

Újabb ismeretek a szövetépítés (tissue engineering) lehetőségeiről a kézsebészetben

Irodalmi áttekintés

Bíró Vilmos dr.

Az elmúlt tíz esztendőben a szövetépítési (tissue engineering) módszerek fejlődésének exponenciális gyorsulását figyelhetjük meg. Ez a felgyorsult növekedés a kézsebészetben is tapasztalható; e területen is felhasználásra kerültek a különböző vázszerkezetek segítségével végrehajtott szövetpótlások. A szerző irodalmi áttekintést nyújtó munkájában röviden tárgyalja a szövetépítés jelenlegi lehetőségeit az inak, a szalagok, az idegek, a csont- és porc szövetek, végül az erek sérüléseinek, illetve károsodásainak eseteiben. Véleménye szerint – tekintetbe véve az eddigi, igen intenzív, eredményes, úttörő jellegű (főként experimentális) tudományos kutatásokat – az újabb szövetépítési eljárások már a közeljövőben jelentős szerepet játszhatnak a helyreállító kézsebészetben. *Orv Hetil.* 2018; 159(34): 1385–1389.

Kulcsszavak: kézsebészet, helyreállító beavatkozások, szövetépítés (tissue engineering), háromdimenziós nyomtatás

Latest developments in tissue engineering in hand surgery

Review of the literature

In the past decades, an exponential acceleration in the development of tissue engineering methods has taken place. This accelerated expansion can be found in hand surgery, too, and tissue replacements can be applied with the aid of various scaffolds. In his review article, the author discusses the present possibilities of tissue engineering in cases of the tendons, ligaments, nerves, bone- and cartilage tissues, and vascular injuries. These pioneering experimental results and promising novel technologies may play an important role in reconstructive hand surgery in the immediate future.

Keywords: hand surgery, reconstructive interventions, tissue engineering, three-dimensional printing

Bíró V. [Latest developments in tissue engineering in hand surgery. Review of the literature]. *Orv Hetil.* 2018; 159(34): 1385–1389.

(Beérkezett: 2018. április 2.; elfogadva: 2018. április 28.)

A közlemény címében feltüntetett témakörből számos szerző publikált adatokat, a főbb tanulmányokat munkánk Irodalomjegyzékében tüntettük fel. A hazai traumatológiai-kézsebészeti szakirodalomban [1] elsőként *Salamon* ismertette a (magyar nyelven leginkább szövetépítésnek fordítható) *tissue engineering* alkalmazásának lehetőségeit [2], majd e sorok írója is közölt adatokat az eljárásról [3]. A tissue engineering kifejezés tulajdonképpen nem más, mint olyan interdiszciplináris terület, amely arra törekszik, hogy a biológiai és a mérnöki tudó-

mányok alapelveit alkalmazva megfelelő biológiai pótlásokat hozzon létre, amelyekkel hiányzó szöveti funkciók, esetleg szervek állíthatók helyre [2, 3]. A módszer sejt-kultúrában kezelt, differenciálódni képes pluripotens mesenchymalis őssejtekkel (progenitor, illetve stem cells) és szövetindukáló (szignál) polipeptidekkel (növekedési faktorok) együtt – transzplantáció révén – vázszerkezet (scaffold) felhasználásával kísérli meg helyreállítani a sérült vagy károsodott szöveteket [3]. A növekedési faktorok hatására a sejtekben proteinek aktivizálódása jön lét-

re, majd a sejtmagban gének kapcsolódhatnak be a folyamatba, amelyek szabályozzák e faktorok működését, és ily módon az új szövet kialakulásának feltételei tovább javíthatók [2, 3]. A témakörben az eddigi legátfogóbb külföldi tanulmányt újabban *Lui és szerzőtársai* [4] közölték, így munkájukat vezérfonalként, alapvető közleményként használtuk fel irodalmi áttekintést nyújtó dolgozatunk megírásához.

