

Review Paper

A Review Study on the Fabrication and Use of Bioscaffolds and Biologically Simulated Bone Materials in Bone Regeneration



Amirreza Hajati Ziabari¹ , *Alireza Jahandideh¹ , Abolfazl Akbarzadeh² , Pejman Mortazavi³

1. Department of Clinical Science, Faculty of Medical Sciences and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
3. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



Citation Hajati Ziabari A, Jahandideh A, Akbarzadeh A, Mortazavi P. [A Review Study on the Fabrication and Use of Bioscaffolds and Biologically Simulated Bone Materials in Bone Regeneration (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 34(1):8-27. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.1.2262.1>

doi <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.1.2262.1>

Received: 10 Feb 2024

Accepted: 29 May 2024

Available Online: 01 Apr 2025

ABSTRACT

Background The application of tissue engineering and stem cells has not yet reached clinical reality. In many cases, such as cell selection, delivery, viability and stability, the time-consuming nature of treatments, regulatory issues, high costs and the need to obtain licenses from health regulatory agencies for compliance with medical ethics have created limitations for tissue engineering.

Objective This study aims to describe the fabrication and use of bioscaffolds and biologically simulated bone materials and investigate the different methods used, their structures and scales from micro to macro levels in bone regeneration.

Methods In this review study, related articles from 2008 to 2023 were searched in the Web of Science, PubMed, Scopus and Google Scholar databases using the keywords bioscaffold, bone materials, biological materials, and bone repair. Finally, 95 eligible articles were selected and reviewed.

Results Studies showed that biomimetic methods, by combining structural design, surface modification, and the use of external physical stimuli, have created a great potential for bone regeneration. However, there are still significant challenges in this field at the clinical level.

Conclusion Based on the studies, in vivo bone regeneration may be possible through the combination of tissue structural simulation and external physical stimulation, reducing the dependence on exogenous cells and biochemical factors in bone tissue engineering. Scaffold-based bone tissue engineering therapies that are safe, convenient and, most importantly, cost-effective will have significant advantages in clinical applications.

Keywords:

Bioscaffold, Bone materials, Biological materials, Bone repair

*** Corresponding Author:**

Alireza Jahandideh, Assistant Professor.

Address: Department of Clinical Science, Faculty of Medical Sciences and Technologies, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (914) 3038505

E-Mail: dr.jahandideh@gmail.com



Copyright © 2025 The Author(s);
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Extended Abstract

Introduction

Despite the promising prospects of cell therapies, the application of tissue engineering and stem cells has not yet reached clinical reality. In many cases, such as cell selection, delivery, viability and stability, the time-consuming nature of treatments, regulatory issues, high costs, and the need to obtain licenses from health regulatory agencies for compliance with medical ethics have created limitations [1, 2, 3]. However, the field of acellular biomaterials is evolving and becoming a practical alternative to cell-based therapies. This review study aims to describe the fabrication and use of bioscaffolds and biologically simulated bone materials. Also, we discuss the latest advances in biological simulation strategies, including ion implantation, extracellular matrix decellularization, and physical stimulation of the environment, from the micro/nano to the macro scales, as well as the advantages of other scaffold materials.

Methods

In this review study, related articles from 2008 to 2023 were searched in the [Web of Science](#), [PubMed](#), [Scopus](#), and [Google Scholar](#) databases using the keywords bioscaffold, bone materials, biological materials, and bone repair. Finally, 95 eligible articles were selected and reviewed.

Results

Bone matrix is composed of mineral components (hydroxyapatite [HA]) and organic components that can be widely used in simulated systems due to their excellent biocompatibility. Ions such as Zn^{2+} , Sr^{2+} , Si^{4+} , or other natural or polymeric materials and even bioceramic materials can be implanted into HA. This effectively mimics the natural bone mineralization process and therefore, stimulates the bone conduction process. It has been reported that decellularization of the extracellular matrix and its implantation in calcium phosphate scaffolds is effective in stimulating the activity of bioscaffolds and creating a suitable microenvironment for tissue regeneration, especially bone formation [5-10]. Three-dimensional printing technology allows the control of the topological properties of the materials that make up bioscaffolds. This method also enables the fabrication of various bioscaffolds with variations in surface roughness and alignment of filaments and interconnected internal open porosity that have complex 3D engineering. By

mimicking the micro/nano structural features of bone tissues, cellular events such as migration, adhesion, proliferation, as well as cell differentiation can be regulated and bone regeneration can be further encouraged. In addition to biochemical signals, environmental physical stimuli such as electrical and magnetic factors can also influence cells and cause further bone regeneration. According to previous reports, bone tissue that possesses piezoelectric properties can generate potentials in response to mechanical stimuli and increase bone growth capacity. Hydrogels with flexible, tunable tensions can regulate cell behavior. It has been found that in cells cultured in gels, the proliferation of mesenchymal stem cells (MSCs) is faster, and the proliferation and osteogenic differentiation of the cells are also enhanced. The scaffold materials that have been used in different clinical trials for bone regeneration are presented in [Table 1](#).

Conclusion

Considerable efforts have been made to regenerate bone tissue through biomimetic approaches that cover several cell cloning strategies. These efforts, through a combination of structural design, surface modification, and the use of external physical stimuli, have created great potential for bone regeneration. However, there are still significant challenges in simulating bone tissue structures and the widespread use of acellular or decellularized scaffolds to facilitate bone regeneration. It is clear that growth factors, hormones, and chemokines can regulate biological responses in the human body, but their side effects, high cost, and persistence prevent their application at the clinical level. Recent advances have shown that in vivo bone regeneration may be possible through a combination of tissue structural simulation and external physical stimulation. Therefore, the dependence on exogenous cells and biochemical factors in bone tissue engineering can be reduced. Furthermore, scaffold-based bone tissue engineering therapies that are safe, convenient, and, most importantly, cost-effective have significant advantages in clinical application.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethic Committee of Faculty of Veterinary Sciences, [Science and Research Branch](#), Islamic Azad University, Tehran, Iran (Code: IR.IAU.SRB.REC.1401.16).

Table 1. Clinical trials of scaffold materials for bone regeneration [79]

Scaffold	Trial	Results	Case
HAp	MSCs obtained from each patient's bone marrowcells were forced to differentiate into osteoblasts, followed by bone matrix formation on HAp ceramics to heal bone tumors using tissue-engineered implants	The strong osteogenic ability of the mplants was confirmed	people with 3 bone tumors
Fully IP-CHA	The effectiveness of the transplantation of BMMNCs and cell-free with IP-CHA on early bone repair for osteonecrosis of the femoral head was investigated	A reduction in the size of the osteonecrotic lesion was observed subsequent to hypertrophy of the bone in the transition zone	people with 22 bone tumor
HAp/type I collagen composite scaffold	The efficacy and safety of HAp/type I collagen were assessed in comparison with β -TCP	The highest grade of bone regeneration was more frequent in the porous HAp/type I collagen group	people with 63 benign bone tumors
β -TCP scaffold	Comparing healing quality of implantation into femoral defects	A significant improvement in the bone defect healing was observed in the β -TCP group	people 9 with femoral defects
CGF fibrin/Bio-oss	Designing a clinical trial composed of patients with jaw defects, using CGF fibrin/Bio-oss bone powder	The bone mineral density in the bone defect area of the test group was significantly greater 6 months postoperatively	people with 40 jaw defects

Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Abbreviations: CHA: Interconnected porous HA ceramic; β -TCP: β -tricalcium phosphate; BMMNCs: Bone marrow-derived mononuclear cells; CGF fibrin/Bio-oss: Concentrated growth factors fibrin.

Funding

This study was taken from the residency thesis of Amirreza Hajati Ziabari, approved by the Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Sciences, [Science and Research Branch, Islamic Azad University](#), Tehran, Iran.

Authors' contributions

Author contributions: Conceptualization, Amirreza Hajati Ziabari, and Alireza Jahandideh; Methodology: All authors; Writing the original draft: Amirreza Hajati Ziabari; Review and editing: Alireza Jahandideh.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interests to be declared.



مقاله مروری

مروری بر ساخت و استفاده از داربست‌های زیستی و مواد استخوانی شبیه‌سازی شده بیولوژیکی در ترمیم استخوان

امیررضا حاجتی ضیابری^۱، علیرضا جهاندیده^۱، ابوالفضل اکبرزاده^۲، پژمان مرتضوی^۳

۱. گروه علوم بالینی، دانشکده علوم و فناوری های پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Hajati Ziabari A, Jahandideh A, Akbarzadeh A, Mortazavi P. [A Review Study on the Fabrication and Use of Bioscaffolds and Biologically Simulated Bone Materials in Bone Regeneration (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2025; 34(1):8-27. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.1.2262.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.34.1.2262.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۲۱ بهمن ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۰۹ خرداد ۱۴۰۳

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۴

زمینه: کاربرد مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی هنوز به واقعیت بالینی دست نیافته است. در بسیاری از موارد، از جمله انتخاب، تحویل، زنده ماندن و پایداری سلول‌ها و وقت گیر بودن درمان‌ها، مسائل نظارتی و هزینه‌های بالا و اخذ مجوزهای دستگاه‌های نظارتی بهداشتی از نظر رعایت اخلاق در پزشکی محدودیت‌هایی را برای این شاخه درمانی ایجاد کرده‌اند.

هدف: هدف از این مطالعه مروری، توصیف ساخت و استفاده از داربست‌های زیستی و مواد استخوانی شبیه‌سازی شده بیولوژیکی، از جمله روش‌های مختلف مورد استفاده و ساختار آن‌ها، از مقیاس میکرو تا مقیاس بزرگ در ترمیم استخوان است.

روش‌ها: در این مطالعه جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های *bioscaffold, bone materials, biological materials, bone repair* توسط پژوهشگر مسلط به روش جستجوی علمی به‌طور مستقل در بانک‌های اطلاعاتی اسکوپوس، وب آو ساینس، پابمد و گوگل اسکالر انجام شد و نهایتاً ۹۵ مقاله انتخاب و بررسی شد.

یافته‌ها: مطالعات نشان می‌دهد روش‌های شبیه‌سازی زیستی با تلفیقی از طراحی ساختاری، اصلاح سطح و استفاده از محرک‌های فیزیکی خارجی، پتانسیل زیادی برای بازسازی بافت استخوانی ایجاد کرده‌اند. با این حال هنوز چالش‌های مهمی در این زمینه وجود دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد بازسازی استخوان در داخل بدن ممکن است از طریق تلفیق شبیه‌سازی ساختاری بافتی و تحریک فیزیکی خارجی میسر شود. بنابراین وابستگی به سلول‌های اگزوزن و فاکتورهای بیوشیمیایی در مهندسی بافت استخوان کاهش می‌یابد. درمان‌های مهندسی بافت استخوان مبتنی بر داربست که ایمن، راحت و مهم‌تر از همه مقرون به‌صرفه هستند، مزایای قابل توجهی در کاربردهای بالینی خواهند داشت.

کلیدواژه‌ها:

داربست زیستی،
مواد استخوانی، مواد
بیولوژیک، ترمیم
استخوان

* نویسنده مسئول:

دکتر علیرضا جهاندیده

نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم و فناوری های پزشکی، گروه علوم بالینی.

تلفن: ۰۵۳۸۵۰۳ (۹۱۴) ۹۸+

رایانامه: dr.jahandideh@gmail.com



Copyright © 2025 The Author(s);

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC-BY-NC: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode.en>), which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

مقدمه

به‌رغم چشم‌انداز امیدوارکننده درمان‌های سلولی، کاربرد مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی هنوز به واقعیت بالینی دست نیافته است. در بسیاری از موارد، از جمله انتخاب، تحویل، زنده ماندن و پایداری سلول‌ها، وقت گیر بودن درمان، مسائل نظارتی و هزینه‌های بالا و اخذ مجوزهای دستگاه‌های نظارتی بهداشتی برای رعایت اخلاق در پزشکی محدودیت‌هایی را برای این شاخه درمانی ایجاد کرده‌اند [۱-۳]. با این اوصاف، زمینه زیست موادهای بدون سلول در حال پیشرفت و در حال تبدیل شدن به یک جایگزین عملی برای درمان‌های مبتنی بر سلول است. پیش از این، مواد بدون سلول تنها به‌عنوان پرکننده‌ای برای نقایص بافتی در نظر گرفته می‌شدند، اما اکنون می‌توان آن‌ها را در داربست‌هایی استفاده کرد که با سلول‌ها و بافت‌های اطراف تعامل کنند تا فرایندهای بهبودی سنتی ناشی از بیماری یا تروما را تغییر دهند. بررسی رویکرد بدون سلولی با استفاده از بیومواد بدون سلول از طریق استراتژی‌های فیزیکی و شیمیایی اصلاح شده و استفاده از ظرفیت بازسازی بافت از طریق تعامل با سلول‌های بنیادی و بافت‌های اطراف می‌تواند به ارتقای کیفیت ترمیمی قابل‌قبولی منجر شود [۴].

