کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت عصبی: از طراحی داربست‌های نانوساختار تا بازسازی و ترمیم اعصاب

طیبه سادات طباطبایی [1*]

[1] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

طیبه سادات طباطبایی ؛ مرتبه علمی: دکتری مهندسی بافت ؛ ایمیل: t.sadat69@gmail.com ؛ ORCID: 0000-0003-2077-3900

چکیده

آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی از مهم‌ترین مشکلات حوزه پزشکی و توانبخشی به شمار می‌روند و به دلیل ظرفیت محدود بازسازی بافت عصبی، درمان آن‌ها همچنان با چالش‌های قابل توجهی مواجه است. مهندسی بافت عصبی به‌عنوان رویکردی نوین، با هدف ایجاد یک ریزمحیط مناسب برای بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی و همچنین هدایت رشد آکسون‌ها توسعه یافته است. در این میان، پیشرفت‌های نانوفناوری امکان طراحی مواد و ساختارهایی با ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و زیستی قابل کنترل را فراهم کرده است. نانوذرات به دلیل نسبت سطح به حجم بالا، قابلیت اصلاح سطح، ویژگی‌های الکتریکی و مغناطیسی منحصربه‌فرد و امکان بارگذاری و رهایش کنترل‌شده عوامل درمانی، به‌طور گسترده در مهندسی بافت عصبی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نانوذرات فلزی مانند طلا و نقره، نانوذرات مغناطیسی بر پایه اکسید آهن، نانومواد کربنی از جمله نانولوله‌های کربنی و گرافن، و همچنین نانوذرات پلیمری می‌توانند در ساخت داربست‌های عصبی، داررسانی، اصلاح خواص الکتریکی و مکانیکی داربست‌ها و تحریک رشد نورونی مورد استفاده قرار گیرند. در این مقاله، کاربردهای مختلف نانوذرات در مهندسی بافت عصبی با تمرکز بر طراحی داربست‌های نانوساختار، رسانش دارو و فاکتورهای رشد، افزایش رسانایی الکتریکی، بازسازی اعصاب محیطی و مرکزی و تصویربرداری زیستی بررسی می‌شود. همچنین چالش‌های مرتبط با زیست‌سازگاری، سمیت، پایداری، کنترل ویژگی‌های نانوذرات و انتقال فناوری از مطالعات آزمایشگاهی به کاربردهای بالینی مورد بحث قرار خواهد گرفت. در نهایت، چشم‌انداز استفاده از سامانه‌های نانومهندسی‌شده هوشمند و ترکیب نانوفناوری با زیست‌چاپ سه‌بعدی و پزشکی بازساختی بررسی می‌شود.

واژگان کلیدی :نانوذرات، نانوفناوری، مهندسی بافت عصبی، بازسازی عصبی، داربست عصبی، داررسانی، نانومواد رسانا.

۱. مقدمه

سیستم عصبی یکی از پیچیده‌ترین سامانه‌های زیستی بدن انسان است که مسئول دریافت و پردازش اطلاعات، کنترل عملکردهای حرکتی و حسی و برقراری ارتباط میان بخش‌های مختلف بدن است. آسیب به بافت عصبی می‌تواند در اثر عواملی مانند تروما، تصادفات، بیماری‌های نورودژنراتیو، ایسکمی، تومورها و سایر اختلالات عصبی ایجاد شود. بسته به محل و شدت آسیب، این اختلالات ممکن است منجر به از دست رفتن عملکردهای حرکتی، حسی یا شناختی شوند و کیفیت زندگی بیمار را به میزان قابل توجهی کاهش دهند. یکی از مهم‌ترین موانع موجود در درمان آسیب‌های عصبی، ظرفیت

محدود بازسازی سیستم عصبی، به‌ویژه در سیستم عصبی مرکزی است. اگرچه در سیستم عصبی محیطی فرآیندهای طبیعی بازسازی پس از آسیب تا حدودی فعال می‌شوند، این فرآیند معمولاً در آسیب‌های شدید یا در شرایطی که فاصله قابل توجهی میان دو انتهای عصب ایجاد شده است، کافی نیست. در سیستم عصبی مرکزی نیز عواملی نظیر پاسخ التهابی، تشکیل اسکار گلیال، محیط مهاری اطراف محل آسیب و کاهش دسترسی به عوامل رشد، بازسازی آکسون‌ها و برقراری مجدد ارتباطات عصبی را دشوار می‌کنند. روش‌های درمانی متداول، از جمله جراحی ترمیم عصب، پیوند عصب و استفاده از کانال‌های هدایت عصبی، در برخی شرایط می‌توانند مفید باشند؛ با این حال، هر یک دارای محدودیت‌هایی هستند. برای مثال، استفاده از اتوگرافت عصبی می‌تواند با مشکلاتی مانند محدودیت بافت اهداکننده، ایجاد آسیب در محل برداشت و عدم تطابق کامل میان بافت اهداکننده و محل آسیب همراه باشد. این محدودیت‌ها موجب شده است که توسعه روش‌های جایگزین و زیست‌مهندسی‌شده مورد توجه گسترده قرار گیرد. مهندسی بافت عصبی یکی از رویکردهای نوظهور در پزشکی بازساختی است که تلاش می‌کند با ایجاد یک ریزمحیط مناسب، شرایط لازم برای بقا و عملکرد سلول‌ها و رشد مجدد بافت عصبی را فراهم کند. در این رویکرد، معمولاً سه مؤلفه اصلی شامل سلول‌های مناسب، داربست زیستی و سیگنال‌های مولکولی در کنار یکدیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. داربست باید علاوه بر زیست‌سازگاری، ویژگی‌هایی نظیر تخلخل مناسب، خواص مکانیکی قابل قبول و امکان تعامل مناسب با سلول‌ها را داشته باشد (۱).

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در طراحی داربست‌های عصبی، بازسازی کامل ساختار و عملکرد بافت عصبی همچنان دشوار است. یکی از دلایل این مسئله آن است که محیط طبیعی بافت عصبی تنها یک ساختار فیزیکی ساده نیست، بلکه دارای ویژگی‌های پیچیده‌ای در مقیاس میکرو و نانو است. سازمان‌یافتگی ماتریکس خارج سلولی، توپوگرافی سطح، سیگنال‌های شیمیایی و عوامل الکتریکی همگی در رفتار سلول‌های عصبی نقش دارند. بنابراین، طراحی موادی که بتوانند این ویژگی‌ها را تا حدی تقلید کنند، اهمیت زیادی دارد. در این زمینه، نانوفناوری فرصت‌های جدیدی برای مهندسی بافت عصبی ایجاد کرده است. مواد نانوساختار می‌توانند به دلیل ابعاد بسیار کوچک و سطح ویژه بالا، تعامل متفاوتی با سلول‌ها و مولکول‌های زیستی داشته باشند. علاوه بر این، برخی نانومواد دارای خواص الکتریکی، مغناطیسی یا نوری ویژه‌ای هستند که می‌توان از آن‌ها برای کنترل رفتار سلولی یا انتقال عوامل درمانی استفاده کرد. نانوذرات را می‌توان در ساختار داربست‌ها وارد کرد یا به‌صورت سامانه‌های مستقل برای انتقال دارو و عوامل زیستی مورد استفاده قرار داد. برای مثال، نانوذرات پلیمری می‌توانند امکان رهایش تدریجی و کنترل‌شده مولکول‌های درمانی را فراهم کنند، در حالی که نانوذرات فلزی و نانومواد کربنی می‌توانند خواص الکتریکی داربست را تغییر دهند. این ویژگی به‌خصوص در مهندسی بافت عصبی اهمیت دارد، زیرا فعالیت نورون‌ها وابستگی مستقیمی به انتقال سیگنال‌های الکتریکی دارد. از سوی دیگر، نانوذرات مغناطیسی می‌توانند امکان استفاده از میدان‌های خارجی برای کنترل انتقال دارو، هدایت ذرات یا تحریک سلولی را فراهم کنند. بنابراین، استفاده از نانوذرات تنها به ساخت یک داربست فیزیکی محدود نمی‌شود و می‌تواند زمینه را برای توسعه سامانه‌های چندمنظوره و هوشمند فراهم کند. با این حال، استفاده از نانوذرات در پزشکی بازساختی بدون چالش نیست. ویژگی‌هایی مانند اندازه، شکل، بار سطحی، ترکیب شیمیایی و غلظت نانوذرات می‌توانند بر زیست‌سازگاری و سمیت آن‌ها تأثیر بگذارند. همچنین، رفتار نانوذرات در محیط آزمایشگاهی ممکن است با عملکرد آن‌ها در بدن انسان متفاوت باشد(۲). به همین دلیل، ارزیابی دقیق سمیت سلولی، پاسخ التهابی، سرنوشت زیستی و پایداری طولانی‌مدت این مواد برای انتقال آن‌ها از مرحله تحقیقاتی به کاربرد بالینی ضروری است. بر این اساس، هدف این مقاله بررسی جامع نقش نانوذرات در مهندسی بافت عصبی و ارزیابی ظرفیت آن‌ها در بازسازی و ترمیم سیستم عصبی است. در ادامه، انواع مهم نانوذرات مورد استفاده در این حوزه، نقش آن‌ها در طراحی داربست‌های عصبی، دارورسانی و انتقال فاکتورهای رشد، تحریک الکتریکی، بازسازی اعصاب محیطی و مرکزی و تصویربرداری بررسی

خواهد شد. در نهایت نیز محدودیت‌های موجود، مسائل ایمنی و چشم‌انداز آینده استفاده از نانوفناوری در پزشکی بازساختی عصبی مورد بحث قرار می‌گیرد.

۲. کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت عصبی

آسیب‌های عصبی یکی از مهم‌ترین مشکلات حوزه پزشکی هستند که می‌توانند موجب اختلالات طولانی مدت یا دائمی در عملکرد حرکتی، حسی و شناختی شوند شدت و پیامدهای ناشی از آسیب عصبی به عواملی مانند محل آسیب میزان تخریب آکسون‌ها وضعیت سلول‌های پشتیبان و میزان آسیب به ماتریکس خارج سلولی بستگی دارد سیستم عصبی مرکزی و محیطی از نظر ظرفیت بازسازی تفاوت قابل توجهی دارند و همین موضوع باعث شده است که طراحی روش‌های درمانی و مهندسی بافت برای این دو بخش با چالش‌های متفاوتی همراه باشد **آسیب سیستم عصبی محیطی:** سیستم عصبی محیطی در مقایسه با سیستم عصبی مرکزی از ظرفیت بیشتری برای بازسازی برخوردار است پس از ایجاد آسیب در یک عصب محیطی مجموعه‌ای از فرآیندهای سلولی و مولکولی در محل آسیب فعال می‌شوند که می‌توانند شرایط لازم برای رشد مجدد آکسون‌ها را فراهم کنند یکی از مهم‌ترین فرآیندهای ایجاد شده پس از آسیب آکسونی دژنراسیون والرین است در این فرآیند بخش دیستال آکسون و غلاف میلین تخریب شده و بقایای سلولی توسط سلول‌های شوان و سلول‌های ایمنی پاکسازی می‌شوند. سلول‌های شوان نقش مهمی در فرآیند بازسازی عصب محیطی دارند این سلول‌ها پس از آسیب تغییرات فنوتیپی پیدا کرده و می‌توانند در امتداد مسیر آسیب سازماندهی شوند و ساختارهایی ایجاد کنند که رشد مجدد آکسون‌ها را هدایت می‌کنند با وجود این ظرفیت طبیعی در مواردی که آسیب شدید باشد یا فاصله قابل توجهی میان دو انتهای عصب ایجاد شود بازسازی طبیعی عصب معمولاً برای بازگرداندن عملکرد کامل کافی نیست. در چنین شرایطی استفاده از کانال‌های هدایت عصبی به عنوان یکی از روش‌های مهندسی بافت مورد توجه قرار گرفته است کانال هدایت عصبی می‌تواند دو انتهای عصب آسیب دیده را به یکدیگر متصل کند و محیط مناسبی برای رشد آکسون‌ها و فعالیت سلول‌های شوان ایجاد نماید یک کانال مناسب باید از نظر زیستی سازگار باشد دارای ساختار و تخلخل مناسب باشد امکان انتقال مواد غذایی و اکسیژن را فراهم کند و در عین حال بتواند رشد آکسون‌ها را در مسیر مناسب هدایت نماید. با وجود پیشرفت‌های ایجاد شده در طراحی کانال‌های هدایت عصبی برخی از این ساختارها از نظر خواص مکانیکی رسانایی الکتریکی تعامل با سلول‌ها و قابلیت انتقال عوامل درمانی دارای محدودیت هستند استفاده از نانومواد می‌تواند امکان اصلاح برخی از این ویژگی‌ها را فراهم کند و موجب ایجاد داربست‌هایی با عملکرد زیستی و فیزیکی بهتر شود(۲, ۳). **آسیب سیستم عصبی مرکزی:** سیستم عصبی مرکزی شامل مغز و نخاع است و بازسازی آن در مقایسه با سیستم عصبی محیطی بسیار پیچیده‌تر است پس از آسیب به مغز یا نخاع مجموعه‌ای از فرآیندهای سلولی و مولکولی در محل آسیب رخ می‌دهد که می‌توانند محیطی نامناسب برای رشد مجدد آکسون‌ها ایجاد کنند یکی از مهم‌ترین موانع بازسازی در سیستم عصبی مرکزی تشکیل اسکار گلیال است. اسکار گلیال در نتیجه فعال شدن آستروسیت‌ها و سایر سلول‌های گلیال در اطراف محل آسیب ایجاد می‌شود اگرچه تشکیل این ساختار بخشی از پاسخ طبیعی بدن برای محدود کردن آسیب و جلوگیری از گسترش آن است اما می‌تواند محیطی فیزیکی و مولکولی ایجاد کند که برای رشد مجدد آکسون‌ها نامناسب باشد علاوه بر اسکار گلیال عواملی مانند التهاب طولانی مدت استرس اکسیداتیو مرگ سلولی و وجود مولکول‌های مهار کننده رشد آکسون نیز در محدود کردن بازسازی عصبی نقش دارند. به همین دلیل یک روش موفق برای مهندسی بافت سیستم عصبی مرکزی باید بتواند چندین فرآیند زیستی را به صورت همزمان تحت تأثیر قرار دهد ایجاد یک ساختار فیزیکی مناسب به تنهایی برای بازسازی کامل بافت عصبی کافی نیست و لازم است شرایطی برای کنترل التهاب انتقال عوامل رشد حمایت از سلول‌های عصبی و هدایت رشد آکسون‌ها فراهم شود

