Archive of SID

مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۸، آبان ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

کاربرد داربست‌ها در مهندسی بافت غضروف

سیده سعیده صحرایی: کارشناس ارشد زیست شناسی-تکوین، گروه سلول بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران

ناصر کلهر: کارشناس ارشد ژنتیک، گروه سلول بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران

محسن شیخ حسن: دانشجوی دکتری زیست فناوری پزشکی، گروه سلول بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران (*نویسنده مسئول). m.sheykhhasan@acecr.ac.ir

چکیده

بافت غضروف به دلیل ماهیت خود که فاقد عروق خونی و اعصاب است، با یک چالش بالینی جهت ترمیم و بازسازی غضروف آسیب دیده روبرو می‌باشد. آسیب به غضروف و بافت‌های استئوکندرال می‌تواند به علت استئوآرتریت، ورزش، سرطان‌های تهاجمی، استرس‌های تکراری و التهاب بافت باشد که با توجه به ظرفیت محدود آن برای بازسازی و یا ترمیم، نیاز به سیستم‌های مناسب جایگزین است که بتواند عملکرد طبیعی بافت را از لحاظ فیزیکی، مکانیکی، بافت شناسی و بیولوژیکی دارا باشد. یکی از مهم ترین روش های جایگزین که به عنوان راه حلی کارا در این زمینه معرفی شده است، استراتژی مهندسی بافت می‌باشد. هدف اصلی مهندسی بافت و پزشکی بازساختی در حوزه ارتوپدی، توسعه جایگزین‌های زیستی به منظور بازسازی، حفظ و یا بهبود بافت آسیب دیده و عملکرد اندام غضروفی می‌باشد. عناصر اصلی در استراتژی مهندسی بافت متشکل از سلول‌های ترمیم کننده، فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و داربست‌های مناسب می باشند. مواد زیستی مورد استفاده در مهندسی بافت به عنوان داربست به دو دسته کلی طبیعی و مصنوعی تقسیم بندی می‌شوند. یک داربست ایده آل، باید دارای خواص زیست سازگاری و مکانیکی مطلوب همراه با زیست تخریب پذیری مناسب بوده و بتواند همراه با تعاملات موثر بین سلولی، فرآیند غضروف سازی را نیز القا نماید. در دهه‌های اخیر، از فناوری نانو نیز به عنوان یک ابزار قدرتمند جهت کمک به مهندسی بافت غضروفی استفاده شده است. علم نانومواد روش‌های جدیدی برای بهبود و تقویت مهندسی بافت ارائه کرده است. هدف از این مقاله ارائه یک مروری دقیق از بازسازی و ترمیم بافت غضروف با استفاده از استراتژی های مهندسی بافت می‌باشدو ارزشیابی یادگیری دانشجویان پرستاری و همچنین در زمان پذیرش مسئولیت‌های حرفه‌ای افراد در علوم پزشکی استفاده شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

بافت غضروف،
زیست مواد،
داربست،
مهندسی بافت

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۷/۰۷

شیوه استناد به این مقاله:

Sahraei SS, Kalhor N, Sheykhhasan M. Application of scaffolds in cartilage tissue engineering. Razi J Med Sci. 2019;26(8):42-55.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

www.SID.ir

Archive of SID

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(8):42-55. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Application of scaffolds in cartilage tissue engineering: a review paper

Seyedeh Saeideh Sahraei, MSc, Department of Stem Cell, the Academic Centre for Education, Qom Branch, Qom, Iran
Naser Kalhor, MSc, Department of Stem Cell, the Academic Centre for Education, Qom Branch, Qom, Iran
Mohsen Sheykhhasan, PhD Student, Department of Stem Cell, the Academic Centre for Education, Qom Branch, Qom, Iran (*Corresponding author). m.sheykhhasan@acecr.ac.ir

Abstract

The avascular nature of cartilage tissue has posed a clinical challenge for replacement, repair, and reconstruction of damaged cartilage. Injuries to cartilage and osteochondral tissues can be due to osteoarthritis, sports, aggressive cancers, and repetitive stresses and inflammation on wearing tissue. Due to its limited capacity for regeneration or repair, there is a need for suitable material systems which can recapitulate the function of the native osteochondral tissue physically, mechanically, histologically, and biologically. One of the most important alternative methods introduced as an effective solution in this field is the Tissue Engineering (TE) strategy. The main goals of orthopedic tissue and medical engineering are the development of biological alternatives to repair, maintain or improve the damaged tissue and function of the cartilage organs. Three general components are involved in tissue engineering: (1) reparative cells that can form a functional matrix, (2) an appropriate biomaterial as scaffold for transplantation and support, and (3) growth factors, and cytokines that will support and choreograph formation of the desired tissue. TE scaffolds are designed to provide a 3D environment to support and direct cellular processes in their migration, proliferation, and differentiation toward functional tissue while promote angiogenesis in the in vivo implant of scaffold. The selection of bio-scaffolds for cartilage engineering requires excellent mechanical properties to support cellular functions, biocompatibility, capability of waste and nutrient transport, and sufficient structural integrity for joint reconstruction. Both natural and synthetic materials have been applied as cartilage tissue engineering biomaterial as scaffolds in a variety of forms, including fibrous structures, porous sponges, woven or non-woven meshes, and hydrogels. In recent decades, nanomaterial science has introduced new methods for improving and fortifying TE scaffolds, and lies on the forefront of cutting-edge TE strategies. These nanomaterials enable unique properties directly correlated to their sub-micron dimensionality including structural and cellular advantages. In this review article, it has been attempted to examine, in addition to a glimpse into cartilage tissue engineering, research studies and clinical trials in this area. This review article aims to provide a detailed overview of osteochondral regeneration and repair using TE strategies with a focus on research studies and clinical trials in this area.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Cartilage tissue,
Biomaterial,
Scaffold,
Tissue engineering

Received: 09/06/2019
Accepted: 29/09/2019

Cite this article as:
Sahraei SS, Kalhor N, Sheykhhasan M. Application of scaffolds in cartilage tissue engineering. Razi J Med Sci. 2019;26(8):42-55.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

www.SID.ir

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

مقدمه

غضروف، بافت پیوندی می‌باشد که نقش آن ایجاد شکل، استحکام و حمایت از دیگر اندام ها است. آسیب به این بافت باعث ایجاد مشکلات متعددی برای فرد می‌شود. از مهمترین روش‌های درمانی آسیب وارده به غضروف، می‌توان از روش‌های جراحی ترمیم کننده نام برد. با این حال، این روش‌ها نیز به صورت کارآمد قادر به ترمیم و درمان آسیب های وارده به غضروف و بیماری‌های مرتبط با آن نمی‌باشند و استفاده از آن‌ها با مشکلات و چالش‌هایی همراه می‌باشد. به منظور غلبه بر مشکلات و چالش‌های جراحی ترمیم کننده بافت غضروفی، می توان از استراتژی‌های نوین همچون مهندسی بافت بهره برد. استفاده از مهندسی بافت، توجه بسیار زیادی را به خود معطوف ساخته است. مهندسی بافت، یک علم بین رشته‌ای است که با استفاده از اصول مهندسی، علوم زیستی و زیست شناسی سلولی-مولکولی، به توسعه جایگزینهای بیولوژیکی می‌پردازد که باعث بازگرداندن، حفظ و بهبود عملکرد بافت آسیب دیده می‌شود (۱). سه مؤلفه به طور کلی در مهندسی بافت نقش دارند: الف: منابع سلولی مناسب که دارای عملکرد ترمیمی هستند. ب: داربست مناسب به عنوان محیطی ایده آل جهت انجام فرآیندهای رشد و تکثیر سلول ها، ج: پشتیبانی از فرآیند بازسازی بافت و مولکول‌های زیست فعال، از جمله سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد، که در شکل گیری بافت مورد نظر نقش دارند (۴-۲). این سه جزء را می توان به صورت جداگانه و یا در ترکیب با هم، به منظور بازسازی اندام یا بافت مورد استفاده قرار داد. علاوه بر این، عوامل محیطی، شامل تحریک‌های مکانیکی و نیروهای برشی، علائم مهمی را در بازسازی بافت های مهندسی شده از طریق ایجاد نشانه های بیولوژیکی مؤثر بر سلول ها، ایفا می کنند (۵).

