

UNIVERSIDAD NACIONAL JOSÉ FAUSTINO SÁNCHEZ CARRIÓN

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



ESCUELA PROFESIONAL : MEDICINA HUMANA

MONOGRAFÍA

Bioimpresión 3D de tejidos embrionarios para el estudio de la organogénesis

Alumna : SANDRA PAOLA GOMEZ TORRES

Asignatura: Genética y Embriología Médica

Docente: VASQUEZ ESTELA Dario Estanislao

Ciclo: “III Ciclo”

ÍNDICE

1. Introducción
2. Bases conceptuales de la bioimpresión 3D
 - 2.1. Origen y evolución histórica de la bioimpresión
 - 2.2. Fundamentos tecnológicos de la bioimpresión tridimensional
 - 2.3. Tipos de bioimpresión y mecanismos de acción
3. La bioimpresión como herramienta en biología del desarrollo
 - 3.1. Aplicación de bioimpresión en la generación de tejidos vivos
 - 3.2. Células madre en bioimpresión: pluripotencia y diferenciación dirigida
 - 3.3. Construcción de modelos in vitro del desarrollo embrionario
4. Organogénesis y su reproducción mediante bioimpresión
 - 4.1. Procesos clave de la organogénesis
 - 4.2. Modelado de órganos embrionarios bioimpresos
 - 4.3. Comparación entre el desarrollo natural y el artificial
5. Tecnologías complementarias a la bioimpresión
 - 5.1. Uso de organoides como estructuras de soporte
 - 5.2. Bioinks y microambientes artificiales
 - 5.3. Integración con inteligencia artificial y simulaciones digitales
6. Aplicaciones actuales en investigación biomédica y embriología
 - 6.1. Modelado de enfermedades genéticas y malformaciones
 - 6.2. Pruebas farmacológicas y toxicología embrionaria
 - 6.3. Proyecciones hacia la medicina regenerativa
7. Retos técnicos, éticos y regulatorios
 - 7.1. Limitaciones tecnológicas y de viabilidad celular
 - 7.2. Consideraciones éticas en investigación embrionaria
 - 7.3. Regulación y perspectivas normativas internacionales
8. Conclusiones
9. Bibliografía

1. Introducción

La comprensión del desarrollo embrionario humano ha representado, desde tiempos antiguos, uno de los desafíos más complejos en la biología y la medicina. La organogénesis, en particular, constituye una fase crítica del desarrollo en la que se establecen las estructuras fundamentales que darán origen a los distintos órganos del cuerpo. Sin embargo, estudiar este proceso en humanos presenta serias restricciones éticas y técnicas, lo que ha limitado históricamente el avance del conocimiento en este campo. Las técnicas tradicionales, como los cultivos celulares bidimensionales o los modelos animales, aunque útiles, no logran reproducir con fidelidad la complejidad espacial, temporal y funcional de los tejidos embrionarios humanos.

Frente a este panorama, ha emergido la bioimpresión tridimensional (3D bioprinting) como una tecnología disruptiva que está redefiniendo el estudio de la biología del desarrollo. A través de la impresión por capas de materiales biocompatibles y células vivas —conocidos como bioinks— es posible fabricar tejidos y órganos funcionales que imitan con precisión las características de los sistemas vivos. Esta técnica no solo ha abierto una nueva dimensión en la ingeniería de tejidos, sino que también ha permitido la creación de modelos tridimensionales del desarrollo embrionario, permitiendo observar eventos celulares y moleculares con un nivel de detalle sin precedentes.

La bioimpresión de tejidos embrionarios tiene el potencial de revolucionar la forma en que los científicos comprenden el inicio de la vida, desde la gastrulación hasta la formación de órganos funcionales. Mediante el uso de células madre pluripotentes y la simulación de microambientes fisiológicos, se han desarrollado plataformas que emulan procesos clave como la neurulación, la cardiogénesis o la formación hepática. Además, estas estructuras permiten modelar enfermedades genéticas, evaluar teratogenicidad de compuestos y explorar intervenciones terapéuticas en etapas muy tempranas del desarrollo.

