

مروری بر داربست‌های مهندسی بافت و عملکرد آن‌ها در پزشکی بازساختی

مأنده افضلی^۱، محبوبه میرحسینی^۱، حسین ملاحسینی^۲، حبیب نیکوکار^{۳*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: یکی از چالش‌هایی که علم پزشکی از دیر باز تاکنون با آن مواجه بوده است ارائه راهکاری به منظور درمان بافت‌های آسیب دیده بدن می‌باشد. هدف اصلی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی توسعه جایگزین‌های زیستی به منظور بازسازی، حفظ و یا بهبود بافت آسیب دیده و عملکرد اندام است. در حال حاضر تحقیقات قابل توجهی در زمینه فناوری نانو و یا استفاده از نانومواد در پزشکی انجام گرفته است. ویژگی بارز این مواد افزایش نسبت سطح به حجم با کاهش اندازه آن‌ها همزمان با تغییر و یا افزایش اثرات فیزیکی و شیمیایی ماده است. در دهه‌های اخیر تولید منسوجات پزشکی از جمله استفاده از نانوالیاف پلیمری راه‌گشای ارائه خدمات چشم‌گیری در حوزه پزشکی ترمیمی بوده است. حوزه کاربردهای زیست پزشکی اغلب نیازمند یک رویکرد چند رشته‌ای می‌باشد که علوم زیستی و پزشکی را با علم مواد و مهندسی ترکیب می‌کند. یکی از مهم‌ترین کاربردهای مهندسی بافت استفاده از ماتریس‌های نانولیفی به عنوان داربستی برای رشد و تکثیر سلول است. در این تحقیق به شایع‌ترین روش‌های تهیه و مهم‌ترین کاربردهای داربست‌های مهندسی بافت در پزشکی بازساختی پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: داربست، نانوالیاف، مهندسی بافت، الکتروریسی

ارجاع: افضلی مؤنده، میرحسینی محبوبه، ملاحسینی حسین، نیکوکار حبیب. مروری بر داربست‌های مهندسی بافت و عملکرد آن‌ها در پزشکی بازساختی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶(۲): ۴۰-۱۲۶

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور یزد، یزد، ایران

۲- مرکز تحقیقات بیولوژی سلول‌های بنیادی، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران

۳- دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۱۵۲۷۲۳۳۷، پست الکترونیکی: habibnik@ssu.ac.ir

تعاملات بين سلولى، چسبندگى سلولى و رسوب ماتريس خارج سلول (Extracellular Matrix)، (ب) انتقال گازها، مواد مغذی و کنترل فاکتورهايی که بقاء، تکثیر و تمایز سلول را باعث می شوند، (ج) نرخ زیست تخریبی مناسب و متناسب با عضو آسیب دیده، (د) ایجاد حداقل درجه التهاب و یا سمیت در محیط بدن (*In vivo*) (۷).

خواص مورد انتظار از داربست‌های مهندسی بافت

به منظور بازسازی بافتی خاص، داربست مخصوص آن بافت با خواص زیست مکانیکی، زیست شیمیایی و زیستی مناسب مورد نیاز است، که این امر به علت تفاوت بین انواع مختلف سلولی در بافت‌های گوناگون و ریز محیط طبیعی آن‌ها در بدن است (۸-۱۰). به طور کلی داربست‌هایی که در مهندسی بافت به کار می‌روند باید دارای خصوصیات زیر باشند: الف) استحکام و خواص مکانیکی مناسب برای الگوبرداری از شرایط محیط بدن ب) سازگاری زیستی مناسب با بافت مورد نظر ج) قابلیت پیام‌دهی مناسب برای هدایت رشد بافت و جلوگیری از رد پیوند د) شبکه متخلخل به هم پیوسته، به منظور تغذیه‌رسانی مناسب سلول، دفع ضایعات سلولی به خارج داربست، تشکیل ماتریکس خارج سلولی و رگ‌زایی. درصد تخلخل و اندازه منافذ از مشخصات مهم داربست‌های مهندسی بافت است (۱۱، ۱۲). در ادامه به تفصیل این ویژگی‌ها بررسی گردیده است.

زیست سازگاری

زیست سازگاری یکی از مهم‌ترین معیارهای مورد نظر هر داربست مهندسی بافت است (۱۳). زیست سازگاری یک داربست به معنای عدم پاسخ ایمنی و یا التهابی مضر برای بدن است. چنانچه داربست مورد نظر غیرسمی و تجزیه پذیر باشد، در نهایت بافت جدیدی جایگزین آن می‌گردد. در حالی که اگر داربست سمی باشد و زیست سازگاری مناسب با بدن را نداشته باشد، باعث رد پیوند و مرگ بافت‌های مجاور داربست جایگزین شده می‌گردد (۱۴، ۱۵).

زیست تخریب پذیری

یکی از اهداف داربست‌های مهندسی بافت، جایگزینی سلول‌های خودی بدن، هم‌زمان با تخریب و تجزیه داربست

مقدمه

فناوری نانو، مهندسی سیستم‌های عملکردی در سطح مولکولی است که طیف گسترده‌ای از موضوعات را پوشش می‌دهد و بر کنترل و بهره‌برداری از ساختار ماده در مقیاس زیر صد نانومتر تمرکز دارد (۱). در سال‌های اخیر کاربرد بسیاری از نانو مواد از جمله نانوکپسول‌ها، نانوذرات و نانوالیاف با اندازه کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر توجه محققان را در تشخیص و درمان بیماری‌ها به خود معطوف نموده است (۲). فناوری نانو می‌تواند طراحی و ساخت داربست‌های زیست سازگار را در مقیاس نانو به منظور هدایت رفتار سلول‌ها و تولید بافت‌های قابل کاشت، امکان پذیر سازد (۳). با افزایش جمعیت جهان، هر ساله تقاضا برای انواع مختلف کاشت‌های (Implant) زیست پزشکی به منظور بهبود بافت‌های آسیب دیده یا از دست رفته، رو به افزایش است. با این حال، جایگزین‌های فعلی بافت‌ها دارای مشکلات مختلفی از جمله محدودیت دهنده و رد پیوند هستند که نمی‌توانند خواسته‌های بیماران را برآورده سازند. کاربرد مهندسی بافت در پزشکی بازساختی، ابتدا توسط لانگر و واچینتی به عنوان یک زمینه بین رشته‌ای معرفی شد که از علوم مهندسی و زیست شناسی جهت بازسازی، حفظ و یا بهبود عملکرد بافت استفاده می‌کند (۴).

مهندسی بافت

مهندسی بافت یک دانش بین رشته‌ای است که بر توسعه و تلفیق دانش شیمی، فیزیک، مهندسی و علوم زیستی تمرکز داشته و به دنبال راه حل مشکلات پزشکی هم‌چون از دست دادن بافت‌ها و نارسایی اندام است (۵). اجزای تشکیل دهنده مهندسی بافت را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد: الف) ماتریس طبیعی بدون سلول یا داربست‌های مهندسی شده؛ ب) عوامل رشد مورد نیاز بافت؛ و ج) سلول‌های بافت مورد نظر (۶).