انواع سلول

اولین جزء مهم مهندسی بافت غضروف را، منابع سلولی مناسب تشکیل می دهد. منابع سلولی مختلفی برای انجام فرآیند ترمیم بافت غضروفی در دسترس می‌باشد که شامل سلول‌های تمایز یافته و متعهد شده (کندروسیت ها و فیبروبلاست ها)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و سلول‌های بنیادی جنینی (ESCs) و همچنین سلول‌های بنیادی پرتوان القایی می‌باشند. کندروسیت ها و سلول‌های بنیادی به عنوان مهمترین منابع سلولی مورد بررسی برای مهندسی بافت غضروف می باشند. سلول‌های غضروفی بالغ به دلیل داشتن توانایی تشکیل ماتریکس خارج سلولی، می توانند از منابع مختلفی از جمله غضروف مفصلی، تیغه بینی، غضروف دنده ای یا غضروف گوش جداسازی شده و جهت مهندسی بافت غضروف مورد استفاده قرار گیرند (۶). با این حال، به دلیل معضلاتی همچون از دست دادن ماهیت فنوتیپی در سلول‌های غضروفی با توجه به تمایل آن ها به فرآیند تمایززدایی در طی فرآیند کشت با روش تک لایه، استفاده از آن‌ها محدود شده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جایگزین مناسبی برای کندروسیت ها به عنوان منبع سلولی مطمئن و مطلوب برای مهندسی بافت غضروف معرفی شدند. MSC ها در حالی که توانایی تمایز زایی را دارند اما پس از قرار گرفتن در معرض محرک های مناسب، قادر به رشد و تکثیر در حالت تمایز نیافته در محیط آزمایشگاه نیز می‌باشند. با این حال، به صورت مشابه با کندروسیت ها، محیط کشت سه بعدی همراه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز برای مهندسی بافت غضروف، بهتر از محیط کشت تک لایه عمل می‌نماید. علاوه بر این، از لحاظ اپی‌ژنتیکی، غضروف‌های مهندسی شده از MSC در مقایسه با غضروف‌های تولید شده از کندروسیت‌های اولیه شباهت کمتری را با غضروف های اتولوگ دارند (۷). از جمله مهمترین سلول‌های بنیادی مزانشیمی که جهت مهندسی بافت غضروف از آن‌ها استفاده شده است، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌باشند. با این حال در دهه کنونی، مطالعات با استفاده از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی زیرجلدی توانایی وسیعی در زمینه مهندسی بافت و طب ترمیمی غضروف در in vivo و in vitro دارند (۸، ۹). همچنین، علاوه بر سلول‌های بنیادی بالغ و جنینی،

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

به تازگی سلول های بنیادی دیگری به نام سلول های بنیادی پرتوان القایی (iPSCs) معرفی شده اند که این سلول ها از برنامه ریزی مجدد سلول‌های سوماتیکی همچون فیبروبلاست با استفاده از بیان فاکتورهای نسخه برداری مرتبط با پرتوانی از جمله فاکتورهای Oct4، Sox2، Myc و Klf4 ایجاد می‌شوند (۱۰). وجود قابلیت ایجاد سلول های iPSCs از سلول های فیبروبلاستی خود بیمار و قدرت تمایز به کندروسیت های عملکردی، به دلیل ماهیت اتولوگی این سلول‌ها، امکان استفاده درمانی از آن‌ها در زمینه مهندسی بافت و طب ترمیمی غضروف با میزان موفقیت بالا وجود دارد (۱۱، ۱۲).

داربست های زیستی در ترمیم غضروف

از داربست‌های زیستی می‌توان به عنوان دومین جزء مهندسی بافت غضروف نام برد. داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت در جهت انجام هر چه بهتر فرآیندهای سلولی همچون مهاجرت، تکثیر و تمایز به سمت بافت عملکردی، طراحی می‌شوند. انتخاب داربست‌های زیستی مناسب برای مهندسی بافت غضروف با توجه به خصوصیات مکانیکی داربست‌ها که باعث حمایت از عملکردهای سلولی می‌شود و همچنین ویژگی‌هایی همچون زیست سازگاری داربست، قابلیت انتقال ضایعات و هورمون های رشد تولید شده در سلول‌ها توسط داربست و در نهایت ایجاد محیطی مناسب جهت تولید بافت‌های ساختاری و ایجاد عملکردی شبیه به بافت مادری توسط داربست، انجام می‌شود. جهت ایجاد داربست مناسب در مهندسی بافت غضروف با اشکال مختلف، از هر دو مواد طبیعی و مصنوعی (سنتتیک)، از جمله ساختارهای رشته‌ای، اسفنجی-متخلخل، بافته شده یا شبکه‌های غیر بافته شده و هیدروژل ها استفاده شده است.

داربست‌های طبیعی

مواد زیستی طبیعی به علت قابلیت زیست سازگاری کامل، تجزیه پذیری زیستی و شباهت به ماتریکس خارج سلولی به طور گسترده‌ای در مهندسی بافت غضروف، مورد بررسی و استفاده قرار گرفته‌اند. مواد زیستی طبیعی که اخیراً جهت آماده سازی هیدروژل تزریقی مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل کیتوزان، کلاژن/ ژلاتین، آلژینات، فیبرین، الاستین، هپارین، کندریتین سولفات و اسید هیالورونیک می‌باشند (۱۳-۱۶). Shen و همکاران، یک هیدروژل کیتوزان-ژلاتین را با استفاده از یک روش بارگیری در محل ساختند. این هیدروژل ساخته شده در محل، دارای خواص مکانیکی بهبود یافته و همچنین دارای قابلیت تجزیه پذیری زیستی و زیست سازگاری می‌باشد (۱۷). Naderi-Meshkin و همکاران، هیدروژل تزریقی مبتنی بر کیتوزان را از طریق ترکیبی از کیتوزان، گلیسرول فسفات و هیدروکسی اتیل سلولز متصل شده به صورت عرضی ایجاد نمودند. بررسی‌های سیستماتیک ظرفیت زنده ماندن، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هیدروژل نشان داد که این هیدروژل تزریقی مبتنی بر کیتوزان پتانسیل بالایی برای مهندسی بافت غضروف دارد (۱۸). علاوه بر این، Moreira و همکارانش یک هیدروژل تزریقی مبتنی بر کیتوزان زیست فعال را تولید کرده است که ترکیبی از کیتوزان، کلاژن و نانو ذرات شیشه ای زیست فعال بود (۱۹). Kamoun و همکاران، کلاس جدیدی از مواد زیستی غیر سمی، تزریقی، تجزیه پذیر زیستی به نام هیدروژل های ترکیبی نشاسته ان-سوکسینیل کیتوزان دی آلدئید را تهیه نمودند. این هیدروژل ها دارای سرعت ژله ای شدن، جذب آب محدود، کاهش وزن پایین و ساختارهای هیدروژلی قوی تری بودند. این خصوصیات باعث شد تا از آن‌ها به عنوان داربست های ترجیحی برای مهندسی بافت غضروف استفاده شود (۲۰). هیدروژل‌های پاسخ دهنده به دما جالب توجه هستند زیرا ویژگی ژله‌ای و تورم آنها می‌تواند با تغییر دما شروع شود. این کوپلیمرها در دمای پایین تر از دمای بحرانی محلول (LCST) به طور کامل در آب حل می‌شود و ژل را در دمای بالای LCST تشکیل می‌دهند (۲۱).

پس از کپسوله کردن کندروسیت‌ها و فاکتورهای رشد TGF-β1 درون هیدروژل، زنده ماندن و تکثیر سلولی، مورفولوژی، تولید گلیکوزآمینوگلیکان و بیان ژن مورد بررسی قرار گرفت. این هیدروژل قادر به حفظ حیات و ویژگی‌های کندروسیت‌ها بود و قابلیت استفاده به عنوان یک داربست قابل تزریق برای مهندسی بافت غضروف را نشان داد (۲۲). Oh و همکاران، هیدروژل تزریقی مبتنی بر ژلاتینی را طراحی نموده که دارای

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

منافذ درشت و پاسخ دهنده به دما بود. خواص پاسخ دهنده به دمای دوگانه هیدروژل باعث افزایش تکثیر و نفوذ فیبروبلاست‌ها در هنگام قرار گرفتن آنها درون داربست شد (۲۳). Geng و همکاران، هیدروژل تزریقی مبتنی بر ژلاتین را از دکستران اکسید شده، آمینو ژلاتین و پلی اتیلن گلیکول-آکریلات از طریق فرآیند دو مرحله ای تهیه نمودند. پیوست و گسترش استئوبلاست‌های اولیه، و همچنین گسترش و تکثیر سلول‌های کپسوله شده در داخل هیدروژل، نشان داد که هیدروژل تزریقی دارای خواص مکانیکی مطلوب، تجزیه پذیری زیستی و زیست سازگاری مناسبی جهت مهندسی بافت غضروف می‌باشد (۲۴). Yu و همکارانش یک هیدروژل هیالورونیک اسید/پلی اتیلن گلیکول تزریقی با خواص مکانیکی عالی برای مهندسی بافت غضروف ساختند. سلول هایی که در داخل هیدروژل کشت داده شدند، قابلیت حیات و تکثیر بالایی را از خود نشان دادند (۲۵).

