کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت تستیس

عاطفه اکبریان، 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

عاطفه اکبریان : مرتبه علمی: کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی، دانشگاه آزاد علوم و تحقیقات تهران: ایمیل : atefeh0096@gmail.com

چکیده

مهندسی بافت تستیس یکی از حوزه‌های نوظهور پزشکی بازساختی است که با هدف بازسازی ساختار و عملکرد طبیعی بافت بیضه، حفظ سلول‌های زایا و در نهایت ایجاد شرایط مناسب برای اسپرماتوژنز در محیط آزمایشگاهی توسعه یافته است. پیچیدگی ساختاری بیضه، تعامل بسیار دقیق میان سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک و همچنین وجود سد خونی ـ بیضه‌ای، بازسازی این بافت را به چالشی مهم تبدیل کرده است. در سال‌های اخیر، استفاده از زیست‌مواد، داربست‌های سه‌بعدی، هیدروژل‌ها و سامانه‌های نانوساختار به‌عنوان راهکارهایی برای ایجاد یک ریزمحیط شبه‌فیزیولوژیک مورد توجه قرار گرفته است .

نانوذرات به دلیل اندازه بسیار کوچک، نسبت سطح به حجم بالا، قابلیت اصلاح سطح، امکان بارگذاری و رهایش کنترل‌شده مواد زیستی و دارویی و قابلیت هدف‌گیری سلولی، پتانسیل قابل‌توجهی در مهندسی بافت تستیس دارند. از جمله کاربردهای بالقوه آن‌ها می‌توان به انتقال داروها و فاکتورهای رشد، بهبود ویژگی‌های داربست‌های مهندسی بافت، تنظیم ریزمحیط سلولی، انتقال مولکول‌های زیستی و کمک به بازسازی بافت اشاره کرد. همچنین استفاده از نانوذرات در سامانه‌های سه‌بعدی و زیست‌چاپ می‌تواند امکان ایجاد ریزمحیطی نزدیک‌تر به معماری طبیعی بیضه را فراهم کند. برای نمونه، گزارش‌هایی درباره استفاده از نانوذرات حاوی VEGF در هیدروژل‌های آلژیناتی برای حمایت از بافت بیضه نابالغ و بهبود بازیابی سلول‌های اسپرماتوگونی مطرح شده است . با وجود این ظرفیت‌ها، کاربرد نانوذرات در بافت تستیس با چالش‌های مهمی از جمله سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو، تأثیر احتمالی بر سلول‌های سرتولی و لایدیگ، اختلال در سد خونی ـ بیضه‌ای و اثرات احتمالی بر اسپرماتوژنز همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که اثر نانوذرات به عواملی مانند اندازه، شکل، ترکیب شیمیایی، دوز، پوشش سطحی و مسیر ورود آن‌ها وابسته است. بنابراین، توسعه سامانه‌های نانویی ایمن و هدفمند یکی از پیش‌نیازهای انتقال این فناوری از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی به کاربردهای بالینی است .

کلیدواژه‌ها :نانوذرات، مهندسی بافت، تستیس، بیضه، اسپرماتوژنز، سلول بنیادی اسپرماتوگونی، داربست نانوساختار، پزشکی بازساختی.

۱- مقدمه

ناباروری یکی از مشکلات مهم سلامت باروری در سراسر جهان است و عوامل مردانه سهم قابل‌توجهی در ناباروری زوجین دارند. در بسیاری از اختلالات شدید سیستم تولیدمثل مردانه، روش‌های درمانی موجود نمی‌توانند عملکرد طبیعی بافت بیضه و فرآیند اسپرماتوژنز را به‌طور کامل بازگردانند. این مسئله به‌ویژه در بیمارانی که در اثر بیماری، درمان‌های سرطان یا آسیب‌های بافتی، ذخیره سلول‌های زایا و عملکرد طبیعی تستیس را از دست داده‌اند، اهمیت بیشتری دارد. به همین دلیل، روش‌های نوین پزشکی بازساختی و مهندسی بافت به‌عنوان رویکردهایی برای حفظ یا بازسازی ظرفیت تولیدمثل مورد توجه قرار گرفته‌اند . تستیس یا بیضه اندام پیچیده‌ای است که دو عملکرد اصلی دارد :تولید سلول‌های جنسی نر و تولید هورمون‌های جنسی .اسپرماتوژنز درون لوله‌های اسپرم‌ساز انجام می‌شود و به تعامل هماهنگ میان سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک وابسته است. سلول‌های سرتولی نقش حمایتی و متابولیکی مهمی برای سلول‌های زایا دارند، در حالی که سلول‌های لایدیگ مسئول تولید تستوسترون هستند. محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ بیضه نیز تنظیم هورمونی این عملکردها را بر عهده دارد (۱).

یکی از مهم‌ترین مشکلات در بازسازی بافت تستیس این است که صرفاً قرار دادن سلول‌ها در یک محیط کشت دوبعدی نمی‌تواند پیچیدگی معماری طبیعی بافت را بازسازی کند. سلول‌های زایا برای تکثیر، تمایز و بلوغ به ارتباطات سلول ـ سلول و سلول ـ ماتریکس خارج‌سلولی نیاز دارند. ازاین‌رو، در مهندسی بافت تستیس تلاش می‌شود محیطی سه‌بعدی ایجاد شود که بتواند ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و زیستی بافت طبیعی را تا حد امکان تقلید کند .در این میان، زیست‌مواد و داربست‌ها اهمیت ویژه‌ای دارند. داربست باید بتواند از سلول‌ها حمایت مکانیکی کند، امکان اتصال و مهاجرت سلولی را فراهم سازد و در عین حال شرایط مناسبی برای تبادل مواد غذایی و پیام‌رسانی سلولی ایجاد کند. داربست‌های طبیعی، پلیمرهای مصنوعی و ماتریکس‌های خارج‌سلولی بدون سلول‌شده از جمله گزینه‌هایی هستند که در مطالعات مهندسی بافت تستیس مورد بررسی قرار گرفته‌اند(۲) .

ورود فناوری نانو به این حوزه، امکانات جدیدی را برای کنترل دقیق‌تر ریزمحیط بافت فراهم کرده است. نانوذرات می‌توانند به‌عنوان حامل دارو، فاکتور رشد، RNAیا سایر مولکول‌های زیستی عمل کنند و با اصلاح سطح خود برای هدف‌گیری سلول‌های مشخص طراحی شوند. همچنین می‌توان از ساختارهای نانومقیاس برای تغییر ویژگی‌های سطح داربست و افزایش تعامل آن با سلول‌ها استفاده کرد. از سوی دیگر، سد خونی ـ بیضه‌ای یکی از موانع مهم در انتقال برخی مواد به بافت تستیس محسوب می‌شود. تحقیقات جدید بر توسعه نانوحامل‌هایی متمرکز شده‌اند که بتوانند انتقال هدفمند ترکیبات درمانی به بافت بیضه را افزایش دهند و در عین حال عوارض سیستمیک را کاهش دهند . بنابراین، نانوذرات در این حوزه دارای یک ماهیت دوگانه هستند. از یک طرف می‌توانند ابزار ارزشمندی برای مهندسی بافت و انتقال عوامل درمانی باشند و از طرف دیگر، برخی انواع آن‌ها ممکن است اثرات نامطلوبی بر سلول‌های تولیدمثل داشته باشند. مطالعات سم‌شناسی نشان داده‌اند که بعضی نانوذرات معدنی می‌توانند با ایجاد استرس اکسیداتیو، آپوپتوز یا تغییرات ساختاری، سلول‌های سرتولی، لایدیگ، سلول‌های زایا و اسپرم را تحت تأثیر قرار دهند . به همین دلیل، بررسی هم‌زمان کاربردهای درمانی و ملاحظات ایمنی نانوذرات برای توسعه مهندسی بافت تستیس ضروری است(۲, ۳).

