

کاربردهای نانو مواد زیستی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

بهناز بخشنده^{۱*}، محیا صادقی^۲، سید بهنام عبدالهی برائی^۳، محمدرضا مهربابی^۴، فاطمه سادات اسدی^۵

۱- گروه بیوفناوری، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- گروه مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، تهران، ایران

۳- گروه علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۴- گروه میکروبیولوژی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۵- دانشکده علوم زیستی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران

چکیده

مهندسی بافت با گردهم آوردن زمینه‌های متفاوتی از جمله فیزیک، نانوفناوری، زیست‌شناسی مولکولی و تکوین از سویی، سعی در ارائه درک کامل‌تر و بهتری از فرایندهای سلولی داشته و از سویی دیگر به بهبود روش‌های مهندسی و تولید بافت‌های جایگزین برای مصارف پزشکی می‌پردازد. در این میان نانوتکنولوژی باعث بروز پیشرفت‌های چشمگیری در ایجاد مواد جدید با کاربرد در زمینه‌های زیست‌پزشکی شده است. نانومواد با هدف تسهیل در ایجاد ساختارهای مهندسی بافت دارای این قابلیت هستند که به گونه‌ای طراحی شوند تا کمترین پاسخ التهابی در بدن میزبان ایجاد شود. بنابراین، آگاهی از تاثیر این ویژگی‌ها بر رفتار سلول، هم در تحقیقات اولیه سلولی و هم در حوزه‌های مرتبط با کاربرد، مانند مهندسی بافت و فن‌آوری‌های مبتنی بر سلول، ضروری است. نانومواد زیستی با نسبت سطح به حجم بالا، کمک شایانی به توانایی جذب سطحی و فعالیت شیمیایی کرده که نهایتاً افزایش عملکردهای سلولی به ارمغان آورده می‌شود. همچنین، نانومواد زیستی در مقایسه با زیست‌مواد معمولی سنتی، دارای پتانسیل بالایی از اثربخشی بارگذاری داروها و نوکلئیک اسیدها و یا دیگر فاکتورهای بیولوژیکی به منظور تسریع در ترمیم و بازسازی بافت می‌باشند. در این مقاله مروری به کاربردهای نانومواد زیستی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی پرداخته شده و نقش این مواد به عنوان افزودنی در داربست‌های مهندسی بافت و نیز فاکتورهای القائی در محیط کشت مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: نانومواد زیستی، مهندسی بافت، پزشکی بازساختی، نانوفناوری، داربست

b.bakhshandeh@ut.ac.ir

۱- مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

محدودیت‌های بسیار در زمینه پیوند اعضا، سبب جلب توجه گسترده به سمت مهندسی بافت و پزشکی بازساختی شده است [۱، ۲]. واژه "مهندسی بافت" که نخستین بار در سال ۱۹۸۷ مورد استفاده قرار گرفت، از علوم متفاوتی از جمله زیست‌شناسی، علم مواد، علوم پزشکی و سایر علوم مهندسی برای دستیابی به محصولی کارآمد بهره می‌برد [۳]. مهندسی بافت سعی در ارائه درک کامل‌تر و بهتری از فرایندهای سلولی داشته و به بهبود روش‌های مهندسی و تولید بافت‌های جایگزین برای مصارف پزشکی می‌پردازد. مهندسی بافت و پزشکی بازساختی از جمله رویکردهای برجسته زمینه پزشکی مورد توجه در قرن ۲۱

هستند [۳، ۴]. رسالت اصلی مهندسی بافت، ایجاد ساختارهای مهندسی شده برای ترمیم و یا جایگزینی اعضای آسیب دیده در بدن بیماران است. شایان ذکر است که سلول، داربست و فاکتورهای رشد سه جزء اصلی در مهندسی بافت هستند. تامین منبع کافی و مناسب از سلول به عنوان یک نکته حائز اهمیت در این زمینه در نظر گرفته می‌شود. امروزه استفاده از منابع سلولی متنوعی در مهندسی بافت بسیار مورد توجه قرار گرفته است؛ بعنوان مثال سلول‌های بنیادی مزانشیمال و جنینی به منظور حل چالش‌های درمانی در مهندسی بافت مورد توجه و بررسی قرار گرفته‌اند [۵، ۶]. در ضلع دیگر مهندسی بافت داربست‌ها قرار دارند که مواد بکار گرفته در آن‌ها به صورت-

سرمایه‌گذاری دولت و حمایت مالی از شرکت‌های دانش‌بنیان وجود دارد و همچنین، به تازگی سند ملی علوم و فناوری سلول‌های بنیادی توسط ریاست‌جمهوری ایران و شورای عالی انقلاب فرهنگی برای اجرا ابلاغ شده است که موقعیت بسیار مناسبی برای انتقال محصول از آزمایشگاه به بازار فراهم آورده می‌شود، اگرچه در رسیدن به این هدف نقش مهم سرمایه‌گذاران خصوصی نباید نادیده گرفته شود. به طور کلی بررسی نیازهای جامعه و منابع در دسترس در سطح هر منطقه و اولویت در تامین نیازهای ملی سبب ترغیب بیشتر سرمایه‌گذاران و استفاده بیشتر از روش‌های مهندسی بافت و پزشکی بازساختی در ایران خواهد بود [۱۲].

جدول ۱: معرفی برخی از شرکت‌های دانش‌بنیان داخلی و محصولات تولیدی آن‌ها

نام	تاسیس	زمینه فعالیت	محصولات	آدرس وبسایت
فن اوری بن یاخته	۱۳۸۳	تولید محصولات کاربردی در درمان بیماری‌ها و بازسازی بافت‌های آسیب دیده	کیت‌های تشخیص مولکولی، کیت شناسایی miRNAها در نمونه‌های زیستی، استخوان، غضروف و پوست مصنوعی	http://bonbiotech.ir
کیتو تک	۱۳۸۴	تولید محصولات ترمیم زخم، بندآورنده‌های خونریزی و محلول‌های ضد عفونی کننده برپایه نانونقره	بندآورنده خونریزی (از جمله کیتو هم، بون هم، هموفوم، کیتوسل) محصولات ترمیم‌کننده زخم (از جمله ژل کیتوهیل، ژل دبرید، پانسمان فوم کیتوهیل، کیتو اسکار)	https://chitotech.com
بن یاخته های رویان	۱۳۸۴	ذخیره سازی سلول‌های بنیادی خون بندناف	محصولات پرده آمنیوتیک (آمی کر، آکیورژ سی، آکیورژ ال، آسلولار)	https://www.rsct.ir
سینا سل	۱۳۸۶	سلول درمانی، تولید پانسمان بیولوژیک و عصاره جفت انسانی	پانسمان آمنیون (Amnio Disk), Cell-Amniosin, (Amniosin) پانسمان بیولوژیک (Sinaderm) سلول بنیادی (StemSin)	https://www.sinacellco.com
سلول بافت زیست (سبز)	۱۳۸۷	تولید محصولات پزشکی بازساختی	پانسمان بیولوژیک (SABZ Dress) ایمپلنت (SABZ) و محصولات سلولی (Bone)	http://www.sabzbiomedicals.com
بافت و ژن پاسارگاد	۱۳۸۹	خدمات پژوهشی و تولیدی در زمینه مهندسی بافت، سلولی پزشکی، مولکولی، ژنتیک و علوم اعصاب	ایجاد انواع مدل‌های حیوانی، تولید نانو ذرات، رنگ‌های پاتولوژی، عصاره گیاهی، محیط‌های کشت تمایزی و پروتئین‌های نو ترکیب	https://histogene.ir
دارو درمان برنا	۱۳۸۹	فراورده‌های مهندسی بافت، تولید دارو، محصولات	فاکتورهای رشد EGF, FGF1 KGF	http://bornabiopharma.com

های طبیعی و مصنوعی دسته‌بندی می‌شوند. در مطالعاتی از نانومواد نیز در ساختار داربست‌ها استفاده شده است. نانومواد با هدف تسهیل در ایجاد ساختارهای مهندسی بافت، توانایی طراحی با کمترین پاسخ التهابی در بدن میزبان وجود دارد [۷]. از اهداف مهم در مهندسی بافت، بازگرداندن عملکردهای اساسی از جمله عملکردهای ساختاری، ترشحی و پوششی در اعضای آسیب دیده بدن است و پزشکی بازساختی با روش‌هایی مانند سلول درمانی، ژن درمانی و روش‌های مربوط به تعدیل سیستم ایمنی بدن، به همراه مهندسی بافت برای نیل به این مقصود هم‌گام شده‌اند [۳، ۴]. روش‌های زیر برای تولید محصولات مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند: ۱- ترکیب سلول و داربست به گونه‌ای که پس از ساخت داربست، سلول‌ها به درون آن وارد شده و کمپلکس سلول- داربست ایجاد می‌شود، ۲- داربست حاوی عوامل القایی و بدون سلول [۱، ۸]. اولین مطالعات در مهندسی بافت در زمینه بافت پوست صورت گرفت و محصولات موفق نیز برای کاربردهای بالینی تجاری سازی شد. یکی از این محصولات که برای درمان آسیب‌های سوختگی شدید در بیماران مورد استفاده قرار گرفت توسط دکتر گرین و همکارانش تجاری سازی شد. در این محصول تحت نام تجاری "اپی سل"، از کراتینوسیت‌های کشت و تکثیر شده بعنوان جز سلولی استفاده شد [۳]. با وجود موفقیت‌های بسیار، هنوز چالش‌های بسیاری پیش روی دانشمندان، به خصوص در مورد بافت‌ها و اندام‌های پیچیده‌تر که نیاز به رگ زایی گسترده دارند و همچنین، چالش‌هایی در مورد مقایسه و بررسی مکانیزم‌های تشکیل بافت در داخل و خارج از بدن باقی مانده است [۱، ۳، ۹]. در تجاری سازی محصولات مهندسی بافت باید به این نکته توجه داشت که محصولات متناسب با نیاز بیماران ارائه شوند تا تداوم در تولید آن‌ها، طیف وسیع‌تری از ناهنجاری‌ها پوشش داده شوند [۱۰]. تاکنون ایمنی و کارایی فناوری‌های مهندسی بافت و پزشکی بازساختی توسط سازمان‌هایی مانند غذا و دارو آمریکا و آژانس دارویی اروپا بررسی شده و قوانین مشخصی برای ارزیابی این محصولات تعیین شده است. در این مراجع سازمانی از تصمیم‌گیری‌های علمی بر روی سیستم نظارتی به عنوان یک عامل تاثیرگذار در تجاری سازی محصولات مهندسی بافت و پزشکی بازساختی یاد شده است. برخی از محصولات درمانی تایید و تجاری سازی شده شامل محصولات پوستی، (Osteocel) از محصولات استخوانی، (Heartcellgram-AMI) از محصولات غضروف و مربوط به بافت قلب است که در دسته محصولات سلول درمانی تجاری قرار می‌گیرند [۱۱]. ایران نیز پیشرفت‌های چشمگیری در برگزاری نشست‌های علمی در زمینه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی در خاورمیانه داشته و در کنار کشورهایی مانند مصر و ترکیه سهم قابل توجهی در پژوهش‌ها به خود اختصاص داده است. در جدول ۱ اطلاعاتی از برخی شرکت‌های دانش بنیان به همراه محصولات تولیدی آن‌ها ارائه شده است. در ایران به دلیل هزینه بالای انجام پژوهش‌ها در این زمینه، نیاز به

تسریع در روند ترمیم و بازسازی بافت می‌گردند. در ادامه انواع نانومواد زیستی مورد بررسی قرار می‌گیرند:

۲-۱- نانوزیست مواد فلزی

در میان چندین ماده مورد مطالعه، آلیاژهای مبتنی بر فولاد ضد زنگ (SS)، تیتانیوم و کبالت-کروم (Co-Cr) برای تولید ایمپلنت‌ها برگزیده شده‌اند، زیرا ویژگی‌هایشان مطابقت خوبی با استخوان انسان دارد [۲۰]. به طور مثال می‌توان گفت که نانوذرات طلا و نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به عنوان مارکرهای تشخیصی در بیماری‌های متفاوت، کاربرد دارند [۲۱-۲۳]. خصوصیات نوری منحصر به فرد آنها هم‌چنین باعث جذابیت آنها در زمینه‌های زیست‌پزشکی است [۲۴].

