

## **Advanced Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Current Advances, Emerging Technologies, and Future Challenges**

**Ali Amiri Zadeh<sup>1</sup>, Mahdi Hesaraki<sup>1\*</sup>**

1. Department of Animal Sciences and Marine Biology, Faculty of Life Science and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran Iran

\* Corresponding Author: m\_hesaraki@sbu.ac.ir, ORCID: 0000-0001-7082-2446

Received: 10/05/2026    Revised: 13/05/2026    Accepted: 17/05/2026

### **Abstract**

In recent years, tissue engineering and regenerative medicine have made significant progress in the design, development of biomaterials and novel biomaterials. Novel biomaterials are able to regulate cellular behavior and guide the tissue regeneration process by playing an important role in cellular scaffolding by simulating the extracellular matrix. In addition to acting as cellular scaffolds, are capable of regulating cellular behavior and guiding the tissue regeneration process by simulating the extracellular matrix. Hence, various types of biomaterials, including metals, bioceramics, natural and synthetic polymers, and bio composites, have been used in tissue culture, while novel systems such as hydrogels, patterned substrates, smart biomaterials, and Nano biomaterials have been able to improve the interaction between cells and scaffolds. Recent studies have shown that hydrogels and biomimetic materials provide a suitable environment for cell adhesion, proliferation, and differentiation due to their structural and functional similarity to natural extra cellular matrix (ECM). 3D bioprinting technology and the use of bio-based bio-inks have enabled the production of complex and controllable structures in tissue engineering. Along with these advances, the use of nanofibers and nanocomposites has improved the mechanical and biological properties of scaffolds and has created a greater similarity to the natural structure of the tissue. Despite these advances, challenges such as insufficient angiogenesis, immune responses, controlling the rate of biodegradation, and transferring technology to the clinical scale are still the main limitations of this field. In general, the current research trend is moving towards designing smart, multifunctional, and personalized biomaterials that can more precisely control cellular interactions and improve the tissue regeneration process.

**Keywords:** Biomaterials, Tissue engineering, Hydrogel, 3D bio printing, Nanobiomaterials



## زیست‌مواد پیشرفته در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی: پیشرفت‌های کنونی، فناوری‌های نوظهور و چالش‌های آینده

علی امیری‌زاده<sup>۱</sup>، مهدی حصارکی<sup>\*</sup>

۱. گروه علوم جانوری و زیست‌شناسی دریا، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: m\_hesaraki@sbu.ac.ir، Orcid: 0000-0001-7082-2446

تاریخ بارگذاری: ۱۴۰۵/۰۲/۲۰ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۷

### چکیده

در سال‌های اخیر، مهندسی بافت و پزشکی بازساختی با پیشرفت قابل توجهی در طراحی و توسعه زیست‌مواد همراه بوده‌اند. زیست‌مواد نوین با ایفای نقشی مهم در داربست سلولی، از طریق شبیه‌سازی ماتریس خارج سلولی قادر به تنظیم رفتار سلولی و هدایت فرایند بازسازی بافت هستند. در این میان، انواع مختلف زیست‌مواد شامل فلزات، زیست‌سرامیک‌ها، پلیمرهای طبیعی و سنتزی و کامپوزیت‌های زیستی در کشت بافت مورد استفاده قرار گرفته‌اند و هم‌زمان سامانه‌های نوینی نظیر هیدروژل‌ها، سوبستراهای الگوگذاری‌شده، زیست‌مواد هوشمند و نانوبیومتریال‌ها توانسته‌اند تعامل میان سلول و داربست را بهبود بخشند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که هیدروژل‌ها و مواد بیومیمتیک (Biomimetic) به دلیل شباهت ساختاری و عملکردی به ماتریکس خارج سلولی (ECM) طبیعی، محیط مناسبی برای چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی فراهم می‌کنند. همچنین فناوری چاپ زیستی سه‌بعدی و استفاده از جوهرهای زیستی برپایه پلیمرهای زیستی، امکان تولید ساختارهای پیچیده و قابل کنترل را در مهندسی بافت فراهم کرده‌اند. در کنار این پیشرفت‌ها، استفاده از نانوالیاف و نانوکامپوزیت‌ها موجب بهبود

خواص مکانیکی و زیستی داربست‌ها شده و شباهت بیشتری به ساختار طبیعی بافت ایجاد کرده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی مانند رگ‌زایی ناکافی، پاسخ‌های ایمنی، کنترل نرخ تخریب زیستی و انتقال فناوری به مقیاس بالینی همچنان از محدودیت‌های اصلی این حوزه به‌شمار می‌روند. به‌طور کلی روند فعلی پژوهش‌ها به‌سمت طراحی زیست‌مواد هوشمند، چندمنظوره و شخصی‌سازی شده حرکت می‌کند تا بتوانند تعاملات سلولی را با دقت بیشتری کنترل کرده و فرایند بازسازی بافت را بهبود بخشند.

**کلمات کلیدی:** زیست‌مواد، مهندسی بافت، هیدروژل، چاپ زیستی سه‌بعدی، نانوبیومتریال.

## ۱. مقدمه

در سال‌های اخیر مهندسی بافت (Tissue Engineering) و پزشکی بازساختی (Regenerative Medicine) به یکی از شاخه‌های مهم علوم زیستی و مهندسی پزشکی تبدیل شده‌اند. این حوزه‌ها با هدف، ترمیم یا جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده با استفاده از سلول‌ها، زیست‌مواد (Biomaterials) و فاکتورهای زیستی در مسیر معرفی مسیرهای درمانی جدید فعالیت می‌کنند [۱]. علم زیست‌مواد نقش حیاتی را در مهندسی بافت ایفا می‌کند و تنها به‌عنوان یک بستر موقت نگهدارنده برای سلول‌ها عمل نمی‌کنند. این مواد می‌توانند به‌طور مستقیم بر رفتار سلولی، نحوه تکثیر و حتی مسیر تمایز سلول‌ها اثر گذاشته و تقویت بازسازی بافتی را تسهیل کنند [۲ و ۳]. هر ماده طبیعی یا سنتزی که بتواند با سیستم زیستی تعامل برقرار کند و در فرایند ترمیم یا جایگزینی بافت مورد استفاده قرار گیرد را زیست‌ماده گفته می‌شود. اگرچه شکل‌گیری مهندسی زیست‌مواد به‌صورت مدرن مربوط به چند دهه اخیر است، اما استفاده از مواد مختلف برای ترمیم بافت‌ها سابقه‌ای طولانی دارد. شواهد تاریخی نشان می‌دهد که در تمدن‌های قدیمی از مواد طبیعی برای بخیه، ترمیم دندان و ساخت پروتزهای ابتدایی استفاده شده است [۳ و ۴].

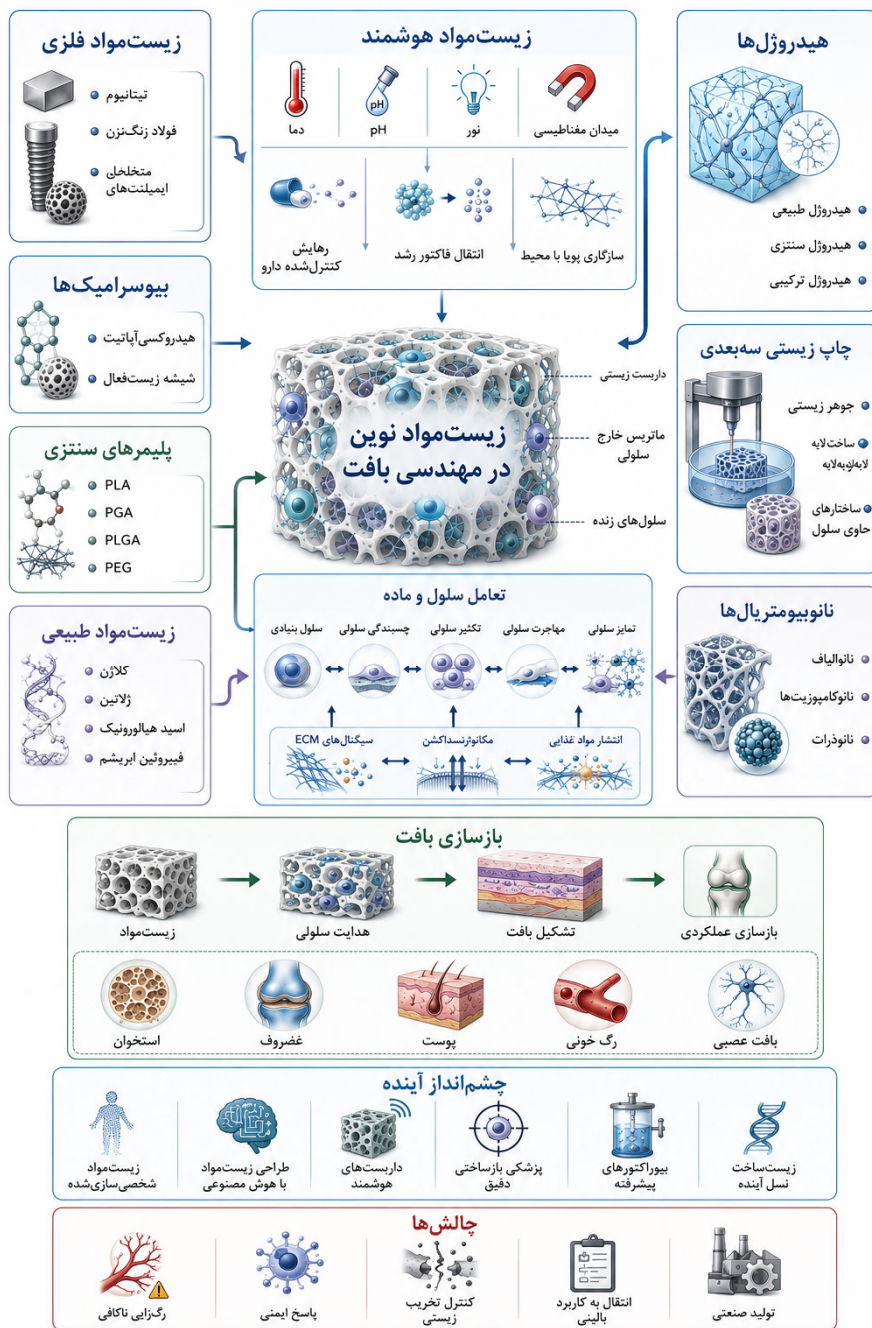
در سال‌های ۱۹۶۰-۱۹۷۰، نسل اول زیست‌مواد برای حمایت از بافتی که در اثر