روش‌ها

در این مطالعه جست‌وجوی مقالات با استفاده از کلید واژه‌های bioscaffold, bone materials, biological materials, bone repair در بانک‌های اطلاعاتی وب‌آوساینس^۱، پابمد^۲، اسکوپوس^۳ و گوگل اسکالر^۴ و از سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۲۳ انجام شد و نهایتاً ۹۵ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

ماتریکس استخوان از اجزای معدنی (هیدروکسی آپاتیت) و اجزای آلی تشکیل شده است که می‌توانند با زیست‌سازگاری فوق‌العاده‌ای که دارند در سامانه‌های شبیه‌سازی شده به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گیرند. یون‌هایی مثل Zn^{2+} و Sr^{2+} Si^{4+} و یا مواد طبیعی یا پلیمری دیگر و یا حتی مواد بیوسرامیک، می‌توانند در هیدروکسی آپاتیت^۵ کاشته شوند. این عمل به‌طور مؤثری فرایند کانی‌سازی استخوان طبیعی را تقلید می‌کند و از این‌رو باعث تحریک روند هدایت استخوانی می‌شود. گزارش شده است که سلول‌زدایی از ماتریکس خارج سلولی و کاشت آن در داربست فسفات کلسیم در تحریک فعالیت زیست داربست‌ها و ایجاد ریز محیط مناسب برای بازسازی بافت، به‌ویژه

استخوان‌سازی مؤثر بوده است [۵-۱۰]. با فناوری چاپ سه‌بعدی می‌توان ویژگی‌های توپولوژیکی مواد تشکیل‌دهنده زیست داربست‌ها را کنترل کرد. با این شیوه می‌توان زیست داربست‌های مختلفی با تغییرات در زبری سطح و تراز رشته‌ها و ساختارهای منفذی به‌هم‌پیوسته را که دارای مهندسی سه‌بعدی پیچیده‌ای هستند، تولید کرد. با تقلید از ویژگی‌های میکرو / نانو ساختاری بافت‌های استخوانی، وقایع سلولی مانند مهاجرت، چسبندگی، تکثیر و همچنین تمایز سلولی را می‌توان تنظیم و بازسازی استخوان را بیشتر کرد. علاوه بر سیگنال‌های بیوشیمیایی، محرک‌های فیزیکی محیطی، مانند عوامل الکتریکی و مغناطیسی نیز می‌توانند بر سلول‌ها تأثیر بگذارند و باعث بازسازی بیشتر استخوان شوند. براساس گزارش‌های قبلی، بافت استخوانی که دارای خواص پیزوالکتریک است، می‌تواند پتانسیل‌هایی را در پاسخ به محرک‌های مکانیکی ایجاد کرده و ظرفیت رشد استخوان را افزایش دهد. هیدروژل‌هایی که دارای تنش‌های انعطاف‌پذیر و قابل تنظیم هستند می‌توانند به رفتار سلول‌ها جهت بدهند. مشخص شده است که در سلول‌های کشت‌شده در ژل‌ها انتشار سلول‌های بنیادی مزانشیمی سریع‌تر بوده و همچنین تکثیر و تمایز استخوانی سلول‌ها تقویت می‌شوند. فاکتورهای ذاتی رشد را می‌توان با نیروهایی که سبب فراخوانی سلول‌ها می‌شوند تحریک کرد. در فناوری تولید آپتامر انعطاف‌پذیر^۶ از این ویژگی برای شبیه‌سازی کمپلکس فاکتور رشد - بتا استفاده شده است. بنابراین نیروهای فراخواننده سلولی می‌توانند به‌عنوان محرک‌هایی عمل کنند که پاسخ‌های بیولوژیکی خاصی را فعال می‌کنند و از این‌رو کاربردهای بالقوه‌ای در تحقیقات زیستی و پزشکی بازساختی دارند [۱۱-۱۴]. در سال‌های اخیر، مواد زیست تخریب‌پذیر اصلاح شده از نظر حرارتی، ترمودینامیکی کنترل‌شده و فوتولومینسانس توسط محققان طراحی شده‌اند. بازسازی بافت به بیوانرژتیک‌های سلولی وابسته است که در داخل داربست‌های دارای مواد فعال بیوانرژتیک، پتانسیل غشای میتوکندری را برای ایجاد سطوح بیوانرژتیک بالا برده و سبب تسریع بیشتر و بهبود کیفیت ترمیم استخوان می‌شوند. از نظر بالینی برای درمان هم‌زمان استئوسارکوم و بازسازی بافت استخوانی، یک داربست چندمنظوره ابتکاری با ویژگی‌های کنترل‌شده دما گزارش شده‌است که می‌تواند به‌طور مؤثر سلول‌های استئوسارکوم انسانی را در دمای ۴۸ درجه سانتی‌گراد از بین ببرد، درحالی‌که استخوان‌زایی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را در دمای 42.5 ± 0 درجه سانتی‌گراد با استفاده از تابش نور مادون قرمز با طول موج ۸۰۸ نانومتر افزایش دهد [۱۵، ۱۶].

هدف از این مطالعه مروری، توصیف ساخت و استفاده از داربست‌های زیستی و مواد استخوانی شبیه‌سازی شده بیولوژیکی از جمله روش‌های مختلف مورد استفاده و ساختار آن‌ها، از مقیاس

1. Web of Science
2. Pubmed
3. Scopus
4. Google scholar
5. Hydroxyapatite (HA)

6. Flexible Aptamer Technology

و تمایز استخوانی را بهبود بخشند [۱۶]. مائو و همکاران (۲۰۱۹) با استفاده از کلسیم فسفات آمورف و یک زیست‌شیشه متشکل از بتا تری کلسیم فسفات و سیلیکات کلسیم، ذرات زیست‌فعال ترمیم استخوانی را ساختند که توانست بازسازی استخوان را افزایش دهد [۱۷]. ذرات زیست‌فعال ترمیم استخوانی، از جمله ژئولیت‌ها سبب القای استخوانی^{۱۱} و هدایت استخوانی^{۱۲} مشخصی در روند ترمیم استخوان آلوئول شده‌اند [۱۸-۲۳]. از میان اثرات یون منیزیم، تأثیر مستقیم آن بر استخوان‌زایی قابل توجه است. یوشیوازا و همکاران دریافتند که Mg^{2+} کانی‌سازی ماتریکس خارج‌سلولی را در سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان انسان بهبود می‌بخشد و بیان کلاژن-X و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را افزایش می‌دهد [۲۴]. هانگ و همکاران نشان دادند Mg^{2+} قبل از ایجاد تمایز سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان به استئوبلاست‌ها، یک اثر استخوان‌زایی در مغز استخوان ایجاد می‌کند [۲۴]. مشخص شده است محصولات زیست‌فعال یونی اثرات مفیدی بر فعالیت‌های سلولی دارند که نشان می‌دهد یون‌های کلسیم و فسفات آزاد ممکن است تمایز استخوانی استئوبلاست‌ها را تقویت کنند [۲۴-۲۹]. کوئینگ و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند نانوذرات نقره می‌توانند تکثیر و تمایز سلول‌های استئوبلاستی را تسهیل کنند و به تنظیم مثبت ساختار استخوان و نشانگرهای تنظیمی کمک کنند. همچنین براساس مطالعات دیگر این داربست‌های نانو کامپوزیتی به‌طور مؤثری عفونت را از بین می‌برند و از تشکیل بیوفیلم جلوگیری کرده و ترمیم استخوان را تسهیل می‌کنند [۳۰-۳۲]. آزمایش‌های برون‌اندازی نشان دادند قرار گرفتن سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان در معرض غلظت‌های بالای آهن ممکن است اثرات منفی مانند اختلال در تمایز نسبت به دودمان استخوانی داشته باشد. در مقابل، اثرات مثبت نانوذرات اکسید آهن بر تمایز استخوانی سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان انسانی در شرایط آزمایشگاهی گزارش شده است [۳۲]. علاوه‌براین ژائو و همکاران (۲۰۱۲) اثرات غلظت کم و زیاد آهن بر روی استئوبلاست‌ها را گزارش دادند و دریافتند تمایز استئوبلاستی به دلیل افزایش غلظت آهن به روشی وابسته به غلظت مهار می‌شود در حالی که کمبود آهن خفیف باعث افزایش فعالیت سلولی می‌شود [۳۳].

پتانسیل داربست‌های ماتریکس خارج‌سلولی بدون سلول

ماتریکس خارج‌سلولی شبکه پیچیده‌ای از مولکول‌های ساختاری و عملکردی است که توسط سلول‌ها ترشح می‌شود. تمام بافت‌ها و اندام‌ها عمدتاً از سلول‌ها و ماتریکس خارج‌سلولی تشکیل شده‌اند. پروتئوگلیکان‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، پروتئین‌های رشته‌ای، مانند کلاژن و الاستین و پروتئین‌های چسبنده مانند لامینین، ویترونکتین و فیبرونکتین اجزای

میکرو تا مقیاس بزرگ است که به‌منظور ارتقای اصلاح فیزیکی و شیمیایی ویژگی‌های سطح ساختاری، برای تنظیم رشد استخوان طراحی شده‌اند. آخرین پیشرفت‌ها در استراتژی‌های شبیه‌سازی شده بیولوژیکی، از جمله کاشت یونی، سلول‌زدایی ماتریکس خارج‌سلولی و تحریک فیزیکی محیط، از مقیاس میکرو / نانو تا مقیاس ماکرو و همچنین مزایای دیگر مواد داربست مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. پاسخ‌های سلولی به این داربست‌ها در شرایط آزمایشگاهی و همچنین فرایند درون‌اندازی تشکیل استخوان جدید تولیدشده توسط این استراتژی‌ها نیز مورد بحث قرار گرفته‌اند. با شناخت دقیق از پیشرفت‌های اخیر در این زمینه‌ها، می‌توان استراتژی‌های لازم برای جهت‌گیری‌های آتی به‌منظور طراحی مواد داربستی شبیه‌سازی شده بیولوژیکی با هدف ارتقای تغییرات رفتاری سلولی در بهینه‌سازی فرایند بازسازی بافت استخوانی را تعریف کرد [۱۵].

داربست‌های با عملکرد یون شبیه‌سازی شده بیولوژیکی

چندین یون معدنی کمیاب کشف شده‌اند که به بازسازی بافت استخوان کمک می‌کنند. این امر محققان را بر آن داشته است تا محصولات مختلف زیست‌فعال شیشه‌ای^۷، روش‌های دوپه کردن^۸، تولید هیدروکسی آپاتیت مصنوعی و سایر مواد شامل مواد طبیعی/پلیمری را مورد بررسی قرار دهند. در مقایسه با سایر روش‌های تحریک استخوان‌زایی، برتری استفاده از یون‌های معدنی برای تسهیل ترمیم ترومای استخوانی از چندین جهت مورد توجه است که از جمله به مقرون‌به‌صرفه بودن، پایداری و سادگی در تولید و استفاده و اثربخشی فوق‌العاده در غلظت‌های پایین می‌توان اشاره کرد [۱۱].

نانو کامپوزیت‌های دوپه شده با یون^۹

محققین با استفاده از سیستم SiO_2 -CaO با یون‌های Zn^{2+} که در نانوذرات شیشه‌ای زیست‌فعال آلاینش شده بودند، نانوذرات شیشه‌ای زیست‌فعال متخلخل ساختند. این نانوذرات به تدریج یون‌های روی را به محیط آزاد کرده و همچنین توانایی بالایی برای جذب پروتئین‌ها دارند. در میان یون‌های مختلف فلزی زیست‌فعال آزمایش شده، استرانسیوم^{۱۰} به دلیل شباهت ساختاری و فیزیکی شیمیایی آن به کلسیم و تقویت بازسازی استخوان و مهار تحلیل استخوان، به‌طور گسترده‌ای در زمینه ترمیم استخوان مورد بررسی قرار گرفته است. دانشمندان یک داربست کیتوزانی نانوهیبریدی SrHAP با فناوری خشک کردن انجمادی ابداع کرده‌اند. نانو کریستال‌های SrHAP می‌توانند به‌طور یکنواخت در داربست‌ها پراکنده شوند و با آزادسازی یون‌های Sr^{2+} ، تکثیر سلولی