	بیوفناوری و فاکتورهای رشد		
سل تک فارمد	۱۳۹۲	سلول درمانی	رینودرم سل، ریکالرسل، مزستروسل، منیوسل، وارنوسل
سلول بنیادی پرنیا	۱۳۹۳	تولید محصولات مهندسی بافت و پزشکی بازساختی، سلول‌درمانی و پلاکت‌درمانی	PRP اتولوگ به شکل غیرفعال و PRP ژل، فیبروبلاست و سلول‌های بنیادی
امیدآفرینان مهندسی آینده	۱۳۹۵	تولید دستگاه چاپگر سه بعدی زیستی و تولید جوهرهای زیستی	چاپگرهای سه بعدی زیستی BioFab و Pioneer و جوهرهای زیستی

۲-۲- نانوزیست مواد سرامیکی

اخیرا، پیشرفت‌های چشمگیر در ساخت سرامیک‌ها، منجر به تولید مواد نانویی برای کاشت دندان، جایگزینی مفصل ران و داربست‌های مهندسی بافت شده است. نانوزیست‌مواد سرامیکی، شامل آلومینا، زیرکونیا، هیدروکسی‌آپاتیت، تری-کلسیم فسفات و نیتريد سیلیکون، دارای بسیاری از ویژگی‌های مطلوب مانند مقاومت در برابر سایش بالا، ثبات شیمیایی، تراکم کم و زیست‌سازگاری هستند. همچنین استفاده از هیدروکسی‌آپاتیت در شکل نانوکریستالی به منظور کاربردهای متفاوت مانند پوشش‌های بهبود زیست‌سازگاری آلیاژ تیتانیوم [۲۵، ۲۶]، خمیرهای تزریقی برای جایگزینی استخوان با ویژگی استخوان‌سازی عالی [۲۷] و رسانش آنتی‌بادی‌ها برای عفونت‌های استخوانی گزارش شده است [۲۸].

۲-۳- نانوزیست مواد بسپاری و نانوپندسازی

در تولید نانومواد بسپاری، از هر دو نوع بسپار طبیعی یا مصنوعی استفاده می‌شود. بسپارهای زیستی شامل (الف) پلی-ساکاریدها (نشاسته، آلژینات، کیتوسان، مشتقات اسید-هیالورونیک) و (ب) پروتئین‌ها (کلاژن، فیبرین، ابریشم) هستند. هم‌چنین بسپارهای مصنوعی شامل پلی‌لاکتیک‌اسید، پلی‌گلیکولیک‌اسید، پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌هیدروکسیل‌بوتیرات و ... هستند [۲۹]. مزیت استفاده از بسپارهای طبیعی، زیست-سازگاری آنها است که به چسبندگی سلولی و بازسازی بافت کمک می‌کنند [۳۰]. به طور کلی بسپارهای مصنوعی مقاومت مکانیکی بهتری نسبت به بسپارهای زیستی از خود بروز می‌دهند. نانوپندسازی‌های بسپاری چندسازه‌هایی هستند که در آنها از نانومواد به عنوان مواد پرکننده استفاده می‌شود تا ویژگی ساختار بهبود یابد [۳۱]. نانومواد خواه منشأ زیستی داشته باشند و خواه شیمیایی، به دلیل نقش در بهبود خصوصیات فیزیکی شیمیایی ماتریس بسپاری مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. نانوساختارهای رایج مورد استفاده به عنوان پرکننده در ماتریس بسپاری عبارتند از هیدروکسی‌آپاتیت، نانوذرات فلزی و نانوذرات پایه کربنی.

۲-۴- نانومواد زیستی

واژه نانو برگرفته از واژه یونانی (nano) به معنای کوتوله است. فناوری نانو شاخه‌ی جدیدی از علم است که دارای طیف وسیعی از معانی از جمله توسعه فناوری و تحقیقات در ابعاد طولی ۱ تا ۱۰۰ نانومتر به منظور خلق مواد جدید است. نانو-مواد ویژگی و کاربردهای منحصر به فردی در این ابعاد از خود نشان می‌دهند. اگرچه ابعاد ذکر شده در بعضی مواد می‌تواند متفاوت باشد، از جمله در نانوبسپارها و نانوپندسازی‌ها که می‌توان حتی تا محدوده ۳۰۰ نانومتر نیز مقیاس نانویی در نظر گرفته شود. زیست‌مواد به موادی اطلاق می‌شود که برای تشخیص یا درمان بیماری، ارزیابی، ترمیم یا جایگزینی هر بافت، اندام یا عملکرد بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۳، ۱۴]. همچنین نانوزیست‌مواد به عنوان یک دسته جدید از مواد خارق‌العاده با ساختارها و ویژگی‌های منحصر به فرد مکانیکی، نوری و الکتریکی در برگرفته می‌شوند [۱۵]. نانوفناوری باعث بروز پیشرفت‌های چشمگیری در ایجاد مواد جدید در زمینه زیست‌پزشکی شده است. امروزه در پزشکی از نانوفناوری در زمینه‌هایی مانند بیوحسگرها، مهندسی بافت، سیستم‌های رهایش کنترل‌شده و نانوپندسازی‌های مورد استفاده در طراحی ایمپلنت استفاده می‌شود. به طور کلی سلول‌ها به اجسام خارجی که در مجاورت آنها قرار می‌گیرند، واکنش‌های متفاوتی نشان می‌دهند. در مورد نانومواد زیستی این پاسخ‌ها به روش‌های گوناگونی از قبیل چسبندگی سلولی، گسترش و مهاجرت سلولی بروز می‌کند. همچنین این پاسخ‌ها با توجه به خصوصیات اجسام خارجی از جمله توپوگرافی سطحی، اصلاحات سطحی مانند برآمدگی‌ها، شیارها و زبری‌ها می‌تواند، متفاوت باشد [۱۶-۱۸]. بنابراین، آگاهی از تأثیر این خصوصیات بر رفتار سلول، هم در تحقیقات اولیه و هم در زمینه‌های مرتبط با کاربرد، همچون مهندسی بافت و فن‌آوری‌های مبتنی بر سلول، ضروری است [۱۹]. همچنین، شایان ذکر است که نانومواد زیستی بدلیل نسبت سطح به حجم بالاتر مقایسه با مواد زیستی متداول دارای پتانسیل بالاتری برای بارگذاری داروها، اسیدهای نوکلئیک و سایر عوامل زیستی بوده و سبب

ترکیبی به شیمی سطح کنترل شده، امکان دستیابی به زیست-سازگاری و ویژگی غیرایمنی‌زایی می‌دهند و پتانسیل خود را به عنوان کاوشگر برای تصویربرداری فلورسانس، توموگرافی رایانه-ای پرتو ایکس و MRI نشان می‌دهد [۴۴].

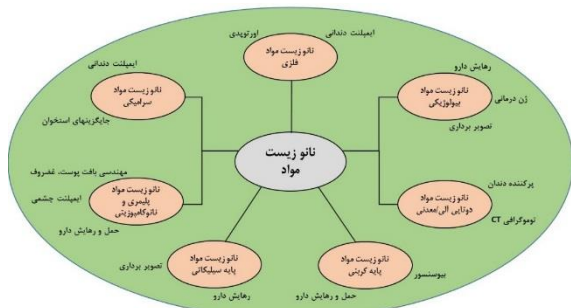
۲-۷-نانوزیست‌مواد زیستی

۲-۷-۱-نانومواد لیپوپروتئینی

لیپوپروتئین‌ها مونتاژی از پروتئین‌ها و لیپیدها درون نانو ساختارهای کروی هستند که درگیر در فرآیند انتقال لیپیدهای نامحلول در آب (water-insoluble lipids) در خون هستند. لیپوپروتئین‌ها بر اساس تراکم آنها پنج نوع متفاوت دارند: (۱) لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (۵-۱۵ نانومتر)، (۲) لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL، ۱۸-۲۸ نانومتر)، (۳) لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط (۲۵-۵۰ نانومتر)، (۴) لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم (۳۰-۸۰ نانومتر) و (۵) کیلومیکرون‌ها (۱۰۰-۱۰۰۰ نانومتر). هسته آبرگریز LDL مشتق شده از پلازما می‌تواند برای ترکیب داروهای لیپوفیلیک برای تحویل دارو به مناطق هدف تومور استفاده شود [۴۵]. یک نانوذره مبتنی بر LDL برای رسانش دارو در درمان تومورهای گلیوبلاستوما چند شکلی ساخته شده است [۴۶]. تصویربرداری درون‌تنی از سرطان در حیوانات زنده توسط یک نانوذره LDL با کاربرد رنگی پرتو فروسرخ گزارش شده است [۴۷].

۲-۷-۲-نانوذرات پپتیدی

نانوذرات مبتنی بر پپتید توالی‌های پپتیدی کوچکی هستند که انعطاف‌پذیری را در ایجاد خصوصیات بیوفیزیکی مطلوب از طریق خودمونتاژی یا اتصال به نانو مواد دیگر دارند [۴۸]. هسته مرکزی نانوذرات پپتید با قطر ۶-۱۰ نانومتر برای کپسوله‌سازی نقاط کوانتومی به عنوان ماده حاجب برای تصویربرداری فلورسانس، نانوذرات طلا به عنوان ماده حاجب برای میکروسکوپ الکترونی و یا نانوذرات گادولینیم و آهن به عنوان کاوشگرهای MRI مناسب است. طی مطالعه‌ای که توسط لیو و همکاران انجام شد پپتیدهای آمفیفیلیک خودمونتاژ یک نانوذره پپتیدی هسته-پوسته تشکیل می‌دهند که دارای ویژگی ضد میکروبی قوی است [۴۹].