آسیب فیزیکی یا بیماری از بین رفته بود مورد استفاده قرار گرفت و مهم‌ترین ویژگی مد نظر در آن زمان این بود که این مواد «بی‌اثر» باشند و با سلول میزبان تعامل نامناسب نداشته باشند. در سال‌های بعدی و معرفی نسل دوم، تغییر جهت در انتخاب مواد به گونه‌ای بود تا از مواد «غیرفعال» به مواد زیست‌فعال استفاده شد که می‌توانند به‌طور فعال با محیط بیولوژیکی تعامل داشته و ادغام شوند. انقلاب زیست‌شناسی مولکولی در دهه ۱۹۷۰ به بعد و پیشرفت‌ها در ژنومیک و پروتئومیک در سال‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۰ به‌طور قابل توجهی توسعه زیست‌مواد را ارتقا داده است. تا در آغاز قرن بیستم، زیست‌مواد نسل سوم با ترکیب خواص مواد زیست‌فعال و مواد قابل جذب ایجاد شدند و این مواد جدید توانستند ژن‌ها را فعال کرده و بازسازی سلول‌های زنده را تحریک کنند. نقش حیاتی بیوالکتریک در سیستم‌های بیولوژیکی منجر به شکل‌گیری ایده‌های جدید شده است که به‌عنوان فرضیه‌ای برای توسعه نسل بعدی مواد زیستی، به‌نام مواد زیستی نسل چهارم برای کاربردهای زیست‌پزشکی در نظر گرفته می‌شود. به‌طور خاص، سیستم‌های الکترونیکی که می‌توانند با بدن ادغام شوند، می‌توانند امکانات تشخیصی و درمانی قدرتمندی را برای تحقیقات پایه و پزشکی بالینی فراهم کنند. آنچه که در نسل چهارم مواد زیستی باید در نظر گرفته شود: (۱) دستکاری سیگنال‌های بیوالکتریک سلولی برای بازسازی بافت و (۲) نظارت بر پاسخ‌های سلولی و امکان ارتباط با بافت‌های میزبان با استفاده از سیگنال‌های بیوالکتریک. این سیگنال‌های بیوالکتریک می‌توانند اطلاعات دقیقی در مورد پاسخ ماده میزبان به محرک‌های محیطی خارجی و همچنین ایجاد بازخورد مطلوب به میزبان و محیط خارجی برای هدایت رفتار سلول‌ها با استفاده از سیگنال‌های الکتریکی ارائه دهند [۵ و ۶].

در رویکردهای اولیه مهندسی بافت مشابه رویکرد زیست‌مواد، تمرکز اصلی بر تولید ساختارهایی بود که صرفاً سمیت نداشته باشند و بتوانند در بدن باقی بمانند. با این حال مطالعات بعدی نشان دادند که ویژگی‌های سطحی و مکانیکی زیست‌مواد می‌توانند پاسخ سلولی را به‌شدت تحت تأثیر قرار دهند [۷]. به همین دلیل در سال‌های بعد طراحی زیست‌مواد به‌سمت تولید ساختارهایی حرکت کرد که بتوانند محیط طبیعی اطراف سلول‌ها را شبیه‌سازی کنند. این موضوع زمینه‌ساز توسعه مواد زیست‌تقلید

(Biomimetic Materials) شد؛ موادی که تلاش می‌کنند ویژگی‌های ECM را تقلید کنند [۸]. ماتریس خارج سلولی در حقیقت با ایجاد چارچوب فیزیکی برای سلول‌ها با استفاده از مجموعه پیچیده‌ای از پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدها، در تنظیم بسیاری از فرایندهای سلولی نیز نقش دارد. سلول‌ها از طریق گیرنده‌های سطحی خود، تغییرات مکانیکی و شیمیایی ECM را حس کرده و براساس آن پاسخ می‌دهند؛ بنابراین نوع زیست‌ماده، میزان تخلخل، زبری سطح، سختی و حتی معماری سه‌بعدی داربست می‌تواند بر قدرت چسبندگی، مهاجرت و تمایز سلولی اثرگذار باشد [۲ و ۸].

توسعه زیست‌مواد در سال‌های اخیر باعث شده است که فناوری‌های کشت بافت پیشرفت قابل‌توجهی پیدا کنند. هیدروژل‌ها به‌دلیل محتوای آبی بالا و شباهت ساختاری به ECM، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین بسترهای کشت سلولی شناخته می‌شوند. از طرف دیگر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مانند پلی‌لاکتیک اسید (PLA) و پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) به‌دلیل قابلیت تنظیم سرعت تخریب و امکان استفاده در چاپ سه‌بعدی، کاربرد گسترده‌ای در مهندسی بافت پیدا کرده‌اند. همچنین استفاده از مواد طبیعی مانند هیالورونیک اسید، کلاژن و فیبروئین ابریشم به علت شباهت بیشتر به محیط طبیعی سلول، موجب بهبود تعامل سلول و داربست شده است [۹-۱۱]. با وجود پیشرفت‌های انجام شده، هنوز چالش‌هایی در سطح آزمایشگاهی و بالینی وجود دارد از قبیل رگ‌زایی ناکافی، پاسخ‌های ایمنی، کنترل تخریب زیستی و تولید داربست‌های پایدار در مقیاس بالینی به‌طور کامل برطرف نشده‌اند. علاوه بر این طراحی زیست‌موادی که بتوانند هم‌زمان خواص مکانیکی مناسب، زیست‌سازگاری و توانایی هدایت رفتار سلولی را فراهم کنند، همچنان یکی از مسائل مهم در مهندسی بافت به‌شمار می‌رود [۱۲-۱۴]. در این مقاله مروری تلاش شده است کاربردهای نوین زیست‌مواد در کشت بافت بررسی شود (شکل ۱). همچنین نقش سیستم‌های زیست تقلید، هیدروژل‌ها، داربست‌های هوشمند و فناوری‌های جدید در بهبود بازسازی بافتی در کنار چالش‌ها و مسیرهای آینده توسعه زیست‌مواد در پزشکی بازساختی مورد بحث قرار گیرد.



شکل ۱. نمایی کلی از کاربرد زیست‌مواد نوین در مهندسی بافت در حوزه‌های مختلف

## ۲. مبانی زیست‌مواد و ماتریس خارج سلولی

همان‌طور که بیان شد زیست‌مواد در مهندسی بافت را نباید تنها به‌عنوان یک ساختار نگهدارنده برای سلول‌ها شناخت، بلکه باید آن را بخشی از ترکیبات ریزمحیطی دانست که می‌تواند رفتار و عملکرد سلولی را تنظیم کند. به همین دلیل، طراحی زیست‌مواد جدید بیشتر بر ایجاد برهم‌کنش مؤثر میان سلول و بستر متمرکز شده است. در واقع موفقیت یک داربست مهندسی بافت تا حد زیادی به توانایی آن در شبیه‌سازی محیط طبیعی سلول وابسته است [۸]. در گذشته، مهم‌ترین معیار انتخاب زیست‌مواد، زیست‌سازگاری و عدم ایجاد سمیت بود، اما امروزه تنها غیرسمی بودن ماده کافی نیست و انتظار می‌رود زیست‌مواد بتوانند در فرایند بازسازی بافت نیز نقش فعالی ایفا کنند. به همین دلیل، نسل جدید زیست‌مواد به‌گونه‌ای طراحی می‌شوند که علاوه بر پشتیبانی مکانیکی، در چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی نیز مؤثر باشند [۶].

