

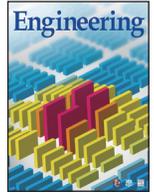


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Tissue Engineering—Perspective

组织工程模板中的生物相容性途径

David F. Williams

Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Winston-Salem, NC 27101, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2017

Revised 9 October 2017

Accepted 25 January 2018

Available online 4 April 2018

关键词

生物材料

支架

机械力转导

炎症

拓扑

摘要

组织工程通过系统结合分子信号和力学信号对特定靶细胞进行有意可控刺激以组建新的组织，通常需要借助由生物材料构建的结构传递这些信号，并对生成的组织块塑形。这些结构之前被称为支架，如今被更准确地命名为模板，其规范却难以定义，主要因为该规范必须涉及为细胞组建新组织提供适宜的微环境，以及细胞与模板材料的相互作用符合构建新型可存活组织的需求。这些特点统称为生物相容性。然而，传统生物相容性的理论和公认机制（大多通过可移植的医学装置进行实验得出）不足以解释在组织工程过程中的现象。本文作者近期在特定的基于材料、生物学的途径方面重新定义了生物相容性。本文以上述途径为前提讨论了组织工程生物相容性的机制。

© 2018 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言：组织工程模板的性质

再生医学指通过再生功能组织和器官来治疗疾病和损伤的方法。这可以通过下列三种方式之一在概念上实现。第一种方法通常被称为细胞疗法，指将源自患者或其他个体的细胞组注射或置于疾病或损伤部位，便能促进组织的自发再生。第二种方法是基因疗法，指将特定基因插入特定细胞中以纠正细胞缺陷。第三种方法就是组织工程，“创造新的组织……通过对分子信号和力学信号的系统组合对被选择的靶细胞进行有意和受控的刺激”[1]。细胞和基因疗法通常不涉及生物材料，但这些往往是组织工程过程中所必需的，以组织工程方法形成的新组织通常需要形状和结构，这些是注射细胞不可能

在没有生物材料协助的情况下自行形成的。而且，具有适当空间和时间特性的分子信号不宜于传递，所以能够包含并传递分子信号至所需细胞的生物材料是非常有益的。另外，如果没有生物材料的持续支持，力学信号可能同样难以传递[2]。

将组织工程中所使用的材料构建体称为支架已经是惯例。传统的支架常常包含离散的多孔结构，通常由聚合物和陶瓷制成，大小适度的细胞渗透入孔中，随着生物材料降解同时再吸收，并在该空间中产生新的组织。这种结构通常由三维(3D)技术生产，如实体自由制造、静电纺丝技术以及使用粒子沥滤的溶剂浇铸。但是，支架必须为细胞的自然行为提供一个有利的环境或者生态位。细胞的“体内”微环境总体上由相关的细胞外基质

* Corresponding author.

E-mail address: dfwillia@wakehealth.edu

(ECM)、围绕这个细胞的同型或异型细胞以及细胞周围的与内分泌、自分泌和旁分泌有关的细胞因子和生物活性剂组成,它应当涉及形态、结构特征以及力学强度。很显然,传统的多孔支架很难重现这类微环境。

这表明传统的多孔材料不能代表所谓的组织工程“支架”的最理想形态,进一步说明了“支架”这个术语对描述这些支撑结构的必要特性远远不够,也远没有达到这些结构所需的规范,而“模板”这个概括性的术语更加可取[3]。

因此出现了一个重要的问题:如果模板材料旨在重现细胞的微环境,并且能够随着时间的推移促进负责形成新组织的力学信号和分子信号的传递,那么这些结构的决定性规范是什么?本文作者最近制作了这样的一份规范列表[2],其中重点介绍了材料和组织环境相互作用的性质。这些相互作用在“生物相容性”标题下进行讨论。在本阶段很有必要确定组织工程中生物相容性现象的特殊性质,并明确这些现象与医疗技术其他领域所使用的生物材料有何不同。

然而,我们没有分别列出组织工程、植入式装置、药物传输系统和人造器官领域中的生物相容性要求及其机制,而是选择确定生物相容性的共同特点,尤其是通过对生物相容性路径的描述,然后确定适用于特定情况的这些路径的具体特征[4]。