7. Bioactive Glass Dissolution Products

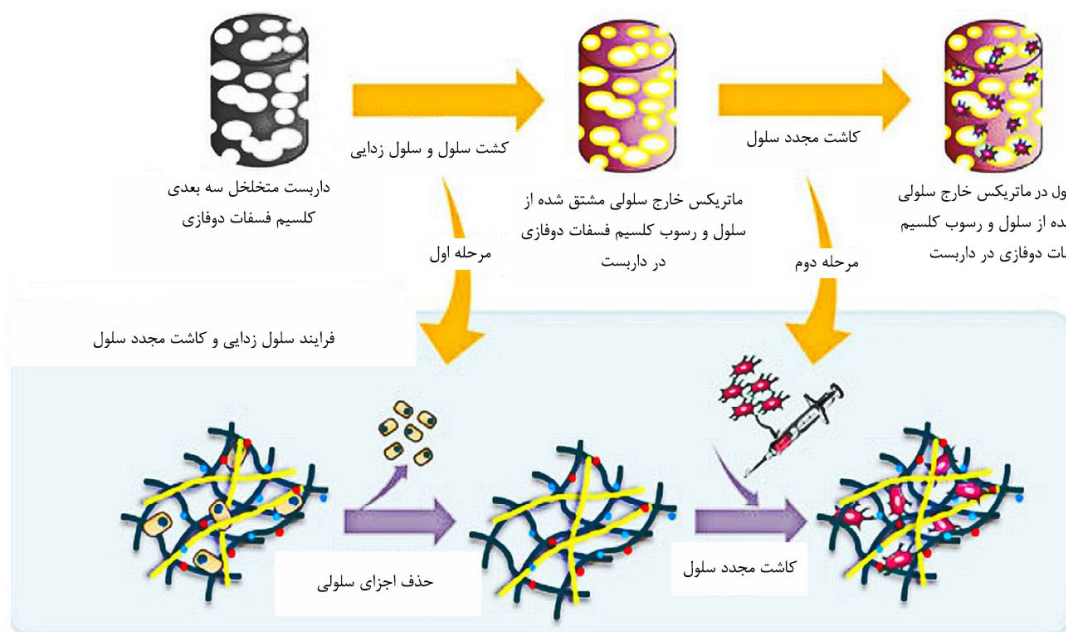
8. Doping

9. Ion-doped Nanocomposites

10. Strontium (Sr)

11. Osteoinduction

12. Osteoconduction

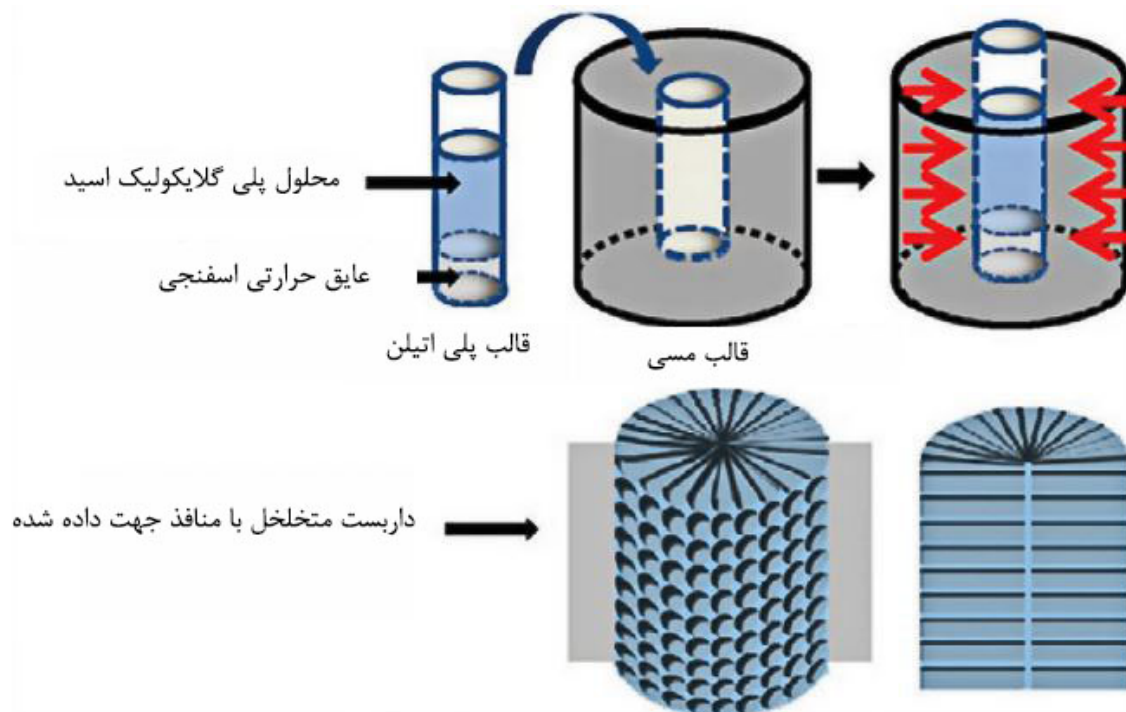


مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۱. نمودار شماتیک فرایند تولید داربست‌های ماتریکس خارج سلولی سلول زدایی شده دوفازی کلسیم فسفات. ماتریکس خارج سلولی مشتق از سلول بر روی داربست‌های کلسیم فسفات دوفازی قرار گرفته است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان مشتق شده از موش صحرایی بر روی داربست‌های کلسیم فسفات دوفازی کاشته شدند و به مدت ۱ هفته در محیط رشد کشت داده شدند. سپس به مدت ۳ هفته با محیط استئوژنیک و سپس سلول زدایی با استفاده از تیمارهای انجماد و ذوب و سدیم دودسیل سولفات آنکوبه شدند [۱۲].

با خواص مکانیکی ضعیف، ارتباط کیتوزان / ژلاتین با ماتریکس می‌تواند نه تنها استحکام داربست را افزایش دهد، بلکه فعالیت زیستی داربست‌های کامپوزیتی را نیز ارتقا بخشد، این در حالی است که به‌طور هم‌زمان توانایی استخوان‌زایی کیتوزان نیز افزایش می‌یابد [۴۰]. برخلاف داربست‌های ماتریکس خارج سلولی سلول زدایی شده، فیبرین غنی از پلاکت که به‌عنوان یک حامل فاکتور رشد عمل می‌کند، به‌طور گسترده‌ای در زمینه بازسازی بافت نرم و سخت استفاده شده است. با این حال، پایداری فعال زیستی فیبرین غنی از پلاکت سلول زدایی شده ناشناخته است. چی و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند با ادغام فیبرین غنی از پلاکت سلول زدایی شده در داربست کیتوزان / ژلاتین به‌طور هم‌افزایی فعالیت زیست داربست کیتوزان / ژلاتین افزایش یافت. همچنین به دلیل خواص زیست سازگار و مکانیکی مناسب داربست کیتوزان / ژلاتین، استحکام فیبرین غنی از پلاکت افزایش یافت [۴۱]. فیبرین غنی از پلاکت سلول زدایی شده می‌تواند چسبندگی، تکثیر و تمایز استخوانی مزانشیمی مغز استخوان را با ایجاد یک ریزمحیط مناسب تقویت کرده و به تبع آن ترمیم استخوان را تسریع کند [۴۲-۴۶].

اصلی ماتریکس خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. ماتریکس خارج سلولی استخوان دارای هر دو ترکیب معدنی و آلی است. بخش معدنی، متشکل از کلسیم، کربنات کلسیم و فسفات است که با نام هیدروکسی آپاتیت شناخته می‌شود و منبع استحکام استخوان است. در حالی که بخش آلی که بیشتر از کلاژن نوع ۱ تشکیل شده است، به ترتیب انعطاف‌پذیری و چسبندگی را برای بافت و سلول فراهم می‌کند. استخوان سلول زدایی شده به دلیل توانایی در حذف اجزای سلولی و آنتی‌ژن و خواص استخوان‌زایی و بیومکانیکی و همچنین شباهت فیزیولوژیکی به ماتریکس استخوان، اغلب به‌عنوان یک داربست در مهندسی بافت استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۴، ۳۵]. اثرات مفید و مؤثر داربست فسفات کلسیم دوفازی همراه با ماتریکس خارج سلولی بدون سلول در مهندسی بافت استخوان گزارش شده است [۳۶-۳۹]. سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان موش به مدت ۳ هفته روی داربست‌های متخلخل فسفات کلسیم دوفازی کشت داده شدند و برای مطالعه در شرایط آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج نشان داد این داربست فعالیت زیستی را افزایش داده و همچنین یک ریزمحیط پایدار برای استخوان‌زایی فراهم می‌کند (تصویر شماره ۱). وانگ و همکاران (۲۰۱۷) نشان دادند ماتریکس خارج سلولی مشتق از چربی می‌تواند با کیتوزان / ژلاتین ترکیب شود و منجر به فراخوانی و رشد سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان شود. بنابراین برای داربست‌های ماتریکس خارج سلولی



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۲. تصویر شماتیک برای نشان دادن مراحل آماده‌سازی یک داربست متخلخل با منافذ جهت داده شده. محلول در یک قالب پلی اتیلن قرار داده شد که قسمت پایین آن به یک عایق حرارتی اسفنجی متصل است تا از تبادل حرارت از زیر جلوگیری شود. قالب پلی اتیلن در قالب مسی از پیش خنک شده قرار داده شد تا حلال از جهت شعاعی تبلور شود [۴۶].

داربست‌های متخلخل سه‌بعدی با منافذ منظم و هم‌جهت

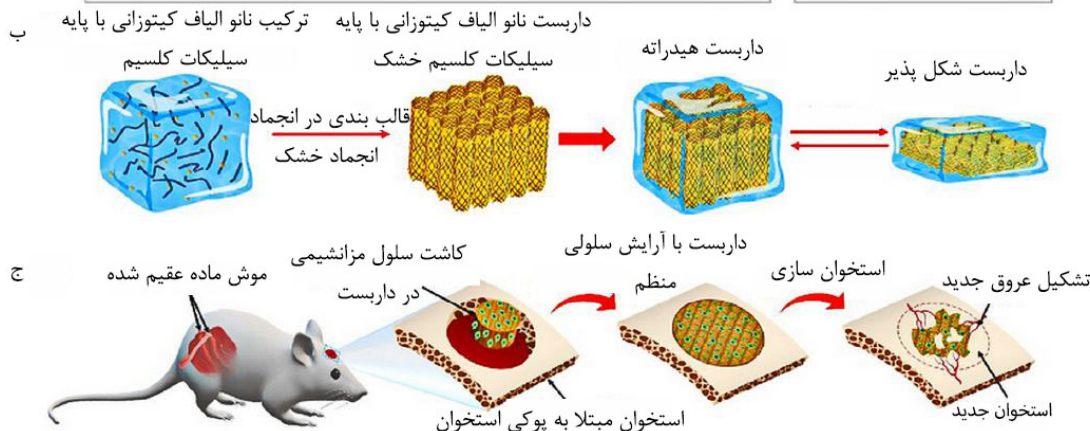
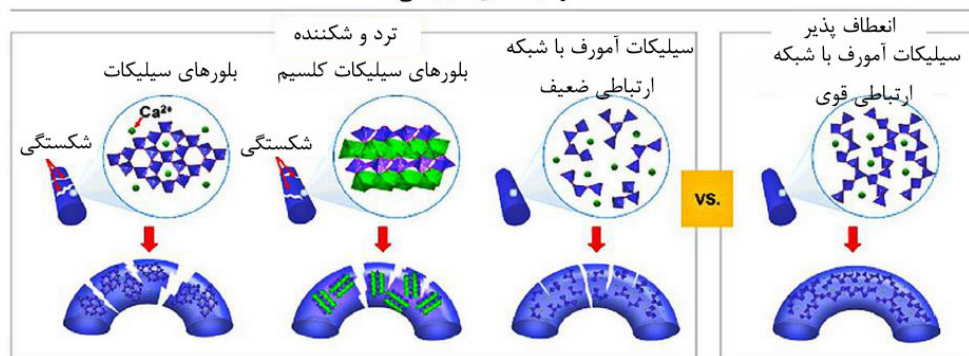
اکثر مطالعات سطوحی را توصیف می‌کنند که فقط اجازه هدایت یک‌طرفه را می‌دهند که منجر به مهاجرت عرضی یا طولی سلول‌ها و ترمیم نامتقارن نقص بافت می‌شود. بنابراین یک ضرورت برای بازسازی متقارن، تسهیل مهاجرت سلول‌ها به مرکز داربست است. مشخص شده است که داربست‌هایی با ساختارهای متخلخل جهت‌دار در این زمینه مؤثر هستند، زیرا منافذ جهت‌دار قادر به ترویج نفوذ سلولی هستند که امکان بازسازی بافت را هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی فراهم می‌کند. دای و همکاران یک داربست با منافذ شعاعی تهیه شده از نوعی پلیمر پلی گلاکولیک اسید پیشنهاد کردند (تصویر شماره ۲). شین و همکاران [۴۷] نشان دادند داربست‌های فیبری با پلی دوپامین پوشش داده شده با پلی لاکتیک اسید با تشویق مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی، سبب بهبود کیفیت ترمیم می‌شود. داربست‌ها با فیبرهای شعاعی از الیافی تشکیل شده‌اند که به صورت شعاعی از محیط به مرکز کشیده می‌شوند و با پوشش پلی دوپامینی که دارند باعث افزایش مهاجرت سلولی می‌شوند. این نوع آرایش فیبرها مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی را تشویق کرده و سبب کشیده شدن آن‌ها به سمت مرکز داربست می‌شوند [۴۷].

داربست‌های سه‌بعدی با ساختارهای نامنظم

درمان نقایص استخوانی پیچیده و نامنظم و عوارض‌های استخوانی همچنان یک چالش بالینی است. اگرچه محصولات متنوعی از جمله فیلترهای خالی استخوان و داربست‌های موقت و همچنین گزارش‌هایی از بیومواد جدید وجود دارد، اما بسیاری از این محصولات دارای کاستی‌های تکنیکی، فنی و ساخت هستند. شواهد نشان می‌دهد تماس ناکافی با بافت استخوان میزبان بر روی استخوان‌تنگ‌راسیون تأثیر منفی می‌گذارد. سرامیک‌ها و سیمان‌ها، چه طبیعی و چه مصنوعی، اغلب برای درمان بالینی نقایص استخوانی استفاده می‌شوند. بالین‌حال، ماشین‌کاری سرامیک‌های سفت و سخت دشوار است و این نشان می‌دهد سازه‌های سرامیکی را نمی‌توان به‌سادگی در درمان بالینی استفاده و تنظیم کرد تا محل نقص را به‌طور صحیح بپوشاند. علاوه بر این ماهیت شکننده سرامیک‌ها کاربرد آن‌ها را محدود کرده است [۴۸، ۴۹]. داربست‌های سوپرا لاستیک سه‌بعدی متشکل از نانوالیاف غیرآلی انعطاف‌پذیر که قابلیت خودچسبندگی را دارند تولید شده‌اند. در این داربست‌ها نانوالیاف انعطاف‌پذیر سیلیکاتی با لایه‌های کیتوزانی کپسوله شده‌اند. کیتوزان دارای مزایای زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و ضدباکتریایی بوده و به‌طور گسترده در مهندسی بافت استفاده می‌شود. داربست‌های نانوکیتوزانی با

الف

نانو الیاف های سیلیکاتی



ج

مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

تصویر ۳. نمودار شماتیک تولید یک داربست الاستیک سه بعدی نانوکیتوزانی با پایه سیلیکات کلسیمی برای بهبود ترمیم استخوان در موش های صحرایی مبتلا به پوکی استخوان. (الف) ساخت نانوالیاف سیلیکات کلسیم با انعطاف پذیری بالا. (ب) تولید داربست سه بعدی نانوکیتوزانی با پایه سیلیکات کلسیمی با خاصیت ارتجاعی عالی. (ج) ترمیم نقص جمجمه در موش مبتلا به پوکی استخوان از طریق پیوند کم تهاجمی داربست [۵۰-۵۸].