شکل ۱-انواع نانومواد زیستی و برخی کاربردها

۲-۴-نانوزیست‌مواد پایه سیلیکایی

انواع متفاوت نانو ذرات مبتنی بر سیلیس عبارتند از ذرات میله‌مانند، الیاف، نانوکره توخالی، نانولوله‌های سیلیس و نانو-ذرات سیلیس مزوپور [۳۲-۳۴]. نانوذرات سیلیکا پوشش‌داده شده روی نقاط کوانتومی اکسید آهن (هماتیت)، کادمیم‌سلناید و نانوذرات طلا به عنوان MRI جدید و عوامل کنتراست تصویربرداری نوری برای تصویربرداری سلول زنده ساخته شده‌اند [۳۵]. نانوذرات سیلیس مزوپور به دلیل ساختارهای متخلخل لانه زنبوری، برای بارگذاری مقادیر زیادی دارو و مولکول‌های زیستی استفاده می‌شوند [۳۶]. بهبود تخلخل‌های نانوذرات سیلیس مزوپور، کنترل اندازه ذرات و پایداری همراه با سمیت سلولی کم، دلیلی بر تبدیل آن‌ها به سیستم عامل‌های دارویی شده است [۳۷].

۲-۵-نانوزیست‌مواد پایه کربنی

مطالعه نانومواد پایه کربنی برای کاربردهای پزشکی به دلیل خصوصیات شیمیایی و فیزیکی منحصر به فرد از جمله تنوع حرارتی، مکانیکی، الکتریکی، نوری و ساختاری، باعث جلب توجه بسیاری شده است. با کمک این ویژگی‌های ذاتی نانومواد پایه کربنی، از جمله نانولوله‌های کربنی، اکسید گرافن و نقاط کوانتومی گرافن، در کاربردهای پزشکی بررسی شده‌اند [۵].

۲-۶-نانوزیست مواد دوتایی آلی / معدنی:

نانومواد ترکیبی آلی-معدنی به سه نوع اصلی تقسیم‌بندی می‌شوند که بسته به نوع مواد مورد استفاده برای تشکیل هسته یا پوسته ترکیبی است. این موارد به شرح زیر است:

۲-۶-۱-نانوذرات هسته معدنی و پوسته آلی

آنها یک هسته غیر آلی دارند که توسط یک لایه خارجی از لایه‌های آلی با پیوند کووالانسی احاطه شده است. لایه آلی مسئول تعیین خصوصیات شیمیایی هیبریدها است. خصوصیات فیزیکی هیبریدها به نوع، اندازه و شکل هسته غیر آلی بستگی دارد. برخی از نمونه‌های این نوع نانوذرات ترکیبی شامل سیلیسیم دی‌اکسید/پلی (۳-آمینوفنیل بورونیک اسید) [۳۸]، سولفید نقره/پلی وینیل الکل، سولفید مس/پلی وینیل الکل [۳۹] و سولفید نقره/پلی آنیلین [۴۰] هستند. پوشش‌های آلی مانند پلی‌وینیل‌الکل و پلی‌آنیلین از اکسید شدن هسته معدنی جلوگیری می‌کنند. بر اساس خصوصیات فیزیکی مواد مانند سختی، کشش و انبساط حرارتی، این محصولات می‌توانند به راحتی به داخل حفره دندان نفوذ کرده و تحت تأثیر امواج فرا-بنفش سفت شوند [۴۱].

۲-۶-۲-هسته آلی و هیبریدهای پوسته معدنی

پوسته از فلزات (نقره، طلا)، سیلیس یا سیلیکون و هسته آلی از بسپارها، از جمله پلی‌اتیلن یا پلی‌لاکتید ساخته شده‌اند [۴۲]. به دلیل مقاومت عالی و مقاومت بالا در برابر خوردگی و سایش از آنها به طور گسترده‌ای در جایگزینی اتصالات استفاده می‌شود.

۲-۶-۳-هیبریدهای آلی غیر معدنی مبتنی بر دندریمر

دارای هسته کوانتومی فلزی (طلا، نقره، مس) یا نیمه هادی (کادمیوم سولفاید یا کادمیوم سلناید) هستند [۴۳]. این نانومواد

۳- کاربردهای نانومواد زیستی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

همان‌طور که پیش از این نیز بدان اشاره شد نانومواد زیستی به طور گسترده‌ای در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۵۰]. ناتوانی مواد درشت‌مولکول در تقلید از ویژگی طبیعی بافت‌ها یکی از مشکلات است و توسط فناوری نانو از طریق مهندسی نانوذرات امکان حل این مشکل فراهم شده است [۵۱، ۵۲]. از نانوذرات برای تصویربرداری از قسمت‌های متفاوت بدن، ره‌ایش کنترل‌شده دارو [۵۳، ۵۴]، تشخیص مولکولی، تعیین ساختارهای DNA [۵۵، ۵۶]، انتقال ژن و اخیراً مهندسی بافت [۵۷، ۵۸] استفاده شده است. به عنوان مثال، ویژگی‌های منحصر به فرد الکترومکانیکی نانولوله‌های کربنی سبب کاربرد آن‌ها در مهندسی بافت شده است و یا نانوذرات مغناطیسی که در مطالعات مکانیکی انتقال سلول، انتقال ژن و ایجاد ساختارهای پیچیده سه‌بعدی استفاده شده‌اند. نانوذرات می‌توانند در غشاها پراکنده شده و برای جذب توسط سلول‌ها، تسهیل شود. نانوذرات اغلب ابعاد و ویژگی ماتریکس خارج سلولی (ECM) بافت‌های خود را تقلید می‌کنند [۵۹].

۳-۱- استفاده از نانومواد زیستی در داربست‌های مهندسی بافت و پزشکی بازساختی

در مهندسی بافت برای دستیابی به شرایط درون بدن، سلول‌ها درون ساختارهای بر پایه مواد موجود در ماتریکس خارج سلولی به نام داربست کشت داده شده، سپس عوامل رشد بر روی آن قرار می‌گیرد. پس از رشد مناسب سلول‌ها در فضای متخلخل، داربست از محیط آزمایشگاه به درون بدن موجود زنده منتقل می‌شود. به تدریج و با نفوذ رگ‌ها به درون داربست، مواد مورد نیاز تامین و اصطلاحاً سلول‌ها تغذیه می‌شوند. در بافت‌های نرم بدن حتماً داربست تخریب شده و بافت جدید جایگزین آن می‌شود، ولی در بافت‌های سخت می‌توان از موادی بهره گرفت که حتماً تخریب‌پذیر نباشند [۶۰]. به تازگی، نانو مواد با ابعاد بیش از ۱۰۰ نانومتر به عنوان گزینه‌های مناسبی در تولید داربست‌هایی شبیه ECM معرفی شده‌اند و به طور موثری جایگزین بافت‌های معیوب می‌شوند [۶۱]. در مطالعات انجام شده توسط لویی و همکاران، مشخص شد نانوذرات و نانوسیم‌های طلا که در یک داربست قرار گرفته‌اند، تأثیر قابل توجهی در تکثیر سلول و تشکیل سیناپس دارند [۶۲]. همچنین، مطالعه دیگری نشان داد که نانوذرات اکسید تیتانیم سبب کاهش اثرات مضر محصولات جانبی اسیدی منتشر شده توسط پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) بر سلول‌ها می‌شوند. همچنین، در مطالعه‌ای که توسط لودر و همکارانش انجام شد، نانوذرات طلا، نانوذرات نقره و نانوذرات مغناطیسی در داربست‌ها جاسازی شدند تا داربست از لحاظ ویژگی‌های مکانیکی بهبود یابد [۶۳]. در مطالعات مهندسی بافت قلب از نانوذرات برای افزایش ویژگی الکتریکی داربست‌ها استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط شوان و همکارانش انجام شد، از نانوذرات طلا برای تقویت هدایت

ماتریس و ایجاد سیگنال الکتریکی میان اجزای متفاوت قلبی استفاده شد [۶۴] که نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان انفارکتوس میوکارد قلبی بدست آمد. از سویی دیگر، در برخی از اکسیدهای فلزی به ویژه نانوذرات نقره، اثرات ضد میکروبی و همچنین توانایی بهبود زخم مشاهده شده است. مشخص شد که داربست‌های نانوالیاف (پلی‌هیدروکسی بوتیرات کوهیدروکسی والرات) حاوی نقره دارای ویژگی ضد باکتریایی بالایی هستند و سازگاری خوبی برای سلول در آزمایشگاه دارند [۶۵].

۳-۱-۱- انواع روشهای ساخت داربستهای حاوی نانوذرات ۱- خودتجمعی

در این روش از ذراتی استفاده می‌شود که از لحاظ ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مشابه هستند. برای تجمع نانوفیبرها از ماشین چرخنده استفاده می‌شود و با حرکت از جز به کل، ذرات کنار هم قرار می‌گیرند و الیاف روی هم فشرده و جمع می‌شوند. از مزایای این نوع داربست می‌توان به استفاده آسان از آن‌ها و قابل تبدیل بودن به شکل‌ها و اندازه‌های متفاوت اشاره کرد. همچنین، تهیه این نوع داربست، کم هزینه، آسان و کاربردی است [۶۶].

۲- اتصال رشته‌ای

در این روش ساختار متخلخل داربست با اتصال الیاف بوجود می‌آید که از بسپارهای پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک اسید استفاده می‌شود. با کاشت سلول در این حالت تا حدودی با تغییر شکل داربست مواجه می‌شویم زیرا در این روش پایداری داربست کم است. به همین علت برای بهبود ویژگی‌های مکانیکی داربست تیمارهایی انجام می‌شود، به این صورت که بسپار پلی لاکتیک اسید را در کلریدمتیلن حل کرده و به محلول حاصل الیاف پلی گلیکولیک اسید می‌افزایند. سپس، دمای محلول پلی گلیکولیک اسید حاصل کاهش یافته و فرم منجمد از این دو بسپار حاصل می‌شود. پس از آن با حل مجدد در کلرید-متیلن، پلی لاکتیک اسید از محیط حذف می‌شود و در نهایت شبکه پلی گلیکولیک اسید به صورت داربستی از الیاف به هم بافته شده حاصل می‌شود [۶۷].

۳- گاز کف

در این مورد از گاز دی‌اکسیدکربن با فشار بالا برای ایجاد حفرات استفاده می‌شود. بسپار روی صفحات مشبکی قرار گرفته و برای چند روز در معرض گاز دی‌اکسیدکربن قرار می‌گیرد تا بسپار با گاز اشباع شود، سپس، سطح فشار داربست تا سطح فشار اتمسفر کم شده تا گاز از بسپار خارج شده، و با خروج گاز در داربست تخلخل ایجاد می‌شود [۶۸].