2. 生物相容性的总体机制

生物相容性是一个已使用多年的术语,但人们对它仍知之甚少的。早在20世纪80年代,生物相容性被严格定义为“材料在特定部位中引起适当宿主反应的能力”[5]。这就意味着必须根据所使用生物材料的具体情况考虑生物相容性。由此可见,与任何一种生物材料相关的生物相容性现象都会因应用情况而异,也就是说生物相容性不是材料的特性,而是生物材料-宿主系统[6]的特性,并且不存在所谓普适性的生物相容性材料[7]。

植入医疗设备的手术中会不可避免地出现伤口愈合过程,在生物相容性这一术语初次被使用时,它被认为是这一过程中的一种扰动,随后被广泛应用于生物材料技术。近年来,生物材料的应用范畴已显著扩大,因此有必要考虑组织工程产品等应用方面的宿主反应。在这些情况下,伤口愈合不是讨论生物相容性机制的切入点。生物材料在可植入装置中的使用主要基于减少它们

与宿主之间相互作用的需要,并且大多数产品的“生物安全性”的测试涉及对化学和生物惰性的需求。这并不适用于组织工程中所有的生物材料应用,因为在组织工程中需要材料来促进分子和力学信号转导给靶细胞。鉴于这些问题,人们已将注意力转向识别生物材料和宿主在多种生物相容性场景中相互作用的机制。有几种可能的过程可用于建立生物相容性机制的框架,这些过程可能涉及广泛的生物相容性途径的识别,即基于已建立的材料和生物科学过程的主要事件序列,它们控制着任何特定情况下宿主反应的发生。若可以确定一个生物相容性途径的总体框架,那么可能导致控制生物相容性的机制和程序便可以确定。

除了极少数例外,用作生物材料的人造材料与生理系统一般不具有内在的兼容性。此外,人体组织尚未进化到足以与这些材料良性相容。因此,默认情况是生物材料与人体组织之间固有的不相容性。人体已经发展到具有精确的检测机制和强大的防御机制,一旦检测到异物就会及时处理。这些机制自然地发展为对付细菌和病毒的功能,但常常能够转向处理任何可能进入人体的合成材料,或任何随着它的使用而产生的生物应激反应。将生物材料引入人体代表生理应激事件,身体会呈现一些适应性反应。身体的组织是以水为基础的,并且有一系列细胞和分子基团,均具有移动性和侵略性,已受腐蚀的环境大量富集了这些活性剂[8]。

在这里,笔者提出一些基本观点:

(1) 尽管材料与宿主之间的相互作用一般会影响材料的邻近部位,但也可能传播至远端,影响全身或特定分散的远端部位。此外,相互作用(尤其是组织工程的过程中)可能会发生在“体外”生物反应器或微流体系统中[9]。

(2) 生物相容性的机制并不随时间呈线性回归,在许多情况下,任何时间都可能自发地触发某一活动,其影响可以通过一种或多种机制放大,从而在短时间内改变反应的整体性质[10]。

(3) 生物相容性显然受材料性质的控制,但也受许多其他因素的影响,包括患者的个体差异和使用技术之间的差异。

这里介绍的生物相容性范例起源于以下假设:生物材料是固定的、与生理组分不发生化学反应且不随时间变化的固体物质,考虑到更多的现实特征,机制可能会被加入这种基本情况。这是概念的出发点,从这一点来

讲,在不同情况下将生物材料运用到生理环境中会产生许多位置。每个位置都采用基本的惰性场景,并依次增加与固体表面或可溶性组分的化学反应的复杂性,以及与固体微型实体、纳米级实体、受药理因素影响的反应的复杂性。

如果植入性生物材料的生物相容性是以惰性为基础的,就意味着缺乏所有生物活性,那么如何将这样一个基本原理转化为用于组织工程应用的生物材料,且根据定义材料必须参与细胞刺激过程?显然,这需要一个不同的概念。大部分临床上使用的第一批组织工程产品涉及可生物降解的聚合材料,这些材料在之前就形成了现有医学产品的一部分,如手术缝合线。美国食品药品监督管理局对其他设备预先核准,制定了组织工程支架第一个也是最重要的规范,在当时被称为组织工程支架[2]。然而在生物学上,外科手术缝线的设计并非为了用于伤口愈合,而是有机地将组织维系在一起,然后以最小的宿主反应降解并重吸收。组织生物材料重点要求生物材料积极参与组织再生的过程,这是重中之重。

3. 通用生物相容性途径

通过对生物相容性现象的广泛分析,特别是考虑到使用生物材料和相关产品后的临床结果,有可能确定一种新的范例,在类属上将该范例定义为驱动宿主反应事件的机制和决定最终结果的途径[4]。这里总结了其中的关键点。