کلاژن

کلاژن پروتئین ساختاری اولیه است که به عنوان یکی از اصلی‌ترین ترکیبات ماتریکس خارج سلولی، به وفور در استخوان و غضروف یافت می‌شود (۲۶، ۲۷). همچنین، داربست کلاژنی یک داربست مناسب جهت استفاده در مهندسی بافت غضروفی می‌باشد که با داشتن ثبات هندسی مناسب و قابلیت ایجاد یک محیط بهینه جهت انجام فرآیندهای سلولی همچون رشد و تکثیر و همچنین توانایی تقلید از ماتریکس خارج سلولی، باعث ایجاد اطمینان از بازسازی و تولید مفاصل غضروفی جدید با خصوصیات عملکردی طبیعی می‌شوند (۲۸). به این ترتیب، داربست‌های ایجاد شده بر اساس کلاژن به صورت تئوری، قادر به حمایت از عملکرد و حفظ ساختار کندروسیتی می‌باشند. آنها زیست سازگار بوده و همچنین قابلیت تجزیه زیستی را دارا می باشند. داربست‌های کلاژن در طیف گسترده ای از اشکال همانند ژل‌ها، غشاء ها و همچنین به عنوان اسفنج‌های داخل سلولی و یا عوامل فعال زیستی استفاده شده‌اند (۲۹، ۳۰). مطالعات انجام شده مبتنی بر سلول، برخی از معایب داربست کلاژنی را نشان می‌دهد که از جمله آن‌ها می‌توان به محدودیت‌های مبتنی بر ساختار میکانیکی این داربست جهت استفاده در مهندسی بافت غضروفی اشاره نمود، به طوری که خواص میکانیکی این داربست به اندازه کافی جهت تحمل بارهای وارده به بدن قوی نبوده و قادر به حفظ ثبات شکل در شرایط آزمایشگاهی نیز نمی‌باشد (۲۸، ۳۱). با این حال، ژل کلاژن امکان ترکیب یکنواخت سلول‌ها، ماتریکس و همچنین قالب گیری وسیع و شکل دهی به بافت را فراهم می‌نماید، اگرچه تا زمان تولید ماتریکس جدید تمایل به شکنندگی دارد. داربست های کلاژن جامد همانند غشاء یا اسفنج ها، استحکام مکانیکی بیشتر اما انعطاف پذیری کمتری در شکل پذیری را نشان می دهند و دارای خطر بالاتری از نقطه نظر پیوند سلول‌های ناهمگون می‌باشند. استفاده از داربست کلاژن در محیط کشت سلولی سه بعدی نتایج مثبتی را با خود به همراه داشته است. با وجود معایبی که در بالا به آن اشاره شد، اما همچنان این داربست در کاربردهای بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طوری که، غشاهای کلاژنی نوع I و نوع III، به صورت بالینی با استفاده از کیت پیوند غضروف مرتبط با ماتریکس به همراه کندروسیت های اتولوگ به کار رفته‌اند (۳۴-۳۲). همچنین داربست ژلی کلاژن نوع I جهت کشت سه بعدی و پیوند کندروسیت های اتولوگ انسانی و سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان در شرایط درون تنی مورد استفاده قرار گرفتند (۳۵). علاوه بر این‌ها، روش غضروف سازی تحریک شده به وسیله ماتریکس اتولوگ (AMIC) نیز که یک روش یک مرحله ای بالینی است از داربست‌های کلاژنی استفاده نموده و نتایج حاصل از استفاده این تکنیک منجر به بهبود امتیازات بالینی و رضایت مندی بالای بیماران شده است (۴۰-۳۶). Yuan و همکاران، کلاژن‌های نوع I و II را برای ساخت یک هیدروژل تزریقی مطلوب استفاده نمودند که میزان فشار را می‌توانند با تغییر محتوای کلاژن نوع I در هیدروژل تنظیم کنند. کندروسیت هایی که درون این هیدروژل جاسازی شدند، مورفولوژی طبیعی خود را حفظ نموده و ماتریکس خارج سلولی اختصاصی غضروف را ترشح می‌کنند (۴۱). Funayama و همکاران، یک داربست کلاژن هیدروژل نوع II تزریقی را ایجاد نمودند و کندروسیت‌ها را درون هیدروژل مبتنی بر کلاژن جاسازی کرده و آن را به غضروف خرگوش آسیب دیده

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

بدون پیوند غضروفی تزریق نمودند. هشت هفته پس از تزریق، بازسازی مناسب غضروف هیالین با مورفولوژی خوب کندروسیتی مشاهده شد و بین گروه‌های پیوند شده و شاهد پس از ۲۴ هفته تفاوت معنی داری گزارش گردید (۳۵). Kontturiet و همکاران، یک هیدروژل کلاژن II / هیالورونیک اسید را جهت استفاده در مهندسی بافت غضروف ایجاد کردند (۲۲).

اسید هیالورونیک

اسید هیالورونیک (HA)، یک پلی ساکارید است که به طور طبیعی در ECM غضروف مفصلی و مایع synovial وجود دارد. این ماده زیستی، از کنار هم قرار گرفتن واحدهای متناوب N-استیل-D-گلوکز و اسید-D گلوکورونیک تشکیل شده و در ایجاد اتصال بین مولکول‌های اگریکان با مولکول های بزرگ پروتئوگلیکان نقش دارد. همچنین، این پلی ساکارید در مفاصل به عنوان یک روان کننده عمل می‌نماید. همانند کلاژن، مزیت‌های HA به عنوان یک داربست بالقوه برای کاربرد در مهندسی بافت غضروف، به دلیل رابطه تنگاتنگ آن با کندروسیت‌ها در شرایط درون تنی می‌باشد. امروزه، فرم تزریقی داخل مفصلی HA با هدف درمان علائم استئوآرتریت در بازارهای جهانی موجود بوده و در مراکز کلینیکی در حال استفاده می‌باشد. اثرات تحریکی HA بر روی فرآیند بیان کلاژن نوع II و پروتئوگلیکان در سلول‌های کندروسیتی مشاهده شده است (۲).

همچنین، مطالعات متعددی نشان داد که HA، فرآیند تحریک تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سمت رده غضروفی را در شرایط آزمایشگاهی (۴۲، ۴۳) به طور عمده از طریق تعامل با گیرنده‌های سلولی بیان شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی از جمله CD 44و CD168 انجام می‌دهد (۴۴، ۴۵). Hyalograft C یک داربست تشکیل شده از استر هیالورونیک می باشد که در بسیاری از روش‌های جراحی مرتبط با درمان ضایعات غضروفی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات بالینی متعددی با استفاده از این داربست نشان داده اند که این داربست اثرات مثبتی را بر روی بهبود و بازسازی ضایعات غضروفی دارد (۲۱، ۵۴-۴۶).

آلژینات

آلژینات، پلی‌ساکاریدهای به‌دست آمده از جلبک دریایی می‌باشد. این ماده زیستی، یک عضو از خانواده ای متشکل از پلیمرهای مشترک mannuronate/guluronate خطی است که توالی‌های خاص و ترکیبات کلی متفاوت را تشکیل می دهند (۵۵). معمولاً کلسیم به عنوان یک کاتیون (دو ظرفیتی) به منظور ایجاد زیست سازگاری در پلیمرهای آلژیناتی، به وسیله پیوند یونی متقابل به پلیمرهای آلژینات خطی اضافه شده و باعث تشکیل یک هیدروژل متخلخل می‌شود. قابلیت انتشار و رها سازی موجود در پلیمرهای آلژینات و همچنین تمایل آن‌ها به قرارگیری در معرض یک عامل کلاته کننده کاتیونی مانند EDTA، امکان پیوند یکنواخت کندروسیت ها و فاکتورهای فعال زیستی را در درون آن‌ها فراهم می‌کند. پیوند کووالانسی نیز می‌تواند به منظور بهبود خواصی از جمله چسبندگی سلول (۵۷-۵۵) و یا جهت ترمیم بهتر عوامل فعال زیستی به صورت موضعی در آلژینات مورد استفاده قرار گیرد (۵۸). استفاده از آلژینات جهت تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در شرایط آزمایشگاهی، نتایج مختلفی را با خود به همراه داشته است. به طوری که در دو مطالعه انجام شده توسط شیخ حسن و همکاران (۵۹) و غیاثی و همکاران (۶۰)، قابلیت تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی به ترتیب در داربست های فیبرین گلو و پلاسمای غنی از پلاکت را بالاتر گزارش دادند؛ اما در مطالعه ای دیگر این قابلیت در آلژینات نسبت به داربست آگار بهتر مشاهده گردید (۶۱).