این موضوع باعث شده است که استفاده از نانوذرات در مهندسی بافت عصبی مرکزی مورد توجه قرار گیرد زیرا نانوذرات می‌توانند علاوه بر نقش ساختاری به عنوان حامل دارو فاکتور رشد و سایر عوامل زیستی نیز مورد استفاده قرار گیرند. صحیح رشد آکسون‌ها است زیرا رشد آکسون‌ها باید در جهت مناسب انجام شود تا ارتباط عملکردی میان نورون‌ها و بافت هدف مجدداً برقرار شود از طرف دیگر بازسازی ریزمحیط عصبی نیز اهمیت زیادی دارد زیرا سلول‌های عصبی با محیط اطراف خود از طریق مجموعه‌ای از سیگنال‌های فیزیکی شیمیایی و الکتریکی در ارتباط هستند. تأمین عوامل رشد یکی دیگر از چالش‌های مهم محسوب می‌شود فاکتورهای نوروتروفیک مانند NGF و BDNF نقش مهمی در بقا رشد و تمایز سلول‌های عصبی دارند اما استفاده مستقیم از این عوامل ممکن است به دلیل ناپایداری و ماندگاری محدود آن‌ها در بدن با مشکلاتی همراه باشد بنابراین ایجاد سامانه‌هایی برای انتقال و رهایش کنترل شده این عوامل اهمیت زیادی دارد. کنترل التهاب نیز از عوامل مهم در موفقیت بازسازی عصبی است التهاب بیش از حد یا طولانی مدت می‌تواند باعث آسیب ثانویه به سلول‌های عصبی شود و محیط نامناسبی برای بازسازی ایجاد کند از طرف دیگر ایجاد یک محیط الکتریکی مناسب نیز می‌تواند بر فعالیت و رشد سلول‌های عصبی تأثیر بگذارد زیرا ارتباط و انتقال پیام در سیستم عصبی وابستگی زیادی به سیگنال‌های الکتریکی دارد. تأمین اکسیژن و مواد غذایی نیز برای بقای سلول‌ها و تشکیل بافت جدید ضروری است به همین دلیل رگ زایی و ایجاد ارتباط مناسب میان داربست و شبکه عروقی از موضوعات مهم در مهندسی بافت عصبی محسوب می‌شود علاوه بر این داربست مورد استفاده باید دارای زیست سازگاری مناسب باشد و باعث ایجاد سمیت یا التهاب شدید نشود سرعت تخریب داربست نیز باید با سرعت بازسازی بافت هماهنگ باشد. مجموع این عوامل نشان می‌دهد که یک داربست عصبی ایده آل باید بتواند چندین عملکرد را به صورت همزمان انجام دهد نانوفناوری به دلیل امکان کنترل ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی و زیستی مواد در مقیاس نانو می‌تواند ابزار مناسبی برای دستیابی به چنین داربست‌هایی باشد(۴).

۳. مبانی مهندسی بافت عصبی

مهندسی بافت عصبی یکی از شاخه‌های پزشکی بازساختی است که با هدف ایجاد شرایط مناسب برای بازسازی بافت عصبی آسیب دیده توسعه یافته است هدف اصلی این حوزه فراهم کردن یک محیط مناسب برای بقای سلول‌ها رشد آکسون‌ها تشکیل اتصالات عصبی و در نهایت بازیابی عملکرد بافت عصبی است. به طور کلی سه مؤلفه اصلی در مهندسی بافت شامل سلول داربست و سیگنال‌های زیستی هستند ترکیب صحیح این سه مؤلفه می‌تواند شرایط لازم برای بازسازی بافت را فراهم کند سلول‌های مورد استفاده می‌توانند شامل نورون‌ها سلول‌های شوان سلول‌های بنیادی عصبی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی باشند. سلول‌های شوان به دلیل نقش مهمی که در بازسازی اعصاب محیطی دارند اهمیت ویژه‌ای در این حوزه پیدا کرده‌اند این سلول‌ها می‌توانند محیط مناسبی برای رشد آکسون ایجاد کنند و در تشکیل مجدد ساختارهای عصبی نقش داشته باشند سلول‌های بنیادی نیز به دلیل توانایی تکثیر و تمایز مورد توجه قرار گرفته‌اند اما کنترل سرنوشت سلولی و جلوگیری از تمایز نامطلوب همچنان یکی از چالش‌های مهم استفاده از این سلول‌ها است. داربست یکی دیگر از اجزای اصلی مهندسی بافت عصبی است داربست یک ساختار سه بعدی ایجاد می‌کند که می‌تواند محیط فیزیکی مناسبی برای اتصال مهاجرت و رشد سلول‌ها فراهم کند یک داربست عصبی مناسب باید دارای زیست سازگاری بالا تخلخل مناسب خواص مکانیکی مطلوب قابلیت اتصال سلولی قابلیت تخریب کنترل شده و امکان انتقال مواد غذایی و اکسیژن باشد. مواد طبیعی مانند کلاژن کیتوسان آلژینات ژلاتین و فیبرین به دلیل شباهت بیشتر به محیط طبیعی بدن می‌توانند تعامل مناسبی با سلول‌ها داشته باشند اما در برخی موارد خواص مکانیکی و سرعت تخریب آن‌ها به اندازه کافی قابل کنترل نیست(۵). مواد مصنوعی مانند PCL PLA PLGA و PEG امکان کنترل بهتر خواص مکانیکی ساختار و سرعت تخریب را

فراهم می‌کنند اما ممکن است برای افزایش تعامل سلولی به اصلاح سطح یا ترکیب با مواد طبیعی نیاز داشته باشند. در سال‌های اخیر داربست‌های کامپوزیتی نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند در این داربست‌ها می‌توان مواد طبیعی مصنوعی و نانومواد را با یکدیگر ترکیب کرد تا چند ویژگی مختلف به صورت همزمان ایجاد شود برای مثال افزودن نانوذرات رسانا به یک داربست پلیمری می‌تواند رسانایی الکتریکی آن را افزایش دهد و در نتیجه محیط مناسب‌تری برای سلول‌های عصبی ایجاد کند. سیگنال‌های زیستی نیز نقش بسیار مهمی در بازسازی بافت عصبی دارند فاکتورهای نوروتروفیک مانند NGF و BDNF و GDNFدر فرآیندهای مربوط به بقای نورون‌ها رشد آکسون‌ها و تمایز سلولی مشارکت دارند با این حال استفاده مستقیم از این عوامل می‌تواند به دلیل تخریب سریع و توزیع نامناسب آن‌ها محدود باشد به همین دلیل استفاده از سامانه‌های دارورسانی کنترل شده یکی از موضوعات مهم در مهندسی بافت عصبی محسوب می‌شود. در این میان نانوذرات می‌توانند به عنوان حامل‌های دارویی مورد استفاده قرار گیرند و امکان انتقال موضعی و رهایش کنترل شده عوامل درمانی را فراهم کنند همچنین برخی نانوذرات دارای خواص الکتریکی مغناطیسی یا نوری هستند و می‌توانند علاوه بر نقش دارورسانی به عنوان عناصر فعال در تحریک و کنترل رفتار سلولی مورد استفاده قرار گیرند. اهمیت استفاده از ساختارهای نانومقیاس در مهندسی بافت عصبی به این دلیل است که محیط طبیعی سلول‌ها دارای سازماندهی پیچیده در مقیاس‌های مختلف از جمله مقیاس نانو است نانومواد می‌توانند با افزایش سطح ویژه داربست تغییر ویژگی‌های سطحی افزایش اتصال پروتئین‌ها و اصلاح تعامل سلول و ماده بر رفتار سلول‌های عصبی تأثیر بگذارند. در نتیجه ترکیب نانوفناوری و مهندسی بافت عصبی می‌تواند امکان طراحی داربست‌هایی را فراهم کند که علاوه بر پشتیبانی فیزیکی از بافت قابلیت انتقال عوامل درمانی ایجاد تحریک الکتریکی و تنظیم تعامل سلولی را نیز داشته باشند این ویژگی چندعملکردی یکی از مهم‌ترین دلایل افزایش توجه پژوهشگران به استفاده از نانوذرات در بازسازی بافت عصبی است(۶).

۴. انواع نانوذرات مورد استفاده در مهندسی بافت عصبی

نانوذرات گروه گسترده‌ای از مواد هستند که حداقل یکی از ابعاد آن‌ها در محدوده نانومتری قرار دارد و به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود می‌توانند رفتار متفاوتی نسبت به مواد مشابه در ابعاد بزرگ‌تر نشان دهند افزایش نسبت سطح به حجم قابلیت اصلاح سطح و ویژگی‌های الکتریکی مغناطیسی نوری و شیمیایی از مهم‌ترین ویژگی‌هایی هستند که موجب شده‌اند نانوذرات در حوزه پزشکی بازساختی و به ویژه مهندسی بافت عصبی مورد توجه قرار گیرند. در مهندسی بافت عصبی نانوذرات می‌توانند به صورت مستقیم در ساختار داربست قرار گیرند یا به عنوان حامل عوامل درمانی مورد استفاده قرار بگیرند انتخاب نوع نانوذره به هدف درمان نوع بافت آسیب دیده ویژگی‌های مورد نیاز داربست و همچنین ملاحظات مربوط به زیست سازگاری و سمیت بستگی دارد از مهم‌ترین گروه‌های نانوذرات مورد مطالعه می‌توان به نانوذرات فلزی نانوذرات مغناطیسی نانوذرات سیلیکا نانوذرات پلیمری و نانومواد کربنی اشاره کرد **نانوذرات طلا:** نانوذرات طلا یکی از پرکاربردترین نانومواد در تحقیقات مربوط به مهندسی بافت عصبی هستند این نانوذرات به دلیل قابلیت اصلاح سطح پایداری شیمیایی و ویژگی‌های الکتریکی و نوری مناسب می‌توانند در طراحی سامانه‌های مختلف بازسازی عصبی مورد استفاده قرار گیرند. یکی از مهم‌ترین مزایای نانوذرات طلا قابلیت اصلاح سطح آن‌ها با مولکول‌های زیستی مختلف است با اتصال پپتیدها پروتئین‌ها داروها یا سایر مولکول‌های فعال به سطح این نانوذرات می‌توان تعامل آن‌ها با سلول‌ها را کنترل کرد این ویژگی امکان استفاده از نانوذرات طلا را به عنوان حامل عوامل درمانی و همچنین به عنوان جزء فعال داربست‌های عصبی فراهم می‌کند. از طرف دیگر افزودن نانوذرات طلا به داربست‌های پلیمری می‌تواند ویژگی‌های الکتریکی داربست را تغییر دهد از آنجا که انتقال پیام عصبی بر پایه سیگنال‌های الکتریکی انجام می‌شود(۶, ۷). ایجاد یک محیط رسانا می‌تواند در برخی شرایط به بهبود تعامل میان

