مروری بر کاربردهای نانو لوله‌های کربنی در مهندسی بافت استخوان

کاوه پوراکبر صفار[i]؛ احمدرضا عرشی[ii]؛ احمد رئیسی نجفی[iii]؛ غلامرضا روحی[iv]؛ هاشم رفیعی تبار[v]

چکیده

خواص یگانه نانولوله‌های کربنی، آنها را به عنوان انتخابی جالب توجه به منظور کاربرد در کامپوزیت‌ها معرفی کرده است. از جمله خصوصیات این ساختار می‌توان به ویژگی‌های الکتریکی، مکانیکی، شیمیایی و حتی زیستی آن اشاره کرد که نوید بخش ارائه نسل جدیدی از مواد کامپوزیتی چند کاره هستند. بهره وری همزمان از خصوصیات فراوان نانولوله‌های کربنی به عنوان تقویت کننده ماتریس کامپوزیتی، پتانسیل به کار بستن این ساختار منحصر به فرد را به منظور جایگزینی، ترمیم، و شتاب در رشد بافت استخوان مطرح می‌نماید. در این مقاله رویکردهای گوناگون در استفاده از نانولوله‌های کربنی در مهندسی بافت استخوان مرور شده و زمینه‌ای برای انجام پژوهش‌های کاربردی معرفی می‌گردد.

کلمات کلیدی

نانولوله کربنی، خصوصیات مکانیکی، کامپوزیت، زیست سازگاری، بافت استخوان

Carbon Nanotubes Applications in Bone Tissue Engineering: A Review

K. PourAkbar Saffar, A. Raeisi Najafi, G. Rouhi, H. Rafii-Tabar, and A.R. Arshi

ABSTRACT

Unique characteristics of carbon nanotubes are of intense interest in composites applications. The exceptional properties of carbon nanotubes such as mechanical, electrical, chemical, and even their bioactivity, promise introducing new generations of versatile composite materials. Simultaneous use of several properties of carbon nanotubes, as composite matrix reinforcements, may have the potential to apply this unique material to bone tissue-engineering issues such as replacement, healing, and growth of bone. In this paper, some approaches to carbon nanotubes applications in bone tissue engineering are reviewed and a new field of applicable researches is introduced.

KEYWORDS

Bone Tissue, Carbon Nanotubes, Biocompatibility, Mechanical Properties, Composites

[i] دانش آموخته کارشناسی ارشد بیومکانیک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران
Email: pourakbar@aut.ac.ir
[ii] دانشیار، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران Email: arshi@aut.ac.ir
[iii] دانش آموخته دکتری بیومکانیک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران Email:raeisi@aut.ac.ir
[iv] استادیار، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه اوتاوا، کانادا Email:grouhi@uottawa.ca
[v] استاد، مرکز تحقیقات فیزیک نظری، تهران Email:rafii-tabar@nano.ipm.ac.ir

۱- مقدمه

مطالعات تجربی و تئوری نشان داده‌اند که نانولوله‌های کربنی (Carbon Nanotubes – CNTs) با داشتن مدول یانگی در مقیاس تراپاسکال (TPa ۵-۱~)، موادی با بیشترین استحکام کششی می‌باشند و نیز می‌توانند کرنش‌های زیاد (تا ۱۵٪) را بدون شکست تحمل نمایند [۱-۴]. خصوصیات مکانیکی نانولوله‌های کربنی در کنار ساختار و هندسه منحصر به فرد آنها، علاقه پژوهشگران را به تهیه کامپوزیت‌هایی با استحکام مکانیکی، مدول الاستیسیته، کرنش شکست، و چقرمگی شکست تقویت شده جلب نموده است. ویژگی‌های دیگر نانولوله کربنی در کنار خواص مکانیکی آن، امکان تهیه کامپوزیت‌هایی را فراهم می‌آورد که از جنبه‌های دیگر نیز خصوصیات جالب توجه دارند [۳و۴]. از جمله این ویژگی‌ها، فعالیت زیستی و یا به عبارت دیگر، زیست سازگاری نانولوله کربنی است. کربن، پس از اکسیژن، بیشترین سهم را در بین عناصر تشکیل دهنده بدن موجود زنده به خود اختصاص می‌دهد و این امتیاز نانولوله کربنی آن را به عنوان ساختاری مطرح می‌کند که سازگاری مناسبی با محیط زیستی نشان می‌دهد. در مطالعات گوناگون، افزایش فعالیت زیستی سلول‌ها در مجاورت نانولوهای کربنی گزارش شده است [۵-۷].

