Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Spring 2024. Vol 33. Num 1

Review Paper

The Potential of Tissue Engineering in Treatment of Female Reproductive System Disorders: A Review

Tayebeh Sadat Tabataba'i[1], Zahra Khosravizadeh[2], Zahra Nikoozad[3], Majid Salehi[4,5], Morteza Alizadeh[4], *Ali Talebi[5,6]

1. Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
2. Clinical Research Development Unit, Amir-al-Momenin Hospital, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
3. Department of Anatomical Sciences, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
4. Department of Tissue Engineering, Faculty of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
5. Sexual Health and Fertility Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
6. School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Tabataba'i T S, Khosravizadeh Z, Nikoozad Z, Salehi M, Alizadeh M, Talebi A. [The Potential of Tissue Engineering in Treatment of Female Reproductive System Disorders: A review (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2024; 33(1):12-27. https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.1.2082.1

https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.1.2082.1

CC BY NC

Received: 25 Dec 2022
Accepted: 16 Aug 2023
Available Online: 01 Apr 2024

Keywords:
Female reproductive organs, Infertility, Tissue engineering

ABSTRACT

Background Recent advances in the field of reproductive biology through tissue engineering have greatly contributed to infertility health care and treatment. Current studies on the bioengineering of female genital tissues has created new hopes for people suffering from congenital and acquired reproductive tract disorders and infertility.

Objective This study aims to review the biological materials and strategies employed in the tissue engineering of female reproductive organs and tissues.

Methods In this study, articles were searched using the keywords "infertility", "tissue engineering", "female reproductive organs", "vagina", "uterus", "ovary" and "follicle" independently in Web of Science, PubMed, Scopus, ScienceDirect and Google scholar databases. Finally 82 articles were selected and reviewed.

Results Tissue engineering using biological materials, stem cells, and molecular factors for the construction of artificial uterus, vaginal reconstruction, growth and maturation of ovarian follicles in laboratory conditions, in addition to providing a platform for basic science studies in this field, has provided practical and therapeutic solutions for the female reproductive system disorders and infertility.

Conclusion The physiological function of female reproductive system can be affected by congenital and acquired disorders, resulting in infertility. Tissue engineering approaches, as functional therapeutic solutions, have greatly contributed to this field through the use of biological materials, cells and growth factors. Therefore, tissue engineering-based therapies can open a window of hope in women suffering from these disorders.

**** Corresponding Author:***
Ali Talebi
Address: School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.
Tel: +98 (23) 32395054
E-Mail: alitalebi@shmu.ac.ir

مقاله مروری

پتانسیل مهندسی بافت در درمان اختلالات دستگاه تولیدمثلی زنان: یک مقاله مروری

طیبه سادات طباطبائی[۱]، زهرا خسروی‌زاده[۲]، زهرا نیکوزاد[۳]، مجید صالحی[۴،۵]، مرتضی علیزاده[۴]، *علی طالبی[۵،۶]

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۲. واحد توسعه پژوهش‌های بالینی، بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشگاه علوم‌پزشکی اراک، اراک، ایران.
۳. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۴. گروه مهندسی بافت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۵. مرکز تحقیقات سلامت جنسی و باروری، دانشگاه علوم‌پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.
۶. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Tabataba'i T S, Khosravizadeh Z, Nikoozad Z, Salehi M, Alizadeh M, Talebi A. [The Potential of Tissue Engineering in Treatment of Female Reproductive System Disorders: A review (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2024; 33(1):12-27. https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.1.2082.1

https://doi.org/10.32598/JGUMS.33.1.2082.1

تاریخ دریافت: ۰۴ دی ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: ۲۵ مرداد ۱۴۰۲
تاریخ انتشار: ۱۳ فروردین ۱۴۰۳

چکیده

زمینه پیشرفت‌های اخیر در حوزه بیولوژی تولید مثل به واسطه مهندسی بافت کمک شایانی به مراقبت‌های بهداشتی و درمانی ناباروری کرده است. تحقیقات کنونی در زمینه مهندسی زیستی بافت‌های تناسلی زنان، امیدهای جدیدی را برای افرادی که از اختلالات مادرزادی و اکتسابی دستگاه تناسلی رنج می‌برند و همچنین دچار ناباروری هستند، ایجاد کرده است.

هدف هدف از این مطالعه، ارائه مرور کلی از مواد زیستی و استراتژی‌های استفاده‌شده در مهندسی بافت اندام‌ها / بافت‌های تولید مثلی زنان است.

روش‌ها در این مطالعه جست‌وجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های Female Reproductive، Tissue Engineering، Infertility، Ovary، Uterus، Vagina، Organs و Follicle توسط دو پژوهشگر مسلط به روش جست‌وجوی علمی به‌طور مستقل در بانک‌های اطلاعاتی ساینس دایرکت، اسکوپوس، پاب‌مد، وب‌آوساینس و گوگل اسکالر انجام شد و در نهایت، ۸۲ مقاله انتخاب و بررسی شد.

یافته‌ها مهندسی بافت با استفاده از مواد زیستی، سلول‌های بنیادی و فاکتورهای مولکولی برای ساخت رحم مصنوعی، بازسازی واژن، رشد و بلوغ فولیکول‌های تخمدان در شرایط آزمایشگاهی علاوه بر فراهم کردن بستری برای مطالعات علوم پایه در این زمینه، راهکارهای کاربردی و درمانی برای اختلالات اندام‌های تولید مثلی زنان و ناباروری ارائه کرده است.

نتیجه‌گیری عملکردهای فیزیولوژیک دستگاه تناسلی زنان می‌تواند تحت تأثیر اختلالات اکتسابی و نقایص مادرزادی قرار گیرد که منجر به ناباروری می‌شود. رویکردهای مهندسی بافت به عنوان راهکارهای درمانی عملکردی، از طریق استفاده از مواد زیستی، سلول‌ها و فاکتورهای رشد کمک زیادی به این حوزه کرده است؛ بنابراین درمان‌های مبتنی بر مهندسی بافت می‌تواند روزنه امیدی در بیماران مبتلا به این اختلالات باز کند.

کلیدواژه‌ها:
اندام‌های تولید مثل زنان، ناباروری، مهندسی بافت

* **نویسنده مسئول:**
علی طالبی
نشانی: شاهرود، دانشگاه علوم‌پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی.
تلفن: ۳۲۳۹۵۰۵۴ (۲۳) ۹۸+
رایانامه: alitalebi@shmu.ac.ir

مقدمه

باروری یک عنصر کلیدی در سلامت جامعه و فرد است. سازمان بهداشت جهانی[1]، ناباروری را به عنوان یک مشکل بهداشت عمومی جهانی در نظر گرفته است که در ۸ تا ۱۲ درصد از زوج‌های در سن باروری دیده می‌شود. در بیشتر زنان، تجربه ناباروری تأثیر منفی بر جنبه‌های مختلف کیفیت زندگی آن‌ها می‌گذارد و باعث مشکلات اجتماعی و روان‌شناختی قابل‌توجهی می‌شود. ناباروری زنان ممکن است به علت مشکلات در سیکل‌های قاعدگی و تخمک‌گذاری، ناهنجاری‌های ساختاری سیستم تولید مثل، عفونت، مشکلات لانه‌گزینی، فیبروم‌های رحمی، تخمدان پلیکیستیک، اندومتریوز و اختلالات ایمونولوژیک باشد که این علل می‌توانند منشأ ژنتیکی یا اکتسابی داشته باشند [۱].

همچنین بیماری‌های اکتسابی مرتبط با ناباروری زنان ممکن است، ناشی از اختلال عملکرد لوله‌های فالوپ، انسداد آندومتریوز، فیبروزوم، تخریب حفره رحم، چسبندگی شدید داخل رحمی و هیسترکتومی باشد. شایع‌ترین علت‌های زمینه‌ای ناباروری زنان ناشی از اختلالات تخمک‌گذاری، انسداد لوله فالوپ و اندومتریوز است [۲]. گزارش شده که آپلازی واژن، عدم وجود واژن طبیعی در زمان تولد می‌تواند ناشی از اختلالات مختلف، از جمله اختلالات مجاری مولر، عملکرد غیرطبیعی غدد درون‌ریز، هیپرپلازی آدرنال و سایر ناهنجاری‌های بین جنسیتی باشد. اختلالات اکتسابی مانند سرطان و تروما نیز ممکن است موجب آسیب یا از دست دادن واژن شود [۳].

در حال حاضر گزینه‌های کمی برای زنانی که با مشکل شیمی‌درمانی مواجه بوده و تهدیدکننده فولیکول‌ها هستند، وجود دارد [۴]. انجماد بافت تخمدان و پیوند اتولوگ یک گزینه برای بازگرداندن باروری است، اما ممکن است خطر بدخیمی خونی را افزایش دهد. مهندسی بافت با کمک کشت فولیکول‌ها در شرایط فیزیولوژیکی مشابه بدن کمک شایانی به حل این مسئله کرده است [۵].

اخیراً مهندسی بافت با استفاده از مواد زیستی، سلول‌های بنیادی و فاکتورهای مولکولی (تصویر شماره ۱) به عنوان یک روش جایگزین برای بازسازی بافت‌های تناسلی زنان مطرح شده است. نکته حائز اهمیت در این زمینه انتخاب یک بیومتریال مناسب است. مواد زیستی انتخاب‌شده باید زیست‌سازگار، انعطاف‌پذیر، بدون واکنش بافتی نامطلوب و با ویژگی‌های مکانیکی مناسب باشد، همچنین اسکفولد انتخاب‌شده باید به اندازه کافی به ساختار طبیعی بافت مورد نظر باید نزدیک باشد. این داربست‌ها باید کارآیی لازم به منظور چسبندگی سلولی، مهاجرت، تکثیر و تمایز برای ایجاد و جایگزینی بافت‌های جدید داشته باشد [۶].

1. World Health Organization (WHO)

در واقع، ارزیابی مطالعات حاکی از این است که پزشکی تولید مثل پیشرفت قابل‌توجهی در دهه‌های گذشته به واسطه توسعه فناوری‌های کمک باروری داشته و به این طریق به ناباروری زنان کمک شایانی کرده است. [۷].

روش‌ها

در این مطالعه، جست‌وجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های Infertility ،Tissue Engineering ،Female Reproductive ،Ovary ،Uterus ،Vagina ،Organs و Follicle توسط ۲ پژوهشگر مسلط به روش جست‌وجوی علمی به‌طور مستقل در بانک‌های اطلاعاتی ساینس‌دایرکت[2]، اسکوپوس[3]، پاب‌مد[4]، وب‌آوساینس[5] و گوگل اسکالر[6] انجام شد و در نهایت، ۸۲ مقاله انتخاب و بررسی شد. مقالات استخراج‌شده پس از خروج مقالات گزارش موردی، نامه به سردبیر، مقالات چکیده و مقالاتی که روش‌شناسی و تحلیل نامشخص ارزیابی و مطالعه شده و نتایج به صورت تحلیلی و روایتی در بخش یافته‌ها نگارش شد.