۴- امولسیون یخ خشک

در این روش پلی گلیکولیک اسید یا پلی لاکتیک اسید در حلال‌های آلی و اسیدی مناسب مثل کلریدمتیلن و دی‌کلرومتان، استیک اسید و هیدروکلریک اسید حل شده و سپس به گونه‌ای آب به آن افزوده می‌شود تا مانع ایجاد دو فاز شود. قالب در نیتروژن مایع گذاشته شده تا منجمد شود و سپس با خشک کردن یخ، آب و حلال آلی خارج می‌شوند. با خروج این مواد از بسپار

[۷۴]. سلول بنیادی به سلولی اطلاق می شود که قادر است به انواع سلولها تمایز یافته و همچنین قادر به خودنوزایی نیز است. سلولهای بنیادی به عنوان سیستم ترمیم کننده در بدن در نظر گرفته می شود به صورتی که قادر به تکثیر نامحدود و جایگزین شدن در قسمت آسیب دیده هستند. اخیرا روشهای جدید بازسازی بافت بدون استفاده از داربست نیز پیشنهاد شده است و پتانسیل آنها برای کاربردهای پزشکی در حال افزایش است [۷۵-۷۷]. به عنوان مثال شیمیزو و همکاران در سال ۲۰۰۷ یک استراتژی جایگزین ارائه دادند که در آن برای بازسازی بافت های سه بعدی در شرایط برون تنی نیازی به استفاده از داربست نخواهد بود و نانومواد مورد استفاده، سلولها را به صورت ساختارهای ورقه مانند سازماندهی می کنند. این استراتژی مبتنی بر نیروی مغناطیسی است که در آن از لیپوزوم های مغناطیسی کاتیونی با بار مثبت در سطح لیپوزوم و نیروی مغناطیسی استفاده می شود [۷۸]. همچنین نانولوله های کربنی مثال دیگری هستند که از ساختار سه بعدی پروتئین های ماتریکس خارج سلولی تقلید کرده و ساختاری متناسب برای کاربرد در مهندسی بافت ایجاد می کنند. به عنوان مثال، مشخص شده است که نانولوله های کربنی با داشتن رسانایی خوب و داشتن ابعاد نانو سبب افزایش تکثیر سلول های بنیادی مزانشیمی شده و به تمایز سلول های بنیادی عصبی مشتق از کورتکس کمک می کنند [۷۹]. هم چنین نانولوله های کوچک باعث افزایش چسبندگی سلول های بنیادی مزانشیمی انسانی بدون تمایز قابل توجه شده در حالی که نانولوله های بزرگتر منجر به افزایش چشمگیر طول سلول های بنیادی و تمایز انتخابی به سلول های شبه استوبلاست می شوند. [۸۰]. به تازگی نیز از نانوالیاف در کشت سلول های بنیادی برای افزایش تکثیر و تجدید سلول های بنیادی استفاده شده است [۸۱]. همچنین روش هایی برای ترکیب عملکرد این نانوالیاف با یک فاکتور زیست فعال (داروها، پروتئین ها یا اسیدهای نوکلئیک) ارائه شده که باعث هدایت تمایز سلول های بنیادی می شود [۸۲]. نانوذرات طلا زیست سازگاری و توانایی اصلاح سطح زیادی نشان داده اند که دانشمندان را قادر به استفاده از آنها در حیطه های مهندسی پزشکی ساخته است [۸۳، ۸۴]. بعنوان مثال در مهندسی بافت استخوان مشاهده شد که توسط نانوذرات طلا، تمایز استخوانی سلول پیش ساز استوبلاست تحریک یافته و همچنین، این نانوذرات در ایجاد استئوکلاست (یا سلول جذب کننده استخوان) از سلول های خون ساز تأثیر می گذارند. در عین حال اثرات محافظتی بر عملکرد میتوکندری این سلولها دارند که پس از جذب داخل سلولی این نانوذرات هنگام استقرار در محیط و فعال شدن مسیر پروتئین کیناز (MAPK) با میتوزن p38 رخ می دهد [۸۵]. همچنین، مشخص شده است که این اثر تمایزی به سبب نانوذرات طلا بستگی دارد، در این راستا دانشمندان نشان داده اند که نانوذرات با قطر ۳۰-۵۰ نانومتر بر تمایز سلول های چربی انسانی موثرتر بوده در حالی که نانوذرات با اندازه ۲۰ و ۴۰ نانومتر برای تمایز سلول شبه استوبلاست عملکرد بهتری داشته اند [۸۶]. علاوه بر این،

حفراتی ایجاد می شود، با این روش داربست هایی با تخلخل بالای ۹۵ درصد بدست می آید [۶۹].

۵- قالب گیری گداز

در روش قالب گیری گداز قالب تفلون را با بسپار لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید و ژلاتین پر می کنند. اندازه خللها توسط اندازه میکروسفرهای ژلاتین تعیین می شود، سپس قالب تحت دما و فشار زیاد قرار می گیرد. با این روش ذرات کو بسپار لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید به یکدیگر متصل می شوند. در مرحله بعد داربست ایجاد شده به منظور حذف ژلاتین ها در آب قرار گرفته و داربست ایجاد شده به شکل قالب در می آید [۷۰].

۶- الکتروریسی

الکتروریسی پرکاربردترین روش ساخت داربست است. در این روش از یک سرنگ، یک صفحه جمع کننده به همراه ولتاژ ۱۰ تا ۲۰ کیلو ولت استفاده می شود. لازم به ذکر است در این روش هیچ محدودیتی در انتخاب نوع بسپار وجود ندارد و برای انواع بسپارها قابل استفاده است. این تنوع به محققین کمک می کند تا به بستر مورد نظرشان بر اساس هدف خود دست یابند. بسپار به وسیله نیروی گرانش، فشار مکانیکی و میدان الکتریکی با ولتاژ بالا از سرنگ خارج می شود. نیروی الکتریکی ایجاد شده بر کشش سطحی قطره محلول بسپاری غلبه کرده و بسپار به حالت فواره نازکی از نوک سرنگ خارج می شود، الیاف روی هم تنیده می شوند و در نهایت داربستی متخلخل بدست می آید [۷۱].

۷- پرینت سه بعدی

در این روش پارامترهای ساختاری داربست ها مانند اندازه منافذ، شکل منافذ و تخلخلها به خوبی قابل کنترل است. از مزایای دیگر چاپ سه بعدی به کمک رایانه، امکان استاندارد سازی داربست ها است که باعث تکرارپذیری ساختار داربست ها می شود. انواع فن آوری های چاپ سه بعدی به استریولیتوگرافی، چاپ جوهرافشان، رسوب لیزر انتخابی و فن آوری الکتروپیشرفته توسعه یافته است. این فن آوری ها به طور گسترده ای در بازسازی بافت هایی مانند استخوان، غضروف، پوست و نوروها و اندام هایی مانند نای، کبد و قلب مورد استفاده قرار گرفته اند [۷۲].

۳-۲- کاربرد نانومواد زیستی به عنوان فاکتور القایی در مهندسی بافت

روش های کنونی مهندسی بافت دارای محدودیت هایی از جمله رشد ضعیف سلولها، کمبود مواد زیستی موثر، تولید فاکتورهای رشد ناکافی و ناپایدار، عدم توانایی درک، شناسایی و کنترل پارامترهای سلولی (زیستی، مکانیکی، الکتروشیمیایی) هستند که می توانند عملکردهای سلولی را تحت تأثیر قرار دهند [۷۳]. از آنجا که سطوح ساختاری میکرو و نانو نقش مهمی در بهبود چسبندگی و تکثیر سلولها دارند، انتخاب مواد مناسب برای طراحی داربست حائز اهمیت است. علاوه بر این، نتایج امیدوارکننده ای که از استفاده برون تنی نانومواد متفاوت به دست آمده است، نشان می دهد این نانومواد می توانند منجر به اتصال موثرتر، تکثیر و تمایز بیشتر سلول های بنیادی شوند

۳- دندریمر

دندریمرها مولکولهای بزرگ، پیچیده، متقارن و کروی هستند که دارای ساختار شیمیایی منشعب و مشخصی هستند. ساختار آنها شامل یک سری زنجیره‌های شاخه‌ای در اطراف یک هسته مرکزی است و گروه‌های عملکردی سطح آن در قسمت بیرونی قرار دارد [۹۶]. با استفاده از فضاهای خالی بین زنجیره‌ها امکان حمل داروها یا مولکولها برای اهداف بالینی فراهم می‌شود. بیشترین دندریمرهای استفاده شده خوشه‌های ساخته شده از واحدهای پلی‌آمیدوآمین است که به صورت لایه‌لایه قرار گرفته و با اتصال یک بخش خاص به سطح دندریمر، ساختاری عملکردی بدست می‌آید. به طور مثال با اتصال بخش‌های قندی مانند مانوز به سطح دندریمرهای پلی‌پروپیلن ایمین، داروی ضد سل ریفاپمپسین مستقیم به ماکروفاژها تحویل داده شده و عوارض جانبی همولیتیک آن کاهش یافت [۹۷، ۹۸].

۴- الکتروشیمیایی

فرآیندهای الکتروشیمیایی تکنیکی برای به دست آوردن نانوذرات فلزی بر اساس استفاده از دو الکترود آند و کاتد است که از فلز طلا ساخته می‌شوند تا به ذرات کلئیدی طلا تبدیل شوند. دو صفحه الکترود به صورت عمودی با فاصله مشخص قرار می‌گیرند. روند سنتز معمولاً شامل سه مرحله اصلی است که مرحله نخست شامل تشکیل محلول کلئیدی، مرحله دوم فیلتراسیون و مرحله سوم تیمارکردن است [۹۹].

۵- نقاط کوانتومی

نقاط کوانتومی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود توجه ویژه‌ای را در زمینه‌های متفاوت فناوری نانو به خود جلب کرده‌اند. استراتژی‌های متفاوتی برای سنتز نانوذرات گزارش شده است که در آنها عوامل متفاوتی مانند اندازه، ناخالصی‌ها، شکل و تبلور بر خصوصیات بنیادی تأثیرگذار است. در نتیجه برای بدست آوردن نانومواد با ویژگی موردنظر لازم است یک روش سنتز انتخاب شود که امکان کنترل کافی روی شیمی سطح از طریق تنظیم دقیق سنتز فراهم شود. این نانوذرات که از مواد فلزی یا نیمه‌هادی ساخته شده‌اند، به طور معمول از ۲ تا ۱۰ نانومتر متغیر هستند و دارای خصوصیات نوری-الکترونیکی قابل تنظیم هستند. علاوه بر این با تنظیم زمان، دما و مولکول-های لیگاند مورد استفاده در سنتز آنها، شکل آنها دقیقاً قابل دستکاری است. همچنین تغییرات شیمیایی سطوح می‌تواند برای جفت‌شدن بهتر گروه‌های عملکردی مفید باشد. از نقاط کوانتومی می‌توان در سیستم‌های متفاوت زیست پزشکی، ایجاد حلالیت در آب و اصلاح سطوح استفاده کرد. این امر می‌تواند با اتصال مولکول‌های آلی و ماکرومولکول‌ها از جمله پروتئین‌ها، پپتیدها، آنزیم‌ها، آنتی‌بادی‌ها، کربوهیدرات‌ها و الیگونوکلئوتیدها، در سطح این نانوذرات حاصل شود. بسته به کاربرد نهایی تغییرات متفاوتی مانند افزودن گروه‌های تیول یا پلی اتیلن گلیکول بر روی نقاط کوانتومی می‌تواند انجام شود که منجر به تشکیل نانوذرات با ویژگی‌های خاص می‌شود [۱۰۰].