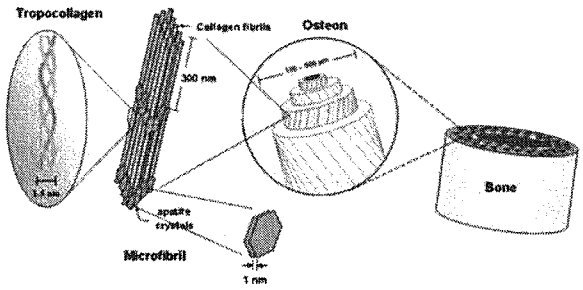
نانولوله های کربنی با توجه به پاسخ الکتریکی به بارگذاری مکانیکی، به عنوان بیو سنسور مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۸]. همچنین فعالیت شیمیایی نانولوله کربنی امکان استفاده از آن در انتقال دارو و واکسن در بدن موجود زنده را معرفی می‌نماید [۹]. گرچه در برخی مطالعات درصدی از سمی بودن این ساختار گزارش شده است، نانولوله کربنی این ویژگی را نیز دارد که می‌تواند تحت دستکاری شیمیایی (Chemical Functionalization) قرار گرفته، با اضافه شدن گروه‌های شیمیایی به سطح جانبی و نوک آن، سمی بودن خود را به میزان قابل توجهی از دست بدهد [۱۰-۱۲].

فعالیت شیمیایی نانولوله کربنی عامل دار شده (Functionalized)، آن را به عنوان داربستی مناسب برای جذب یونهای زیستی و تشکیل فاز معدنی استخوان مطرح کرده است. به طوری که رسوب یونهای کلسیم و فسفات روی این ساختار منجر به تشکیل نوعی فسفات کلسیم با ساختاری مشابه استخوان می‌شود [۱۳و۱۴].

با در نظر گرفتن ویژگی‌های یاد شده، انگیزه مطالعه کاربردهای نانولوله کربنی در یک بافت زنده همچون استخوان که نقش تحمل و انتقال نیرو در بدن را نیز بر عهده دارد به آسانی توجیه می‌شود. شاید هدف از اینگونه مطالعات، تعبیه نوعی کامپوزیت از بافت استخوان (طبیعی یا مصنوعی) باشد که خصوصیات مکانیکی آن به طور قابل توجهی بهبود پیدا کرده باشد، که در پیشگیری از شکستگی‌های استخوان اهمیت پیدا می‌کند، و یا توانایی ترمیم و رشد سریع خود را داشته باشد. توانایی کنترل رشد و ترمیم بافت استخوانی می‌تواند راه حل مناسبی برای درمان و کنترل بیماری‌های استخوانی از قبیل پوکی استخوان باشد.

۲- استخوان به عنوان یک نانوکامپوزیت زیستی

ساختار اساسی استخوان، فیبر معدنی شده کولاژن (Mineralized Collagen Fibril) است که شامل ۶۵٪ مواد معدنی بوده و باقیمانده آن را مواد آلی و آب تشکیل می‌دهند [۱۵]. فاز کولاژن استخوان از فیبرهای منفرد تشکیل شده که دارای قطری نزدیک به ۸۰ تا ۱۰۰ نانومتر هستند. فیبرهای کولاژن خود از گردهم آمدن زنجیره‌های سه‌تایی (Triple Helix) از مارپیچ پلی پپتاید با قطر متوسط ۱/۵ نانومتر و طول نزدیک به ۳۰۰ نانومتر تشکیل می‌شود. مارپیچ با محور بلند موازی با محور استخوان هم جهت است. فاز معدنی استخوان، اپاتایت کربوناته با فرمول شیمیایی $[Ca_5(PO_4,CO_3)_3(OH)]$، صفحات ۵۰ نانومتر در ۲۵ نانومتری تشکیل می‌دهد که ضخامتی به میزان ۱ تا ۴ نانومتر دارند. محور بلند صفحات، بیشتر موازی با سطح خارجی استخوان است که اینگونه استحکام فشاری استخوان بیشینه می‌شود. پس از اینکه استخوان می‌شکند، ساختارهای جدیدی شکل می‌گیرند که ماده را چنانچه پیشتر بود، مستحکم می‌سازند. فرایند معدنی شدن (Mineralization Process) هنگامی که التیام استخوان کامل شد متوقف می‌شود. بنابراین استخوان نمونه عالی از یک نانوکامپوزیت زیستی است که خود را التیام می‌دهد [۴و۱۵و۱۶].



شکل (۱). ساختار سلسله مراتبی بافت استخوان [۱۶]

بررسی چنین ساختاری نشان می‌دهد که امکان جایگیری نانولوله‌های کربنی در ماتریس بافت استخوان دور از ذهن نیست. توجه به ابعاد هندسی نانولوله های کربنی، امکانی که برای تشکیل بافت معدنی استخوان روی خود فراهم می‌آورند،

و هم چنین نقشی که می‌توانند در فراهم نمودن استحکام کششی برای این بافت ایفا کنند، تردیدها را در مورد لزوم مطالعه کاربرد نانولوله‌های کربنی به عنوان تقویت کننده ماتریس بافت استخوان برطرف می‌نماید. مسأله از این جنبه نیز حائز اهمیت است که خصوصیات الکتریکی و شیمیایی نانولوله های کربنی ممکن است بتوانند کارکردهای زیستی استخوان از جمله فرایند نوسازی (Remodeling) را هم تحت الشعاع قرار دهند.