سلول‌های عصبی و داربست کمک کند به همین دلیل نانوذرات طلا در ساخت داربست‌های رسانا و سامانه‌های تحریک الکتریکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با این حال استفاده از نانوذرات طلا باید با توجه به اندازه شکل غلظت و ویژگی‌های سطحی آن‌ها انجام شود زیرا این عوامل می‌توانند بر نحوه ورود ذرات به سلول پاسخ سلولی و میزان سمیت احتمالی تأثیر بگذارند بنابراین زیست سازگاری نانوذرات طلا باید برای هر کاربرد و شرایط آزمایشگاهی یا درون تنی به صورت جداگانه ارزیابی شود(۷). **نانوذرات مغناطیسی:** نانوذرات مغناطیسی به ویژه نانوذرات اکسید آهن از دیگر گروه‌های مهم مورد استفاده در مهندسی بافت عصبی هستند این مواد به دلیل پاسخ به میدان مغناطیسی خارجی امکان کنترل و دستکاری از راه دور را فراهم می‌کنند. یکی از کاربردهای مهم نانوذرات مغناطیسی استفاده از آن‌ها در دارورسانی هدفمند است در این روش عامل درمانی می‌تواند به سطح یا داخل نانوذره متصل شود و با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی انتقال آن به ناحیه مورد نظر کنترل شود این ویژگی می‌تواند برای انتقال عوامل ضد التهاب عوامل نوروتروفیک و سایر ترکیبات درمانی مورد بررسی قرار گیرد. نانوذرات مغناطیسی همچنین در تصویربرداری زیستی و ردیابی سلول‌ها کاربرد دارند برای مثال برخی نانوذرات اکسید آهن به دلیل ویژگی‌های مغناطیسی خود می‌توانند در تصویربرداری تشدید مغناطیسی مورد استفاده قرار گیرند و امکان بررسی موقعیت یا سرنوشت سلول‌های منتقل شده را فراهم کنند. یکی دیگر از زمینه‌های تحقیقاتی استفاده از میدان مغناطیسی در ترکیب با نانوذرات برای تحریک سلولی است این رویکرد می‌تواند امکان اعمال محرک‌های خارجی بدون نیاز به تماس مستقیم با بافت را فراهم کند و در آینده ممکن است در طراحی سامانه‌های هوشمند بازسازی عصبی نقش داشته باشد. **نانوذرات نقره:** نانوذرات نقره بیشتر به دلیل ویژگی‌های ضدمیکروبی خود شناخته شده‌اند و به همین دلیل در طراحی برخی داربست‌های زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند حضور آلودگی میکروبی در محل کاشت یک داربست می‌تواند فرآیند ترمیم را مختل کند و موجب ایجاد التهاب شود بنابراین ایجاد خاصیت ضدمیکروبی در سطح داربست می‌تواند در برخی کاربردها مفید باشد. با وجود این مزیت استفاده از نانوذرات نقره در مهندسی بافت عصبی نیازمند توجه ویژه به مسئله سمیت است نانوذرات نقره در غلظت‌های بالا یا در شرایط خاص می‌توانند بر سلول‌های سالم نیز اثر منفی داشته باشند بنابراین طراحی غلظت مناسب کنترل رهایش یون‌های نقره و بررسی دقیق زیست سازگاری اهمیت زیادی دارد. به همین دلیل در مطالعات مربوط به نانوذرات نقره معمولاً تلاش می‌شود میان خاصیت ضدمیکروبی و ایمنی سلولی تعادل مناسبی ایجاد شود این مسئله به ویژه در بافت عصبی اهمیت بیشتری دارد زیرا سلول‌های عصبی نسبت به تغییرات محیطی و استرس‌های سلولی حساس هستند(۸).**نانوذرات سیلیکا:** نانوذرات سیلیکا به دلیل قابلیت اصلاح سطح ساختار متخلخل و امکان بارگذاری مولکول‌های مختلف در حوزه دارورسانی و مهندسی بافت مورد مطالعه قرار گرفته‌اند ساختارهای سیلیکایی متخلخل می‌توانند فضای مناسبی برای قرار گرفتن مولکول‌های درمانی ایجاد کنند و در نتیجه امکان طراحی سامانه‌های رهایش کنترل شده را فراهم آورند. قابلیت اصلاح شیمیایی سطح نانوذرات سیلیکا نیز امکان اتصال گروه‌های عاملی و مولکول‌های زیستی مختلف را فراهم می‌کند این ویژگی می‌تواند برای افزایش برهمکنش میان نانوذرات و سلول‌ها یا اتصال عوامل هدفمند کننده مورد استفاده قرار گیرد. در مهندسی بافت عصبی می‌توان نانوذرات سیلیکا را در ترکیب با پلیمرها و هیدروژل‌ها به کار برد و از این طریق خواص فیزیکی و دارورسانی داربست را اصلاح کرد با این حال ارزیابی دقیق زیست تخریب پذیری و پاسخ سلولی این مواد برای کاربردهای درون تنی ضروری است. **نانوذرات پلیمری:** نانوذرات پلیمری یکی از گروه‌های مهم نانومواد در سامانه‌های دارورسانی هستند این نانوذرات معمولاً از پلیمرهای زیست سازگار و یا زیست تخریب پذیر ساخته می‌شوند و می‌توانند برای انتقال دارو پروتئین فاکتور رشد و سایر مولکول‌های زیستی مورد استفاده قرار گیرند. پلیمرهایی مانند PLGA PLA و PCL در طراحی سامانه‌های نانوساختار مورد مطالعه قرار گرفته‌اند یکی از مزایای مهم این مواد امکان کنترل سرعت تخریب و در نتیجه کنترل مدت زمان رهایش ماده فعال است. در مهندسی بافت عصبی این ویژگی اهمیت

زیادی دارد زیرا آزادسازی سریع عوامل رشد ممکن است اثر کوتاه مدت ایجاد کند در حالی که آزادسازی تدریجی می‌تواند سیگنال‌های زیستی را برای مدت طولانی‌تری در محل آسیب حفظ کند بنابراین نانوذرات پلیمری می‌توانند به عنوان بخشی از یک سامانه دارورسانی کنترل شده در کنار داربست عصبی مورد استفاده قرار گیرند. **نانولوله‌های کربنی:** نانولوله‌های کربنی از جمله نانومواد مورد توجه در طراحی داربست‌های عصبی هستند این مواد علاوه بر ویژگی‌های مکانیکی مناسب دارای رسانایی الکتریکی بالایی هستند و به همین دلیل می‌توانند برای ایجاد محیط‌های رسانا در اطراف سلول‌های عصبی مورد استفاده قرار گیرند. افزودن نانولوله‌های کربنی به داربست‌های پلیمری می‌تواند رسانایی الکتریکی آن‌ها را افزایش دهد و در برخی مطالعات این ویژگی با تغییر رفتار سلول‌های عصبی و افزایش تمایل آن‌ها به رشد و تمایز همراه بوده است با این حال ویژگی‌های سطحی نانولوله‌های کربنی و نحوه پراکنده شدن آن‌ها در داربست می‌تواند بر پاسخ سلولی تأثیر قابل توجهی داشته باشد. یکی از چالش‌های مهم استفاده از نانولوله‌های کربنی احتمال ایجاد پاسخ‌های نامطلوب سلولی در شرایط خاص است به همین دلیل اصلاح سطح و کنترل مقدار نانولوله‌های کربنی در داربست اهمیت زیادی دارد(۹). **گرافن و اکسید گرافن:**گرافن و مشتقات آن مانند اکسید گرافن به دلیل ویژگی‌های الکتریکی مکانیکی و سطحی منحصر به فرد در مهندسی بافت عصبی مورد توجه قرار گرفته‌اند ساختار دوبعدی گرافن و سطح ویژه بالا می‌تواند امکان تعامل گسترده با مولکول‌ها و سلول‌ها را فراهم کند. اکسید گرافن به دلیل وجود گروه‌های عاملی اکسیژن دار قابلیت پراکندگی و اصلاح شیمیایی بیشتری نسبت به گرافن خالص دارد و می‌توان از این ویژگی برای اتصال مولکول‌های زیستی و ترکیب آن با پلیمرها و هیدروژل‌ها استفاده کرد. یکی از کاربردهای مهم گرافن و اکسید گرافن در ساخت داربست‌های رسانای عصبی است افزایش رسانایی داربست می‌تواند شرایط مناسب‌تری برای انتقال سیگنال‌های الکتریکی ایجاد کند و در ترکیب با تحریک الکتریکی خارجی ممکن است بر رشد و تمایز سلول‌های عصبی اثر بگذارد. با وجود پتانسیل بالای این مواد مسئله زیست سازگاری و سمیت همچنان اهمیت زیادی دارد زیرا پاسخ سلولی می‌تواند تحت تأثیر اندازه صفحات گرافنی میزان اکسیداسیون غلظت ماده و روش آماده سازی قرار گیرد بنابراین پیش از استفاده بالینی نیاز به بررسی‌های دقیق در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی وجود دارد(۱۰).

۵. مقایسه کلی نانوذرات مورد استفاده در مهندسی بافت عصبی

به طور کلی هر گروه از نانوذرات می‌تواند یک یا چند ویژگی مورد نیاز در مهندسی بافت عصبی را فراهم کند نانوذرات طلا بیشتر به دلیل قابلیت اصلاح سطح و ویژگی‌های الکتریکی و نوری مورد توجه هستند نانوذرات مغناطیسی امکان دارورسانی هدفمند تصویربرداری و تحریک مغناطیسی را فراهم می‌کنند نانوذرات نقره بیشتر برای ایجاد خاصیت ضدمیکروبی مورد استفاده قرار می‌گیرند نانوذرات سیلیکا برای دارورسانی و اصلاح ویژگی‌های سطحی مناسب هستند و نانوذرات پلیمری به دلیل قابلیت تخریب پذیری و کنترل رهایش مواد فعال اهمیت زیادی دارند. در میان نانومواد کربنی نیز نانولوله‌های کربنی و گرافن به دلیل رسانایی الکتریکی بالا جایگاه ویژه‌ای در طراحی داربست‌های عصبی پیدا کرده‌اند با این حال هیچ یک از این مواد را نمی‌توان بدون در نظر گرفتن شرایط کاربرد به عنوان یک ماده ایده آل معرفی کرد زیرا ویژگی‌هایی مانند سمیت زیستی اندازه ذرات غلظت روش ساخت نحوه اصلاح سطح و مدت زمان حضور ماده در بدن می‌توانند عملکرد نهایی آن را تعیین کنند. بنابراین روند جدید در مهندسی بافت عصبی به سمت طراحی نانوکامپوزیت‌های چندعملکردی حرکت کرده است در این سامانه‌ها ممکن است چند نوع ماده در کنار یکدیگر قرار گیرند تا به صورت همزمان خواص مکانیکی الکتریکی زیستی و دارورسانی مورد نیاز را فراهم کنند چنین رویکردی می‌تواند زمینه را برای توسعه نسل جدید داربست‌های هوشمند و چندمنظوره برای بازسازی سیستم عصبی فراهم کند(11).

۶. نقش نانوذرات در طراحی داربست‌های عصبی

داربست‌های عصبی یکی از اجزای اصلی در مهندسی بافت عصبی هستند و وظیفه اصلی آن‌ها ایجاد یک محیط سه بعدی مناسب برای اتصال مهاجرت تکثیر و عملکرد سلول‌های عصبی است یک داربست ایده آل باید بتواند برخی از ویژگی‌های ساختاری و عملکردی بافت عصبی طبیعی را شبیه سازی کند و در عین حال شرایط مناسبی برای رشد آکسون‌ها و تشکیل ارتباطات عصبی فراهم نماید. استفاده از نانوذرات در ساخت داربست‌های عصبی امکان کنترل ویژگی‌های مختلف داربست را در مقیاس نانو فراهم می‌کند افزودن نانوذرات می‌تواند موجب تغییر خواص مکانیکی سطحی الکتریکی و زیستی داربست شود و همچنین امکان بارگذاری و انتقال عوامل درمانی را فراهم نماید به همین دلیل نانوذرات در سال‌های اخیر به عنوان یکی از اجزای مهم در طراحی داربست‌های پیشرفته عصبی مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از ویژگی‌های مهم نانوذرات افزایش سطح ویژه داربست است افزایش سطح می‌تواند میزان تماس میان سلول و ماده را افزایش دهد و بر اتصال پروتئین‌های خارج سلولی و رفتار سلولی تأثیر بگذارد از طرف دیگر ایجاد ساختارهای نانومقیاس می‌تواند تا حدی ویژگی‌های ماتریکس خارج سلولی طبیعی را تقلید کند و محیط مناسب‌تری برای سلول‌های عصبی ایجاد نماید. یکی دیگر از کاربردهای نانوذرات اصلاح خواص مکانیکی داربست است برخی نانومواد دارای استحکام و مدول مکانیکی بالایی هستند و می‌توانند در صورت توزیع مناسب در ساختار پلیمر باعث افزایش استحکام و پایداری داربست شوند این ویژگی به ویژه در ساخت کانال‌های هدایت عصبی اهمیت دارد (۱۲). زیرا داربست باید در محل آسیب شکل خود را حفظ کند و در عین حال بیش از حد سفت نباشد. خواص الکتریکی نیز یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های مورد نیاز در برخی داربست‌های عصبی است از آنجا که انتقال اطلاعات در سیستم عصبی وابسته به فعالیت الکتریکی نورون‌ها است ایجاد یک محیط رسانا می‌تواند در تنظیم رفتار سلول‌های عصبی نقش داشته باشد نانومواد رسانا مانند نانوذرات طلا نانولوله‌های کربنی گرافن و برخی نانوکامپوزیت‌های رسانا می‌توانند برای افزایش رسانایی داربست مورد استفاده قرار گیرند. افزایش رسانایی داربست می‌تواند امکان انتقال بهتر تحریک الکتریکی در محیط اطراف سلول را فراهم کند و در صورت استفاده همراه با تحریک خارجی ممکن است رشد آکسون‌ها تمایز سلولی و فعالیت نورونی را تحت تأثیر قرار دهد به همین دلیل طراحی داربست‌های رسانا یکی از زمینه‌های مهم در توسعه نانومواد برای مهندسی بافت عصبی محسوب می‌شود. از سوی دیگر نانوذرات می‌توانند ویژگی‌های سطحی داربست را تغییر دهند سطح یک داربست نقش مهمی در اتصال سلول‌ها جذب پروتئین‌ها و برهمکنش سلول با محیط اطراف دارد اصلاح سطح نانوذرات با مولکول‌های زیستی می‌تواند امکان ایجاد سطحی با ویژگی‌های زیستی مطلوب را فراهم کند و اتصال سلول‌های عصبی یا سلول‌های پشتیبان را افزایش دهد. ترکیب نانوذرات با هیدروژل‌ها نیز یکی از رویکردهای مورد توجه در این زمینه است هیدروژل‌ها به دلیل داشتن مقدار زیادی آب و شباهت نسبی به محیط خارج سلولی می‌توانند محیط مناسبی برای سلول‌ها فراهم کنند اما برخی هیدروژل‌ها از نظر خواص مکانیکی و الکتریکی محدودیت دارند افزودن نانوذرات می‌تواند برخی از این محدودیت‌ها را کاهش دهد و یک هیدروژل چندعملکردی ایجاد کند. به طور کلی استفاده از نانوذرات در داربست‌های عصبی می‌تواند چهار ویژگی اصلی را به صورت همزمان تحت تأثیر قرار دهد که شامل ویژگی مکانیکی ویژگی الکتریکی ویژگی سطحی و ویژگی زیستی است ترکیب این ویژگی‌ها می‌تواند امکان طراحی داربست‌هایی را فراهم کند که نسبت به داربست‌های معمولی عملکرد پیچیده‌تر و نزدیک‌تری به نیازهای بافت عصبی داشته باشند(13).