همچنین ممکن است تمایز سلول‌های بنیادی بدون استفاده از فاکتورهای رشد توسط نانوذرات هدایت شده که این امر باعث کاهش عوارض جانبی بی‌شمار ناشی از استفاده از فاکتورهای رشد در بدن خواهد شد [۸۷]. از دیگر کاربردهای مهم نانومواد می‌توان به نقش آنها در جداسازی سلول‌های بنیادی اشاره کرد که این امر گام اول در استفاده موفقیت‌آمیز از این سلول‌ها برای انجام تحقیقات و درمان بیماری‌ها است. طی سال‌های گذشته شاهد رشد چشمگیر در زمینه نقش نانوذرات در جداسازی سلول‌ها و انجام تحقیقات مرتبط بوده‌ایم. یکی از نانوذراتی که به عنوان یک پروب ایده‌آل برای جداسازی سلول‌های بنیادی و ردیابی سلول‌ها به صورت غیرتهاجمی مطرح است نانوذره اکسید آهن فوق پارامغناطیس است [۸۸]. از جمله نمونه‌های موفق جداسازی شده از بدن انسان با استفاده از این نانوذرات مغناطیسی می‌توان به جداسازی سلول‌های مولد خون اشاره کرد [۸۹]. از این نانوذرات مغناطیسی می‌توان برای برچسب زدن بر انواع سلول‌ها با اهدافی مثل نظارت بر رشد و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و درک چگونگی مهاجرت این سلول‌ها در سیستم عصبی کمک گرفت [۹۰].

۳-۳- روش‌های آلوده‌سازی سلول‌ها با نانومواد زیستی

طیف وسیعی از سیستم‌های نانوذره‌ای شامل فولرن‌های عملکردی و نانولوله‌های کربنی، لیپوزوم‌ها، دندریمرها و نقاط کوانتومی سبب بهبود نتایج تأثیرگذاری بر بافت‌ها و سلول‌های انسانی می‌شوند [۹۱، ۹۲].

۱- فولرن‌های عملکردی و نانولوله‌های کربنی

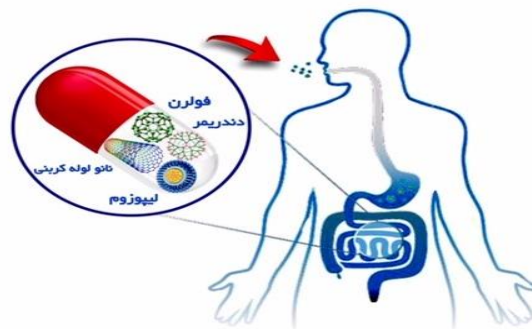
تاکنون مطالعات متعددی بر روی فولرن‌ها و نانولوله‌های کربنی صورت گرفته و علی‌رغم وجود برخی محدودیت‌های استفاده از آنها در نانوپزشکی با گسترش مطالعات و عملکردی شدن آنها برای کاربردهای پزشکی، به عنوان حامل در انتقال نانومواد بسیار مورد توجه است [۹۳].

۲- لیپوزوم‌ها

لیپوزوم‌ها زیکول‌هایی با یک غشا دو لایه لیپیدی هستند که در آنها دارو یا سایر مولکول‌ها برای انتقال به محل مورد نظر بارگذاری می‌شود که از فسفولیپیدهای طبیعی یا دیگر سورفکتانت‌ها تشکیل شده‌اند. مولکول‌های آبدوست می‌توانند در فضای آبی لیپوزوم حمل شوند در حالی که مولکول‌های آبگریز می‌توانند در غشای چربی قرار گیرند [۹۳]. بنابراین لیپوزوم‌ها قادر به حمل هر دو گروه مولکول‌های آبدوست و آبگریز هستند. وقتی لیپوزوم با غشای لیپیدی سلول ترکیب شده و محتوای خود را در سیتوپلاسم سلول آزاد می‌کند، تحویل دارو انجام می‌شود. لیپوزوم‌ها را می‌توان به برای بهبود انتقال با استفاده از یک بسپار پوشش داد [۹۴]. امروزه ثابت شده است که انتقال و رسانش دارو توسط لیپوزوم‌ها بازدهی بالاتری نسبت به مصرف داروی بدون حامل در درمان بیماری‌های متفاوتی از جمله سرطان ریه، هپاتیت آ و سرطان خون دارد [۹۵].

۵. منابع

- [1] F. Han, J. Wang, L. Ding, Y. Hu, W. Li, Z. Yuan, Q. Guo, C. Zhu, L. Yu, H. Wang, *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, (2020).
- [2] B. Bakhshandeh, P. Zarrintaj, M.O. Oftadeh, F. Keramati, H. Fouladiha, S. Sohrabi-Jahromi, Z. Ziraksaz, *Biotechnol Genet Eng Rev*, 33, 144-172, (2017).
- [3] F. Berthiaume, T.J. Maguire, M.L. Yarmush, *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 2, 403-430, (2011).
- [4] R.E. Horch, U. Kneser, E. Polykandriotis, V.J. Schmidt, J. Sun, A. Arkudas, *Journal of cellular and molecular medicine*, 16, 1157-1165, (2012).
- [5] S. Mombini, J. Mohammadnejad, B. Bakhshandeh, A. Narmani, J. Nourmohammadi, S. Vahdat, S. Zirak, *Int J Biol Macromol*, 140, 278-287, (2019).
- [6] F. Mohamadyar-Toupkanlou, E. Vasheghani-Farahani, B. Bakhshandeh, M. Soleimani, A. Ardeshtyrlajimi, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 61, 1-7, (2015).
- [7] P. Zarrintaj, B. Bakhshandeh, M.R. Saeb, F. Sefat, I. Rezaeian, M.R. Ganjali, S. Ramakrishna, M. Mozafari, *Acta Biomater*, 72, 16-34, (2018).
- [8] M. Sadeghi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, M.R. Mehrnia, A. Khojasteh, *J Mater Sci Mater Med*, 27, 132, (2016).
- [9] A. Atala, *Rejuvenation research*, 7, 15-31, (2004).
- [10] A. Khademhosseini, R. Langer, *Nature protocols*, 11, 1775-1781, (2016).
- [11] T.A. Bertram, P.C. Johnson, B.J. Tawil, M. Van Dyke, K.B. Hellman, *Tissue Engineering Part A*, 21, 2476-2479, (2015).
- [12] S. Mobini, M. Khanmohammadi, H. Heidari-Vala, A. Samadikuchaksaraei, A. Moshiri, S. Kazemnejad, *Molecular biotechnology*, 57, 589-605, (2015).
- [13] S.H. Ali, M.M. Almaatoq, A.S. Mohamed, *International Journal of Engineering & Technology*, 2, 187, (2013).
- [14] A.B. SB, J. Nourmohammadi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, H. Gholami, Z. Gonzalez, A.J. Sanchez-Herencia, B. Ferrari, *Biomedical Materials (Bristol, England)*, (2021).
- [15] A. Babaie, B. Bakhshandeh, A. Abedi, J. Mohammadnejad, I. Shabani, A. Ardeshtyrlajimi, S.R.



شکل ۲- طرح‌واره‌ای از روش‌های آلوده‌سازی سلول با سیستم‌های بر پایه نانومواد

۴. نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، کاربردهای نانومواد زیستی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مورد بررسی قرار گرفت. بکارگیری فناوری نانو سبب رفع بسیاری از محدودیت‌ها و مشکلات موجود در مسیر مهندسی بافت و پزشکی بازساختی شده‌است. همچنین توسعه مهندسی بافت و پزشکی بازساختی نیز سبب ورود نانوزیست‌مواد به مرحله جدیدی شده که پتانسیل بالای کاربردی و میان‌رشته‌ای بودن آنها اثبات شده‌است. استفاده از نانومواد زیستی در داربست‌های مهندسی بافت و نیز به عنوان فاکتور القایی در محیط کشت با هدف تکثیر و تمایز سلولی از جمله مهم‌ترین کاربردهای نانومواد زیستی در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی است که در این مقاله به آنها پرداخته شده‌است. اما تاکنون مکانیزم‌های برهمکنش بین مواد نانو مقیاس و سیستم‌های زیستی به طور کامل مشخص نشده و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد. هم‌چنین نانو-زیست‌مواد تک‌کاربردی و چندکاربردی با قابلیت ارتقاء احیای بافت، پاسخ ایمنی کمینه و ممانعت از عفونت می‌توانند به عنوان زمینه‌های پژوهشی دیگری در آینده مورد بررسی قرار بگیرند. بطور کلی می‌توان گفت که استفاده از نانوزیست‌مواد برای کاربردهای مهندسی بافت در ابتدای مسیر خود قرار دارد و تاکنون تاثیر آنها بر جامعه بشری بطور کامل مورد مطالعه و پذیرش قرار نگرفته‌است. میزان سمیت نانومواد زیستی همواره به عنوان پارامتری مهم است که نیازمند طراحی‌های پیچیده و ویژگی‌های خاص به منظور کاهش سمیت نانوزیست‌مواد است. از این رو، برای بررسی سمیت این مواد می‌بایست به دانش گسترده‌ای از انواع برهمکنش‌های بافت و نانوزیست‌مواد دست یافت. طراحی و تولید نانومواد زیستی کامپیوتری با ترکیبی از نانو فناوری و دیگر تکنیک‌های پیشرفته مانند مدل‌های ریاضی و محاسباتی می‌تواند از جمله زمینه‌های پژوهشی پیش رو در ایجاد نانومواد زیستی جدید با کاربردهای گسترده‌تر باشند.