کیتوزان

کیتوزان یک پلی‌ساکارید مشتق شده از کیتین (موجود در اسکلت خارجی بندپایان) است که تا حدی یا به طور کامل، دی استیله می‌گردد. کیتین، از واحدهای زنجیره ای خطی-D گلوکز متصل به B تشکیل شده است (۶۲). کیتوزان به عنوان یک ابزاری برای انتقال سلول و به عنوان یک داربست (مواد زیست فعال) مناسب با قابلیت سازگار پذیری زیستی بکار می رود و با استفاده از برخی روش‌ها، حالت ژله ای وابسته به دمای آن نیز ایجاد شده است، به طوری که این نوع کیتوزان در دمای اتاق به صورت مایع، اما در دمای فیزیولوژیک به صورت ژل می‌باشد (۶۳). علاوه بر این، درجه داستیله بودن کیتوزان، به طور مستقیم میزان تخریب سازه مورد

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

استفاده از آن و همچنین پاسخ التهابی بافتی که این سازه به آن پیوند می‌شود را تحت تأثیر قرار می دهد. Choi و همکاران، یک داربست هیدروژلی کیتوزان را که حاوی کلاژن نوع II برای مدیریت نقائص غضروفی استفاده نمودند و نتایج درمانی قابل توجهی را نشان دادند (۵۰). به علاوه، یک داربست ساخته شده از کیتوزان و بتا-گلیسرول فسفات با نام BST-Car Gel®، جهت استفاده به عنوان بخشی از روش غضروف سازی تحریک شده به وسیله ماتریکس اتولوگ (AMIC) توسعه یافته است. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، که با مدت زمان ۱۲ ماه به انجام رسید، روش AMIC با استفاده از داربست BST-Car Gel® با روش AMIC با استفاده از تنها روش Microfracture مقایسه گردید که نتایج حاصل از آن نشان داد که روش AMIC با استفاده از داربست ترکیبی کیتوزانی بهبود قابل توجه تری را بر روی بیماران ایجاد نمود (۳۹). یک مطالعه دیگر نشان داد که این داربست می تواند از طریق روش ارتروسکوپیک نیز جهت درمان بیماران مورد استفاده قرار گیرد (۶۴، ۶۵).

کندروئیتین سولفات

کندروئیتین سولفات مشتق شده از پلیمرهای طبیعی، ترکیبی است که به صوت طبیعی در غضروف وجود داشته و تاثیر آن بر روی تکثیر و تمایز کندروسیت‌ها نشان داده شده است (۴۲، ۴۳). کندروئیتین سولفات نقش مهمی را در تنظیم بیان فنوتیپ سلول‌های غضروفی بازی می‌کند و همچنین در فرآیندهای سیگنال دهندگی درون سلولی، شناسایی سلول و اتصال ترکیبات ماتریکس خارج سلولی به گلیکوپروتئین سطح سلولی دخیل می‌باشد که در نتیجه می‌تواند برای هدایت فرآیند ترمیم بافت و استفاده در کاربردهای مهندسی بافت و طب ترمیمی مثمر ثمر باشد (۴۴). مطالعات نشان دادند که پلیمر ترکیبی شامل پلیمرهای کندروئیتین سولفات، هیالورونات و ژلاتین که دارای قابلیت تقلید از ماتریکس خارج سلولی می‌باشند، توانایی افزایش فرآیندهای سلولی همچون اتصال سلولی، تمایز به رده غضروفی و سنتز گلیکوآمینوگلیکان را ایجاد مینمایند (۴۵). علاوه بر این، کندروئیتین سولفات می‌تواند به عنوان یک عامل چسبندگی زیستی جدید که قابلیت اتصال به پروتئین‌های بافتی را دارد، مورد استفاده قرار گیرد (۲۹). گروه متاکریلات و آلدئید در اسکلت پلی ساکارید کندروئیتین سولفات از طریق ایجاد یک پیوند کوالانسی دوگانه بین پروتئین‌های بافتی و پل شیمیایی مواد زیستی عاملدار شده است. در آزمایش دیگر، از یک داربست منفذدار هیبرید حاوی کندروئیتین سولفات به همراه سلول‌های غضروفی جهت ترمیم و بازسازی نقص ضخیم غضروفی در یک مدل حیوانی خرگوشی استفاده شد. در این مطالعه، بازسازی غضروفی با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله بررسی مورفولوژی ناخالص، ارزیابی بازسازی میکرو-CT، آنالیز امتیازدهی نیمه کمی و ارزیابی ایمنوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفت. تمامی این بررسی‌ها، بازسازی و ترمیم ضایعه به وسیله این داربست ترکیبی را تایید نمودند (۳۶، ۴۰). علاوه بر این نتایج، مطالعه دیگری نیز نشان داد که یک سازه هیدروژلی ترکیبی حاوی کندروئیتین سولفات در شرایط درون تنی، می تواند در پیوند زیرپوستی مدل موشی مبتلا به نقائص غضروفی، باعث بازسازی غضروف شود (۳۷). در یک مطالعه نیز از کپسوله کردن مشترک سلولهای بنیادی مشتق از چربی و کندروسیت‌های نوزادان درون هیدروژل های سه بعدی شامل کندروئیتین سولفات، هیالورونیک اسید و هپارین سولفات جهت بازسازی ضایعه غضروفی در یک مدل حیوانی موشی استفاده شد. نتایج حاصل از این مطالعه نیز بازسازی مناسبی را در ضایعه غضروفی موجود در مدل موشی در پی داشت (۶۶).

داربست های مصنوعی (سنتتیک)

داربست‌های زیستی (Bioscaffolds) مشتق شده از مواد طبیعی، در مقایسه با داربست های مصنوعی، به طور بالقوه امکان تنظیم بهتر چسبندگی سلول و تولید ماتریکس سلول‌های کشت شده را ایجاد می نمایند (۶۷). با این حال، این داربست‌های زیستی خطر افزایش ایجاد آلودگی و یا تولید واکنش ایمنی بدن را نسبت به داربست‌های سنتتیک دارا می‌باشند. علاوه بر این، تولید این مواد بیولوژیکی در مقادیر زیاد و با ثبات قابل قبول، بسیار دشوار بوده و این داربست‌ها غالباً دارای خصوصیات مکانیکی ضعیفی هستند (۳۰). جهت حل این مشکلات می توان از مواد سنتتیک استفاده نمود که عموماً از بروز این مشکلات جلوگیری به عمل

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

می آورند. این مواد به صورت de novo ایجاد شده و کنترل دقیق تری را بر روی مشخصات ساختاری، خواص مکانیکی و میزان جذب خود ایجاد می‌کنند (۶۷). بیشترین پلیمرهای سنتزی متداول و مورد استفاده در حال حاضر، اسید پلی‌گلی‌کلیک (PGA)، اسید پلی‌لاکتیک (PLA)، اکسیدپلی‌اتیلن (PEO) ، پلی اتیلن گلیکول (PEG) و مشتقات مختلف ترکیبی آن‌ها می‌باشند (۳۰) این پلیمرهای زیست تخریب پذیر تاریخچه ای طولانی در کاربردهای پزشکی دارند و قادر به ساخت و پردازش با استفاده از روش‌های گوناگون هستند. این مواد داربست هایی را برای رشد، تمایز و تولید ماتریکس کندروسیت ها و یا سلول های بنیادی ارائه می کنند (۶۸).