یافته‌ها

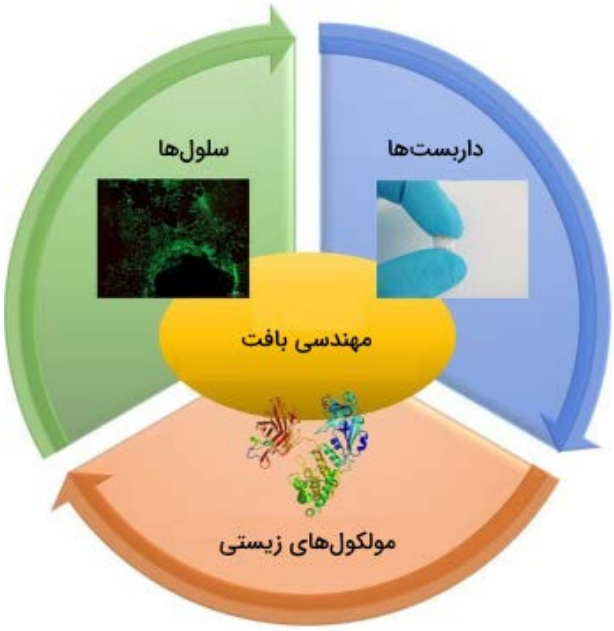
مهندسی بافت تخمدان

روش‌های بازیابی عملکرد بافت تخمدان

تخمدان‌ها، محل اصلی تولید گامت و همچنین هورمون‌های جنسی در سیستم تولید مثلی زنان هستند. مهم‌ترین نقش تخمدان‌ها تولید تخمک، ذخیره تخمک‌ها و آزادسازی دوره‌ای آن‌هاست. عملکرد اندوکرین تخمدان‌ها پس از بلوغ شروع می‌شود و استروژن و پروژسترون ترشح می‌کنند. همان‌طور که ذکر شد عملکردهای فیزیولوژیک دستگاه تناسلی زنان می‌تواند به دلیل اختلالات اکتسابی مختلف و نقایص مادرزادی برای همیشه از بین برود که می‌تواند منجر به ناباروری و نازایی شود. این اختلالات اکتسابی دائمی می‌تواند ناشی از عوامل اولیه و ثانویه باشد [۵].

نئوپلازی‌اندام‌تناسلی‌یاروش‌های‌درمانی‌ازقبیل‌شیمی‌درمانی، رادیوتراپی یا برداشتن کامل یا جزئی اندام‌های تناسلی با جراحی، چسبندگی یا فیبروز و اختلالات مرتبط با افزایش سن مهم‌ترین موارد برای قطع عملکرد طبیعی تخمدان، رحم یا واژن هستند. استراتژی‌های مختلفی برای درمان ناباروری در زنانی که از بیماری‌های فوق‌الذکر رنج می‌برند، در شرایط برون‌تن و درون‌تن توسعه یافته است. برای بازیابی عملکرد تخمدان درمان‌های هورمونی مختلف یا فناوری‌های کمک باروری، از جمله انجماد بافت تخمدان، پیوند اتوگرافت و زنوگرافت، بلوغ آزمایشگاهی،

2. Science Direct
3. Scopus
4. Pubmed
5. Web of Science
5. Google Scholar



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۱. ارکان عملکردی در مهندسی بافت

لقاح تخمک‌ها و همچنین ایجاد تخمدان‌های مصنوعی بالقوه در دهه‌های اخیر بررسی شده است [۷, ۸].

مواد زیستی استفاده‌شده برای ایجاد یک تخمدان مصنوعی

برای ایجاد یک تخمدان به اصطلاح مصنوعی با استفاده از مواد زیستی نیاز به ارزیابی در شرایط برون‌تن و درون‌تن است. مواد زیستی استفاده‌شده باید توانایی حمایت از رشد فولیکول‌ها و سلول‌های استرومای تخمدان و توانایی اتصال در یک ساختار ۳ بُعدی را داشته باشد. همچنین قدرت ارائه سیگنال‌های بیولوژیکی و داشتن استحکام مکانیکی از ویژگی‌های مواد زیستی است که می‌توانند از بافت تخمدان تقلید کنند. موادی که در حال حاضر در زمینه پزشکی بازساختی اندام‌های تولید مثلی استفاده می‌شود شامل پلیمرهای طبیعی، از جمله آلژینات، ژلاتین، کیتوزان، فیبرین، اسید هیالورونیک یا مولکول‌های مصنوعی مانند پلی اتیلن گلیکول، پلی دی متیل سیلوکسان، سیلیس و غیره است.

مواد زیستی طبیعی خواصی مشابه ماتریکس خارج سلولی بافت‌های انسانی داشته و زیست‌فعالی ذاتی دارند، در حالی که پلیمرهای مصنوعی زیست‌سازگاری ضعیفی دارند، خواص مکانیکی خود را از دست می‌دهند و در طول تخریب محصولات سمی تولید می‌کنند. با این حال، از پلیمرهای مصنوعی می‌توان به عنوان داربست‌های هیدروژلی استفاده کرد [۵، ۹]. در ادامه به برخی مواد زیستی استفاده‌شده برای ساخت تخمدان مصنوعی اشاره شده است.

کلاژن

کلاژن، گسترده‌ترین نوع پروتئین در بدن انسان، به عنوان جزء اصلی پوست پستانداران است. خواص کلاژن آن را به یک واحد ایده‌آل برای مهندسی مواد برای طیفی از کاربردهای زیست پزشکی تبدیل کرده است. مواد زیستی مبتنی بر کلاژن مانند هیدروژل‌های کلاژن، ECM[7] سلول‌زدایی‌شده و تکنیک‌های مهندسی زیستی، از جمله پرینت ۳ بعدی مبتنی بر کلاژن، مهندسی بافت‌های تولید مثلی را تسهیل کرده است [۱۰].

در یک مطالعه، تِفلِر و همکاران، فولیکول‌های موش را در کلاژن کپسوله کردند و به مدت ۲ تا ۲۱ روز کشت دادند، اگرچه ارزیابی نتایج حاکی از افزایش سرعت بقای فولیکول‌ها پس از پیوند بود، اما تِفلِر و همکاران، آترزی تخمک را در فولیکول‌های آنترال و همچنین زرد شدن سلول‌های گرانولوزا را مشاهده کردند [۱۱].

اخیرا جو و همکاران، بقای سلولی، رشد فولیکول، تولید هورمون و بلوغ تخمک را در فولیکول‌های تخمدان موش صحرایی محصورشده در هیدروژل‌های کلاژن نوع ۱ به عنوان یک سیستم کشت ۳ بُعدی مطالعه کردند. ارزیابی نتایج نشان داد تغییر چگالی و الاستیسیته هیدروژل کلاژن می‌تواند به‌طور قابل توجهی بر رشد فولیکول از نظر فنوتایپ، ترشح هورمون و بلوغ آن‌ها تأثیر بگذارد [۱۲].

7. Extracellular Matrix

در مطالعه‌ای پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از چربی روی داربست‌های کلاژن محلول به ترمیم طولانی‌مدت عملکرد تخمدان و باروری موش‌ها پس از آسیب تخمدان ناشی از گلیکوزیدهای تری تریگتوم کمک کرد [۷]. علاوه بر خواص بیولوژیکی عالی کلاژن مانند زیست‌سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و پشتیبانی از رشد سلولی، مهاجرت و تمایز، این بیومتریال خواص مکانیکی ضعیف و پایداری ساختاری ضعیف دارد که کاربرد آن را در مهندسی بافت محدود می‌کند. برای غلبه بر این محدودیت کلاژن را می‌توان با سایر مواد زیستی مانند آلژینات، ابریشم، کیتوزان، پلی لاکتیک-کو-گلوکیلیک[8]، سولفات هپارین ترکیب کرد. همچنین می‌توان با یک ماده شیمیایی مانند استفاده از گلوتارآلدئید یا پکیله کردن یا تغییرات فیزیکی مانند تابش اشعه گاما تقویت کرد. اگرچه استفاده از تابش گاما یا گلوتارآلدئید استحکام مکانیکی کلاژن را بهبود می‌بخشد، اما این استراتژی‌ها پایداری یا زیست‌سازگاری کلاژن اصلاح‌شده را کاهش می‌دهد [۱۳].

در یک مطالعه سلول‌های استرومایی آندومتر انسانی که توسط تلومراز نامیرا شده بودند، در هیدروژل کلاژن نوع ا قرار داده شدند و سپس در شرایط برون‌تن در معرض هورمون قرار گرفتند. ارزیابی نتایج نشان داد استرومای آندومتر مهندسی‌شده می‌تواند، تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی طبیعی را که در طول ترشح و مراحل چرخه قاعدگی رخ می‌دهد، تقلید کند [۱۴]. مطالعات دیگر گزارش دادند پیوند سلول‌های بنیادی در داربست‌های کلاژنی یا پیوند قطعات بافت تخمدان اتوگرافت در هیدروژل فیبرین / کلاژن کپسوله‌شده به بقا و بهبود عملکرد تخمدان کمک می‌کند؛ بنابراین هیدروژل‌های کلاژن را می‌توان در بسیاری از زمینه‌ها، از جمله کشت بافت ۳ بُعدی آزمایشگاهی، بازسازی و پیوند بافت‌ها و اندام‌های تولید مثل به کار برد [۱۲].

ژلاتین

در یک مطالعه، سلول‌های سوماتیک و فولیکول‌های تخمدان روی داربست‌های ۳ بُعدی ژلاتینی کشت داده شدند. ارزیابی نتایج افزایش چسبندگی فولیکول‌ها و افزایش بقای تخمک‌ها را نشان داد. همچنین مشاهده شد که استفاده از هورمون گنادوتروپین جفتی انسانی و هورمون لوتئینیزه‌کننده همراه داربست‌های ژلاتینی می‌تواند بلوغ و تخمک‌گذاری را در مراحل اولیه و ثانویه القا کند و منجر به از سر گرفتن میوز تخمک‌ها در شرایط آزمایشگاهی و ترشح استرادیول توسط فولیکول‌ها شود [۱۵].

در یک مطالعه دیگر از هیدروژل ژلاتین، به ویژه هیدروژل متاکریلات / ژلاتین (pue® GelMA) در مدل‌های پرولاپس لگنی استفاده شد. این مواد می‌تواند التهاب را از طریق کاهش سطح عوامل التهابی و تسریع در بازسازی و بازیابی فاسیای لگن انجام دهد [۱۶].

8. Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA)

سیلیکون

سیلیکون یکی از فراوان‌ترین عناصر شیمیایی موجود در زمین است و به دلیل داشتن خواص شیمیایی و فیزیکی منحصربه‌فرد، مواد مبتنی بر سیلیکون و اکسیدهای آن (برای مثال سیلیس) در صنایع مختلفی استفاده شده است [۱۷]. سیلیکا یک پلیمر آبدوست، زیست‌سازگار، از نظر مکانیکی قوی، از نظر حرارتی پایدار و مقاوم در برابر میکروب‌هاست. همچنین اندازه منافذ این پلیمر قابل کنترل است. بر اساس خواص مذکور ماتریکس سیلیس برای کپسوله کردن فولیکول‌های تخمدانی بالغ موش صحرایی به کار رفته است که با حمایت از رشد و تکامل فولیکول‌ها منجر به ترشح هورمون‌های استروئیدی می‌شود [۱۷، ۱۸].