一旦生物材料接触到生命系统的组成成分——可能涉及植入装置、组织工程构造体或药物输送系统,以下三个事件会被同时触发:力学环境的干涉、生理环境的干涉以及环境中的大分子(主要是蛋白质)在生物材料表面的吸附。

在大多数情况下,蛋白质吸附过程和界面的任何重组对后续事件只有微小的影响。主要的例外是那些界面区域的重组导致构象改变的糖蛋白暴露,特别是有助于组织形成3D ECM从而有益于形成的纤连蛋白[11]。某些纳米粒子上的蛋白冠的形成可能会影响易位和内化,并可能对纳米毒性、纳米基因毒性和免疫反应产生潜在的、间接的影响,这也是非常重要的[12]。

然而,力学和生理环境的干涉引发了两种基本的生物相容性途径:机械力转导和无菌性炎症。据推测,机械力转导[13]与涉及机械刺激转化为生物化学信号的分

子和细胞的过程相关,是生物相容性的主要基线现象,并且与组织工程和植入式设备相关。

一些众所周知的机械力转导的途径,如Wnt/ β -catenin途径,与宿主对生物材料的反应有关。机械力转导控制血流依赖性血管重构,并且主要负责宿主对血管内支架和血管移植物的反应[14]。机械力转导在确定水凝胶中的干细胞分化途径中发挥重要作用,特别是通过水凝胶硬度的影响来看,机械力转导的作用更是不容忽视[15]。机械力转导还基于颗粒和细胞膜之间的硬度差异影响纳米颗粒内化[16]。下一部分将给出有关机械力转导如何影响组织工程模板,并为干细胞分化提供主要驱动力的一个例子。

进一步假设,生物材料诱导的无菌炎症(BISI)被叠加在机械力转导上以指导和确定炎症与纤维化之间的平衡。BISI机制的核心是无处不在的损伤相关分子模式(DAMP),这些与损伤相关的分子模式和一些模式识别受体(PRR)有关,是在生物材料与宿主成分接触的瞬间出现的,是一种或多种炎性体的激活[17]。促炎症、抗炎症和促纤维化途径都是可行的,其编排由DAMP的性质和基质金属蛋白酶与基质金属蛋白酶的组织抑制剂之间的平衡相调节,主要在ECM沉积和破裂之间,以及最关键的,在M1和M2巨噬细胞之间。上皮细胞间质转化也具有潜在的潜在价值,它可以显著地改变成纤维细胞,尤其是成肌纤维细胞的活性。正如下一部分所解释的,炎症过程是控制组织工程中组织发育的关键。

微图形在生物相容性途径中并不重要。尽管过程可能被认为是机械力转导现象的变异,但纳米拓扑结构可能通过调节黏着斑形成,细胞骨架发育和整合素特异性信号在细胞功能分化中发挥一定作用。比拓扑结构更重要的是材料或构建体系结构,可能具有3D微尺度网格,几乎可以肯定具有3D纳米结构的水凝胶,可用于组织工程中干细胞的分化和各种功能[18]。

4. 特定情况中的组织工程生物相容性路径

4.1. 组织工程基质的机械力转导

在自然环境和组织工程系统内,机械力转导极大程度上影响着干细胞的行为。Yim和Sheetz[19]曾进行过对干细胞分化中力量依赖性的细胞信号转导过程的研究。其中特别强调黏着斑、机械力敏感通道、细胞骨架收缩、Rho GTP酶信号转导、钙信号转导和细胞核调节。这些

力量依赖性系统包含许多不同路径的个体组成单元,包括黏着斑装配初始阶段中黏着斑蛋白与踝蛋白的结合,以及神经干细胞中的RhoA和Cdc42在神经发生中的激活[20]。

在以“体外”生物反应器为基础的组织工程中,有两种不同类型的力学信号影响干细胞行为。第一种是由生物反应器的力学运作方式所施加的剪应力系统,主要包括:转瓶生物反应器、旋转壁式生物反应器和灌流式生物反应器[21]。骨髓间充质干细胞(MSC)在成骨和软骨发生分化的主要剪切-应力驱动信号通路是丝分裂原活化蛋白激酶。机械应力参与通路的激活和通路所依赖的蛋白表达上调。虽然任何生物材料支架或模板的物理特性,包括孔隙率,都对液体流体有一定的影响,但它们并不是影响细胞剪应力的主要决定因素。第二种类型是结构应力系统,这在静态培养的种子细胞构建中最为常见。在静态环境下,静水压力导致生物材料表面和细胞膜之间的应力转移[22]。这些介面中应力的精确性对细胞的基因表达和它们定向的分化途径有很大影响。这里所说的结构应力机制很可能反映了细胞生态位微环境中干细胞-基质相互作用的一般过程,而最有可能影响细胞命运的材料属性是基质硬度或弹性。具体而言, MSC对3D水凝胶刚度的响应是通过结合在纳米尺度上的配体重组在整合蛋白的调节下发生的。