به طور کلی، این مواد بسیاری از خصوصیات ایده آل برای تولید بافت های مهندسی شده را نشان می دهند : ابتدا، داربست باید مقاومت مکانیکی کافی را فراهم کند، اما باید در نهایت هنگام رشد بافت‌های تولید شده تخریب گردد. Bio-Seed®-C (BioTissue Technologies, Freiburg, Germany) متعلق به ماتریکس مصنوعی است؛ این داربست از مواد زیستی متخلخلی ساخته شده که اساس آن را پلی گلیکولیک اسید (PGA)، پلی اتیل اسید (PLA) و پلیدیوکسانون تشکیل می‌دهند که در آن سوسپانسیون کندروسیت‌ها به صورت معلق در فیبرین قرار گرفته اند.-BioSeed®C باعث شکل گیری غضروف هیالین می‌شود و منجر به بهبود بالینی در عملکرد مفاصل می‌گردد. استفاده از مواد بیولوژیکی دو فاز به شکل مدرن تبدیل شده است. این داربست‌های دوجداره شامل دو ماده مختلف می‌باشد: یک لایه سرامیکی در لایه پایینی که می‌تواند به استخوان subchondral اتصال یابد و یک لایه بالایی که می‌تواند به بخش غضروفی ضایعه osteochondral متصل گردد. ترکیبات مختلف پلیمرهای سرامیکی، مصنوعی و مواد طبیعی مانند کلاژن و هیدروکسی آپاتیت در داربست‌های دوجداره در آزمایشات بالینی مورد بررسی قرار گرفته است.

داربست های نانوساختار

فناوری نانو به عنوان یک ابزار قدرتمند برای تقلید بهتر از ماتریکس خارج سلولی، به کمک مهندسی بافت غضروف آمده است. بافت و اندام‌های طبیعی و سلول‌ها به طور مستقیم با ماتریکس نانوساختار ارتباط دارند. بنابراین خواص biomimetic نانو مواد در رشد سلول و همچنین بازسازی بافت مهم است (۶۹). نانوفیبرها (از جمله نانو تیوب‌ها، نانو فایبرهای الکتروسپون و نانو ذرات اموسیونی) بستر بالقوه‌ای در مقیاس نانو در زمینه مهندسی غضروف ایجاد کرده است که ارتباط نزدیکی با ماتریکس خارج سلولی سه بعدی دارد که منجر به افزایش زنده‌مانی، ارائه بهتر چسبندگی سلول، ادغام شدگی و رشد و تکثیر سلول‌ها، افزایش تعاملات سلولی و مسیرهای پیام رسان سلولی شده است. نانوذرات حاوی مواد آلی است. برای بهتر شبیه سازی ساختار نانو در ECM طبیعی، داربست های ساخته شده از نانوسیم، نانوذرات، نانولوله‌ها و هیدروژل‌ها استفاده می‌شود (۷۰). . همچنین برای غلبه بر محدودیت داربست‌ها از لحاظ ضعیف بودن مقاومت مکانیکی و یا بالا بودن درصد هیدراته در شرایط آزمایشگاهی و *in vivo*، ورود نانوساختارها یک رویکرد مهم به شمار می‌رود (۷۱). افزودن نانو ذرات به هیدروژل باعث شده است که خواص مکانیکی طبیعی برای داربست ایجاد شود. با افزودن ویژگی‌های نانومتری به داربست‌ها، توانایی تحریک تعاملات سلولی را ایجاد و منجر به ترویج بازسازی بافت می‌شوند. تخلخل کنترل شده به وسیله نانو مواد می‌تواند نفوذ سلولی و مهاجرت و همچنین جریان مواد مغذی را در داخل داربست تسهیل کند. مهاجرت سلولی، یکپارچگی بافت را ارتقا می‌بخشد و افزایش چسبندگی سلولی منجر به افزایش تکثیر و تمایز سلولی و درنتیجه تولید بافت طبیعی می‌شود. بنابراین نانو مواد و نانو کامپوزیت‌ها، بافت‌های مهندسی شده‌ای را ارائه می‌دهند که بیشترین تقلید را از بافت طبیعی کرده و به دنبال آن قابلیت ترمیم بیشتری را دارند. برای مثال مطالعات فعلی در هیدروژل منجر به توسعه هیدروژل های نانوکامپوزیت (NCH) شده است (۷۲). هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی پلیمری حاوی چندین گروه پلیمری مصنوعی هستند تا ترکیب زیست سازگاری بهبود یافته و خواص فیزیکی و شیمیایی را که برای سیتو سازگاری شدید برای رشد، چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های استئوبلاست لازم هست را توسعه بخشد (۷۳، ۷۴). نانوکامپوزیت‌ها به ماده‌ای اطلاق می‌شود که از دو یا چند جزء در مقیاس

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

نـانومتری (۱-۱۰۰ نـانومتر) تشـکیل شـده انـد. اخیـراً استفاده از نانوذرات غیرآلی درزمینـه پلیمـری و تولیـد نانوکامپوزیت پلیمری به عنوان روشـی مـؤثر در جهـت بهبود خواص ساختاری و فیزیکی پلیمرها مـورد توجـه قرار گرفته است. داربست‌های نانو کامپوزیت نسـبت بـه داربست‌های بدون فاکتور نـانو خیلـی نزدیـک و مشـابه خواص غضروف طبیعی است و تعاملات بـین سـلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

یکی دیگر از مزیت‌های نـانو دارسـت‌هـا مربـوط بـه اسـتفاده همزمـان از فاکتورهـای رشـد در داربسـت می‌باشد. فاکتورهای رشد، نیمه عمـر کوتـاه دارنـد، بـه صورت موضعی عمل می‌کنند و در مدت زمان کوتـاه از طریق ECM از بین می‌روند. معمولاً فاکتورهای رشد، به صورت آنزیمی یا شیمیایی تخریـب مـی‌شـوند و یـا در شرایط فیزیولوژیکی در یک دوره زمانی بسـیار محـدود عمل می‌کنند. از این رو یکـی از روش‌هـای مهـم بـرای غلبـه بـر مشـکل عملکـرد فاکتورهـای رشـد، پیوسـتن سیسـتم انتقـال میکـرو ذرات یـا نـانوذرات بـه کمـک هیدروژل‌هـا اسـت (۷۵). آزادسـازی یـا انتقـال فـاکتور زیستی به محل مورد نظـر، حفاظـت از عوامـل زیسـت فعال، کاهش عوارض جانبی و توانایی آزادسازی موضعی عوامل زیست فعال برای داربست‌های هیـدروژلی بسـیار مفیـد اسـت.(۷۶). Sung Mook Lim و همکـاران، از محلول آلژینات همراه با فاکتور رشد BMP7 و نانوذرات پیچیده پلی یون حاوی (TGF-b2) برای تمایز MSC ها به بافت غضروف استفاده نمودند در این مطالعه سیستم نانوذرات/هیدروژل، فاکتور رشد دوگانه (BMP-7/TGF-b2) را به روش کنترل شده منتشر کرد. فاکتور BMP-7 با سرعت بیشتر (حدود ۸۰٪) و انتشار تدریجی بـرای TGF-b2(انتشار ۳۰٪) در پایان دوره انکوباسیون (۲۱ روز) اتفاق افتاد. هر فاکتور رشد آزاد شـده از هیـدروژل (بدون نـانوذرات) بسـیار کنـدتر از سیسـتم نـانوذرات / هیدروژل بود. این به دلیل تجمع بین فاکتورهای رشـد در طول مرحله تولید هیدروژل است (۵۶).

نانو فیبرها به دلیل مورفولوژی که دارنـد (قطـر بـین ۵۰-۵۰۰ نانومتر) قادر به تحریک الیاف کلاژن طبیعـی بوده و به عنوان مناسب ترین داربست های بیومتریـالی مطرح شده است. نانوفیبرهای الکتروسپیون بـا تخلخـل بالا و متغیر بودن اندازه منافذ و افزایش نسبت سطح به حجم جهت اسـتفاده در انتقـال دارو و مهندسـی بافـت ابزاری نوید دهنده می‌باشند.

کلاس دیگر از نانومواد سیلیکات مصـنوعی اسـت کـه دارای خواصـی ماننـد درجـه بـالایی از انجمـاد، قـدرت عملکرد بالا و با توجه بـه بـالا بـودن نسـبت سـطح بـه حجم، برقراری ارتباط با عوامل بیولوژیکی را به شیوه ای متفاوت دارا می‌باشد (۷۷). افزودن نـانوذرات سـیلیکات بسیار خرد شده بـه زنجیـره‌هـای PEG بـه طـور قابـل توجهی رفتار رئولوژیکی پیش مـاده تزریقـی را افـزایش می‌دهد. آن‌ها می‌توانند قبل از اینکه سلول‌ها شروع بـه ساخت ECM کارامد کنند به داربست‌هایی منجر شـوند تا بارهای طبیعی و تنش‌های غضروف (کلاژن نـوعII) را تحمل کنند، نانوفیبرهای سیلیکا مزوپور به علت خواص آن‌ها، مانند انیزوتروپیک (anisotropy)، قطر حدود ۵۰ نانومتر، مزوزوپسی آن‌ها (mesoporosity)، حجم منافذ و سـطح خـاص، مـی توانـد بـه عنـوان مخـزن بـرای مولکول‌های زیست فعال (رشد سـلول و عوامـل تمـایز) استفاده شود (۷۷).