- [29] A. Abedi, B. Bakhshandeh, A. Babaie, J. Mohammadnejad, S. Vahdat, R. Mombeiny, S.R. Moosavi, J. Amini, L. Tayebi, *Materials Chemistry and Physics*, 258, 123842, (2021).
- [30] B. Bakhshandeh, M. Soleimani, N. Ghaemi, I. Shabani, *Acta Pharmacol Sin*, 32, 626-636, (2011).
- [31] S.B.A. Boraei, J. Nourmohammadi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, H. Gholami, Z. Gonzalez, A.J. Sanchez-Herencia, B. Ferrari, *Biomedical Materials*, 16, 025009, (2021).
- [32] A.E. Lim, C.Y. Lim, Y.C. Lam, R. Taboryski, S.R. Wang, *Nanotechnology*, 28, 255303, (2017).
- [33] J. Fan, J. Lei, L. Wang, C. Yu, B. Tu, D. Zhao, *Chemical communications*, 2140-2141, (2003).
- [34] M. Jafelicci Jr, M.R. Davolos, F.J. dos Santos, S.J. de Andrade, *Journal of non-crystalline solids*, 247, 98-102, (1999).
- [35] M. Bottini, F. D'Annibale, A. Magrini, F. Cerignoli, Y. Arimura, M.I. Dawson, E. Bergamaschi, N. Rosato, A. Bergamaschi, T. Mustelin, *International journal of nanomedicine*, 2, 227, (2007).
- [36] I.I. Slowing, B.G. Trewyn, S. Giri, V.Y. Lin, *Advanced Functional Materials*, 17, 1225-1236, (2007).
- [37] I.I. Slowing, J.L. Vivero-Escoto, C.-W. Wu, V.S.-Y. Lin, *Advanced drug delivery reviews*, 60, 1278-1288, (2008).
- [38] Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang, *Biomaterials*, 23, 1553-1561, (2002).
- [39] R.V. Kumar, O. Palchik, Y. Koltypin, Y. Diamant, A. Gedanken, *Ultrasonics Sonochemistry*, 9, 65-70, (2002).
- [40] S. Jing, S. Xing, L. Yu, C. Zhao, *Materials Letters*, 61, 4528-4530, (2007).
- [41] H. Wolter, W. Storch, C. Gellermann, *MRS Online Proceedings Library Archive*, 435, (1996).
- [42] X.-H. Zhang, S.-Y. Xie, Z.-Y. Jiang, X. Zhang, Z.-Q. Tian, Z.-X. Xie, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, *The Journal of Physical Chemistry B*, 107, 10114-10118, (2003).
- [43] L. Balogh, D.A. Tomalia, *Journal of the American Chemical Society*, 120, 7355-7356, (1998).
- [44] X. Shi, S. Wang, S. Meshinchi, M.E. Van Antwerp, X. Bi, I. Lee, J.R. Baker Jr, *Small*, 3, 1245-1252, (2007).
- Moosavi, J. Amini, L. Tayebi, *European Polymer Journal*, 140, 110051, (2020).
- [16] J.Y. Wong, J.B. Leach, X.Q. Brown, *Surface science*, 570, 119-133, (2004).
- [17] E.J. Jansen, R.E. Sladek, H. Bahar, A. Yaffe, M.J. Gijbels, R. Kuijter, S.K. Bulstra, N.A. Guldmond, I. Binderman, L.H. Koole, *Biomaterials*, 26, 4423-4431, (2005).
- [18] P. Clark, P. Connolly, A. Curtis, J. Dow, C. Wilkinson, *Development*, 99, 439-448, (1987).
- [19] K. Matsuzaka, X. Walboomers, J. De Ruijter, J. Jansen, *Biomaterials*, 20, 1293-1301, (1999).
- [20] M. Sankar, V. Gopal, R. Alexander, G. Manivasagam, M. Ramalingam, *Nanobiomaterials: Classification, Fabrication and Biomedical Applications*, (2017).
- [21] S. Hudoklin, D. ZupanČič, D. Makovec, M.E. Kreft, R. Romih, *International journal of nanomedicine*, 8, 3945, (2013).
- [22] J.H. Lara-González, R. Gomez-Flores, P. Tamez-Guerra, E. Monreal-Cuevas, R. Tamez-Guerra, C. Rodríguez-Padilla, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1308-1316, (2013).
- [23] Y. Liu, J.R. Ashton, E.J. Moding, H. Yuan, J.K. Register, A.M. Fales, J. Choi, M.J. Whitley, X. Zhao, Y. Qi, *Theranostics*, 5, 946, (2015).
- [24] E.A. Coronado, E.R. Encina, F.D. Stefani, *Nanoscale*, 3, 4042-4059, (2011).
- [25] A. Bigi, N. Nicoli-Aldini, B. Bracci, B. Zavan, E. Boanini, F. Sbaiz, S. Panzavolta, G. Zorzato, R. Giardino, A. Facchini, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 82, 213-221, (2007).
- [26] Y. Anzai, K.E. Blackwell, S.L. Hirschowitz, J.W. Rogers, Y. Sato, W. Yuh, V.M. Runge, M.R. Morris, S.J. McLachlan, R.B. Lufkin, *Radiology*, 192, 709-715, (1994).
- [27] M.W. Laschke, K. Witt, T. Pohlemann, M.D. Menger, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 82, 494-505, (2007).
- [28] M.A. Rauschmann, T.A. Wichelhaus, V. Stirnal, E. Dingeldein, L. Zichner, R. Schnettler, V. Alt, *Biomaterials*, 26, 2677-2684, (2005).

- [62] A. Memic, H.A. Alhadrami, M.A. Hussain, M. Aldhahri, F. Al Nowaiser, F. Al-Hazmi, R. Oklu, A. Khademhosseini, *Biomedical materials*, 11, 014104, (2015).
- [63] F. Luderer, I. Begerow, W. Schmidt, H. Martin, N. Grabow, C.M. Bünger, W. Schareck, K.-P. Schmitz, K. Sternberg, *Journal of biomaterials applications*, 28, 219-231, (2013).
- [64] M. Shevach, S. Fleischer, A. Shapira, T. Dvir, *Nano letters*, 14, 5792-5796, (2014).
- [65] S. Saravanan, S. Nethala, S. Pattnaik, A. Tripathi, A. Moorthi, N. Selvamurugan, *International journal of biological macromolecules*, 49, 188-193, (2011).
- [66] P.X. Ma, J. Elisseeff, *Scaffolding in tissue engineering*, CRC press 2005.
- [67] A.G. Mikos, Y. Bao, L.G. Cima, D.E. Ingber, J.P. Vacanti, R. Langer, *Journal of biomedical materials research*, 27, 183-189, (1993).
- [68] D.J. Mooney, D.F. Baldwin, N.P. Suh, J.P. Vacanti, R. Langer, *Biomaterials*, 17, 1417-1422, (1996).
- [69] K. Whang, C. Thomas, K. Healy, G. Nuber, *Polymer*, 36, 837-842, (1995).
- [70] R.C. Thomson, M.J. Yaszemski, J.M. Powers, A.G. Mikos, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 7, 23-38, (1996).
- [71] I. Shabani, V. Haddadi-Asl, E. Seyedjafari, F. Babaeijandaghi, M. Soleimani, *Biochemical and biophysical research communications*, 382, 129-133, (2009).
- [72] J.W. Lee, *Journal of Nanomaterials*, 2015, (2015).
- [73] A. Hasan, M. Morshed, A. Memic, S. Hassan, T.J. Webster, H.E.-S. Marei, *International journal of nanomedicine*, 13, 5637, (2018).
- [74] G. Cheng, Z. Cai, *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 24, 207-210, (2002).
- [75] C.B. Weinberg, E. Bell, *Science*, 231, 397-400, (1986).
- [76] T. Shimizu, M. Yamato, Y. Isoi, T. Akutsu, T. Setomaru, K. Abe, A. Kikuchi, M. Umezu, T. Okano, *Circulation research*, 90, e40-e48, (2002).
- [77] M. Yamato, T. Okano, *Materials today*, 7, 42-47, (2004).
- [78] M.F. Pittenger, A.M. Mackay, S.C. Beck, R.K. Jaiswal, R. Douglas, J.D. Mosca, M.A. Moorman, [45] P.C. Rensen, R.L. de Vruh, J. Kuiper, M.K. Bijsterbosch, E.A. Biessen, T.J. van Berkel, *Advanced drug delivery reviews*, 47, 251-276, (2001).
- [46] M. Nikanjam, E.A. Blakely, K.A. Bjornstad, X. Shu, T.F. Budinger, T.M. Forte, *International journal of pharmaceutics*, 328, 86-94, (2007).
- [47] J. Chen, I.R. Corbin, H. Li, W. Cao, J.D. Glickson, G. Zheng, *Journal of the American Chemical Society*, 129, 5798-5799, (2007).
- [48] S. Raman, G. Machaidze, A. Lustig, U. Aebi, P. Burkhard, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2, 95-102, (2006).
- [49] L. Liu, K. Xu, H. Wang, P.J. Tan, W. Fan, S.S. Venkatraman, L. Li, Y.-Y. Yang, *Nature nanotechnology*, 4, 457-463, (2009).
- [50] N. Di Marzio, D. Eglin, T. Serra, L. Moroni, *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, (2020).
- [51] A. Hasan, A. Paul, N.E. Vrana, X. Zhao, A. Memic, Y.-S. Hwang, M.R. Dokmeci, A. Khademhosseini, *Biomaterials*, 35, 7308-7325, (2014).
- [52] A. Hasan, K. Ragaert, W. Swieszkowski, Š. Selimović, A. Paul, G. Camci-Unal, M.R. Mofrad, A. Khademhosseini, *Journal of biomechanics*, 47, 1949-1963, (2014).
- [53] D.S. Wilson, G. Dalmasso, L. Wang, S.V. Sitaraman, D. Merlin, N. Murthy, *Nature materials*, 9, 923-928, (2010).
- [54] J. Shi, A.R. Votruba, O.C. Farokhzad, R. Langer, *Nano letters*, 10, 3223-3230, (2010).
- [55] V. Mironov, V. Kasyanov, R.R. Markwald, *Trends in biotechnology*, 26, 338-344, (2008).
- [56] F. Furno, K.S. Morley, B. Wong, B.L. Sharp, P.L. Arnold, S.M. Howdle, R. Bayston, P.D. Brown, P.D. Winship, H.J. Reid, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, 1019-1024, (2004).
- [57] A. Basarkar, J. Singh, *Pharmaceutical research*, 26, 72-81, (2009).
- [58] X. Wang, L. Yang, Z. Chen, D.M. Shin, CA: a cancer journal for clinicians, 58, 97-110, (2008).
- [59] R. Sensenig, Y. Sapir, C. MacDonald, S. Cohen, B. Polyak, *Nanomedicine*, 7, 1425-1442, (2012).
- [60] M.R. Foroughi, S. Karbasi, M. Khoroushi, A.A. Khademi, *Journal of Porous Materials*, 24, 1447-1460, (2017).
- [61] C. Zhao, A. Tan, G. Pastorin, H.K. Ho, *Biotechnology advances*, 31, 654-668, (2013).