۲- ساختار و عملکرد بافت تستیس

تستیس یک اندام تولیدمثلی پیچیده است که در کیسه بیضه قرار گرفته و از بخش‌های مختلفی تشکیل شده است. واحد اصلی عملکردی آن، لوله‌های اسپرم‌ساز یا seminiferous tubules هستند. اسپرماتوژنز در این لوله‌ها انجام می‌شود و سلول‌های زایا در مراحل مختلف تکامل خود در ارتباط نزدیک با سلول‌های سرتولی قرار دارند. در فضای بینابینی میان لوله‌های اسپرم‌ساز، سلول‌های لایدیگ، عروق خونی، سلول‌های ایمنی و سایر اجزای بافت همبند قرار گرفته‌اند. سلول‌های لایدیگ با پاسخ به هورمون لوتئینایزینگ، تستوسترون تولید می‌کنند و این هورمون برای حفظ فرآیند طبیعی اسپرماتوژنز ضروری است . **سلول‌های سرتولی**: سلول‌های سرتولی یکی از مهم‌ترین اجزای ریزمحیط تستیس محسوب می‌شوند. این سلول‌ها در داخل لوله‌های اسپرم‌ساز قرار گرفته و با سلول‌های زایا ارتباط مستقیم دارند. نقش آن‌ها شامل حمایت ساختاری و تغذیه‌ای از سلول‌های زایا، تنظیم محیط داخل لوله اسپرم‌ساز و مشارکت در ایجاد سد خونی ـ بیضه‌ای است. از دیدگاه مهندسی بافت، حفظ عملکرد صحیح سلول‌های سرتولی اهمیت زیادی دارد؛ زیرا ایجاد یک داربست مناسب بدون بازسازی تعامل میان سلول‌های سرتولی و سلول‌های زایا نمی‌تواند لزوماً به اسپرماتوژنز طبیعی منجر شود. **سلول‌های لایدیگ:** سلول‌های لایدیگ در فضای بینابینی تستیس قرار دارند و منبع اصلی تولید تستوسترون هستند. تستوسترون در کنار هورمون FSH و سیگنال‌های حاصل از سلول‌های سرتولی، نقش مهمی در تنظیم اسپرماتوژنز دارد. بنابراین در طراحی یک بافت تستیس مصنوعی، توجه صرف به سلول‌های زایا کافی نیست و باید محیطی ایجاد شود که تعامل میان سلول‌های زایا، سرتولی و لایدیگ را نیز حفظ کند.**سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی**: سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی یا **Spermatogonial Stem Cells (SSCs)**جمعیت بسیار مهمی از سلول‌های زایا هستند که توانایی خودنوزایی و تولید سلول‌های پیش‌ساز اسپرم را دارند. این سلول‌ها در ابتدای مسیر اسپرماتوژنز قرار می‌گیرند و حفظ عملکرد آن‌ها یکی از اهداف مهم مهندسی بافت تستیس است. در سال‌های اخیر، سیستم‌های کشت سه‌بعدی و زیست‌مواد مختلف برای حفظ و تکثیر سلول‌های زایا مورد بررسی قرار گرفته‌اند. چنین سیستم‌هایی تلاش می‌کنند ارتباطات طبیعی میان سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک را بهتر از کشت دوبعدی بازسازی کنند(۴) .

۳- مفهوم مهندسی بافت تستیس

مهندسی بافت تستیس شاخه‌ای از پزشکی بازساختی است که تلاش می‌کند با استفاده از سلول‌ها، داربست‌ها و عوامل زیستی، ساختار و عملکرد طبیعی بافت بیضه را بازسازی کند. هدف این فناوری صرفاً تولید یک ساختار شبیه به بیضه نیست، بلکه ایجاد یک ریزمحیط عملکردی است که در آن سلول‌های زایا بتوانند زنده بمانند، تکثیر شوند و در شرایط مناسب مراحل تمایز و بلوغ را طی کنند. سه جزء اساسی مهندسی بافت عبارت‌اند از: سلول + داربست + سیگنال‌های زیستی. در مورد تستیس، این سه جزء باید به شکل هماهنگ عمل کنند. داربست باید ویژگی‌های ماتریکس خارج‌سلولی را تا حد امکان تقلید کند؛ سلول‌ها باید در موقعیت مناسب قرار بگیرند و سیگنال‌های مولکولی و هورمونی نیز باید در زمان و غلظت مناسب در اختیار سلول‌ها قرار گیرند . **نقش داربست‌ها در مهندسی بافت تستیس**: داربست‌های مهندسی بافت مانند یک چارچوب سه‌بعدی عمل می‌کنند و محیطی برای اتصال و سازمان‌یابی سلول‌ها فراهم می‌سازند. در مهندسی بافت تستیس، داربست ایده‌آل باید ویژگی‌هایی مانند زیست‌سازگاری، تخلخل مناسب، قابلیت انتقال مواد غذایی، پایداری مکانیکی مناسب و امکان برقراری ارتباط سلولی داشته باشد. از جمله مواد بررسی‌شده می‌توان به پلیمرهای مصنوعی، پلیمرهای طبیعی، هیدروژل‌ها و ماتریکس خارج‌سلولی بدون سلول اشاره کرد. هر یک از این مواد مزایا و محدودیت‌هایی دارند. پلیمرهای مصنوعی معمولاً

قابلیت تنظیم خواص مکانیکی و شیمیایی بالایی دارند، در حالی که مواد طبیعی معمولاً زیست‌سازگاری و تعامل سلولی بهتری نشان می‌دهند . در این زمینه، نانوساختارها می‌توانند ویژگی‌های سطحی و زیستی داربست را بهبود دهند. افزودن نانومواد به یک داربست می‌تواند بر زبری سطح، چسبندگی سلولی، آزادسازی مواد زیستی و حتی خواص مکانیکی آن اثر بگذارد(۵).