مطالعه‌ای نشان داد سلول‌های تخمدان در ماتریس‌های سیلیس می‌توانند جایگزینی برای آماده‌سازی سیستم‌های انتقال هورمون قابل کشت باشد. ارزیابی نتایج نشان داد فولیکول‌های کپسوله‌شده در ماتریس‌های مبتنی بر سیلیس زنده ماندند و ساختار سلولی و عملکرد ترشح استروئید را حفظ کردند [۱۸].

آگارز، هیالورونیک اسید و آلژینات

همچنین مطالعات نشان داده‌اند آگارز همراه با مشتقات و ترکیبات آن به‌طور گسترده در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مانند نوروژنز، رگزایی، اسپرمزایی، تشکیل غضروف، بازسازی استخوان، بهبود زخم و تولید پانکراس مصنوعی به‌کار می‌روند [۱۹]. در یک مطالعه، فولیکول‌های تخمدانی در هیدروژل هیالورونیک اسید کپسوله‌شده و به صورت ۳ بُعدی کشت داده شد. ارزیابی نتایج حاکی از رشد و افزایش بقای فولیکول‌های تخمدان بود [۲۰].

در یک مطالعه، فولیکول‌های بدوی از تخمدان‌های انسان در شرایط کشت آزمایشگاهی به مدت ۷ روز در ماتریکس آلژینات تعبیه شدند. تخمک‌های کشت‌داده‌شده در ماتریکس آلژینات در شرایط آزمایشگاهی بارور شدند. در ادامه، ماتریکس ماتریژل آلژینات در موش به عنوان داربست برای سلول‌های تخمدان استفاده شد. پس از کشت سلول‌های تخمدان و پیوند هتروتیپیک انجام‌شده، عروق‌زایی با پاسخ التهابی کمتر انجام شد [۲۱]. اثر عوامل زیست‌فعال مانند هورمون رنگدانه ساز[9]، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[10] و فاکتورهای رشد فیبروبلاست[11] بر بقا و توسعه فولیکول نیز با کمک آلژینات ارزیابی شده است. همچنین به‌طور مشابه اثر فولیکول پره‌آنترال بر رشد و بقای آن با استفاده از آلژینات ارزیابی شده است [۲۲].

9. Luteinizing Hormone (LH)
10. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
11. Fibroblast Growth Factors (FGF)

در یک مطالعه، تعدادی از فولیکول‌های موش (۱، ۵ و ۱۰) در دانه‌های آلژینات ۰/۵ درصد کپسوله شدند. ارزیابی نتایج حاکی از یک رابطه مثبت بین رشد فولیکول و تراکم آن‌ها در دانه‌های آلژینات بود [۲۲]. در یک مطالعه واناکر و همکاران، فولیکول پره‌آنترال موش و سلول‌های تخمدانی که در ۱ درصد آلژینات کپسوله کردند، ارزیابی نتایج پس از پیوند مواد مذکور نشان داد آلژینات می‌تواند با موفقیت از بقا و توسعه فولیکول‌ها و زنده ماندن و تکثیر سلول‌های تخمدان پس از یک هفته پیوند حمایت کنند [۲۳]، در حالی که چندین مطالعه آلژینات را به عنوان یک پلیمر مناسب برای کپسوله کردن فولیکول‌های تخمدان گزارش کرده‌اند، کنترل نرخ تخریب هیدروژل آلژینات برای مطابقت با رشد فولیکول‌ها چالش‌برانگیز است و سفتی پلیمر می‌تواند تأثیر منفی بر رشد بیشتر فولیکول بگذارد [۲۴].

برای مثال فولیکول‌های پره‌آنترال موش کپسوله‌شده در آلژینات ۰/۱۲۵ درصد بقای فولیکول و تشکیل فولیکول آنترال بهتری را نسبت به همتایان خود که در ۰/۲۵ درصد آلژینات کپسوله شده بودند، نشان داد [۱۴]. در یک مطالعه، فولیکول‌های تخمدان جداشده در داربست‌های ماتریکس آلژینات / ماتریژل کاشته شدند و سپس به مدل‌های موش پیوندزده شدند. پس از پیوند داربست‌های ماتریکسی تخریب شدند و عروق‌زایی در اطراف فولیکول رخ داد [۲۵].

در یک مطالعه دیگر، داربست‌های آلژینات متخلخل همراه با پروتئین مورفوژنیک استخوان۴[12] با موفقیت توانستند ریز محیط تخمدان را تقلید کنند. گزارش شده است که فولیکول بدوی خوک را می‌توان در این داربست‌ها تا مرحله پره‌آنترال کشت داد. همچنین عملکرد ترشح هورمون پس از پیوند در موش نقص ایمنی حفظ شد [۲۵].

فیبرین

فیبرین یک پروتئین فیبری غیرکروی است که در فرایند انعقاد خون شبکه‌ای را برای به دام انداختن سلول‌ها پلیمریزه می‌کند. فیبرینوژن یک پروتئین محلول ۳۴۰ کیلو دالتونی است که از طریق عمل ترومبین که یک آنزیم فعال است، در حضور کلسیم به فیبرین پلیمریزه می‌شود [۲۶]. فیبرین یک ماده زیست‌سازگار و زیست تخریب‌پذیراست که به عنوان یک حامل سلولی، سیستم تحویل دارو و داربست مطالعه شده است. فیبرین قادر است یک ماتریکس خارج سلولی مشابه بافت طبیعی را برای سلول‌ها فراهم کند و تعامل آن‌ها با داربست‌ها، چسبندگی و تکثیر آن‌ها را بهبود بخشد. علاوه بر این، نشان داده شده است فیبرین از تشکیل شبکه مویرگی در شرایط آزمایشگاهی پشتیبانی می‌کند [۲۷].

رجب‌زاده و همکاران، در مطالعه‌ای از هیدروژل فیبرین غنی‌شده توسط غلظت‌های مختلف پلاکت انسانی (۵ درصد، ۱۰ درصد، ۱۵ درصد و ۲۰ درصد) برای پیوند فولیکول‌های پره‌آنترال موش استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند فیبرین همراه با ۱۵ درصد محتوای پلاکت نرخ بازیابی فولیکولی بالاتری به همراه داشت که نشان‌دهنده اثرات مثبت فاکتورهای رشد پلاکتی بر بقای فولیکول است [۲۸].

در مطالعه دیگری از ماتریکس فیبرین برای تولید یک تخمدان مصنوعی استفاده شد. برای این منظور سلول‌های استرومایی تخمدان در یک لخته فیبرین کپسوله شدند و غلظت‌های مختلف فیبرینوژن و ترومبین ارزیابی و نتایج مطلوبی مشاهده شد [۲۹]. همچنین در مطالعه‌ای فولیکول‌های پره‌آنترال موش همراه با سلول‌های تخمدان در فیبرینوژن و ترومبین قرار داده شدند. لخته حاصله که حاوی ۱۵ فولیکول بود به قسمت داخلی پریتونئوم موش پیوند زده شد. پس از یک هفته، رگ‌زایی و نرخ تکوین فولیکول حدود ۳۱ درصد گزارش شد [۳۰]. در حالی که فیبرین یک هیدروژل امیدوارکننده برای مهندسی بافت تخمدان است، اما این پلیمر تخریب سریع و بی‌ثباتی ذاتی دارد که منجر به از دست دادن حجم ایمپلنت در عرض چند روز و درنتیجه موجب کاهش حفاظت فیزیکی از فولیکول‌ها و سلول‌های استرومایی می‌شود. همچنین پروتئازهای تولیدشده به واسطه رشد فولیکول‌ها می‌توانند فیبرین را تجزیه کنند. با این حال، سرعت تجزیه فیبرین را می‌توان با ترکیب با پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی یا با استفاده از مهارکننده‌های آنزیمی مانند آپروتینین کنترل کرد [۷].

پلی‌اتیلن گلایکول

پلی‌اتیلن گلایکول یک ماده غیرسمی، هیدروفیل و از نظر بیولوژیکی خنثی است. پلی‌اتیلن گلایکول یک پلیمر زیست‌سازگار مصنوعی مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا[13] است و به طور گسترده در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی استفاده شده است. پلی‌اتیلن گلایکول خالص از نظر بیولوژیکی قادر به پشتیبانی از چسبندگی و تکثیر سلولی نیست. با این حال، می‌توان آن را با پپتیدهای Arg-Gly-Asp (RGD) برای افزایش میزان چسبندگی آن اصلاح کرد [۳۱].

در یک مطالعه، کیم و همکاران از هیدروژل پلی‌اتیلن گلایکول اصلاح‌شده توسط RGD و با کمک کراس لینگر (پپتیدهای ۳ عملکردی حساس به متالوپروتئیناز) برای مهندسی بافت تخمدان استفاده کردند و آن را در موش‌ها در شرایط درون‌تنی استفاده کردند، ارزیابی نتایج نشان داد این ماتریکس مصنوعی قادر است از بقا و توسعه فولیکول‌ها در مراحل اولیه، علاوه بر بازسازی پیوند و تشکیل عروق مجدد حمایت کنند [۳۲].

12. Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4)

13. Food and Drug Administration (FDA)

اخیراً تومازوسکی و همکاران پلی اتیلن گلایکول اصلاح‌شده توسط پپتید متصل‌شونده به هپارین[14]، عامل اتصال‌دهنده به فاکتور رشد جفتی ۲[15]، پپتید مشتق از لامینین[16] و همچنین فاکتور متصل‌کننده غشای پایه[17] را برای تقلید از ECM طبیعی تخمدان طبیعی استفاده کردند. همچنین در این مطالعه آن‌ها از ۲ نوع اتصال‌دهنده یا کراس لینگر (YKNR) GCYKNRGCYKNRCG با تجزیه سریع و کراس لینگر (YKNS) GCYKNSGCYKSCG با تجزیه آهسته برای بهینه‌سازی تجزیه پروتئولیتیک هیدروژل‌ها استفاده کردند. آن‌ها فولیکول‌های منفرد جداشده موش را در هیدروژل محصور کردند و نشان دادند این هیدروژل‌های اصلاح‌شده زنده ماندن، رشد و بلوغ فولیکول‌ها را بهبود بخشیده و باعث بازسازی مولکول‌های ECM (لامینین، فیبرونکتین، پرلکان و کلاژن) شدند [۳۳].

همچنین پلی اتیلن گلایکول برای اصلاح پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌ها در ترکیب با فیبرینوژن محلول به کار می‌رود. شبکه هیدروژلی پلی اتیلن گلایکول / فیبرینوژن می‌تواند ساختاری برای کشت سلول‌های مختلف فراهم کرده و از تجزیه زیستی مواد جلوگیری کند. در یک مطالعه، سلول‌های تخمدان در هیدروژل‌های پلی اتیلن گلایکول / فیبرینوژن کشت داده شدند و در مقایسه با داربست‌های آلژینات تنها نتایج نشان داد رشد فولیکول‌های پریموردیال افزایش و فولیکول‌های آترتیک کاهش یافتند [۳۴، ۳۵].

ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده[18]

در مهندسی بافت، ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده، پتانسیل قابل توجهی برای افزایش تولید مجدد اندام‌های مختلف مانند کبد، کلیه و قلب دارد. همچنین ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده به‌طور گسترده برای مهندسی بافت تولید مثل به منظور حفظ ساختار و عملکرد بافت کاربرد دارد. ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده حاصل از بافت تخمدان برای مهندسی بافت تخمدان نیز نتایج امیدوارکننده‌ای در پیوند فولیکول جداشده به همراه داشته است. گزارش شده که تخمدان سلول‌زدایی شده را می‌توان به عنوان یک ماتریکس خارج سلولی با حذف مواد سلولی و کاشت دوباره سلول‌های تخمدانی استفاده کرد [۳۶]. این مواد زیستی را می‌توان برای بیماران مبتلا به سرطان پس از خارج کردن تخمدان از بدن استفاده کرد. در یک مطالعه فولیکول‌های اولیه تخمدان در ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده تخمدان انسان و موش کشت شدند. سپس پیوند داربست حاصله در موش‌ها انجام شد که موجب تولید استرادیول در داخل بدن و شروع بلوغ شد [۳۷].

14. Heparin-Binding Peptide (HBP)
15. Placental Growth Factor 2 (RRR)
16. Laminin-Derived Peptide (AG73)
17. Basement Membrane Binder (BMP)
18. Decellularized Extracellular Matrix (dECM)

حسن‌پور و همکاران در مطالعه‌ای ساخت تخمدان مهندسی‌شده زیستی را با استفاده از داربست ۳ بُعدی بر اساس پروتکل ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده تیمارشده با لوریلاستر سولفات سدیم[19] ارزیابی کردند. ۱۴ روز پس از پیوند در موش‌ها، ارزیابی نتایج نشان داد ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده به دلیل زیست‌فعالی، زنده ماندن زیاد سلول‌های اولیه تخمدان و توانایی بازسازی ساختارهای ابتدایی یا ساختارهای فولیکول مانند اولیه می‌تواند یک داربست ایده‌آل برای این امر باشد [۳۸].

اخیراً پورس و همکاران، فولیکول‌های پره‌آنترال انسان را در ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده از بافت تخمدان کشت دادند، ارزیابی نتایج نشان‌دهنده نرخ بقای بالای فولیکول‌های تزریق‌شده توسط ماتریژل پس از ۳ هفته پیوند زنوگرافت به موش‌ها بود [۳۹]. در یک مطالعه، لاروندا و همکاران، تخمدان‌های گاو را توسط سدیم دودسیل سولفات[20] سلول‌زدایی کرده و سپس سلول‌های پرایمری تخمدان را در آن بارگذاری کردند. ارزیابی نتایج نشان داد داربست‌های سلول‌زدایی‌شده می‌توانند ریزساختار تخمدان را حفظ کرده و تولید هورمون استرادیول را در شرایط آزمایشگاهی فراهم کنند [۳۷].

در مطالعه دیگری لیو و همکاران از درمان‌های مختلف (فیزیکی، شیمیایی و آنزیمی) برای سلول‌زدایی تخمدان خوک به منظور کوتاه کردن زمان درمان سدیم دودسیل سولفات و در نتیجه، کاهش اثر مخرب آن بر بافت‌ها استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند ۳ مرحله سلول‌زدایی (با استفاده از SDS ،Triton x-100 و DNase) می‌تواند اجزای سلولی را با موفقیت حذف کرده و داربست‌های سلول‌زدایی‌شده را با حداقل اثرات ایمنی‌زایی ایجاد کند و از نفوذ سلول‌ها پشتیبانی کند و باعث افزایش تولید استرادیول شود [۴۰].

ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده به‌طور گسترده‌ای به عنوان یک داربست انتخابی در مهندسی بافت تولید مثل است، اما به دلیل مقاومت مکانیکی کم ماتریکس خارج سلولی سلول‌زدایی‌شده و همچنین عدم تخریب در داخل بدن (ضمن حفظ ساختار و عملکرد بیوشیمیایی) استفاده از آن چالش‌برانگیز است [۲۵].

پرینت ۳ بُعدی[21]

اخیراً مطالعات نوظهوری در مورد کاربرد پرینت ۳ بُعدی در پزشکی تولیدمثل انجام‌شده است. برای مثال در یک مطالعه از داربست ۳ بُعدی ژلاتینی (از نوع Bioink) استفاده کرده و پس از جداسازی فولیکول یک تخمدان بیوپروستتیک ایجاد کردند. ارزیابی نتایج نشان داد فولیکول‌ها می‌توانند زنده بمانند، عروقی شوند و حتی عملکرد تخمدان (تخمک‌گذاری) و باروری را پس از پیوند حفظ کنند [۲۵].

19. Sodium Lauryl Ester Sulfate
20. Sodium Do-Decyl Sulfate (SDS)
21. 3D Printing

لاروندا و همکاران در مطالعه‌ای با ایجاد یک داربست ۳ بُعدی با فولیکول‌های تخمدانی مشاهده کردند که تعاملات بین فولیکول و داربست و میزان بقای آن‌ها افزایش یافت. همچنین مطالعات حاکی از این است که فولیکول‌هایی که با پرینت ۳ بُعدی توسط ژلاتین ایجاد شده‌اند، باعث افزایش عروق‌زایی و بازیابی عملکرد تخمدان در موش‌های عقیم‌شده با جراحی شدند و در نهایت، تولد زنده نیز گزارش شد [۴۱].

وُو و همکاران در مطالعه‌ای، داربست ژلاتین / متاکریلویل را توسط پرینت ۳ بُعدی تخمدان تهیه کردند. نتایج نشان داد سلول‌های استرومایی اولیه جداشده پس از پرینت قابلیت زنده ماندن خود را از دست دادند که نشان‌دهنده آسیب‌پذیری بیشتر سلول‌های اولیه نسبت به فرایند پرینت در مقایسه با رده‌های سلولی تومور تخمدان (COV434, KGN, IP8) است [۴۲].

مواد زیستی پرکاربرد در مهندسی بافت فولیکول‌های تخمدان

سیستم‌های کشت آزمایشگاهی برای تقویت رشد و بلوغ فولیکول‌های تخمدان به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای بازگرداندن باروری زنان پیشنهاد شده‌اند. نگهداری از معماری پیچیده ۳ بُعدی و تعامل سلول‌های تخمک و سلول‌های گرانولوزا برای بلوغ موفقیت‌آمیز فولیکول‌ها در شرایط کشت برون‌تن حیاتی است. فولیکول‌ها در شرایط کشت برون‌تن در هیدروژل‌های طبیعی مانند کلاژن، آلژینات، فیبرین، اسید هیالورونیک، آگارز، ماتریژل و هیدروژل‌های مصنوعی مانند پلی اتیلن گلایکول کپسوله می‌شوند. استفاده از پلیمرهای مذکور باعث می‌شود معماری طبیعی فولیکول‌ها در کشت حفظ‌شده، فولیکول‌ها زنده بمانند، به‌طور مستقل عمل کرده، از تولید هورمون حمایت کنند و باعث بلوغ و تخمک‌گذاری مستقل از محور هیپوتالاموس / هیپوفیز شوند [۴۳-۴۵].

پانگاس و همکاران نیز در مطالعه‌ای سلول‌های تخمک / گرانولوزای موش نابالغ را در یک سیستم آلژینات ۳ بُعدی کشت دادند. ارزیابی‌ها نشان داد استفاده از سازه حاصل منجر به بلوغ تخمک‌ها در شرایط آزمایشگاهی شد و همچنین جنین‌های حاصل از لقاح آزمایشگاهی این تخمک‌ها منجر به تولدهای زنده شدند [۴۶].

در مطالعه‌ای از ماتریکس هیدروژل آلژینات به عنوان داربستی برای رشد فولیکول‌ها استفاده شد. بررسی نتایج نشان داد ماتریکس آلژینات یک حمایت ساختاری را جهت حفظ تعاملات سلولی در شرایط برون‌تن در فولیکول‌های در حال رشد فراهم کرد. همچنین تخمک‌های حاصل در سیستم کشت آلژینات رشد کردند، تا مرحله متافاز II تحت شرایط IVF تکامل یافتند و زیگوت‌های قابل کشت را تولید کردند که قادر به ایجاد فرزندان زنده و بارور بودند [۴].

در یک مطالعه، فولیکول‌های موش روی داربست‌های ژلاتینی ۳ بُعدی کاشته شدند. بررسی نتایج نشان داد فولیکول‌ها بقا، عملکرد و به‌طور خاص تولید هورمون را حفظ کردند. همچنین در یک مطالعه دیگر، شبکه‌ای از منافذ به‌هم‌پیوسته از پلی کاپرولاکتون با استفاده از روش الکترواسپاینیگ تهیه شد. نتایج این مطالعه نشان داد فولیکول‌های تخمدانی قادر به حفظ معماری خود در این سازه بودند [۴۶، ۴۷].

واناکِر و همکاران در مطالعه‌ای، فولیکول‌های پره‌آنترال موش و سلول‌های تخمدانی کپسوله‌شده در آلژینات را ۱ درصد پیوند زدند. نتایج نشان داد دانه‌های آلژینات با موفقیت از تکامل فولیکول‌ها، زنده‌مانی و تکثیر سلول‌های تخمدانی پس از یک هفته حمایت کردند [۲۳]. در یک مطالعه، کریگر و همکاران نشان دادند که اثرات آلژینات را می‌توان از طریق توالی پپتیدی RGD افزایش داد. آن‌ها آلژینات را با پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی یا RGD اصلاح کردند. نتایج نشان داد آلژینات اصلاح‌شده رشد فولیکول‌ها را بهبود داد [۴۸].

همچنین نتایج نشان داد ترکیب آلژینات با پلیمرهای دیگر مانند فیبرین، ژلاتین و ماتریژل منجر به افزایش خواص اتصال و سرعت تجزیه زیستی آن شد. برخی از محققان از داربست‌های فیبرین به دلیل ماهیت بیولوژیکی و نقش آن‌ها در تعامل سلول / ماتریکس و چسبندگی سلولی برای حفظ باروری استفاده کردند [۱۴]. در یک مطالعه، سونگساسِن و همکاران از داربست فیبرین / آلژینات برای بهبود رشد و توسعه فولیکول‌های ثانویه جداشده از تخمدان سگ استفاده کردند. ارزیابی نتایج حاکی از اثرات مفید فیبرین به عنوان یک داربست مناسب برای حفظ باروری بود [۴۹].

پلی کاپرولاکتون[۲۲] یکی از زیست تخریب‌پذیرترین و زیست سازگارترین پلی استرها با کاربردهای فراوان در مهندسی بافت است. در یک مطالعه داربست ۳ بُعدی ژلاتین / پلی کاپرولاکتون / فیبرین که با روش الکتروریسی تهیه شده بود برای کاشت فولیکول‌های پره‌آنترال خوک مطالعه شد. نتایج نشان داد سازه حاصل باعث حفظ مورفولوژی فولیکول‌ها و افزایش چسبندگی آن‌ها شد [۶].

