariotti, C., Chiesa, E., Bruni, G., ... and Conti, B. (2020). Preliminary investigation on a new natural based poly (gamma-glutamic acid)/Chitosan bioink. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 108(7), pp. 2718-2732.
- Powers, J.G., Higham, C., Broussard, K. and Phillips, T.J., (2016). Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(4), pp.607-625.
- Rahmani Del Bakhshayesh, A., Annabi, N., Khalilov, R., Akbarzadeh, A., Samiei, M., Alizadeh, E., Alizadeh-Ghodsi, M., Davaran, S. and Montaseri, A., (2018). Recent advances on biomedical applications of scaffolds in wound healing and dermal tissue engineering. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46(4), pp.691-705.
- Ramiah, P., Du Toit, L. C., Choonara, Y. E., Kondiah, P. P., and Pillay, V. (2020). Hydrogel-based bioinks for 3D bioprinting in tissue regeneration. *Frontiers in Materials*, 7, pp. 1-13.

- Rao, S.S., Venkatesan, J., Prabhu, A. and Rekha, P.D., (2020). Natural polymeric biomaterials in growth factor delivery for treating diabetic foot ulcers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, p.101385.
- Robles-Linares, J. A., Ramírez-Cedillo, E., Siller, H. R., Rodríguez, C. A., and Martínez-López, J. I. (2019). Parametric modeling of biomimetic cortical bone microstructure for additive manufacturing. *Materials*, 12(6), pp. 1-16.
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C.A. and Gurtner, G.C., (2019). Wound healing: a cellular perspective. *Physiological reviews*, 99(1), pp.665-706.
- Rosenberg, E.S., Dufort, E.M., Udo, T., Wilberschied, L.A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., DeHovitz, J. and Blog, D.S., (2020). Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *Jama*, 323(24), pp.2493-2502.
- Saini, G., Segaran, N., Mayer, J.L., Saini, A., Albadawi, H. and Oklu, R., (2021). Applications of 3D Bioprinting in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), pp.49-66.
- Satpathy, A., Datta, P., Wu, Y., Ayan, B., Bayram, E., and Ozbolat, I. T. (2018). Developments with 3D bioprinting for novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13(12), pp. 1115-1129.
- Semba, J. A., Mieloch, A. A., and Rybka, J. D. (2020). Introduction to the state-of-the-art 3D bioprinting methods, design, and applications in orthopedics. *Bioprinting*, 18, pp. 1-17.
- Seol, Y. J., Lee, H., Copus, J. S., Kang, H. W., Cho, D. W., Atala, A., ... and Yoo, J. J. (2018). 3D bioprinted biomask for facial skin reconstruction. *Bioprinting*, 10, pp. 1-20.
- Serna, J. A., Florez, S. L., Talero, V. A., Briceño, J. C., Muñoz-Camargo, C., and Cruz, J. C. (2019). Formulation and characterization of a SIS-based photocrosslinkable bioink. *Polymers*, 11(3), pp. 1-10.
- Shafiee, A. and Atala, A. (2016). Printing Technologies for Medical Applications. *Trends Mol. Med.* 22 (3), pp.254–265.

- Shi, L., Hu, Y., Ullah, M. W., Ou, H., Zhang, W., Xiong, L., and Zhang, X. (2019). Cryogenic free-form extrusion bioprinting of decellularized small intestinal submucosa for potential applications in skin tissue engineering. *Biofabrication*, *11*(3), pp. 1-45.
- Skardal, A., Devarasetty, M., Kang, H. W., Seol, Y. J., Forsythe, S. D., Bishop, C., ... and Atala, A. (2016). Bioprinting cellularized constructs using a tissue-specific hydrogel bioink. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (110), pp.1-8.
- Skardal, A., Murphy, S. V., Crowell, K., Mack, D., Atala, A., & Soker, S. (2017). A tunable hydrogel system for long-term release of cell-secreted cytokines and bioprinted in situ wound cell delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, *105*(7), pp. 1986-2000.
- Sorushanova, A., Delgado, L.M., Wu, Z., Shologu, N., Kshirsagar, A., Raghunath, R., Mullen, A.M., Bayon, Y., Pandit, A., Raghunath, M. and Zeugolis, D.I., (2019). The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development. *Advanced materials*, *31*(1), p.1-113.
- Spoerk, M., Arbeiter, F., Raguž, I., Holzer, C., and Gonzalez-Gutierrez, J. (2019). Mechanical recyclability of polypropylene composites produced by material extrusion-based additive manufacturing. *Polymers*, *11*(8), pp.1-18.
- Tan, C.T., Liang, K., Ngo, Z.H., Dube, C.T. and Lim, C.Y., (2020). Application of 3D bioprinting technologies to the management and treatment of diabetic foot ulcers. *Biomedicines*, *8*(10), pp. 1-19.
- Teerdha, P.D., Admali, M., Smriti, K., Pentapati, K.C., Vineetha, R. and Gadicherla, S., (2019). 3D Bio-Printing—A Review on Current Application and Future Prospects in Dentistry. *Journal of International Dental and Medical Research*, *12*(3), pp.1202-1210.
- Thayer, P. S., Orrhult, L. S., and Martínez, H. (2018). Bioprinting of cartilage and skin tissue analogs utilizing a novel passive mixing unit technique for bioink precellularization. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (131), pp. 1-8
- Tsegay, F., Elsherif, M. and Butt, H., (2022). Smart 3D Printed Hydrogel Skin Wound Bandages: A Review. *Polymers*, *14*(5), pp.1-36.