داربست‌های مهندسی بافت

داربست‌ها نقش تعیین کننده‌ای در بازسازی و ترمیم بافت دارند. در طول دو دهه گذشته، کارهای بسیاری برای توسعه داربست‌های قابل استفاده در مهندسی بافت انجام گردیده است. داربست‌ها زیست موادی هستند که قابلیت انجام همه یا برخی از فرآیندهای زیر را دارا باشند: الف) افزایش و بهبود

فرآیند پذیری

داربست باید فرآیند پذیری و شکل پذیری نسبتاً آسان با توجه به شکل و قالب مورد نیاز را داشته باشد. هم چنین مواد مورد نیاز در ساخت داربست باید قابلیت تولید به صورت یک محصول استریل را دارا باشند و یا داربست تولیدی، با روش های متداول قابل استریل کردن باشد (۲۱).

جنس داربست های مهندسی بافت

سه دسته از مواد زیستی برای مهندسی بافت استفاده شده است: مشتقات مواد طبیعی زیستی از جمله کلاژن و آلژینات، ماتریس طبیعی بدون سلول از قبیل زیر مخاط مثانه و زیر مخاط روده کوچک، و پلیمرهای مصنوعی چون پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک اسید (۲۲،۲۳). مواد طبیعی در مهندسی بافت به علت فعل و انفعالات سودمندی که با سلول ها دارند، توجه زیادی را به خود جلب نموده اند. این مواد به راحتی در تعامل با سلول ها قرار می گیرند، اما دارای اشکالاتی مثل خواص مکانیکی ضعیف هستند (۲۴). ترکیبات طبیعی مولکول هایی هستند که به طور معمول در ماتریس خارج سلولی وجود دارند و بستری مناسب برای اتصال سلول ها، بقا، تکثیر و تمایز هستند. علاوه بر این، فعل و انفعالات موجود بین سلول و بستر ماتریس خارج سلولی، می تواند بر روی عملکرد سلول ها نیز موثر باشد. نانوالیاف، با عملکرد زیستی را می توان به طور مستقیم از مواد ماتریس خارج سلولی طبیعی ساخته و یا از مخلوط مواد طبیعی با پلیمرهای مصنوعی به شکل ایاف هم بسیار (Copolymer) تولید کرد. نانوالیاف ترکیبی اغلب از خواص فیزیکی و مکانیکی بهبود یافته ای برخوردار هستند (۲۵،۲۶).

پلیمرهای طبیعی

- کلاژن یکی از فراوان ترین انواع پروتئین هایی است که در همه جای بدن موجود است (۲۷). این پلیمر، یک پروتئین فیبری و جزء اصلی ماتریس خارج سلولی است. به همین علت از کلاژن در بازسازی بافت، به ویژه برای تعمیر بافت نرم استفاده می گردد (۲۸،۲۹). از جمله منابع معمول تهیه کلاژن منابع برون زا (Endogenous sources)، مانند پوست گاو یا خوک، هستند (۳۰). کلاژن شامل گروه های جانبی چسبنده به سلول است که تعاملات

کاشته شده می باشد. سازه مورد استفاده، به عنوان کاشت دائمی در نظر گرفته نمی شود، بنابراین داربست باید زیست تخریب پذیر باشد تا به سلول امکان تولید ماتریس خارج سلولی خود را بدهد (۱۶). هم چنین محصولات حاصل از تجزیه داربست باید غیر سمی باشند و به راحتی از مکان لانه گزینی توسط سلول های بدن بدون نیاز به عمل جراحی دوم برای برداشت داربست، حذف گردند.

نرخ تجزیه داربست باید متناسب با نرخ بازسازی بافت جدید باشد به نحوی که در هنگام اتمام مراحل بازسازی بافت جدید، داربست مورد نظر به کلی از بدن حذف شده باشد (۱۵،۱۶). در مواردی بر اساس نیاز به ابقای مقاومت بافت، کم کردن درجه زیست تخریب پذیری مورد استفاده مهندسی بافت خواهد بود نظیر بازسازی مهره های ستون فقرات که بافتی زنده و مقاوم نیاز دارد.

خواص مکانیکی

خواص مکانیکی داربست باید متناسب با خواص مکانیکی بافت مورد نظر در محل لانه گزینی باشد. به گونه ای که سلول ها را در برابر نیروهای فشاری و کششی مخرب محافظت نمایند تا سلول ها بتوانند تحت شرایط فیزیولوژیکی بدن زنده بمانند و عملکرد مناسبی داشته باشند (۱۵،۱۷). تولید داربست با خواص مکانیکی کافی یکی از چالش های بزرگ در بازسازی انواع بافت ها به ویژه استخوان یا غضروف است. داربست کاشته شده باید یکپارچگی مکانیکی کافی برای عملکرد مناسب، از زمان کاشت تا تکمیل فرآیند بازسازی را دارا باشد (۱۸).

ساختار

معماری داربست مورد استفاده برای مهندسی بافت از اهمیت حیاتی برخوردار است. داربست باید حاوی منافذ به هم پیوسته و تخلخل بالا باشد تا نفوذ سلولی و انتشار کافی مواد مغذی به درون سلول و ماتریس خارج سلولی را تضمین کند. علاوه بر این، یک ساختار به هم پیوسته متخلخل برای دفع محصولات ناشی از فعل و انفعالات سلول ها و نیز تجزیه داربست، بدون دخالت دیگر اندام ها و بافت های اطراف آن لازم است. تخریب هسته ای، ناشی از عدم رگ زایی و بیرون بردن پسماند از مرکز بافت از چالش های عمده در زمینه مهندسی بافت به شمار می رود (۱۹،۲۰).

می توان به زیست تخریب پذیری قابل قبول، سازگاری زیستی بالا در کنار سمیت پایین، هم چنین خواص ضد باکتریایی و ضد حساسیت آن‌ها اشاره کرد (۴۲).

پلیمرهای مصنوعی

- پلی کاپرولاکتون، پلیمری حاوی پنج گروه متیلن غیر قطبی و یک گروه استر نسبتا قطبی است. این پلیمر زیست تخریب پذیر است ولی نرخ تخریب کندی دارد. به همین علت همراه با پلیمرهای دیگری هم چون پلی لاکتیک اسید استفاده می‌شود تا نرخ تخریب سریع‌تری داشته باشد (۱۰).

- پلی گلیکولیک اسید، یکی از پلیمرهایی است که در تهیه داربست به طور گسترده استفاده می‌شود. به دلیل ماهیت نسبتا آبدوست آن، به سرعت در محلول‌های آبی و یا در داخل بدن حل می‌گردد. پلی گلیکولیک اسید یکپارچگی مکانیکی خود را بین دو تا چهار هفته از دست می‌دهد (۴۳، ۴۴).

- پلی لاکتیک اسید، یکی دیگر از پلیمرهای مصنوعی است. گروه متیل اضافی در توالی‌های تکرار پلی لاکتیک اسید در مقایسه با پلی گلیکولیک اسید، میل مولکولی آن را به آب کاهش می‌دهد و منجر به کندتر شدن سرعت هیدرولیز پلیمر و زیست تخریب پذیری آن می‌گردد. برای یک داربست پلی لاکتیک اسید ماه‌ها یا حتی سال‌ها طول می‌کشد تا یکپارچگی مکانیکی خود را در شرایط آزمایشگاهی و یا در داخل بدن از دست بدهد (۴۵، ۴۶).