۷. کاربرد نانوذرات در دارورسانی و انتقال فاکتورهای رشد

یکی از مهم‌ترین کاربردهای نانوذرات در مهندسی بافت عصبی استفاده از آن‌ها به عنوان سامانه‌های انتقال دارو و مولکول‌های زیستی است بازسازی بافت عصبی فرآیندی پیچیده است و در بسیاری از موارد نیازمند حضور مداوم یا کنترل شده عوامل مختلفی مانند فاکتورهای رشد داروهای ضد التهاب و سایر مولکول‌های فعال زیستی است. استفاده مستقیم از این عوامل می‌تواند با محدودیت‌هایی همراه باشد بسیاری از پروتئین‌ها و فاکتورهای رشد در محیط بدن ناپایدار هستند و ممکن است به سرعت تجزیه شوند علاوه بر این توزیع سیستمیک آن‌ها ممکن است باعث شود مقدار کافی از ماده فعال به محل آسیب نرسد استفاده از سامانه‌های نانوحامل می‌تواند امکان انتقال مستقیم‌تر و کنترل شده‌تر این عوامل را فراهم کند. نانوذرات پلیمری یکی از مهم‌ترین سامانه‌های مورد استفاده برای این منظور هستند موادی مانند PLGA و PLA می‌توانند برای تولید نانوذراتی با قابلیت بارگذاری مواد فعال مورد استفاده قرار گیرند سرعت تخریب این پلیمرها را می‌توان تا حدودی کنترل کرد و در نتیجه امکان طراحی سامانه‌هایی با الگوی رهایش متفاوت وجود دارد. یکی از مزایای مهم این روش ایجاد رهایش تدریجی ماده فعال است در این حالت به جای آزاد شدن سریع کل دارو یا فاکتور رشد مقدار مشخصی از ماده در طول زمان آزاد می‌شود این ویژگی می‌تواند موجب حفظ سیگنال درمانی در محل آسیب برای مدت طولانی‌تر شود. **انتقال فاکتور رشد عصبی:** فاکتورهای نوروتروفیک نقش مهمی در بقا رشد و تمایز سلول‌های عصبی دارند فاکتور رشد عصبی یا NGF یکی از شناخته شده‌ترین عوامل در این زمینه است و می‌تواند در رشد نورون‌ها و هدایت فرآیندهای مرتبط با بازسازی عصبی نقش داشته باشد. BDNF نیز یکی دیگر از فاکتورهای مهم نوروتروفیک است که در بقای نورون‌ها رشد آکسون‌ها و عملکرد سیناپسی نقش دارد GDNF نیز به عنوان یک عامل مهم در حمایت از نورون‌ها به ویژه در برخی مدل‌های آسیب عصبی مورد مطالعه قرار گرفته است. یکی از مشکلات مهم استفاده از این فاکتورها این است که آزادسازی کنترل نشده آن‌ها می‌تواند باعث کاهش سریع غلظت ماده در محل آسیب شود به همین دلیل ترکیب فاکتورهای رشد با نانوذرات می‌تواند امکان رهایش کنترل شده و موضعی آن‌ها را فراهم کند. در یک سامانه ایده آل نانوحامل باید بتواند فاکتور رشد را در برابر تخریب محافظت کند آن را به محل آسیب منتقل نماید و سپس در یک بازه زمانی مناسب آزاد کند این فرآیند می‌تواند باعث افزایش مدت زمان حضور فاکتور رشد در محیط اطراف سلول و در نتیجه بهبود شرایط لازم برای بازسازی عصبی شود(۱۴). **انتقال داروهای ضد التهاب:** التهاب یکی از عوامل مهم در آسیب ثانویه بافت عصبی است پس از ایجاد آسیب پاسخ التهابی می‌تواند برای پاکسازی بافت آسیب دیده ضروری باشد اما در صورت ادامه یافتن این پاسخ ممکن است باعث ایجاد آسیب بیشتر و اختلال در بازسازی شود. به همین دلیل انتقال موضعی داروهای ضد التهاب با استفاده از نانوذرات می‌تواند یکی از راهبردهای مورد توجه باشد در این روش می‌توان داروی ضد التهاب را در داخل یا روی سطح نانوذرات قرار داد و آن را در محل آسیب آزاد کرد. مزیت احتمالی این روش کاهش نیاز به توزیع گسترده دارو در بدن و افزایش غلظت ماده فعال در محل مورد نظر است البته میزان دارو سرعت آزادسازی و مدت زمان درمان باید به دقت کنترل شود زیرا سرکوب بیش از حد پاسخ ایمنی نیز ممکن است فرآیند طبیعی ترمیم را مختل کند. **انتقال همزمان چند عامل درمانی:** یکی از ویژگی‌های مهم نانوسامانه‌ها امکان طراحی سیستم‌های چندمنظوره است در بازسازی عصبی معمولاً یک عامل به تنهایی نمی‌تواند تمام مشکلات موجود را برطرف کند و ممکن است به صورت همزمان به فاکتور رشد کنترل التهاب و تحریک سلولی نیاز باشد. در این شرایط می‌توان نانوحامل‌هایی طراحی کرد که چند ماده فعال را به صورت همزمان یا در زمان‌های متفاوت آزاد کنند برای مثال یک سامانه می‌تواند ابتدا یک عامل ضد التهاب را آزاد کند و سپس با تأخیر فاکتور رشد را در محل آسیب آزاد نماید. چنین سامانه‌هایی می‌توانند به ایجاد یک محیط درمانی پویا کمک کنند که در مراحل مختلف بازسازی پاسخ مناسب‌تری ایجاد می‌کند با این حال طراحی چنین سیستم‌هایی پیچیده است و کنترل دقیق مقدار زمان و محل آزادسازی هر عامل نیازمند مطالعات گسترده است. **ترکیب دارورسانی با داربست:** یکی از پیشرفته‌ترین رویکردها

ترکیب نانوذرات داورسان با یک داربست سه بعدی است در این روش داربست نقش حمایت فیزیکی را بر عهده دارد و نانوذرات موجود در آن وظیفه انتقال و آزادسازی عوامل درمانی را انجام می‌دهند. این ساختار می‌تواند یک محیط موضعی و کنترل شده در محل آسیب ایجاد کند و به طور همزمان امکان حمایت فیزیکی از سلول‌ها هدایت رشد آکسون و انتقال عوامل درمانی را فراهم نماید. ترکیب نانوذرات با داربست همچنین می‌تواند امکان ایجاد سامانه‌های چندعملکردی را فراهم کند برای مثال یک داربست می‌تواند حاوی نانوذرات رسانا برای بهبود خواص الکتریکی و نانوذرات پلیمری برای انتقال فاکتور رشد باشد در چنین ساختاری ویژگی‌های مختلف یکدیگر را تکمیل می‌کنند و یک سیستم جامع‌تر برای مهندسی بافت عصبی ایجاد می‌شود. در مجموع استفاده از نانوذرات در داورسانی می‌تواند یکی از مهم‌ترین مزایای نانوفناوری در مهندسی بافت عصبی باشد زیرا این سامانه‌ها امکان کنترل بهتر محل زمان و میزان آزادسازی عوامل درمانی را فراهم می‌کنند و می‌توانند در کنار داربست‌های زیستی برای ایجاد یک محیط مناسب‌تر جهت بازسازی عصبی مورد استفاده قرار گیرند(۱۵).