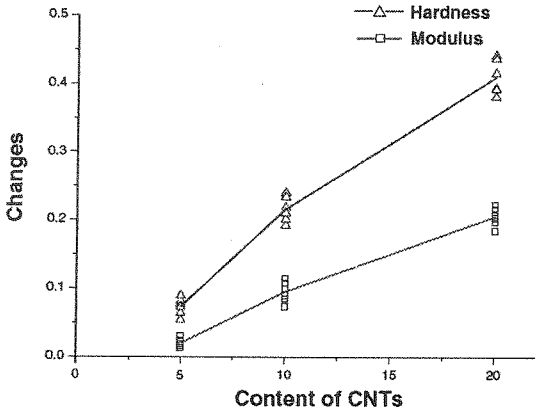
۳- رویکردهای مهندسی بافت استخوان در استفاده از نانولوله‌های کربنی

در ادامه این مقاله، چهار رویکرد متفاوت در زمینه استفاده از نانولوله‌های کربنی در مهندسی و بهبود خصوصیات بافت استخوان معرفی و مرور می‌شود. ابتدا کامپوزیت‌های هیدروکسی اپاتایت – نانولوله کربنی معرفی می‌شوند. سپس کامپوزیت‌های پلیمری نانولوله‌های کربنی در مهندسی بافت استخوان معرفی می شوند. آنگاه به حضور نانولوله کربنی در کامپوزیت‌های ماتریس کولاژنی اشاره می‌گردد و در پایان، تأثیر مستقیم حضور نانولوله کربنی در رشد سلول‌های استخوانی مرور می‌شود.

۳-۱- کامپوزیت هیدروکسی اپاتایت/نانولوله کربنی

بیش از ربع قرن است که بیوماده سرامیکی هیدروکسی اپاتایت (HydroxyApatite – HAp) با فرمول شیمیایی $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$، به دلیل زیست سازگاری قابل قبول، شباهت با اصلی ترین بخش معدنی بافت استخوان که ۴۳ درصد وزنی آن را تشکیل می‌دهد، و توانایی عالی آن در اندرکنش و تشکیل پیوند با استخوان طبیعی، در فرایندهای پیوند استخوان و جایگذاری ایمپلنت‌های اورتوپدی مورد استفاده است [۱۷]. اما استحکام کششی و چقرمگی شکست ضعیف آن نسبت به استخوان، استفاده از آن را برای دستگاه‌های اصلی تحمل بار در سیستم اسکلتی غیر مفید می‌سازد. نانولوله‌های کربنی به دلیل داشتن نسبت طول به قطر بالا و خواص مکانیکی عالی، پتانسیل این را دارند که ماتریس هیدروکسی اپاتایت را بدون تعدیل فعالیت زیستی، مستحکم تر و چقرتر کنند و دامنه گسترده‌ای را برای استفاده‌های کلینیکی این ماده بگشایند [۱۸].

در مطالعه ای پوشش کامپوزیتی هیدروکسی اپاتایت تقویت شده با نانولوله‌های کربنی به روش آب دادن سطح توسط لیزر ساخته شده است. اندازه‌گیری مدول الاستیسیته و سختی (Hardness) این کامپوزیت نشان داد که این خواص، بسته به میزان نانولوله کربنی اضافه شده به ماتریس تغییر می‌کنند [۱۹].



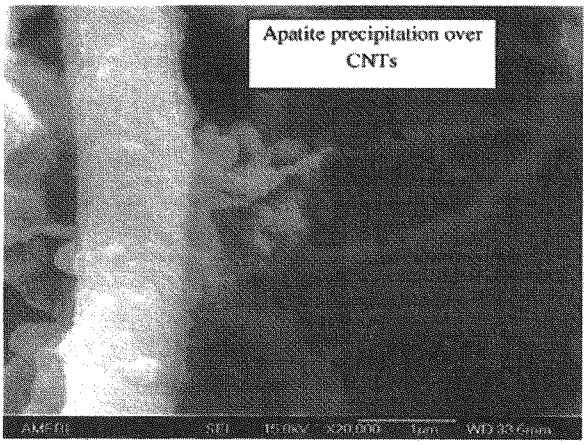
شکل (۲). تغییر نسبی سختی و مدول الاستیسیته بر حسب محتوی نانولوله کربنی در ماده آغاز کننده [۱۹]

در ادامه این مطالعه با استفاده از مشاهدات میکروسکوپ الکترونی (Transmission Electron Microscopy) نشان داده شد که نانولوله‌های چندجداره وارد شده در ماتریس هیدروکسی اپاتایت برخلاف اینکه تحت تابش لیزر قرار گرفتند، همچنان ساختار استوانه گرافیتی چندلایه خود را حفظ نمودند. نتایج آزمایش خراش نشان داد که این پوشش کامپوزیتی با افزایش میزان نانولوله کربنی، مقاومت بیشتری در برابر سایش و ضریب اصطکاک کمتری از خود نشان می‌دهد [۲۰]. این کامپوزیت می‌تواند ماده‌ای امیدوار کننده برای پوشش دادن ایمپلنت‌های فلزی باشد که نقش تحمل بار شدید را بر عهده دارند. این روش، نوید بخش توسعه کامپوزیتی است که زیست سازگار بوده، انعطاف پذیری و استحکام مکانیکی بالایی نیز داشته باشند و همچنین قادر باشد در روبرو شدن با محیط فیزیولوژیک مقاومت نماید.