کیتـین و کیتـوزان بـه علـت ویژگـی‌شـان، از جملـه سازگاری بالا با باکتری ، فعالیـت ضـد بـاکتری، تجزیـه پذیری بیولوژیک، غیرقابل تجزیه و جذب بالا، مواد عالی برای مهندسی بافت به شمار می‌روند (۷۸).

هر دو نوع نانو ذرات فلزی و سرامیکی مـی‌تواننـد در ترکیب بـا داربسـت هـای پلیمـری در مهندسـی بافـت غضروف استفاده شوند. یکی دیگر از نانو مـواد اسـتفاده شده در مهندسی بافت نانوتیوب کربنی است. مشـابه بـا نـانوذرات، نـانوتیوب هـای کربنـی خـواص مکـانیکی و الکتریکی یک ماده را تغییر می‌دهد و همچمـین رفتـار سلولی را با افزایش سطح درون داربست، آن را نسبت به پیوستگی سلولی بـالاتر مـی‌بـرد. نـانوذرات دی اکسـید تیتانیوم (TiO_2) در مواد زیست پزشکی به عنـوان یـک ماده چند منظوره جذاب توجـه بیشـتری دارنـد. TiO_2 NP در طیف گسترده ای از برنامه های کاربردی ماننـد خاصیت ضد بـاکتری، فوتوکاتالیسـت، لـوازم آرایشـی و پزشکی استفاده می شود (۷۹، ۸۰). نانوذرات TiO_2 NS به طور گسترده‌ای جذب پروتئین، چسـبندگی و تکثیـر سلولی را افزایش می دهد کـه بـه طـور مطلـوب بـرای استفاده از بافت و ارتوپدی کاربرد دارد (۸۱). نـانو ذرات TiO_2 برای استفاده از غضـروف هـای مفصـلی از سـطح

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

خوب و کاهش اندازه ذرات به نانومواد جذاب هستند که باعث بهبود عملکرد زیستی، رفتارهای فیزیکی و شیمیایی آنها می شود (۸۲). Wang و همکارانش در سال ۲۰۱۸ با استفاده از روش سل ژل، TiO2 چوب مانند را در نانوکامپوزیت‌های دو پلیمری PVA / PVP جایگیری نمودند و تصاویر میکروسکوپی توزیع یکنواخت ذرات (TiO2ساختار ذرات چوب مانند) را در ماتریکس پلیمری با مورفولوژی متخلخل تایید نمود. مطالعات زیست سازگاری نشان داد در داربست نانوذرات TiO2-PVA/PVP اتصال سریع استئوبلاست با سلول HOS (MG-63) ایجاد می‌شود و به طور موثر توانایی ضد باکتری را در برابر پاتوژن های باکتری E. Coli و S. aureus افزایش می‌دهد (۸۳). این نوع مواد کامپوزیتی غیر آلی زیست سازگار می‌توانند به عنوان جایگزین مناسب و امیدوار کننده برای برنامه های مهندسی بافت غضروف استفاده شود.

در مثال دیگر پلیمر پلی HIPE (PHP) به ویژه برای ساخت یک ساختار بسیار متخلخل (۸۵٪) با اندازه منافذ اولیه در محدوده ۱۷۰-۵۰ میکرومتر طراحی شده است. این محدوده اندازه ذرات برای تقویت غضروف طبیعی نشان داده شده است. در این نوع داربست نانوساختاری تجمع کلاژن نوع II توسط ایمونوهیستوشیمی تشخیص داده شد و ژن های خاص کندروژنی با نسبت بالای بیان کلاژن نوع II نشان دهنده توان بالقوه ای از این مواد برای استفاده بیشتر در برنامه های مهندسی بافت غضروف است (۸۴). Yang و همکارانش هیدروژل‌های سلولی را به عنوان یک امکان جدید برای سلول درمانی معرفی کرده اند. ساختار هیبریدی سلول-هیدروژل برای ترویج بازسازی بافت‌های استئوکندرال/ غضروف مورد بررسی قرار گرفت. سلول‌های بنیادی با ظرفیت تمایزی کندروژنیک و استئوژنیک در هنگام ترکیب با ترکیبات هیدروژلی بسیار امیدوار کننده‌تر مورد استفاده قرار گرفتند (۸۵). علاوه بر این، چندین محقق دیگر هیدروژل‌های مختلف را به عنوان ماده مطلوب برای بهبود فعالیت استئوژنیک مورد مطالعه قرار دادند. فن آوری‌های پیشرفته، مانند چاپ دو بعدی- سه بعدی(۸۶) و Electrospinning (۸۷)، روند تکامل یافته‌ای در این زمینه نیز هستند. به عنوان مثال، ترکیبی از کلاژن آلژینات چاپ زیستی سه بعدی و قدرت مکانیکی مطلوب و عملکرد بیولوژیکی برای مهندسی بافت غضروف اثبات شده است(۸۸). استفاده از نانو فیبرهای ژلاتین (۸۹)، نانو فیبرهای کیتوزان همراه با نانوذرات کیتوزان، بارگذاری شده با فاکتور رشد مولکولی N1 (Nellike molecule-1) (۹۰) ، نانوکامپوزیت های ژلاتین-تیروزین اصلاح شده (۹۱)، کیتوزان/ گرافن اکسید و نانوکامپوزیت های پلیمری نیز تأثیر مثبتی را بر روی بازسازی بافت غضروفی (۹۲) نشان داده است.

نتیجه‌گیری

امروزه هدف اصلی استفاده از داربست‌های مهندسی بافت، بازسازی مجدد بافت‌های بدن است که به دلیل بیماری ناهنجاری مادرزادی، تروما یا کهولت سن آسیب دیده اند. هر بافت ویژگی های زیستی، فیزیکی و مکانیکی خاص خود را دارد و بدین منظور هرداربست بر اساس خواص بافت هدف وکاربرد نهایی طراحی می‌شود. انتخاب نوع و جنس داربست تمرین بخش طراحی داربست است به طوری که درنهایت جایگزین بافت آسیب دیده می‌گردد و انتظار می‌رود در همان سطح به فعالیت زیستی طبیعی خود ادامه دهد . علم نانو مواد روش‌های جدیدی برای بهبود و تقویت مهندسی بافت در راستای ترمیم و بازسازی بافت غضروف ارائه کرده است. کنترل تخلخل نانو مقیاس وزبری و سختی سطح داربست می‌تواند درشروع فعالیت سلولی مرتبط با بازسازی غضروف تاثیر بگذارد.

References

1. Mooney DJ, Mikos AG. Growing new organs. Sci Am 1999; 280:60-65.
2. Akmal M, Singh A, Anand A, Kesani A, Aslam N, Goodship A, et al. The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes. J Bone Joint Surg Br 2005; 87:1143-1149.
3. Alhadlaq A, Elisseeff JH, Hong L, Williams CG, Caplan AI, Sharma B, et al. Adult stem cell driven genesis of human-shaped articular condyle. Ann Biomed Eng 2004; 32:911-923.
4. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle .J Bone Joint Surg Am 2005; 87:936-944.
5. Concaro S, Gustavson F, Gatenholm P. Bioreactors for tissue engineering of cartilage. Adv

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

Biochem Eng Biotechnol 2009; 112:125-143.

6. Isogai N, Kusuhara H, Ikada Y, Ohtani H, Jacquet R, Hillyer J, et al. Comparison of different chondrocytes for use in tissue engineering of cartilage model structures. Tissue Eng 2006; 12:691-703.

7. Bomer N, den Hollander W, Suchiman H, Houtman E, Slieker R, Heijmans B, et al. Neo-cartilage engineered from primary chondrocytes is epigenetically similar to autologous cartilage, in contrast to using mesenchymal stem cells. Osteoarthritis and cartilage 2016; 24:1423-1430.

8. Qomi RT, Sheykhhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: a review. World journal of stem cells 2017; 9:107.

9. Sheykhhasan M, Ghiasi MS. Advances in adipose-derived stem cells and cartilage regeneration. Tehran University Medical Journal TUMS Publications 2018; 76:295-303.

10. Sheykhhasan M, Ghiasi M. Evaluation of the Production Methods of Induced Pluripotent Stem Cells: A Short Review. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences 2016; 15:355-376.

11. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131:861-872.