A szövetépítés (tissue engineering) fogalomköre természetes vagy szintetikus anyagokból készült vázszerkezetek felhasználását jelenti a különböző szövetfeleségek előállítására, vizsgálva az alkalmazásuk során újonnan kialakult szövetek kiterjedését, differenciálódását és kiérését. A kialakult vázszerkezetnek biológiailag összeférhetőnek (biokompatibilisnek) és olyan mértékben porózusnak kell lennie, ami lehetővé teszi a homogén sejtek benövését és az oxigéndiffúziót. Történetileg, elsőként a lyukacsos szerkezet vázformában történő kialakítását egyfajta porogénnel (cukorral, sóval) végezték, ami a gyártás során 90%-ban lyukacsos vázat eredményezett [5], jóllehet később ennél magasabb póruszámú terméket is kiviteleztek [6]. Majd más technikai eljárásokat is felhasználtak: szuperkritikus állapotú szén-dioxid-habot [7], polimeroldat kontrollált fagyasztását, amelyben előzőleg az oldóanyagot szublimálták [8], vagy mikronos és szubmikronos méretű polimerszálakat, amelyek hasonlóak voltak az extracelluláris mátrixhoz, és nagyfeszültségű elektromos mezővel (elektrospinning = elektrostatikus szálképzésnek fordítható) hozták létre a polimeroldatokból [8, 9]. Újabban háromdimenziós nyomtatást ajánlanak a vázszerkezet felépítésének és fizikai tulajdonságainak a jobb ellenőrzése céljából [9–11].

Az alábbiakban rövid ismertetést kívánunk adni a főbb szövetfeleségek rekonstrukciójára alkalmazott – főként experimentális – szövetpótlási eljárásokról és azok eredményességéről [4].

Ínszövet

Napjainkban is a primer ínhelyreállítás maradt a legeredményesebb kezelési eljárás a kéz ínsérüléseiben. A tenocyták növekedését elősegítő humán, foetalis őssejteket tartalmazó kezelést újabban sikerrel felhasználták a sebészi terápia során [12]. Nyúlíntranszplantátumokon alkalmazták a decellularizációs íngrafttechnikát [13], továbbá emberi allograftokat is vizsgáltak, az autológ íntranszplantátumok alternatívájaként [14]. A kísérletek során használt vázszerkezetek megtartották természetes kollagén struktúrájukat, ennél fogva olyan környezetet tudtak kialakítani, amely előnyben részesítette a tenocyták elkülönülését a mesenchymalis őssejtektől. A graft decellularizációja csökkentette az immunogenitást és a kilökődés veszélyét, miközben a transzplantátum szakítószilárdsága változatlan maradt [13, 14].

A szintetikus vázszerkezetek fizikális tulajdonságaik (merevségük) miatt jóval szélesebb körű kezelési lehetőségeket tesznek lehetővé, mivel használatukkal a műtéti

technika könnyebbé válhat. Az arteficialis vázként, szövetépítésre felhasznált, felszívódó *poly L-lactic acid* (PLLA; poli-[L]-tejsav) alkalmazása lehetőséget kínál mesenchymalis őssejtek és tenocyták bejuttatására [15].

Több szerző csontvelőből és zsírszövetből nyert mesenchymalis őssejteket is felhasznált ínszövet regenerálására, állatkísérleti modellekben [16, 17]. Mások – ugyancsak experimentális körülmények között – ciklikus bioreaktorokat használtak, amelyek mechanikai terheléssel segítették a sejtek növekedését és fokozták a váz ellenálló képességét az ínregeneráció folyamán [18, 19]. Mindazonáltal kísérleti modellekben a biomechanikai kívánalom kevésbé szigorú feltételeket támaszt, mint az emberi vonatkozásban, és meg kell mondanunk, hogy még messze vagyunk a sikeres klinikai eredményektől [4].