یکی از مهم‌ترین عوامل الهام‌بخش در طراحی زیست‌مواد ترکیبات ECM است. اجزای اصلی ECM شامل کلاژن، الاستین، لامینین، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان‌هاست که فضای بین سلول‌ها را پر کرده و علاوه بر حفظ ساختار بافت، در تنظیم فعالیت سلولی نیز نقش دارد. هر کدام عملکرد مشخصی در حفظ پایداری بافت و انتقال پیام‌های سلولی دارند [۸ و ۱۵]. کلاژن به‌عنوان فراوان‌ترین پروتئین ECM، نقش مهمی در استحکام مکانیکی بافت‌ها دارد، درحالی‌که الاستین موجب ایجاد خاصیت کشسانی در بافت می‌شود. پروتئین‌هایی مانند فیبرونکتین و لامینین در اتصال سلول‌ها به ماتریس و هدایت مهاجرت سلولی مؤثر هستند. مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌ها به کمک گیرنده‌های سطحی خود، به‌ویژه اینتگرین‌ها، با اجزای ECM ارتباط برقرار می‌کنند و از طریق این برهم‌کنش‌ها سیگنال‌های مختلفی را دریافت می‌نمایند [۱۵ و ۱۶].

سلول‌ها قادرند ویژگی‌های فیزیکی محیط اطراف خود را نیز حس کنند. فرایندی که طی آن سلول سیگنال‌های مکانیکی را به پاسخ بیولوژیکی تبدیل می‌کند، این فرایند را انتقال مکانیکی (Mechano transduction) می‌نامند. این پدیده نقش مهمی در تنظیم بیان ژن، تمایز سلولی و سازماندهی بافتی دارد. برای مثال گزارش شده است که

سلول‌های بنیادی در بسترهای نرم تمایل بیشتری به تمایز عصبی دارند، درحالی‌که بسترهای سخت‌تر می‌توانند تمایز استخوانی را تقویت کنند [۱۷]. به همین دلیل، ویژگی‌های فیزیکی زیست‌مواد اهمیت زیادی در طراحی داربست‌های مهندسی بافت دارند. تخلخل مناسب یکی از مهم‌ترین این ویژگی‌ها است؛ زیرا امکان نفوذ سلول‌ها، انتقال اکسیژن و جابه‌جایی مواد غذایی را فراهم می‌کند. علاوه بر میزان تخلخل، ارتباط بین حفرات نیز اهمیت بالایی دارد؛ زیرا در صورت نبود ارتباط مناسب میان منافذ، مهاجرت سلولی و رگ‌زایی با محدودیت مواجه خواهد شد [۱۸ و ۱۹].

ویژگی مهم دیگر، نرخ تخریب زیستی داربست است. اگر داربست سریع‌تر از تشکیل بافت جدید تخریب شود، ساختار بافتی ناپایدار خواهد شد و اگر سرعت تخریب بیش از حد کم باشد، ممکن است باعث التهاب مزمن یا اختلال در بازسازی بافت شود. از این‌رو انتخاب زیست‌مواد با نرخ تخریب کنترل شده یکی از موضوعات مهم در طراحی داربست‌های مهندسی بافت محسوب می‌شود. در سال‌های اخیر، توسعه زیست‌مواد هوشمند توجه زیادی را به‌خود جلب کرده است. این مواد می‌توانند در پاسخ به محرک‌هایی مانند دما، pH، نور یا میدان مغناطیسی تغییر رفتار دهند. چنین ویژگی‌هایی امکان آزادسازی کنترل شده داروها و فاکتورهای رشد را فراهم کرده و می‌تواند فرایند ترمیم بافت را بهبود بخشد [۲۰ و ۲۱].

هم‌زمان با پیشرفت فناوری نانو، استفاده از ساختارهای نانومتری نیز در طراحی زیست‌مواد افزایش یافته است. نانوالیاف حاصل از روش الکتروریسی به دلیل شباهت زیاد به ساختار فیبری ECM، بستر مناسبی برای اتصال و رشد سلول‌ها فراهم می‌کنند. علاوه بر این، استفاده از نانوکامپوزیت‌ها موجب بهبود خواص مکانیکی و زیستی داربست‌ها شده و امکان طراحی ساختارهایی نزدیک‌تر به بافت طبیعی را فراهم کرده است. با وجود پیشرفت‌های گسترده در طراحی زیست‌مواد، هنوز ساخت داربستی که بتواند تمام ویژگی‌های یک ECM طبیعی را بازسازی کند، امکان‌پذیر نشده است. به همین دلیل بخش قابل‌توجهی از پژوهش‌های جدید بر توسعه زیست‌مواد چند منظوره و زیست فعال متمرکز شده‌اند تا بتوانند تعاملات پیچیده میان سلول و محیط اطراف را با دقت بیشتری شبیه‌سازی کنند [۲۲ و ۲۳]. زیست‌مواد مورد استفاده در مهندسی بافت از نظر ترکیب،

ساختار و عملکرد بسیار متنوع هستند. هر گروه از این مواد ویژگی‌های فیزیکی و زیستی متفاوتی دارند و انتخاب آن‌ها معمولاً براساس نوع بافت هدف، شرایط مکانیکی و نیازهای بیولوژیکی انجام می‌شود. به‌طور کلی زیست‌مواد مورد استفاده در کشت بافت را می‌توان به چهار گروه اصلی شامل فلزات، سرامیک‌ها، پلیمرها و کامپوزیت‌ها تقسیم کرد [۴].

## ۱-۲. فلزات و آلیاژهای زیستی

فلزات از نخستین موادی بودند که در ساخت ایمپلنت‌ها و تجهیزات پزشکی مورد استفاده قرار گرفتند. استحکام مکانیکی بالا، مقاومت به خستگی و قابلیت شکل‌دهی مناسب، باعث شده است فلزاتی مانند تیتانیوم، فولاد ضدزنگ و آلیاژهای کبالت-کروم در کاربردهای ارتوپدی و دندان‌پزشکی استفاده گسترده‌ای داشته باشند. در مهندسی بافت، فلزات بیشتر در شرایطی استفاده می‌شوند که بافت هدف نیازمند تحمل تنش مکانیکی بالا باشد؛ برای مثال در بازسازی استخوان یا طراحی داربست‌های باربر. در میان فلزات زیستی، تیتانیوم به‌دلیل مقاومت به خوردگی و زیست‌سازگاری مناسب، توجه زیادی را به‌خود جلب کرده است [۲۴ و ۲۵]. با این حال استفاده از فلزات با محدودیت‌هایی نیز همراه است. بسیاری از فلزات فاقد زیست‌فعالی لازم برای تعامل مؤثر با سلول‌ها هستند و سطح آن‌ها معمولاً نیازمند اصلاح یا پوشش‌دهی زیستی است. علاوه بر این، تفاوت مدول الاستیک فلزات با بافت طبیعی می‌تواند منجر به پدیده تنش‌برداری (Stress Shielding) و کاهش بازسازی استخوان شود. به همین دلیل در سال‌های اخیر استفاده از فلزات متخلخل و پوشش‌های زیست تقلید برای بهبود تعامل سلول و فلز مورد توجه قرار گرفته است [۲۵ و ۲۶].

## ۲-۲. زیست‌سرامیک‌ها

سرامیک‌های زیستی به‌دلیل شباهت ترکیب شیمیایی آن‌ها با بخش معدنی استخوان، یکی از مهم‌ترین گروه‌های زیست‌مواد در مهندسی بافت استخوان محسوب می‌شوند. ترکیباتی از قبیل هیدروکسی‌آپاتیت (Hydroxyapatite) و بیوگلس‌ها (Bioactive Glasses) از شناخته شده‌ترین زیست‌سرامیک‌های مورد استفاده در کشت

بافت هستند. هیدروکسی آپاتیت به دلیل توانایی بالا در اتصال به استخوان و تحریک رشد سلول‌های استخوانی، کاربرد گسترده‌ای در بازسازی بافت سخت دارد. همچنین بیوگلس‌ها می‌توانند با آزادسازی یون‌های زیست‌فعال، فرایند استخوان‌سازی و رگ‌زایی را تقویت کنند [۲۷ و ۲۸]. با وجود این مزایا، شکنندگی بالا و مقاومت کم در برابر تنش‌های کششی از محدودیت‌های اصلی سرامیک‌ها محسوب می‌شود. این موضوع استفاده مستقل از آن‌ها را در برخی کاربردهای بالینی محدود کرده است. به همین دلیل بسیاری از پژوهش‌ها به سمت ترکیب زیست‌سرامیک‌ها با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر حرکت کرده‌اند تا خواص مکانیکی و زیستی به صورت هم‌زمان بهبود یابد [۲۹].