12. Craft AM, Rockel JS, Nartiss Y, Kandel RA, Alman BA, Keller GM. Generation of articular chondrocytes from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol 2015; 33:638-645.

13. Ren K, He C, Xiao C, Li G, Chen X. Injectable glycopolypeptide hydrogels as biomimetic scaffolds for cartilage tissue engineering. Biomaterials 2015; 51:238-249.

14. Gong Y, Wang C, Lai RC, Su K, Zhang F, Wang D-a. An improved injectable polysaccharide hydrogel: modified gellan gum for long-term cartilage regeneration in vitro. Journal of Materials Chemistry 2009; 19:1968-1977.

15. Bidarra SJ, Barrias CC, Granja PL. Injectable alginate hydrogels for cell delivery in tissue engineering. Acta biomaterialia 2014; 10:1646-1662.

16. Liu M, Zeng X, Ma C, Yi H, Ali Z, Mou X, et al. Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. Bone research 2017; 5:17014.

17. Shen Z-S, Cui X, Hou R-X, Li Q, Deng H-X, Fu J. Tough biodegradable chitosan–gelatin hydrogels via in situ precipitation for potential cartilage tissue engineering. RSC Advances 2015; 5:55640-55647.

18. Naderi-Meshkin H, Andreas K, Matin MM, Sittinger M, Bidkhori HR, Ahmadiankia N, et al. Chitosan-based injectable hydrogel as a promising in situ forming scaffold for cartilage tissue engineering. Cell biology international 2014; 38:72-84.

19. Moreira CD, Carvalho SM, Mansur HS, Pereira MM. Thermogelling chitosan–collagen–bioactive glass nanoparticle hybrids as potential injectable systems for tissue engineering. Materials Science and Engineering: C 2016; 58:1207-1216.

20. Kamoun EA. N-succinyl chitosan–dialdehyde starch hybrid hydrogels for biomedical applications. Journal of Advanced research 2016; 7:69-77.

21. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. Am J Sports Med 2009; 37:33-41.

22. Kontturi L-S, Järvinen E, Muhonen V, Collin EC, Pandit AS, Kiviranta I, et al. An injectable, in situ forming type II collagen/hyaluronic acid hydrogel vehicle for chondrocyte delivery in cartilage tissue engineering. Drug delivery and translational research 2014; 4:149-158.

23. Oh BH, Bismarck A, Chan-Park MB. Injectable, Interconnected, High-Porosity Macroporous Biocompatible Gelatin Scaffolds Made by Surfactant-Free Emulsion Templating. Macromolecular rapid communications 2015; 36:364-372.

24. Geng X, Mo X, Fan L, Yin A, Fang J. Hierarchically designed injectable hydrogel from oxidized dextran, amino gelatin and 4-arm poly (ethylene glycol)-acrylate for tissue engineering application. Journal of Materials Chemistry 2012; 22:25130-25139.

25. Yu F, Cao X, Li Y, Zeng L, Yuan B, Chen X. Correction: An injectable hyaluronic acid/PEG hydrogel for cartilage tissue engineering formed by integrating enzymatic crosslinking and Diels–Alder “click chemistry”. Polymer Chemistry 2018; 9:3959-3960.

26. Eyre D. Collagen of articular cartilage. Arthritis Res 2002; 4:30-35.

27. Eyre DR, Weis MA, Wu JJ. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? Eur Cell Mater 2006; 12:57-63.

28. Ko CS, Huang JP, Huang CW, Chu IM. Type II collagen-chondroitin sulfate-hyaluronan scaffold cross-linked by genipin for cartilage tissue engineering. J Biosci Bioeng 2009; 107:177-182.

29. Wang DA, Varghese S, Sharma B, Strehin I, Fermanian S, Gorham J, et al. Multifunctional chondroitin sulphate for cartilage tissue-biomaterial integration. Nat Mater 2007; 6:385-392.

30. Frenkel SR, Di Cesare PE. Scaffolds for articular cartilage repair. Ann Biomed Eng 2004; 32:26-34.

31. Rhee S, Puetzer JL, Mason BN, Reinhart-King CA, Bonassar LJ. 3D bioprinting of spatially heterogeneous collagen constructs for cartilage tissue engineering. ACS Biomaterials Science & Engineering 2016; 2:1800-1805.

32. Cherubino P, Grassi FA, Bulgheroni P, Ronga

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

M. Autologous chondrocyte implantation using a bilayer collagen membrane: a preliminary report. J Orthop Surg (Hong Kong) 2003; 11:10-15.

33. Gigante A, Enea D, Greco F, Bait C, Denti M, Schonhuber H, et al. Distal realignment and patellar autologous chondrocyte implantation: mid-term results in a selected population. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009; 17:2-10.

34. Ochi M, Uchio Y, Kawasaki K, Wakitani S, Iwasa J. Transplantation of cartilage-like tissue made by tissue engineering in the treatment of cartilage defects of the knee. J Bone Joint Surg Br 2002; 84:571-578.

35. Funayama A, Niki Y, Matsumoto H, Maeno S, Yatabe T, Morioka H, et al. Repair of full-thickness articular cartilage defects using injectable type II collagen gel embedded with cultured chondrocytes in a rabbit model. Journal of Orthopaedic Science 2008; 13:225-232.

36. Liao J, Qu Y, Chu B, Zhang X, Qian Z. Biodegradable CSMA/PECA/Graphene Porous Hybrid Scaffold for Cartilage Tissue Engineering. Sci Rep 2015; 5:9879.

37. Chen F, Yu S, Liu B, Ni Y, Yu C, Su Y, et al. An Injectable Enzymatically Crosslinked Carboxymethylated Pullulan/Chondroitin Sulfate Hydrogel for Cartilage Tissue Engineering. Sci Rep 2016; 6:20014.

38. Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M. The manangement of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results. Int J Immunopathol Pharmacol 2011; 24:149-152.

39. Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M. Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012; 20:2109-2115.

40. Gille J, Behrens P, Volpi P, De Girolamo L, Reiss E, Zoch W, et al. Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2013; 133:87-93.

41. Yuan L, Li B, Yang J, Ni Y, Teng Y, Guo L, et al. Effects of composition and mechanical property of injectable collagen I/II composite hydrogels on chondrocyte behaviors. Tissue Engineering Part A 2016; 22:899-906.

42. Kim IL, Mauck RL, Burdick JA. Hydrogel design for cartilage tissue engineering: a case study with hyaluronic acid. Biomaterials 2011; 32:8771-8782.

43. Kujawa MJ, Caplan AI. Hyaluronic acid bonded to cell-culture surfaces stimulates chondrogenesis in stage 24 limb mesenchyme cell cultures. Dev Biol 1986; 114:504-518.

44. Strehin I, Nahas Z, Arora K, Nguyen T, Elisseeff J. A versatile pH sensitive chondroitin sulfate-PEG tissue adhesive and hydrogel. Biomaterials 2010; 31:2788-2797.

45. Fan H, Hu Y, Li X, Lu R, Bai J, Wang J. [Experimental study on gelatin-chondroitin sulfate-sodium hyaluronate tri-copolymer as novel scaffolds for cartilage tissue engineering]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2005; 19:473-477.

46. Nehrer S, Domayer S, Dorotka R, Schatz K, Bindreiter U, Kotz R. Three-year clinical outcome after chondrocyte transplantation using a hyaluronan matrix for cartilage repair. Eur J Radiol 2006; 57:3-8.

47. Ferruzzi A, Buda R, Faldini C, Vannini F, Di Caprio F, Luciani D, et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee joint: open compared with arthroscopic technique. Comparison at a minimum follow-up of five years. J Bone Joint Surg Am 2008; 90 Suppl 4:90-101.

48. Gobbi A, Kon E, Berruto M, Filardo G, Delcogliano M, Boldrini L, et al. Patellofemoral full-thickness chondral defects treated with second-generation autologous chondrocyte implantation: results at 5 years' follow-up. Am J Sports Med 2009; 37:1083-1092.

49. Clar H, Pascher A, Kastner N, Gruber G, Robl T, Windhager R. Matrix-assisted autologous chondrocyte implantation into a 14cm(2) cartilage defect, caused by steroid-induced osteonecrosis. Knee 2010; 17:255-257.

50. Kon E, Di Martino A, Filardo G, Tetta C, Busacca M, Iacono F, et al. Second-generation autologous chondrocyte transplantation: MRI findings and clinical correlations at a minimum 5-year follow-up. Eur J Radiol 2011; .۷۹:۳۸۲-۳۸۸

51. Kon E, Filardo G, Berruto M, Benazzo F, Zanon G, Della Villa S, et al. Articular cartilage treatment in high-level male soccer players: a prospective comparative study of arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation versus microfracture. Am J Sports Med 2011; 39:2549-2557.