۸. نانوذرات رسانا و تحریک الکتریکی در مهندسی بافت عصبی

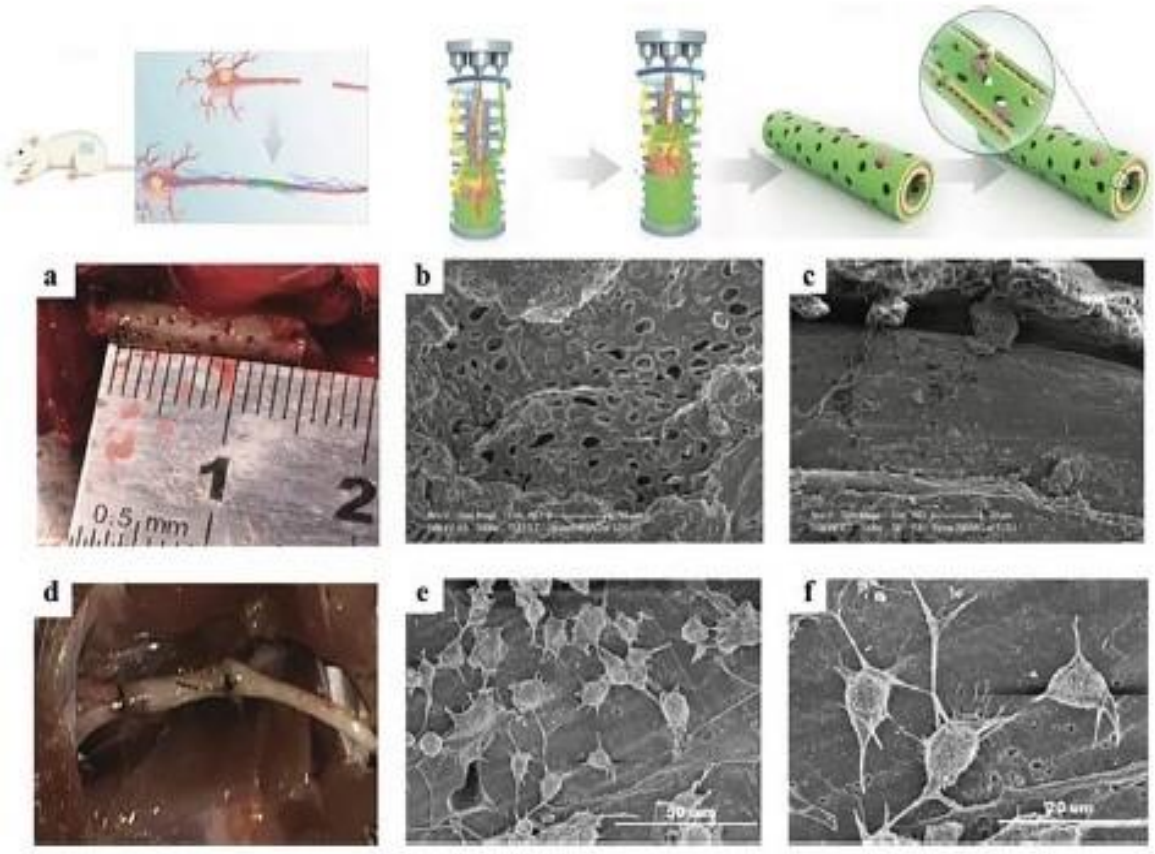
سیستم عصبی از طریق انتقال پیام‌های الکتریکی و شیمیایی میان سلول‌های عصبی فعالیت می‌کند به همین دلیل ویژگی‌های الکتریکی محیط اطراف نورون‌ها می‌تواند بر فعالیت سلولی رشد آکسون‌ها تمایز سلولی و تشکیل ارتباطات عصبی تأثیرگذار باشد یکی از رویکردهای مورد توجه در مهندسی بافت عصبی ایجاد داربست‌هایی با قابلیت هدایت الکتریکی است که بتوانند بخشی از ویژگی‌های الکتریکی محیط طبیعی بافت عصبی را شبیه سازی کنند. بسیاری از پلیمرهای مورد استفاده در ساخت داربست‌های عصبی رسانایی الکتریکی پایینی دارند و به همین دلیل به تنهایی نمی‌توانند محیط الکتریکی مناسبی برای برخی کاربردهای عصبی ایجاد کنند افزودن نانومواد رسانا می‌تواند یکی از راهکارهای افزایش رسانایی این داربست‌ها باشد نانوذرات طلا نانولوله‌های کربنی گرافن و برخی نانوکامپوزیت‌های رسانا از جمله موادی هستند که برای این هدف مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. افزودن نانوذرات رسانا به یک داربست می‌تواند مسیرهایی برای انتقال بار الکتریکی در ساختار ایجاد کند و در نتیجه امکان اعمال تحریک الکتریکی به سلول‌های قرار گرفته در داربست را افزایش دهد تحریک الکتریکی کنترل شده می‌تواند در برخی شرایط بر فعالیت نورون‌ها و رفتار سلول‌های پشتیبان اثر بگذارد و به عنوان یک سیگنال فیزیکی در فرآیند بازسازی مورد استفاده قرار گیرد(۱۶). **نانوذرات طلا در داربست‌های رسانا:** نانوذرات طلا به دلیل رسانایی الکتریکی مناسب و قابلیت اصلاح سطح یکی از گزینه‌های مورد توجه برای ساخت داربست‌های رسانای عصبی هستند این نانوذرات می‌توانند درون پلیمر یا هیدروژل توزیع شوند و با ایجاد مسیرهای رسانا ویژگی‌های الکتریکی داربست را تغییر دهند. یکی از مزایای مهم نانوذرات طلا امکان اتصال مولکول‌های زیستی به سطح آن‌ها است بنابراین می‌توان همزمان با ایجاد ویژگی رسانا سطح نانوذرات را با مولکول‌هایی اصلاح کرد که تعامل مطلوب‌تری با سلول‌های عصبی ایجاد کنند این ویژگی باعث شده است که نانوذرات طلا در طراحی داربست‌های چندمنظوره مورد توجه قرار گیرند. **نانولوله‌های کربنی:** نانولوله‌های کربنی دارای رسانایی الکتریکی بالا و ویژگی‌های مکانیکی قابل توجه هستند و می‌توانند در ترکیب با پلیمرها برای ایجاد داربست‌های رسانا مورد استفاده قرار گیرند ساختار طولانی و نانومقیاس این مواد می‌تواند امکان ایجاد شبکه‌های رسانا در داخل داربست را فراهم کند. در برخی مطالعات استفاده از نانولوله‌های کربنی در داربست‌های عصبی با تغییر در چسبندگی سلولی رشد نوریت‌ها و تمایز سلول‌های عصبی همراه بوده است با این حال پاسخ سلولی به نانولوله‌های کربنی به عواملی مانند غلظت طول نانولوله میزان پراکندگی و روش اصلاح سطح بستگی دارد. یکی از مشکلات استفاده از نانولوله‌های کربنی تمایل آن‌ها به تجمع در محیط‌های آبی و برخی ماتریس‌های پلیمری است تجمع ذرات می‌تواند باعث ایجاد ناهمگونی در

داربست شود و بر خواص مکانیکی و زیستی آن تأثیر بگذارد بنابراین روش پراکنده سازی و اصلاح سطح این مواد اهمیت زیادی دارد. **گرافن و اکسید گرافن:** گرافن و مشتقات آن به دلیل ساختار دوبعدی و ویژگی‌های الکتریکی و مکانیکی منحصر به فرد از مهم‌ترین نانومواد مورد بررسی در مهندسی بافت عصبی هستند سطح ویژه بالای این مواد امکان برهمکنش گسترده با پروتئین‌ها و سلول‌ها را فراهم می‌کند. اکسید گرافن در مقایسه با گرافن خالص دارای گروه‌های عاملی بیشتری در سطح خود است و به همین دلیل می‌تواند راحت‌تر با پلیمرها و مولکول‌های زیستی ترکیب شود این ویژگی امکان طراحی کامپوزیت‌هایی را فراهم می‌کند که هم ویژگی‌های مکانیکی مناسبی داشته باشند و هم قابلیت انتقال سیگنال‌های الکتریکی را بهبود دهند. استفاده از گرافن و اکسید گرافن در داربست‌های عصبی می‌تواند محیطی با ویژگی‌های الکتریکی مناسب ایجاد کند و در ترکیب با تحریک الکتریکی خارجی امکان کنترل بهتر پاسخ سلول‌های عصبی را فراهم نماید(۱۷).

۹. کاربرد نانوذرات در بازسازی اعصاب محیطی

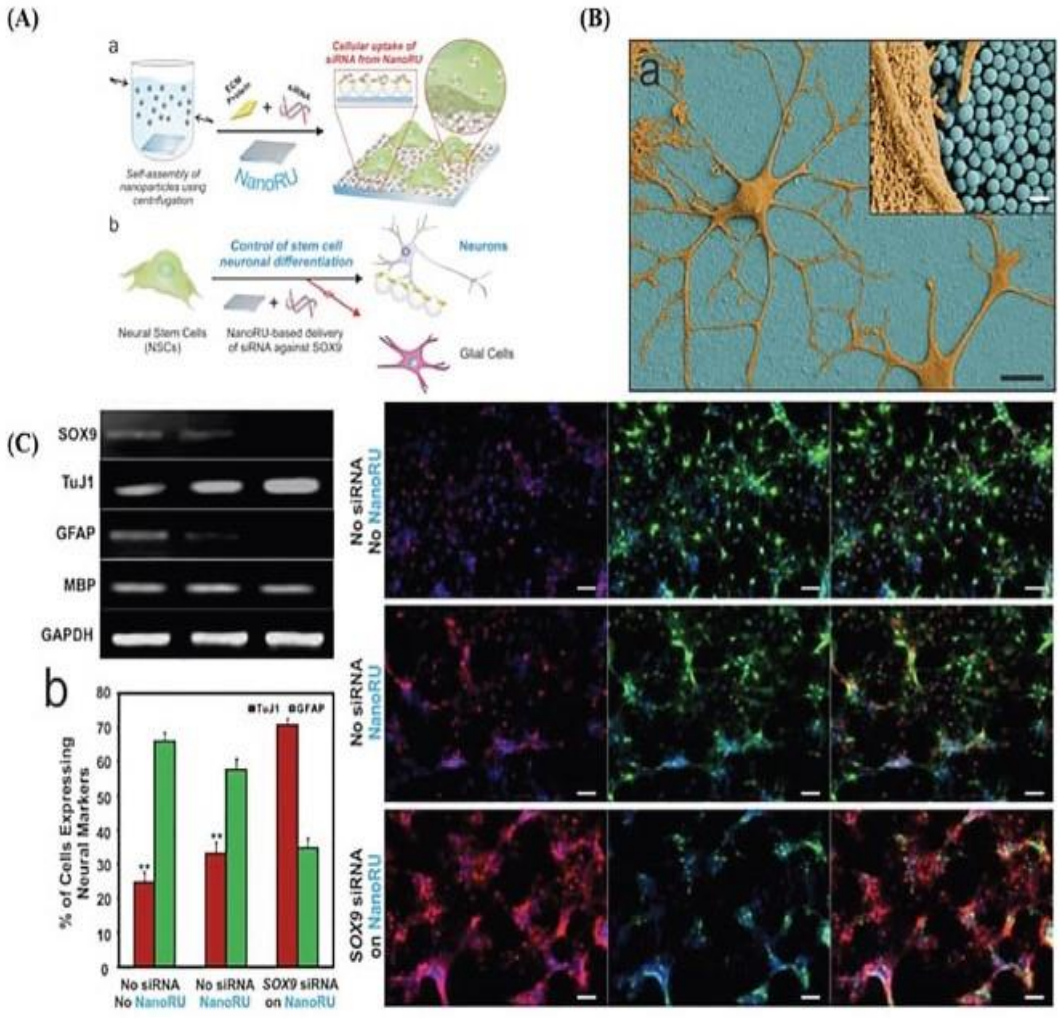
آسیب اعصاب محیطی یکی از مهم‌ترین زمینه‌های کاربرد مهندسی بافت عصبی است اگرچه اعصاب محیطی نسبت به سیستم عصبی مرکزی توانایی بیشتری برای بازسازی دارند اما در آسیب‌های شدید بازسازی طبیعی ممکن است برای بازگرداندن عملکرد کامل کافی نباشد. یکی از روش‌های مورد استفاده برای درمان آسیب‌های عصبی ایجاد کانال هدایت عصبی است این کانال‌ها می‌توانند به عنوان پلی میان دو انتهای عصب آسیب دیده عمل کنند و مسیر مناسبی برای رشد مجدد آکسون‌ها ایجاد نمایند. استفاده از نانوذرات در کانال‌های هدایت عصبی می‌تواند ویژگی‌های این ساختارها را بهبود دهد برای مثال افزودن نانومواد رسانا می‌تواند خواص الکتریکی کانال را تغییر دهد و افزودن نانوذرات داروررسان می‌تواند امکان انتقال موضعی عوامل رشد را فراهم کند. در یک کانال هدایت عصبی نانومهندسی شده می‌توان چند عملکرد را همزمان ایجاد کرد برای مثال یک پلیمر زیست تخریب پذیر می‌تواند به عنوان ساختار اصلی کانال استفاده شود و نانوذرات رسانا درون آن قرار گیرند سپس نانوذرات دیگری حاوی فاکتور رشد در ساختار قرار داده شوند در چنین شرایطی کانال علاوه بر هدایت فیزیکی آکسون‌ها می‌تواند سیگنال‌های شیمیایی و الکتریکی لازم برای بازسازی را نیز فراهم کند. **نقش نانوذرات در رشد آکسون:** رشد آکسون یکی از مراحل کلیدی در بازسازی عصب محیطی است آکسون باید از محل آسیب عبور کرده و به سمت بافت هدف حرکت کند در این فرآیند جهت گیری ساختار داربست و وجود سیگنال‌های مناسب اهمیت زیادی دارد. ساختارهای نانوفیبری و نانوساختار می‌توانند ویژگی‌های سطحی مناسبی برای هدایت رشد آکسون ایجاد کنند هنگامی که نانوذرات در چنین ساختارهایی قرار می‌گیرند می‌توانند ویژگی‌های سطحی الکتریکی و شیمیایی داربست را تغییر دهند و محیط مناسب‌تری برای تعامل سلول با داربست ایجاد کنند(۱۸). **نانوذرات و سلول‌های شوان:** سلول‌های شوان یکی از مهم‌ترین سلول‌های پشتیبان در بازسازی اعصاب محیطی هستند این سلول‌ها می‌توانند در محل آسیب فعال شوند و در هدایت رشد آکسون‌ها نقش داشته باشند. نانوذرات می‌توانند از طریق تغییر ویژگی‌های سطح داربست یا انتقال عوامل رشد بر رفتار سلول‌های شوان تأثیر بگذارند ایجاد محیطی که چسبندگی و مهاجرت سلول‌های شوان را تسهیل کند می‌تواند به شکل گیری شرایط مناسب برای بازسازی عصب کمک نماید. از طرف دیگر استفاده از نانوذرات داروررسان می‌تواند امکان انتقال موضعی عوامل مورد نیاز برای فعالیت سلول‌های شوان را فراهم کند بنابراین ترکیب سلول‌های شوان با داربست‌های نانومهندسی شده یکی از رویکردهای امیدوارکننده در بازسازی اعصاب محیطی محسوب می‌شود.

در یک مطالعه، پژوهشگران یک کانال عصبی نانوکامپوزیتی متشکل از پلی‌دوپامین(PDA) ، طلا و پلی‌کاپرولاکتون (PCL) را به‌منظور کمک به بازسازی عصب طراحی و تهیه کردند. ابتدا، غشای Gold/PCL با اسپری کردن سوسپانسیون طلا و PCLروی یک قالب و با استفاده از چاپگر سه‌بعدی ساخته شد. سپس، لایه‌ای از پلی‌دوپامین روی سطح Gold/PCL ایجاد شد و با استفاده از میکروسوزن‌ها، منافذی در ساختار ایجاد کردند. در ادامه، کانال عصبی ساخته‌شده برای ترمیم یک نقص ۱۵ میلی‌متری در عصب سیاتیک موش صحرایی نژاد Sprague–Dawley مورد استفاده قرار گرفت. این کانال در محل آسیب‌دیده قرار داده شد تا به‌عنوان مسیری برای اتصال دو انتهای عصب و هدایت بازسازی آن عمل کند. پس از گذشت ۱۸ هفته، روند بازسازی عصب سیاتیک بررسی شد. همچنین، تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی (SEM) ساختار نانوکامپوزیتی چندلایه PDA-Gold/PCL و مورفولوژی سلول‌های شوان رشدیافته روی این داربست را نشان دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که داربست PDA-Gold/PCL می‌تواند محیط مناسبی برای حمایت از سلول‌های شوان و تسهیل فرایند بازسازی و تمایز عصبی فراهم کند. **(شکل ۱)(۱۹)**.