۴- نانوذرات: تعریف، انواع و ویژگی‌های مورد استفاده در مهندسی بافت تستیس

نانوذرات به ساختارهایی گفته می‌شود که حداقل یکی از ابعاد آن‌ها در محدوده نانومتری قرار داشته باشد. کاهش اندازه ذرات تا مقیاس نانو باعث ایجاد ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و زیستی متفاوتی نسبت به مواد حجیم می‌شود. افزایش نسبت سطح به حجم، قابلیت اصلاح سطح، امکان اتصال مولکول‌های زیستی و ظرفیت مناسب برای بارگذاری و رهایش کنترل‌شده داروها از جمله ویژگی‌هایی هستند که موجب شده‌اند نانوذرات در پزشکی بازساختی و مهندسی بافت مورد توجه قرار گیرند. در مهندسی بافت تستیس، نانوذرات می‌توانند به چند شکل مورد استفاده قرار گیرند. نخست، می‌توان از آن‌ها به‌عنوان حامل فاکتورهای رشد و داروها استفاده کرد. دوم، می‌توان نانوذرات را در ساختار داربست‌ها و هیدروژل‌ها وارد کرد تا ریزمحیط مناسب‌تری برای سلول‌ها ایجاد شود. سوم، نانوحامل‌ها می‌توانند برای انتقال هدفمند ترکیبات به بافت بیضه مورد استفاده قرار گیرند. اهمیت این موضوع از آنجا ناشی می‌شود که انتقال ترکیبات درمانی به بافت تستیس با محدودیت‌هایی مانند سد خونی ـ بیضه‌ای مواجه است. این سد توسط اتصالات تخصصی میان سلول‌های سرتولی ایجاد می‌شود و محیط مناسب و محافظت‌شده‌ای را برای سلول‌های زایا فراهم می‌کند. بنابراین، در طراحی نانوحامل‌های مورد استفاده در سیستم تولیدمثل مردانه باید هم قابلیت انتقال ماده و هم حفظ یکپارچگی بافت مورد توجه قرار گیرد(۶). **نانوذرات پلیمری:** نانوذرات پلیمری یکی از مهم‌ترین گروه‌های نانوحامل‌ها در پزشکی هستند. پلیمرهایی مانند PLGA و PLGA-PEG به دلیل قابلیت زیست‌تخریب‌پذیری و امکان تنظیم سرعت آزادسازی مواد فعال، در سامانه‌های انتقال دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. یکی از کاربردهای مهم این نانوذرات در مهندسی بافت تستیس، انتقال فاکتورهای رشد برای بهبود خون‌رسانی بافت است. در مطالعات مربوط به پیوند بافت تستیس، نانوذرات ساخته‌شده از PLGA/PLGA-PEG برای کپسوله‌کردن VEGF و PDGF استفاده شده‌اند. این نانوذرات درون هیدروژل آلژینات قرار گرفتند تا آزادسازی موضعی و نسبتاً پایدار فاکتورهای رشد ایجاد شود. نتایج نشان داد که ترکیب نانوذرات حاوی VEGF و PDGF می‌تواند بلوغ ساختارهای عروقی را در بافت پیوندی افزایش دهد. این یافته از نظر مهندسی بافت اهمیت زیادی دارد؛ زیرا یکی از مشکلات اولیه پس از پیوند بافت تستیس، ایجاد یک دوره ایسکمی و کمبود اکسیژن پیش از برقراری مجدد عروق است. کاهش این دوره می‌تواند احتمال بقای سلول‌های حساس زایا را افزایش دهد. **نانوذرات حاوی فاکتورهای رشد:** فاکتورهای رشد مولکول‌هایی هستند که تکثیر، بقا، مهاجرت و تمایز سلول‌ها را تنظیم می‌کنند. در مهندسی بافت تستیس، VEGFو PDGF به‌دلیل نقش خود در تشکیل و بلوغ عروق اهمیت ویژه‌ای دارند. استفاده مستقیم از فاکتورهای رشد دارای محدودیت‌هایی است؛ زیرا این مولکول‌ها ممکن است در محیط بدن سریع تجزیه یا از محل مورد نظر دور شوند. نانوذرات می‌توانند این مشکل را تا حدی برطرف کنند. فاکتور رشد داخل نانوذره قرار گرفته و سپس نانوذرات در داربست یا هیدروژل قرار می‌گیرند. به این ترتیب، ماده فعال می‌تواند به صورت موضعی و در مدت طولانی‌تری آزاد شود. مطالعات انجام‌شده روی بافت تستیس موش نشان داده‌اند که قرار دادن نانوذرات حاوی VEGF در هیدروژل آلژینات می‌تواند رگ‌زایی را در بافت پیوندی افزایش دهد. با این حال، افزایش عروق الزاماً به معنای افزایش مستقیم بقای سلول‌های زایا نیست و به همین دلیل، باید اثر نانوحامل، فاکتور رشد و خود داربست به‌صورت جداگانه ارزیابی شود. **نانوذرات فلزی:** نانوذرات فلزی مانند نانوذرات طلا، نقره و برخی اکسیدهای فلزی به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و

شیمیایی ویژه در پزشکی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. قابلیت اصلاح سطح و اتصال مولکول‌های زیستی، ویژگی‌های نوری و در برخی موارد خاصیت ضدباکتریایی، موجب شده است که این مواد در حوزه زیست‌مواد مورد توجه باشند. با وجود این، استفاده از نانوذرات فلزی در مهندسی بافت تستیس باید با احتیاط انجام شود. سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک بیضه به تغییرات اکسیداتیو و محیطی حساس هستند و برخی نانوذرات می‌توانند با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، اختلال عملکرد میتوکندری، آسیب DNA یا تغییر مسیرهای مرگ سلولی ایجاد کنند. به همین دلیل، نمی‌توان صرفاً بر اساس زیست‌سازگاری یک نانوذره در سایر بافت‌ها، ایمنی آن را برای بیضه فرض کرد. اثرات نانوذرات به ترکیب، اندازه، شکل، پوشش سطحی، غلظت و مسیر تجویز وابسته است. مرورهای نظام‌مند درباره اثر نانوذرات بر باروری مردان نیز بر ضرورت بررسی اختصاصی سمیت تولیدمثلی تأکید کرده‌اند(۷). در جدول ۱ نانوذرات ذکر شده مورد مقایسه قرار گرفته اند.

جدول ۱. مقایسه انواع نانوذرات و کاربرد بالقوه آن‌ها در مهندسی بافت تستیس

نوع نانوذره	نمونه‌های مهم	ویژگی اصلی	کاربرد بالقوه در مهندسی بافت تستیس	مزایا	محدودیت‌ها و ملاحظات ایمنی
نانوذرات پلیمری	PLGA، PLGA-PEG	زیست‌تخریب‌پذیری و قابلیت رهایش کنترل‌شده	انتقال VEGF، PDGF، داروها و عوامل محافظ سلولی	قابلیت تنظیم سرعت آزادسازی، امکان ترکیب با هیدروژل	نیاز به بهینه‌سازی دوز و سرعت تخریب
نانوذرات طلا (AuNPs)	Gold nanoparticles	ویژگی‌های سطحی و نوری مناسب	اصلاح داربست، انتقال مولکول‌های زیستی و کاربردهای تحقیقاتی	قابلیت اصلاح سطح و اتصال لیگاندها	احتمال ایجاد استرس اکسیداتیو و سمیت وابسته به اندازه و دوز
نانوذرات نقره (AgNPs)	Silver nanoparticles	فعالیت ضدمیکروبی	کاهش آلودگی میکروبی در برخی داربست‌ها و سامانه‌های زیستی	خاصیت ضدمیکروبی قوی	سمیت احتمالی برای سلول‌های زایا، سرتولی و لایدیگ؛ نیازمند کنترل دقیق غلظت
نانوذرات اکسید آهن	Fe_3O_4، γ-Fe_2O_3	قابلیت مغناطیسی	انتقال هدفمند، تصویربرداری و هدایت سلولی	امکان کنترل مغناطیسی و اصلاح سطح	تجمع ذرات و سمیت وابسته به دوز باید بررسی شود
نانوذرات اکسید روی	ZnO NPs	ویژگی‌های سطحی و فیزیکوشیمیایی ویژه	کاربردهای تحقیقاتی در زیست‌مواد و انتقال مواد	قابلیت اصلاح سطح و کاربردهای متنوع	در مطالعات سم‌شناسی تولیدمثلی، استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی گزارش شده است

نانوذرات دی‌اکسید تیتانیوم	TiO_2 NPs	پایداری و ویژگی‌های سطحی	اصلاح برخی زیست‌مواد و داربست‌ها	پایداری شیمیایی بالا	برخی مطالعات اثرات نامطلوب بر سلول‌های تولیدمثلی را گزارش کرده‌اند
نانوذرات لیپیدی	LNPs، SLN، NLC	سازگاری بالا با ترکیبات زیستی	انتقال RNA، داروها و مولکول‌های تنظیم‌کننده	قابلیت بارگذاری ترکیبات آب‌دوست و آب‌گریز	پایداری، بازده بارگذاری و هدف‌گیری باید بهینه شود
نانوذرات سیلیکا	Mesoporous silica NPs	سطح ویژه زیاد و منافذ قابل تنظیم	انتقال دارو و مولکول‌های زیستی	ظرفیت بالای بارگذاری و قابلیت اصلاح سطح	زیست‌تخریب‌پذیری و سمیت باید با توجه به ساختار ذره بررسی شود
نانوذرات زیست‌پایه	کیتوسان، ژلاتین و مشتقات طبیعی	زیست‌سازگاری و قابلیت اصلاح	انتقال عوامل رشد و ترکیب با هیدروژل‌ها	سازگاری مناسب با محیط زیستی	خواص مکانیکی و پایداری ممکن است محدود باشد
نانوکامپوزیت‌ها	پلیمر + نانوماده	ترکیب چند ویژگی در یک داربست	ساخت داربست‌های سه‌بعدی پیشرفته برای سلول‌های تستیس	قابلیت تنظیم خواص مکانیکی، سطحی و زیستی	پیچیدگی ساخت و ارزیابی ایمنی
نانوذرات حامل VEGF	VEGF-loaded PLGA/PLGA-PEG	رهایش موضعی فاکتور رگ‌زایی	افزایش عروق و بهبود شرایط بافت پس از پیوند	شواهد مستقیم در مدل پیوند بافت تستیس	اثر رگ‌زایی به تنهایی ممکن است کافی نباشد
نانوذرات حامل PDGF	PDGF-loaded PLGA/PLGA-PEG	حمایت از بلوغ عروق	کمک به بلوغ و پایداری عروق جدید	در ترکیب با VEGFعملکرد امیدوارکننده داشته است	نیازمند تعیین دوز و زمان‌بندی مناسب
نانوذرات حامل مهارکننده نکروز	NECINH-loaded NPs	کاهش آسیب سلولی ناشی از ایسکمی/هیپوکسی	افزایش بقای بافت پس از پیوند	قابلیت استفاده در کنار فاکتورهای رشد	شواهد هنوز عمدتاً پیش‌بالینی است