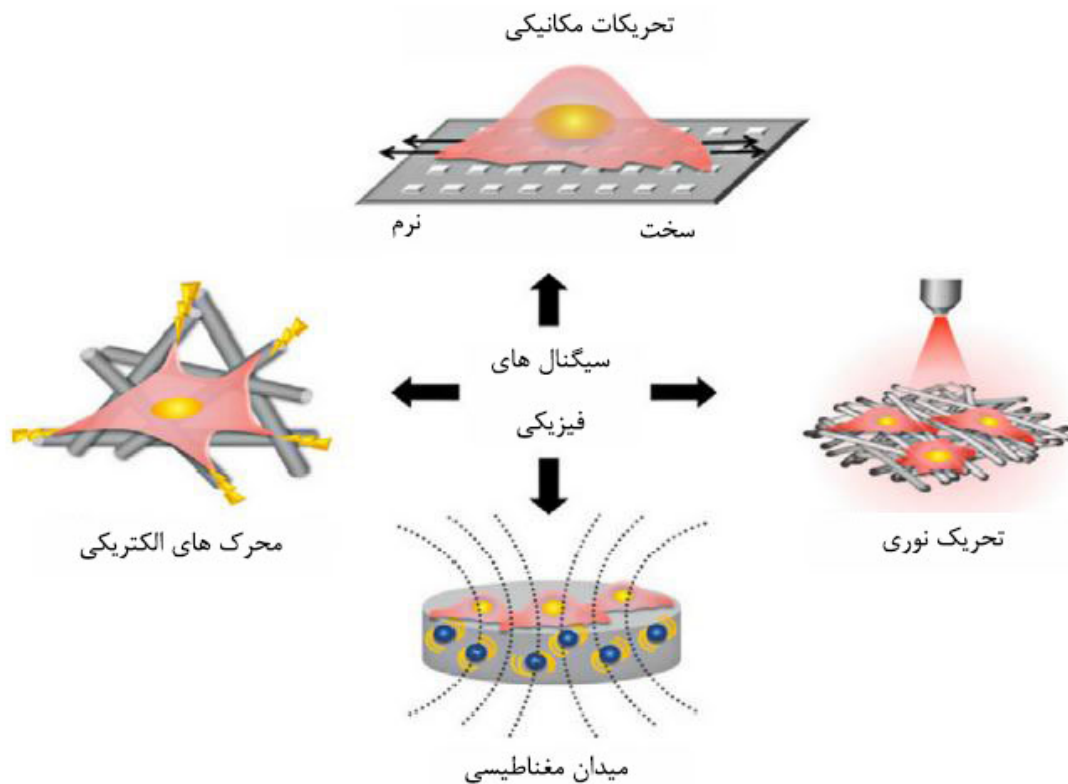
عوامل فیزیکی و داربست های واکنشی القایی

استراتژی های ساخت داربست ها می توانند بر فرایندهای بیولوژیکی از جمله بازسازی استخوان تأثیر بگذارند. بنابراین هم افزایی ترمیم استخوان در ترکیب محرک های فیزیکی خارجی با ساختار های داخلی داربست ها، به ویژه ویژگی هایی که به محرک ها پاسخ می دهند باید در نظر گرفته شود (تصویر شماره ۴) [۵۶-۶۰].

داربست های استخوانی با کنترل نوری حرارتی

اخیراً درمان نوری حرارتی برای از بین بردن تومورها و تحریک بازسازی بافت مورد استفاده قرار گرفته است. درمان نوری حرارتی و رادیوتراپی به طور گسترده در درمان بالینی استفاده می شود که در تلفیق با نانوپزشکی موفقیت آمیز بوده است. مواد زیستی مختلفی با اثرات نوری حرارتی در چند سال گذشته گزارش شده اند که شامل نانوذرات طلا و نانومواد کربنی هستند. در این میان، اکسید گرافن به دلیل توانایی جذب نور مادون قرمز نزدیک، با عملکرد تبدیل نور حرارتی و زیست سازگاری بالا اثربخشی

پایه سیلیکاتی انعطاف پذیری، خاصیت ارتجاعی و مقاومت خوبی در برابر خستگی نشان می دهند. نشان داده شده است که این داربست ها در ارتقای تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی در شرایط درون تنی و همچنین در محل های نقص استخوان و ترویج بازسازی استخوان در داخل بدن مؤثر هستند. نانوالیاف شیشه ای سیلیکات کلسیم دارای انعطاف پذیری و فعالیت زیستی بسیار خوبی از طریق توانایی خود در تعدیل کریستالیزاسیون و پیکربندی زنجیره ای و غلبه بر شکنندگی ذاتی آن ها هستند (تصویر شماره ۳). علاوه بر این نانوالیاف الاستیک سیلیکات کلسیم با استفاده از همگن سازی و لیوفیلیزاسیون در داربست های متخلخل سه بعدی که در کیتوزان پلیمری طبیعی پیچیده شده اند، تقسیم و مونتاژ می شوند (تصویر شماره ۳). داربست های نانوکیتوزانی با پایه سیلیکاتی الاستیک هستند و امکان بازیابی تصویر و زیست کانی سازی را فراهم می کنند. این ویژگی ها منجر به افزایش قابلیت بازسازی استخوان می شود که در تحقیقات درون تنی گزارش شده است. داربست های نانوکیتوزانی با پایه سیلیکاتی الاستیک، بازسازی استخوان و عروق زایی را افزایش می دهند [۵۵-۵۸].



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

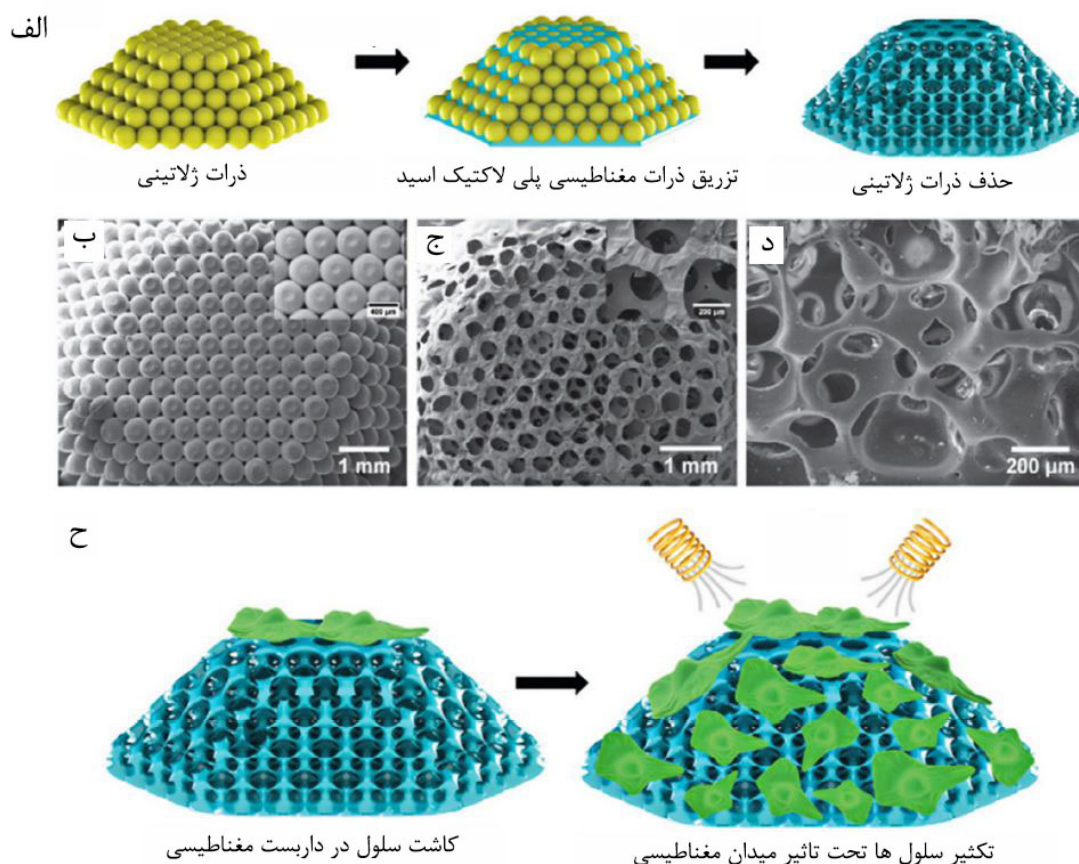
تصویر ۴. تصویری از سیگنال های فیزیکی (محرك های مکانیکی، الکتریکی، مغناطیسی و نوری) داربست ها که به طور هم افزایی بر رفتار سلولی تأثیر می گذارند [۱۵].

– کلسیم با انرژی بالا نیز منجر به کانی سازی در نواحی شکاف دارای کمبود کلاژن می شوند. این داربست ها با ویژگی های ساختاری و عملکردی مشابه بافت استخوانی، یک ریزمحیط مفید برای لانه گزینی سلولی و تمایز چندگانه فراهم کرده و هم زمان سلول های بنیادی را نیز برای ترمیم نقص استخوانی به کار می گیرند [۶۵، ۶۶].

داربست های استخوانی با هدایت الکتریکی و مغناطیسی

یافته های اخیر نشان داده اند محرك های الکتریکی می توانند سلول های استخوانی را به مهاجرت، تکثیر و تمایز در مکان های خاص در شرایط درون اندامی سوق دهند. نتایج بالینی همچنین نشان داده اند محرك های الکتریکی می توانند ترمیم استخوان را از طریق برهمکنش بین بیوالکتریک ها و بیومولکول های باردار تقویت کنند. از آنجایی که ترمیم زخم تحریک شده توسط ریزمحیط الکتریکی به عنوان نشانه ای برای بازسازی استخوان مطرح شده است، به نظر می رسد بازسازی ریزمحیط بالقوه فیزیولوژیکی آسیب دیده یک استراتژی مؤثر برای بازسازی استخوان باشد.

خوبی از خود نشان داده است. گزارش شده است که یک نانولوله کربنی تحت اثر نوری حرارتی فعال شده با نور مادون قرمز نزدیک، بیان ژن استخوانی را در پیش ساز استئوبلاست ها افزایش می دهد [۶۱، ۶۲]. داربست کیتوزانی دوکاره پوشیده شده با درصد نانو هیدروکسی آپاتیت و اکسید گرافن طراحی شده است که توانایی از بین بردن سلول های استئوسارکوم و بهبود سلول های استئوبلاستی را داشته و همچنین اثرات مثبت تابش نور مادون قرمز نزدیک بر تکثیر و تمایز سلول های مزانشیمی مغز استخوان انسانی را نشان داد. مشخص شد نسبت ۳۰ درصد نانو هیدروکسی آپاتیت و اکسید گرافن سازگاری زیستی را بهبود بخشید و یک اثر حرارتی بسیار خوبی در حذف سلول های استئوسارکوم و تحریک تمایز سلول های مزانشیمی مغز استخوان انسانی نشان داد. برای ارزیابی بازسازی بافت درون تنی، نتایج حاصل از تصاویر میکرو سی تی اسکن و رنگ آمیزی بافت نشان داد داربست کیتوزانی دوکاره پوشیده شده با درصد نانو هیدروکسی آپاتیت و اکسید گرافن، تشکیل استخوان جدید را به طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد [۶۳، ۶۴]. علاوه بر داربست های دو عملکردی با اثر نوری حرارتی، داربست های پلی اکریلیک اسید



مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

تصویر ۵. ساخت داربست‌های عقیق مغناطیسی. الف) ابتدا مونتاژ ذرات ژلاتین شروع می‌شود. به دنبال آن تزریق محلولی از نانوذرات مغناطیسی پلی لاکتیک اسید صورت گرفته و متعاقباً ذرات ژلاتینی برای تشکیل داربست مغناطیسی سه بعدی و متخلخل حذف می‌شوند. ب) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی قالب ژلاتین مونتاژ شده همراه با تصویر بزرگ‌نمایی شده آن را نشان می‌دهد. ج) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نمای بالایی یک داربست مغناطیسی سه بعدی را نشان می‌دهد که همراه است با تصویر بزرگ‌نمایی شده ساختار متخلخل یکنواخت داربست. د) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نمای مقطعی از داربست مغناطیسی یکنواخت را که به خوبی متصل شده‌اند را نشان می‌دهد. ه) تکثیر سلولی افزایش یافته را بر روی داربست‌های سه بعدی تحت تأثیر میدان‌های مغناطیسی را نشان می‌دهد [۷۰].