Szalagok

A ligamentumok szövetfelépítésében gyakran használnak vázként selymet, kollagént és a szintetikus polimerek közül a poliglikolsav-termékeket, továbbá a cellularizáció elősegítése céljából mesenchymalis őssejteket vagy fibroblastokat [20, 21]. A szalagok regenerációját tárgyaló, újabb irodalmi adatok szerint a közlemények jelentős része a térdízület elülső keresztszalagjaival foglalkozik. Ismeretes, hogy a fent említett vázak fibrosus szerkezete és viszonylagosan magas szakítószilárdsága közel áll a természetes szalagok biomechanikai tulajdonságaihoz és felépítéséhez. Kutatások folynak felszívódó, kötött szerkezetű anyagból álló vázakkal, amelyeknek szakítási szilárdsága megközelíti a nem felszívódó anyagokét. Ennek a 3 dimenziós, fonott szerkezetű váznak a szerkezete úgy van kialakítva, hogy a fibrosus állományú, középső, intra-articularisan elhelyezkedő részhez mindkét végén kevésbé porózus és a csontfuratokban a csontbenövést elősegítő szalagvég van [20, 22]. Csomózási technológián alapuló, az elülső keresztszalag helyére ültetett, selyemből készült vázakban sejtmigrációt és érbenövéseket figyeltek meg [23]. Mindeddig csupán kevés publikáció foglalkozott egyéb, fontosnak ítélt szalagok helyreállításával, mint a scapholunaris interossealis ligamentummal (SLIL). *Endress és mtsai* [24] kísérletes vizsgálatukban decellularizációs eljárásnak vetették alá az egyik proximális interphalangealis kézizület collateralis szalagját, és ezzel az SLIL dorsalis részét pótolták. *In vivo* körülmények között azonban e módszerek még nem kerültek alkalmazásra az SLIL kezelésében, bár a probléma megoldásához valószínűleg az első lépések egyikének tekinthetők [4].

Idegdefektusok helyreállítása

Jelenleg a defektussal járó idegkárosodások kezelésére régóta elfogadott módszer a nervus (n.) suralisból nyert autológ ideg átültetése. Ilyen esetekben azonban a donorterületen az eltávolított érzőideg hiánya jelentős pa-

naszokat okozhat. *Guo és mtsai* az autológ idegtranszplantáció helyett acelluláris idegallograftokkal végzett átültetéssel jó eredményeket értek el [25].

A sejtközi állományból, illetve a csontvelőből nyert őssejtek képesek differenciálódni *Schwann*-sejtekhez hasonló sejtekké, és ilyen módon részt vehetnek a perifériás idegek regenerációjában [4]. *Wang és mtsai* [26] kísérleteikben csontvelőből származó mesenchymalis őssejteket injiciáltak intramuscularisan, majd idegvarratokat végeztek a n. ischiadicuson: szignifikánsan gyorsult idegvezetési sebességet, myelinhüvely-megvastagodást és a gastrocnemius izom tömegének megnövekedését találták.

Az idegvezetők közül elsősorban a kollagén csöveket használták sikeresen a kisebb idegek (ujjidegek) sérülés okozta hiányai esetében [27]. Újabban *Riccio és mtsai* [28] emberi amnionmembránból, izomrostokkal együtt tenyésztettek ki idegvezetőt, és az 50 mm-t meg nem haladó idegsérülés helyén alkalmazva mind a szenzoros, mind a motoros funkciók sikeres visszatérését figyelték meg 5 betegüknél. Más kutatók az úgynevezett biológiai idegvezetőket használták fel: polivinil-klorid implantátumot a sérülés helyére beültetve, a körülötte kialakuló kötőszövetes csövet fibrinnel töltötték fel, és patkánykísérleteikben 15 mm-es ideghiányt áthidalva értek el jó eredményt [29]. A biológiai vezetőknél sikeresnek leírt kezdeti eredmények azonban 4 hét után alacsonyabb minőségű idegvezetési paramétereket mutattak, mint az autológ idegtranszplantátumok esetében [4].

Csontszövet

Csontpótlásra régóta a crista ileiből nyert autológ transzplantátumot használják fel, és napjainkban is a leggyakrabban alkalmazott eljárás csonthiányok műtéti kezelésére. Számos, művileg létrehozott csontpótló anyagot javasoltak az irodalomban, amelyek osteoinductív hatást fejtettek ki 3 dimenziós struktúrában, elősegítve a csont növekedését osteogeneticus sejtek és osteoinductív faktorok révén. Abból a célból, hogy létrehozzanak ilyenforma, multifunkcionális pótlást, szintetikus vázszerkezetet hoztak létre, amelybe élő sejteket és bioaktív molekulákat oltottak be [4].