بر اساس شواهد موجود، نانوذرات پلیمری، به‌ویژه سامانه‌هایPLGA/PLGA-PEG ، در حال حاضر یکی از مناسب‌ترین گزینه‌ها برای مهندسی بافت تستیس محسوب می‌شوند؛ زیرا می‌توانند فاکتورهای رشد را به‌صورت کنترل‌شده حمل کنند و درون هیدروژل‌های زیستی قرار گیرند. در یک مطالعه مستقیم روی بافت تستیس، نانوذرات حامل VEGF و PDGF در هیدروژل آلژینات توانستند بلوغ عروق را نسبت به شرایط کنترل بهبود دهند. در مقابل، نانوذرات فلزی مانندAgNPs ، AuNPs، ZnOو TiO_2 اگرچه از نظر زیست‌مواد و نانوفناوری جذاب هستند، اما در کاربردهای تولیدمثلی باید با احتیاط

بیشتری بررسی شوند؛ زیرا مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی برای برخی از آن‌ها تغییرات سلولی و عملکردی در سلول‌های سرتولی، لایدیگ، سلول‌های زایا و اسپرم گزارش کرده‌اند(۸).

۵- نقش نانوذرات در داربست‌های مهندسی بافت

داربست‌های سه‌بعدی محیطی برای اتصال و سازمان‌یابی سلول‌ها فراهم می‌کنند. در مهندسی بافت تستیس، داربست باید علاوه بر حمایت فیزیکی از سلول‌ها، امکان ایجاد ارتباط میان سلول‌های زایا و سلول‌های سوماتیک را فراهم کند.

یکی از رویکردهای مهم، ترکیب هیدروژل با نانوذرات است. هیدروژل‌هایی مانند آلژینات می‌توانند محیطی آب‌دوست و نسبتاً ملایم برای سلول‌ها ایجاد کنند، در حالی که نانوذرات می‌توانند عملکردهای اضافی مانند انتقال کنترل‌شده فاکتورهای رشد را به این سیستم اضافه کنند. در یک رویکرد، بافت تستیس در هیدروژل آلژینات قرار داده شده و نانوذرات حاوی فاکتورهای رشد درون همان هیدروژل قرار گرفته‌اند. این طراحی دو مزیت دارد: اول، هیدروژل نقش حمایت‌کننده و کپسوله‌کننده را ایفا می‌کند و دوم، نانوذرات آزادسازی موضعی مولکول‌های فعال را امکان‌پذیر می‌سازند. مطالعات مرورشده در زمینه زیست‌مواد تستیس نیز استفاده از هیدروژل‌های آلژینات و فیبرین حاوی نانوذرات VEGF را به‌عنوان یکی از رویکردهای مورد بررسی گزارش کرده‌اند(۹). **نانوذرات و بازسازی عروق در بافت تستیس:** خون‌رسانی مناسب یکی از عوامل تعیین‌کننده بقای بافت پس از پیوند است. این مسئله در بافت تستیس نابالغ اهمیت بیشتری دارد، زیرا سلول‌های زایا نسبت به دوره‌های طولانی کمبود اکسیژن حساس هستند. هنگامی که یک قطعه بافت تستیس پیوند می‌شود، تا زمان اتصال عروق جدید به بافت، اکسیژن و مواد غذایی کافی دریافت نمی‌کند. در این مدت، ممکن است سلول‌های زایا دچار آسیب یا مرگ شوند. بنابراین، یکی از اهداف مهم مهندسی بافت، تسریع فرآیند رگ‌زایی و بلوغ عروق است. در مطالعه‌ای که روی بافت تستیس موش انجام شد، نانوذرات حاوی VEGF و PDGF در هیدروژل آلژینات مورد استفاده قرار گرفتند. ترکیب VEGF و PDGF نسبت به استفاده از VEGF به‌تنهایی، بلوغ عروق را بهبود داد. این یافته نشان می‌دهد که طراحی یک سیستم چندعاملی ممکن است نسبت به انتقال یک فاکتور رشد منفرد کارآمدتر باشد. از دیدگاه مهندسی، این رویکرد نمونه‌ای از یک سیستم انتقال هوشمند موضعی محسوب می‌شود؛ زیرا هدف آن افزایش غلظت عوامل مورد نیاز در محل پیوند، بدون ایجاد مواجهه گسترده سیستمیک است. **نانوذرات و سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی:** سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی یا SSCs پایه اصلی حفظ اسپرماتوژنز هستند. این سلول‌ها باید بتوانند هم ویژگی خودنوزایی خود را حفظ کنند و هم در شرایط مناسب وارد مسیر تمایز شوند. مهندسی ریزمحیط سلولی یکی از راهکارهای مهم برای حفظ عملکردSSC ها است. در بافت طبیعی، این سلول‌ها تحت تأثیر ماتریکس خارج‌سلولی، سلول‌های سرتولی، فاکتورهای رشد، هورمون‌ها و پیام‌های مکانیکی قرار دارند. نانوذرات می‌توانند با تغییر ویژگی‌های سطحی داربست یا انتقال فاکتورهای تنظیم‌کننده، به ایجاد چنین محیطی کمک کنند. با این حال، هنوز شواهد کافی برای آنکه نانوذرات را به‌عنوان یک روش قطعی برای تولید اسپرم انسانی در نظر بگیریم وجود ندارد. بسیاری از نتایج فعلی مربوط به مطالعات آزمایشگاهی یا مدل‌های حیوانی هستند و برای انتقال به کاربرد بالینی نیاز به بررسی‌های بیشتری وجود دارد(۱۰). **نانوذرات در حفظ بافت تستیس پس از پیوند:** یکی از کاربردهای مهم فناوری نانو در این حوزه، حفظ بافت تستیس نابالغ پس از پیوند است. این موضوع برای کودکانی که پیش از بلوغ تحت درمان‌های سرطان‌زا قرار می‌گیرند اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا این بیماران در زمان تشخیص بیماری ممکن است هنوز امکان تهیه و ذخیره اسپرم بالغ را نداشته باشند. در چنین شرایطی، ذخیره بافت تستیس حاویSSC ها یکی از رویکردهای مورد مطالعه برای حفظ ظرفیت باروری آینده است. هدف نهایی این است که پس از بهبود بیمار، بتوان از بافت ذخیره‌شده برای