سادگی تهیه آن‌ها مورد توجه قرار گرفته است. اثرات محرک‌های الکتریکی ناشی از میدان مغناطیسی بر تکثیر سلول‌های استئوبلاست با استفاده از غشاهای دوبعدی و داربست‌های سه بعدی به اثبات رسیده است (تصویر شماره ۵). مطالعات آزمایشگاهی مشخص کرده‌اند میدان‌های مغناطیسی می‌توانند تمایز استئوبلاست‌ها را تقویت کرده و ترمیم استخوان را بهبود بخشند. مکانیسم‌های اساسی پاسخ متقابل بین داربست‌های مغناطیسی و سلول‌ها یا بافت‌ها هنوز کاملاً روشن نشده‌اند. یک فرضیه این است که نانوذرات مغناطیسی خواص فیزیکی مانند ویژگی‌های مکانیکی، آب‌دوستی و سرعت تخریب را بهبود می‌بخشند، بنابراین چسبندگی سلولی و بازسازی استخوان را افزایش می‌دهند. دلیل احتمالی دیگر ممکن است ایجاد یک میدان مغناطیسی داخلی ناشی از ترکیب نانوذرات مغناطیسی باشد که در نتیجه بر رفتار سلول تأثیر می‌گذارند [۷۰-۷۲].

غشاهای نانوکامپوزیت ریز محیط الکتریکی شبیه‌سازی شده بیولوژیکی با پراکندگی همگن نانوذرات فروالکتریک تیتانات باریم در داربست پلی‌وینیلیدین فلوریدتری فلونئورواتیلین طراحی شده است. از آنجایی که غشاهای نانوکامپوزیتی، مانند پروستوم محل نقص استخوان را می‌پوشانند، سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان اطراف می‌توانند توسط گالوانو تاکسی جذب شده و از طریق پتانسیل بیوالکتریک تولید شده توسط غشاهای کامپوزیت به استئوبلاست‌ها تمایز داده شوند [۶۷-۶۹]. مواد پیزوالکتریک مختلفی نظیر پلی‌وینیلیدین فلوراید، پلی‌ال لاکتید اپال زیست تخریب پذیر و باریم تیتانات وجود دارند که برای ساختن داربست‌هایی با ظرفیت سلول‌های تحریک الکتریکی تحت تنش مکانیکی (به ویژه نانو زیست مواد پیزوالکتریک) استفاده شده‌اند. علاوه بر این، استفاده از میدان‌های مغناطیسی برای فعال سازی داربست‌های پیزوالکتریک اخیراً به دلیل ویژگی کم‌تهاجمی و

بالین حال، مکانیسم‌های اساسی درمورد اینکه چگونه میدان‌های مغناطیسی خارجی باعث ایجاد استخوان‌زایی و رگ‌زایی می‌شوند هنوز ناشناخته باقی مانده و فرض بر این است که تغییر تصویرهای کوچک ناشی از داربست‌های مغناطیسی ممکن است نیروهای خمشی و کششی ایجاد کند و بتواند سلول‌ها را به‌طور مکانیکی تحریک کند [۷۳، ۷۴].

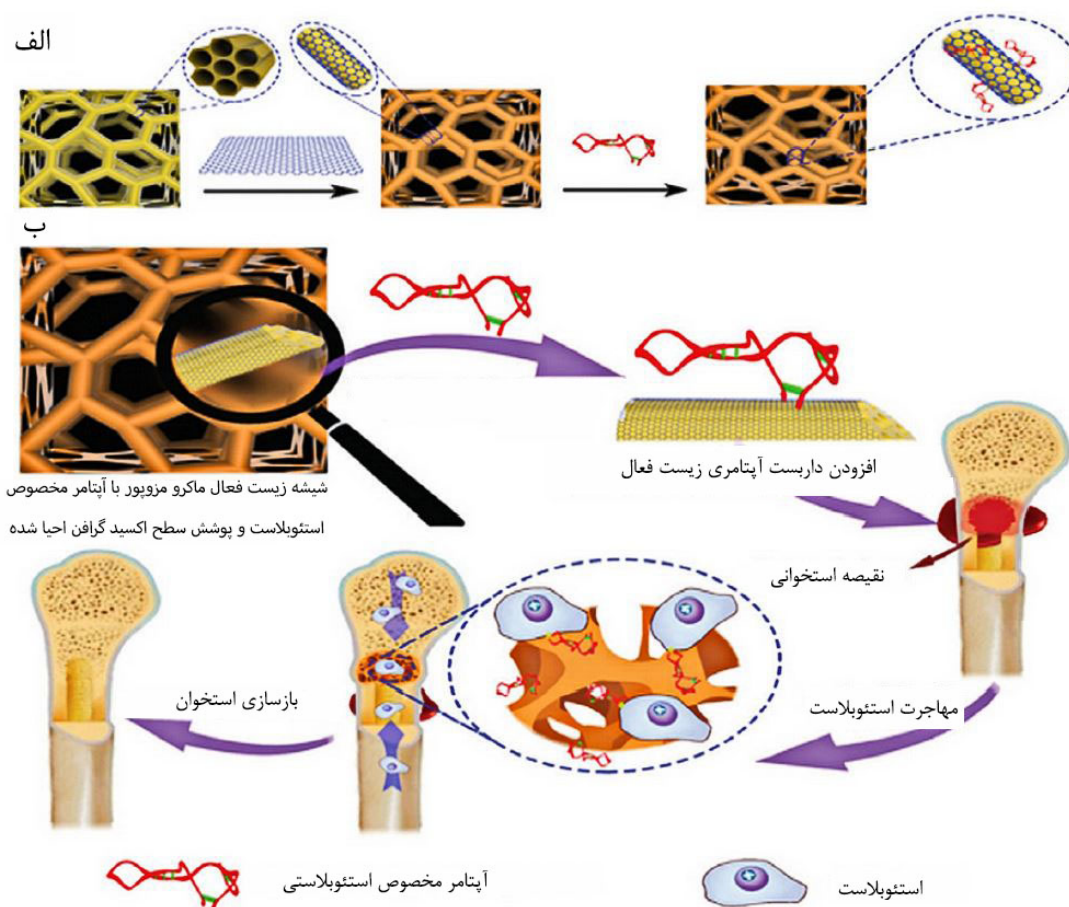
داربست‌های استخوانی مکانیکی

اثر نشانه‌های مکانیکی بر رفتار سلول برای حفظ هموستاز بافت استخوان مهم است. مشخص شده است هیدروژل‌ها می‌توانند تحت تأثیر عوامل مکانیکی و خارجی به‌عنوان یک بستر مزانشیمی برای تبادل مواد معدنی و کلاژن‌ها در ترمیم استخوان عمل کنند. بنابراین ویژگی حساسیت مکانیکی سلول به بستر از طریق اعمال استرس، یک پارامتر مفید برای مواد زیستی در ترمیم استخوان است [۷۵]. مطالعه دیگری نشان داد محرک‌های مکانیکی در شرایط درون‌تنی می‌توانند باعث تشکیل استخوان با درجه معدنی شدن بالا شوند. تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان را می‌توان با محرک‌های مکانیکی که باعث بیان کلاژن نوع ۱ و همچنین تشکیل رسوبات معدنی در لایه استخوانی یک هیدروژل استئوکندرال می‌شود، تنظیم کرد [۷۶]. داربست‌هایی که سیگنال‌های مکانیکی مفیدی را از طریق نشانه‌های فیزیکی، مانند سختی و سایر خواص مکانیکی نشان می‌دهند، می‌توانند نیروهای مکانیکی داخلی را برای تسهیل تمایز سلول ایجاد کنند. به‌عنوان مثال سلول‌ها وقتی روی بسترهای سفت‌تر (۲۰ تا ۸۰ کیلو پاسکال) رشد کردند، احتمال بیشتری برای تبدیل شدن به سلول‌های استخوانی داشتند. در یک مطالعه با هدف بررسی اثر سفتی نانو داربست‌های سه‌بعدی بر استرس و کانی‌سازی در سلول‌های شبه‌استئوبلاست، داربست‌های سه‌بعدی با سطوح پوشش داده‌شده با تیتانیوم تحت شرایط ریزمحیطی بهینه، رشد سلول را تسهیل کردند. هم آزمایش‌های برون‌تنی با سلول‌ها و هم آزمایش‌های درون‌تنی با کاشت زیرجلدی در موش‌ها نشان داد داربست‌های با تحریک مکانیکی می‌توانند استخوان‌زایی و بازسازی استخوان را تقویت کنند. اگرچه مشخص است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی و استئوبلاست‌ها هم به توپوگرافی و هم به سفتی بستر پاسخ می‌دهند، ولی مکانیسم دقیق هنوز در حال بررسی است [۷۷، ۷۸].

سایر داربست‌های استخوان بدون سلول

روش‌های بدون سلول با داربست دارای عملکرد سطحی می‌توانند با به‌کارگیری استئوبلاست‌های درون‌زا برای بهبود ترمیم نقص استخوان، بازسازی استخوان را تقویت کنند. تثبیت پروتئین که ابتدا بر روی بسترهای شیشه‌ای انجام شد، از تثبیت پپتید به دست می‌آید. پروتئین مورفوزئیک استخوانی در استخوان‌سازی و متابولیسم آن مفید است، اما نگرانی‌هایی در این مورد در

خصوص کاربرد بالینی آن‌ها وجود دارد. دژهای بالای فیزیولوژیک پروتئین مورفوزئیک استخوانی ممکن است اثرات نامطلوبی از جمله واکنش‌های ایمنی، ادم و تشکیل استخوان هتروتوپیک ایجاد کنند، اما این پروتئین برای استخوان‌زایی ضروری است [۷۹]. به‌منظور غلبه بر محدودیت‌های نیمه عمر کوتاه و پاک‌سازی سریع ناشی از دژهای بالای فیزیولوژیک، یک زیست ماده ناقل جدید متشکل از میکروذرات هپارین و هیدروژل‌های آلزینات احاطه‌شده توسط شبکه نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون ساخته شده است. شبکه نانو الیاف پلی‌کاپرولاکتون می‌تواند فیلتراسیون اولیه بافت و سلول را به داخل منافذ تحریک کند. درحالی‌که هیدروژل‌های آلزینات به‌عنوان حامی برای میکروذرات هپارین به‌منظور تسهیل اتصال و نفوذ سلولی، افزایش فعالیت فاکتور رشد و تخریب هیدرولیتیک عمل می‌کنند. فیبرین غنی از پلاکت که یک کنسانتره پلاکتی مشتق‌شده از خون کامل است، حاوی انواع سلول‌های ایمنی و فاکتورهای رشد است که مقرون‌به‌صرفه بوده و در درمان بالینی در مقایسه با فاکتورهای رشد تجاری موجود در بازار رایج شده است. فیبرین غنی از پلاکت تحریک بازسازی قدرتمندی در بازسازی استخوان دارد. فیلم‌های نانوالیافی طراحی‌شده از پلی‌کاپرولاکتون / ژلاتین به‌عنوان مانعی در برابر نفوذ بافت فیبری در نقیصه‌های استخوانی عمل می‌کنند [۸۰، ۸۱]. برای حفظ حیات و عملکرد سلول در مواد، تثبیت لیگاند‌های زیست‌فعال روی داربست‌های سه‌بعدی برای تعامل با سلول‌های بنیادی ضروری است. اخیراً یک لیگاند سطحی با یک توالی اسید آمینه خاص (تری‌پپتید آرژنین - گلیسین - اسپارتیک اسید) با پروتئین‌های چسبنده سلولی برای بهبود چسبندگی سلولی به ماتریکس خارج سلولی اضافه شده است. موتیف تری پپتید آرژنین - گلیسین - اسپارتیک اسید یک توالی قابل تشخیص توسط سلول است که در پروتئین‌های متعدد ماتریکس خارج سلولی و پروتئین‌های خون کشف شده است. نتایج نشان داده‌اند استفاده از داربست‌های با عملکرد تری‌پپتید آرژنین - گلیسین - اسپارتیک اسید باعث افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز و افزایش استئوکلسین شده‌اند [۸۲-۸۸]. گرافن، آلوتروپ جدید کربن با شبکه لانه زنبوری دوبعدی، همراه با مشتقاتش در زمینه علم مواد مورد توجه زیادی قرار گرفته است. گرافن با توانایی تسریع تمایز در سلول‌های بنیادی مزانشیمی و استئوبلاست‌ها برای مهندسی بافت استخوان توجه محققین را به خود جلب کرده است. علاوه‌براین به دلیل خواص مکانیکی برتر و زیست‌سازگاری، گرافن پتانسیل ادغام با سایر مواد داربست را برای تشدید ویژگی‌های مکانیکی و ارتقای فعالیت زیستی آن‌ها دارد. علاوه‌براین اکسید گرافن احیاء شده که به‌عنوان گرافن اصلاح‌شده شیمیایی نیز شناخته می‌شود، دارای گروه‌های کربوکسیل متعددی بر روی سطح خود است که می‌توان آن‌ها را اصلاح کرد تا عملکرد زیست‌فعالی را برای شناسایی اهداف خاص ایجاد کند. به‌عنوان مثال می‌توان به آپتامرهای الیگونوکلوئیدی تکرار شونده که می‌توانند به مولکول‌های هدف با ویژگی و میل ترکیبی بالا



مجله دانشگاه علوم پزشکی کیران

تصویر ۶: الف) نمودار شماتیک ساخت داربست، ب) نحوه ساخت شیشه زیست فعال مازوپور با آبتامر مخصوص استئوبلاست و پوشش سطح اکسید گرافن احیاء شده به عنوان داربست متخلخل در ترمیم نقایص اساسی استخوان [۸۸].