در یکی از تحقیقات، شرایط رسوب شیمیایی لازم برای تولید هیدروکسی اپاتایت سنتزی تک فازه و ماده کامپوزیت هیدروکسی اپاتایت و نانولوله کربنی بهینه سازی و نشان داده شد که اضافه کردن نانولوله کربنی هیچ تأثیری روی پارامترهای ساختاری فاز هیدروکسی اپاتایت ندارد [۲۱]. خصوصیات مکانیکی، ریز ساختار و بافت سازگاری کامپوزیت هیدروکسی اپاتایت – نانولوله کربنی نیز مورد پژوهش قرار گرفت و نشان داده شد که چقرمگی شکست این کامپوزیت ۲۰۰ درصد نسبت به هیدروکسی اپاتایت خالص افزایش می‌یابد. همچنین یک اندرکنش قوی بین نانولوله‌های کربنی چندجداره و

ماتریس هیدروکسی اپاتایت که در خلاء تهیه شده بود، گزارش شد. وقتی این کامپوزیت HAp – CNT به بافت ماهیچه‌ای موش سفید فرو برده شد، میزان کمی تحریک به بافت اطراف آن ایجاد کرد و هیچ واکنش التهابی جدی به وجود نیامد که بیانگر سازگاری خوب این کامپوزیت با بافت می‌باشد [۲۲].

محققین نانولوله‌های کربنی چند جداره را در پوشش هیدروکسی اپاتایت با استفاده از افشانه پلاسما پراکنده نمودند و گزارش کردند که چقرمگی شکست تا ۵۶٪ و تبلور تا ۲۷٪ بهبود یافتند. همچنین، کشت سلولهای اوستئوبلاست (سلولهای تشکیل دهنده استخوان) انسان روی پوشش HAp تقویت شده با نانولوله کربنی به منظور به کار گرفتن زیست سازگاری آن با سلولهای زنده، بررسی شد و رشد نامحدود سلولهای اوستئوبلاست انسان در نزدیکی نواحی اطراف نانولوله‌های کربنی دیده شد. بدین صورت که نانولوله‌های کربنی تکثیر و رشد سلولها را گسترش دادند [۲۳].



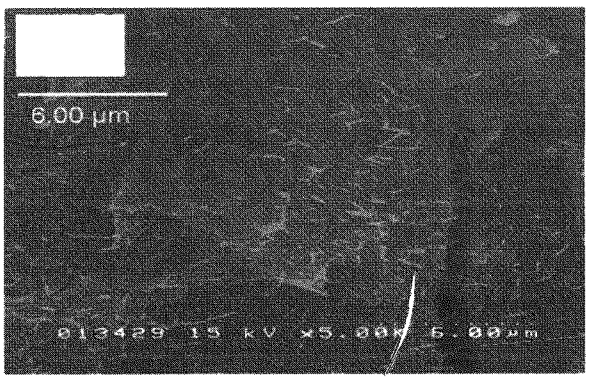
شکل (۳). رسوب اپاتایت روی سطح نانولوله کربنی [۲۳]

سنتز شیمیایی کریستالهای چند لایه هیدروکسی اپاتایت روی نانولوله‌های کربنی عامل دار شده با گروه کربوکسیل (Carboxyl Functionalized CNTs)، انجام و نشان داده شد که نانولوله‌های کربنی عامل دار شده با گروه کربوکسیل ماتریس مؤثری برای رشد کریستالهای هیدروکسی اپاتایت شکل می‌دهند [۱۳]. در ادامه این مطالعه سنتز هیدروکسی اپاتایت با استفاده از نانولوله‌های کربنی کربوکسیلاته در مایع بدن شبیه سازی شده (Simulated Body Fluid) که شبیه به شرایط فیزیولوژیک بدن بود مورد پژوهش قرار گرفت. محصول بدست آمده از نظر شیمیایی به طور مناسب نمونه‌ای همسان از استخوان طبیعی بود. این کامپوزیت تحت شرایط محیط و همچنین در دمای فیزیولوژیک (۳۷°C) سنتز شد که منجر به شکل‌گیری کریستالهای بزرگ پس از ۷ روز واکنش شد. توصیفات فیزیکی– شیمیایی ماده کامپوزیتی نشان داد که تشکیل و تجمع HAp بین گروههای کربوکسیل آغاز می‌شود. چنین برداشت می‌شود که پارامترهای مختلف مانند دما و زمان واکنش، تبلور HAp را کنترل می‌کنند. پس از ۷ روز واکنش، کریستال چگال‌تر می‌شود و بدینوسیله خلوص فاز خود را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که نانولوله‌های کربنی کربوکسیلاته توانایی تشکیل HAp را از مایع بدن شبیه سازی شده داشته و این مورد می‌تواند به عنوان یک بیوماده در دستکاری مواد ایمپلنت ها مورد استفاده قرار گیرد [۱۴].