غشای آمنیوتیک انسانی

مطالعات نشان داده‌اند غشای آمنیوتیک انسانی ویژگی‌های زیادی دارد که آن را به یک لایه حمایتی امیدوارکننده تبدیل کرده است. این غشا یکی از درونی‌ترین لایه‌های جنینی است که جنین در حال رشد را دربرمی‌گیرد. ماتریکس خارج سلولی این غشا شامل کلاژن نوع ۱، ۳، ۴، لامینین، فیبرونکتین و تعداد زیادی فاکتور رشد است [۵۰-۵۲]. این غشا به‌طور بالقوه در بسیاری از مطالعات مهندسی بافت استفاده شده است.

22. Polycaprolactone (PCL)

مشخص شده است که غشای پایه آمنیوتیک حتی در شکل سلول‌زدایی‌شده آن به وسیله غشای پایه و استرومای غنی از انواع کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان احاطه شده است. به علاوه، این غشا قادر به تکثیر و پشتیبانی انواع مختلف سلول‌های اپی تلیالی و استرومایی است [۵۳].

در یک مطالعه اولین بار از غشای آمنیوتیک انسانی سالم و سلول‌زدایی‌شده به عنوان یک لایه بیولوژیکی برای حمایت از کشت فولیکول‌های مرحله اولیه / ثانویه موش در شرایط برونتن استفاده شد. بررسی نتایج نشان داد در طول کشت آزمایشگاهی، غشای آمنیوتیک سالم در مقایسه با نوع سلول‌زدایی‌شده آن حمایت بهتری از فولیکول‌ها داشت [۵۴].

در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که بیان mRNA فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد کراتینوسیت[۲۳]، فاکتور رشد اپیدرمی[۲۴]، فاکتور رشد تغییردهنده [۲۵]، فاکتور رشد هپاتوسیت[۲۶] و فاکتور رشد فیبروبلاست [۲۷] در غشای آمنیوتیک سالم نسبت به غشای آمنیوتیک سلول‌زدایی‌شده بالاتر است. به نظر می‌رسد کاهش رشد فولیکول‌ها در غشای آمنیوتیک سلول‌زدایی‌شده موجب پشتیبانی ناکافی از فولیکول‌ها می‌شود [۵۲].

مهندسی بافت رحم

رحم بزرگ‌ترین سیستم اندام تناسلی زنان است. پیوند رحم آلوژنیک به عنوان یک درمان بالقوه برای ناباروری بررسی شده است [۵۵]. اولین تولد زنده از یک رحم پیوندی در سال ۲۰۱۴ توسط برن‌استروم و همکاران گزارش شد [۵۶]. در حالی که این پیوند یک رویکرد امیدوارکننده در نظر گرفته می‌شود با محدودیت‌های قابل توجهی، از جمله کمبود اهداکنندگان عضو و نیاز به درمان طولانی‌مدت سرکوب سیستم ایمنی مواجه است [۵۷]. سرکوب سیستم ایمنی عوارض جانبی نامطلوبی دارد و ممکن است منجر به سمیت کلیوی، افزایش خطر عفونت‌های جدی، دیابت، بدخیمی‌ها، فشار خون بالا و تصلب شرایین شود. رویکردهای فعلی مهندسی بافت شامل استفاده از سازه‌هایی برای ترمیم نسبی بافت رحم است [۵۸].

مواد زیستی پرکاربرد در مهندسی بافت رحم

یکی از اولین تلاش‌ها در بازسازی بافت رحم استفاده از پیوند مواد مصنوعی، از جمله پلی تترا فلوئوروواتیلن، پلی اتراورتان، پلی ۴ متیل پنتن، پلی آکریلات، مشتقات پلی آمید، پلی انیدرید، پلی بنزوکسازول و پلی ال لاکتید در مدل موش است [۵۹]. شواهد حاکی از این است که استفاده از این پلیمرهای مصنوعی (پلی تترا فلوئوروواتیلن / پلی اتراورتان) به دلیل عدم قابلیت جذب این پلیمرها باعث ایجاد یک پاسخ التهابی موضعی و چسبندگی شدید می‌شود. در حالی که رشد درونی بافت پس از پیوند شبیه اندومتر است، پیوند پلیمرهای مذکور نمی‌تواند باز بودن مجرای رحم را تأمین کند [۸].

مواد زیستی مشتق‌شده طبیعی، از جمله کلاژن، استرهای پلی آلفا کلاژن، سلولز، فیبرین، گلیگوز آمینوگلیگان، آلژینات، ابریشم، هیدروکسی آپاتیت و ماتریکس‌های خارج سلولی به علت زیست تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری آن‌ها برای مهندسی بافت رحم استفاده شده‌اند [۶۰]. بیشترین فراوانی را بین مواد مصنوعی پلی لاکتیک اسید و پلی لاکتیک کو / گلایکولیک اسید، پلی هیدروکسیل اتیل متاکریلات و پلی وینیل الکل دارند [۸]. در قرن هجدهم، پلی لاکتیک اسید و پلی لاکتیک کو / گلایکولیک اسید نسبت به سایر پلیمرها از نظر زیست‌سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، جذب زیستی، ایمنی‌زایی و سمیت کم به عنوان داربست‌های ۳ بُعدی در موارد مختلف، از جمله دندان‌پزشکی، پزشکی و جراحی پلاستیک بیشتر کاربرد را داشتند [۸].

در دوران حاملگی، وزن و اندازه رحم انسان به‌طور تصاعدی از ۶۰ گرم تا ۱ کیلوگرم تغییر می‌کند. این تغییرات در طول چرخه زندگی طبیعی زنان و جنبه‌های کاربردی مورد انتظار باعث ایجاد محدودیت در استفاده از مواد زیستی موجود می‌شود [۶۱]. همچنین از منابع سلولی مهم در رحم مهندسی‌شده می‌توان به سلول‌های بنیادی بالغ، سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی اشاره کرد. [۶۲، ۶۳].

استفاده از مواد زیستی و سلول‌ها در مهندسی بافت رحم

در یک مطالعه، فاکتور رشد پایه فیبروبلاست در داربست‌های کلاژنی بارگذاری شد و سپس به یک مدل موشی که شاخ رحم آن به شدت آسیب‌دیده بود، پیوند زده شد. وجود فاکتور رشد فیبروبلاست در داربست مذکور باعث بهبود روند عروق‌زایی سلول‌های آندومتر و میومتر شد و حاملگی در موش‌ها رخ داد [۶۴].

در یک مطالعه دیگر، قسمتی از شاخ رحم موش حذف و توسط کلاژن با اندازه ۳۵×۱۵ میلی‌متر جایگزین شد. ارزیابی نتایج نشان داد ۹۰ روز بعد از کاشت افزایش عروق درونی آندومتر و رشد جزئی دسته‌های ماهیچه صاف انجام شد [۸]. در مطالعه‌ای از کپسول غنی‌شده از میبوفیبروبلاست‌های مشتق‌شده از پریتونئال همراه با پلی اتیلن استفاده شد. پس از پیوند حاملگی در رحم رخ داد [۶۵]. همچنین گزارش شد که می‌توان با کمک دترجنت سدیم دو دسیل سولفات یا فشار هیدروستاتیک سلول‌زدایی رحم موش صحرایی را انجام داد. سپس، ماتریکس رحم سلول‌زدایی‌شده را به مدت ۱۰ روز در شرایط برون‌تن در یک بیوراکتور قرار داد و

23. Keratinocyte Growth Factor (KGF)
24. Epiderma Growth Factor (EGF)
25. Transforming Growth Factor (TGF)
26. Hepatocyte Growth Factor (HGF)
27. Fibroblast Growth Factor (FGF)

سلول‌های رحم موش و سلول‌های بنیادی مزانشیمی را روی آن کشت داد. مقایسه نتایج با رحم دست‌نخورده نشان داد ۳۰ روز پس از پیوند، بازسازی ۳ لایه رحم انجام شد [۶۶].

در یک مطالعه دیگر، شاخه رحم رت را برداشته و سپس ماتریکس آن‌ها را به واسطه قرار دادن در یک دترجنت یونی سلول‌زدایی کردند. سپس در یک بیوراکتور سلول‌های بنیادی و سلول‌های رحمی را همراه با چندین فاکتور رشد روی آن کشت دادند. پس از پیوند مشاهده شد که موش‌ها به‌طور طبیعی باردار شدند [۶].

در یک مطالعه دیگر، لوو و همکاران، سلول‌های آندومتر، میومتر و اپی تلیال را در مخلوطی از کلاژن و ماتریژل قرار دادند و یک رحم مصنوعی ساختند. نتایج نشان داد در این گروه جنین‌های موش نسبت به گروه کنترل تکامل بیشتری داشتند [۶۷]. سلول‌های آندومتر خرگوش را می‌توان توسط استروئیدهای جنسی به مدت طولانی کشت داد و در مهندسی بافت رحم به کار برد. آندومتر بازسازی‌شده با سلول‌های تکثیرشده آندومتر از نظر ساختاری و عملکردی شبیه به آندومتر بومی بود [۶۸].

در یک مطالعه دیگر، سلول‌های بنیادی مغز استخوان روی داربست‌های کلاژنی کشت شد و سپس داربست حاصله در یک مدل موش آسیب‌دیده پیوند شد. ارزیابی نتایج نشان داد ترمیم دیواره رحم با ضخامت کامل انجام شد. همچنین ۳۰ و ۹۰ روز پس از پیوند تکثیر سلول‌های آندومتر و سلول‌های عضلانی و بازسازی عروق ریز مشاهده شد که در نهایت، منجر به رشد جنین شد [۶۹].

در مطالعه دیگری، محققان از داربست‌های پلیمری زیست تخریب‌پذیری که با سلول‌های اتولوگ (مشتق از خود فرد یا حیوان) کشت شده بود برای احیای ساختار و عملکرد رحمی مدل‌های خرگوش استفاده کردند. ۶ ماه بعد رحم‌های مهندسی‌شده‌ای مشابه با ساختار طبیعی رحم تشکیل شد. رحم‌های حاصله قابلیت بارداری داشتند و توانستند طی بارداری به‌طور کامل و تا انتهای بارداری از جنین‌ها محافظت کنند [۷۰]. در یک مطالعه دیگر، تاوئو و همکاران، زیر مخاط روده کوچک را به شاخ رحم خرگوش پیوند زدند و پس از ۲۸ روز مشاهده کردند که ۳ تا از ۶ خرگوش باردار شدند [۷۱].

پرینت ۳ بُعدی رحم

همچنین یک گزینه جایگزین برای بازسازی بافت رحم ممکن است پرینت ۳ بُعدی رحم باشد که به تدریج برای ایجاد یک داربست در مهندسی بافت به کار می‌رود. پرینت ۳ بُعدی یک ابزار امیدوارکننده برای مهندسی بافت رحم است، زیرا پتانسیل تولید مجدد ساختار رحم، از جمله عروق را به‌طور کامل و بدون نیاز به سلول‌زدایی بافت دارد [۷۲].