به عنوان جایگزینی برای اتوگرافت، معمولاً از اهداکنندگان زنده یا جسد جمع آوری می شوند که پس از عمل آوری پیوند به بیمار دیگر انجام می شود. آلوگرافت های استخوان به دلیل در دسترس بودن آسان در اندازه ها و اشکال مختلف مفید هستند. علاوه بر کاربرد آلوگرافت به تنهایی، ترکیب آن ها با سلول های مغز استخوان متمرکز اتولوگ نیز گزارش شده است. زئوگرافت استحصال شده از گونه های مختلف در درمان بالینی به دلیل در دسترس بودن و تخلخل سازگار برای رشد بافت استخوان و خواص مکانیکی مشابه با استخوان گیرنده مورد استفاده قرار گرفته اند. استخوان اسفنجی گاو نیز در مدیریت شکستگی استخوان درشت نی در بیماران مسن گزارش شده و نتایج خوبی از خود نشان داده است. با وجود این، استفاده از زئوگرافت به دلیل مسائلی مانند رد پیوند و شکست در یکپارچگی بافت با مشکل مواجه است. به غیر از گرافت های مذکور، داربست های مصنوعی به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفته اند. داربست های

متصل شوند اشاره کرد. در این رابطه، یک شیشه زیست فعال مازوپور با آبتامر مخصوص استئوبلاست و پوشش سطح اکسید گرافن احیاء شده به عنوان داربست متخلخل زیست فعال سه بعدی جدید تهیه شده است (تصویر شماره ۶) [۸۹-۹۱].

ارائه استراتژی ها و چالش های کارآزمایی بالینی ترمیم استخوان

روش جاری در درمان بالینی استفاده از پیوندهای استخوان خودی، غیر خودی و یا از گونه دیگر است که با مواد زیستی مصنوعی تلفیق شده اند. استخوان خاصه به عنوان منبع اصلی اتوگرافت است. استخوان اسفنجی را می توان در حین عمل برداشت کرد و برای تهیه بلوک های استخوانی یا تراشه های استخوانی برای پر کردن نقیصه استخوانی استفاده کرد. برای غلبه بر مشکل عروق، یک اتوگرافت عروقی برای بازسازی نقایص بزرگ استخوانی تولید شده است [۹۲]. از فلپ فیبولای آزاد در بازسازی فک پایین و فک بالا استفاده شده است. آلوگرافت های استخوان،

جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی انجام‌شده در خصوص استفاده از داربست‌ها به‌منظور ترمیم استخوان [۷۹].

نوع داربست	خلاصه مطالعه	نتایج	تعداد مورد
سرامیک هیدروکسی آپاتیت	سلول‌های بنیادی مزانشیمی استحصالی از از هر بیمار به استئوبلاست‌ها تمایز یافتند. سپس این سلول‌ها در داربست سرامیک هیدروکسی آپاتیت کاشته شده و به‌منظور التیام تومور استخوان مورد استفاده قرار گرفتند.	توانایی قوی استخوان‌زایی داربست مورد تأیید قرار گرفت.	مطالعه در ۳ مورد فرد مبتلا به تومور استخوان صورت گرفت.
سرامیک‌های متخلخل هیدروکسی آپاتیت به‌هم‌پیوسته	بررسی اثربخشی پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی همراه با سرامیک‌های متخلخل هیدروکسی آپاتیت به‌هم‌پیوسته در استئونکروز سر استخوان ران انجام شد.	کاهش ضایعه در اندازه استئونکروز مشاهده شد. هیپرتروفی استخوان در منطقه پیوند تشخیص داده شد.	مطالعه در ۲۲ مورد فرد مبتلا به تومور استخوان صورت گرفت.
داربست کامپوزیت کلاژن تیپ ۱ و هیدروکسی آپاتیت	اثربخشی و ایمنی داربست کامپوزیت کلاژن تیپ ۱ و هیدروکسی آپاتیت در مقایسه با بتا تری کلسیم فسفات مورد ارزیابی قرار گرفتند.	بالاترین درجه استخوان بازسازی‌شده در استفاده از داربست کامپوزیت کلاژن تیپ ۱ و هیدروکسی آپاتیت مشاهده شد.	مطالعه در ۵۳ مورد فرد مبتلا به تومور استخوان خوش‌خیم صورت گرفت.
داربست بتا تری کلسیم فسفات	کیفیت درمانی کاشت داربست بتا تری کلسیم فسفات در نقایض فمور مورد مطالعه قرار گرفت.	بهبود قابل توجهی در نقص استخوان درمان‌شده با کاشت داربست بتا تری کلسیم فسفات مشاهده شد.	مطالعه در ۹ مورد فرد مبتلا به نقص استخوان ران صورت گرفت.
داربست پودر استخوان همراه با فاکتور رشد فیبرینی	داربست پودر استخوان همراه با فاکتور رشد فیبرینی در یک مطالعه کارآزمایی بالینی در نقص استخوانی فک مورد بررسی قرار گرفت.	بهبودی قابل ملاحظه‌ای در تراکم مواد معدنی استخوان ناحیه نقص استخوانی ۶ ماه بعد از عمل مشاهده شد.	مطالعه در ۴۰ مورد فرد مبتلا به نقص استخوان فک صورت گرفت.

مجله دانش‌های علوم پزشکی گیلان

اگر داربست به‌سرعت تخریب شود، مانند آنچه در خصوص هیدروژل‌های نانو کامپوزیت وجود دارد [۹۴]، ممکن است خرابی مکانیکی رخ دهد [۹۲]. برعکس، اگر داربست به‌آرامی تخریب شود، ممکن است یک واکنش التهابی فعال پایدار رخ دهد که مانع از ترمیم بافت شود. از این‌رو تعادل بین تخریب داربست‌ها و تشکیل استخوان جدید ضروری است و چالش مهمی به شمار می‌آید [۹۲]. اگرچه تکنیک‌های ساخت سه‌بعدی فعلی نظیر داربست‌های کامپوزیتی بتا تری کلسیم فسفات [۹۵] را می‌توان برای ساخت مدل‌های نقیصه استخوانی در بیمار مورد استفاده قرار داد، اما بیوسرامیک‌های سه‌بعدی چالش‌هایی از جمله شکنندگی، نامناسب بودن برای درمان بالینی به دلیل اثرات مضر بالقوه حلال‌های سمی و تأثیر بر زنده‌مانی سلول را با خود به همراه دارند. علاوه‌براین، پرینترهای زیستی سه‌بعدی فعلی فاقد ظرفیت شناسایی منافذ داخلی هستند که برای بهینه‌سازی بیشتر به کارآزمایی بالینی نیاز دارند [۹۲]. بهبود ویژگی‌های مکانیکی داربست پیش‌تر مورد بحث قرار گرفت. سازگار کردن فردی عملکرد مکانیکی کافی نیست و عملکرد مکانیکی رضایت‌بخش نیاز به توجه به یکسری عوامل در ساخت داربست، از جمله اصلاح مقاومت فشاری، کششی، الاستیک و خستگی داربست دارد. ترکیب این عوامل با سایر خواص ممکن است برای کمک به تحریک استخوان‌زایی مفید باشد. داربست‌ها با رویکردهای پرینت زیستی با دقت بالا تنها برای نقایص استخوانی در مقیاس کوچک‌تر مفید هستند [۹۳، ۹۲].

هیدروکسی آپاتیت با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بارگذاری شده، توانایی استخوان‌سازی قابل توجهی بدون پاسخ نامطلوب پس از کورتاژ تومور نشان داده‌اند. هیدروکسی آپاتیت کلسیم متخلخل به‌هم‌پیوسته بارگذاری‌شده با سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان در ترمیم استئونکروز مؤثر بوده است. استفاده از چاپ سه‌بعدی، به‌ویژه داربست‌های سرامیکی پرینت سه‌بعدی، می‌تواند از ساختارهای آناتومیک پیچیده بیمار تقلید و بازسازی استخوان را تسهیل کند [۹۳، ۹۲].

اگرچه تحقیقات زیادی در مورد بازسازی بافت استخوانی منتشر شده است، اما هنوز چند عامل مانع از کاربرد تحقیقات پایه در سطح بالینی می‌شود. این چالش‌ها شامل چالش‌های علمی و فناوری زیر است:

مناسب‌ترین نوع سلول برای استفاده در درمان بازسازی استخوان هنوز مشخص نیست. اگرچه سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌صورت بالینی و تجربی به کار گرفته شده‌اند، خطرات استفاده از سلول‌ها همچنان وجود دارد. سلول‌های بنیادی پرتوان جنینی و القایی در ترمیم بافت بالغ ضروری هستند و علاوه‌براین همچنان به دستکاری‌های آزمایشگاهی بیشتری نیاز دارند. عروق کافی برای بقای سلول‌ها و ترمیم بعدی استخوان موردنیاز است. بالین‌حال تشکیل عروق جدید اغلب فاقد عمق نفوذ مناسبی هستند. این امر اندازه ساختارهای استخوانی قابل کاشت را محدود می‌کند [۹۲]. کنترل تخریب داربست نیاز به اصلاح دقیق دارد.

بحث

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

همان‌طور که توضیح داده شد، تلاش‌های قابل‌توجهی برای بازسازی بافت استخوان از طریق روش‌های شبیه‌سازی زیستی که چندین استراتژی شبیه‌سازی سلولی را پوشش می‌دهد، انجام شده است. **جدول شماره ۱** جمع‌بندی و خلاصه‌ای از مطالعات ذکرشده را نشان می‌دهد. این پیشرفت‌ها با تلفیقی از طراحی ساختاری، اصلاح سطح و استفاده از محرک‌های فیزیکی خارجی، پتانسیل زیادی برای بازسازی بافت استخوانی ایجاد کرده‌اند. باین‌حال هنوز چالش‌های مهمی در شبیه‌سازی ساختارهای بافت استخوانی و کاربرد وسیع داربست‌های بدون سلول و یا سلول‌زدایی‌شده به‌منظور تسهیل ترمیم بافت استخوانی وجود دارد. پرواضح است که فاکتورهای رشد، هورمون‌ها و کموکاین‌ها می‌توانند پاسخ‌های بیولوژیکی را در بدن انسان تنظیم کنند، اما عوارض جانبی، هزینه بالا و پایداری آن‌ها مانع از کاربرد آن‌ها در سطح بالینی می‌شود.

نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های اخیر نشان داده‌اند بازسازی استخوان در داخل بدن ممکن است از طریق تلفیق شبیه‌سازی ساختاری بافتی و تحریک فیزیکی خارجی میسر شود، بنابراین وابستگی به سلول‌های اگزوزن و فاکتورهای بیوشیمیایی در مهندسی بافت استخوان کاهش می‌یابد. علاوه‌براین درمان‌های مهندسی بافت استخوان مبتنی بر داربست که ایمن، راحت و مهم‌تر از همه مقرون‌به‌صرفه هستند، مزایای قابل‌توجهی در کاربرد بالینی دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه مصوب شورای پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات با شناسه IR.IAU.SRB.REC.1401.161 می‌باشد.

حامی مالی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دوره دستیاری دامپزشکی امیررضا حاجتی ضیابری در گروه علوم بالینی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، می‌باشد.

مشارکت‌نویسندگان

مفهوم‌سازی: علیرضا جهاندیده و امیررضا حاجتی ضیابری؛ تحقیق و بررسی: تمام نویسندگان؛ ویرایش اولیه: امیررضا حاجتی ضیابری؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: علیرضا جهاندیده.