Komputertomográf (CT)-leképezést és gyors, eredeti mintavételi technológiát használva lehetővé vált olyan 3 dimenziós modellek létrehozása, amelyekkel másolni tudják a csontdefektust vagy akár a teljes csont hiányát, például az os scaphoideum vagy az os lunatum esetében [30]. A vázszerkezetre ekkor ráoltottak zsírszövetből és csontvelőből nyert mesenchymalis őssejteket, hogy sikeresen differenciálódjanak osteoblastokká [31]. *Vacanti és mtsai* korallvázra oltottak rá sejt kultúrában tenyésztett periosteumsejteket, és sikeresen használták fel hüvelykujj distális percének pótlására [32]. Azonkívül növekedési faktorokat (bone morphogenic protein – BMP2 és BMP7) is felhasználtak az osteoblastok differenciálódására és mineralizációjára [33, 34]. Bioaktív üvegből ké-

szült váz, amely átengedi az anorganikus ionokat (például a rezet), szintén elősegítette az osteo- és az angiogenesisist [35].

Porcszövet

Az osteochondralis autotranszplantátumot több éve használják a klinikai gyakorlatban, és ez az eljárás tűnik a legegyszerűbb módszernek a sérült, illetve károsodott ízületi porc pótlására. Hazánkban *Hangody és mtsai* vezették be e műtéti kezelést, és eredményeikről számos publikációban számoltak be [36, 37]. Az eljárást világszerte elsősorban a nagy ízületeken – térden és könyök-ízületen – végezték [38]. *In vitro*, a betegből származó chondrocytákat szövetkultúrában 3–5 hétig tenyésztették és multiplikálták, majd ezután implantálták porcdefektusra; az átültetett szövetet periostealis lebben tartották a helyén. Az újonnan felfedezett bioprintelési eljárás lehetővé tette a sejtes és sejtközi állomány jóval részletesebb vizsgálatát, és sikeresen alkalmazható volt a porc regeneráció összefüggéseinek tanulmányozására [39–41]. Azonban a természetes biológiai anyagok használata – mint például hidrogélben lévő kollagén – jelentősen rosszabb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, mint a natív porcszövet. *Gao és mtsai* [40] megkerülték ezt a problémát polimerizált polietilén-glikol-dimetakrilát–zselatin-metakrilát (PEG–GelMA) vázszerkezetet használva bioprintelésre, amely a hyalinporc-hoz hasonló merevséggel rendelkezett.

Kísérletesen elő tudtak állítani distalis interphalangealis ízületet a szomszédos ujjpercekkel együtt: bovinperiosteumból kialakított vázba, szövetkultúrában tenyésztett chondrocytákat és tenocytaikat, valamint poli-L-tejsav/glikolsav kopolimert juttattak be. E sejtekből álló kompozitumot timektomizált egerekbe ültetve, makroszkóposan és szövettanilag az emberi szövetekhez hasonló struktúrát észleltek [42]. Azonkívül *Scotti és mtsai* [43] azt találták, hogy fibringél tokba helyezett, 5 hetes chondrocytakultúrában kiértelt porcszövet alakult ki. Emberi bőrből nyert fibroblastokat szintén sikeresen használták fel szövetépítés során porcszövet regenerációjára, chondrocytákká és osteocytákká történő differenciálódási képességük miatt [44]. Bifázisos szerkezetű porcszövet *in vivo* implantációja a femoralis condylus osteochondralis defektusa esetén, állatkísérletes modellben, egy évvel később a porc beépülését és kiérését mutatta [45].