سرامیک‌های زیست فعال (Bioactive ceramics)

سرامیک‌های زیست فعال، مانند هیدروکسی آپاتیت، تری کلسیم فسفات و ترکیبات خاصی از سیلیکات مانند شیشه زیست فعال و شیشه‌های سرامیکی با مایعات فیزیولوژیکی واکنش نشان می‌دهند و از طریق فعالیت سلولی منجر به مهندسی بافت‌های سخت و نرم می‌شوند (۴۷). با این حال، سازگاری زیستی و تخریب پذیری سرامیک‌های زیست فعال اغلب کافی نیست و منجر به محدودیت استفاده از آن‌ها در بخش بالینی می‌گردد. می‌توان با استفاده از ترکیب پلیمرهای مصنوعی و طبیعی یا با استفاده از مواد کامپوزیتی خواص داربست را بهبود بخشیده و با کنترل نرخ تخریب (۴۸) و بهبود زیست سازگاری، شرایط استفاده از سرامیک‌ها را در مهندسی بافت فراهم آورد

ویژه سلولی را از خود نشان می‌دهد. این تعاملات ممکن است به حفظ شکل ظاهری و فعالیت بسیاری از انواع سلول، از جمله سلول‌های پوستی (۳۱) و غضروفی (۳۲) کمک کند.

- فیبرین نیز یکی از پروتئین‌های موجود در بدن است که هنگام تشکیل لخته خون به وجود می‌آید و در التیام و ترمیم زخم‌ها دخالت دارد. از فیبرین در تهیه داربست سلولی هیدروژلی استفاده می‌شود (۳۳).

- اسید هیالورونیک نیز از جمله اجزاء طبیعی ماتریس خارج سلولی است که بخش مهمی از بافت همبند و مایع مفصلی را تشکیل می‌دهد. از این ماده در تهیه برخی از داربست‌های سلولی استفاده شده است (۳۴). ساخت نانوالیاف اسید هیالورونیک بسیار دشوار است، اما ترکیب آن با یک محلول اسیدی و دمیدن هوای گرم در هنگام الکتروریسی، منجر به تولید الیاف مناسبی می‌گردد (۳۵).

- آلژینات، یک پلی ساکارید جدا شده از جلبک دریایی است که به عنوان یک حامل رهایش سلول (۳۶) و یک ماتریس خارج سلول عمل می‌کند (۳۷). این پلیمر نسبتا زیست سازگار است و توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای استفاده انسانی به عنوان مواد پانسمان زخم تایید شده است (۳۶). آلژینات پلیمری با بار منفی است و در مجاورت کاتیون‌های باردار، مانند یون کلسیم، داربست سلولی مشبکی را تشکیل می‌دهد (۳۸).

- ابریشم، در بین پلیمرهای طبیعی در گروه الیاف پروتئینی غیرزیست تخریب پذیر دسته بندی گردیده است. در حالی که فیبروئین حاصل از بازیافت ابریشم را در دسته ترکیبات زیست سازگار و زیست تخریب پذیر دسته بندی می‌کنند. تخریب پذیری بالاتر فیبروئین ناشی از به هم ریختگی ساختار کریستالی ابریشم در اثر انحلال و آرایش یافتگی کمتر الیاف بازیابی شده می‌باشد (۳۹-۴۱).

- کیتین و کیتوسان به عنوان یک آمینو پلی ساکارید طبیعی که دارای ساختمان بی نظیر و خصوصیتی چند منظوره هستند به طور وسیع در پزشکی و صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. از جمله خصوصیات بارز آن‌ها

این پلیمرها می‌توانند به صورت کامپوزیت‌های متخلخلی با مواد فسفات کلسیمی در آمده و به عنوان جایگزین‌های تخریب پذیر استخوان به کار روند (۵۶،۵۷). اخیراً استفاده از نانوذرات غیرآلی در زمینه پلیمری و تولید نانوکامپوزیت پلیمری توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است. تولید نانوکامپوزیت‌ها، روشی موثر جهت بهبود خواص فیزیکی پلیمرها می‌باشد (۵۸).

انواع داربست‌های مهندسی بافت

برخی از اشکال مختلف داربست‌های پلیمری تولیدی در مهندسی بافت در شکل ۱، نمایش داده شده است که عبارتند از:

الف) هیدروژل‌ها (Hydrogel): این داربست‌ها از نوع داربست‌های قابل تزریق هستند. هیدروژل‌ها گروهی از شبکه‌های پلیمری هستند که زنجیره‌های آن با اتصالات عرضی به یکدیگر وصل شده و به دلیل خصوصیات یونی یا داشتن گروه عاملی در ساختار پلیمر، قابلیت ایجاد حفره‌هایی با قابلیت جذب آب زیاد و تورم را داراست (۵۹). تورم هیدروژل‌ها در اثر تغییر شرایط PH، دما، قدرت یونی و جریان‌های مغناطیسی اتفاق می‌افتد (۶۰). شبکه سه بعدی هیدروژل‌ها با قابلیت جذب حجم زیاد آب، منجر به استفاده گسترده آن‌ها در مهندسی بافت و سامانه‌های رهایش دارو گردیده است (۶۱). با این حال، کاربرد هیدروژل‌ها به علت ضعف مکانیکی ذاتی آن‌ها، در بازسازی بافت استخوان و دیگر بافت‌های تحت فشار محدود گشته است. علاوه بر این، بسیاری از هیدروژل‌ها با توجه به محتوای بالا آب، در مرحله استریلیزاسیون دچار مشکل هستند (۶۲). هیدروژل‌ها معمولاً گران قیمت هستند و جا به جایی آن‌ها نیز به سختی می‌باشد.

ب) ماتریس متخلخل سه بعدی (Three-dimensional porous matrix): این نوع داربست، یک ساختار متخلخل با منافذ به هم پیوسته است که اجازه کشت متراکم سلول و رشد بافت را می‌دهد (۶۳). در انواع داربست‌های سه بعدی می‌توان با کنترل اندازه، تعداد و به هم پیوستگی حفرات، میزان تخلخل را کنترل نمود (۶۴). هم چنین طی تحقیقاتی که بر روی مقایسه شکل ظاهری انواع داربست‌های دو بعدی و سه بعدی انجام گرفته است به این نتیجه رسیده‌اند که شکل ظاهری داربست‌های سه بعدی به شکل واقعی بافت مورد مطالعه نزدیک‌تر است (۶۵).

(۴۹). ترکیبی از پلیمرهای تجزیه پذیر و ذرات زیست فعال غیر آلی، عملکرد مکانیکی و زیستی مناسبی را در بافت سخت از خود نشان داده‌اند (۵۰).

- هیدروکسی آپاتیت یک جزء اصلی و یک عنصر ضروری از استخوان طبیعی است. این سرامیک می‌تواند به وسیله پیوندهای شیمیایی با بافت‌ها ترکیب شود و بافت استخوانی جدیدی را پس از کاشت ایجاد کند (۵۱).

- تری کلسیم فسفات دارای تجزیه زیستی و زیست سازگاری خوب است و می‌تواند ظرفیت تکثیر سلول‌های بنیادی را افزایش دهد و بازسازی استخوان را منجر گردد (۵۲).

- شیشه زیست فعال (Bioactive glass)، به عنوان یک عامل برای بازسازی استخوان مورد بررسی قرار گرفته است (۵۳). این ماده می‌تواند بیان ژن و تولید استئوکالسن (Osteocalcin) را افزایش دهد. استئوکالسن یک پروتئین وابسته به ویتامین K است که به عنوان یکی از رایج‌ترین پروتئین‌های غیر کلاژنی استخوان می‌باشد.