در یک مطالعه، هیدروژل آلژینات / ژلاتین / سدیم توسط پرینت ۳ بُعدی تهیه شد و سپس سلول‌های بنیادی پرتوان القایی[28] حاصل از سلول‌های مزانشیمی برای بازسازی اندومتر روی این داربست کشت شدند. ارزیابی نتایج نشان داد این سازه می‌تواند هیستومورفولوژی آندومتر را بهبود بخشد و به بازسازی سلول‌های استرومایی / اپی تلیال / اندوتلیال کمک کند. همچنین سازه حاصل توانایی لانه‌گزینی و حفظ باروری را پس از پیوند داشت [۷۳]. در یک مطالعه دیگر، با موفقیت یک ماتریکس واژن بدون سلول بر پایه هیدروژل ژلاتین / آلژینات با استفاده از پرینت ۳ بُعدی (Bioinks) تهیه شد. ارزیابی نتایج حاکی از زیست‌سازگاری مناسب ماتریکس، عروقی شدن، اپی تلیالیزاسیون و تمایز مناسب بافت واژن بود [۷۴].

تکنیک میکروفلوئیدیک

همچنین در یک مطالعه با کمک تکنیک میکروفلوئیدیک، یک رحم مصنوعی متشکل از ۳ لایه تهیه شد که اولین لایه آن از پلی دی متیل سیلوکسان، دومین لایه از یک غشای پلی کربنات متخلل پوشیده‌شده با ژلاتین و سلول‌های آندومتر و سومین لایه از پلی دی متیل سیلوکسان تشکیل شده بود. نتایج نشان داد رحم مصنوعی ایجادشده با این روش در موش تا ۸ روز کارایی مناسبی داشت [۷۵].

مهندسی بافت واژن

آپلازی واژن، عدم وجود واژن طبیعی در زمان تولد می‌تواند ناشی از اختلالات مختلف، از جمله اختلالات مجاری مولر، ناهنجاری کلوآکال، عملکرد غیرطبیعی غدد درون‌ریز، هیپرپلازی آدرنال و سایر ناهنجاری‌های بین جنسیتی باشد. اختلالات اکتسابی مانند سرطان و تروما نیز ممکن است منجر به آسیب یا از دست دادن واژن شوند. سندرم MRKHS[29] طیفی از ناهنجاری‌ها، از جمله ناهنجاری‌های کلیوی، اسکلتی و همچنین واژن و رحم را دربرمی‌گیرد. شیوع MRKHS ۱ در هر ۱۵۰۰ تولد دختر است و دومین علت شایع آمنوره اولیه است. در حال حاضر، جراحی، درمان اصلی نقص واژن در کودکان است. اگر جراحی موفقیت‌آمیز نباشد، ممکن است از بافت‌های خارج از واژینال برای ایجاد بافت جدید واژن استفاده شود. بسیاری از تکنیک‌ها و مواد را می‌توان با موفقیت برای بازسازی بافت واژن به کار برد. رایج‌ترین عمل جراحی به منظور بازسازی واژن شامل ایجاد یک کانال توسط تشریح فضای بالقوه نئوواژینال و متعاقباً ایجاد پوشش کانال لگن با یک گرافت است [۷۶].

شواهد حاکی از این است که در جراحی واژن از ماتریکس

28. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)
29. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrom

سلول‌زدایی‌شده پوست، غشای آمنیوتیک، صفاق، پریتونئوم، مخاط روده و اپیتلیوم واژن به وفور استفاده شده است [۷۷]. اگرچه گرافت‌های استفاده‌شده عموماً شامل تمام عناصر بافتی واژن طبیعی نیستند، اما بافت جایگزین بر خلاف فقدان یک بافت عضلانی یا وجود بافت عضلانی غیرطبیعی می‌تواند منجر به عملکرد مناسب و بازسازی اپی تلیوم شود [۷۷].

یافته‌ها نشان می‌دهد اندام واژن می‌تواند با ماهیچه‌های اتولوگ یا سلول‌های اپی تلیال مهندسی با موفقیت در انسان استفاده شود. همچنین این سلول‌ها می‌توانند به صورت زیر جلدی در موش‌های نقص ایمنی کاشته شوند. سلول‌های کاشته‌شده قادر به ایجاد بافت‌های واژن عروقی در شرایط هستند که خواص فنوتایپی و عملکردی مشابه با بافت‌های طبیعی واژن را دارند [۷۸].

نتایج نشان داد اندام‌های واژن مهندسی‌شده می‌توانند در محدوده بلندمدت تا ۸ سال عملکرد طبیعی داشته باشند. در یک مطالعه، سلول‌های اپی تلیال و عضلات صاف روی ماتریکس‌های از پیش‌ساخته‌شده کشت شدند و سپس سازه حاصل در یک مدل خرگوشی جاگذاری شد. نتایج نشان داد سلول‌های واژن بافت جدیدی تشکیل دادند که از نظر بافت‌شناسی و عملکردی مشابه واژن طبیعی با عروق و عصب‌دهی مناسب بود. همچنین ۶ ماه پس از کاشت داربست‌هایی که در آن سلول بارگذاری شده بود، کلاژن نوع ۱ و ۲ و فیبرهای الاستین ایجادشده مشابه با واژن طبیعی بودند. به علاوه، نتایج نشان داد استفاده از ماتریکس بدون سلول منجر به افزایش بازسازی اپی تلیوم و توسعه ضعیف بافت عضلانی و فیبروز شد [۳].

در مطالعه دیگری، سلول‌های واژن در شرایط برون‌تن کلونی‌های زیادی روی داربست پلیمری PGA ایجاد کردند. در این مطالعه سلول‌های اپی تلیال واژن و عضلات صاف با موفقیت روی PGA کشت شدند. پس از کاشت سازه حاصل در داخل بدن، تجزیه‌وتحلیل نتایج وسترن بلات نشان داد این سلول‌ها از نظر فنوتیپی مشابه سلول‌های واژن هستند. همچنین نتایج نشان داد سلول‌های اپی‌تلیال واژن و عضلات صاف می‌توانند تکثیر شوند و در داخل بدن برای دوره‌های طولانی‌مدت زنده بمانند. به علاوه، از نظر عملکردی ساختارهای واژن مهندسی‌شده در زمان تحریک قادر به تولید نیروهای انقباضی مشابه با بافت طبیعی واژن بودند و ساختار حاصل اجازه دپلاریزاسیون سلولی و آزادسازی کاتیون‌های درون سلولی را داد [۷۷].

در مطالعه دیگری، سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های سوماتیک روی داربست‌های PLCL[30] کاشته شدند. نتایج نشان داد زنده‌مانی سلول‌ها حفظ شد و این سلول‌ها توانستند روی این داربست‌ها تکثیر شوند [۷۹]. اطلس و همکاران با استفاده از سلول‌های اپی تلیال عضلانی و واژن مطابق با دستورالعمل‌های GMP[31]، بافت‌های واژن مهندسی‌شده را ایجاد کردند. مواد زیستی استفاده‌شده در این مطالعه مواد اگزوژنیک بود، اما باعث پاسخ ایمونوژنتیک نشد. کاشت سازه حاصل در ۴ بیمار مبتلا به آژنزی واژن ناشی از سندرم MRKHS نشان داد ساختارهای نئوواژینال این بیماران از نظر بافت‌شناسی عملکردی مشابه با بافت واژن طبیعی داشتند و تا ۸ سال بعد از پیوند نیز فعال باقی ماندند [۷۶].

مهندسی بافت دهانه رحم (سرویکس)

در دستگاه تناسلی زنان دهانه رحم قسمت پایینی رحم است. بیماران مبتلا به آژنزی دهانه رحم یا دیسژنزی دهانه رحم کاندید مناسبی برای بازسازی دهانه رحم هستند. اختلال دهانه رحم باعث افزایش قابل توجه از زایمان‌های زودرس می‌شود و یکی از علل شایع مرگ‌ومیر در نوزادان تازه متولدشده است. همچنین گزارش شده اختلال دهانه رحم منجر به تضعیف استرومای سرویکس می‌شود. شواهد حاکی از این است که اختلال مذکور اغلب زندگی جنسی و تولید مثل زنان را با مشکل روبه‌رو کرده است و اغلب موجب بروز مسائل روانی می‌شود [۷، ۸۰].

اخیراً تلاش‌های زیادی برای به‌کارگیری مهندسی بافت برای بازسازی دهانه رحم انجام شده است. در یک مطالعه، داربست‌های کلاژن پوشیده‌شده با ابریشم برای بازسازی دهانه رحم در شرایط برون‌تن ساخته شد. نتایج نشان داد غلظت مولکول‌های مرتبط با ماتریکس خارج سلولی و استحکام داربست‌ها طی یک دوره ۸ هفته‌ای به‌طور قابل توجهی افزایش یافت [۸۱].

در مطالعه دیگری، سلول‌های دهانه رحم متعلق به ۲ زن که پیش از یائسگی تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، روی داربست‌های متخلخل با ۱۰ درصد یا ۲۰ درصد سرم کاشته شدند و خواص مورفولوژیکی، بیوشیمیایی و مکانیکی در طول دوره کشت ۸ هفته‌ای اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد سلول‌های دهانه رحم به صورت ۳ بُعدی تکثیر شدند و یک ماتریکس خارج سلولی با ترکیبات و مورفولوژی مشابه بافت طبیعی را ایجاد کردند [۸۰، ۸۱].

بحث

اخیراً تلاش‌های زیادی برای به‌کارگیری مهندسی بافت برای بازسازی اندام‌های تولید مثلی زنان به منظور حفظ و بهبود قدرت باروری آن‌ها انجام شده است. در این مقاله ما الزامات مواد زیستی برای مهندسی بافت تخمدان، رحم، واژن و سرویکس، سیستم‌های کشت ۲ بُعدی و ۳ بُعدی برای رشد فولیکول‌ها و همچنین کاربرد تکنیک‌های میکروفلوئیدیک و پرینت ۳ بُعدی را برای اندام‌های تولید مثلی خلاصه کرده‌ایم.

30. Poly(L-Lactide-co-ε-Caprolactone) (PLCL)

31. Good Manufacturing Practice (GMP)

نتیجه‌گیری

رویکردهای مهندسی بافت به عنوان روش‌های جدید جایگزین درمانی از طریق ادغام مواد زیستی، سلول‌ها و فاکتورهای امید تازه‌ای را در درمان نقایص عملکرد اندام‌ها / بافت‌های تولید مثلی زنان به وجود آورده است. این استراتژی‌های با شبیه‌سازی دقیق از ریز محیط اندام‌های تولید مثلی برای رفع ناهنجاری‌های این اندام‌ها تلاش می‌کنند. همچنین استفاده از این استراتژی‌ها امکان ارزیابی اثرات عوامل بیولوژیکی و شیمیایی مانند هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و داروها را در جهت برطرف کردن اختلالات مادرزادی و اکتسابی فراهم می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

با توجه به نوع مطالعه، ملاحظات اخلاقی وجود نداشت.

حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، طراحی مطالعه و تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: علی طالبی، طیبه سادات طباطبایی و زهرا خسروی‌زاده؛ کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: مجید صالحی، مرتضی علیزاده و زهرا نیکوزاد؛ بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: طیبه سادات طباطبایی و علی طالبی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

[1] Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: A review. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2017; 34(2):167-77. [PMID]

[2] Campo H, Cervelló I, Simón C. Bioengineering the uterus: An overview of recent advances and future perspectives in reproductive medicine. Annals of Biomedical Engineering. 2017; 45(7):1710-17. [DOI:10.1007/s10439-016-1783-3] [PMID]

[3] De Filippo RE, Bishop CE, Filho LF, Yoo JJ, Atala A. Tissue engineering a complete vaginal replacement from a small biopsy of autologous tissue. Transplantation. 2008; 86(2):208-14. [DOI:10.1097/TP.0b013e31817f1686] [PMID]

[4] Xu M, Kreeger PK, Shea LD, Woodruff TK. Tissue-engineered follicles produce live, fertile offspring. Tissue Engineering. 2006; 12(10):2739-46. [DOI:10.1089/ten.2006.12.2739] [PMID]

[5] Cho E, Kim YY, Noh K, Ku SY. A new possibility in fertility preservation: The artificial ovary. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2019; 13(8):1294-315. [DOI:10.1002/term.2870] [PMID]

[6] Dadashzadeh A, Moghassemi S, Shavandi A, Amorim CA. A review on biomaterials for ovarian tissue engineering. Acta Biomaterialia. 2021; 135:48-63. [DOI:10.1016/j.actbio.2021.08.026] [PMID]

[7] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. Journal of the American Medical Association. 2021; 326(1):65-76. [PMID]

[8] Tamadon A, Park KH, Kim YY, Kang BC, Ku SY. Efficient biomaterials for tissue engineering of female reproductive organs. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2016; 13(5):447-54. [DOI:10.1007/s13770-016-9107-0] [PMID]

[9] Smith RM, Woodruff TK, Shea LD. Designing follicle-environment interactions with biomaterials. Cancer Treatment and Research. 2010; 156:11-24. [DOI:10.1007/978-1-4419-6518-9_2] [PMID]

[10] Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. Materials. 2010; 3(3):1863-87. [DOI:10.3390/ma3031863]

[11] Telfer E, Torrance C, Gosden RG. Morphological study of cultured preantral ovarian follicles of mice after transplantation under the kidney capsule. Journal of Reproduction and Fertility. 1990; 89(2):565-71. [DOI:10.1530/jrf.0.0890565] [PMID]

[12] Joo S, Oh SH, Sittadjody S, Opara EC, Jackson JD, Lee SJ, et al. The effect of collagen hydrogel on 3D culture of ovarian follicles. Biomedical Materials (Bristol, England). 2016; 11(6):065009. [DOI:10.1088/1748-6041/11/6/065009] [PMID]

[13] Dong C, Lv Y. Application of collagen scaffold in tissue engineering: Recent advances and new perspectives. Polymers. 2016; 8(2):42. [DOI:10.3390/polym8020042] [PMID]

[14] Chen H, Xue L, Gong G, Pan J, Wang X, Zhang Y, et al. Collagen-based materials in reproductive medicine and engineered reproductive tissues. Journal of Leather Science and Engineering. 2022; 4:1-15. [DOI:10.1186/s42825-021-00075-y]

[15] Riva F, Omes C, Fassina L, Vaghi P, Reguzzoni M, Casasco M, et al. 3D culture of multipotent cells derived from waste human ovarian follicular liquid and seeded onto gelatin cryogel. Italian Journal of Anatomy and Embryology. 2013; 118(2):162. [Link]

[16] Qin M, Jin J, Saiding Q, Xiang Y, Wang Y, Sousa F, et al. In situ inflammatory-regulated drug-loaded hydrogels for promoting pelvic floor repair. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society. 2020; 322:375-89. [DOI:10.1016/j.jconrel.2020.03.030] [PMID]

[17] Jaganathan H, Godin B. Biocompatibility assessment of Si-based nano- and micro-particles. Advanced Drug Delivery Reviews. 2012; 64(15):1800-19. [DOI:10.1016/j.addr.2012.05.008] [PMID]

[18] Catalano PN, Bourguignon NS, Alvarez GS, Libertun C, Diaz LE, Desimone MF, et al. Sol-gel immobilized ovarian follicles: Collaboration between two different cell types in hormone production and secretion. Journal of Materials Chemistry. 2012; 22(23):11681-7. [DOI:10.1039/c2jm30888f]

[19] Jin M, Shi J, Zhu W, Yao H, Wang DA. Polysaccharide-based biomaterials in tissue engineering: A review. Tissue Engineering. Part B, Reviews. 2021; 27(6):604-26. [DOI:10.1089/ten.teb.2020.0208] [PMID]

[20] Kim JT, Lee DY, Kim EJ, Jang JW, Cho NI. Tissue response to implants of hyaluronic acid hydrogel prepared by microbeads. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2014; 11:32-8. [DOI:10.1007/s13770-013-1106-9]

[21] Camboni A, Van Langendonckt A, Donnez J, Vanacker J, Dolmans MM, Amorim CA. Alginate beads as a tool to handle, cryopreserve and culture isolated human primordial/primary follicles. Cryobiology. 2013; 67(1):64-9. [DOI:10.1016/j.cryobiol.2013.05.002].

[22] Vanacker J, Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Amorim CA. First transplantation of isolated murine follicles in alginate. Regenerative Medicine. 2014; 9(5):609-19. [DOI:10.2217/rme.14.33] [PMID]

[23] Vanacker J, Amorim CA. Alginate: A versatile biomaterial to encapsulate isolated ovarian follicles. Annals of Biomedical Engineering. 2017; 45(7):1633-49. [DOI:10.1007/s10439-017-1816-6] [PMID]

[24] Park KE, Kim YY, Ku SY, Baek SM, Huh Y, Kim YJ, et al. Effects of alginate hydrogels on in vitro maturation outcome of mouse preantral follicles. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2012; 9:170-4. [DOI:10.1007/s13770-012-0170-x]

[25] Luyckx V, Dolmans MM, Vanacker J, Scalercio SR, Donnez J, Amorim CA. First step in developing a 3D biodegradable fibrin scaffold for an artificial ovary. Journal of Ovarian Research. 2013; 6(1):83. [DOI:10.1186/1757-2215-6-83] [PMID]

[26] Heo DN, Hospodiuk M, Ozbolat IT. Synergistic interplay between human MSCs and HUVECs in 3D spheroids laden in collagen/fibrin hydrogels for bone tissue engineering. Acta Biomaterialia. 2019; 95:348-56. [DOI:10.1016/j.actbio.2019.02.046] [PMID]

[27] Rajabzadeh A, Jahanpeyma F, Talebi A, Moradi F, Hamidieh AA, Eimani H. Fibrin scaffold incorporating platelet lysate enhance follicle survival and angiogenesis in cryopreserved preantral follicle transplantation. Galen Medical Journal. 2020; 9:e1558. [DOI:10.31661/gmj.v9i0.1558] [PMID]

[28] Sese N, Cole M, Tawil B. Proliferation of human keratinocytes and cocultured human keratinocytes and fibroblasts in three-dimensional fibrin constructs. Tissue Engineering. Part A. 2011; 17(3-4):429-37. [DOI:10.1089/ten.tea.2010.0113] [PMID]

[29] Soares M, Sahrari K, Chiti MC, Amorim CA, Ambroise J, Donnez J, et al. The best source of isolated stromal cells for the artificial ovary: Medulla or cortex, cryopreserved or fresh? Human Reproduction (Oxford, England). 2015; 30(7):1589-98. [DOI:10.1093/humrep/dev101] [PMID]

[30] Vigen M, Ceccarelli J, Putnam AJ. Protease-sensitive PEG hydrogels regulate vascularization in vitro and in vivo. Macromolecular Bioscience. 2014; 14(10):1368-79. [DOI:10.1002/mabi.201400161] [PMID]

[31] Kim J, Perez AS, Claflin J, David A, Zhou H, Shikanov A. Synthetic hydrogel supports the function and regeneration of artificial ovarian tissue in mice. NPJ Regenerative Medicine. 2016; 1:16010. [DOI:10.1038/npjregenmed.2016.10] [PMID]

[32] Tomaszewski CE, DiLillo KM, Baker BM, Arnold KB, Shikanov A. Sequestered cell-secreted extracellular matrix proteins improve murine folliculogenesis and oocyte maturation for fertility preservation. Acta Biomaterialia. 2021; 132:313-24. [DOI:10.1016/j.actbio.2021.03.041] [PMID]

[33] Lerer-Serfaty G, Samara N, Fisch B, Shachar M, Kossover O, Seliktar D, et al. Attempted application of bioengineered/biosynthetic supporting matrices with phosphatidylinositol-trisphosphate-enhancing substances to organ culture of human primordial follicles. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2013; 30(10):1279-88. [DOI:10.1007/s10815-013-0052-8] [PMID]

[34] Tsou YH, Khoneisser J, Huang PC, Xu X. Hydrogel as a bioactive material to regulate stem cell fate. Bioactive Materials. 2016; 1(1):39-55. [DOI:10.1016/j.bioactmat.2016.05.001] [PMID]

[35] Nikniaz H, Zandieh Z, Nouri M, Daei-Farshbaf N, Aflatoonian R, Gholipourmalekabadi M, et al. Comparing various protocols of human and bovine ovarian tissue decellularization to prepare extracellular matrix-alginate scaffold for better follicle development in vitro. BMC Biotechnology. 2021; 21(1):8. [DOI:10.1186/s12896-020-00658-3] [PMID]

[36] Laronda MM, Jakus AE, Whelan KA, Wertheim JA, Shah RN, Woodruff TK. Initiation of puberty in mice following decellularized ovary transplant. Biomaterials. 2015; 50:20-9. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.01.051] [PMID]

[37] Hassanpour A, Talaei-Khozani T, Kargar-Abarghouei E, Razban V, Vojdani Z. Decellularized human ovarian scaffold based on a sodium lauryl ester sulfate (SLES)-treated protocol, as a natural three-dimensional scaffold for construction of bioengineered ovaries. Stem Cell Research & Therapy. 2018; 9(1):252. [DOI:10.1186/s13287-018-0971-5] [PMID]

[38] Pors SE, Ramløse M, Nikiforov D, Lundsgaard K, Cheng J, Andersen CY, et al. Initial steps in reconstruction of the human ovary: Survival of pre-antral stage follicles in a decellularized human ovarian scaffold. Human Reproduction (Oxford, England). 2019; 34(8):1523-35. [DOI:10.1093/humrep/dez077] [PMID]

[39] Liu WY, Lin SG, Zhuo RY, Xie YY, Pan W, Lin XF, et al. Xenogeneic decellularized scaffold: A novel platform for ovary regeneration. Tissue Engineering. Part C, Methods. 2017; 23(2):61-71. [DOI:10.1089/ten.tec.2016.0410] [PMID]

[40] Zheng JH, Zhang JK, Tian YP, Song YB, Yang ZW, Huang XH. A stereological study of mouse ovary tissues for 3D bioprinting application. Cellular and Molecular Bioengineering. 2021; 14(3):259-65. [DOI:10.1007/s12195-021-00668-x] [PMID]