Véredények

A kézsérülések gyakran szövődnek a véredek károsodásával. Mivel a szintetikus érprotézisek általában nem képesek a thrombusképződést megakadályozni, általános szabályként fogható fel, hogy a helyreállítandó erek belső átmérője nem lehet kisebb, mint 4 mm. Ez azonban a kézsérüléseknél gondot jelent, mert az erek többségének kalibere ennél kisebb. Új megközelítés lehet a szintetikus

kis erek előállítására az úgynevezett többsajtú kis gömbökből, biológiai 3 dimenziós nyomtatással előállított érprotézis [46]. Ez a nagy jelentőségű fejlesztés lehetővé teszi a természetes antithrombinkomponensek bejuttatását a műerbe, ami megelőzi az érrögképződést a kis átmérőjű vérerekben [4].

Bár a természetes biológiai anyagból (például kollagén) készült műerek ideálisak lehetnek az érszövetek szövetépítésének céljaira, gyakran nem rendelkeznek kellő merevséggel, így nehézségeket okozhatnak a műtéti (varrat-) technika során. *Meghezi és mtsai* [47] sikeresen leküzdötték ezt a nehézséget, kísérleteikben izomsejtekkel megerősített kollagéngél alkalmazásával, 3 dimenziós, henger alakú formát képezve, statikus bioreaktorba kiérlelve; ily módon sikerült a mechanikai szilárdságot megnövelni, hogy a műeret alkalmassá tegyék az érszövet szövetépítésére.