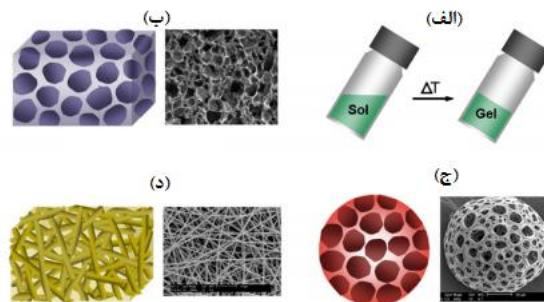
- کلسیم سیلیکات نیز دارای زیست سازگاری عالی و توانایی پیوند با استخوان‌های زنده و بافت نرم است. به طور خاص، یون سیلیسیم قادر به تشکیل آپاتیت استخوان مانند است (۵۴).

نانوکامپوزیت‌ها (Nanocomposite)

کامپوزیت به ماده‌ای اطلاق می‌شود که از دو یا چند جزء تشکیل شده است به طوری که این ساختار ترکیبی دارای خصوصیات هر دو جزء باشد. در صورتی که حداقل ابعاد یکی از اجزاء تشکیل دهنده در کامپوزیت در مقیاس نانومتری (۱ تا ۱۰۰ نانومتر) قرار گیرد، به آن نانوکامپوزیت گویند. مشابه مواد کامپوزیتی، نانوکامپوزیت‌ها نیز بر حسب جنس ساختار، به سه گروه نانوکامپوزیت‌های زمینه فلزی، سرامیکی و پلیمری دسته بندی می‌گردند. با استفاده از مواد تقویت کننده نانومتری در کامپوزیت‌ها می‌توان خواص این مواد را بهبود داد (۵۵). بخش قابل توجهی از پژوهش‌ها در مهندسی بافت استخوان بر روی مواد کامپوزیتی با زمینه پلیمری تمرکز یافته است. در این راستا پلیمرهای مصنوعی هم چون پلی گلیکولیک اسید، لاکتیک اسید و کوپلیمرهای مختلف آن‌ها و نیز پلیمرهای طبیعی هم چون کلاژن، کیتین و ژلاتین مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال

کولیکولیک اسید در انتقال سلول‌های کندروسیت استفاده گشته است (۶۸).

(د) مش‌های نانولیفی (Nano-fiber mesh): این نوع داربست با روش الکتروریسی و خودآرایی تولید می‌شود و به دلیل ساختار لیفی نانومتری و نیز یکنواختی، به هم پیوستگی و درصد بالای تخلخل، همانندی خوبی با محیط فیزیولوژیکی بدن ایجاد می‌کند (۱۵).



شکل ۱: (الف) هیدروژل، (ب) ماتریس متخلخل سه بعدی، (ج) ریزگوییچه، (د) مش‌های نانولیفی (۶۸).

گلیکولیک اسید یکنواخت نباشد و فقط در چند نقطه متفاوتی از فیبرهای مجاور تشکیل شود. روش اتصال الیاف به منظور بررسی مقاومت در برابر نیروهای انقباضی سلولی و حفظ ساختار از پیش تعیین شده خود در طول روند توسعه عضلات صاف استفاده گشته است. طی این روش الیاف پلی گلیکولیک اسید حاوی اتصالات عرضی مقاوت مناسبی را تحت افزایش فشار نسبت به الیاف بدون اتصال نشان داده‌اند (۷۱).

خشک کردن انجمادی (Freeze drying)

روش خشک کردن انجمادی امکان تهیه داربست‌های سه بعدی را با ساختاری متخلخل و حفرات پیوسته می‌دهد. علاوه بر سرعت بالای فرآیند، مزیت اصلی این روش این است که نیازی به درجه حرارت بالا و یا مرحله شست و شو مجزا نمی‌باشد. دمای انجماد، فشار خلاء و مدت زمان، عوامل مهمی هستند که بر تشکیل داربست متخلخل تأثیر می‌گذارند. اندازه منافذ را می‌توان با بهینه‌سازی نرخ انجماد و PH کنترل کرد. نرخ انجماد سریع منافذ کوچکتر را تولید می‌کند (۷۲). در این روش پلیمرهای مصنوعی، مانند پلی گلیکولیک اسید، در اسید

(ج) ریزگوییچه‌ها (Microsphere): این داربست‌ها نیز جزء داربست‌های قابل تزریق می‌باشند. به عنوان مثال ریزگوییچه‌های ژلاتین بیشتر به عنوان حامل دارویی به محل بافت معیوب تزریق می‌شوند (۶۶). ریزگوییچه‌ها هم چنین به عنوان مواد پرکننده برای جایگزینی حجم بافتی که به دلیل بیماری، آسیب و یا راجیتر شدن پیری از دست رفته است، هدف قرار می‌گیرند (۶۷). علاوه بر این در مهندسی بافت غضروف از ریزگوییچه‌های پلی لاکتیک

روش‌های ساخت انواع داربست‌های مهندسی بافت

برای تولید انواع داربست‌های طبیعی و مصنوعی با ساختارهای متخلخل، چندین روش متداول وجود دارد که برخی از آن‌ها به شرح زیر می‌باشد (۶۹،۷۰):

روش اتصال الیاف (Fiber bonding)

ماتریس متخلخل سه بعدی را می‌توان با اتصال الیاف پلیمری در نقاط تقاطع آن‌ها، با استفاده از یک پلیمر ثانویه ساخت. به عنوان مثال، الیاف پلی گلیکولیک اسید می‌توانند با فرو کردن در محلول پلی لاکتیک اسید، خنک کردن و پس از آن حذف پلی لاکتیک اسید، پیوند یابند. در این روش ابتدا الیاف پلیمر تولید شده بعد بر روی همدیگر قرار می‌گیرند و سپس محل تقاطع الیاف به وسیله پلیمر دومی به یکدیگر متصل می‌شود. خواص فیزیکی و تخریب پذیری مبتنی بر الیاف پلی گلیکولیک اسید با میزان اتصال الیاف مجاور کنترل می‌گردد. با این وجود، مشکلاتی برای این روش در کنترل تخلخل یا انتخاب حلال‌ها وجود دارد. این فرآیند ساده است، اما پیوند فیزیکی ممکن است در تمام ماتریس‌های پلی

می‌گردد و سپس ماتریس پلیمر و نمک در آب قرار می‌گیرند تا نمک حل گردد و ساختار متخلخل ایجاد شود (۷۷،۷۸). از محدودیت‌های این روش می‌توان به تولید غشاهای نازک با یک لایه سطحی متراکم اشاره نمود. احتمال وجود ذرات نمک باقی مانده در طی فرآیند نیز وجود دارد.

اسفنج‌سازی گازی (Gas foaming)

اسفنج‌سازی گازی یک روش مناسب برای ساخت یک ماتریس بسیار متخلخل با ضخامت مطلوب است. این روش مبتنی بر القای تشکیل یک گاز بی اثر (مانند CO_2 یا N_2) در یک محلول است. گاز تشکیل شده، مایع را به یک فوم تبدیل می‌کند. فوم با انجماد فاز مایع به وسیله خشک کردن انجمادی، تثبیت می‌شود. اسفنج‌سازی گازی برای ساخت سازه‌های متخلخل از پلیمرهای مصنوعی، سازه‌های سرامیکی و غشاهای آگار استفاده شده است (۷۹). در این روش محلول پلیمری مورد نظر مانند پلی گلیکولیک اسید توسط دی اکسید کربن در فشار بالا اشباع می‌گردد (۸۰). روش اسفنج‌سازی گازی به دلیل قابلیت تخلخل پذیری بالا، بدون به کارگیری دمای بالا یا حلال آلی حائز اهمیت است.