بازگرداندن عملکرد تولیدمثلی استفاده کرد. یکی از مشکلات اصلی این روش، آسیب ناشی از ایسکمی پس از پیوند است. استفاده از هیدروژل و نانوذرات حاوی فاکتورهای رشد می‌تواند با افزایش خون‌رسانی و حمایت از سلول‌ها، شرایط اولیه بافت را بهبود دهد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که افزودن نانوذرات حاویVEGF ، PDGFیا مهارکننده‌های نکروز به هیدروژل آلژینات می‌تواند بر برخی شاخص‌های بافتی و عروقی اثر بگذارد. در برخی شرایط نیز افزودن نانوذرات مهارکننده نکروز با افزایش بقای اسپرماتوگونی‌ها همراه بوده است(۱۱). **عبور از سد خونی ـ بیضه‌ای:** سد خونی ـ بیضه‌ای یا BTB یکی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد بافت تستیس است. این سد عمدتاً به وسیله اتصالات تخصصی میان سلول‌های سرتولی ایجاد می‌شود و اپی‌تلیوم اسپرم‌ساز را به بخش‌های مختلف تقسیم می‌کند. وجود این سد برای حفاظت از سلول‌های زایا و ایجاد محیط مناسب برای مراحل مختلف اسپرماتوژنز ضروری است؛ اما از طرف دیگر، می‌تواند انتقال برخی داروها و عوامل درمانی به محل مورد نظر را دشوار کند. نانوحامل‌ها از این نظر جذاب هستند که می‌توان ویژگی‌های سطحی آن‌ها را تغییر داد. اتصال لیگاندهای خاص به سطح نانوذرات می‌تواند در تئوری موجب افزایش برهم‌کنش آن‌ها با گیرنده‌های خاص سلولی و بهبود انتقال شود. مرورهای جدید نشان داده‌اند که نانوحامل‌ها از جمله سیستم‌های پلیمری، لیپیدی و سایر نانومواد، ظرفیت قابل‌توجهی برای انتقال هدفمند ترکیبات به بافت تستیس دارند. با این حال، میزان واقعی عبور از BTB به ویژگی‌های نانوذره و شرایط آزمایش وابسته است و هنوز نمی‌توان یک مسیر عمومی و قطعی برای عبور همه نانوذرات از این سد تعریف کرد.(12)

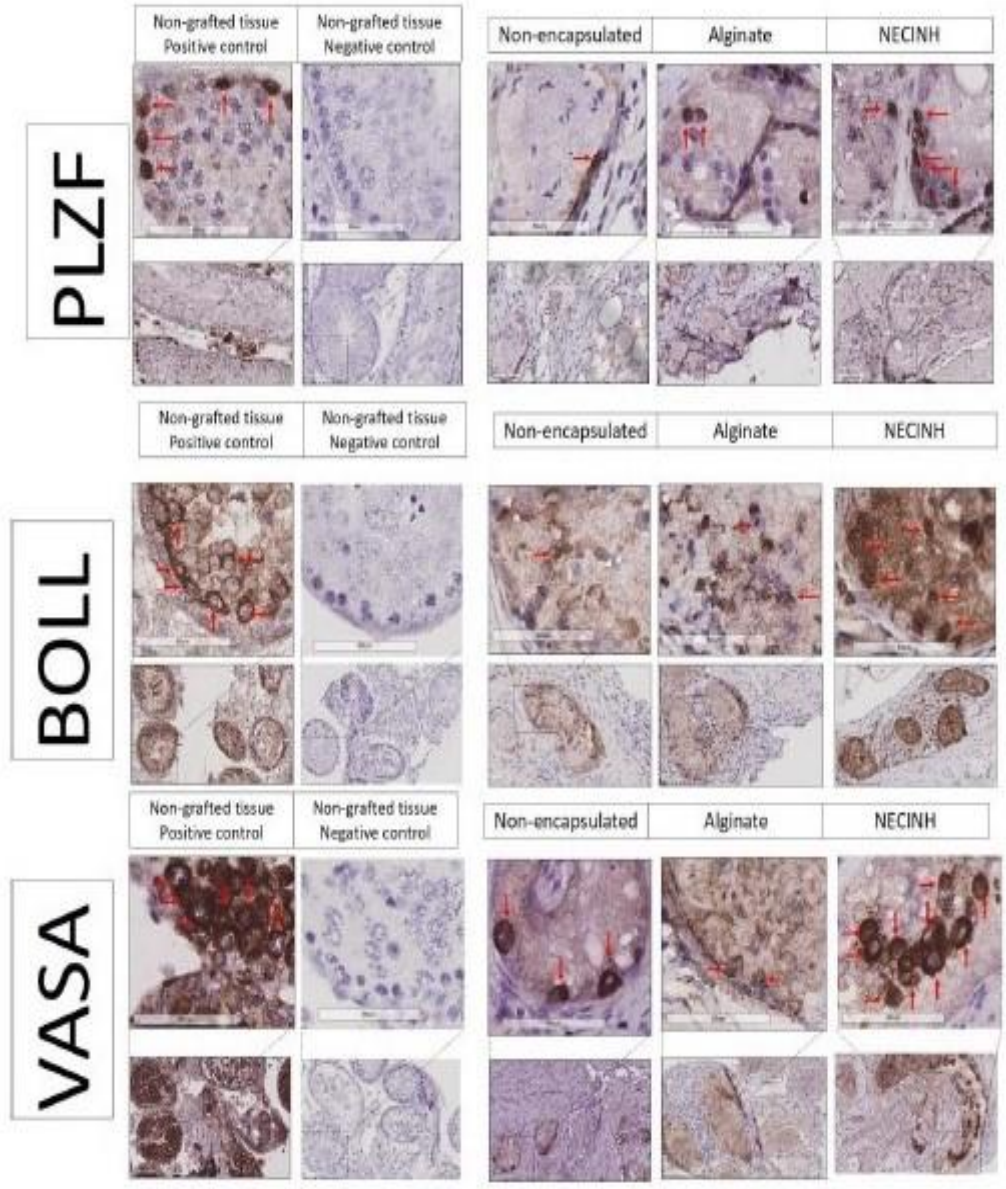
٦- مطالعات انجام‌شده در زمینه کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت تستیس

ورمولن و همکارانش در سال ۲۰۱۷ در مقاله‌ای به بررسی راهکارهای مختلف برای حفظ و بازگرداندن باروری در پسران مبتلا به سرطان پیش از بلوغ پرداختند. نویسندگان بیان کردند که درمان‌هایی مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی می‌توانند اثرات آسیب‌زایی بر بافت بیضه داشته باشند و از آنجا که پسران پیش از بلوغ قادر به تولید و ذخیره اسپرم بالغ نیستند، استفاده از بافت بیضه نابالغ به‌عنوان یک روش بالقوه برای حفظ باروری اهمیت زیادی دارد. این بافت حاوی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی است که می‌توانند در آینده برای بازسازی اسپرماتوژنز مورد استفاده قرار گیرند. ورمولن و همکارانش روش‌هایی مانند انجماد بافت بیضه، پیوند بافت، استفاده از فاکتورهای رشد، کپسوله‌سازی بافت در هیدروژل و استفاده از نانوذرات را مورد بررسی قرار دادند. از دیدگاه مهندسی بافت، استفاده از نانوذرات می‌تواند امکان انتقال کنترل‌شده فاکتورهای رشد و سایر مولکول‌های زیستی را فراهم کند و در کنار هیدروژل‌ها و داربست‌های زیستی، محیط مناسب‌تری برای بقای سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی ایجاد نماید. نویسندگان همچنین امکان توسعه یک «بیضه زیست‌مصنوعی» را مطرح کردند که در آن سلول‌های بیضه در یک محیط سه‌بعدی مناسب قرار گرفته و امکان تولید گامت در شرایط آزمایشگاهی یا استفاده از بافت مهندسی‌شده برای بازسازی عملکرد تولیدمثلی بررسی شود. بنابراین، این مقاله اگرچه یک مطالعه مروری است، اما یکی از منابع مهم برای درک نقش بالقوه نانوذرات، هیدروژل‌ها و داربست‌های زیستی در آینده مهندسی بافت تستیس محسوب می‌شود(۱۳).