## ۳-۲. پلیمرهای سنتزی

پلیمرهای سنتزی یکی از پرکاربردترین گروه‌های زیست‌مواد در مهندسی بافت هستند؛ زیرا امکان کنترل خواص فیزیکی، نرخ تخریب و ساختار آن‌ها نسبت به سایر مواد بیشتر است. پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA)، پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید (PLGA) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) از مهم‌ترین پلیمرهای مورد استفاده در کشت بافت به‌شمار می‌روند. ترکیبات PLA و PLGA به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری مناسب و قابلیت تنظیم سرعت تخریب، در تولید داربست‌های مهندسی بافت و سیستم‌های انتقال دارو کاربرد گسترده‌ای پیدا کرده‌اند. این ترکیبات پلیمری همچنین قابلیت استفاده در چاپ سه‌بعدی را دارند و برای تولید داربست‌های استخوانی و غضروفی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳۰ و ۳۱]. با این حال بسیاری از پلیمرهای سنتزی ذاتاً آب‌گریز هستند و سطح آن‌ها چسبندگی سلولی محدودی دارد. برای رفع این مشکل، معمولاً از اصلاحات سطحی، پوشش‌دهی زیستی یا ترکیب این پلیمرها با مواد طبیعی استفاده می‌شود. علاوه بر این، محصولات حاصل از تخریب برخی پلیمرها ممکن است موجب تغییر pH محیط و ایجاد پاسخ التهابی شوند [۳۲].

## ۴-۲. پلیمرهای طبیعی و مواد زیست‌تقلید

در سال‌های اخیر، استفاده از پلیمرهای طبیعی به دلیل شباهت بیشتر آن‌ها به ECM طبیعی افزایش یافته است. این مواد معمولاً زیست‌سازگاری بالاتری دارند و بهتر

می‌توانند فرایندهای چسبندگی و تکثیر سلولی را پشتیبانی کنند. کلاژن، ژلاتین و هیالورونیک اسید (HA)، فیبروئین ابریشم (Silk Fibroin) و پلی‌گلوتامیک اسید (γ-PGA) از مهم‌ترین پلیمرهای طبیعی هستند که در مطالعات مختلف مورد توجه قرار گرفته‌اند.

کلاژن یکی از مهم‌ترین پروتئین‌های مورد استفاده در مهندسی بافت است که بخش عمده ECM طبیعی را تشکیل می‌دهد. ساختار مارپیچی سه‌گانه کلاژن موجب ایجاد استحکام مکانیکی مناسب در بافت‌ها می‌شود و به همین دلیل در طراحی داربست‌های پوستی، غضروفی و استخوانی کاربرد زیادی دارد. این پروتئین معمولاً از منابع حیوانی مانند پوست گاو و خوک استخراج می‌شود، هرچند امروزه روش‌های تولید نو ترکیب نیز برای کاهش مشکلات ایمنی و آلودگی مورد توجه قرار گرفته‌اند، اما این روش نیز مشکلات خاص را در تأمین کلاژن مورد استفاده در مهندسی بافت را دارد [۳۳].

ژلاتین که از هیدرولیز کلاژن نیز دست می‌آید، به دلیل هزینه کمتر و سهولت فرآوری، کاربرد گسترده‌ای در تولید هیدروژل‌ها و داربست‌های زیستی دارد. این ماده دارای توالی‌های زیست‌فعال برای اتصال سلولی است، اما پایداری مکانیکی پایین آن استفاده مستقل از ژلاتین را محدود می‌کند [۳۴]. هیالورونیک اسید، نیز یکی دیگر از مواد طبیعی مهم در مهندسی بافت است که در بسیاری از بافت‌های بدن حضور دارد و در مهاجرت و تکثیر سلولی نقش مهمی ایفا می‌کند. به دلیل توانایی بالا در نگهداری آب، این ماده در تولید هیدروژل‌ها و داربست‌های نرم کاربرد فراوانی پیدا کرده است [۳۳]. فیبروئین ابریشم، این پروتئین دارای ساختار فیبری پایدار و خواص مکانیکی مناسب است و در طراحی داربست‌های بافت نرم، عصب و پوست استفاده می‌شود. توالی‌های تکرارشونده موجود در ساختار فیبروئین موجب استحکام و پایداری بالای آن شده‌اند [۳۵].

پلی‌گلوتامیک اسید، به‌عنوان یک پلی‌پپتید زیست‌تخریب‌پذیر مورد توجه قرار گرفته است. این ماده به دلیل حلالیت بالا در آب، زیست‌سازگاری و قابلیت استفاده دارویی، پتانسیل بالایی در طراحی سامانه‌های زیستی دارد، هرچند هزینه بالای فرایندهای تخمیر هنوز یکی از محدودیت‌های اصلی تولید آن محسوب می‌شود [۳۶].

## ۲-۵. کامپوزیت‌ها

از آنجا که هیچ زیست‌ماده‌ای به تنهایی قادر به تأمین تمام ویژگی‌های مورد نیاز مهندسی بافت نیست، استفاده از کامپوزیت‌ها افزایش یافته است. این مواد از ترکیب دو یا چند ماده با ویژگی‌های متفاوت ساخته می‌شوند تا نقاط ضعف هر جزء کاهش پیدا کند. برای مثال، ترکیب پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر با هیدروکسی‌آپاتیت می‌تواند هم استحکام مکانیکی مناسب و هم زیست‌فعالی مطلوب ایجاد کند. همچنین نانوکامپوزیت‌ها به دلیل داشتن ساختار نزدیک‌تر به ECM، موجب بهبود چسبندگی و تکثیر سلولی می‌شوند [۳۷ و ۳۸]. استفاده از نانوذرات، نانوالیاف و ساختارهای الکتروریسی شده در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است؛ زیرا این ساختارها می‌توانند معماری فیبری ECM طبیعی را با دقت بیشتری شبیه‌سازی کنند [۳۹].

مطابق جدول ۱، هر گروه از زیست‌مواد دارای نقاط قوت و محدودیت‌های اختصاصی است. فلزات اگرچه استحکام مکانیکی بالایی دارند، اما زیست‌تخریب‌پذیری و تعامل سلولی محدودی نشان می‌دهند. در مقابل، پلیمرهای طبیعی به دلیل شباهت بیشتر به ماتریس خارج سلولی، زیست‌سازگاری و تعامل سلولی مطلوب‌تری فراهم می‌کنند، اما باید در نظر داشت که از نظر مکانیکی ضعیف‌تر هستند. همچنین کامپوزیت‌ها با ترکیب ویژگی‌های زیستی و مکانیکی، به عنوان یکی از امیدبخش‌ترین گزینه‌ها در طراحی داربست‌های مهندسی بافت شناخته می‌شوند.

**جدول ۱.** مقایسه نسبی گروه‌های اصلی زیست‌مواد مورد استفاده در مهندسی بافت براساس

ویژگی‌هایی شامل استحکام مکانیکی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، تعامل سلولی و انعطاف‌پذیری بالینی.

| Biomaterial Type                                                                                     | Mechanical Strength | Biocompatibility | Biodegradability | Cell Interaction | Clinical Flexibility |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|
| Metals                                                                                               | ۹                   | ۶                | ۲                | ۴                | ۷                    |
| Bioceramics                                                                                          | ۷                   | ۷                | ۵                | ۷                | ۶                    |
| Synthetic Polymers                                                                                   | ۶                   | ۸                | ۸                | ۶                | ۸                    |
| Natural Polymers                                                                                     | ۴                   | ۱۰               | ۹                | ۱۰               | ۷                    |
| Composites                                                                                           | ۸                   | ۹                | ۷                | ۹                | ۹                    |
| Comparative Analysis of Biomaterials Used in Tissue Engineering<br>(Score: 1 = Low   10 = Excellent) |                     |                  |                  |                  |                      |

## ۲-۶. زیست‌مواد نوین و سیستم‌های هوشمند در کشت بافت

پیشرفت مهندسی بافت در سال‌های اخیر تا حد زیادی تحت تأثیر توسعه زیست‌مواد نوینی بوده است که می‌توانند فراتر از یک بستر غیرفعال عمل کنند. همچنین این مواد باید به‌صورت پویا با سلول‌ها و محیط اطراف آن‌ها در ارتباط باشند. برخلاف داربست‌های سنتی که تنها نقش نگهدارنده داشتند، نسل جدید زیست‌مواد به‌گونه‌ای طراحی می‌شوند که بتوانند سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی مشابه بافت طبیعی را بازسازی کرده و رفتار سلولی را هدایت کنند [۴۰ و ۴۱].

در میان این مواد، هیدروژل‌ها جایگاه ویژه‌ای در مهندسی بافت پیدا کرده‌اند. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی هستند که توانایی جذب مقدار زیادی آب را دارند و از نظر ساختاری شباهت زیادی به ECM طبیعی نشان می‌دهند. این ویژگی موجب شده است که هیدروژل‌ها محیط مناسبی برای رشد و تکثیر سلول‌ها فراهم کنند. علاوه بر این، انتقال مواد غذایی، اکسیژن و متابولیت‌ها در ساختار متخلخل هیدروژل‌ها به‌خوبی انجام می‌شود و همین موضوع آن‌ها را به یکی از پرکاربردترین بسترهای کشت سلولی تبدیل کرده است. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها نیز نقش مهمی در تنظیم رفتار سلولی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که تغییر سختی هیدروژل می‌تواند مسیر تمایز سلول‌های بنیادی را تغییر دهد. برای مثال، هیدروژل‌های نرم‌تر معمولاً شرایط مناسب‌تری برای رشد سلول‌های عصبی ایجاد می‌کنند، درحالی‌که ساختارهای سخت‌تر می‌توانند تمایز استخوانی را تقویت نمایند. به همین دلیل، امروزه طراحی هیدروژل‌ها تنها برپایه ترکیب شیمیایی انجام نمی‌شود و ویژگی‌های مکانیکی آن‌ها نیز به‌صورت دقیق تنظیم می‌گردد [۴۰-۴۲].