Este trabajo de investigación tiene como propósito realizar un análisis exhaustivo y actualizado de la bioimpresión tridimensional aplicada al estudio de la organogénesis. Se abordarán sus fundamentos científicos, aplicaciones en embriología, tecnologías complementarias, implicancias éticas y proyecciones futuras. A través de esta revisión, se busca demostrar cómo la bioimpresión no solo representa una innovación tecnológica, sino también una herramienta transformadora para la comprensión de la vida desde sus primeras etapas.

2. Bases conceptuales de la bioimpresión 3D

2.1. Origen y evolución histórica de la bioimpresión

La bioimpresión 3D surge de la convergencia entre la impresión tridimensional convencional y los avances en biotecnología celular. Su historia comienza en los años 90, cuando se exploraban las primeras formas de imprimir estructuras biocompatibles. Aunque inicialmente se usaron impresoras modificadas para depositar células, no fue hasta el inicio del siglo XXI que se comenzó a desarrollar la idea de imprimir tejidos vivos funcionales. La aparición de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y el desarrollo de biomateriales capaces de mantener la viabilidad celular permitieron que esta técnica se expandiera rápidamente en el campo de la ingeniería de tejidos.

Con el paso de los años, los métodos se han perfeccionado, incorporando tecnologías como la extrusión neumática, la inyección térmica y el uso de láseres para manipular células de forma precisa. Al mismo tiempo, la bioimpresión pasó de imprimir simples estructuras celulares a intentar replicar tejidos complejos e incluso pequeños órganos. De esta manera, la bioimpresión dejó de ser una herramienta meramente experimental para convertirse en un enfoque prometedor en medicina regenerativa, farmacología y biología del desarrollo, incluyendo los estudios embrionarios.



2.2. Fundamentos tecnológicos de la bioimpresión tridimensional

La bioimpresión tridimensional se basa en el principio de fabricación aditiva, donde las estructuras se crean capa por capa a partir de un modelo digital. En el caso de la bioimpresión, se utilizan “bioinks”, es decir, tintas compuestas por células vivas suspendidas en hidrogeles o biomateriales compatibles con la vida celular. Estos bioinks son depositados con precisión milimétrica por medio de cabezales controlados por software.

Existen múltiples sistemas de bioimpresión. Algunos emplean tecnología de extrusión, donde el material es empujado a través de una boquilla; otros utilizan sistemas de inyección tipo

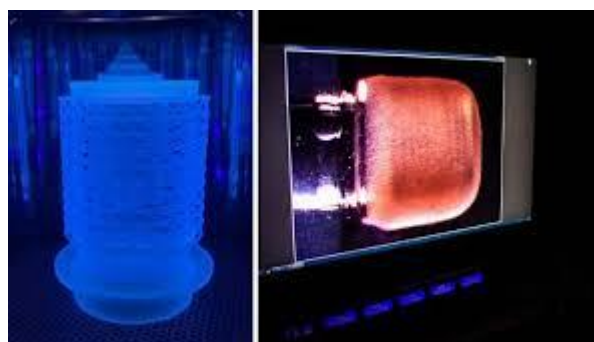
inkjet para proyectar microgotas de células, y también existen técnicas más avanzadas como la bioimpresión asistida por láser, que permite una deposición muy precisa sin dañar a las células. El diseño de cada impresión se realiza mediante programas CAD (Diseño Asistido por Computadora), lo que permite modelar las estructuras tridimensionales según parámetros fisiológicos reales.

Uno de los desafíos tecnológicos clave es mantener la viabilidad y funcionalidad de las células durante y después del proceso de impresión. Para lograrlo, es fundamental controlar la temperatura, el pH, la humedad y la concentración de nutrientes en el entorno del bioink. Otro aspecto importante es la gelificación o solidificación del biomaterial tras su deposición, para asegurar la estabilidad estructural sin afectar la proliferación o diferenciación celular.