这种情况与体内组织工程相似。大量证据表明,机械应力在组织再生中的角色发挥与注射材料有关。心肌组织工程就是一个很好的例子[23]。心肌的硬度和可注射水凝胶之间存在的差异影响了相关的应力场。当ECM纤维蛋白混合支架中含有心血管祖细胞时,其分化受到支架刚度和水凝胶成分的影响。

4.2. 生物材料表面的蛋白质与干细胞分化

一个组织工程模板的首要性能指标是要能够再现靶细胞的微环境,这并不是通过设计避免刺激蛋白质和细胞活化的材料来实现的。组织工程以“体外”生物反应器为基础,根据这一点,生物材料和蛋白质之间的相互作用与生物材料表面如何在复杂、动态的“体内”生理环境中反应无关。在“体内”生理环境中,后者影响前者;而在组织工程中则恰恰相反:整个材料连同其表面都浸润在一个人造的、含有细胞的仿生液体环境中,以便诱导组织再生。因此,组织工程中的蛋白相容性是由培养基的性质和生物材料表面状态来控制的,这样的表面无论是天然还是经过修饰后都能影响靶细胞。这与生

物材料模板的结构也有很大关系,如果模板是多微孔聚合物或陶瓷,虽然表面积可能会比较大,但真正进入结构体内部的细胞中与材料表面建立直接联系的仅有一小部分。因此,细胞的行为被细胞间的相互作用以及转导效应(前文述及)所支配。现实情况是,用合成材料制成的多微孔结构体鲜少能大量产出有效的再生组织,而且与这种材料的精确特性的相关度不大。

由于培养基中通常含有血清蛋白,这些蛋白质在表面上的非特异性吸附一般被看做细胞黏附与增殖的阻碍。现阶段的一个重要目标是在刺激多种有生物活性的信号转导过程的同时,最大限度地减少非特异性吸附。尽管这可以在简单的二维(2D)平面上实现,但在3D模板中还很少见。已有人尝试用理化方法来修饰表面,如等离子处理法,但其对于蛋白质吸附和细胞黏附、增殖的作用十分多变,通常每次处理都有不同效果[24]。问题在于合成高聚物普遍缺少细胞附着点,而非特异性蛋白质吸附又加剧了这种不足。

现在拟采用几种方法来解决这个问题。其中大多数都涉及生物多聚体的使用,而不是合成聚合物,或水凝胶、蛋白质/肽功能化材料以及更常见的几者的综合体。生物多聚体有许多优点,然而尽管有些物质,如胶原蛋白I,能被重组成纤维状的矩阵形式,在这种形式下,多肽链辅助细胞黏附与扩散,但并不是所有的物质都具备这种能力。丝,一种在很多人看来极具吸引力的物质,在大多数形态下都缺少供细胞附着的特定区域[25]。

具有更大现实意义的是开发水凝胶作为模板,可以是合成的,也可以是天然的,特别是缀合蛋白水凝胶[26]。利用合成聚合物,聚乙二醇可与多种蛋白质结合,包括血纤蛋白原和胶原蛋白,此外还有许多胶原蛋白/透明质酸/壳聚糖混合物及相似结构[27]。一个重要的问题是,可以通过调整缀合物的成分来尝试优化机械性能的细胞黏附模体的表现形式。

4.3. 炎症、免疫和纤维化的本质

传统观点认为宿主对植入材料的反应涉及急性炎症、慢性炎症和纤维化,其中每个阶段的程度取决于诸多因素。近年来,将这些事件视为免疫应答机制的连续体的观点已成为一种趋势,特别是在组织工程中,有必要考虑靶细胞表达的组织如何与复杂化学结构、并且同时降解的模板进行相互作用。需要注意的是,这些事件可以通过炎症小体、DAMP、无菌炎症和纤维化免疫学的理论进展来进行描述[28]。对这个情况的一种理解来