[41] Wu T, Gao YY, Su J, Tang XN, Chen Q, Ma LW, et al. Three-dimensional bioprinting of artificial ovaries by an extrusion-based method using gelatin-methacryloyl bioink. Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. 2022; 25(2):170-8. [DOI:10.1080/13697137.2021.1921726] [PMID]

[42] Suesca E, Dias AMA, Braga MEM, de Sousa HC, Fontanilla MR. Multifactor analysis on the effect of collagen concentration, cross-linking and fiber/pore orientation on chemical, microstructural, mechanical and biological properties of collagen type I scaffolds. Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications. 2017; 77:333-41. [DOI:10.1016/j.msec.2017.03.243] [PMID]

[43] Kim J, Kong YP, Niedzielski SM, Singh RK, Putnam AJ, Shikanov A. Characterization of the crosslinking kinetics of multi-arm poly(ethylene glycol) hydrogels formed via Michael-type addition. Soft Matter. 2016; 12(7):2076-85. [DOI:10.1039/C5SM02668G] [PMID]

[44] Kim EJ, Yang C, Lee J, Youm HW, Lee JR, Suh CS, et al. The new biocompatible material for mouse ovarian follicle development in three-dimensional in vitro culture systems. Theriogenology. 2020; 144:33-40. [DOI:10.1016/j.theriogenology.2019.12.009] [PMID]

[45] Pangas SA, Saudye H, Shea LD, Woodruff TK. Novel approach for the three-dimensional culture of granulosa cell-oocyte complexes. Tissue Engineering. 2003; 9(5):1013-21. [DOI:10.1089/107632703322495655] [PMID]

[46] Kreeger PK, Fernandes NN, Woodruff TK, Shea LD. Regulation of mouse follicle development by follicle-stimulating hormone in a three-dimensional in vitro culture system is dependent on follicle stage and dose. Biology of Reproduction. 2005; 73(5):942-50. [DOI:10.1095/biolreprod.105.042390] [PMID]

[47] Kreeger PK, Deck JW, Woodruff TK, Shea LD. The in vitro regulation of ovarian follicle development using alginate-extracellular matrix gels. Biomaterials. 2006; 27(5):714-23. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2005.06.016] [PMID]

[48] Songsasen N, Guzy C, Wildt DE. 121 Alginate-fibrin gel matrix promotes in vitro growth of dog secondary follicles. Reproduction, Fertility and Development. 2011; 24(1):173. [DOI:10.1071/RDv24n1Ab121]

[49] Gholipourmalekabadi M, Sameni M, Radenkovic D, Mozafari M, Mossahebi-Mohammadi M, Seifalian A. Decellularized human amniotic membrane: How viable is it as a delivery system for human adipose tissue-derived stromal cells? Cell Proliferation. 2016; 49(1):115-21. [DOI:10.1111/cpr.12240] [PMID]

[50] Mehta JS, Riau A, TanDT, Beuerman RW. Analysis of matrix proteins, growth factors and membrane surface in commercial available freeze-dried amniotic membrane. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2008; 49(13):5745. [Link]

[51] Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. Current Eye Research. 2000; 20(3):173-7. [DOI:10.1076/0271-3683(200003)20:3;1-9;FT173] [PMID]

[52] Yuan J, Li W, Huang J, Guo X, Li X, Lu X, et al. Transplantation of human adipose stem cell-derived hepatocyte-like cells with restricted localization to liver using acellular amniotic membrane. Stem Cell Research & Therapy. 2015; 6:217. [DOI:10.1186/s13287-015-0208-9] [PMID]

[53] Chen YJ, Chung MC, Jane Yao CC, Huang CH, Chang HH, Jeng JH, et al. The effects of acellular amniotic membrane matrix on osteogenic differentiation and ERK1/2 signaling in human dental apical papilla cells. Biomaterials. 2012; 33(2):455-63. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.09.065] [PMID]

[54] Olausson M, Johannesson L, Brattgård D, Diaz-Garcia C, Lundmark C, Groth K, et al. Ethics of uterus transplantation with live donors. Fertility and Sterility. 2014; 102(1):40-3. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.03.048] [PMID]

[55] Brännström M. Uterus transplantation and beyond. Journal of Materials Science. Materials in Medicine. 2017; 28(5):70. [DOI:10.1007/s10856-017-5872-0] [PMID]

[56] Brännström M. Uterus transplantation. Current Opinion in Organ Transplantation. 2015; 20(6):621-8. [DOI:10.1097/MOT.0000000000000246] [PMID]

[57] Heinonen PK. Livebirth after uterus transplantation. Lancet (London, England). 2015; 385(9985):2352. [DOI:10.1016/S0140-6736(15)61097-2] [PMID]

[58] Jonkman MF, Kauer FM, Nieuwenhuis P, Molenaar I. Segmental uterine horn replacement in the rat using a biodegradable microporous synthetic tube. Artificial Organs. 1986; 10(6):475-80. [DOI:10.1111/j.1525-1594.1986.tb02607.x] [PMID]

[59] Huh Y, Kim YY, Ku SY. Perspective of bioartificial uterus as gynecological regenerative medicine. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2012; 9:233-9. [DOI:10.1007/s13770-012-0360-6]

[60] Hellström M, Bandstein S, Brännström M. Uterine tissue engineering and the future of uterus transplantation. Annals of Biomedical Engineering. 2017; 45(7):1718-30. [DOI:10.1007/s10439-016-1776-2] [PMID]

[61] Simón C. Somatic stem cells and tissue engineering shed light on unsolved clinical issues in reproductive medicine: In stem cells we trust. Fertility and Sterility. 2012; 98(1):1-2. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.021] [PMID]

[62] Yoshimasa Y, Maruyama T. Bioengineering of the uterus. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). 2021; 28(6):1596-611. [DOI:10.1007/s43032-021-00503-8] [PMID]

[63] Li X, Sun H, Lin N, Hou X, Wang J, Zhou B, et al. Regeneration of uterine horns in rats by collagen scaffolds loaded with collagen-binding human basic fibroblast growth factor. Biomaterials. 2011; 32(32):8172-81. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2011.07.050] [PMID]

[64] Campbell GR, Turnbull G, Xiang L, Haines M, Armstrong S, Rolfe BE, et al. The peritoneal cavity as a bioreactor for tissue engineering visceral organs: Bladder, uterus and vas deferens. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2008; 2(1):50-60. [DOI:10.1002/term.66] [PMID]

[65] Atala A. Tissue engineering of reproductive tissues and organs. Fertility and Sterility. 2012; 98(1):21-9. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.05.038] [PMID]

[66] Lü SH, Wang HB, Liu H, Wang HP, Lin QX, Li DX, et al. Reconstruction of engineered uterine tissues containing smooth muscle layer in collagen/matrigel scaffold in vitro. Tissue Engineering. Part A. 2009; 15(7):1611-8. [DOI:10.1089/ten.tea.2008.0187] [PMID]

[67] Wang HB, Lü SH, Lin QX, Feng LX, Li DX, Duan CM, et al. Reconstruction of endometrium in vitro via rabbit uterine endometrial cells expanded by sex steroid. Fertility and Sterility. 2010; 93(7):2385-95. [DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.01.091] [PMID]

[68] Ding L, Li X, Sun H, Su J, Lin N, Péault B, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus. Biomaterials. 2014; 35(18):4888-900. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2014.02.046] [PMID]

[69] Vacanti JP, Langer R. Tissue engineering: The design and fabrication of living replacement devices for surgical reconstruction and transplantation. Lancet (London, England). 1999; 354 (Suppl 1):SI32-4. [DOI:10.1016/S0140-6736(99)90247-7] [PMID]

[70] Taveau JW, Tartaglia M, Buchannan D, Smith B, Koenig G, Thomfohrde K, et al. Regeneration of uterine horn using porcine small intestinal submucosa grafts in rabbits. Journal of Investigative Surgery: The Official Journal of the Academy of Surgical Research. 2004; 17(2):81-92. [DOI:10.1080/08941930490422456] [PMID]

[71] Skardal A, Atala A. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. Annals of Biomedical Engineering. 2015; 43(3):730-46. [DOI:10.1007/s10439-014-1207-1] [PMID]

[72] Ji W, Hou B, Lin W, Wang L, Zheng W, Li W, et al. 3D Bioprinting a human iPSC-derived MSC-loaded scaffold for repair of the uterine endometrium. Acta Biomaterialia. 2020; 116:268-84. [DOI:10.1016/j.actbio.2020.09.012] [PMID]

[73] Hou C, Zheng J, Li Z, Qi X, Tian Y, Zhang M, et al. Printing 3D vagina tissue analogues with vagina decellularized extracellular matrix bioink. International Journal of Biological Macromolecules. 2021; 180:177-86. [DOI:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.070] [PMID]

[74] Li WX, Liang GT, Yan W, Zhang Q, Wang W, Zhou XM, et al. Artificial uterus on a microfluidic chip. Chinese Journal of Analytical Chemistry. 2013; 41(4):467-72. [DOI:10.1016/S1872-2040(13)60639-8]

[75] Raya-Rivera AM, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, López-Bayghen E, Valencia P, Ordorica-Flores R, et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: A pilot cohort study. Lancet (London, England). 2014; 384(9940):329-36. [DOI:10.1016/S0140-6736(14)60542-0] [PMID]

[76] De Filippo RE, Yoo JJ, Atala A. Engineering of vaginal tissue in vivo. Tissue Engineering. 2003; 9(2):301-6. [DOI:10.1089/107632703764664765] [PMID]

[77] Oberpenning F, Meng J, Yoo JJ, Atala A. De novo reconstitution of a functional mammalian urinary bladder by tissue engineering. Nature Biotechnology. 1999; 17(2):149-55. [DOI:10.1038/6146] [PMID]

[78] Sartoneva R, Kuismanen K, Juntunen M, Karjalainen S, Hannula M, Kyllönen L, et al. Porous poly-l-lactide-co-ε-caprolactone scaffold: A novel biomaterial for vaginal tissue engineering. Royal Society Open Science. 2018; 5(8):180811. [DOI:10.1098/rsos.180811] [PMID]

[79] House M, Tadesse-Telila S, Norwitz ER, Socrate S, Kaplan DL. Inhibitory effect of progesterone on cervical tissue formation in a three-dimensional culture system with human cervical fibroblasts. Biology of Reproduction. 2014; 90(1):18. [DOI:10.1095/biolreprod.113.112540] [PMID]

[80] House M, Sanchez CC, Rice WL, Socrate S, Kaplan DL. Cervical tissue engineering using silk scaffolds and human cervical cells. Tissue Engineering. Part A. 2010; 16(6):2101-12. [DOI:10.1089/ten.tea.2009.0457] [PMID]

[81] House M, Kelly J, Klebanov N, Yoshida K, Myers K, Kaplan DL. Mechanical and biochemical effects of progesterone on engineered cervical tissue. Tissue Engineering. Part A. 2018; 24(23-24):1765-74. [DOI:10.1089/ten.tea.2018.0036] [PMID]