در ادامه، دِل ونتو و همکارانش در سال ۲۰۲۱ مطالعه‌ای تجربی را با هدف بهبود بقای بافت تستیس پس از پیوند انجام دادند. در این مطالعه، پژوهشگران از نانوذرات پلیمری بر پایه PLGA و PLGA-PEG برای انتقال فاکتورهای رشد VEGF و PDGF استفاده کردند. این نانوذرات درون هیدروژل آلژینات قرار داده شدند و سپس سیستم ایجادشده برای پیوند بافت تستیس مورد بررسی قرار گرفت. هدف اصلی این رویکرد، افزایش تشکیل و بلوغ عروق در بافت پیوندشده بود؛ زیرا یکی از مشکلات مهم پس از پیوند بافت تستیس، کاهش اکسیژن‌رسانی و ایجاد آسیب ایسکمیک در مراحل اولیه پس از پیوند است VEGF .

نقش مهمی در تحریک رگ‌زایی دارد، در حالی که PDGF در بلوغ و پایدارسازی عروق جدید نقش دارد. نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از نانوذرات حاوی این فاکتورهای رشد، به‌ویژه ترکیب VEGF وPDGF ، می‌تواند بلوغ ساختارهای عروقی را در بافت پیوندشده بهبود دهد. این یافته اهمیت زیادی در مهندسی بافت تستیس دارد؛ زیرا ایجاد سریع‌تر شبکه عروقی می‌تواند شرایط مناسب‌تری برای بقای سلول‌های بافتی فراهم کند. این مطالعه یکی از نمونه‌های مستقیم استفاده از نانوذرات در کنار هیدروژل برای بهبود عملکرد یک بافت تستیس مهندسی‌شده یا پیوندی محسوب می‌شود(۱۴).

دِل ونتو و همکارانش در سال ۲۰۱۹ مطالعه‌ای با عنوان *Significant Benefits of Nanoparticles Containing a Necrosis Inhibitor on Mice Testicular Tissue Autografts Outcomes* انجام دادند. هدف اصلی آن‌ها این بود که بررسی کنند آیا استفاده از نانوذرات حاوی مهارکننده نکروز (NECINH-NPs) می‌تواند آسیب بافت بیضه را بعد از پیوند کاهش دهد و باعث بقای بیشتر سلول‌های زایا شود یا خیر. مسئله‌ای که پژوهشگران با آن مواجه بودند این است که در هنگام پیوند بافت بیضه، بافت برای مدتی با کمبود خون و اکسیژن (ایسکمی) مواجه می‌شود. این شرایط می‌تواند باعث آسیب بافتی و از بین رفتن تعداد زیادی از سلول‌های زایا، به‌خصوص سلول‌های اسپرماتوگونی، شود. این موضوع برای حفظ باروری بسیار مهم است؛ زیرا در پسران پیش از بلوغ، بافت بیضه نابالغ حاوی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی، یعنی سلول‌هایی با قابلیت بالقوه برای تولید اسپرم در آینده، یکی از مهم‌ترین منابع حفظ باروری محسوب می‌شود. برای بررسی این موضوع، دِل ونتو و همکارانش از موش‌های ۴ تا ۵ هفته‌ای استفاده کردند. قطعات کوچکی از بافت بیضه، تقریباً به حجم ۱ میلی‌متر مکعب، تهیه و سپس به‌صورت اتوگرافت در محل طبیعی بیضه موش پیوند شدند. پژوهشگران بافت‌ها را به سه گروه تقسیم کردند: گروه اول بدون کپسوله‌سازی، گروه دوم کپسوله‌شده در ماتریکس آلژینات و گروه سوم کپسوله‌شده در ماتریکس آلژینات حاوی نانوذرات NECINH پس از ۵ و ۲۱ روز، بافت‌های پیوندشده بررسی شدند. پژوهشگران برای ارزیابی وضعیت بافت از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین استفاده کردند و برای بررسی بقای سلول‌های زایا نیز نشانگرهای PLZF، VASAو boule-like را مورد بررسی قرار دادند. همچنین میزان آپوپتوز با استفاده از caspase-3فعال و میزان پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو با استفاده از مالون‌دی‌آلدئید (MDA) ارزیابی شد(۱۵).



شکل ۱: طرح شماتیک استفاده از نانوذرات حاوی مهارکننده نکروز (NECINH-NPs) در ماتریکس آلژینات برای بهبود یکپارچگی بافت و بقای سلول‌های زایا پس از اتوگرافت بافت بیضه موش. برگرفته از Del Vento و همکاران، ۲۰۱۹.

کِلاین و همکارانش در سال ۲۰۲۳ یک مرور نظام‌مند درباره اثر نانوذرات بر باروری مردان منتشر کردند. هدف این پژوهش، بررسی شواهد موجود درباره ورود و تجمع نانوذرات در دستگاه تولیدمثل مردان و تأثیر احتمالی آن‌ها بر عملکرد بیضه و اسپرماتوژنز بود. نویسندگان نشان دادند که اثر نانوذرات بر سیستم تولیدمثل به عوامل مختلفی از جمله نوع ماده، اندازه ذرات، شکل، پوشش سطحی، غلظت و مسیر مواجهه وابسته است. برخی مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مواجهه با بعضی از نانوذرات می‌تواند با تغییرات اکسیداتیو، التهاب یا اختلال در عملکرد سلول‌های تولیدمثلی همراه باشد. از سوی دیگر،

شواهد موجود نشان نمی‌دهند که تمام نانوذرات الزاماً اثرات منفی بر باروری دارند. بنابراین، هنگام استفاده از نانوذرات در مهندسی بافت تستیس، توجه به زیست‌سازگاری و سمیت تولیدمثلی آن‌ها ضروری است. این مطالعه اهمیت ارزیابی ایمنی نانوذرات را در کنار قابلیت‌های درمانی آن‌ها مورد تأکید قرار می‌دهد. در مطالعات جدیدتر، توجه پژوهشگران به استفاده از نانوحامل‌ها برای انتقال هدفمند ترکیبات درمانی به سیستم تولیدمثل مردان افزایش یافته است. نانوحامل‌های پلیمری، لیپیدی و سایر سامانه‌های نانوساختار به دلیل قابلیت اصلاح سطح و امکان بارگذاری داروها و مولکول‌های زیستی، به‌عنوان ابزارهای بالقوه برای دارورسانی هدفمند مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یکی از چالش‌های مهم در این زمینه، وجود سد خونی ـ بیضه‌ای است که از محیط اسپرماتوژنز در برابر بسیاری از عوامل خارجی محافظت می‌کند. اگرچه این سد برای عملکرد طبیعی بیضه ضروری است، اما می‌تواند انتقال برخی مواد درمانی را محدود کند. بنابراین، توسعه نانوحامل‌هایی که بتوانند به شکل کنترل‌شده با سلول‌ها و ساختارهای سد خونی ـ بیضه‌ای تعامل داشته باشند، یکی از مسیرهای مهم تحقیقات آینده محسوب می‌شود. به‌طور کلی، نتایج مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که کاربرد نانوذرات در مهندسی بافت تستیس هنوز در مرحله پیش‌بالینی قرار دارد، اما ظرفیت قابل‌توجهی برای توسعه روش‌های جدید حفظ و بازسازی باروری دارد. ترکیب نانوذرات با هیدروژل‌ها، داربست‌های سه‌بعدی و فاکتورهای رشد می‌تواند امکان ایجاد یک ریزمحیط کنترل‌شده برای حمایت از سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی و سایر سلول‌های تستیس را فراهم کند. با این حال، پیش از ورود این فناوری‌ها به کاربرد بالینی، مطالعات بیشتری برای تعیین دوز مناسب، زیست‌سازگاری، سمیت تولیدمثلی، پایداری نانوذرات و اثرات طولانی‌مدت آن‌ها ضروری است. جدول ۲ مطالعات صورت گرفته در این زمینه را مورد بررسی قرار می‌دهد(۴).