2.3. Tipos de bioimpresión y mecanismos de acción

Los tipos de bioimpresión pueden clasificarse según el mecanismo de deposición y la naturaleza del material impreso:

- **Bioimpresión por extrusión:** Esta es una de las técnicas más utilizadas y consiste en forzar el bioink a través de una boquilla. Es adecuada para imprimir estructuras más gruesas y mantener la forma, pero puede generar mayor estrés mecánico sobre las células.
- **Bioimpresión por inyección (inkjet):** Inspirada en las impresoras convencionales, proyecta microgotas de bioink sobre una superficie. Es menos invasiva para las células y permite una alta resolución, aunque es limitada en la viscosidad del material que puede manejar.
- **Bioimpresión asistida por láser (LAB):** Utiliza pulsos láser para transferir células desde un soporte donante hacia un receptor. Ofrece alta precisión y viabilidad celular, pero requiere equipos complejos y costosos.
- **Estereolitografía biológica (SLA):** Implica la solidificación de bioinks fotosensibles mediante luz UV para crear estructuras complejas. Aunque aún está en fases experimentales, promete revolucionar la fabricación de órganos.



Cada uno de estos métodos tiene ventajas y limitaciones, y su selección depende del tipo de tejido a fabricar, el nivel de detalle necesario y la sensibilidad de las células involucradas. En el caso de tejidos embrionarios, donde la organización celular y el gradiente de señales morfogénicas son fundamentales, se requieren sistemas que permitan una deposición precisa, condiciones fisiológicas estables y la posibilidad de controlar el entorno tridimensional a nivel microscópico.

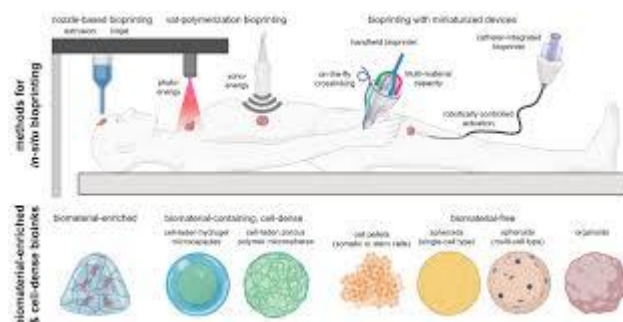
3. La bioimpresión como herramienta en biología del desarrollo

3.1. Aplicación de bioimpresión en la generación de tejidos vivos

La bioimpresión tridimensional ha revolucionado la forma en que los científicos generan tejidos para su estudio, permitiendo la creación de entornos tridimensionales que simulan fielmente la fisiología humana. A diferencia de los cultivos celulares bidimensionales tradicionales, donde las células crecen en una sola capa, los tejidos generados por bioimpresión permiten interacciones célula-célula y célula-matriz que son fundamentales para el desarrollo tisular.

En el contexto del desarrollo embrionario, esta tecnología permite modelar eventos complejos como la migración celular, la diferenciación dirigida y la formación de capas germinativas. A través del diseño controlado de bioinks con factores de crecimiento, se puede inducir a las células a organizarse en estructuras que simulan blastocistos, discos embrionarios o incluso primordios de órganos. Esta capacidad de replicar el microambiente tridimensional permite estudiar procesos dinámicos que antes solo podían observarse en modelos animales o mediante inferencias teóricas.

Además, los tejidos impresos pueden ser manipulados para incorporar sensores, moléculas fluorescentes o marcadores genéticos que permiten seguir en tiempo real el desarrollo celular. Esto abre nuevas posibilidades para el estudio de la embriogénesis humana sin recurrir al uso directo de embriones, evitando así conflictos éticos significativos.