جدایی فاز (Phase separation)

این روش شامل انحلال یک پلیمر در حلال و سپس جداسازی فازهای جامد-مایع از یکدیگر است. جدایی فاز در محلول‌های پلیمری می‌تواند در اثر شرایط خاص دمایی و یا افزودن یک غیر حلال به محلول پلیمری اتفاق افتد. فرآیند به صورت غلیظ شدن و کریستالی شدن فاز غنی از پلیمر و تشکیل فاز رقیق از پلیمر حلال می‌باشد. جدایی فاز معمولاً با روش خشک کردن انجمادی، یا استخراج حلال انجام می‌گیرد. این روش برای ایجاد داربست‌های سه بعدی با قطر منافذ قابل کنترل نانومتری و یا میکرومتری به وسیله شرایط جدایی فاز از جمله غلظت پلیمر، دما و زمان ژل شدن پلیمر، نسبت ترکیبی پلیمر/حلال/افزودنی، و شرایط سرد کردن قابل کاربرد است (۸۱،۱۰). داربست‌های متخلخل پلی لاکتیک اسید / هیدروکسی آپاتیت نیز با استفاده از جداسازی فاز جامد-مایع تهیه گردیدند. در این داربست متخلخل رشد و تکثیر

استیک و یا بنزن حل می‌شود. محلول حاصل منجمد می‌گردد و خشک می‌شود تا یک ماتریس متخلخل تولید گردد (۷۳). طی تحقیقی دیگر، داربستی متخلخل مبتنی بر پلی ساکارید با استفاده از روش خشک کردن انجمادی تولید گشت که دارای قطر حفرات (۲۴۳-۵۵ میکرومتر) و تخلخل (۳۳-۶۸ درصد) بود. سپس چسبندگی و تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی در هر دو داربست مبتنی بر پلی ساکارید متخلخل و غیرمتخلخل نیز مورد بررسی قرار گرفت (۷۴).

خشک کردن انجمادی امولسیون (Emulsion freeze drying)

در این روش سیستم پلیمر-حلال یکنواخت شده و آب به صورت یک امولسیون در می‌آیند و خشک کردن انجمادی صورت می‌گیرد. این روش بیشتر در تهیه داربست‌های ضخیم، با منافذ و حفره‌های بزرگ کاربرد دارد. از معضلات این روش می‌توان به باقی ماندن حلال در محیط و هم‌چنین سهم کم منافذ به هم پیوسته در ساختار داربست تولید شده، نام برد. به عنوان مثال می‌توان به اضافه کردن آب فوق خالص به محلول متیلن کلراید و پلی گلیکولیک اسید اشاره نمود. به این ترتیب امولسیون همگن آب در روغن تولید شده، سپس در نیتروژن مایع یخ زده می‌شود و با تبخیر حلال، یک ساختار متخلخل تولید می‌گردد (۷۵). در تحقیقی دیگر تولید داربست متخلخل پلی هیدروکسی بوتیرات کو هیدروکسی والرات را طی خشک کردن انجمادی امولسیون گزارش کردند. خشک کردن انجمادی امولسیون پلیمر/حلال / آب باعث ساخت داربست‌های سخت با منافذ پیوسته می‌شوند. نسبت فاز آبی به حلال برای امولسیون‌ها و غلظت پلیمر در امولسیون عامل اصلی برای کیفیت و خواص داربست‌های حاصل شده بود (۷۶).

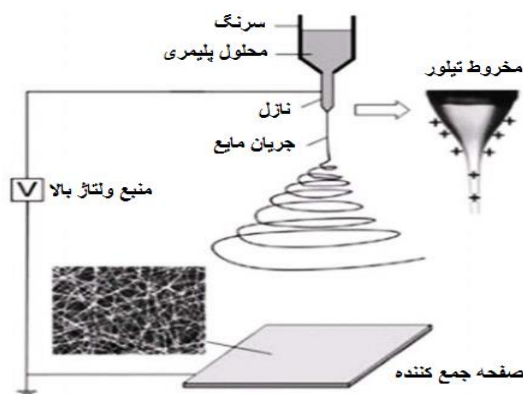
ریخته‌گری حلال / رسوب دهی ذره (Solvent casting/

particulate leaching)

ساده‌ترین روش برای ساخت داربست‌های متخلخل، ریخته‌گری حلال و شستشوی نمک است. به عنوان مثال این روش شامل حل کردن پلی لاکتیک اسید در حلال کلروفرم و اضافه کردن ذرات نمک با قطر خاص برای تولید یک سیستم سوسپانسیون یکنواخت است. در این روش ابتدا حلال تبخیر

گرفته‌اند و مطالعات بر روی این داربست‌ها بسیار گسترش یافته است (۸۶). رشد و تکثیر سلول‌ها بر روی داربست‌های نانولیفی نسبت به انواع مشابه با قطر بزرگ‌تر نسبتاً افزایش را نشان می‌دهد. مشکل عمده نانوالیاف الکتروریسی شده کاهش نفوذ سلول به علت کاهش اندازه حفرات می‌باشد. به دنبال این تغییرات در حفرات، میزان تبادل مواد غذایی و مواد زائد سلول با محیط اطراف محدود می‌گردد. میزان قطر حفرات داربست‌های الکتروریسی شده را می‌توان با تنظیم پارامترهای فرآیند مزبور کنترل نمود (۸۷).

از آنجا که روش الکتروریسی بر اساس اعمال نیروی الکتروستاتیکی بر سیال پلیمری است، انواع مختلفی از پلیمرها و حلال‌ها می‌توانند برای تشکیل لیاف در الکتروریسی استفاده شوند. موادی که در الکتروریسی استفاده می‌گردند، بستگی به کاربرد آن لیاف دارد. نانوالیاف تک پلیمری و نیز کامپوزیت‌های نانوالیاف می‌توانند به طور مستقیم با الکتروریسی تولید شوند (۸۸). الکتروریسی ساده‌ترین روش برای تولید نانوالیاف با انواع ساختارها مانند ساختار توخالی و یا هسته-پوسته با طول زیاد، قطر یکنواخت و با انواع ترکیبات می‌باشد (۸۹). شکل ۲، مجموعه‌ای از اجزای دستگاه الکتروریسی را به صورت ساده نشان می‌دهد. نانوالیاف حاصل از این روش می‌توانند در پزشکی بازساختی (۹۰)، کنترل رهایش دارو، مهندسی بافت، زخم پوش (۹۱) و فیلتر کردن به کار گرفته شوند (۹۲).



شکل ۲: نمایی از مجموعه دستگاه الکتروریسی (۹۳).

استئوبلاست‌ها بهتر از داربست پلی لاکتیک اسید خالص در مهندسی بافت استخوان مشاهده گردید (۸۲). چندین پلیمر طبیعی نیز به صورت داربست‌های متخلخل سه بعدی ساخته شده‌اند. به عنوان مثال، داربست‌های کیتوسان با ساختارهای نانوساختار یا میکروفیبری با جداسازی فاز جامد-مایع تشکیل شده‌اند. تخلخل و قطر لیاف می‌تواند توسط تغییرات مختلفی از جمله درجه حرارت جدایی فاز و غلظت کیتوسان تنظیم شود که یک ابزار بالقوه برای مهندسی بافت می‌باشد (۸۳). روش جدایی فاز در مقایسه با فرآیند الکتروریسی، منجر به تولید داربست‌های نانولیفی سه بعدی با تخلخل مناسب طی جدایی دو یا چند فاز در محلول پلیمری می‌گردد (۸۴).