Megbeszélés

A szövetépítés lehetőségei széles perspektívát kínálnak: többek között autológ porcsejtek tenyésztése porchiánnyok pótlására, idegvezető csövek felhasználása idegsérülések helyreállítására, személyre szabott titániumháló felhelyezése csontdefektusok pótlására; mindezek lényeges részei a rekonstrukciós algoritmusnak. Az a lehetőség, hogy létrehozzunk egyedre szabott, táptalajon tenyésztett vázszerkezetet, autológ vagy őssejtekkel, amelyek utánozzák az eredeti szövetek felépítését, végső soron szövetpótlást jelent. Azoknak a tényezőknek a megismerésére irányuló további – főként kísérletes – kutatások és értelmezések, amelyek befolyásolják a szövetépítés során a vérellátást és a kiértett szövetek végső differenciálódását, minden bizonnyal fel fogják tární e technológia teljesebb fokú lehetőségeit [4].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Vízkelety T. (Editor-in-Chief) The bibliography of Hungarian orthopedics, traumatology and its borderlines from the beginning until now. [A magyar ortopédia, traumatológia és határterületei bibliográfiája, a kezdetektől napjainkig.] A Magyar Traumatológus Társaság, a Magyar Ortopéd Társaság, a Magyar Kézsebész Társaság és a Magyar Plasztikai Sebész Társaság kiadása, Budapest, 2007. [Hungarian]
- [2] Salamon A. Tissue replacement by using biology and biomaterial sciences (tissue engineering). [Szövetpótlás biológiai és biomateriális tudományok alkalmazásával (tissue engineering).] Magyar Traumatológus Társaság. 2005; 48: 340–351. [Hungarian]
- [3] Bíró V. Use of tissue engineering in the reconstruction of flexor tendon injuries. [Szövetépítés lehetőségei a kéz hajlítói-sérüléseinek helyreállításában.] Orv Hetil. 2015; 156: 216–220. [Hungarian]
- [4] Lui H, Vaquette C, Bindra R. Tissue engineering in hand surgery. A technology update. J Hand Surg Am. 2017; 42: 727–735.
- [5] Mikos AG, Sarakinos G, Leite SM, et al. Laminated three-dimensional biodegradable foams for use in tissue engineering. Biomaterials 1993; 14: 323–330.
- [6] Vaquette C, Frochot C, Rahouadj R, et al. An innovative method to obtain porous PLLA scaffolds with highly spherical and interconnected pores. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2008; 86: 9–17.
- [7] Jenkins MJ, Harrison KL, Silva MM, et al. Characterisation of microcellular foams produced from semi-crystalline PCL, using supercritical carbon dioxide. Eur Polym J. 2006; 42: 3145–3151.
- [8] Nam YS, Park TG. Biodegradable polymeric microcellular foams by modified thermally induced phase separation method. Biomaterials 1999; 20: 1783–1790.
- [9] Vaquette C, Cooper-White JJ. Increasing electrospun scaffold pore size with tailored collectors for improved cell penetration. Acta Biomater. 2011; 7: 2544–2557.
- [10] Costa PF, Vaquette C, Baldwin J, et al. Biofabrication of customized bone grafts by combination of additive manufacturing and bioreactor knowhow. Biofabrication 2014; 6: 035006.
- [11] Moroni I, de Wijn JR, van Blitterswijk CA. 3D fiber-deposited scaffolds for tissue engineering: influence of pores geometry and architecture on dynamic mechanical properties. Biomaterials 2006; 27: 974–985.
- [12] Grognez A, Scaletta C, Farron A, et al. Human fetal progenitor tenocytes for regenerative medicine. Cell Transplant. 2016; 25: 463–479.
- [13] Chong AK, Riboh J, Smith RL, et al. Flexor tendon tissue engineering: acellularized and reseeded tendon constructs. Plast Reconstr Surg. 2009; 123: 1759–1766.
- [14] Raghavan SS, Woon CY, Kraus A, et al. Human flexor tendon tissue engineering: decellularization human flexor tendons reduces immunogenicity in vivo. Tissue Eng Part A 2012; 18: 796–805.
- [15] Inui A, Kokubu T, Makino T, et al. Potency of double-layered poly L-lactic acid scaffold in tissue engineering of tendon tissue. Int Orthop. 2010; 34: 1327–1332.
- [16] Kraus A, Woon C, Raghavan S, et al. Co-culture of human adipose-derived stem cells with tenocytes increases proliferation and induces differentiation into a tenogenic lineage. Plast Reconstr Surg. 2013; 132: 754e–766e.
- [17] Kryger GS, Chong AK, Costa M, et al. A comparison of tenocytes and mesenchymal stem cells for use in flexor tendon tissue engineering. J Hand Surg Am. 2007; 32: 597–605.
- [18] Garvin J, Qi J, Maloney M, et al. Novel system of engineering bioartificial tendons and application of mechanical load. Tissue Eng. 2003; 9: 967–979.
- [19] Riboh J, Chong AK, Pham H, et al. Optimization of flexor tendon tissue engineering with a cyclic strain bioreactor. J Hand Surg Am. 2008; 33: 1388–1396.
- [20] Yang PJ, Temenoff JS. Engineering orthopedic tissue interfaces. Tissue Eng Part B Rev. 2009; 15: 127–141.
- [21] Teh TK, Toh SL, Goh JC. Aligned hybrid silk scaffold for enhanced differentiation of mesenchymal stem cells into ligament fibroblasts. Tissue Eng Part C Methods 2011; 17: 687–703.
- [22] Qu D, Mosher CZ, Boushell MK, et al. Engineering complex orthopedic tissues via strategic biomimicry. Ann Biomed Eng. 2015; 43: 697–717.
- [23] Seo YK, Yoon HH, Song KY, et al. Increase in cell migration and angiogenesis in a composite silk scaffold for tissue-engineered ligaments. J Orthop Res. 2009; 27: 495–503.