هیدروژل‌ها را می‌توان از مواد طبیعی یا سنتزی تولید کرد. هیدروژل‌های طبیعی مانند آلژینات، ژلاتین، هیالورونیک اسید و کلاژن به‌دلیل شباهت بیشتر به ECM، زیست‌سازگاری بالایی دارند و چسبندگی سلولی مناسبی ایجاد می‌کنند. بااین‌حال این مواد معمولاً از نظر استحکام مکانیکی و پایداری محدودیت دارند، اما در مقابل، در هیدروژل‌های سنتزی (مانند PEG) امکان کنترل دقیق‌تر خواص فیزیکی و سرعت تخریب را فراهم می‌کنند، اما ممکن است تعامل زیستی ضعیف‌تری با سلول‌ها داشته

باشند. به همین دلیل، در بسیاری از مطالعات از سامانه‌های ترکیبی استفاده می‌شود تا مزایای هر دو گروه حفظ شود [۴۳ و ۴۴].

یکی دیگر از رویکردهای مهم در طراحی زیست‌مواد نوین، استفاده از سوبستراهای الگوگذاری شده (Patterned Substrates) است. در این روش، سطح داربست با الگوهای میکرومتری یا نانومتری طراحی می‌شود تا نحوه اتصال و آرایش سلول‌ها کنترل گردد. سلول‌ها از طریق گیرنده‌های اینتگرینی خود به این ساختارها متصل می‌شوند و شکل و جهت‌گیری آن‌ها تحت تأثیر هندسه سطح قرار می‌گیرد. این موضوع به‌ویژه در مهندسی بافت عضله، عصب و عروق اهمیت زیادی دارد؛ زیرا جهت‌گیری سلولی در عملکرد نهایی بافت نقش اساسی ایفا می‌کند [۴۵ و ۴۶]. در کنار این ساختارها، فیلم‌های الاستومری نیز به‌عنوان بسترهای دینامیک کشت سلولی مورد توجه قرار گرفته‌اند. این فیلم‌ها می‌توانند در پاسخ به تحریکات مکانیکی یا الکتریکی تغییر شکل دهند و محیطی نزدیک‌تر به شرایط واقعی بدن ایجاد کنند. از آنجا که بسیاری از بافت‌های بدن مانند عضله و عروق خونی به‌طور مداوم تحت تنش مکانیکی قرار دارند، استفاده از چنین سامانه‌هایی می‌تواند پاسخ سلولی طبیعی‌تری ایجاد کند [۴۷].

یکی از مهم‌ترین تحولات سال‌های اخیر، توسعه زیست‌مواد هوشمند (Smart Biomaterials) بوده است. این مواد قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌های محیطی مانند pH، دما، نور، میدان مغناطیسی یا تغییرات شیمیایی را دارند. در برخی از سامانه‌های هوشمند، آزادسازی دارو یا فاکتور رشد تنها در شرایط مشخص انجام می‌شود و همین موضوع موجب افزایش دقت درمان و کاهش آسیب به بافت‌های سالم می‌شود. زیست‌مواد هوشمند در مهندسی بافت کاربردهای گسترده‌ای پیدا کرده‌اند. برای مثال، هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند در دمای اتاق به حالت مایع باشند و پس از تزریق به بدن به ساختار ژلی تبدیل شوند. این ویژگی امکان انتقال سلول‌ها و عوامل زیستی را بدون نیاز به جراحی‌های تهاجمی فراهم می‌کند. همچنین برخی داربست‌های هوشمند قادرند در پاسخ به التهاب یا تغییرات محیطی، فاکتورهای ضدالتهابی یا مولکول‌های زیست‌فعال آزاد کنند [۴۸ و ۴۹].

در بسیاری از مطالعات جدید، زیست‌مواد با سامانه‌های آزادسازی کنترل‌شده ترکیب

می‌شوند تا عملکرد زیستی آن‌ها بهبود یابد. این داربست‌ها که تحت عنوان Bioactive Scaffolds شناخته می‌شوند، می‌توانند فاکتورهای رشد، پروتئین‌ها یا داروها را به صورت تدریجی آزاد کنند. آزادسازی کنترل شده موادی مانند VEGF و BMP-2 نقش مهمی در تحریک رگ‌زایی و استخوان‌سازی دارد و می‌تواند بازسازی بافتی را تسریع کند. در مجموع، توسعه زیست‌مواد نوین و سامانه‌های هوشمند باعث شده است که مهندسی بافت از ساخت داربست‌های ساده به سمت طراحی ریزمحیط‌های فعال و قابل کنترل حرکت کند. این روند نه تنها موجب بهبود تعامل سلول و ماده شده، بلکه امکان طراحی ساختارهایی نزدیک‌تر به شرایط واقعی بدن را نیز فراهم کرده است [۵۰].

### ۳. چاپ زیستی سه‌بعدی و نانوبیومتریال‌ها در مهندسی بافت

پیشرفت فناوری‌های ساخت در مهندسی بافت باعث شده است که طراحی داربست‌های زیستی از ساختارهای ساده و یکنواخت به سمت معماری‌های پیچیده و قابل کنترل حرکت کند. در این میان، چاپ زیستی سه‌بعدی (3D Bioprinting) به عنوان یکی از مهم‌ترین فناوری‌های نوین شناخته می‌شود که امکان تولید ساختارهای زیستی با دقت بالا و سازماندهی فضایی کنترل شده را فراهم می‌کند. در چاپ زیستی سه‌بعدی، سلول‌ها همراه با مواد زیستی در قالب جوهرهای زیستی لایه‌به‌لایه قرار می‌گیرند تا ساختاری مشابه بافت طبیعی ایجاد شود. برخلاف روش‌های سنتی تولید داربست، در این فناوری می‌توان توزیع سلول‌ها، میزان تخلخل، ترکیب مواد و حتی مسیرهای انتقال مواد غذایی را کنترل کرد. این موضوع به‌ویژه در ساخت بافت‌های پیچیده مانند پوست، غضروف، استخوان و بافت‌های عروقی اهمیت زیادی دارد [۵۱ و ۵۲].

ویژگی‌های جوهرهای زیستی نقش تعیین‌کننده‌ای در موفقیت چاپ زیستی دارند. یک جوهر زیستی مناسب باید علاوه بر زیست‌سازگاری، دارای ویسکوزیته مناسب، پایداری ساختاری و قابلیت حفظ بقای سلول‌ها در طول فرایند چاپ باشد. به همین دلیل بسیاری از آن‌ها برپایه هیدروژل‌ها طراحی می‌شوند؛ زیرا این مواد محیطی مشابه ECM طبیعی فراهم می‌کنند و از سلول‌ها در برابر تنش‌های مکانیکی حین چاپ محافظت می‌نمایند. مواد طبیعی مانند آلژینات، ژلاتین، هیالورونیک اسید و کلاژن از

پرکاربردترین ترکیبات مورد استفاده در جوهرهای زیستی هستند. این مواد به دلیل شباهت زیستی بالا، شرایط مناسبی برای چسبندگی و تکثیر سلولی ایجاد می‌کنند. با این حال ضعف مکانیکی آن‌ها می‌تواند پایداری ساختار چاپ شده را محدود کند. در مقابل، پلیمرهای سنتزی مانند PEG و PLGA امکان کنترل بهتر ویژگی‌های فیزیکی را فراهم می‌کنند، اما معمولاً به تنهایی تعامل زیستی مطلوبی با سلول‌ها ندارند. به همین دلیل امروزه استفاده از جوهرزیستی ترکیبی به یکی از رویکردهای رایج در چاپ زیستی تبدیل شده است [۵۲ و ۵۳].

یکی از چالش‌های مهم در چاپ زیستی، ایجاد شبکه‌های عروقی درون ساختارهای چاپ شده است. در بافت‌های ضخیم، نبود رگ‌زایی کافی می‌تواند باعث کاهش انتقال اکسیژن و در نهایت مرگ سلولی شود. برای غلبه بر این مشکل، روش‌هایی مانند چاپ کانال‌های میکروسیالی، استفاده از فاکتورهای رشد رگ‌زا و طراحی داربست‌های متخلخل، توسعه یافته‌اند. هم‌زمان با پیشرفت چاپ زیستی، استفاده از نانوبیومتریال‌ها نیز در مهندسی بافت افزایش یافته است. نانومواد به دلیل ابعاد کوچک و نسبت سطح به حجم بالا، می‌توانند رفتار سلولی را در مقیاس نزدیک‌تر به ECM طبیعی تنظیم کنند. در بسیاری از بافت‌های بدن، ساختار ECM در مقیاس نانومتری سازماندهی شده است و همین موضوع باعث شده است که طراحی داربست‌های نانوساختار مورد توجه قرار گیرد [۵۴ و ۵۵].