الکتروریسی (Electrospinning)

از میان روش‌های تولید نانوالیاف، روش الکتروریسی به دلیل سهولت فرآیند و امکان کاربرد برای اکثر پلیمرها، سرامیک‌ها و فلزات به عنوان روشی کارآمد برای ساخت نانوالیاف پلیمری در محدوده ۵۰۰-۵ نانومتر به رسمیت شناخته شده است. مزیت اصلی فرآیند مزبور این است که در مقایسه با بسیاری از روش‌ها، مقرون به صرفه بوده و نانوالیاف تولید شده به روش الکتروریسی معمولاً یکنواخت و پیوسته می‌باشند (۸۵). نانوالیاف انتخاب مناسبی برای ایفای نقش ماتریس خارج سلولی طبیعی در شرایط آزمایشگاهی هستند. در سال‌های اخیر نانوالیاف الکتروریسی شده، به دلیل نزدیک بودن ساختار آن‌ها با ساختار فیبری بافت‌های بدن و ماتریس خارج سلولی و هم چنین سطح مؤثر بالا برای چسبندگی و رشد سلول‌ها، مورد توجه زیادی قرار

در میان انواع روش‌های تولید داربست‌های مهندسی بافت، الکتروروسی به علت تولید الیاف در مقیاس نانو از پلیمرهای مختلف بسیار مورد توجه قرار گرفته است. نانوالیاف حاصل از این روش کاربردهای متعددی در زمینه علوم پزشکی از جمله مهندسی بافت، سامانه‌های رهایش دارو، زخم پوش‌ها و غیره دارد. در هر کاربرد با انتخاب مناسب مواد، کنترل فرآیند الکتروروسی و عملیات تکمیلی می‌توان شرایطی را فراهم آورد که نانوالیاف تولیدی، بهترین عملکرد را با توجه به کاربرد مورد نیاز خود داشته باشند.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

نتیجه گیری

امروزه هدف اصلی استفاده از داربست‌های مهندسی بافت، بازسازی مجدد بافت‌های بدن است که به دلایل بیماری، ناهنجاری مادرزادی، تروما و یا کهولت سن آسیب دیده اند. هر بافت ویژگی‌های زیستی، فیزیکی و مکانیکی خاص خود را دارد و بدین منظور هر داربست براساس خواص بافت هدف و کاربرد نهایی طراحی می‌شود. انتخاب نوع و جنس داربست مهمترین بخش طراحی داربست است، به طوری که در نهایت جایگزین بافت آسیب دیده می‌گردد و انتظار می‌رود در همان سطح به فعالیت زیستی طبیعی خود ادامه دهد. برای ساختن بهترین و نزدیکترین داربست به بافت مورد نظر روش‌های مختلفی وجود دارد

References

- 1-Rathjen D, Read L. *Nanotechnology. Enabling technologies for Australian innovative industries*. PMSEIC. 2005:1-39.
- 2-Siegel RW, Fougere GE. *Mechanical properties of nanophase metals*. Nanostructured Materials. 1995;6(1):205-16.
- 3-Shi J, Votruba AR, Farokhzad OC, Langer R. *Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications*. Nano Lett. 2010;10(9):3223-30.
- 4-Zhang L, Webster TJ. *Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration*. Nano today 2009; 4(1): 66-80.
- 5-Armentano I, Dottori M, Fortunati E, Mattioli S, Kenny J. *Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: a review*. Polymer degradation stability 2010; 95(11): 2126-46.
- 6-Dhandayuthapani B, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. *Polymeric scaffolds in tissue engineering application: a review*. International J Polymer Sci 2011; 2011.
- 7-Langer R, Tirrell DA. *Designing materials for biology and medicine*. Nature 2004; 428(6982): 487.
- 8-Fang Z, Starly B, Sun W. *Computer-aided characterization for effective mechanical properties of porous tissue scaffolds*. Computer-Aided Design 2005; 37(1): 65-72.
- 9-Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM. *Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering*. Eur Cells Mater 2008; 15: 88-99.
- 10- Yang S, Leong K-F, Du Z, Chua CK. *The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors*. Tissue Eng 2001; 7(6): 679-89.
- 11- Polak JM, Bishop AE. *Stem cells and tissue engineering: past, present, and future*. Ann Y Acad Sci 2006; 1068(1): 352-66.
- 12- Rezwan K, Chen Q, Blaker J, Boccaccini AR. *Biodegradable and bioactive porous*

- polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering*. *Biomaterial* 2006; 27(18): 3413-31.
- 13- O'brien FJ. *Biomaterials & scaffolds for tissue engineering*. *Materials Today* 2011; 14(3): 88-95.
- 14- Khang G, Lee SJ, Kim MS, Lee H. *Biomaterials: Tissue Engineering and Scaffolds*. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*: J. G. Webster 2006.
- 15- Lyons F, Partap S, O'Brien FJ. *Part 1: scaffolds and surfaces*. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. 2008;16(4):305-17.
- 16- Babensee JE, Anderson JM, McIntire LV, Mikos AG. *Host response to tissue engineered devices*. *Advanced drug delivery reviews* 1998; 33(1):111-39.
- 17- Karande T, Agrawal C. *Function and Requirement of Synthetic Scaffolds in Tissue Engineering: Boca Raton, FL: CRC Press; 2008*.
- 18- Hutmacher DW. *Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage*. *Biomaterials*. 2000;21(24):2529-43.
- 19- Ko HC, Milthorpe BK, McFarland CD. *Engineering thick tissues-the vascularisation problem*. *Eur Cell Mater* 2007; 14(1): 18-9.
- 20- Phelps EA, Garcia AJ. *Update on therapeutic vascularization strategies*. *Regen Med* 2009; 4(1): 65-80.
- 21- Garg T, Singh O, Arora S, Murthy RS. *Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery*. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems* 2012; 29(1).
- 22- Pariente JL, Kim BS, Atala A. *In vitro biocompatibility assessment of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human urothelial cells*. *J Biomed Material Res* 2001; 55(1): 33-9.
- 23- Pariente J-L, Kim B-S, Atala A. *In vitro biocompatibility evaluation of naturally derived and synthetic biomaterials using normal human bladder smooth muscle cells*. *J urology* 2002; 167(4): 1867-71.
- 24- Grikscheit TC, Vacanti JP. *The history and current status of tissue engineering: the future of pediatric surgery*. *J pediatric surgery* 2002; 37(3): 277-88.
- 25- Chen F, Li X, Mo X, He C, Wang H, Ikada Y. *Electrospun chitosan-P (LLA-CL) nanofibers for biomimetic extracellular matrix*. *J Biomaterials Sci, Polymer Edition* 2008; 19(5): 677-91.
- 26- Jeong SI, Lee A-Y, Lee YM, Shin H. *Electrospun gelatin/poly (L-lactide-co-ε-caprolactone) nanofibers for mechanically functional tissue-engineering scaffolds*. *J Biomaterials Sci Polymer Edition* 2008; 19(3): 339-57.
- 27- Kleinman H, Rohrbach D, Terranova V, Varner H, Hewitt A, Grotendorst G, et al. *Collagenous matrices as determinants of cell function*. *Immunochemistry extracellular matrix* 1982; 2: 151-74.
- 28- Bell E, Rosenberg M, Kemp P, Gay R, Green G, Muthukumaran N, et al. *Recipes for reconstituting skin*. *J Biomech Engineer* 1991; 113(2): 113-9.