3.2. Células madre en bioimpresión: pluripotencia y diferenciación dirigida

Uno de los pilares del éxito de la bioimpresión en biología del desarrollo es el uso de células madre pluripotentes, tanto embrionarias como inducidas (iPSC). Estas células poseen la capacidad única de diferenciarse en cualquier tipo celular del organismo, lo que las convierte en una fuente ideal para crear tejidos embrionarios impresos.

La integración de células madre en los bioinks permite que, una vez impresas, puedan proliferar y seguir trayectorias de diferenciación programadas mediante estímulos químicos, mecánicos o espaciales. La incorporación de señales morfogenéticas en los biomateriales guía el destino de las células de manera similar a como ocurre in vivo. Por ejemplo, se pueden inducir líneas celulares específicas como ectodermo, mesodermo o endodermo, según el patrón de impresión y la composición del bioink.

La diferenciación dirigida también puede lograrse mediante la incorporación de gradientes de concentración de factores de crecimiento, tal como sucede en el desarrollo embrionario real. Esta capacidad de “programar” el destino celular representa un avance fundamental para reproducir in vitro las fases críticas de la embriogénesis, como la gastrulación, la neurulación y la organogénesis temprana.



3.3. Construcción de modelos in vitro del desarrollo embrionario

Gracias a la bioimpresión, los científicos han logrado construir modelos tridimensionales que replican eventos clave del desarrollo embrionario humano. Estos modelos, conocidos como “embryoids” u “organoides embrionarios”, no son embriones completos, pero imitan aspectos fundamentales de su organización y dinámica celular.

Estos sistemas permiten observar con precisión fenómenos como la formación del eje anteroposterior, la simetría bilateral, la migración mesodérmica o la inducción neural. Al utilizar materiales biocompatibles y células madre humanas, se ha logrado crear modelos que responden a señales morfogenéticas de manera muy similar al desarrollo natural, lo que los

convierte en herramientas extremadamente valiosas para investigar defectos del desarrollo, efectos de fármacos o mutaciones genéticas.

Además, los modelos bioimpresos permiten realizar estudios en condiciones controladas, repitiendo los experimentos con precisión y evitando la variabilidad inherente a los modelos animales. Esto proporciona un marco experimental más reproducible y ético, y acerca a la ciencia a la comprensión de los mecanismos que rigen el inicio de la vida humana con un nivel de detalle nunca antes alcanzado.

4. Organogénesis y su reproducción mediante bioimpresión

4.1. Procesos clave de la organogénesis

La organogénesis representa una de las fases más complejas y cruciales del desarrollo embrionario. En este periodo, que sucede tras la gastrulación, las capas germinativas —ectodermo, mesodermo y endodermo— se diferencian en tejidos específicos que darán origen a los órganos del cuerpo. Este proceso está regulado por una secuencia precisa de señales moleculares, migraciones celulares, cambios en la adhesión entre células y remodelación de la matriz extracelular.

Durante la organogénesis, por ejemplo, el ectodermo se especializa para formar el sistema nervioso central y la epidermis; el mesodermo se divide en regiones que generan el sistema musculoesquelético, circulatorio y urinario; mientras que el endodermo origina estructuras como el aparato digestivo y respiratorio. La integración espacial y temporal de estas señales es vital, y cualquier alteración puede llevar a malformaciones congénitas.

Reproducir estos eventos *in vitro* ha sido uno de los grandes retos de la biología del desarrollo. Sin embargo, la bioimpresión ha permitido simular estas condiciones mediante la disposición tridimensional de células madre y la aplicación de gradientes morfogenéticos artificiales, reproduciendo con notable fidelidad los mecanismos naturales de la organogénesis.

4.2. Modelado de órganos embrionarios bioimpresos

Gracias a la bioimpresión, se han desarrollado modelos tridimensionales de órganos embrionarios como el corazón, el cerebro, el intestino y el hígado en etapas iniciales. Estos modelos no replican completamente la función de sus contrapartes *in vivo*, pero sí capturan aspectos morfológicos y funcionales fundamentales, suficientes para estudiar su desarrollo temprano.