شکل ۱. ساخت و کاربرد کانال عصبی نانوکامپوزیتی PDA-Gold/PCL و تأثیر آن بر بازسازی عصب سیاتیک در مدل حیوانی (Qian et al., 2018).

در یک مطالعه، پژوهشگران به بررسی تمایز سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) روی داربست NanoRU پرداختند. در این پژوهش، ماتریکس خارج‌سلولی با استفاده از نانوذرات سیلیکا پوشش داده شد و سپس از این داربست برای بررسی تمایز سلول‌های بنیادی عصبی استفاده کردند. همچنین، سطح داربست NanoRU با siRNA اختصاصی علیه SOX9 پوشش داده شد تا نقش این عامل در فرایند تمایز سلول‌های بنیادی عصبی بررسی شود. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) حضور سلول‌های بنیادی عصبی را روی داربست پوشش‌داده‌شده با نانوذرات سیلیکا نشان دادند. در ادامه، تمایز سلول‌های بنیادی عصبی روی داربست NanoRU مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که اصلاح سطح داربست با نانوذرات سیلیکا و استفاده از siRNA علیه SOX9 می‌تواند در تنظیم و بررسی فرایند تمایز سلول‌های بنیادی عصبی مؤثر باشد.(Solanki et al., 2013) **(شکل ۲) (۱۹).**



شکل ۲. بررسی تمایز سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) روی داربست NanoRU اصلاح‌شده با نانوذرات سیلیکا و siRNA علیه SOX9. (A) شماتیک پوشش‌دهی ماتریکس خارج‌سلولی با نانوذرات سیلیکا و کاربرد آن در بررسی تمایزNSCs ؛ (B)

تصویر SEM از NSCs روی داربست پوشش‌داده‌شده با نانوذرات سیلیکا؛ (C) تمایز NSCs روی داربست (Solanki et al., 2013).

۱۰. کاربرد نانوذرات در ترمیم سیستم عصبی مرکزی

ترمیم سیستم عصبی مرکزی یکی از پیچیده‌ترین چالش‌های مهندسی بافت عصبی است آسیب به مغز یا نخاع معمولاً با مجموعه‌ای از فرآیندهای التهابی و سلولی همراه است که می‌توانند بازسازی آکسون‌ها را محدود کنند.در آسیب نخاعی تشکیل اسکار گلیال التهاب استرس اکسیداتیو و وجود عوامل مهار کننده رشد آکسون از مهم‌ترین موانع بازسازی هستند بنابراین یک سامانه درمانی موفق باید بتواند علاوه بر ایجاد حمایت فیزیکی بر محیط زیستی اطراف محل آسیب نیز تأثیر بگذارد. نانوذرات می‌توانند در این زمینه به عنوان حامل عوامل ضد التهاب فاکتورهای رشد و سایر ترکیبات درمانی مورد استفاده قرار گیرند استفاده از نانوحامل‌ها می‌تواند امکان انتقال موضعی ماده فعال و کنترل سرعت آزادسازی آن را فراهم کند. **نانوذرات در آسیب نخاعی:** آسیب نخاعی معمولاً با آسیب اولیه و مجموعه‌ای از فرآیندهای ثانویه همراه است آسیب اولیه در لحظه وقوع آسیب ایجاد می‌شود اما پس از آن التهاب استرس اکسیداتیو اختلال عروقی و مرگ سلولی می‌توانند موجب گسترش آسیب شوند. در این شرایط نانوذرات می‌توانند برای انتقال عوامل درمانی به محل آسیب مورد استفاده قرار گیرند برای مثال یک نانوحامل می‌تواند داروی ضد التهاب را به صورت کنترل شده آزاد کند و یا برای انتقال فاکتور رشد مورد استفاده قرار گیرد. همچنین ترکیب نانوذرات با هیدروژل‌ها می‌تواند امکان ایجاد یک محیط سه بعدی در محل آسیب را فراهم کند هیدروژل می‌تواند نقش داربست را داشته باشد و نانوذرات موجود در آن می‌توانند وظیفه انتقال عوامل درمانی را بر عهده بگیرند. **عبور از سد خونی مغزی:** یکی از چالش‌های مهم در درمان بیماری‌ها و آسیب‌های مغزی انتقال مواد درمانی به بافت مغز است سد خونی مغزی یا Blood Brain Barrier از ورود بسیاری از مولکول‌ها و داروها به بافت عصبی جلوگیری می‌کند. برخی نانوذرات به دلیل قابلیت اصلاح سطح و اندازه کوچک می‌توانند به عنوان سامانه‌های انتقال دارو برای غلبه نسبی بر محدودیت‌های موجود در انتقال مواد به سیستم عصبی مرکزی مورد بررسی قرار گیرند. در این روش می‌توان سطح نانوذرات را با لیگاندها یا مولکول‌هایی اصلاح کرد که تعامل آن‌ها با سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی را تغییر دهد هدف از این رویکرد افزایش انتقال انتخابی عوامل درمانی به بافت عصبی است. البته عبور از سد خونی مغزی به تنهایی به معنی موفقیت درمانی نیست و لازم است میزان تجمع نانوذرات در مغز سمیت آن‌ها و نحوه حذف یا متابولیسم آن‌ها نیز به دقت بررسی شود. در مجموع نانوذرات می‌توانند در ترمیم سیستم عصبی مرکزی از چند مسیر مختلف مورد استفاده قرار گیرند این مسیرها شامل دارورسانی هدفمند کنترل التهاب انتقال فاکتورهای رشد اصلاح محیط محل آسیب و ایجاد داربست‌های نانوساختار هستند ترکیب این عملکردها می‌تواند زمینه را برای توسعه روش‌های چندمنظوره در درمان آسیب‌های عصبی فراهم کند(۲۰).

۱۱. کاربرد نانوذرات در تصویربرداری و پایش بازسازی عصبی

یکی از مشکلات مهم در مهندسی بافت عصبی، ارزیابی دقیق روند بازسازی پس از استفاده از داربست‌ها و سامانه‌های نانومهندسی شده است بررسی موقعیت سلول‌ها میزان بقای آن‌ها تشکیل بافت جدید رشد آکسون‌ها و تغییرات ایجاد شده در محل آسیب می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره عملکرد سامانه درمانی فراهم کند در این زمینه برخی نانوذرات به دلیل ویژگی‌های نوری مغناطیسی و شیمیایی خود می‌توانند علاوه بر نقش درمانی به عنوان ابزارهای تصویربرداری و پایش مورد

استفاده قرار گیرند. نانوذرات مغناطیسی به ویژه نانوذرات اکسید آهن یکی از مهم‌ترین گروه‌های مورد بررسی برای تصویربرداری زیستی هستند این ذرات می‌توانند بر سیگنال تصویربرداری تشدید مغناطیسی اثر بگذارند و در برخی شرایط برای ردیابی سلول‌ها مورد استفاده قرار گیرند این ویژگی می‌تواند امکان بررسی محل قرارگیری سلول‌های منتقل شده و تغییرات آن‌ها را در طول زمان فراهم کند. استفاده از نانوذرات برای ردیابی سلولی اهمیت زیادی دارد زیرا در بسیاری از روش‌های مهندسی بافت سلول‌های بنیادی یا سلول‌های پشتیبان به محل آسیب منتقل می‌شوند و مشخص کردن سرنوشت این سلول‌ها یکی از مراحل مهم ارزیابی درمان است نانوذرات می‌توانند به عنوان نشانگر مورد استفاده قرار گیرند و امکان مشاهده سلول‌های برچسب گذاری شده را در مطالعات تصویربرداری فراهم کنند. علاوه بر تصویربرداری مغناطیسی برخی نانومواد دارای ویژگی‌های نوری خاصی هستند و می‌توانند برای تصویربرداری فلورسانس یا سایر روش‌های تصویربرداری مورد بررسی قرار گیرند این ویژگی‌ها امکان ایجاد سامانه‌هایی را فراهم می‌کنند که همزمان قابلیت درمان و تصویربرداری داشته باشند چنین سامانه‌هایی گاهی به عنوان سامانه‌های theranostic شناخته می‌شوند زیرا تشخیص و درمان را در یک پلتفرم ترکیب می‌کنند. استفاده از نانوذرات در پایش بازسازی عصبی می‌تواند به پژوهشگران کمک کند تا تغییرات ایجاد شده پس از درمان را با دقت بیشتری بررسی کنند با این حال انتخاب ماده تصویربرداری مناسب باید بر اساس زیست سازگاری پایداری و احتمال تجمع طولانی مدت در بدن انجام شود. **زیست سازگاری و سمیت نانوذرات:** با وجود مزایای فراوان نانوذرات استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت عصبی نیازمند بررسی دقیق زیست سازگاری و سمیت است اندازه بسیار کوچک نانوذرات موجب می‌شود که این مواد بتوانند با سلول‌ها پروتئین‌ها و ساختارهای زیستی در سطحی متفاوت از مواد معمولی برهمکنش داشته باشند همین ویژگی اگرچه می‌تواند مزیت درمانی ایجاد کند اما ممکن است باعث ایجاد پاسخ‌های ناخواسته نیز شود. یکی از عوامل مهم در سمیت نانوذرات اندازه آن‌ها است کاهش اندازه ذرات معمولاً باعث افزایش سطح ویژه می‌شود و می‌تواند میزان تعامل ذره با غشای سلولی و مولکول‌های زیستی را تغییر دهد بنابراین نمی‌توان سمیت یک ماده را تنها بر اساس ترکیب شیمیایی آن پیش بینی کرد و ویژگی‌های فیزیکی نیز باید در نظر گرفته شوند. شکل نانوذرات نیز می‌تواند بر نحوه تعامل آن‌ها با سلول‌ها تأثیر بگذارد ذرات کروی میله‌ای صفحه‌ای و ساختارهای پیچیده ممکن است رفتارهای متفاوتی در محیط زیستی نشان دهند همچنین بار سطحی نانوذرات می‌تواند بر جذب آن‌ها به غشای سلولی و ورود آن‌ها به سلول تأثیرگذار باشد. غلظت نیز یکی از عوامل تعیین کننده در پاسخ سلولی است ماده‌ای که در غلظت پایین زیست سازگاری مناسبی دارد ممکن است در غلظت بالاتر باعث آسیب سلولی شود به همین دلیل تعیین محدوده غلظت مناسب برای هر نانوذره و هر کاربرد ضروری است. یکی دیگر از نگرانی‌های مهم ایجاد استرس اکسیداتیو است برخی نانوذرات می‌توانند موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن شوند افزایش بیش از حد این ترکیبات می‌تواند به پروتئین‌ها لیپیدها و DNA آسیب وارد کند و در نهایت باعث کاهش بقای سلول شود این مسئله در بافت عصبی اهمیت بیشتری دارد زیرا سلول‌های عصبی نسبت به تغییرات اکسیداتیو حساس هستند. پاسخ التهابی نیز باید مورد توجه قرار گیرد ورود یک ماده خارجی به بدن می‌تواند موجب فعال شدن سلول‌های ایمنی شود اگر پاسخ التهابی بیش از حد یا طولانی مدت باشد ممکن است فرآیند بازسازی بافت را مختل کند بنابراین طراحی نانوذرات باید به گونه‌ای باشد که در کنار عملکرد درمانی پاسخ التهابی نامطلوب را به حداقل برساند. ویژگی سطحی نانوذرات نیز در تعیین زیست سازگاری آن‌ها نقش مهمی دارد اصلاح سطح با پلیمرها مولکول‌های زیستی یا سایر پوشش‌ها می‌تواند تعامل نانوذره با محیط زیستی را تغییر دهد و در برخی موارد باعث کاهش سمیت و افزایش پایداری شود. به طور کلی ارزیابی زیست سازگاری نانوذرات باید شامل مطالعات سلولی و حیوانی باشد و تنها بررسی کوتاه مدت بقای سلول‌ها برای تعیین ایمنی کافی نیست لازم است اثرات طولانی مدت توزیع زیستی تجمع احتمالی و مسیر دفع نانوذرات نیز مورد بررسی قرار گیرد(۲۱).