- [24] Endress R, Woon CY, Farnebo SJ, et al. Tissue-engineered collateral ligament composite allografts for scapholunate ligament reconstruction: an experimental study. *J Hand Surg Am.* 2012; 37: 1529–1537.
- [25] Guo Y, Chen G, Tian G, et al. Sensory recovery following decellularized nerve allograft transplantation for digital nerve repair. *J Plast Surg Hand Surg.* 2013; 47: 451–453.
- [26] Wang P, Zhang Y, Zhao J, et al. Intramuscular injection of bone marrow mesenchymal stem cells with small gap neuroorrhaphy for peripheral nerve repair. *Neurosci Lett.* 2015; 585: 119–125.
- [27] Taras JS, Jacoby SM, Lincoski CJ. Reconstruction of digital nerves with collagen conduits. *J Hand Surg Am.* 2011; 36: 1441–1446.
- [28] Riccio M, Pangrazi PP, Parodi PC, et al. The amnion muscle combined graft (AMCG) conduits: a new alternative in the repair of wide substance loss of peripheral nerves. *Microsurgery* 2014; 34: 616–622.
- [29] Penna V, Munder B, Stark GB, et al. An in vivo engineered nerve conduit – fabrication and experimental study in rats. *Microsurgery* 2011; 31: 395–400.
- [30] Gittard SD, Narayan RJ, Lusk J, et al. Rapid prototyping of scaphoid and lunate bones. *Biotechnol J.* 2009; 4: 129–134.
- [31] Lee JA, Parrett BM, Conejero JA, et al. Biological alchemy: engineering bone and fat from fat-derived stem cells. *Ann Plast Surg.* 2003; 50: 610–617.
- [32] Vacanti CA, Bonassar LJ, Vacanti MP, et al. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1511–1514.
- [33] Cipitria A, Reichert JC, Epari DR, et al. Polycaprolactone scaffold and reduced rhBMP-7 dose for the regeneration of critical-sized defects in sheep tibiae. *Biomaterials* 2013; 34: 9960–9968.
- [34] Reichert JC, Cipitria A, Epari DR, et al. A tissue engineering solution for segmental defect regeneration in load-bearing long bones. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 141ra93.
- [35] Zhao S, Wang H, Zhang Y, et al. Copper doped borosilicate bioactive glass scaffolds with improved angiogenic and osteogenic capacity for repairing osseous defects. *Acta Biomater.* 2015; 14: 185–196.
- [36] Bartha L, Vajda A, Duska Z, et al. Autologous osteochondral mosaicplasty grafting. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2006; 36: 739–750.
- [37] Hangody LR, Baló E, Szűcs A, et al. Cartilage repair with fresh osteochondral allograft. [Porcfelszínképzés friss osteochondralis allografftal.] *Magy Traumat Ortop Kézseb Plaszt Seb.* 2012; 55: 27–38. [Hungarian]
- [38] Kircher J. Autologous chondrocyte implantation for post-traumatic cartilage defect of the capitulum humeri. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016; 25: e213–e216.
- [39] Cui X, Breitenkamp K, Finn MG, et al. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng Part A* 2012; 18: 1304–1312.
- [40] Gao G, Schilling AF, Hubbell K, et al. Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet-bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG-GelMA. *Biotechnol Lett.* 2015; 37: 2349–2355.
- [41] Kesti M, Eberhardt C, Pagliccia G, et al. Bioprinting complex cartilaginous structures with clinically compliant biomaterials. *Adv Funct Mater.* 2015; 25: 7406–7417.
- [42] Isogai N, Landis W, Kim TH, et al. Formation of phalanges and small joints by use tissue-engineering. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81: 306–316.
- [43] Scotti C, Mangiavini L, Boschetti F, et al. Effect of in vitro culture on a chondrocyte-fibrin glue hydrogel for cartilage repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010; 18: 1400–1406.
- [44] Sommar P, Pettersson S, Ness C, et al. Engineering three-dimensional cartilage- and bone-like tissues using human dermal fibroblasts and macroporous gelatine microcarriers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010; 63: 1036–1046.
- [45] Petersen JP, Ueblacker P, Goepfert C, et al. Long-term results after implantation of tissue engineered cartilage for the treatment of osteochondral lesions in a minipig model. *J Mater Sci Mater Med.* 2008; 19: 2029–2038.
- [46] Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, et al. Correction: Scaffold-free tubular tissues created by a bio-3D printer undergo remodeling and endothelialization when implanted in rat aortae. *PLoS ONE* 2015; 10: e0145971.
- [47] Meghezi S, Seifu DG, Bono N, et al. Engineering 3D cellularized collagen gels for vascular tissue regeneration. *J Vis Exp.* 2015; 100: e52812.

(Bíró Vilmos dr.,
Pécs, Hajnóczy u. 25/a, II. em. 2., 7633
e-mail: vilmosbirodr@gmail.com;
biro.vilmos2@chello.hu)

„Die solo non exstructa Roma.”
(Róma sem egy nap alatt épült fel.)