References

- [1] McAllister TN, Dusserre N, Maruszewski M, L'heureux N. Cell-based therapeutics from an economic perspective: Primed for a commercial success or a research sinkhole? *Regenerative Medicine*. 2008; 3(6):925-37. [DOI:10.2217/17460751.3.6.925] [PMID]
- [2] Mummery CL, Davis RP, Krieger JE. Challenges in using stem cells for cardiac repair. *Science Translational Medicine*. 2010; 2(27):27ps17. [DOI:10.1126/scitranslmed.3000558] [PMID]
- [3] Burdick JA, Mauck RL, Gorman JH 3rd, Gorman RC. Acellular biomaterials: An evolving alternative to cell-based therapies. *Science Translational Medicine*. 2013; 5(176):176ps4. [DOI:10.1126/scitranslmed.3003997] [PMID] [PMCID]
- [4] Harrison JH. Synthetic materials as vascular prostheses. I. A comparative study in small vessels of nylon, dacron, orlon, ivalon sponge and teflon. *American Journal of Surgery*. 1958; 95(1):3-15. [DOI:10.1016/0002-9610(58)90735-9] [PMID]
- [5] Same S, Navidi G, Samee G, Abedi F, Aghazadeh M, Milani M, et al. Gentamycin-loaded halloysite-based hydrogel nanocomposites for bone tissue regeneration: Fabrication, evaluation of the antibacterial activity and cell response. *Biomedical Materials*. 2022; 17(6):065018. [DOI:10.1088/1748-605X/ac94ad] [PMID]
- [6] Javadian N, Veshkini A, Jahandideh A, Akbarzadeh A, Asghari A. Ultrasonographic evaluation of effect of zeolite and zeolite/collagen nanocomposite scaffolds on healing of femur bone defect in rabbits. *Veterinary Research & Biological Products*. 2021; 34(3):114-20. [DOI:10.22092/vj.2020.341723.1686]
- [7] Rad F, Davaran S, Babazadeh M, Akbarzadeh A, Pazoki-Toroudi H. Biodegradable electrospun polyester-urethane nanofiber scaffold: Codelivery investigation of doxorubicin-ezetimibe and its synergistic effect on prostate cancer cell line. *Journal of Nanomaterials*. 2022; 2022(1):8818139. [DOI:10.1155/2022/8818139]
- [8] Sagart A, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Mortazavi P. [Investigating the regenerative effects of PRP and polycaprolactone-hydroxyapatite zeolite nanocomposites on wound healing after tooth extraction (Persian)]. *Journal of Comparative Pathology*. 2023; 19(2):3873-82. [DOI:10.30495/jcp.2022.21491]
- [9] Same S, Kadkhoda J, Navidi G, Abedi F, Aghazadeh M, Milani M, et al. The fabrication of halloysite nanotube-based multicomponent hydrogel scaffolds for bone healing. *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*. 2022; 20:2280800022111875. [DOI:10.1177/2280800022111875] [PMID]
- [10] Saghebasl S, Akbarzadeh A, Gorabi AM, Nikzamir N, Seyed-Sadjadi M, Mostafavi E. Biodegradable functional macromolecules as promising scaffolds for cardiac tissue engineering. *Polymers for Advanced Technologies*. 2022; 33(7):2044-68. [DOI:10.1002/pat.5669]
- [11] Neščáková Z, Zheng K, Liverani L, Nawaz Q, Galusková D, Kaňková H, et al. Multifunctional zinc ion doped sol - Gel derived mesoporous bioactive glass nanoparticles for biomedical applications. *Bioactive Materials*. 2019; 4:312-21. [DOI:10.1016/j.bioactmat.2019.10.002] [PMID] [PMCID]
- [12] Kim B, Ventura R, Lee BT. Functionalization of porous BCP scaffold by generating cell-derived extracellular matrix from rat bone marrow stem cells culture for bone tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018; 12(2):e1256-67. [DOI:10.1002/term.2529] [PMID]
- [13] Shih YV, Varghese S. Tissue engineered bone mimetics to study bone disorders ex vivo: Role of bioinspired materials. *Biomaterials*. 2019; 198:107-21. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.06.005] [PMID] [PMCID]
- [14] Asadi N, Del Bakhshayesh AR, Sadeghzadeh H, Asl AN, Kaamyabi S, Akbarzadeh A. Nanocomposite electrospun scaffold based on polyurethane/polycaprolactone incorporating gold nanoparticles and soybean oil for tissue engineering applications. *Journal of Bionic Engineering*. 2023; 20(4):1712-22. [DOI:10.1007/s42235-023-00345-x]
- [15] Du Y, Guo JL, Wang J, Mikos AG, Zhang S. Hierarchically designed bone scaffolds: From internal cues to external stimuli. *Biomaterials*. 2019; 218:119334. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119334] [PMID] [PMCID]
- [16] O'Neill E, Awale G, Daneshmandi L, Umerah O, Lo KW. The roles of ions on bone regeneration. *Drug Discovery Today*. 2018; 23(4):879-890. [DOI:10.1016/j.drudis.2018.01.049] [PMID]
- [17] Mao Z, Gu YF, Zhang J, Shu WW, Cui YQ, Xu T. Superior biological performance and osteoinductive activity of Si-containing bioactive bone regeneration particles for alveolar bone reconstruction. *Ceramics International*. 2020; 46(1):353-64. [DOI:10.1016/j.ceramint.2019.08.269]
- [18] Javadian N, Veshkini A, Jahandideh A, Akbarzadeh A, Asghari A. Ultrasonographic and radiographic evaluation of zeolite/collagen nanocomposite scaffolds compared with nanohydroxyapatite on experimental bone defect healing in rabbit femur. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2023; 10(1):49-55. [DOI:10.34172/cjmb.2023.08]
- [19] Faraji D, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Hesarak S. Effect of zeolite and zeolite/collagen nanocomposite scaffolds on healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2017; 12(2):63-70. [DOI:10.22034/ivsa.2018.112807.1133]
- [20] Faraji D, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Hesarak S. Evaluation of influence of zeolite/collagen nanocomposite (ZC) and hydroxyapatite (HA) on bone healing: A study on rabbits. *Archives of Razi Institute*. 2019; 74(4):395-403. [DOI:10.22092/ari.2018.121308.1211]
- [21] Sagart A, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Mortazavi P. The comparative effects of platelet-rich plasma and polycaprolactone-hydroxyapatite zeolite nanocomposites on wound healing after tooth extraction. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*. 2024; 11(4):395-403. [DOI:10.34172/cjmb.2023.33]
- [22] Çelikbaş İ, Mavi E, Hepokur C. The evaluation of the effects of natural zeolite (Clinoptilolite) in diabetic rats on bone healing in dental extracting socket. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2023; 13(1):36-40. [PMID]

- [23] Mohammadi R, Amini K. Guided bone regeneration of mandibles using chitosan scaffold seeded with characterized uncultured omental adipose-derived stromal vascular fraction: An animal study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2015; 30(1):216-22. [DOI:10.11607/jomi.3542] [PMID]
- [24] Hung CC, Chaya A, Liu K, Verdelis K, Sfeir C. The role of magnesium ions in bone regeneration involves the canonical Wnt signaling pathway. *Acta Biomaterialia*. 2019; 98:246-55. [DOI:10.1016/j.actbio.2019.06.001] [PMID]
- [25] Wagner AS, Glenske K, Henß A, Kruppke B, Rößler S, Hanke T, et al. Cell behavior of human mesenchymal stromal cells in response to silica/collagen based xerogels and calcium deficient culture conditions. *Biomedical Materials*. 2017; 12(4):045003. [DOI:10.1088/1748-605X/aa6e29] [PMID]
- [26] Wagner AS, Glenske K, Wolf V, Fietz D, Mazurek S, Hanke T, et al. Osteogenic differentiation capacity of human mesenchymal stromal cells in response to extracellular calcium with special regard to connexin 43. *Annals of Anatomy*. 2017; 209:18-24. [DOI:10.1016/j.aanat.2016.09.005] [PMID]
- [27] Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials*. 2017; 10(4):334. [DOI:10.3390/ma10040334] [PMID] [PMCID]
- [28] Glenske K, Donkiewicz P, Köwitsch A, Milosevic-Oljaca N, Rider P, Rofall S, et al. Applications of metals for bone regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(3):826. [DOI:10.3390/ijms19030826] [PMID] [PMCID]
- [29] Sonbolekar H, Alireza J, Ahmad A, Hesaraki S, Akbarzadeh A. Assessment of tricalcium phosphate/titanium dioxide (TCP/TiO₂) nanocomposite scaffold compared with bone autograft and hydroxyapatite (HA) on the healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Journal of Materials Science*. 2022; 33(12):80. [DOI:10.1007/s10856-022-06694-z] [PMID] [PMCID]
- [30] Qing T, Mahmood M, Zheng Y, Biris AS, Shi L, Casciano DA. A genomic characterization of the influence of silver nanoparticles on bone differentiation in MC3T3-E1 cells. *Journal of Applied Toxicology*. 2018; 38(2):172-179. [DOI:10.1002/jat.3528] [PMID]
- [31] Weng W, Li X, Nie W, Liu H, Liu S, Huang J, et al. One-step preparation of an AgNP-nHA@RGO three-dimensional porous scaffold and its application in infected bone defect treatment. *International Journal of Nanomedicine*. 2020; 15:5027-42. [DOI:10.2147/IJN.S241859] [PMID] [PMCID]
- [32] Wang Q, Chen B, Cao M, Sun J, Wu H, Zhao P, et al. Response of MAPK pathway to iron oxide nanoparticles in vitro treatment promotes osteogenic differentiation of hBMSCs. *Biomaterials*. 2016; 86:11-20. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.02.004] [PMID]
- [33] Zhao GY, Zhao LP, He YF, Li GF, Gao C, Li K, et al. A comparison of the biological activities of human osteoblast hFOB1.19 between iron excess and iron deficiency. *Biological Trace Element Research*. 2012; 150(1-3):487-95. [DOI:10.1007/s12011-012-9511-9] [PMID]
- [34] Benders KE, van Weeren PR, Badylak SF, Saris DB, Dhert WJ, Malda J. Extracellular matrix scaffolds for cartilage and bone regeneration. *Trends Biotechnol*. 2013; 31(3):169-76. [DOI:10.1016/j.tibtech.2012.12.004] [PMID]
- [35] Madhurakkat Perikamana SK, Lee J, Lee YB, Shin YM, Lee EJ, Mikos AG, et al. Materials from Mussel-Inspired Chemistry for Cell and Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules*. 2015; 16(9):2541-55. [DOI:10.1021/acs.biomac.5b00852] [PMID]
- [36] Eftekhari H, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A. [Evaluation of β -tricalciumphosphate (β -TCP) nanocomposite granules compared with nanocomposite hydroxyapatite (HA) on healing of segmental femur bone defect in rabbits (Persian)]. *Journal of Comparative Pathobiology*. 2018; 15(4):2635-44. [Link]
- [37] Eftekhari H, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Hesaraki S. Histopathological Evaluation of Polycaprolactone Nanocomposite Compared with Tricalcium Phosphate in Bone Healing. *Journal of Veterinary Research*. 2018; 62(3):385-94. [DOI:10.2478/jvetres-2018-0055] [PMID] [PMCID]
- [38] Mohseni M, Jahandideh A, Abedi G, Akbarzadeh A, Hesaraki S. Assessment of tricalcium phosphate/collagen (TCP/collagen) nanocomposite scaffold compared with hydroxyapatite (HA) on healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018; 46(2):242-9. [DOI:10.1080/21691401.2017.1324463] [PMID]
- [39] Farahi H, Mashhadi-Rafie S, Jahandideh A, Asghari A, Shirazi-Beheshtiha SH. Evaluation of possible beneficial effect of tricalcium phosphate/collagen (TCP/Collagen) nanocomposite scaffold on bone healing in rabbits: Biochemical assessments. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2019; 14(2):162-72. [Link]
- [40] Wang X, Yu T, Chen G, Zou J, Li J, Yan J. Preparation and characterization of a chitosan/gelatin/extracellular matrix scaffold and its application in tissue engineering. *Tissue Engineering*. 2017; 23(3):169-79. [DOI:10.1089/ten.tec.2016.0511] [PMID]
- [41] Chi H, Song X, Song C, Zhao W, Chen G, Jiang A, et al. Chitosan-gelatin scaffolds incorporating decellularized platelet-rich fibrin promote bone regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2019; 5(10):5305-15. [DOI:10.1021/acsbomaterials.9b00788] [PMID]
- [42] Miron RJ, Zhang Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: A novel drug delivery system. *Acta Biomaterialia*. 2018; 75:35-51. [DOI:10.1016/j.actbio.2018.05.021] [PMID]
- [43] Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011; 38(10):925-32. [DOI:10.1111/j.1600-051X.2011.01760.x] [PMID]
- [44] Faot F, Deprez S, Vandamme K, Camargos GV, Pinto N, Wouters J, et al. The effect of L-PRF membranes on bone healing in rabbit tibiae bone defects: Micro-CT and biomarker results. *Scientific Reports*. 2017; 7:46452. [DOI:10.1038/srep46452] [PMID] [PMCID]