۱۲. چالش‌های استفاده از نانوذرات در مهندسی بافت عصبی

با وجود نتایج امیدوار کننده مطالعات آزمایشگاهی هنوز چالش‌های متعددی برای استفاده گسترده از نانوذرات در درمان آسیب‌های عصبی وجود دارد یکی از مهم‌ترین چالش‌ها تفاوت میان نتایج مطالعات آزمایشگاهی و شرایط واقعی بدن است یک سامانه ممکن است در محیط کشت سلولی عملکرد بسیار مناسبی داشته باشد اما پس از قرار گرفتن در بدن تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند پروتئین‌های خون سیستم ایمنی جریان مایعات و فرآیندهای متابولیکی رفتار متفاوتی نشان دهد. یکی دیگر از چالش‌ها کنترل دقیق ویژگی‌های نانوذرات است اندازه شکل بار سطحی ترکیب شیمیایی و میزان تجمع ذرات می‌توانند بر عملکرد و ایمنی آن‌ها تأثیر بگذارند بنابراین تولید نانوذرات با ویژگی‌های کاملاً کنترل شده و قابل تکرار اهمیت زیادی دارد. تجمع نانوذرات نیز یکی از مشکلات مهم است برخی نانوذرات ممکن است در محیط زیستی تمایل به تجمع داشته باشند این مسئله می‌تواند ویژگی‌های فیزیکی آن‌ها را تغییر دهد و موجب کاهش عملکرد مورد انتظار شود به همین دلیل روش تولید و اصلاح سطح باید به گونه‌ای انتخاب شود که پایداری نانوذرات حفظ شود. چالش دیگر مربوط به تخریب و حذف نانوذرات از بدن است در صورتی که یک نانوذره برای مدت طولانی در بافت باقی بماند ممکن است اثرات نامطلوبی ایجاد کند بنابراین شناخت مسیرهای توزیع متابولیسم و دفع این مواد برای ارزیابی ایمنی ضروری است. از نظر تولید نیز انتقال نانوذرات از مقیاس آزمایشگاهی به مقیاس صنعتی دشوار است یک روش تولید ممکن است در آزمایشگاه عملکرد مناسبی داشته باشد اما تولید مقدار زیاد از ماده با همان اندازه و ویژگی‌های سطحی می‌تواند پیچیده باشد. مسائل مربوط به استانداردسازی و مقررات پزشکی نیز اهمیت زیادی دارند نانوذرات مورد استفاده در محصولات پزشکی باید از نظر کیفیت خلوص پایداری زیستی و ایمنی تحت ارزیابی‌های دقیق قرار گیرند این فرآیند می‌تواند زمان و هزینه توسعه محصولات نانومهندسی شده را افزایش دهد. یکی دیگر از چالش‌های مهم نبود مطالعات بالینی کافی برای بسیاری از سامانه‌های نانومهندسی شده است اگرچه تعداد زیادی از مطالعات در شرایط آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی نتایج امیدوار کننده‌ای نشان داده‌اند(۲۲). اما برای اثبات اثربخشی و ایمنی در انسان به مطالعات بالینی کنترل شده و بلند مدت نیاز است. آینده مهندسی بافت عصبی به سمت طراحی سامانه‌هایی حرکت می‌کند که بتوانند چندین عملکرد زیستی و فیزیکی را به صورت همزمان کنترل کنند نانوذرات به دلیل قابلیت اصلاح سطح و امکان ترکیب با مواد مختلف می‌توانند نقش مهمی در توسعه چنین سامانه‌هایی داشته باشند. یکی از زمینه‌های مهم آینده توسعه نانوذرات هوشمند است. این نانوذرات می‌توانند به محرک‌های خاص محیطی پاسخ دهند و ماده درمانی را تنها در شرایط مشخص آزاد کنند برای مثال می‌توان سامانه‌هایی طراحی کرد که نسبت به تغییرات pH دما میدان مغناطیسی نور یا تحریک الکتریکی پاسخ دهند. توسعه سامانه‌های پاسخگو به میدان مغناطیسی نیز می‌تواند امکان کنترل از راه دور دارورسانی را فراهم کند در این روش می‌توان از نانوذرات مغناطیسی برای انتقال دارو و سپس آزادسازی کنترل شده آن در محل مورد نظر استفاده کرد چنین سامانه‌هایی می‌توانند در آینده برای درمان موضعی آسیب‌های عصبی مورد بررسی قرار گیرند. ترکیب نانوفناوری با زیست چاپ سه بعدی نیز یکی دیگر از زمینه‌های مهم آینده است زیست چاپ سه بعدی امکان ایجاد ساختارهایی با هندسه و معماری مشخص را فراهم می‌کند و افزودن نانوذرات می‌تواند ویژگی‌های الکتریکی مکانیکی و دارورسانی این ساختارها را افزایش دهد. یکی دیگر از مسیرهای آینده استفاده از ترکیب سلول‌های بنیادی نانوذرات و داربست‌های هوشمند است در چنین رویکردی سلول‌های بنیادی در یک محیط سه بعدی قرار می‌گیرند و نانوذرات می‌توانند سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی لازم برای کنترل رفتار سلولی را فراهم کنند. همچنین توسعه سامانه‌های theranostic می‌تواند امکان تشخیص و درمان همزمان را فراهم کند در این سامانه‌ها یک نانوذره یا نانوکامپوزیت می‌تواند هم عامل درمانی را منتقل کند و هم امکان تصویربرداری یا پایش پاسخ درمانی را فراهم نماید. در نهایت استفاده از هوش مصنوعی و روش‌های محاسباتی در طراحی نانومواد می‌تواند به پیش بینی رفتار نانوذرات و

انتخاب ترکیب مناسب برای هر کاربرد کمک کند ترکیب طراحی محاسباتی ساخت نانومواد و آزمایش‌های زیستی می‌تواند روند توسعه داربست‌های عصبی نسل آینده را سریع‌تر و دقیق‌تر کند(۲۳).

۱۳.بحث

بررسی مطالعات انجام شده در زمینه کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت عصبی نشان می‌دهد که نانوفناوری می‌تواند چندین محدودیت موجود در روش‌های متداول بازسازی عصبی را به صورت همزمان هدف قرار دهد مهم‌ترین ویژگی این رویکرد امکان طراحی موادی است که علاوه بر ایجاد حمایت فیزیکی از بافت بتوانند سیگنال‌های شیمیایی و فیزیکی مورد نیاز برای بازسازی را نیز فراهم کنند. در داربست‌های معمولی معمولاً تنها نقش ساختاری مورد توجه قرار می‌گیرد و داربست به عنوان بستری برای قرارگیری سلول‌ها عمل می‌کند اما در داربست‌های نانومهندسی شده می‌توان ویژگی‌های مختلفی مانند رسانایی الکتریکی قابلیت انتقال دارو خواص مکانیکی و ویژگی‌های سطحی را به صورت همزمان تنظیم کرد این موضوع اهمیت زیادی دارد زیرا بازسازی بافت عصبی یک فرآیند چندمرحله‌ای است و تنها یک عامل نمی‌تواند تمام نیازهای این فرآیند را برطرف کند. یکی از مهم‌ترین مزایای نانوذرات قابلیت ایجاد ارتباط میان خواص فیزیکی داربست و پاسخ زیستی سلول است به عنوان مثال افزایش رسانایی یک داربست با استفاده از نانومواد رسانا می‌تواند امکان انتقال تحریک الکتریکی را فراهم کند و در نتیجه یک محرک فیزیکی در اختیار سلول‌های عصبی قرار دهد از طرف دیگر استفاده از نانوذرات دارورسان می‌تواند همزمان یک محرک شیمیایی ایجاد کند بنابراین ترکیب سیگنال‌های الکتریکی و شیمیایی می‌تواند نسبت به استفاده از هر یک از این عوامل به تنهایی رویکرد کامل‌تری ایجاد کند(۲۴). یکی دیگر از نکات مهم استفاده از نانوذرات امکان کنترل بهتر رهایش عوامل درمانی است در روش‌های متداول ممکن است فاکتور رشد پس از انتقال به محل آسیب به سرعت تخریب شود یا از محل مورد نظر خارج شود نانوحامل‌ها می‌توانند با محافظت از مولکول فعال و کنترل سرعت آزادسازی آن مدت زمان حضور عامل درمانی را افزایش دهند این ویژگی به ویژه برای عواملی مانند NGF و BDNF اهمیت دارد. با وجود این مزایا باید توجه داشت که افزایش پیچیدگی یک سامانه درمانی الزاماً به معنی افزایش اثربخشی آن نیست هرچه تعداد اجزای یک داربست افزایش یابد کنترل ساختار خواص فیزیکی و ایمنی آن نیز دشوارتر می‌شود بنابراین طراحی یک سیستم چندمنظوره باید بر اساس یک هدف درمانی مشخص انجام شود و از افزودن اجزای غیرضروری جلوگیری شود. یکی از مهم‌ترین مسائل در ارزیابی نانوذرات تفاوت میان پاسخ سلولی و پاسخ بافتی است ممکن است یک نانوذره در شرایط آزمایشگاهی باعث افزایش رشد سلولی شود اما در محیط بدن پاسخ متفاوتی ایجاد کند زیرا در بدن عواملی مانند سیستم ایمنی پروتئین‌های خارج سلولی جریان خون و فرآیندهای متابولیکی بر رفتار نانوذرات اثر می‌گذارند. به همین دلیل نتایج مطالعات in vitro باید با احتیاط تفسیر شوند و برای اثبات عملکرد واقعی یک سامانه نانومهندسی شده لازم است مطالعات in vivo نیز انجام شود در این مطالعات علاوه بر بازسازی ساختاری باید بازگشت عملکرد عصبی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد زیرا افزایش تعداد سلول‌ها یا رشد آکسون‌ها به تنهایی نشان دهنده بازسازی کامل عملکرد عصبی نیست. در مورد سیستم عصبی محیطی یکی از شاخص‌های مهم موفقیت درمان بازگشت عملکرد حرکتی و حسی است در حالی که در آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی ارزیابی عملکردهای پیچیده‌تر مانند حرکت اندام‌ها رفتارهای حسی و عملکردهای عصبی اهمیت پیدا می‌کند بنابراین طراحی مطالعات حیوانی باید به گونه‌ای باشد که علاوه بر شاخص‌های بافت شناسی و مولکولی عملکرد واقعی سیستم عصبی نیز بررسی شود.

موضوع دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد انتخاب نوع نانوذره است هر نانوذره دارای ویژگی‌های خاصی است و نمی‌توان یک ماده را برای تمام کاربردها مناسب دانست برای مثال نانوذرات طلا ممکن است برای ایجاد رسانایی و اصلاح سطح مناسب باشند در حالی که نانوذرات مغناطیسی می‌توانند برای تصویربرداری و تحریک مغناطیسی مزیت بیشتری داشته باشند نانوذرات پلیمری نیز در دارورسانی کنترل شده کاربرد بیشتری دارند. بنابراین انتخاب نانوذره باید بر اساس نیاز اصلی بافت انجام شود اگر هدف اصلی انتقال فاکتور رشد باشد یک نانوحامل زیست تخریب پذیر ممکن است انتخاب مناسبی باشد اگر هدف ایجاد تحریک الکتریکی باشد استفاده از نانومواد رسانا اهمیت بیشتری پیدا می‌کند و اگر هدف تصویربرداری و ردیابی سلولی باشد نانوذرات مغناطیسی می‌توانند گزینه مناسب‌تری باشند. از سوی دیگر ترکیب چند نانوذره می‌تواند ویژگی‌های بیشتری ایجاد کند اما این روش ممکن است احتمال سمیت یا پیچیدگی تولید را افزایش دهد بنابراین یکی از اهداف مهم تحقیقات آینده باید پیدا کردن تعادل میان عملکرد چندگانه و ایمنی باشد. برای انتخاب مناسب‌ترین نانوذره باید ویژگی‌های مختلف آن از جمله عملکرد اصلی زیستی خواص فیزیکی قابلیت اصلاح سطح زیست تخریب پذیری و احتمال سمیت در نظر گرفته شود. نانوذرات طلا به دلیل قابلیت اصلاح سطح و رسانایی الکتریکی می‌توانند برای طراحی داربست‌های رسانا و انتقال برخی عوامل درمانی مورد استفاده قرار گیرند نانوذرات مغناطیسی علاوه بر قابلیت دارورسانی می‌توانند برای تصویربرداری و تحریک خارجی مورد استفاده قرار گیرند نانوذرات پلیمری نیز به دلیل قابلیت کنترل رهایش برای انتقال دارو و فاکتورهای رشد اهمیت دارند. نانولوله‌های کربنی و گرافن به دلیل ویژگی‌های الکتریکی و مکانیکی گزینه‌های جذابی برای ساخت داربست‌های رسانا هستند اما ارزیابی دقیق زیست سازگاری و کنترل پراکندگی آن‌ها در ساختار داربست اهمیت زیادی دارد نانوذرات نقره نیز به دلیل خاصیت ضدمیکروبی مورد توجه قرار گرفته‌اند اما استفاده از آن‌ها باید با توجه ویژه به احتمال سمیت سلولی انجام شود(۲۵). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که انتخاب نانوذره باید بر اساس یک رویکرد کاربرد محور انجام شود و ویژگی‌های ماده با نیاز زیستی بافت مورد نظر تطبیق داده شود. یکی از مهم‌ترین مسیرهای آینده توسعه داربست‌های هوشمند است داربست هوشمند می‌تواند نسبت به تغییرات محیطی پاسخ دهد و عملکرد خود را بر اساس شرایط محل آسیب تنظیم کند برای مثال یک سامانه می‌تواند در مرحله اولیه آسیب داروی ضد التهاب آزاد کند و پس از کاهش التهاب آزادسازی فاکتور رشد را افزایش دهد. این نوع طراحی می‌تواند با استفاده از نانوذرات پاسخگو به محرک ایجاد شود نانوذرات حساس به pH دما میدان مغناطیسی نور یا تحریک الکتریکی می‌توانند امکان کنترل دقیق‌تر آزادسازی ماده فعال را فراهم کنند. یکی دیگر از مسیرهای مهم ترکیب نانوذرات با زیست چاپ سه بعدی است در این روش می‌توان ساختار داربست را با دقت بیشتری طراحی کرد و نانوذرات را در موقعیت‌های مشخص داخل داربست قرار داد این قابلیت می‌تواند برای ایجاد مسیرهای هدایت کننده رشد آکسون و ایجاد مناطق مختلف با خواص مکانیکی یا الکتریکی متفاوت مورد استفاده قرار گیرد. ترکیب سلول‌های بنیادی با داربست‌های نانوساختار نیز می‌تواند یک رویکرد مهم در آینده باشد در چنین سامانه‌ای داربست علاوه بر حمایت فیزیکی می‌تواند سیگنال‌های لازم برای تمایز و بلوغ سلول‌ها را فراهم کند. استفاده از سامانه‌های theranostic نیز می‌تواند امکان تشخیص و درمان همزمان را فراهم کند در این روش یک نانوذره یا نانوکامپوزیت می‌تواند همزمان نقش حامل درمانی و عامل تصویربرداری را داشته باشد و در نتیجه امکان پایش روند درمان در طول زمان ایجاد شود. در نهایت توسعه روش‌های استاندارد برای ارزیابی ایمنی نانوذرات یکی از ضروری‌ترین نیازهای این حوزه است بدون وجود روش‌های استاندارد برای تعیین سمیت زیستی مقایسه نتایج مطالعات مختلف دشوار خواهد بود ایجاد استانداردهای مشخص برای اندازه ذرات شکل بار سطحی غلظت و نحوه تولید می‌تواند به افزایش قابلیت تکرار نتایج و تسهیل انتقال فناوری به مرحله بالینی کمک کند. بررسی شواهد موجود نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند نقش مهمی در توسعه نسل جدید سامانه‌های مهندسی بافت عصبی داشته باشند این مواد می‌توانند با اصلاح خواص داربست افزایش رسانایی الکتریکی انتقال