جدول ۲: مطالعات و مقالات مرتبط با نانوذرات در مهندسی بافت و تولیدمثل مردان

ردیف	نویسندگان / سال	نوع مطالعه	نانوذره / سامانه	مدل	هدف	مهم‌ترین یافته	لینک مقاله
۱	Del Vento et al., 2021	مطالعه تجربی	نانوذرات PLGA/PLGA-PEGحاوی VEGFو PDGFدر هیدروژل آلژینات	بافت تستیس موش ۴–۵ هفته‌ای	بهبود خون‌رسانی و بقای بافت پس از پیوند	ترکیب VEGFو PDGFباعث افزایش بلوغ عروق و تسریع تشکیل ساختارهای عروقی شد	(۱۴).
۲	Zhao et al., 2024/2025	مروری	نانوذرات مهندسی‌شده؛ پلیمری، لیپیدی و سایر نانوحامل‌ها	مطالعات سلولی و حیوانی تولیدمثل مردان	بررسی کاربرد نانوذرات در تشخیص، دارورسانی و درمان	نانوذرات ظرفیت قابل‌توجهی برای دارورسانی هدفمند در	(۱۵).

						سیستم تولیدمثل مردان دارند، اما کاربردهای بالینی هنوز محدود هستند	
۳	Klein et al., 2023	مرور نظام‌مند	انواع نانوذرات	مدل‌های حیوانی	بررسی سمیت تولیدمثلی	اثر نانوذرات بر اسپرماتوژنز عموماً ضعیف و در بسیاری موارد برگشت‌پذیر گزارش شده، ولی استثناهایی وجود دارد	(۱۶).
۴	Zhang et al., 2026	مروری جدید	نانوذرات فلزی، نانوحامل‌های لیپیدی و پلیمری، وزیکول‌های خارج‌سلولی	مطالعات مربوط به سیستم تولیدمثل مردان	بررسی نانوحامل‌ها برای عبور/هدف‌گیری سد خونی–بیضه‌ای	نانوسامانه‌ها می‌توانند برای دارورسانی، تصویربرداری و درمان هدفمند مورد استفاده قرار گیرند؛ اما ایمنی و کارایی آن‌ها هنوز نیازمند مطالعات بیشتر است	(۱۷).

۵	Del Vento et al., 2021	مطالعه تجربی	VEGF-NPs + PDGF-NPs + NECINH-NPs	پیوند بافت تستیس موش	مقابله هم‌زمان با ایسکمی، نکروز و اختلال رگ‌زایی	سیستم چندنانوذره‌ای برای انتقال موضعی عوامل مختلف طراحی شد و ترکیب VEGF + PDGF بهترین اثر را بر بلوغ عروق نشان داد	(۱۸).

۷- مزایای استفاده از نانوذرات در مهندسی بافت تستیس

مهم‌ترین مزایای بالقوه استفاده از نانوذرات عبارت‌اند از: ۱- **رهایش کنترل‌شده عوامل زیستی :**نانوذرات می‌توانند آزادسازی تدریجی فاکتورهای رشد را امکان‌پذیر کنند. ۲- **افزایش پایداری مواد فعال :**محصورسازی مواد زیستی در نانوذرات می‌تواند از تخریب سریع آن‌ها جلوگیری کند. ۳- **انتقال موضعی :**ترکیب نانوذرات با داربست یا هیدروژل می‌تواند موجب تمرکز ماده فعال در محل مورد نظر شود. ۴- **امکان اصلاح سطح :**می‌توان سطح نانوذرات را برای ایجاد ویژگی‌های خاص زیستی یا هدف‌گیری سلولی اصلاح کرد. ۵- **ترکیب چند عملکرد در یک سیستم :**یک داربست می‌تواند هم‌زمان نقش حمایت مکانیکی و سیستم انتقال دارو را داشته باشد. ۶- **کمک به رگ‌زایی :**انتقال موضعی VEGF و PDGF یکی از کاربردهای امیدوارکننده در مطالعات مربوط به پیوند بافت تستیس است(۱۹).

۸- محدودیت‌ها و چالش‌های استفاده از نانوذرات

با وجود ظرفیت بالای فناوری نانو، چندین چالش مهم وجود دارد. نخست، هنوز استاندارد مشخصی برای تعیین دوز بهینه بسیاری از نانوذرات در بافت تستیس وجود ندارد. دوم، تفاوت در اندازه، شکل، پوشش سطحی و روش ساخت نانوذرات می‌تواند نتایج مطالعات مختلف را متفاوت کند. چالش دیگر، ارزیابی ایمنی طولانی‌مدت است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بعضی نانوذرات می‌توانند در بافت‌ها باقی بمانند و اثرات آن‌ها ممکن است به نوع ماده و مسیر مواجهه وابسته باشد. در عین حال، یک مرور نظام‌مند درباره باروری مردان گزارش کرده است که اگرچه برخی نانوذرات به مقادیر کم به تستیس می‌رسند، شواهد موجود درباره عبور گسترده آن‌ها از سد خونی ـ بیضه‌ای و ایجاد آسیب شدید و پایدار هنوز قطعی نیست. بنابراین، باید از تعمیم نتایج مطالعات سمیت به همه انواع نانوذرات خودداری کرد. **سمیت نانوذرات و اهمیت ایمنی**

تولیدمثلی: ایمنی تولیدمثلی یکی از مهم‌ترین موضوعات در توسعه نانوذرات برای مهندسی بافت تستیس است. از آنجا که هدف این فناوری حفظ یا بازگرداندن باروری است، هرگونه آسیب به سلول‌های زایا، سلول‌های سرتولی یا لایدیگ می‌تواند نتیجه درمان را معکوس کند. مکانیسم‌های احتمالی سمیت شامل افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، آسیبDNA ، تغییرات اپی‌ژنتیکی، التهاب و فعال‌شدن مسیرهای مرگ سلولی هستند. شدت این اثرات به ترکیب نانوذره، اندازه، غلظت، پوشش سطحی و مسیر ورود وابسته است. بنابراین، هنگام طراحی نانوذره برای کاربرد در مهندسی بافت تستیس، معیار موفقیت فقط «توانایی انتقال دارو» نیست؛ بلکه باید هم‌زمان زیست‌سازگاری، سمیت سلولی، سمیت ژنتیکی، اثر بر هورمون‌ها، اثر بر اسپرماتوژنز و ایمنی طولانی‌مدت ارزیابی شود(۲۰).

۹- چشم‌انداز آینده

آینده مهندسی بافت تستیس احتمالاً به سمت سیستم‌های چندجزئی و هوشمند حرکت خواهد کرد. در چنین سیستم‌هایی، یک داربست سه‌بعدی می‌تواند هم‌زمان نقش ماتریکس خارج‌سلولی مصنوعی، حامل نانوذرات، مخزن فاکتورهای رشد و محیط حمایتی سلول‌ها را داشته باشد. ترکیب نانوذرات با زیست‌چاپ سه‌بعدی نیز می‌تواند امکان ایجاد ساختارهایی با سازمان‌یافتگی دقیق‌تر را فراهم کند. همچنین می‌توان از سامانه‌های نانویی برای آزادسازی زمان‌بندی‌شده چند عامل مختلف استفاده کرد؛ برای مثال، ابتدا عوامل ضدآسیب یا ضدالتهاب و سپس عوامل رگ‌زایی آزاد شوند. یکی دیگر از مسیرهای مهم، توسعه نانوحامل‌های زیست‌تخریب‌پذیر و هدفمند است که بتوانند بدون ایجاد سمیت قابل‌توجه، مواد مورد نیاز را به بافت تستیس منتقل کنند. مرورهای جدید در سال ۲۰۲۶ نیز بر ظرفیت نانومواد فلزی، سیستم‌های لیپیدی، حامل‌های پلیمری و مواد زیستی طبیعی برای انتقال هدفمند در بیماری‌های دستگاه تولیدمثل مردانه تأکید کرده‌اند؛ هرچند استانداردسازی، ایمنی طولانی‌مدت و مقیاس‌پذیری تولید همچنان از موانع اصلی هستند(۲۱).