源于所谓危险模型的想法, 以及20世纪90年代时用不同的概念来代替标准的自我和非自我范式。此概念与最近对无菌性炎症的观点一致, 即炎症通常是发生在没有任何微生物的情况下的物理或化学创伤的后果[17]。

无菌刺激引发炎症的机制有三种。第一种是一般感知微生物内固有结构部分的PRR, 有时称其为病原体相关分子模式(PAMP), 可通过类似于微生物和PAMP的作用机制来激活PRR。第二种是指细胞内细胞因子和趋化因子的释放以激活PRR下游的共同途径。白细胞介素(IL)-1, 包括IL-1 α 和IL-1 β , 可能是其中的关键介质。炎症小体是先天性免疫系统受体以及由病原体和宿主蛋白质的分子导致的炎症的传感器[29]。第三种通常是由与微生物识别无关的受体直接激活。有必要指出, 几种从坏死细胞中释放的内源性分子, 如热激蛋白和核酸, 或存在于ECM中的内源性分子, 如透明质酸和硫酸乙酰肝素, 都已被作为损伤相关模式分子报道。

BISI的一个重要问题是, 对任何攻击做出反应的炎症程度及其过程的时间特征将决定宿主反应, 包括对降解模板的反应。如果由病原体、坏死细胞或外源性刺激物引起的炎症不明显, 则反应将持续; 如果炎症过度, 则可能导致慢性或全身性炎症。在纤维化免疫学中, 指导原则是在所有形式的纤维化中, 炎症-免疫反应发生在反应的最初阶段, 以促进随后的纤维化过程, 并且先天免疫系统和适应性免疫系统的元素都参与其中[28]。基质金属蛋白酶与其中的抵抗组织抑制剂之间的平衡可能控制着ECM沉积与分解之间的平衡。

巨噬细胞, 尤其是巨噬细胞的极化现象在这里受到了最大的关注, 特别是在生物衍生的组织工程模板中。很明显, 单核细胞和巨噬细胞是通过许多不同的机制被添补和激活的, 且它们的功能特性控制着组织修复和纤维化[30]。早期促炎症表型通常被称为M1巨噬细胞, 可以调节相邻实质或基质细胞的增殖, 或激活干细胞和局部祖细胞。这些细胞主要显示为对IL-10和其他抑制性分子有反应的抗炎症表型M2。

4.4. 拓扑和干细胞分化

干细胞分化为纳米拓扑结构的影响提供有力支持, 尽管纳米拓扑结构的参数、干细胞行为的可塑性和生化因子影响等众多因素表明问题远未研究透彻[31]。影响因素包括纳米结构的大小、形状及其间距和周期性, 它们能够控制表面的方向和接触形态。从2D结构转变为与干细胞行为相关的3D结构并非无关紧要, 恰恰相反,

它在实际的组织工程应用方面非常重要。当细胞包含在凝胶基质中并且细胞形态能够显著变化时, 刚度的影响通常是不同的。细胞一般在2D基质中采取顶端-基底极化, 但干细胞在3D基质中并非如此。当基质中存在纳米纤维结构时, 这类特性得以改善, 可用于控制干细胞分化。当纳米纤维结构源于含有肽序列的自组装超分子结构, 且该肽序列能够提供化学信号和力学刺激时, 这些效应得以增强。在实际应用中, 正是3D结构控制宿主反应, 如干细胞在纳米纤维结构凝胶中的分化。

5. 结论

通过本文对组织工程中现有生物相容性问题的简要分析可明确得知, 有必要开发新的方法以改善模板。模板必须为靶细胞提供适宜的微环境以刺激其启动和促进新组织的生成, 并且为新组织和周围环境提供最佳的长期应答, 而遵循传统的生物相容性模型无法实现这些目标。本文提出了一种不同的方法, 首先阐释了通用的生物相容性途径, 然后将其运用至特定的组织工程应用中。在对组织工程生物相容性理解透彻之前, 这一方法需要得到从业者更多的关注和详细的研究。