- [97] U. Boas, P.M. Heegaard, Chemical Society Reviews, 33, 43-63, (2004).
- [98] P.K. Maiti, Y. Li, T. Cagin, W.A. Goddard III, The Journal of chemical physics, 130, 144902, (2009).
- [99] X. Liu, Y. Yao, Y. Ying, J. Ping, TrAC Trends in Analytical Chemistry, 115, 187-202, (2019).
- [100] M. Alizadeh-Ghods, M. Pourhassan-Moghaddam, A. Zavari-Nematabad, B. Walker, N. Annabi, A. Akbarzadeh, Particle & Particle Systems Characterization, 36, 1800302, (2019).
- D.W. Simonetti, S. Craig, D.R. Marshak, science, 284, 143-147, (1999).
- [79] E. Mooney, P. Dockery, U. Greiser, M. Murphy, V. Barron, Nano letters, 8, 2137-2143, (2008).
- [80] S. Beg, M. Rizwan, A.M. Sheikh, M.S. Hasnain, K. Anwer, K. Kohli, Journal of pharmacy and pharmacology, 63, 141-163, (2011).
- [81] A. Nur-E-Kamal, I. Ahmed, J. Kamal, M. Schindler, S. Meiners, Stem cells, 24, 426-433, (2006).
- [82] E. Garreta, D. Gasset, C. Semino, S. Borros, Biomolecular engineering, 24, 75-80, (2007).
- [83] D.A. Giljohann, D.S. Seferos, W.L. Daniel, M.D. Massich, P.C. Patel, C.A. Mirkin, Spherical Nucleic Acids, 55-90, (2020).
- [84] L. Dykman, N. Khlebtsov, Chemical Society Reviews, 41, 2256-2282, (2012).
- [85] K.S. Suh, Y.S. Lee, S.H. Seo, Y.S. Kim, E.M. Choi, Biological trace element research, 153, 428-436, (2013).
- [86] D. Liu, J. Zhang, C. Yi, M. Yang, Chinese science bulletin, 55, 1013-1019, (2010).
- [87] R. Subbiah, M. Veerapandian, K. S Yun, Current medicinal chemistry, 17, 4559-4577, (2010).
- [88] S. Kaur, B. Singhal, Journal of bioscience and bioengineering, 113, 1-4, (2012).
- [89] Y. Jing, L.R. Moore, P.S. Williams, J.J. Chalmers, S.S. Farag, B. Bolwell, M. Zborowski, Biotechnology and bioengineering, 96, 1139-1154, (2007).
- [90] M. Jing, X. Liu, P. Liang, C. Li, X. Zhang, D. Wang, Y. Luan, E. Liu, Zhonghua yi xue za zhi, 84, 1386-1389, (2004).
- [91] O.M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 1, 193-212, (2005).
- [92] R. Partha, J.L. Conyers, International journal of nanomedicine, 4, 261, (2009).
- [93] A. Sharma, U.S. Sharma, International journal of pharmaceutics, 154, 123-140, (1997).
- [94] S.-M. Lee, H. Chen, T.V. O'Halloran, S.T. Nguyen, Journal of the American Chemical Society, 131, 9311-9320, (2009).
- [95] E. Beltrán-Gracia, A. López-Camacho, I. Higuera-Ciapara, J.B. Velázquez-Fernández, A.A. Vallejo-Cardona, Cancer Nanotechnology, 10, 1-40, (2019).
- [96] S.-G. Sampathkumar, K.J. Yarema, Chemistry & biology, 12, 5-6, (2005).

- Moosavi, J. Amini, L. Tayebi, *European Polymer Journal*, 140, 110051, (2020).
- [16] J.Y. Wong, J.B. Leach, X.Q. Brown, *Surface science*, 570, 119-133, (2004).
- [17] E.J. Jansen, R.E. Sladek, H. Bahar, A. Yaffe, M.J. Gijbels, R. Kuijter, S.K. Bulstra, N.A. Guldemon, I. Binderman, L.H. Koole, *Biomaterials*, 26, 4423-4431, (2005).
- [18] P. Clark, P. Connolly, A. Curtis, J. Dow, C. Wilkinson, *Development*, 99, 439-448, (1987).
- [19] K. Matsuzaka, X. Walboomers, J. De Ruijter, J. Jansen, *Biomaterials*, 20, 1293-1301, (1999).
- [20] M. Sankar, V. Gopal, R. Alexander, G. Manivasagam, M. Ramalingam, *Nanobiomaterials: Classification, Fabrication and Biomedical Applications*, (2017).
- [21] S. Hudoklin, D. ZupanČič, D. Makovec, M.E. Kreft, R. Romih, *International journal of nanomedicine*, 8, 3945, (2013).
- [22] J.H. Lara-González, R. Gomez-Flores, P. Tamez-Guerra, E. Monreal-Cuevas, R. Tamez-Guerra, C. Rodríguez-Padilla, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 1308-1316, (2013).
- [23] Y. Liu, J.R. Ashton, E.J. Moding, H. Yuan, J.K. Register, A.M. Fales, J. Choi, M.J. Whitley, X. Zhao, Y. Qi, *Theranostics*, 5, 946, (2015).
- [24] E.A. Coronado, E.R. Encina, F.D. Stefani, *Nanoscale*, 3, 4042-4059, (2011).
- [25] A. Bigi, N. Nicoli-Aldini, B. Bracci, B. Zavan, E. Boanini, F. Sbaiz, S. Panzavolta, G. Zorzato, R. Giardino, A. Facchini, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 82, 213-221, (2007).
- [26] Y. Anzai, K.E. Blackwell, S.L. Hirschowitz, J.W. Rogers, Y. Sato, W. Yuh, V.M. Runge, M.R. Morris, S.J. McLachlan, R.B. Lufkin, *Radiology*, 192, 709-715, (1994).
- [27] M.W. Laschke, K. Witt, T. Pohlemann, M.D. Menger, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 82, 494-505, (2007).
- [1] F. Han, J. Wang, L. Ding, Y. Hu, W. Li, Z. Yuan, Q. Guo, C. Zhu, L. Yu, H. Wang, *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, (2020).
- [2] B. Bakhshandeh, P. Zarrintaj, M.O. Oftadeh, F. Keramati, H. Fouladiha, S. Sohrabi-Jahromi, Z. Ziraksaz, *Biotechnol Genet Eng Rev*, 33, 144-172, (2017).
- [3] F. Berthiaume, T.J. Maguire, M.L. Yarmush, *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 2, 403-430, (2011).
- [4] R.E. Horch, U. Kneser, E. Polykandriotis, V.J. Schmidt, J. Sun, A. Arkudas, *Journal of cellular and molecular medicine*, 16, 1157-1165, (2012).
- [5] S. Mombini, J. Mohammadnejad, B. Bakhshandeh, A. Narmani, J. Nourmohammadi, S. Vahdat, S. Zirak, *Int J Biol Macromol*, 140, 278-287, (2019).
- [6] F. Mohamadyar-Toupkanlou, E. Vasheghani-Farahani, B. Bakhshandeh, M. Soleimani, A. Ardeshtyrlajimi, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 61, 1-7, (2015).
- [7] P. Zarrintaj, B. Bakhshandeh, M.R. Saeb, F. Sefat, I. Rezaeian, M.R. Ganjali, S. Ramakrishna, M. Mozafari, *Acta Biomater*, 72, 16-34, (2018).
- [8] M. Sadeghi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, M.R. Mehrnia, A. Khojasteh, *J Mater Sci Mater Med*, 27, 132, (2016).
- [9] A. Atala, *Rejuvenation research*, 7, 15-31, (2004).
- [10] A. Khademhosseini, R. Langer, *Nature protocols*, 11, 1775-1781, (2016).
- [11] T.A. Bertram, P.C. Johnson, B.J. Tawil, M. Van Dyke, K.B. Hellman, *Tissue Engineering Part A*, 21, 2476-2479, (2015).
- [12] S. Mobini, M. Khanmohammadi, H. Heidari-Vala, A. Samadikuchaksaraei, A. Moshiri, S. Kazemnejad, *Molecular biotechnology*, 57, 589-605, (2015).
- [13] S.H. Ali, M.M. Almaatoq, A.S. Mohamed, *International Journal of Engineering & Technology*, 2, 187, (2013).
- [14] A.B. SB, J. Nourmohammadi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, H. Gholami, Z. Gonzalez, A.J. Sanchez-Herencia, B. Ferrari, *Biomedical Materials (Bristol, England)*, (2021).
- [15] A. Babaie, B. Bakhshandeh, A. Abedi, J. Mohammadnejad, I. Shabani, A. Ardeshtyrlajimi, S.R.

- [44] X. Shi, S. Wang, S. Meshinchi, M.E. Van Antwerp, X. Bi, I. Lee, J.R. Baker Jr, Small, 3, 1245-1252, (2007).
- [45] P.C. Rensen, R.L. de Vruh, J. Kuiper, M.K. Bijsterbosch, E.A. Biessen, T.J. van Berkel, Advanced drug delivery reviews, 47, 251-276, (2001).
- [46] M. Nikanjam, E.A. Blakely, K.A. Bjornstad, X. Shu, T.F. Budinger, T.M. Forte, International journal of pharmaceutics, 328, 86-94, (2007).
- [47] J. Chen, I.R. Corbin, H. Li, W. Cao, J.D. Glickson, G. Zheng, Journal of the American Chemical Society, 129, 5798-5799, (2007).
- [48] S. Raman, G. Machaidze, A. Lustig, U. Aebi, P. Burkhard, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2, 95-102, (2006).
- [49] L. Liu, K. Xu, H. Wang, P.J. Tan, W. Fan, S.S. Venkatraman, L. Li, Y.-Y. Yang, Nature nanotechnology, 4, 457-463, (2009).
- [50] N. Di Marzio, D. Eglin, T. Serra, L. Moroni, Frontiers in bioengineering and biotechnology, 8, (2020).
- [51] A. Hasan, A. Paul, N.E. Vrana, X. Zhao, A. Memic, Y.-S. Hwang, M.R. Dokmeci, A. Khademhosseini, Biomaterials, 35, 7308-7325, (2014).
- [52] A. Hasan, K. Ragaert, W. Swieszkowski, Š. Selimović, A. Paul, G. Camci-Unal, M.R. Mofrad, A. Khademhosseini, Journal of biomechanics, 47, 1949-1963, (2014).
- [53] D.S. Wilson, G. Dalmaso, L. Wang, S.V. Sitaraman, D. Merlin, N. Murthy, Nature materials, 9, 923-928, (2010).
- [54] J. Shi, A.R. Votrubia, O.C. Farokhzad, R. Langer, Nano letters, 10, 3223-3230, (2010).
- [55] V. Mironov, V. Kasyanov, R.R. Markwald, Trends in biotechnology, 26, 338-344, (2008).
- [56] F. Furno, K.S. Morley, B. Wong, B.L. Sharp, P.L. Arnold, S.M. Howdle, R. Bayston, P.D. Brown, P.D. Winship, H.J. Reid, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 54, 1019-1024, (2004).
- [57] A. Basarkar, J. Singh, Pharmaceutical research, 26, 72-81, (2009).
- [58] X. Wang, L. Yang, Z. Chen, D.M. Shin, CA: a cancer journal for clinicians, 58, 97-110, (2008).
- [59] R. Sensenig, Y. Sapir, C. MacDonald, S. Cohen, B. Polyak, Nanomedicine, 7, 1425-1442, (2012).
- [28] M.A. Rauschmann, T.A. Wichelhaus, V. Stirnal, E. Dingeldein, L. Zichner, R. Schnettler, V. Alt, Biomaterials, 26, 2677-2684, (2005).
- [29] A. Abedi, B. Bakhshandeh, A. Babaie, J. Mohammadnejad, S. Vahdat, R. Mombeiny, S.R. Moosavi, J. Amini, L. Tayebi, Materials Chemistry and Physics, 258, 123842, (2021).
- [30] B. Bakhshandeh, M. Soleimani, N. Ghaemi, I. Shabani, Acta Pharmacol Sin, 32, 626-636, (2011).
- [31] S.B.A. Boraei, J. Nourmohammadi, B. Bakhshandeh, M.M. Dehghan, H. Gholami, Z. Gonzalez, A.J. Sanchez-Herencia, B. Ferrari, Biomedical Materials, 16, 025009, (2021).
- [32] A.E. Lim, C.Y. Lim, Y.C. Lam, R. Taboryski, S.R. Wang, Nanotechnology, 28, 255303, (2017).
- [33] J. Fan, J. Lei, L. Wang, C. Yu, B. Tu, D. Zhao, Chemical communications, 2140-2141, (2003).
- [34] M. Jafelicci Jr, M.R. Davolos, F.J. dos Santos, S.J. de Andrade, Journal of non-crystalline solids, 247, 98-102, (1999).
- [35] M. Bottini, F. D'Annibale, A. Magrini, F. Cerignoli, Y. Arimura, M.I. Dawson, E. Bergamaschi, N. Rosato, A. Bergamaschi, T. Mustelin, International journal of nanomedicine, 2, 227, (2007).
- [36] I.I. Slowing, B.G. Trewyn, S. Giri, V.Y. Lin, Advanced Functional Materials, 17, 1225-1236, (2007).
- [37] I.I. Slowing, J.L. Vivero-Escoto, C.-W. Wu, V.S.-Y. Lin, Advanced drug delivery reviews, 60, 1278-1288, (2008).
- [38] Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang, Biomaterials, 23, 1553-1561, (2002).
- [39] R.V. Kumar, O. Palchik, Y. Koltypin, Y. Diamant, A. Gedanken, Ultrasonics Sonochemistry, 9, 65-70, (2002).
- [40] S. Jing, S. Xing, L. Yu, C. Zhao, Materials Letters, 61, 4528-4530, (2007).
- [41] H. Wolter, W. Storch, C. Gellermann, MRS Online Proceedings Library Archive, 435, (1996).
- [42] X.-H. Zhang, S.-Y. Xie, Z.-Y. Jiang, X. Zhang, Z.-Q. Tian, Z.-X. Xie, R.-B. Huang, L.-S. Zheng, The Journal of Physical Chemistry B, 107, 10114-10118, (2003).
- [43] L. Balogh, D.A. Tomalia, Journal of the American Chemical Society, 120, 7355-7356, (1998).