۳-۲- نانوکامپوزیت‌های پلیمر – نانولوله کربنی برای مهندسی بافت استخوان

کامپوزیت‌های ماتریس پلیمری بیشترین سهم تحقیقات را نسبت به دو نوع دیگر رایج ماتریس نانوکامپوزیت‌ها (فلزی و سرامیکی) به خود اختصاص می‌دهند که این مطالعات حوزه پلیمرهای زیستی (Bio-polymers) را نیز تحت‌الشعاع قرار داده است. سیمان استخوان (Polymethyl methacrylate - PMMA) و مواد پلیمری قابل جذب زیستی (Bio-degradable) از این دسته هستند.

چنین پیش‌بینی می‌شود که نانولوله‌های کربنی چند جداره به خاطر نسبت سطح به حجم بسیار بالا ، از هر ماده دیگری که آزمایش شده، محکم تر می‌توانند به سیمان استخوان متصل شوند. همچنین ترکیب استحکام کششی بالا و پیوندهای بینابینی قوی با ماتریس سیمان استخوان ناشی از اضافه شدن نانولوله‌های کربنی، می‌تواند ترکهای ناشی از خستگی و ضربه را با ایجاد پل بین ماتریس متوقف کند و بنابراین به طور دلخواه کارایی کلینیکی سیمان استخوان را بهبود دهد [۲۴].



شکل (۴). تصویر ریز ترک در ماتریس سیمان استخوان و رفتار تقویت کننده نانولوله های کربنی در پاسخ به رشد ترک [۲۴]

محققین نشان دادند که نانولوله کربنی می‌تواند به طور قابل توجهی خواص کششی و کارایی سیمان استخوان را بهبود دهد. با افزایش درصد وزنی نانولوله کربنی در ماتریس، استحکام خمشی و مدول الاستیسیته کامپوزیت افزایش می‌یابد

[۲۵و۲۶].

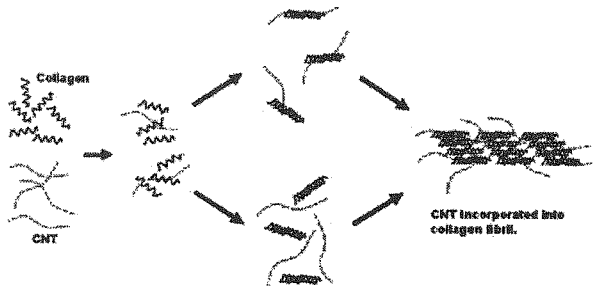
پراکندگی یکنواخت و تشکیل زنجیره‌های متصل نانولوله‌های کربنی تک جداره در پلیمر قابل جذب زیستی پلی پروپیلن فومارات غیر اشباع (PFF) توسط عامل دار کردن آنها بهبود داده شد و چنین گزارش شد که نانوکامپوزیت حاوی نانولوله کربنی تک جداره عامل دار شده در مقایسه با شبکه PFF خالص، سه برابر افزایش در مدول فشاری و خمشی و نیز دو برابر افزایش در استحکام نهایی فشاری و خمشی نشان می‌دهد. این بهبود خواص مکانیکی توسط طیف‌نگاری ریمان بررسی شد و نشان داده شد که اندرکنش قوی بین نانولوله ها و PFF وجود دارد و افزایش دانسیته زنجیره‌های متصل، منجر به انتقال نیروی مؤثر می‌شود. این نانوکامپوزیت با توجه به خواص مکانیکی تقویت شده و ظرفیت تزریق در محل و ایجاد زنجیره متصل، پتانسیل قابل توجهی برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت استخوان دارد [۲۷].