- Vaishya, R., Javaid, M., Khan, I. H., Vaish, A., and Iyengar, K. P. (2021). Significant role of modern technologies for COVID-19 pandemic. *Journal of Industrial Integration and Management*, 6(02), pp.147-159.
- Varkey, M., Visscher, D.O., Van Zuijlen, P.P., Atala, A. and Yoo, J.J., (2019). Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction?. *Burns & trauma*, 7, pp. 1-12.
- Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB. (2019). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 146, 97–125.
- Vig, K., Chaudhari, A., Tripathi, S., Dixit, S., Sahu, R., Pillai, S., Dennis, V.A. and Singh, S.R., (2017). Advances in skin regeneration using tissue engineering. *International journal of molecular sciences*, 18(4), pp. 1-19.
- Vijayavenkataraman, S., Lu, W.F. and Fuh, J.Y.H., (2016). 3D bioprinting of skin: a state-of-the-art review on modelling, materials, and processes. *Biofabrication*, 8(3), pp. 1-10.
- Visscher, D.O., Farré-Guasch, E., Helder, M.N., Gibbs, S., Forouzanfar, T., van Zuijlen, P.P. and Wolff, J., (2016). Advances in bioprinting technologies for craniofacial reconstruction. *Trends in biotechnology*, 34(9), pp.700-710.
- Wang, J., Shang, P., Shi, W., and Cui, X. (2016). Dissimilarity measure based on ordinal pattern for physiological signals. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 37, pp. 115-124.
- Wang, Q., Han, G., Yan, S., and Zhang, Q. (2019). 3D printing of silk fibroin for biomedical applications. *Materials*, 12(3), pp. 1-19.
- Wang, Y., Beekman, J., Hew, J., Jackson, S., Issler-Fisher, A.C., Parungao, R., Lajevardi, S.S., Li, Z. and Maitz, P.K., (2018). Burn injury: challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Advanced drug delivery reviews*, 123, pp.3-17.
- Wang, Y., Yuan, X., Yao, B., Zhu, S., Zhu, P. and Huang, S., (2022). Tailoring bioinks of extrusion-based bioprinting for cutaneous wound healing. *Bioactive Materials*, pp. 1-17.
- Weilong, L., Qin, L., Tian, J., Xiaoning, H., Ming, Z., Dahai, H. and Min, W., (2021). The research progress and challenge of 3D bioprinting for skin repairing. *Opto-Electronic Engineering*, 48(8), pp.1-18.