۱۰-نتیجه‌گیری

مهندسی بافت تستیس یکی از حوزه‌های نوظهور و پیچیده پزشکی بازساختی است که هدف آن بازسازی ساختار و عملکرد بافت بیضه و فراهم‌کردن شرایط مناسب برای حفظ یا بازیابی اسپرماتوژنز است. پیچیدگی ریزمحیط تستیس، وابستگی سلول‌های زایا به سلول‌های سوماتیک و وجود سد خونی ـ بیضه‌ای از مهم‌ترین چالش‌های این حوزه محسوب می‌شوند. فناوری نانو می‌تواند با فراهم‌کردن سیستم‌های انتقال کنترل‌شده، اصلاح ویژگی‌های داربست‌ها، انتقال فاکتورهای رشد و کمک به رگ‌زایی، نقش مهمی در توسعه مهندسی بافت تستیس داشته باشد. یکی از شواهد مهم در این زمینه استفاده از نانوذرات حاوی VEGF و PDGF در هیدروژل آلژینات برای بهبود عروق در بافت تستیس پیوندشده است. با این حال، نباید ظرفیت‌های فناوری نانو را با کاربرد بالینی اثبات‌شده اشتباه گرفت. بخش قابل‌توجهی از شواهد فعلی از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی به دست آمده‌اند. علاوه بر این، برخی نانوذرات ممکن است در شرایط خاص اثرات نامطلوبی بر سلول‌های تولیدمثلی داشته باشند. بنابراین، انتخاب نانوذره باید بر اساس ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، دوز، روش تجویز و هدف درمانی انجام شود. در مجموع، ترکیب نانوذرات + هیدروژل/داربست سه‌بعدی + فاکتورهای رشد + سلول‌های مناسب یکی از امیدوارکننده‌ترین مسیرها برای توسعه سامانه‌های پیشرفته مهندسی بافت تستیس است. با پیشرفت فناوری نانو، زیست‌مواد و زیست‌چاپ سه‌بعدی، انتظار می‌رود امکان طراحی ریزمحیط‌هایی که شباهت بیشتری به تستیس طبیعی دارند افزایش یابد. با این حال،

پیش از استفاده بالینی، مطالعات بیشتری برای تعیین اثربخشی، ایمنی، پایداری ژنتیکی و پیامدهای طولانی‌مدت این سامانه‌ها ضروری است.

.

منابع :

.۱ Anvari A, Movahedin M, Hamzeh M. Optimizing immature testicular tissue and cell transplantation results: Comparing transplantation sites and scaffolds. International Journal of Fertility & Sterility. 2023;18(1):12.

.۲ Del Vento F, Poels J, Vermeulen M ,Ucakar B, Giudice MG, Kanbar M, et al. Accelerated and improved vascular maturity after transplantation of testicular tissue in hydrogels supplemented with VEGF-and PDGF-loaded nanoparticles. International journal of molecular sciences. 2021;22(11):5779.

.۳ Del Vento F, Vermeulen M, De Michele F, Giudice MG, Poels J, Des Rieux A, et al. Tissue engineering to improve immature testicular tissue and cell transplantation outcomes: one step closer to fertility restoration for prepubertal boys exposed to gonadotoxic treatments. International journal of molecular sciences. 2018;19(1):286.

.٤ Del Vento F, Vermeulen M, Ucakar B, Poels J, des Rieux A, Wyns C. Significant benefits of nanoparticles containing a necrosis inhibitor on mice testicular tissue autografts outcomes. International journal of molecular sciences. 2019;20(23):5833.

.٥ Forouzandegan M, Sadeghmousavi S, Heidari A, Khaboushan AS, Kajbafzadeh A-M, Zolbin MM. Harnessing the potential of tissue engineering to target male infertility: Insights into testicular regeneration. Tissue and Cell. 2025;93:102658.

.٦ Gholami K, Solhjoo S, Aghamir SMK. Application of tissue-specific extracellular matrix in tissue engineering: focus on male fertility preservation. Reproductive Sciences. 2022;29(11):3091-9.

.٧ Habas K, Demir E, Guo C, Brinkworth MH, Anderson D. Toxicity mechanisms of nanoparticles in the male reproductive system. Drug Metabolism Reviews. 2021;53(4):604-17.

.٨ Horvath-Pereira BdO, Almeida GHDR, Silva Júnior LNd, do Nascimento PG, Horvath Pereira BdO, Fireman JVBT, et al. Biomaterials for Testicular Bioengineering: How far have we come and where do we have to go? Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1085872.

.٩ Klein J-P, Mery L, Boudard D, Ravel C, Cottier M, Bitounis D. Impact of nanoparticles on male fertility: what do we really know? A systematic review. International Journal of Molecular Sciences. 2022;24(1):576.

.۱۰ Lan Z, Yang W-X. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood–testis barrier. Nanomedicine. 2012;7(4):579-96.

.۱۱ Poels J, Abou-Ghannam G, Decamps A, Leyman M, des Rieux A, Wyns C. Transplantation of testicular tissue in alginate hydrogel loaded with VEGF nanoparticles improves spermatogonial recovery. Journal of controlled release. 2016;234:79-89.

.۱۲ Snow-Lisy DC, Sabanegh ES, Samplaski MK, Labhasetwar V. Anatomical targeting improves delivery of unconjugated nanoparticles to the testicle. The Journal of Urology. 2015;194(4):1155-61.
.۱۳ Vermeulen M, Poels J, De Michele F ,Des Rieux A, Wyns C. Restoring fertility with cryopreserved prepubertal testicular tissue: perspectives with hydrogel encapsulation, nanotechnology, and bioengineered scaffolds. Annals of biomedical engineering. 2017;45(7):1770-81.
.۱٤ Del Vento F, Poels J, Vermeulen M, Ucakar B, Giudice MG, Kanbar M, et al. Accelerated and Improved Vascular Maturity after Transplantation of Testicular Tissue in Hydrogels Supplemented with VEGF- and PDGF-Loaded Nanoparticles. Int J Mol Sci. 2021;22.(۱۱)
.۱٥ Zhao F, Fan M, Jing Z, Zhang Y, Wang Y, Zhou C, et al. Engineered nanoparticles potentials in male reproduction. Andrology. 2025;13(4):694-705.
.۱٦ Klein JP, Mery L, Boudard D, Ravel C, Cottier M, Bitounis D. Impact of Nanoparticles on Male Fertility: What Do We Really Know? A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022;24.(۱)
.۱۷ Zhang G, Zhao Y, Du X, Li N, Jiang M, Zhi W, et al. Nanoreagents Against the Blood-Testis Barrier: A Strategy for Diagnosing and Treating Male Reproductive System Diseases. Int J Nanomedicine. 2.۲۱:٥٥۹۱۱٥;۰۲٦
.۱۸ Del Vento F, Poels J, Vermeulen M, Ucakar B, Giudice MG, Kanbar M, et al. Accelerated and Improved Vascular Maturity after Transplantation of Testicular Tissue in Hydrogels Supplemented with VEGF- and PDGF-Loaded Nanoparticles. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(11):5779.
.۱۹ Rezaei Topraggaleh T, Rezazadeh Valojerdi M, Montazeri L, Baharvand H. A testis-derived macroporous 3D scaffold as a platform for the generation of mouse testicular organoids. Biomaterials science.۳٦-۱٤۲۲:(٤)۷;۲۰۱۹ .
.۲۰ Baert Y, Stukenborg J-B, Landreh M, De Kock J, Jörnvall H, Söder O, et al. Derivation and characterization of a cytocompatible scaffold from human testis. Human reproduction. 2015;30(2):256-67.
.۲۱ Ghahremani-Nasab M, Babaie S, Bazdar S, Paiva-Santos AC, Del Bakhshayesh MR, Akbari-Gharalari N, et al. Infertility treatment using polysaccharides-based hydrogels: new strategies in tissue engineering and regenerative medicine. Journal of Nanobiotechnology. 2025;23(1):162.