- [77] M. Yamato, T. Okano, *Materials today*, 7, 42-47, (2004).
- [78] M.F. Pittenger, A.M. Mackay, S.C. Beck, R.K. Jaiswal, R. Douglas, J.D. Mosca, M.A. Moorman, D.W. Simonetti, S. Craig, D.R. Marshak, *science*, 284, 143-147, (1999).
- [79] E. Mooney, P. Dockery, U. Greiser, M. Murphy, V. Barron, *Nano letters*, 8, 2137-2143, (2008).
- [80] S. Beg, M. Rizwan, A.M. Sheikh, M.S. Hasnain, K. Anwer, K. Kohli, *Journal of pharmacy and pharmacology*, 63, 141-163, (2011).
- [81] A. Nur-E-Kamal, I. Ahmed, J. Kamal, M. Schindler, S. Meiners, *Stem cells*, 24, 426-433, (2006).
- [82] E. Garreta, D. Gasset, C. Semino, S. Borros, *Biomolecular engineering*, 24, 75-80, (2007).
- [83] D.A. Giljohann, D.S. Seferos, W.L. Daniel, M.D. Massich, P.C. Patel, C.A. Mirkin, *Spherical Nucleic Acids*, 55-90, (2020).
- [84] L. Dykman, N. Khlebtsov, *Chemical Society Reviews*, 41, 2256-2282, (2012).
- [85] K.S. Suh, Y.S. Lee, S.H. Seo, Y.S. Kim, E.M. Choi, *Biological trace element research*, 153, 428-436, (2013).
- [86] D. Liu, J. Zhang, C. Yi, M. Yang, *Chinese science bulletin*, 55, 1013-1019, (2010).
- [87] R. Subbiah, M. Veerapandian, K. S Yun, *Current medicinal chemistry*, 17, 4559-4577, (2010).
- [88] S. Kaur, B. Singhal, *Journal of bioscience and bioengineering*, 113, 1-4, (2012).
- [89] Y. Jing, L.R. Moore, P.S. Williams, J.J. Chalmers, S.S. Farag, B. Bolwell, M. Zborowski, *Biotechnology and bioengineering*, 96, 1139-1154, (2007).
- [90] M. Jing, X. Liu, P. Liang, C. Li, X. Zhang, D. Wang, Y. Luan, E. Liu, *Zhonghua yi xue za zhi*, 84, 1386-1389, (2004).
- [91] O.M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 1, 193-212, (2005).
- [92] R. Partha, J.L. Conyers, *International journal of nanomedicine*, 4, 261, (2009).
- [93] A. Sharma, U.S. Sharma, *International journal of pharmaceutics*, 154, 123-140, (1997).
- [94] S.-M. Lee, H. Chen, T.V. O'Halloran, S.T. Nguyen, *Journal of the American Chemical Society*, 131, 9311-9320, (2009).
- [95] E. Beltrán-Gracia, A. López-Camacho, I. Higuera-Ciapara, J.B. Velázquez-Fernández, A.A. [60] M.R. Foroughi, S. Karbasi, M. Khoroushi, A.A. Khademi, *Journal of Porous Materials*, 24, 1447-1460, (2017).
- [61] C. Zhao, A. Tan, G. Pastorin, H.K. Ho, *Biotechnology advances*, 31, 654-668, (2013).
- [62] A. Memic, H.A. Alhadrami, M.A. Hussain, M. Aldhahri, F. Al Nowaiser, F. Al-Hazmi, R. Oklu, A. Khademhosseini, *Biomedical materials*, 11, 014104, (2015).
- [63] F. Luderer, I. Begerow, W. Schmidt, H. Martin, N. Grabow, C.M. Bünger, W. Schareck, K.-P. Schmitz, K. Sternberg, *Journal of biomaterials applications*, 28, 219-231, (2013).
- [64] M. Shevach, S. Fleischer, A. Shapira, T. Dvir, *Nano letters*, 14, 5792-5796, (2014).
- [65] S. Saravanan, S. Nethala, S. Pattnaik, A. Tripathi, A. Moorthi, N. Selvamurugan, *International journal of biological macromolecules*, 49, 188-193, (2011).
- [66] P.X. Ma, J. Elisseeff, *Scaffolding in tissue engineering*, CRC press 2005.
- [67] A.G. Mikos, Y. Bao, L.G. Cima, D.E. Ingber, J.P. Vacanti, R. Langer, *Journal of biomedical materials research*, 27, 183-189, (1993).
- [68] D.J. Mooney, D.F. Baldwin, N.P. Suh, J.P. Vacanti, R. Langer, *Biomaterials*, 17, 1417-1422, (1996).
- [69] K. Whang, C. Thomas, K. Healy, G. Nuber, *Polymer*, 36, 837-842, (1995).
- [70] R.C. Thomson, M.J. Yaszemski, J.M. Powers, A.G. Mikos, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 7, 23-38, (1996).
- [71] I. Shabani, V. Haddadi-Asl, E. Seyedjafari, F. Babaeijandaghi, M. Soleimani, *Biochemical and biophysical research communications*, 382, 129-133, (2009).
- [72] J.W. Lee, *Journal of Nanomaterials*, 2015, (2015).
- [73] A. Hasan, M. Morshed, A. Memic, S. Hassan, T.J. Webster, H.E.-S. Marei, *International journal of nanomedicine*, 13, 5637, (2018).
- [74] G. Cheng, Z. Cai, *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 24, 207-210, (2002).
- [75] C.B. Weinberg, E. Bell, *Science*, 231, 397-400, (1986).
- [76] T. Shimizu, M. Yamato, Y. Isoi, T. Akutsu, T. Setomaru, K. Abe, A. Kikuchi, M. Umezu, T. Okano, *Circulation research*, 90, e40-e48, (2002).



- Vallejo-Cardona, Cancer Nanotechnology, 10, 1-40, (2019).
- [96] S.-G. Sampathkumar, K.J. Yarema, Chemistry & biology, 12, 5-6, (2005).
- [97] U. Boas, P.M. Heegaard, Chemical Society Reviews, 33, 43-63, (2004).
- [98] P.K. Maiti, Y. Li, T. Cagin, W.A. Goddard III, The Journal of chemical physics, 130, 144902, (2009).
- [99] X. Liu, Y. Yao, Y. Ying, J. Ping, TrAC Trends in Analytical Chemistry, 115, 187-202, (2019).
- [100] M. Alizadeh-Ghods, M. Pourhassan-Moghaddam, A. Zavari-Nematabad, B. Walker, N. Annabi, A. Akbarzadeh, Particle & Particle Systems Characterization, 36, 1800302, (2019).

Applications of biomaterials in tissue engineering and reconstructive medicine

B.Bakhshandeh*, M.Sadeghi, S.B.Abdollahi Baraei, M.R. Mehrabi, F.S. Asadi

1. Department of Biotechnology, Science Campus, University of Tehran, Tehran, Iran
- 2- Department of Medical Engineering, Faculty of Engineering, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran
- 3- Department of Biological Sciences, Faculty of Modern Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
- 4- Department of Microbiology, Faculty of Biology, University of Tehran, Tehran, Iran
- 5- Faculty of Life Sciences, Al-Zahra University, Tehran, Iran

Abstract:

Tissue engineering, by combining different fields such as physics, nanotechnology, molecular biology and evolution, on the one hand, tries to provide a more complete and better understanding of cellular processes, and on the other hand, to improve engineering methods and tissue production. Alternatives for medical use. Nanotechnology, meanwhile, has led to significant advances in the development of new materials for use in the biomedical field. Nanomaterials with the aim of facilitating the creation of tissue engineering structures have the ability to be designed to create the least inflammatory response in the host body. Therefore, knowledge of the impact of these properties on cell behavior is essential, both in early cell research and in application-related areas, such as tissue engineering and cell-based technologies. Biomaterials with a high surface-to-volume ratio contribute significantly to the adsorption capacity and chemical activity, which ultimately leads to increased cellular function. Also, biological nanomaterials, compared to conventional conventional biomaterials, have a high potential for loading drugs and nucleic acids or other biological factors to accelerate tissue repair and regeneration. This paper reviews the applications of biomaterials in tissue engineering and regenerative medicine and discusses the role of these materials as additives in tissue engineering scaffolds as well as induction factors in the culture medium.

Keywords: NanoBiomaterials, Tissue engineering, Reconstructive medicine, Nanotechnology, Scaffolding