- Weng, T., Zhang, W., Xia, Y., Wu, P., Yang, M., Jin, R., Xia, S., Wang, J., You, C., Han, C. and Wang, X., (2021). 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *Journal of Tissue Engineering*, 12, pp. 1-28.
- Wilkinson, H.N. and Hardman, M.J., (2020). Wound healing: Cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biology*, 10(9), pp.1-20.
- Won, J. Y., Lee, M. H., Kim, M. J., Min, K. H., Ahn, G., Han, J. S., ... and Shim, J. H. (2019). A potential dermal substitute using decellularized dermis extracellular matrix derived bio-ink. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), pp. 644-649.
- Wong, L., Pegan, J.D., Gabela-Zuniga, B., Khine, M. and McCloskey, K.E., 2017. Leaf-inspired microcontact printing vascular patterns. *Biofabrication*, 9(2), pp.1-8.
- Wu, X., Liu, Z. X., Lin, H. H., Liu, S., Sun, W. J., and Chen, X. J. (2018). Properties of gelatin methacryloyl and its application in the skin tissue engineering. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 22(2), pp. 323-328.
- Wu, Z., Su, X., Xu, Y., Kong, B., Sun, W., and Mi, S. (2016). Bioprinting three-dimensional cell-laden tissue constructs with controllable degradation. *Scientific reports*, 6(1), pp. 1-10.
- Xiong, S., Zhang, X., Lu, P., Wu, Y., Wang, Q., Sun, H., ... & Ouyang, H. (2017). A gelatin-sulfonated silk composite scaffold based on 3D printing technology enhances skin regeneration by stimulating epidermal growth and dermal neovascularization. *Scientific reports*, 7(1), pp. 1-12.
- Xu, J., Zheng, S., Hu, X., Li, L., Li, W., Parungao, R., Wang, Y., Nie, Y., Liu, T. and Song, K., (2020). Advances in the research of bioinks based on natural collagen, polysaccharide and their derivatives for skin 3D bioprinting. *Polymers*, 12(6), pp.1-37.
- Yan, W.C., Davoodi, P., Vijayavenkataraman, S., Tian, Y., Ng, W.C., Fuh, J.Y., Robinson, K.S. and Wang, C.H., (2018). 3D bioprinting of skin tissue: from pre-processing to final product evaluation. *Advanced drug delivery reviews*, 132, pp.270-295.
- Yoon, S., Park, J.A., Lee, H.R., Yoon, W.H., Hwang, D.S. and Jung, S., (2018). Inkjet-spray hybrid printing for 3D freeform fabrication of multilayered hydrogel structures. *Advanced healthcare materials*, 7(14), pp.1-10.

Zarrintaj, P., Moghaddam, A.S., Manouchehri, S., Atoufi, Z., Amiri, A., Amirkhani, M.A., Nilforoushzadeh, M.A., Saeb, M.R., Hamblin, M.R. and Mozafari, M., (2017). Can regenerative medicine and nanotechnology combine to heal wounds? The search for the ideal wound dressing. *Nanomedicine*, 12(19), pp.2403-2422.

Zhang, H. B., Xing, T. L., Yin, R. X., Shi, Y., Yang, S. M., and Zhang, W. J. (2016). Three-dimensional bioprinting is not only about cell-laden structures. *Chinese Journal of Traumatology*, 19(04), pp. 187-192.

Zhang, Y. S., Yue, K., Aleman, J., Mollazadeh-Moghaddam, K., Bakht, S. M., Yang, J., ... and Khademhosseini, A. (2017). 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. *Annals of biomedical engineering*, 45(1), pp.148-163.

Zhang, Y., Zhou, D., Chen, J., Zhang, X., Li, X., Zhao, W., and Xu, T. (2019). Biomaterials based on marine resources for 3D bioprinting applications. *Marine drugs*, 17(10), pp. 1-37.

Zhang, Z., Xu, C., Xiong, R., Chrisey, D. B., and Huang, Y. (2017). Effects of living cells on the bioink printability during laser printing. *Biomicrofluidics*, 11(3), pp. 1-17.

Zhao, X., Lang, Q., Yildirimer, L., Lin, Z. Y., Cui, W., Annabi, N., ... and Khademhosseini, A. (2016). Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering. *Advanced healthcare materials*, 5(1), pp. 108-118.

Zhou, P., Qi, H., Zhu, Z., Qin, H., Li, H., Chu, C., and Yan, M. (2018). Development of SiC/PVB composite powders for selective laser sintering additive manufacturing of SiC. *Materials*, 11(10), pp.1-9.

Zhu, K., Chen, N., Liu, X., Mu, X., Zhang, W., Wang, C., and Zhang, Y. S. (2018). A general strategy for extrusion bioprinting of bio-macromolecular bioinks through alginate-templated dual-stage crosslinking. *Macromolecular bioscience*, 18(9), pp. 1-8.

Zhu, K., Shin, S. R., van Kempen, T., Li, Y. C., Ponraj, V., Nasajpour, A., ... and Khademhosseini, A. (2017). Gold nanocomposite bioink for printing 3D cardiac constructs. *Advanced functional materials*, 27(12), pp. 1-12.

Zuo, K.J., Medina, A. and Tredget, E.E., (2017). Important developments in burn care. *Plastic and reconstructive surgery*, 139(1), pp.120e-138e.