- 29- Pachence JM. *Collagen based devices for soft tissue repair*. J Biomed Material Res 1996; 33(1): 35-40.
- 30- Lee CH, Singla A, Lee Y. *Biomedical applications of collagen*. Inter J pharmaceutics 2001; 221(1): 1-22.
- 31- Silver FH, Pins G. *Cell growth on collagen: a review of tissue engineering using scaffolds containing extracellular matrix*. J long-term Effects Medical Implant 1991; 2(1): 67-80.
- 32- Sams AE, Nixon AJ. *Chondrocyte-laden collagen scaffolds for resurfacing extensive articular cartilage defects*. Osteoarthritis and Cartilage 1995; 3(1): 47-59.
- 33- Currie LJ, Sharpe JR, Martin R. *The use of fibrin glue in skin grafts and tissue-engineered skin replacements*. Plast Reconstr Surg. 2001;108:1713-26.
- 34- Grigolo B, Roseti L, Fiorini M, Fini M, Giavaresi G, Aldini NN, et al. *Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivative (Hyaff®-11) into cartilage defects in rabbits*. Biomaterials 2001; 22(17): 2417-24.
- 35- Um IC, Fang D, Hsiao BS, Okamoto A, Chu B. *Electro-spinning and electro-blowing of hyaluronic acid*. Biomacromolecules 2004; 5(4): 1428-36.
- 36- Smidsrød O, Skja G. *Alginate as immobilization matrix for cells*. Trends Biotech 1990 ; 8: 71-8.
- 37- Lim F, Sun AM. *Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas*. Sci 1980; 210(4472): 908-10.
- 38- Tonnesen HH, Karlsen J. *Alginate in drug delivery systems*. Drug development and industrial pharmacy. 2002;28(6):621-30.
- 39- Rajkhowa R, Tsuzuki T, Wang X-G. *Recent innovations in silk biomaterials*. J fiber bioengineering inform 2010; 2(4): 583-93.
- 40- Zhu Z, Ohgo K, Asakura T. *Preparation and characterization of regenerated Bombyx mori silk fibroin fiber with high strength*. Express Polymer Letters 2008; 2(12): 885-9.
- 41- Mourya V, Inamdar NN. *Chitosan-modifications and applications: opportunities galore*. Reactive and Functional Polymers 2008; 68(6): 1013-51.
- 42- Ma PX, Langer R. *Degradation, Structure and Properties of Fibrous Nonwoven Poly(Glycolic Acid) Scaffolds for Tissue Engineering*. MRS Proceedings. 2011;394:99.
- 43- Reed A, Gilding D. *Biodegradable polymers for use in surgery—poly (glycolic)/poly (lactic acid) homo and copolymers: 2*. In vitro degradation. Polymer 1981; 22(4): 494-8.
- 44- Eling B, Gogolewski S, Pennings AJ. *Biodegradable materials of poly(l-lactic acid): I. Melt-spun and solution-spun fibres*. Polymer. 1982;23(11):1587-93.
- 45- Zhang R, Ma P. *Degradation behavior of porous poly (alpha-hydroxy acids)/hydroxyapatite composite scaffolds*. Polymer Preprints(USA) 2000; 41(2): 446-455.
- 46- Hench LL. *Bioceramics: from concept to clinic*. J American Ceramic Society 1991; 74(7): 1487-510.

- 47- Cascone M, Barbani N, Giusti CC, Ciardelli G, Lazzeri L. *Bioartificial polymeric materials based on polysaccharides*. J Biomaterials Sci Polymer Edition 2001; 12(3): 267-81.
- 48- Ciardelli G, Chiono V, Vozzi G, Pracella M, Ahluwalia A, Barbani N, et al. *Blends of poly-(ϵ -caprolactone) and polysaccharides in tissue engineering applications*. Biomacromolecules 2005; 6(4): 1961-76.
- 49- Roether J, Boccaccini AR, Hench L, Maquet V, Gautier S, Jérôme R. *Development and in vitro characterisation of novel bioresorbable and bioactive composite materials based on polylactide foams and Bioglass® for tissue engineering applications*. Biomaterial 2002; 23(18): 3871-8.
- 50- Zhou H, Lee J. *Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering*. Acta biomaterialia 2011; 7(7): 2769-81.
- 51- Mirtchi AA, Lemaitre J, Terao N. *Calcium phosphate cements: Study of the β -tricalcium phosphate—monocalcium phosphate system*. Biomaterials 1989; 10(7): 475-80.
- 52- Hench LL. *The story of Bioglass*. J Material Science: Materials in Medicine 2006; 17(11): 967-78.
- 53- Liu X, Morra M, Carpi A, Li B. *Bioactive calcium silicate ceramics and coatings*. Biomedicine & Pharmacotherapy 2008; 62(8): 526-9.
- 54- Simchi A. *Introduction to nanoparticles, properties, production methods and applications*. Scientific Publishing Institute. Sharif Uni Techno Tehran 2012; (2): 29-36. [Persian]
- 55- Burg KJ, Porter S, Kellam JF. *Biomaterial developments for bone tissue engineering*. Biomaterials 2000; 21(23): 2347-59.
- 56- Ramakrishna S, Mayer J, Wintermantel E, Leong KW. *Biomedical applications of polymer-composite materials: a review*. Composites Sci Techno 2001; 61(9): 1189-224.
- 57- Kheirandish M, Borhani S, Malekpur Sh. The effect of nanoparticles of zinc oxide on the morphology and thermal stability of electrospun polystyren fibers. Eighth National Conference on Textile Engineering, Yazd University 2014. [Persian]
- 58- Baghi SH, Sepehrian Azar A. *Preparation and identification of hydrogel amphiphilic acrylamide and sodium alginate (I.P.N) and identification of its physical properties*. Quarterly The Application of Chemistry in Environment 2014; 3(10): 23-32. [Persian]
- 59- Langer R, Peppas NA. *Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology*. AIChE J 2003; 49(12): 2990-3006.
- 60- Chai Q, Jiao Y, Yu X. *Hydrogels for biomedical applications: Their characteristics and the mechanisms behind them*. Gels 2017; 3(1): 6.
- 61- An J, Leeuwenburgh S, Wolke J, Jansen J. *Mineralization processes in hard tissue: Bone*. Biomaterialization and Biomaterials: Elsevier 2016: 129-46.
- 62- Borzouie Z, Hekmati-Moghadam S, Talebi A, Poor-Rajab F, Jebali A, Nikukar H, et al. *Reconstitution of an artificial human testis using a 3*