Por ejemplo, se han bioimpreso estructuras de tejido cardíaco a partir de células madre diferenciadas en cardiomiocitos, que comienzan a latir espontáneamente una vez organizadas tridimensionalmente. Asimismo, organoides cerebrales impresos han mostrado organización cortical rudimentaria, permitiendo el estudio del desarrollo del sistema nervioso central en condiciones controladas.

Otra área prometedora es la impresión de esbozos hepáticos, donde células progenitoras del hígado y células endoteliales se organizan para formar estructuras vasculares y biliares primitivas. Estos modelos no solo permiten el análisis del desarrollo embrionario hepático, sino que también sirven para estudiar enfermedades metabólicas hereditarias o evaluar toxicidad en etapa prenatal.

La clave para lograr estas estructuras radica en el control del microambiente tridimensional. La bioimpresión permite definir la ubicación exacta de distintos tipos celulares y aplicar factores de crecimiento en zonas específicas, imitando los gradientes de señalización que se observan in vivo durante la organogénesis.

4.3. Comparación entre el desarrollo natural y el artificial

Aunque los modelos bioimpresos no replican al 100% el desarrollo natural de los órganos, ofrecen una alternativa muy cercana y, en algunos aspectos, incluso ventajosa para fines experimentales. La principal diferencia radica en que el embrión natural está sujeto a influencias dinámicas y biomecánicas que aún son difíciles de simular con precisión en laboratorio, como las señales de células extraembrionarias o las fuerzas mecánicas del útero materno.

No obstante, la bioimpresión permite un control sin precedentes sobre variables que en el desarrollo natural no pueden ser manipuladas fácilmente, como la densidad celular, la geometría tridimensional, o la composición de la matriz extracelular. Además, permite la introducción controlada de mutaciones, genes reporteros o agentes farmacológicos, lo cual no es éticamente posible en embriones humanos.

En resumen, mientras que el desarrollo embrionario natural ofrece un modelo completo e integrado, los modelos bioimpresos permiten diseccionar procesos individuales con mayor precisión y replicabilidad. Ambos enfoques son complementarios, y la bioimpresión se posiciona como una herramienta clave para avanzar en la comprensión de la organogénesis y sus alteraciones patológicas.

5. Tecnologías complementarias a la bioimpresión

5.1. Uso de organoides como estructuras de soporte

Los organoides son mini órganos tridimensionales cultivados in vitro a partir de células madre que se autoorganizan para formar estructuras que recapitulan parcialmente la arquitectura y función de órganos completos. Estas estructuras han demostrado ser un complemento esencial a la bioimpresión, ya que permiten proporcionar un entorno fisiológico más realista para el desarrollo celular.

La integración de organoides con técnicas de bioimpresión permite la creación de modelos más complejos y funcionales. Por ejemplo, se pueden imprimir células madre junto con organoides para facilitar la formación de tejidos más maduros y especializados, beneficiándose de las capacidades autoorganizativas inherentes de los organoides y la precisión espacial que brinda la bioimpresión. Esta combinación potencia el estudio del desarrollo embrionario, al permitir una simulación más completa del microambiente celular.

5.2. Bioinks y microambientes artificiales

Los bioinks son materiales que contienen células y componentes biomoleculares, diseñados para mantener la viabilidad celular y permitir su crecimiento y diferenciación después de la impresión. La composición química y física de estos bioinks es fundamental para recrear un microambiente adecuado que simule la matriz extracelular natural.

Estos materiales suelen ser hidrogeles compuestos de polímeros naturales (como colágeno, alginato, gelatina) o sintéticos, que ofrecen propiedades mecánicas ajustables y biocompatibilidad. La capacidad de modificar la rigidez, porosidad y degradabilidad del bioink es clave para dirigir el comportamiento celular, ya que las células responden a estas señales mecánicas para migrar, proliferar o diferenciarse.