هدف یکی دیگر از مطالعات انجام شده خلق بیوسنسوری بود که کنار ماده استخوانی جدید ایمپلنت شده کار گذاشته شود و بتواند رشد بافت استخوانی را در محل، نظارت و گزارش کند. این بیوسنسور خواص منحصر به فردی دارد که شامل توانایی حس کردن، تشخیص دادن و کنترل کردن رشد استخوان می‌شود. چنین بیوسنسوری نه تنها برای بازتولید بافت به منظور موفقیت ایمپلنت استخوانی ضروری است، بلکه همچنین جراح را از اینکه آیا رشد جدیدی در استخوان رخ داده است آگاه می‌سازد. چنانچه سنسور تعیین کند که رشد استخوان به میزان ناکافی صورت گرفته است، سنسور همچنین می‌تواند به صورت هوشمند برای آزاد کردن فاکتورهای رشد استخوان عمل کند تا سرعت شکل‌گیری استخوان را افزایش دهد. بیوماده اصلی این سنسور Anodized Titanium است که با عملیات شیمیایی و خنثی‌سازی بدست آمده است. کاربرد نانولوله‌های کربنی به خاطر خصوصیات الکتریکی و مکانیکی خود، به هنگام طراحی چنین سنسوری ضروری به نظر می‌رسد. زیرا از آنها می‌توان برای ایجاد و اندازه‌گیری تغییرات در رسانایی هنگامی که استخوان جدید در کنار ایمپلنت رشد می‌کند استفاده نمود. در این پژوهش نانولوله‌های کربنی چند جداره موازی به روش رسوب بخار شیمیایی از حفره‌های Anodized Titanium تولید شدند. این سنسور از یک لایه پلیمر رسانا و قابل تخریب زیستی تشکیل شده که با رشد استخوان از بین می‌رود در نتیجه دچار تغییری در رسانایی می‌شود که با استفاده از نانولوله‌های کربنی قابل اندازه‌گیری است. این پلیمر از پلی پیرول (PolyPyrrole) که رسانا است و پلی‌لاکتیک کوگلیکولیک اسید (Poly-lactic-co-glycolic acid) که قابلیت از بین رفتن در محیط زیستی را دارد تشکیل شده است. نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهد که اگر چسبندگی و تکثیر اوستئوبلاست روی این بیوسنسور با تیتانیومی که چندی است مورد استفاده قرار می‌گرفته است مقایسه شود، به طور قابل توجهی بهبود پیدا نمی‌کنند. اما امکان این که پتانسیل اندازه‌گیری رشد استخوان جدید در کنار ایمپلنت را داشته باشد حفظ می‌کند. به علاوه، چنین انتظار می‌رود که رشد استخوان را بتوان با این بیوسنسورها از نظر الکتریکی بهبود بخشید [۲۸].

۳-۳- مواد کامپوزیتی کولاژن – نانولوله کربنی به عنوان داربست در مهندسی بافت

۹۵ درصد بخش مواد آلی استخوان کولاژن است. کولاژن نوعی پروتئین فیبری است که هم در بافت سخت و هم در بافت نرم نقش اساسی در تأمین استحکام مکانیکی دارد. فیبرهای کولاژن با امتداد یافتن در جهت محور استخوان، استحکام کششی آن را افزایش می‌دهند [۲۹]. گرچه بیشتر تحقیقات صورت گرفته که نانولوله‌های کربنی را در ماتریس کولاژنی بررسی نموده‌اند، هدف ایجاد داربست برای مهندسی بافت ماهیچه را دنبال می‌کردند، این احتمال وجود دارد که این رویکرد در مورد مهندسی بافت استخوان هم راهگشا باشد.

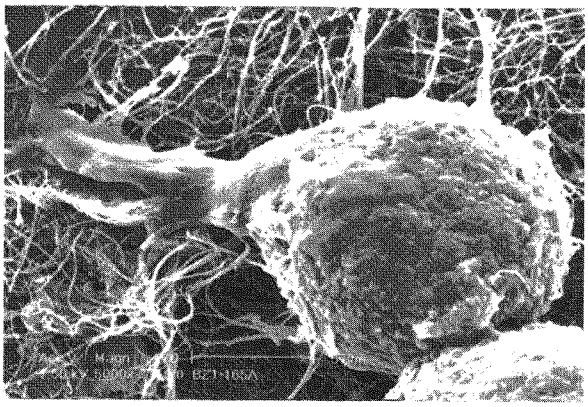
در مطالعه‌ای، کامپوزیت ماتریس کولاژنی که نانولوله‌های کربنی وارد آن شده بود، توسط مخلوط کردن کولاژن نوع یک (Type I Collagen) قابل حل و محلول نانولوله‌های کربنی تک جداره کربوکسیلاته تهیه شد. سلول‌های ماهیچه‌ای صاف زنده به صورت همزمان مورد استفاده قرار گرفتند تا ماتریس کامپوزیت کولاژن – نانولوله کربنی همراه با سلول تولید شود. میکروسکوپ الکترونی (Scanning Electron Microscopy)، اندرکنش‌های فیزیکی بین ماتریس کولاژن و نانولوله‌های کربنی نشان داد. طیف نگاری ریمان (Raman Spectroscopy) نیز در این مطالعه وجود نانولوله‌های کربنی با قطر مورد انتظار (۰/۸۵ تا ۱/۳۰ نانومتر) را تأیید کرد اما اندرکنش مولکولی قوی بین اجزاء کولاژن و نانولوله‌های کربنی نشان نداد [۳۰].