- dimensional (3D) culture device*. Human reproduction. Oxford univ press great clarendon st, Oxford OX2 6DP 2015.
- 63- Xiao X, Wang W, Liu D, Zhang H, Gao P, Geng L, et al. *The promotion of angiogenesis induced by three-dimensional porous beta-tricalcium phosphate scaffold with different interconnection sizes via activation of PI3K/Akt pathways*. Sci Rep 2015; 5: 9409.
- 64- Lee J, Cuddihy MJ, Kotov NA. *Three-dimensional cell culture matrices: state of the art*. Tissue Engineering Part B: Rev 2008; 14(1): 61-86.
- 65- Narayani R, Rao KP. *Controlled release of anticancer drug methotrexate from biodegradable gelatin microspheres*. J microencapsulation 1994; 11(1): 69-77.
- 66- Saralidze K, Koole LH, Knetsch ML. *Polymeric microspheres for medical applications*. Material 2010; 3(6): 3537-64.
- 67- Chung HJ, Park TG. *Surface engineered and drug releasing pre-fabricated scaffolds for tissue engineering*. Advanced drug delivery rev 2007; 59(4): 249-62.
- 68- Xing X, Yu H, Zhu D, Zheng J, Chen H, Chen W, et al. *Subwavelength and nanometer diameter optical polymer fibers as building blocks for miniaturized photonics integration*. Optical Communication: InTech; 2012.
- 69- Sachlos E, Czernuszka J. *Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds*. Eur Cell Mater 2003; 5(29): 39-40.
- 70- Kim BS, Mooney DJ. *Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure* 1998; 41(2): 322-32.
- 71- Garg T, Chanana A, Joshi R. *Preparation of chitosan scaffolds for tissue engineering using freeze drying technology*. IOSR J Pharm 2012; 2(1): 72-3.
- 72- Hsu YY, Gresser JD, Trantolo DJ, Lyons CM, Gangadharam PR, Wise DL. *Effect of polymer foam morphology and density on kinetics of in vitro controlled release of isoniazid from compressed foam matrices*. J biomed mater Res 1997; 35(1): 107-16.
- 73- Autissier A, Le Visage C, Pouzet C, Chaubet F, Letourneur D. *Fabrication of porous polysaccharide-based scaffolds using a combined freeze-drying/cross-linking process*. Acta Biomaterialia 2010; 6(9): 3640-8.
- 74- Whang K, Thomas C, Healy K, Nuber G. *A novel method to fabricate bioabsorbable scaffolds*. Polymer 1995; 36(4): 837-42.
- 75- Sultana N, Wang M, editors. *PHBV tissue engineering scaffolds fabricated via emulsion freezing/freeze-drying: Effects of processing parameters*. Inter Conference on Biomed Engineer Tech 2011; 11(2011): 29-34.
- 76- Mikos AG, Sarakinos G, Vacanti JP, Langer RS, Cima LG. *Biocompatible polymer membranes and methods of preparation of three dimensional membrane structures*. Google Patents; 1996.
- 77- Mikos AG, Thorsen AJ, Czerwonka LA, Bao Y, Langer R, Winslow DN, et al. *Preparation and characterization of poly (L-lactic acid) foams*. Polymer 1994; 35(5): 1068-77.

- 78- Poursamar SA, Hatami J, Lehner AN, da Silva CL, Ferreira FC, Antunes APM. *Gelatin porous scaffolds fabricated using a modified gas foaming technique: Characterisation and cytotoxicity assessment*. Material Sci Engineer 2015; 48: 63-70.
- 79- Mooney DJ, Baldwin DF, Suh NP, Vacanti JP, Langer R. *Novel approach to fabricate porous sponges of poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the use of organic solvents*. Biomaterial 1996; 17(14): 1417-22.
- 80- Ma Z, Kotaki M, Inai R, Ramakrishna S. *Potential of nanofiber matrix as tissue-engineering scaffolds*. Tissue Eng 2005; 11(1-2): 101-9.
- 81- Ma PX, Zhang R, Xiao G, Franceschi R. *Engineering new bone tissue in vitro on highly porous poly (α - hydroxyl acids)/hydroxyapatite composite scaffolds*. J Biomed Mater Res 2001; 54(2): 284-93.
- 82- Zhao J, Han W, Chen H, Tu M, Zeng R, Shi Y, et al. *Preparation, structure and crystallinity of chitosan nano-fibers by a solid-liquid phase separation technique*. Carbohydrate polymer 2011; 83(4): 1541-6.
- 83- Lu T, Li Y, Chen T. *Techniques for fabrication and construction of three-dimensional scaffolds for tissue engineering*. Inte J Nanomedicine 2013; 8: 337-50.
- 84- Geng X, Kwon O-H, Jang J. *Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution*. Biomaterial 2005; 26(27): 5427-32.
- 85- Lee TC, Niederer P, Engineering ESf, Medicine. *Basic Engineering for Medics and Biologists: An ESEM Primer*: IOS Press; 2010.
- 86- Jafari S, Sadeghi D, Yousefzadeh M, Solouk A. *Electrospun Scaffolds Nanofibers for regeneration of diseased Vessels*. J Textile Science Tech 2016; 5(4): 67-77. [Persian]
- 87- Habibi S, Razagh Poor M, Allah Gholi Ghasri MR, Nazockdast H. *Properties and Medical Applications of Electrospun Chitosan Nanofibers: A Review*. J Textile Sci Technology 2014; 4(1): 43-55. [Persian]
- 88- Huang ZM, Zhang YZ, Kotaki M, Ramakrishna S. *A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites*. Composites Sci Tech 2003; 63(15): 2223-53.
- 89- Akyash F, Tahajjodi SS, Sadeghian-Nodoushan F, Aflatoonian A, Abdoli AM, Nikukar H, et al. *Reproductive biology, stem cells biotechnology and regenerative medicine: a 1-day national symposium held at Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. Inter J Reprod BioMed 2016; 14(9): 553-56. [Persian]
- 90- Baghersad S, Mansurnezhad R, GHasemi M, Mola HH, Morshed M. *Coating of silk fabrics by pva/ciprofloxacin hcl nanofibers for biomedical applications* 2016; 29(2): 171-84.
- 91- Greiner A, Wendorff JH. *Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers*. Angewandte Chem Inter Edition 2007; 46(30): 5670-703.
- 92- Lipol LS, Rahman MM. *Electrospinning and Electrospun Nanofibers*. World J Nano Sci Engineer 2016; 6.

A review on tissue engineering scaffolds and their function in regenerative medicine

Maede Afzali^{1,2}, Mahboubeh Mirhosseini¹, Hosein Molla Hoseini³, Habib Nikukar^{2,4*}

Original Article

One of the challenges that medical sciences has long been facing is to find the best therapeutic method for the damaged tissues. The main purpose of tissue engineering and regenerative medicine is the development of biological implant or engineered tissues to repair, regenerate or replace the damaged tissue and maintain the organ function. At the moment, a lot of research has been done in the field of nanotechnology on the application of nanomaterials in medicine, because the surface of these nanomaterials increases with decreasing their size with change or increases in effect concomitantly. In recent decades, the production of medical textiles (Including nano fibers) has been provided good services to the regenerative medicine. In the field of biomedical applications, it is often necessary to combine biological and medical sciences with materials science and engineering. One of the most important application of tissue engineering is the usage of nanofiber matrix as scaffolds for the cell growth and proliferation. In this paper, various types of engineered scaffolds and their functions have been presented and evaluated.

Keywords: Scaffold, Nanofiber, Tissue Engineering, Electrospinning

Citation: Afzali M, Mirhosseini M, Molla Hoseini H, Nikukar H. A review on tissue engineering scaffolds and their function in regenerative medicine. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26(2): 126-40

¹Department of Biology, Faculty of Science, Payame Noor University, Yazd, Iran

²Stem Cell Biology Research Center, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

³Department of Textile Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

⁴Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, School of Paramedicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

*Corresponding author: Tel: 09131527237, email: habibnik@ssu.ac.ir