52. Kon E, Filardo G, Condello V, Collarile M, Di Martino A, Zorzi C, et al. Second-generation autologous chondrocyte implantation: results in patients older than 40 years. Am J Sports Med 2011; 39:16.۶۸-۱۶۷۵

53. Filardo G, Kon E, Berruto M, Di Martino A, Patella S, Marcheggiani Muccioli GM, et al. Arthroscopic second generation autologous chondrocytes implantation associated with bone grafting for the treatment of knee osteochondritis dissecans: Results at 6 years. Knee 2012; 19:658-663.

54. Brix MO, Stelzeneder D, Chiari C, Koller U, Nehrer S, Dorotka R, et al. Treatment of Full-Thickness Chondral Defects With Hyalograft C in the Knee: Long-term Results. Am J Sports Med 2014; 42:1426-1432.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

55. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. Biomaterials 1999; 20:45-53.

56. Alsberg E, Anderson KW, Albeiruti A, Franceschi RT, Mooney DJ. Cell-interactive alginate hydrogels for bone tissue engineering. J Dent Res 2001; 80:2025-2029.

57. Sultzbaugh K, Speaker T. A method to attach lectins to the surface of spermine alginate microcapsules based on the avidin biotin interaction. Journal of microencapsulation 1996; 13:363-376.

58. Gerard C, Catuogno C, Amargier-Huin C, Grossin L, Hubert P, Gillet P, et al. The effect of alginate, hyaluronate and hyaluronate derivatives biomaterials on synthesis of non-articular chondrocyte extracellular matrix. J Mater Sci Mater Med 2005; 16:541-551.

59. Sheykhhasan M, Qomi RT, Kalhor N, Mehdizadeh M, Ghiasi M. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. Indian journal of orthopaedics 2015.49:561.

60. Ghiasi M, Kalhor N, Tabatabaei Qomi R, Sheykhhasan M. The effects of synthetic and natural scaffolds on viability and proliferation of adipose-derived stem cells. Frontiers in Life Science 2016; 9:32-43.

61. Sheykhhasan M, Ghiasi M, Pak HB. The assessment of natural scaffolds ability in chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL 2016; 11:11-16.

62. Li H, Hu C, Yu H, Chen C. Chitosan composite scaffolds for articular cartilage defect repair: a review. RSC Advances 2018; 8:3736-3749.

63. Chenite A, Chaput C, Wang D, Combes C, Buschmann MD, Hoemann CD, et al. Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels in situ. Biomaterials 2000; 21:2155-2161.

64. Gille J, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Reiss E, Zoch W, et al. Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. Arch Orthop Trauma Surg 2013; 133:87-93.

65. Pascarella A, Ciatti R, Pascarella F, Latte C, Di Salvatore MG, Liguori L, et al. Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 2010; 18:509-513.

66. Wang T, Lai JH, Yang F. Effects of Hydrogel Stiffness and Extracellular Compositions on Modulating Cartilage Regeneration by Mixed Populations of Stem Cells and Chondrocytes In Vivo. Tissue Eng Part A 2016; 22:1348-1356.

67. Drury JL, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. Biomaterials 2003; 24:4337-4351.

68. Sol P, Martins A, Reis R, Neves N. Advanced polymer composites and structures for bone and cartilage tissue engineering. Nanocomposites for Musculoskeletal Tissue Regeneration: Elsevier; 2 .۰۱۶p. 123-142.

69. Zhang L, Webster TJ. Nanotechnology and nanomaterials: promises for improved tissue regeneration. Nano today 2009; 4:66-80.

70. Li X, Wang L, Fan Y, Feng Q, Cui FZ, Watari F. Nanostructured scaffolds for bone tissue engineering. Journal of Biomedical Materials Research Part A 2013; 101:2424-2435.

71. Madry H, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Johnstone B, Cucchiarini M. Transforming growth factor beta-releasing scaffolds for cartilage tissue engineering. Tissue Engineering Part B: Reviews 2013;106:120-25.

72. Biondi M, Borzacchiello A, Mayol L, Ambrosio L. Nanoparticle-Integrated Hydrogels as Multifunctional Composite Materials for Biomedical Applications. Gels 2015; 1:162-178.

73. Gaharwar AK, Peppas NA, Khademhosseini A. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. Biotechnol Bioeng 2014; 111:441-453.

74. Eslahi N, Abdorahim M, Simchi A. Smart Polymeric Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering: A Review on the Chemistry and Biological Functions. Biomacromolecules 2016; 17:3441-3463.

75. Toh WS, Loh XJ. Advances in hydrogel delivery systems for tissue regeneration. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2014; 45:690-697.

76. Asghari F, Samiei M, Adibkia K, Akbarzadeh A, Davaran S. Biodegradable and biocompatible polymers for tissue engineering application: a review. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2017; 45:185-192.

77. Carrow JK, Gaharwar AK. Bioinspired polymeric nanocomposites for regenerative medicine. Macromolecular Chemistry and Physics 2015; 216:248-264.

78. Shabestari Khiabani S, Farshbaf M , Akbarzadeh A, Davaran S. Magnetic nanoparticles: preparation methods, applications in cancer diagnosis and cancer therapy. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2017; 45:6-17.

79. Wu S, Weng Z, Liu X, Yeung K, Chu PK. Functionalized TiO2 based nanomaterials for biomedical applications. Advanced functional materials 2014; 24:5464-5481.

80. Lu PJ, Huang SC, Chen YP, Chiueh LC, Shih DYC. Analysis of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in cosmetics. journal of food and drug analysis 2015; 23:587-594.

81. Salarian M, Xu WZ, Wang Z, Sham TK, Charpentier PA. Hydroxyapatite-TiO(2)-based

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from rjms.iums.ac.ir at 10:35 IRST on Wednesday February 19th 2020

nanocomposites synthesized in supercritical CO(2) for bone tissue engineering: physical and mechanical properties. ACS Appl Mater Interfaces 2014; 6:16918-16931.

82. Jayakumar R, Ramachandran R, Divyarani VV, Chennazhi KP, Tamura H, Nair SV. Fabrication of chitin-chitosan/nano TiO2-composite scaffolds for tissue engineering applications. Int J Biol Macromol 2011; 48:336-344.

83. Cao L, Wu X, Wang Q, Wang J. Biocompatible nanocomposite of TiO2 incorporated bi-polymer for articular cartilage tissue regeneration: A facile material. J Photochem Photobiol B 2018; 178:440-446.

84. Naranda J, Susec M, Maver U, Gradisnik L, Gorenjak M, Vukasovic A, et al. Polyester type polyHIPE scaffolds with an interconnected porous structure for cartilage regeneration. Sci Rep 2016; 6:28695.

85. Yang J, Zhang YS, Yue K, Khademhosseini A. Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering. Acta biomaterialia 2017; 57:1-25.

86. Vyas C, Poologasundarampillai G, Hoyland J, Bartolo P. 3D printing of biocomposites for osteochondral tissue engineering. Biomedical Composites (Second Edition): Elsevier; 2017. p. 261-302.

87. Rana D, Ratheesh G, Ramakrishna S, Ramalingam M. Nanofiber composites in cartilage tissue engineering. Nanofiber Composites for Biomedical Applications: Elsevier; 2017. p. 325-344.

88. Yang X, Lu Z, Wu H, Li W, Zheng L, Zhao J. Collagen-alginate as bioink for three-dimensional (3D) cell printing based cartilage tissue engineering. Materials Science and Engineering: C 2018; 83:195-201.

89. Aliakbarshirazi S, Talebian A. Electrospun gelatin nanofibrous scaffolds for cartilage tissue engineering. Materials Today: Proceedings 2017; 4:7059-7064.

90. Wang C, Hou W, Guo X, Li J, Hu T, Qiu M, et al. Two-phase electrospinning to incorporate growth factors loaded chitosan nanoparticles into electrospun fibrous scaffolds for bioactivity retention and cartilage regeneration. Materials Science and Engineering: C 2017; 79:507-515.

91. Agheb M, Dinari M, Rafienia M, Salehi H. Novel electrospun nanofibers of modified gelatin-tyrosine in cartilage tissue engineering. Materials Science and Engineering: C 2017; 71:240-251.

92. Cao L, Zhang F, Wang Q, Wu X. Fabrication of chitosan/graphene oxide polymer nanofiber and its biocompatibility for cartilage tissue engineering. Materials Science and Engineering: C 2017; 79:697-701.

www.SID.ir