En el estudio de la organogénesis, los bioinks permiten crear gradientes de señalización química y mecánica que replican el entorno dinámico del embrión. Esto posibilita la formación de estructuras organizadas y funcionales, además de facilitar la incorporación de moléculas bioactivas que modulan el desarrollo celular.



5.3. Integración con inteligencia artificial y simulaciones digitales

La bioimpresión se está beneficiando cada vez más de la incorporación de tecnologías digitales avanzadas, como la inteligencia artificial (IA) y el modelado computacional. Estos avances permiten optimizar los diseños de impresión, predecir el comportamiento celular y mejorar la reproducibilidad de los tejidos biofabricados.

La IA facilita el análisis de grandes volúmenes de datos generados durante la bioimpresión y el desarrollo tisular, identificando patrones y sugiriendo ajustes en tiempo real para mejorar la calidad de las estructuras impresas. Los modelos digitales permiten simular cómo se organizarán las células tras la impresión, anticipando posibles fallas o defectos estructurales.

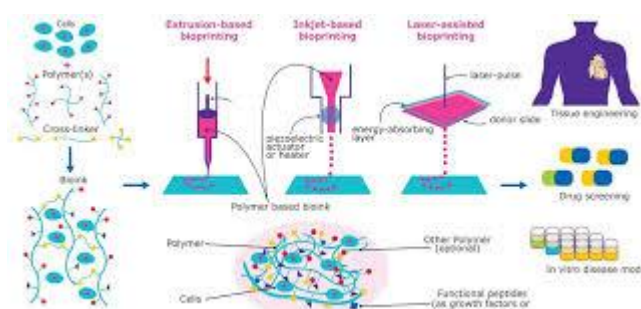
Además, la combinación de bioimpresión con simulaciones digitales abre la puerta a la creación de órganos personalizados, adaptados a las características genéticas y fisiológicas del paciente, lo que tiene un enorme potencial en medicina regenerativa y trasplantes.

6. Aplicaciones actuales en investigación biomédica y embriología

6.1. Modelado de enfermedades congénitas y defectos del desarrollo

Una de las aplicaciones más relevantes de la bioimpresión 3D en el estudio embrionario es la creación de modelos tridimensionales que permitan investigar enfermedades congénitas y malformaciones del desarrollo. Mediante la impresión de tejidos con células portadoras de mutaciones específicas o la exposición a agentes teratogénicos, los investigadores pueden observar cómo se alteran procesos clave de la organogénesis.

Estos modelos permiten estudiar mecanismos moleculares y celulares implicados en patologías como defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas y displasias esqueléticas, sin la necesidad de experimentar directamente con embriones humanos. Esto no solo facilita la comprensión de las causas biológicas de estas enfermedades, sino que también abre la posibilidad de probar nuevas terapias o intervenciones farmacológicas en condiciones controladas.



6.2. Pruebas farmacológicas y toxicología prenatal

La bioimpresión 3D ha revolucionado la evaluación de la seguridad y eficacia de fármacos en el contexto prenatal. Los tejidos embrionarios bioimpresos ofrecen un sistema más predictivo que los modelos tradicionales bidimensionales o animales, ya que replican mejor la arquitectura y la dinámica celular del desarrollo humano.

Estos modelos permiten analizar la respuesta de diferentes órganos embrionarios a compuestos químicos, identificando efectos tóxicos o teratogénicos que podrían afectar la viabilidad o el desarrollo fetal. Además, facilitan el estudio de la farmacocinética y farmacodinámica en tejidos específicos, mejorando la precisión en la dosificación y minimizando riesgos para la madre y el feto.



6.3. Medicina regenerativa y terapia celular

La capacidad de fabricar tejidos embrionarios funcionales mediante bioimpresión 3D abre un panorama prometedor para la medicina regenerativa. Los tejidos impresos pueden servir como plataformas para estudiar la reparación y regeneración celular, así como para el desarrollo de terapias celulares personalizadas.