### ۳-۱. نانو الیاف

نانوالیاف تولیدشده از طریق الکتروریسی (Electrospinning) از مهم‌ترین ساختارهای نانومتری در مهندسی بافت هستند. آن‌ها الیاف معماری فیبری ECM را تقلید می‌کنند و به دلیل سطح ویژه بالا، شرایط مناسبی برای اتصال و مهاجرت سلولی فراهم می‌سازند. علاوه بر این، امکان تنظیم قطر الیاف، تخلخل و جهت‌گیری ساختارها باعث شده است که الکتروریسی در تولید داربست‌های عصبی، پوستی و عروقی کاربرد گسترده‌ای پیدا کند [۵۶].

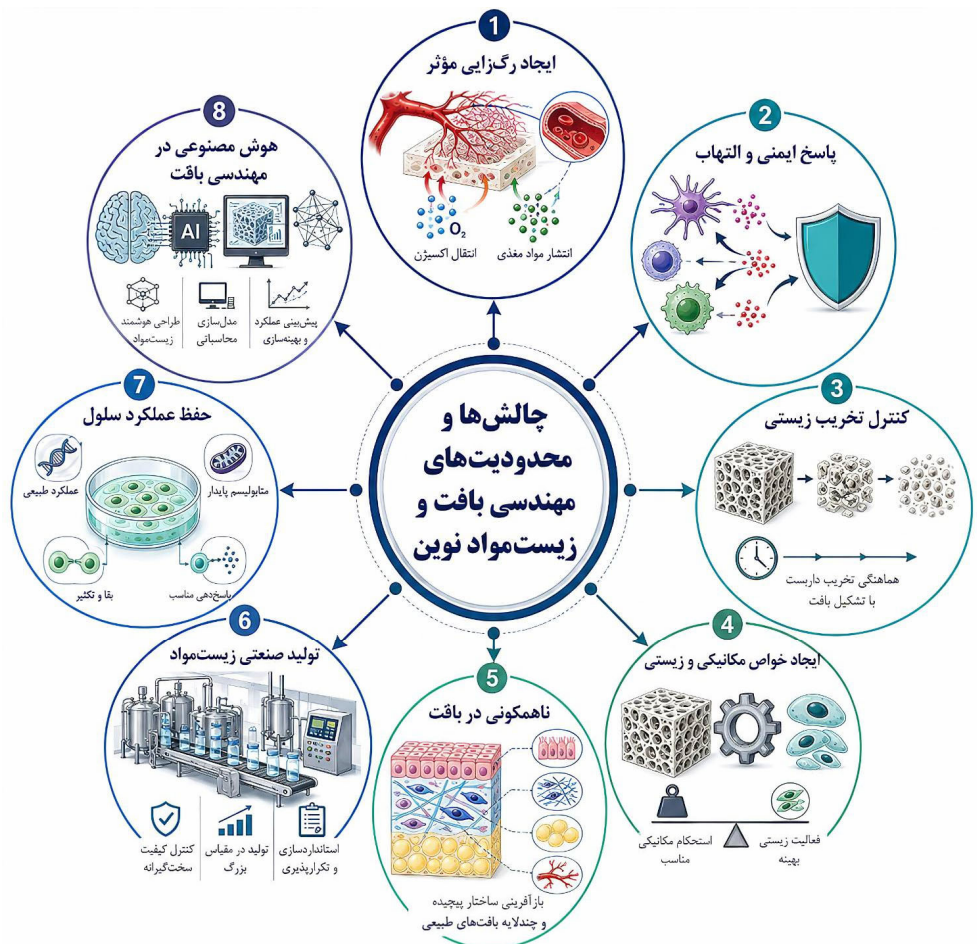
### ۳-۲. نانو کامپوزیت

نانوکامپوزیت‌ها نیز یکی دیگر از گروه‌های مهم نانوبیومتریال‌ها هستند. ترکیب نانوذرات زیست‌فعال با پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر می‌تواند موجب بهبود استحکام مکانیکی، هدایت سلولی و فعالیت زیستی داربست شود. برای مثال افزودن نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت به داربست‌های پلیمری می‌تواند استخوان‌سازی را تقویت کند و شباهت ساختار را به بافت استخوان افزایش دهد. در برخی مطالعات، از نانوذرات فلزی مانند نقره و طلا نیز برای ایجاد خواص ضدباکتریایی یا هدایت الکتریکی استفاده شده است. این ویژگی‌ها به‌ویژه در مهندسی بافت عصبی و طراحی پانسمان‌های زیستی اهمیت پیدا کرده‌اند. البته استفاده از نانوذرات فلزی نیازمند کنترل دقیق غلظت و سمیت احتمالی آن‌ها است؛ زیرا تجمع این ذرات ممکن است موجب پاسخ‌های التهابی یا آسیب سلولی شود [۵۷ و ۵۸].

ترکیب فناوری چاپ زیستی سه‌بعدی با نانوبیومتریال‌ها، افق‌های جدیدی در مهندسی بافت ایجاد کرده است. امروزه پژوهش‌ها به‌سمت طراحی ساختارهایی حرکت می‌کنند که نه‌تنها از نظر معماری، بلکه از نظر عملکرد بیولوژیکی نیز شباهت بیشتری به بافت طبیعی داشته باشند. این روند می‌تواند زمینه را برای تولید بافت‌های پیچیده‌تر و کاربردهای بالینی گسترده‌تر فراهم سازد.

### ۴. چالش‌ها و محدودیت‌های زیست‌مواد در مهندسی بافت

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در طراحی زیست‌مواد و فناوری‌های مرتبط با مهندسی بافت، هنوز فاصله قابل توجهی میان نتایج آزمایشگاهی و کاربردهای بالینی وجود دارد. بسیاری از داربست‌ها در شرایط آزمایشگاهی عملکرد مطلوبی نشان می‌دهند، اما پس از انتقال به محیط بدن با محدودیت‌هایی مواجه می‌شوند که می‌تواند موفقیت درمان را کاهش دهد (شکل ۲).



شکل ۲. محدودیت‌ها و چالش‌های استفاده از مهندسی بافت و زیست‌مواد نوین

#### ۴-۱. ایجاد رگ‌زایی مؤثر در مهندسی بافت

یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، ایجاد رگ‌زایی مؤثر در بافت‌های مهندسی‌شده است. سلول‌ها برای بقا و عملکرد طبیعی به اکسیژن و مواد غذایی نیاز دارند و در ساختارهای ضخیم، انتقال این مواد تنها از طریق انتشار ساده امکان‌پذیر نیست. در صورت نبود شبکه عروقی مناسب، نواحی مرکزی داربست دچار کمبود اکسیژن شده و مرگ سلولی رخ می‌دهد. اگرچه استفاده از فاکتورهای رشد رگ‌زا مانند VEGF و طراحی داربست‌های متخلخل تا حدی این مشکل را کاهش داده‌اند، اما ایجاد شبکه‌های عروقی پایدار همچنان یکی از

چالش‌های اصلی مهندسی بافت محسوب می‌شود [۱۲، ۵۵، ۵۹ و ۶۰].

#### ۴-۲. پاسخ ایمنی و التهاب در مهندسی بافت

از دیگر محدودیت‌های مهم زیست‌مواد پاسخ ایمنی و التهاب می‌باشد. حتی موادی که در شرایط آزمایشگاهی زیست‌سازگار تلقی می‌شوند، ممکن است پس از کاشت در بدن موجب فعال شدن پاسخ ایمنی شوند. این واکنش‌ها می‌توانند به تشکیل بافت فیبروزی، کاهش اتصال سلولی و تخریب عملکرد داربست منجر شوند. علاوه بر ماهیت شیمیایی ماده، عواملی مانند زبری سطح، محصولات تخریب و اندازه ذرات نیز در شدت پاسخ ایمنی نقش دارند [۶۱ و ۶۲].

#### ۴-۳. تخریب زیستی در مهندسی بافت

کنترل نرخ تخریب زیستی یکی دیگر از مسائل مهم در طراحی داربست‌ها است. داربست باید تا زمانی که بافت جدید تشکیل می‌شود، پایداری خود را حفظ کند و سپس به تدریج تخریب شود. اگر سرعت تخریب بیش از حد بالا باشد، ساختار مکانیکی بافت از بین می‌رود و در مقابل، تخریب بسیار کند می‌تواند موجب التهاب مزمن یا اختلال در بازسازی بافت شود. این موضوع به‌ویژه در پلیمرهای سنتزی اهمیت دارد؛ زیرا برخی محصولات حاصل از تخریب آن‌ها می‌توانند موجب تغییر pH محیط و آسیب سلولی شوند [۸ و ۶۳].