شکل (۵). نمای شماتیک اختلاط نانولوله کربنی و فیبریل های کولاژن [۳۰]

۳-٤- رشد و تکثیر استخوان در حضور نانولوله‌های کربنی

تاکنون بیشتر درمان‌های پزشکی برای استخوان آسیب دیده شامل جایگزین کردن استخوان از دست رفته توسط مواد مصنوعی بوده است. اما محققین دریافته‌اند که سلولهای استخوانی می‌توانند روی داربست نانولوله کربنی که به میزان کافی ماده آغاز کننده داشته باشد، رشد و تکثیر نمایند. مهندسی بافت این نوید را می دهد که استخوان از دست رفته توسط جایگذاری چنین داربست هایی رشد دوباره پیدا کند. بر خلاف خیلی از مواد داربستی، نانولوله‌های کربنی با آسیب زیستی همراه نبوده و در نتیجه محیطی مناسب ایجاد می کنند که سلولها روی آن امکان تکثیر و رسوب ماده استخوانی زنده را داشته باشند. داربست نانولوله کربنی ایمپلنت شده همچنین می‌تواند خواص مکانیکی بافت استخوانی تخریب شده را تقویت نماید [۳۱]. پژوهشگران نشان دادند نانولوله‌های کربنی می‌توانند نقش چنین داربستی را ایفا نمایند. آنها سلولهای استخوان موش را روی نانولوله‌های تک جداره و چند جداره که برخی از آنها به منظور گرفتن گروههای شیمیایی حاوی بار الکتریکی دستکاری شده بودند، کشت دادند. زیست سازگاری هر سیستم طبق تکثیر اوستئوبلاست‌ها، مورفولوژی سلولی، و شکل گیری کریستالهای هیدروکسی اپاتایت که حین مینرالیزاسیون استخوان تشکیل می‌شوند ارزیابی شد. آنها چنین دریافتند که نانولوله‌های کربنی با بار الکتریکی خنثی بهترین محیط را برای رشد استخوان مهیا می‌کنند. میزان رشد در داربست نانولوله‌هایی که دستکاری شده بودند تا بار مثبت یا منفی خالص داشته باشند کاهش یافت. نتایج چنین پیشنهاد کردند که شکل سلول را می‌توان با انتخاب داربست نانولوله‌ء تک یا چند جداره کنترل نمود [۳۲].



شکل (۶). رشد و تکثیر اوستئوبلاست روی نانولوله های کربنی [۳۲]

از آنجا که در برخی مطالعات سمی بودن نانولوله‌های کربنی گزارش شده است، قبل از انتقال دادن کار به مدلهای حیوانی و استفاده کلینیکی، بایستی اندرکنشهای ممکن بین نانولوله‌های کربنی و سیستم ایمنی بدن، مورد پژوهش بیشتر قرار گیرد.

٤- نتیجه گیری

استخوان به عنوان بافت سخت و بسیار مهم در بدن، وظیفه تحمل بار و انتقال تنش را بر عهده دارد که به دلیل داشتن رفتار مکانیکی شبه ترد، در برابر بارهای بیش از میزان مجاز آماده شکست است. حضور نانولوله کربنی به عنوان تقویت کننده در بافت استخوان ممکن است بتواند خواص مکانیکی آن را تقویت نموده، رفتار شکست آنرا تحت تأثیر قرار دهد. یکی از کاربردهای نانولوله کربنی در مهندسی بافت استخوان که از اهمیت خاصی برخوردار است، استفاده از آن در کامپوزیت هیدروکسی اپاتایت است که ساختاری مشابه بخش معدنی استخوان داشته و به عنوان پوشش ایمپلنت‌های جایگزین شده در بدن کاربرد فراوان دارد. نشان داده شده که نانولوله کربنی خواص این کامپوزیت را بسیار تقویت کرده و ساختار ترد آن را بهبود داده، چقرمگی شکست را نیز در آن افزایش می‌دهد. همچنین استفاده از خواص مکانیکی و الکتریکی نانولوله کربنی به عنوان تقویت کننده پلیمرهای زیستی جالب توجه است. مخلوط نانولوله کربنی با کولاژن نوید ایجاد ماتریسی برای کشت سلولهای ماهیچه ای و استخوانی را می دهد. ضمن اینکه نشان داده شده که فعالیت زیستی ساختار نانولوله کربنی به رشد و ترمیم سلولهای استخوانی کمک می‌کند. همچنین می‌تواند نقش داربست را برای سلولهای در حال رشد ایفا نماید. اما با افزایش یافته ها در این زمینه که مورد توجه خاص مراکز تحقیقاتی جهانی قرار گرفته است، لزوم مطالعه بیشتر برای امکان سنجی بهره‌برداری از این ساختار استثنائی در مهندسی بافت استخوان همچنان احساس می‌شود.