- [45] Hajati Ziabari A, Asadi Heris M, Mohammad Doodmani S, Jahandideh A, Koorehpaz K, Mohammadi R. Cinnamon nanoparticles loaded on chitosan- gelatin nanoparticles enhanced burn wound healing in diabetic foot ulcers in rats. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2022; 15347346221101245. [DOI:10.1177/15347346221101245] [PMID]
- [46] Zhang Y, Yang F, Liu K, Shen H, Zhu Y, Zhang W, et al. The impact of PLGA scaffold orientation on in vitro cartilage regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33(10):2926-35. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2012.01.006] [PMID]
- [47] Shin YM, Shin HJ, Yang DH, Koh YJ, Shin H, Chun HJ. Advanced capability of radially aligned fibrous scaffolds coated with polydopamine for guiding directional migration of human mesenchymal stem cells. *Journal of Materials Chemistry*. 2017; 5(44):8725-37. [DOI:10.1039/C7TB01758H] [PMID]
- [48] Zhu C, Pongkitwitton S, Qiu J, Thomopoulos S, Xia Y. Design and fabrication of a hierarchically structured scaffold for tendon-to-bone repair. *Advanced Materials*. 2018; 30(16):e1707306. [DOI:10.1002/adma.201707306] [PMID] [PMCID]
- [49] Woodard LN, Kmetz KT, Roth AA, Page VM, Grunlan MA. Porous poly(ϵ -caprolactone)-poly(L-lactic acid) semi-interpenetrating networks as superior, defect-specific scaffolds with potential for cranial bone defect repair. *Biomacromolecules*. 2017; 18(12):4075-83. [DOI:10.1021/acs.biomac.7b01155] [PMID] [PMCID]
- [50] Wang L, Qiu Y, Lv H, Si Y, Liu L, Zhang Q, et al. 3D superelastic scaffolds constructed from flexible inorganic nanofibers with self-fitting capability and tailorable gradient for bone regeneration. *Advanced Functional Materials*. 2019; 29(31):1901407. [DOI:10.1002/adfm.201901407]
- [51] Nair AK, Gautieri A, Chang SW, Buehler MJ. Molecular mechanics of mineralized collagen fibrils in bone. *Nature Communications*. 2013; 4:1724. [DOI:10.1038/ncomms2720] [PMID] [PMCID]
- [52] Martinez LR, Mihu MR, Han G, Frases S, Cordero RJ, Casadevall A, et al. The use of chitosan to damage *Cryptococcus neoformans* biofilms. *Biomaterials*. 2010; 31(4):669-79. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.09.087] [PMID] [PMCID]
- [53] Nabavi S, Jahandideh A, Akbarzadeh A. [Evaluation of polycaprolactone (PCL) based nanogel containing tetracycline on experimental wound infected with staphylococcus aureus bacteria healing on rat's skin (Persian)]. *Veterinary Research & Biological Products*. 2023; 36(3):24-35. [DOI:10.22092/vj.2022.359948.2008]
- [54] Correia CO, Mano JF. Chitosan scaffolds with a shape memory effect induced by hydration. *Journal of Materials Chemistry*. 2014; 2(21):3315-23. [DOI:10.1039/C4TB00226A] [PMID]
- [55] Wang L, Qiu Y, Guo Y, Si Y, Liu L, Cao J, et al. Smart, Elastic, and nanofiber-based 3D scaffolds with self-deploying capability for osteoporotic bone regeneration. *Nano Letters*. 2019; 19(12):9112-20. [DOI:10.1021/acs.nanolett.9b04313] [PMID]
- [56] Hao J, Zhang Y, Jing D, Shen Y, Tang G, Huang S, et al. Mechanobiology of mesenchymal stem cells: Perspective into mechanical induction of MSC fate. *Acta Biomaterialia*. 2015; 20:1-9. [DOI:10.1016/j.actbio.2015.04.008] [PMID]
- [57] Balint R, Cassidy NJ, Cartmell SH. Electrical stimulation: A novel tool for tissue engineering. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*. 2013; 19(1):48-57. [DOI:10.1089/ten.teb.2012.0183] [PMID]
- [58] Hamedfar H, Zivari-Ghader T, Akbarzadeh A, Davaran S. Physicochemical characteristics of chitosan-alginate scaffold containing atorvastatin. *Advances in Polymer Technology*. 2023; 2023(1):9452164. [DOI:10.1155/2023/9452164]
- [59] Farahi H, Rafie SM, Jahandideh A, Asghari A, Shirazi-Beshhtiha SH. Safety evaluation of tricalcium phosphate/collagen nanocomposite scaffold in bone defect in New Zealand white rabbit model. *Crescent Journal of Medical & Biological Sciences*. 2019; 6(4):449-54. [Link]
- [60] Eftekhari H, Jahandideh A, Asghari A, Akbarzadeh A, Hesarakhi S. Assessment of polycaprolacton (PCL) nanocomposite scaffold compared with hydroxyapatite (HA) on healing of segmental femur bone defect in rabbits. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2017; 45(5):961-8. [DOI:10.1080/021691401.2016.1198360] [PMID]
- [61] Dang W, Li T, Li B, Ma H, Zhai D, Wang X, et al. A bifunctional scaffold with CuFeSe₂ nanocrystals for tumor therapy and bone reconstruction. *Biomaterials*. 2018; 160:92-106. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.11.020] [PMID]
- [62] Yanagi T, Kajiya H, Kawaguchi M, Kido H, Fukushima T. Photothermal stress triggered by near infrared-irradiated carbon nanotubes promotes bone deposition in rat calvarial defects. *Journal of Biomaterials Applications*. 2015; 29(8):1109-18. [DOI:10.1177/0885328214556913] [PMID]
- [63] Ma H, Luo J, Sun Z, Xia L, Shi M, Liu M, et al. 3D printing of biomaterials with mussel-inspired nanostructures for tumor therapy and tissue regeneration. *Biomaterials*. 2016; 111:138-48. [DOI:10.1016/j.biomaterials.2016.10.005] [PMID]
- [64] Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: Mechanisms and interventions. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2015; 11(1):45-54. [DOI:10.1038/nrrheum.2014.164] [PMID] [PMCID]
- [65] Liu Y, Luo D, Yu M, Yu Wang, Shanshan Jin, Zixin Li, et al. Thermodynamically controlled self-assembly of hierarchically staggered architecture as an osteoinductive alternative to bone autografts. *Advanced Functional Materials*. 2019; 29(10):1806445. [DOI:10.1002/adfm.201806445]
- [66] Ma L, Feng X, Liang H, Yu Song, Lei Tan, Bingjin Wang, et al. A novel photothermally controlled multifunctional scaffold for clinical treatment of osteosarcoma and tissue regeneration. *Materials Today*. 2020; 36:48-62. [DOI:10.1016/j.mat-tod.2019.12.005]
- [67] Zhang X, Zhang C, Lin Y, Hu P, Shen Y, Wang K, et al. Nanocomposite membranes enhance bone regeneration through restoring physiological electric microenvironment. *ACS Nano*. 2016; 10(8):7279-86. [DOI:10.1021/acs.nano.6b02247] [PMID]

- [68] Mobini S, Leppik L, Thottakkattumana Parameswaran V, Barker JH. In vitro effect of direct current electrical stimulation on rat mesenchymal stem cells. *PeerJ*. 2017; 5:e2821. [DOI:10.7717/peerj.2821] [PMID] [PMCID]
- [69] Bandyopadhyay A, Shivaram A, Mitra I, Bose S. Electrically polarized TiO₂ nanotubes on Ti implants to enhance early-stage osseointegration. *Acta Biomaterialia*. 2019; 96:686-93. [DOI:10.1016/j.actbio.2019.07.028] [PMID] [PMCID]
- [70] Mushtaq F, Torlakcik H, Vallmajo-Martin Q, Siringil EC, Zhang J, Röhrig C, et al. Magnetoelectric 3D scaffolds for enhanced bone cell proliferation. *Applied Materials Today*. 2019; 16:290-300. [DOI:10.1016/j.apmt.2019.06.004]
- [71] Kapat K, Shubhra QT, Zhou M, Leeuwenburgh S. Piezoelectric nano-biomaterials for biomedicine and tissue regeneration. *Advanced Functional Materials*. 2020; 30(44):1909045. [DOI:10.1002/adfm.201909045]
- [72] Zhu Y, Yang Q, Yang M, Zhan X, Lan F, He J, et al. Protein corona of magnetic hydroxyapatite scaffold improves cell proliferation via activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *ACS Nano*. 2017; 11(4):3690-704. [DOI:10.1021/acsnano.6b08193] [PMID]
- [73] Xu HY, Gu N. Magnetic responsive scaffolds and magnetic fields in bone repair and regeneration. *Frontiers of Materials Science*. 2014; 8:20-31. [DOI:10.1007/s11706-014-0232-1]
- [74] Sapir-Lekhovitser Y, Rotenberg MY, Jopp J, Friedman G, Polyak B, Cohen S. Magnetically actuated tissue engineered scaffold: Insights into mechanism of physical stimulation. *Nanoscale*. 2016; 8(6):3386-99. [DOI:10.1039/C5NR05500H] [PMID] [PMCID]
- [75] Chaudhuri O, Koshy ST, Branco da Cunha C, Shin JW, Verbeke CS, Allison KH, et al. Extracellular matrix stiffness and composition jointly regulate the induction of malignant phenotypes in mammary epithelium. *Nature Materials*. 2014; 13(10):970-8. [DOI:10.1038/nmat4009] [PMID]
- [76] Steinmetz NJ, Aisenbrey EA, Westbrook KK, Qi HJ, Bryant SJ. Mechanical loading regulates human MSC differentiation in a multi-layer hydrogel for osteochondral tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2015; 21:142-53. [DOI:10.1016/j.actbio.2015.04.015] [PMID]
- [77] Hu Q, Liu M, Chen G, Xu Z, Lv Y. Demineralized bone scaffolds with tunable matrix stiffness for efficient bone integration. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018; 10(33):27669-80. [DOI:10.1021/acsami.8b08668] [PMID]
- [78] Papachroni KK, Karatzas DN, Papavassiliou KA, Basdra EK, Papavassiliou AG. Mechanotransduction in osteoblast regulation and bone disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2009; 15(5):208-16. [DOI:10.1016/j.molmed.2009.03.001] [PMID]
- [79] Jiang S, Wang M, He J. A review of biomimetic scaffolds for bone regeneration: Toward a cell-free strategy. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2020; 6(2):e10206. [DOI:10.1002/btm2.10206] [PMID] [PMCID]
- [80] Stewart C, Akhavan B, Wise SG, Bilek MM. A review of biomimetic surface functionalization for bone-integrating orthopedic implants: Mechanisms, current approaches, and future directions. *Progress in Materials Science*. 2019; 106:100588. [DOI:10.1016/j.pmatsci.2019.100588]
- [81] Kossover O, Cohen N, Lewis JA, Berkovitch Y, Peled E, Seliktar D. Growth factor delivery for the repair of a critical size tibia defect using an acellular, biodegradable polyethylene glycol-albumin hydrogel implant. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2020; 6(1):100-11. [DOI:10.1021/acsbomaterials.9b00672] [PMID]
- [82] Sonbolekar H, Jahandideh A, Asghari A, Hesarakhi S, Akbarzadeh, A. [Evaluation of the performance of titanium dioxide nanocomposite scaffold compared to hydroxyapatite on the healing of rabbit femoral bone defects (Persian)]. *Journal of Comparative Pathology*. 2023; 20(1):4011-8. [Link]
- [83] Yazdani A, Jahandideh A, Hesarakhi S. The effect of green synthesis of TiO₂ nanoparticles/collagen/HA scaffold in bone regeneration: As an animal study. *Veterinary Medicine and Science*. 2023; 9(5):2342-51. [DOI:10.1002/vms3.1222] [PMID] [PMCID]
- [84] Zhang L, Dong Y, Xue Y, Shi J, Zhang X, Liu Y, et al. Multifunctional triple-layered composite scaffolds combining platelet-rich fibrin promote bone regeneration. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2019; 5(12):6691-702. [DOI:10.1021/acsbomaterials.9b01022] [PMID]
- [85] Yassin MA, Fuoco T, Mohamed-Ahmed S, Mustafa K, Finne-Wistrand A. 3D and porous RGDC-functionalized polyester-based scaffolds as a niche to induce osteogenic differentiation of human bone marrow stem cells. *Macromolecular Bioscience*. 2019; 19(6):e1900049. [DOI:10.1002/mabi.201900049] [PMID]
- [86] Dos Santos BP, Garbay B, Fenelon M, Rosselin M, Garanger E, Lecommandoux S, et al. Development of a cell-free and growth factor-free hydrogel capable of inducing angiogenesis and innervation after subcutaneous implantation. *Acta Biomaterialia*. 2019; 99:154-67. [DOI:10.1016/j.actbio.2019.08.028] [PMID]
- [87] Zeng Y, Shih YR, Baht GS, Varghese S. In vivo sequestration of innate small molecules to promote bone healing. *Advanced Materials*. 2020; 32(8):1906022. [DOI:10.1002/adma.201906022]
- [88] Wang Y, Hu X, Dai J, Wang J, Tan Y, Yang X, et al. A 3D graphene coated bioglass scaffold for bone defect therapy based on the molecular targeting approach. *Journal of Materials Chemistry*. 2017; 5(33):6794-800. [DOI:10.1039/C7TB01515A] [PMID]
- [89] Eckhart KE, Holt BD, Laurencin MG, Sydlík SA. Covalent conjugation of bioactive peptides to graphene oxide for biomedical applications. *Biomaterials Science*. 2019; 7(9):3876-85. [DOI:10.1039/C9BM00867E] [PMID]
- [90] Yan S, Yin J, Cui L, Yang Y, Chen X. Apatite-forming ability of bioactive poly(l-lactic acid)/grafted silica nanocomposites in simulated body fluid. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*. 2011; 86(1):218-24. [DOI:10.1016/j.colsurf.2011.04.004] [PMID]

- [91] Wang SJ, Jiang D, Zhang ZZ, Chen YR, Yang ZD, Zhang JY, et al. Biomimetic Nanosilica-Collagen Scaffolds for In Situ Bone Regeneration: Toward a cell-free, one-step surgery. *Advanced Materials*. 2019; 31(49):e1904341. [DOI:10.1002/adma.201904341] [PMID]
- [92] Lodoso-Torrecilla I, van Gestel NAP, Diaz-Gomez L, Grosfeld EC, Laperre K, Wolke JGC, et al. Multimodal pore formation in calcium phosphate cements. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2018; 106(2):500-9. [DOI:10.1002/jbm.a.36245] [PMID] [PMCID]
- [93] Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2018; 80:1-30. [DOI:10.1016/j.actbio.2018.09.031] [PMID]
- [94] Ding W, Ge Y, Zhang T, Zhang C, Yin X. Advanced construction strategies to obtain nanocomposite hydrogels for bone repair and regeneration. *NPG Asia Materials*. 2024; 16(1):14. [DOI:10.1038/s41427-024-00533-z]
- [95] Wang B, Ye X, Chen G, Zhang Y, Zeng Z, Liu C, et al. Fabrication and properties of PLA/ β -TCP scaffolds using liquid crystal display (LCD) photocuring 3D printing for bone tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024; 12:1273541. [DOI:10.3389/fbioe.2024.1273541] [PMID] [PMCID]