Por ejemplo, la creación de tejidos cardíacos o neuronales a partir de células madre del propio paciente podría permitir el trasplante sin riesgo de rechazo inmunológico. Asimismo, la bioimpresión ofrece la posibilidad de generar modelos personalizados de órganos para planificar cirugías o probar tratamientos específicos.

En el campo de la embriología, la bioimpresión contribuye al entendimiento de los mecanismos de regeneración durante las primeras etapas del desarrollo, ofreciendo insights que pueden ser traducidos en terapias para enfermedades degenerativas o lesiones graves.

7. Retos, limitaciones y perspectivas futuras

7.1. Retos técnicos en la bioimpresión de tejidos embrionarios

A pesar de los avances significativos en bioimpresión 3D, persisten desafíos técnicos que limitan la replicación completa y funcional del desarrollo embrionario. Uno de los principales obstáculos es la resolución espacial y la precisión en la colocación celular. La organogénesis implica interacciones celulares extremadamente finas y dinámicas, que requieren una impresión con micrométricas precisiones aún difíciles de alcanzar con tecnologías actuales.

Además, la viabilidad celular después de la impresión es una preocupación constante, ya que los procesos de deposición pueden generar estrés mecánico y térmico que afectan la supervivencia y funcionalidad celular. La creación de redes vasculares funcionales también representa un reto, dado que el suministro adecuado de oxígeno y nutrientes es crucial para mantener tejidos vivos complejos.

Por otro lado, reproducir fielmente los microambientes bioquímicos y biomecánicos que regulan la diferenciación celular durante el desarrollo es un reto significativo, debido a la complejidad y dinamismo de estos procesos in vivo.

7.2. Limitaciones éticas y regulatorias

El uso de bioimpresión para modelar tejidos embrionarios humanos plantea cuestiones éticas importantes. Aunque estos modelos no son embriones completos, su capacidad para reproducir aspectos críticos del desarrollo ha generado debates sobre los límites de la experimentación y la necesidad de regulaciones claras.

Los marcos regulatorios actuales varían considerablemente entre países, y existe la necesidad de establecer directrices que equilibren el avance científico con el respeto a principios éticos. Otro aspecto es la potencial utilización de estas tecnologías para crear tejidos humanos con capacidades funcionales avanzadas, lo que podría requerir nuevas consideraciones éticas sobre la identidad y el estatus moral de estos modelos.

7.3. Perspectivas futuras y avances esperados

Las perspectivas a futuro son prometedoras, con expectativas de superar las limitaciones actuales mediante avances tecnológicos y multidisciplinarios. La mejora en la resolución de bioimpresoras, la optimización de bioinks y el desarrollo de sistemas vasculares artificiales permitirán generar tejidos más complejos y funcionales.

La integración con tecnologías emergentes como la inteligencia artificial, la edición genética (CRISPR-Cas9) y la nanotecnología ampliará las capacidades para manipular y entender los procesos embrionarios a un nivel sin precedentes.

Además, se anticipa que la bioimpresión de tejidos embrionarios contribuirá a la medicina personalizada, facilitando el desarrollo de terapias regenerativas adaptadas a cada paciente, y acelerando la investigación en enfermedades congénitas y toxicología prenatal.

Finalmente, la colaboración interdisciplinaria entre biólogos, ingenieros, éticos y legisladores será clave para garantizar un desarrollo responsable y efectivo de estas tecnologías revolucionarias.

Referencias bibliográficas

Murphy, S. V., & Atala, A. (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8), 773-785.

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

Jovic, T. H., Yu, F., & Papagerakis, P. (2021). 3D Bioprinting of Embryonic Tissues: New Opportunities and Challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 625447.

Zhang, Y. S., & Khademhosseini, A. (2017). Advances in engineering hydrogels. *Science*, 356(6337), eaaf3627.

Duan, B. (2017). State-of-the-art review of 3D bioprinting for cardiovascular tissue engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, 45(1), 195-209.