کنترل شده عوامل درمانی ایجاد قابلیت تصویربرداری و تنظیم تعامل سلول و ماده به ایجاد یک محیط مناسب‌تر برای بازسازی عصبی کمک کنند. با این حال استفاده موفق از نانوذرات نیازمند توجه همزمان به اثربخشی و ایمنی است انتخاب ماده مناسب باید بر اساس نوع آسیب هدف درمانی و ویژگی‌های بافت انجام شود و مشخصات فیزیکی و شیمیایی نانوذره نیز باید به صورت دقیق کنترل شوند. در آینده ترکیب نانوذرات با هیدروژل‌ها پلیمرهای زیست تخریب پذیر سلول‌های بنیادی زیست چاپ سه بعدی و سامانه‌های تحریک خارجی می‌تواند امکان طراحی ساختارهای چندمنظوره و هوشمند را فراهم کند این سامانه‌ها می‌توانند به صورت همزمان حمایت فیزیکی انتقال عوامل درمانی و تحریک زیستی را فراهم نمایند. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه هنوز فاصله میان نتایج آزمایشگاهی و کاربرد بالینی وجود دارد و برای پر کردن این فاصله مطالعات دقیق‌تر در زمینه سمیت طولانی مدت توزیع زیستی عملکرد در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی ضروری است. در نهایت می‌توان گفت که نانوفناوری به تنهایی جایگزین مهندسی بافت عصبی نیست بلکه یک ابزار قدرتمند برای ارتقای عملکرد داربست‌ها و سامانه‌های بازساختی محسوب می‌شود موفقیت نهایی این حوزه به توانایی پژوهشگران در ایجاد تعادل میان پیچیدگی عملکردی زیست سازگاری ایمنی و قابلیت تولید در مقیاس بالینی وابسته خواهد بود(۲۶).

۱۴.نتیجه گیری

مهندسی بافت عصبی یکی از حوزه‌های مهم پزشکی بازساختی است که با هدف ایجاد شرایط مناسب برای ترمیم و بازسازی بافت عصبی آسیب دیده توسعه یافته است محدودیت ظرفیت طبیعی بازسازی به ویژه در سیستم عصبی مرکزی باعث شده است که روش‌های نوین برای ایجاد محیط مناسب جهت رشد آکسون‌ها حمایت از سلول‌های عصبی و کنترل پاسخ‌های التهابی مورد توجه قرار گیرند. نانوفناوری در این زمینه امکانات جدیدی را فراهم کرده است نانوذرات می‌توانند به عنوان اجزای فعال داربست‌های عصبی سامانه‌های دارورسان حامل فاکتورهای رشد مواد رسانا عوامل تصویربرداری و عناصر تحریک کننده مورد استفاده قرار گیرند. نانوذرات طلا نانوذرات مغناطیسی نانوذرات پلیمری نانوذرات سیلیکا و نانومواد کربنی هر کدام ویژگی‌های خاصی دارند که می‌تواند برای رفع بخشی از محدودیت‌های موجود در مهندسی بافت عصبی مورد استفاده قرار گیرد از سوی دیگر ترکیب چند نوع نانوذره با پلیمرها هیدروژل‌ها و سلول‌های مناسب می‌تواند امکان ایجاد داربست‌های چندمنظوره را فراهم کند. با وجود این مزایا ایمنی و زیست سازگاری همچنان از مهم‌ترین مسائل در استفاده پزشکی از نانوذرات هستند عواملی مانند اندازه شکل غلظت بار سطحی و ترکیب شیمیایی می‌توانند رفتار زیستی نانوذرات را تغییر دهند بنابراین ارزیابی دقیق سمیت کوتاه مدت و بلند مدت و همچنین سرنوشت نانوذرات در بدن ضروری است. در مجموع می‌توان گفت نانوذرات ظرفیت قابل توجهی برای توسعه نسل جدید سامانه‌های مهندسی بافت عصبی دارند اما تبدیل این ظرفیت به درمان‌های بالینی موفق نیازمند مطالعات بیشتر در زمینه زیست سازگاری استانداردسازی تولید دارورسانی کنترل شده مطالعات حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی است ترکیب نانوفناوری با مهندسی بافت سه بعدی سلول‌های بنیادی زیست چاپ و سامانه‌های هوشمند می‌تواند در آینده مسیر جدیدی برای درمان آسیب‌های عصبی ایجاد کند.

منابع:

۱. Abdal Dayem A, Lee SB, Cho S-G. The impact of metallic nanoparticles on stem cell proliferation and differentiation. Nanomaterials. 2018;8(10):761.

.۲ Abdal Dayem A, Lee SB, Choi HY, Cho S-G. Silver nanoparticles: two-faced neuronal differentiation-inducing material in neuroblastoma (SH-SY5Y) cells. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(5):1470.
.۳ Adameyko I, Ernfors P. Nerves do it again: donation of mesenchymal cells for tissue regeneration. Cell Stem Cell. 2019;24(2):195-7.
.٤ Aguirre A, Rubio ME, Gallo V. Notch and EGFR pathway interaction regulates neural stem cell number and self-renewal. Nature. 2010;467(7313):323-7.
.٥ Amani H, Arzaghi H, Bayandori M, Dezfuli AS, Pazoki-Toroudi H, Shafiee A, et al. Controlling cell behavior through the design of biomaterial surfaces: a focus on surface modification techniques. Advanced materials interfaces. 2019;6(13):1900572.
.٦ Amit M, Itskovitz-Eldor J. Derivation and spontaneous differentiation of human embryonic stem cells. Journal of anatomy. 2002;200(3):225-32.
.٧ Cheng C-S, Liu T-P, Chien F-C, Mou C-Y, Wu S-H, Chen Y-P. Codelivery of plasmid and curcumin with mesoporous silica nanoparticles for promoting neurite outgrowth. ACS Applied Materials & Interfaces. 2019;11(17):15322-31.
.٨ Cui L, Jiang J, Wei L, Zhou X, Fraser JL, Snider BJ, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves nerve repair and functional recovery after severe sciatic nerve axotomy in rats. Stem cells. 2008;26(5):1356-65.
.٩ Das S, Sharma M, Saharia D, Sarma KK, Sarma MG, Borthakur BB, et al. In vivo studies of silk based gold nano-composite conduits for functional peripheral nerve regeneration. Biomaterials. 2015;62:66-75.
.١٠ Dayem AA, Kim B, Gurunathan S, Choi HY, Yang G, Saha SK, et al. Biologically synthesized silver nanoparticles induce neuronal differentiation of SH-SY5Y cells via modulation of reactive oxygen species, phosphatases, and kinase signaling pathways. Biotechnology journal. 2014;9(7):934-43.
.١١ Marcotullio LD, Ferretti E, Greco A, De Smaele E, Po A, Sico MA, et al. Numb is a suppressor of Hedgehog signalling and targets Gli1 for Itch-dependent ubiquitination. Nature cell biology. 2006;8(12):1415-23.
.١٢ Doherty P, Ashton SV, Moore SE, Walsh FS. Morphoregulatory activities of NCAM and N-cadherin can be accounted for by G protein-dependent activation of L-and N-type neuronal Ca2+ channels. Cell. 1991;67(1):21-33.
.١٣ Du Y, Liu X, Liang Q, Liang X-J, Tian J. Optimization and design of magnetic ferrite nanoparticles with uniform tumor distribution for highly sensitive MRI/MPI performance and improved magnetic hyperthermia therapy. Nano letters. 2019;19(6):3618-26.
.١٤ Ghasemi Hamidabadi H, Rezvani Z, Nazm Bojnordi M, Shirinzadeh H, Seifalian AM, Joghataei MT, et al. Chitosan-intercalated montmorillonite/poly (vinyl alcohol) nanofibers as a platform to guide neuronlike differentiation of human dental pulp stem cells. ACS Applied Materials & Interfaces. 2017;9(13):11392-404.
.١٥ Giljohann DA, Seferos DS, Daniel WL, Massich MD, Patel PC, Mirkin CA. Gold nanoparticles for biology and medicine. Angewandte Chemie International Edition. 2010;49(19):3280-94.
.١٦ Grothe C, Haastert K, Jungnickel J. Physiological function and putative therapeutic impact of the FGF-2 system in peripheral nerve regeneration—lessons from in vivo studies in mice and rats. Brain research reviews. 2006;51(2):293-9.

.۱۷ Hafner K, Montag D, Maeser H, Peng C, Marcotte Jr WR, Dean D, et al. Evaluating adhesion and alignment of dental pulp stem cells to a spider silk substrate for tissue engineering applications. Materials Science and Engineering: C. 2017;81:104-12.
.۱۸ Hentze H, Soong PL, Wang ST, Phillips BW, Putti TC, Dunn NR. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. Stem cell research. 2009;2(3):198-210.
.۱۹ Hong F, Zhou Y, Ji J, Zhuang J, Sheng L, Wang L. Nano-TiO2 inhibits development of the central nervous system and its mechanism in offspring mice. Journal of agricultural and food chemistry. 2018;66.۷٤-۱۱۷٦۷:(٤٤)
.۲۰ Kim JA, Lee N, Kim BH, Rhee WJ, Yoon S, Hyeon T, et al. Enhancement of neurite outgrowth in PC12 cells by iron oxide nanoparticles. Biomaterials. 2011;32(11):2871-7.
.۲۱ Kuwabara T, Hsieh J, Muotri A, Yeo G, Warashina M, Lie DC, et al. Wnt-mediated activation of NeuroD1 and retro-elements during adult neurogenesis. Nature neuroscience. 2009;12(9):1097-105.
.۲۲ Mili B, Das K, Kumar A, Saxena A, Singh P, Ghosh S, et al. Preparation of NGF encapsulated chitosan nanoparticles and its evaluation on neuronal differentiation potentiality of canine mesenchymal stem cells. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2018;29(1):4.
.۲۳ Mashinchian O, Turner L-A, Dalby MJ, Laurent S, Shokrgozar MA, Bonakdar S, et al. Regulation of stem cell fate by nanomaterial substrates. Nanomedicine. 2015;10(5):829-47.
.۲٤ Nagoshi N, Okano H. iPSC-derived neural precursor cells: potential for cell transplantation therapy in spinal cord injury. Cellular and Molecular Life Sciences. 2018;75(6):989-1000.
.۲٥ Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. Stem cells. 2007;25(11):2896-902.
.۲٦ Qian Y, Song J, Zheng W, Zhao X, Ouyang Y, Yuan W, et al۳ .D manufacture of gold nanocomposite channels facilitates neural differentiation and regeneration. Advanced Functional Materials. 2018;28(14):1707077.