References

- [1] Williams DF. To engineer is to create: the link between engineering and regeneration. *Trends Biotechnol* 2006;24(1):4–8.
- [2] Williams DF. The biomaterials conundrum in tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2014;20(7–8):1129–31.
- [3] Williams DF. *Essential biomaterials science*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
- [4] Williams DF. Biocompatibility pathways: biomaterials-induced sterile inflammation, mechanotransduction, and principles of biocompatibility control. *ACS Biomater Sci Eng* 2017;3(1):2–35.
- [5] Williams DF, editor. *Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials*; 1986 Mar 3–5; Chester, UK. Amsterdam: Elsevier Science Ltd.; 1987.
- [6] Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008;29(20):2941–53.
- [7] Williams DF. There is no such thing as a biocompatible material. *Biomaterials* 2014;35(38):10009–14.
- [8] Mouthuy PA, Snelling SJB, Dakin SG, Milkovic L, Gašparović AC, Carr AJ, et al. Biocompatibility of implantable materials: an oxidative stress viewpoint. *Biomaterials* 2016;109:55–68.
- [9] Ren K, Chen Y, Wu H. New materials for microfluidics in biology. *Curr Opin Biotechnol* 2014;25:78–85.
- [10] Ekdahl KN, Lambris JD, Elwing H, Ricklin D, Nilsson PH, Teramura Y, et al. Innate immunity activation on biomaterial surfaces: a mechanistic model and coping strategies. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63(12):1042–50.
- [11] Ambesi A, McKeown-Longo PJ. Conformational remodeling of the fibronectin matrix selectively regulates VEGF signaling. *J Cell Sci* 2014;127(Pt 17): 3805–16.
- [12] Tenzer S, Docter D, Kuharev J, Musyanovych A, Fetz V, Hecht R, et al. Rapid formation of plasma protein corona critically affects nanoparticle pathophysiology. *Nat Nanotechnol* 2013;8(10):772–81.
- [13] Iskratsch T, Wolfenson H, Sheetz MP. Appreciating force and shape—the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15(12):825–33.
- [14] Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Giannoglou GD. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59

- (15):1337–49.
- [15] Huebsch N, Arany PR, Mao AS, Shvartsman D, Ali OA, Bencherif SA, et al. Harnessing traction-mediated manipulation of the cell/matrix interface to control stem-cell fate. *Nat Mater* 2010;9(6):518–26.
- [16] Li Y, Zhang X, Cao D. Nanoparticle hardness controls the internalization pathway for drug delivery. *Nanoscale* 2015;7(6):2758–69.
- [17] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10(12):826–37.
- [18] Biggs MJP, Richards RG, Dalby MJ. Nanotopographical modification: a regulator of cellular function through focal adhesions. *Nanomedicine* 2010;6(5):619–33.
- [19] Yim EK, Sheetz MP. Force-dependent cell signaling in stem cell differentiation. *Stem Cell Res Ther* 2012;3(5):41.
- [20] Keung AJ, de Juan-Pardo EM, Schaffer DV, Kumar S. Rho GTPases mediate the mechanosensitive lineage commitment of neural stem cells. *Stem Cells* 2011;29(11):1886–97.
- [21] Yeatts AB, Choquette DT, Fisher JP. Bioreactors to influence stem cell fate: augmentation of mesenchymal stem cell signaling pathways via dynamic culture systems. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(2):2470–80.
- [22] Castillo AB, Jacobs CR. Mesenchymal stem cell mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8(2):98–104.
- [23] Reis LA, Chiu LLY, Feric N, Fu L, Radisic M. Biomaterials in myocardial tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;10(1):11–28.
- [24] Jacobs T, Morent R, De Geyter N, Dubrue P, Leys C. Plasma surface modification of biomedical polymers: influence on cell-material interaction. *Plasma Chem Plasma Process* 2012;32(5):1039–73.
- [25] Leal-Egaña A, Scheibel T. Interactions of cell with silk surfaces. *J Mater Chem* 2012;22(29):14330–6.
- [26] Zustiak SP, Wei Y, Leach JB. Protein-hydrogel interactions in tissue engineering: mechanisms and applications. *Tissue Eng Part B Rev* 2013;19(2):160–71.
- [27] Gonen-Wadmany M, Oss-Ronen L, Seliktar D. Protein-polymer conjugates for forming photopolymerizable biomimetic hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials* 2007;28(26):3876–86.
- [28] Wick G, Grundtman C, Mayerl C, Wimpissinger TF, Feichtinger J, Zelger B, et al. The immunology of fibrosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:107–35.
- [29] Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med* 2015;21(7):677–87.
- [30] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 2016;44(3):450–62.
- [31] Martínez E, Lagunas A, Mills CA, Rodríguez-Seguí S, Estévez M, Oberhansl S, et al. Stem cell differentiation by functionalized micro- and nanostructured surfaces. *Nanomedicine (Lond)* 2009;4(1):65–82.