#### ۴-۴. ایجاد خواص مکانیکی و زیستی در مهندسی بافت

بازسازی هم‌زمان ویژگی‌های مکانیکی و زیستی در یک داربست همچنان دشوار است. بسیاری از مواد طبیعی زیست‌سازگاری بالایی دارند، اما از نظر مکانیکی ضعیف هستند. در مقابل، مواد سنتزی و برخی سرامیک‌ها استحکام مناسبی دارند، اما تعامل زیستی محدودی با سلول‌ها ایجاد می‌کنند. به همین دلیل، طراحی زیست‌موادی که بتوانند هم‌زمان خواص مکانیکی، زیست‌فعالی و قابلیت تخریب کنترل‌شده را فراهم کنند، همچنان یکی از اهداف اصلی این حوزه است [۱، ۴۷ و ۶۴].

#### ۴-۵. ناهمگونی در بافت

ناهمگونی بافت‌های طبیعی نیز چالش مهم دیگری در مهندسی بافت به‌شمار می‌رود. بسیاری از بافت‌های بدن دارای ساختار پیچیده، گرادیان‌های مکانیکی و سازماندهی سلولی چندلایه با تنوع سلولی هستند. بازسازی چنین ساختارهایی با استفاده از داربست‌های یکنواخت دشوار است و به همین دلیل، پژوهش‌های جدید به سمت طراحی داربست‌های چندفازی و ساختارهای سلسله‌مراتبی حرکت کرده‌اند [۸، ۶۵ و ۶۶].

#### ۴-۶. تولید صنعتی زیست‌مواد

در کنار چالش‌های علمی، مسائل مربوط به تولید صنعتی و انتقال فناوری به بالین نیز اهمیت زیادی دارند. بسیاری از زیست‌مواد نوین در مقیاس آزمایشگاهی قابل تولید هستند، اما تولید آن‌ها در مقیاس صنعتی با هزینه بالا، پیچیدگی فرایند و دشواری کنترل کیفیت همراه است. علاوه بر این، استانداردسازی فرایندهای تولید و ارزیابی ایمنی بلندمدت زیست‌مواد هنوز به‌طور کامل انجام نشده است [۶۵ و ۶۷].

#### ۴-۷. حفظ عملکرد سلول در مهندسی بافت

حفظ عملکرد سلول‌ها در محیط‌های مهندسی شده است. سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی معمولاً بخشی از ویژگی‌های طبیعی خود را از دست می‌دهند و رفتار آن‌ها ممکن است با شرایط واقعی بدن متفاوت باشد. به همین دلیل، توسعه سیستم‌های کشت پویا در بیوراکتورها و مدل‌های سه‌بعدی پیشرفته مورد توجه قرار گرفته است تا محیطی نزدیک‌تر به شرایط فیزیولوژیک ایجاد شود [۶۷].

#### ۴-۸. هوش مصنوعی در مهندسی بافت

در سال‌های اخیر، استفاده از فناوری‌های محاسباتی و هوش مصنوعی نیز وارد حوزه طراحی زیست‌مواد شده است. این فناوری‌ها می‌توانند در پیش‌بینی رفتار مواد، طراحی ساختارهای پیچیده و بهینه‌سازی ویژگی‌های داربست نقش داشته باشند. بالین حال استفاده گسترده از این روش‌ها هنوز در مراحل اولیه قرار دارد و نیازمند داده‌های تجربی گسترده و مدل‌های دقیق‌تر است [۶۸ و ۶۹].

## ۵. نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

پیشرفت زیست‌مواد در دو دهه اخیر، مهندسی بافت را از مرحله استفاده از داربست‌های ساده به سمت طراحی ریزمحیط‌های زیستی پیچیده و فعال سوق داده است. امروزه زیست‌مواد تنها نقش نگهدارنده سلول را برعهده ندارند، بلکه می‌توانند از طریق تنظیم ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی، رفتار سلولی را کنترل کرده و فرایند بازسازی بافت را هدایت کنند. بررسی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مواد زیست تقلید، هیدروژل‌ها، نانوبیومتریال‌ها و سامانه‌های چاپ زیستی سه‌بعدی توانسته‌اند شباهت بیشتری به ماتریس خارج سلولی طبیعی ایجاد کنند و در بهبود چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی مؤثر باشند. همچنین ترکیب پلیمرهای طبیعی و سنتزی، توسعه کامپوزیت‌ها و استفاده از ساختارهای نانومتری، امکان طراحی داربست‌هایی با خواص مکانیکی و زیستی بهینه‌تر را فراهم کرده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی مانند رگ‌زایی ناکافی، پاسخ ایمنی، کنترل نرخ تخریب زیستی و دشواری انتقال فناوری از محیط آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی همچنان پابرجا هستند. علاوه بر این، بازسازی ساختارهای پیچیده و ناهمگون بدن نیازمند توسعه زیست‌موادی است که بتوانند به صورت پویا با محیط اطراف تعامل داشته باشند و پاسخ‌های زیستی کنترل شده ایجاد کنند. همچنین ورود فناوری‌های محاسباتی و هوش مصنوعی به حوزه مهندسی بافت می‌تواند در آینده نقش مهمی در طراحی داربست‌های بهینه، پیش‌بینی رفتار زیست‌مواد و تسریع فرایند توسعه درمان‌های بازساختی ایفا کند.

در نهایت به نظر می‌رسد آینده مهندسی بافت به سمت طراحی سامانه‌های زیستی چندمنظوره، هوشمند و قابل تنظیم حرکت خواهد کرد. سامانه‌هایی که بتوانند علاوه بر پشتیبانی مکانیکی، ارتباط مؤثری با سلول‌ها برقرار کرده و فرایند ترمیم بافت را با دقت بیشتری هدایت کنند. دستیابی به این هدف نیازمند همکاری میان علوم مواد، زیست‌شناسی سلولی، مهندسی پزشکی و فناوری‌های نوین ساخت خواهد بود.

## منابع

1. Hoang, V.T., et al. (2025). "Tissue engineering and regenerative medicine: perspectives and challenges", *MedComm*, 6(5), p. e70192.
2. Alhaskawi, A., et al. (2025). "Advancements in biomaterials and scaffold design for tendon repair and regeneration", *Journal of applied biomaterials & functional materials*, 23, p. 22808000241310684.
3. Sindhi, K., et al. (2025). "The role of biomaterials-based scaffolds in advancing skin tissue construct", *Journal of Tissue Viability*, 34(2), p. 100858.
4. Bharadwaj, A. (2021). *An overview on biomaterials and its applications in medical science*. in *IOP conference series: materials science and engineering*, IOP Publishing.
5. Hench, L.L. and J.M. Polak (2002). "Third-generation biomedical materials", *Science*, 295(5557), p. 1014-1017.
6. Ning, C., Zhou, L. and Tan, G. (2016). "Fourth-generation biomedical materials", *Mater. Today*, 2016. 19(1): p. 2-3.
7. Discher, D.E., Janmey, P. and Wang, Y.-l. (2005). "Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate", *Science*, 310(5751), p. 1139-1143.
8. Place, E.S., et al. (2009). "Synthetic polymer scaffolds for tissue engineering", *Chemical society reviews*, 38(4), p. 1139-1151.
9. Chen, B., et al. (2026). "Biomaterials-Based Hydrogel with Superior Bio-Mimetic Ionic Conductivity and Tissue-Matching Softness for Bioelectronics", *Advanced Functional Materials*, 36(30), p. e27495.
10. Saha, N., et al. (2011). "Polymeric biomaterial based hydrogels for biomedical applications", *J Biomater Nanobiotechnol*, 2(1), p. 85-90.
11. Narayanan, G., et al. (2016). "Poly (lactic acid)-based biomaterials for orthopaedic regenerative engineering. *Advanced drug delivery reviews*", 107, p. 247-276.
12. Novosel, E.C., Kleinhans, C. and Kluger, P.J. (2011). "Vascularization is the key challenge in tissue engineering", *Advanced drug delivery reviews*, 63(4-5), p. 300-311.
13. Williams, D.F. (2019). "Challenges with the development of biomaterials for sustainable tissue engineering", *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, p. 127.
14. Reis, R. and Kluger, (2016). "N. eves, Challenges and opportunities of natural biomaterials for advanced devices and therapies", *Biomaterials from Nature for Advanced Devices and Therapies*, p. 629-633.
15. Theocharis, A.D., et al. (2016). "Extracellular matrix structure", *Advanced drug delivery reviews*, 97, p. 4-27.
16. Karamanos, N.K., et al. (2021). "A guide to the composition and functions of the extracellular matrix", *The FEBS journal*, 288(24), p. 6850-6912.
17. Martino, F., et al. (2018). "Cellular mechanotransduction: from tension to

- function", *Frontiers in physiology*, 9, p. 824.
18. Yavropoulou, M.P. and Yovos, J. (2016). "The molecular basis of bone mechanotransduction", *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 16(3): p. 221.
  19. Griffith, C.M., et al. (2020). "Microfluidics for the study of mechanotransduction", *Journal of physics D: Applied physics*, 53(22), p. 224004.
  20. Stuart, M.A.C., et al. (2010). "Emerging applications of stimuli-responsive polymer materials", *Nature materials*, 9(2), p. 101-113.
  21. Chinaglia, S., Tosin, M. and Degli-Innocenti, F. (2018). "Biodegradation rate of biodegradable plastics at molecular level", *Polymer degradation and stability*, 147, p. 237-244.
  22. Prasad, R.D., et al. (2024). "A review on modern characterization techniques for analysis of nanomaterials and biomaterials", *ES Energy and Environment*, 23, p. 1087.
  23. Singh, A.K., et al. (2025). "Integration of nanotechnology and nanomaterials in biomaterials research", *Biomaterials Connect*, 2(1), p. 1-10.
  24. Adhikari, J., et al. (2026). "A review on high entropy alloys as metallic biomaterials: fabrication, properties, applications, challenges, and future prospects", *Biomedical Materials & Devices*, 4(2), p. 1190-1219.
  25. Davis, R., et al. (2022). "A comprehensive review on metallic implant biomaterials and their subtractive manufacturing", *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 120(3), p. 1473-1530.
  26. Yaqoob, K., et al. (2023). "Novel method for the production of titanium foams to reduce stress shielding in implants", *ACS omega*, 8(2), p. 1876-1884.
  27. Kareem, R.O., Bulut, N. and Kaygili, O. (2024). "Hydroxyapatite biomaterials: a comprehensive review of their properties, structures, medical applications, and fabrication methods", *J. Chem. Rev* 6(1): p. 1-26.
  28. Simorgh, S., et al. (2022). "Additive manufacturing of bioactive glass biomaterials", *Methods*, 208, p. 75-91.
  29. Kulkarni, S.V., Nemade, A.C. and Sonawwanay, P.D. (2021). *An overview on metallic and ceramic biomaterials. Recent Advances in Manufacturing Processes and Systems: Select Proceedings of RAM*, p. 149-165.
  30. Asghari Niari, S., et al. (2022). "Fabrication, characterization and evaluation of the effect of PLGA and PLGA-PEG biomaterials on the proliferation and neurogenesis potential of human neural SH-SY5Y cells", *Microscopy Research and Technique*, 85(4), p. 1433-1443.
  31. Liang, R., et al. (2022). "PLA-lignin nanofibers as antioxidant biomaterials for cartilage regeneration and osteoarthritis treatment", *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), p. 327.
  32. Prete, S., et al. (2023). "Natural and synthetic polymeric biomaterials for application in wound management", *Journal of Functional Biomaterials*, 14(9),

- p. 455.
33. Liu, S., et al. (2023). "Biomimetic natural biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine: new biosynthesis methods, recent advances, and emerging applications", *Military Medical Research*, , 10(1), p. 16.
  34. Caliarì, S.R. and Burdick, J.A. (2016). "A practical guide to hydrogels for cell culture", *Nature methods*, 13(5), p. 405-414.
  35. Kundu, B., et al. (2013). "Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations", *Advanced drug delivery reviews*, 65(4), p. 457-470.
  36. Cai, M., et al., (2023). "Synthesis of poly- $\gamma$ -glutamic acid and its application in biomedical materials", *Materials*, 17(1), p. 15.
  37. Gaharwar, A.K., Peppas, N.A. and Khademhosseini, A. (2014). "Nanocomposite hydrogels for biomedical applications", *Biotechnology and bioengineering*, 111(3): p. 441-453.
  38. Rafieian, S., et al. (2019). "A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications", *Science and Engineering of Composite Materials*, 26(1), p. 154-174.
  39. Barnes, C.P., et al. (2007). "Nanofiber technology: designing the next generation of tissue engineering scaffolds", *Advanced drug delivery reviews*,. 59(14), p. 1413-1433.
  40. Yue, S., et al. (2020). "Hydrogel as a biomaterial for bone tissue engineering: A review", *Nanomaterials*, 10(8), p. 1511.
  41. Feng, Y., et al. (2023). *Gel/hydrogel-based in situ biomaterial platforms for cancer postoperative treatment and recovery*, in *Exploration*, Wiley Online Library.
  42. Satarkar, N.S., Biswal, D. and Hilt, J.Z. (2010). "Hydrogel nanocomposites: a review of applications as remote controlled biomaterials", *Soft Matter*, 2010. 6(11), p. 2364-2371.
  43. Chen, S.-L., et al. (2018). "A PEG-based hydrogel for effective wound care management", *Cell transplantation*, 27(2), p. 275-284.
  44. Reid, B., et al. (2015). "PEG hydrogel degradation and the role of the surrounding tissue environment", *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 9(3), p. 315-318.
  45. Munoz-Robles, B.G., Kopyeva, I. and DeForest, C.A. (2020). "Surface patterning of hydrogel biomaterials to probe and direct cell-matrix interactions", *Advanced Materials Interfaces*, 7(21): p. 2001198.
  46. Ramalingam, M. and Tiwari, A. (2010). "Spatially controlled cell growth using patterned biomaterials", *Advanced Materials Letters*, 1(3), p. 179-187.
  47. Humphrey, J.D., Dufresne, E.R. and Schwartz, M.A. (2014). "Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis", *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(12), p. 802-812.
  48. Koetting, M.C., et al. (2015). "Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications", *Materials Science and Engineering: R: Reports*,

- 93, p. 1-49.
49. Klouda, L. and Mikos, A.G. (2008). "Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications", *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 68(1): p. 34-45.
  50. Zhu, Z., Nie, B. and Zhou, J. (2015). "Immobilizing Bioactive Molecules Onto Tissue Engineered Heart Valve Scaffold to Achieve Bioactive Scaffold: A Review", *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 5(11), p. 839-848.
  51. Murphy, S.V. and Atala, A. (2014). "3D bioprinting of tissues and organs", *Nature biotechnology*, 32(8), p. 773-785.
  52. Gungor-Ozkerim, P.S., et al. (2018). "Bioinks for 3D bioprinting: an overview", *Biomaterials science*, 6(5), p. 915-946.
  53. Decante, G., et al. (2021). "Engineering bioinks for 3D bioprinting", *Biofabrication*, 13(3): p. 032001.
  54. Murphy, S.V., De Coppi, P. and Atala, A. (2020). "Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting", *Nature biomedical engineering*, 4(4), p. 370-380.
  55. Chameettachal, S., et al. (2019). "3D bioprinting: recent trends and challenges", *Journal of the Indian Institute of Science*, 99(3), p. 375-403.
  56. Teng, Y., et al. (2025). "Advancing electrospinning towards the future of biomaterials in biomedical engineering", *Regenerative Biomaterials*, 12, p. rbaf034.
  57. Shin, S.R., et al. (2011). "Carbon nanotube reinforced hybrid microgels as scaffold materials for cell encapsulation", *ACS nano*, 6(1), p. 362-372.
  58. Nel, A., et al. (2006). "Toxic potential of materials at the nanolevel", *science*, 311(5761), p. 622-627.
  59. Kempen, D.H., et al. (2008). "Retention of in vitro and in vivo BMP-2 bioactivities in sustained delivery vehicles for bone tissue engineering", *Biomaterials*, 29(22), p. 3245-3252.
  60. Nelson Jr, R.A., et al. (2022). "Advances in biomaterials for promoting vascularization", *Current Stem Cell Reports*, 8(4), p. 184-196.
  61. Trindade, R., et al. (2016). "Foreign body reaction to biomaterials: on mechanisms for buildup and breakdown of osseointegration", *Clinical implant dentistry and related research*, 18(1), p. 192-203.
  62. Salehi Moghaddam, A., et al. (2025). "Engineering the immune response to biomaterials", *Advanced Science*, 12(19): p. 2414724.
  63. Vikhareva, I.N., et al. (2021). "An overview of the main trends in the creation of biodegradable polymer materials", *Journal of chemistry*, 2021(1), p. 5099705.
  64. Huang, S., et al. (2022). "Nanocomposite hydrogels for biomedical applications", *Bioengineering & Translational Medicine*, 7(3), p. e10315.
  65. Saini, G., et al. (2021). "Applications of 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine", *Journal of clinical medicine*, 10(21): p. 4966.

- 
66. Amadori, S., et al. (2015). "Multi-Layered Scaffolds for Osteochondral Tissue Engineering: In Vitro Response of Co-Cultured Human Mesenchymal Stem Cells", *Macromolecular bioscience*, 15(11), p. 1535-1545.
  67. Oragui, E., Nannaparaju, M. and Khan, W.S. (2011). "The role of bioreactors in tissue engineering for musculoskeletal applications", *The open orthopaedics journal*, 5, p. 267.
  68. Nosrati, H. and. Nosrati, M. (2023). "Artificial intelligence in regenerative medicine: applications and implications", *Biomimetics*, 8(5), p. 442.
  69. Bagherpour, R., Bagherpour G., and Mohammadi, P. (2025). "Application of artificial intelligence in tissue engineering", *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 31(1), p. 31-43.