۵- بحث

رفتار شبه ترد استخوان به هنگام ایجاد ترک، موجب تشکیل ریز ترک ها در اطراف نوک ترک اصلی شده، از رشد آن جلوگیری می‌کند [۳۳-۳۵]. این خصوصیت همراه با کارکردهای زیستی، امکان التیام شکستگی و بهبود بافت استخوان آسیب دیده را مهیا می‌کنند. این نکته ناشی از فرایند بسیار پیچیده نوسازی در استخوان (Bone Remodeling Process) می‌باشد که نه تنها به عوامل بیولوژیک، بلکه به حالات (Modes) مختلف

تحریک مکانیکی حساس می‌باشد [۳۶]. اگرچه نکات زیادی در مورد فرایند نوسازی استخوان کشف شده است، جنبه‌های زیادی همچنان در ابهام بوده و نیازمند توجه و مطالعه هستند. یکی از این مجهولات نحوه انتقال تحریک‌های مکانیکی (Mechanotransduction) توسط سلول‌های حس‌گر استخوان (Osteocytes) می‌باشد [۳۷]. با توجه به نتایج مثبت و امیدوار کننده کاربرد داربست‌های بافت استخوان تقویت شده توسط نانولوله‌های کربنی قابلیت و پتانسیل بالای انجام پژوهش در این زمینه خودنمایی می‌کند. همچنین ضروری است که حضور نانولوله کربنی در ماتریس بافت استخوان با فرض برطرف یا کنترل شدن خصوصیات سمی آن مورد بررسی و تحلیل قرار گیرد زیرا ممکن است رفتار مکانیکی بافت را به هنگام اعمال بار تحت تأثیر قرار دهد. از آنجا که مطالعات تجربی در این زمینه نیازمند به کار بستن تمهیدات اساسی است، مدلسازی ماتریس بافت استخوان که توسط نانولوله‌های کربنی تقویت شده است می‌تواند یکی از اولین راه‌های پیش بینی چگونگی رفتار مکانیکی بافت استخوان مهندسی شده توسط نانولوله‌های کربنی باشد. ادامه مطالعات روی بافت استخوانی بدست آمده از سلولهای شبیه سازی شده نیز می تواند برای بررسی و مقایسه با نتایج مدلسازی سودمند واقع شود. آنگاه در صورت امیدوار کننده بودن نتایج تا این مرحله، انتقال به مدلهای حیوانی، گام بعدی برای عملی کردن این کاربرد در مقیاس کلینیکی به عنوان یک درمان برای بیماریهای استخوانی خواهد بود.

۶- مراجع

[۱] H. Rafii-Tabar, Computational modeling of thermo-mechanical and transport properties of carbon nanotubes, Phys. Rep., 2004, Vol. 390, 235-452.

[۲] M. Meyyappan (Ed.), Carbon Nanotubes: Science and Applications, CRC Press, 2005.

[۳] S. Reich, C. Thomsen, J. Maultzsch, Carbon Nanotubes: Basic Concepts and Physical Properties, Wiley-VCH, 2004.

[٤] P.M. Ajayan, L.S. Schadler, and P.V. Braun, Nanocomposite Science and Technology, Wiley-VCH, 2003.

[٥] S.K. Smart et al., The biocompatibility of carbon nanotubes, Carbon, 2006, Vol. 44, 1034–1047.

[٦] J. Chłopek et al., In vitro studies of carbon nanotubes biocompatibility, Carbon, 2006, Vol. 44, 1106–1111.

[۷] M.A. Correa-Duarte et al., Fabrication and biocompatibility of carbon nanotube-based 3D networks as Sscaffolds for cell seeding and growth, Nano Lett., 2004, Vol. 4, No. 11, 2233-2236.

[۸] Y.H. Yun et al., Nanotube electrodes and biosensors Nano Today, 2007, Vol. 2, 30-37.

[۹] T.A. Hilder, J.M. Hill, Carbon nanotubes as drug delivery nanocapsules, Current Appl. Phys., 2008, Vol. 8, 258-261.

[۱۰] B.S. Harrison, A. Atala, Carbon nanotube applications for tissue engineering, Biomaterials, 2007, Vol. 28, 344–353.

[۱۱] L. Lacerda et al., Carbon nanotubes as nanomedicines: From toxicology to pharmacology, Adv. Drug Delivery Rev., 2006, Vol. 58, 1460–1470.

[۱۲] D.A Rey et al., Carbon Nanotubes in biomedical applications, Nanotech. Law Business, 2006, Vol. 3, No. 3, 263-292.

[۱۳] S. Aryal et al., Synthesis and characterization of hydroxyapatite using carbon nanotubes as a nano-matrix, Scripta Mater., 2006, Vol. 54, 131-135.

[۱٤] S. Aryal et al., Carbon nanotubes assisted biomimetic synthesis of hydroxyapatite from simulated body fluid Mater. Sci. Eng. A, 2006, Vol. 426, 202-207.

[۱٥] S. Weiner, H. D. Wagner, The material bone: structure-mechanical function relations, Ann. Rev. Mater. Sci., 1998, Vol. 28, 271–298.

[۱٦] M.A. Meyers et al., Biological materials: Structure and mechanical properties, Prog. Mater. Sci., 2008, Vol. 53, 1-206.

[۱۷] A. Rabiei et al., Microstructure, mechanical properties, and biological response to functionally graded HA coatings, Mater. Sci. Eng. C, 2007, Vol. 27 529–533.

[۱۸] A.A. White et al., Hydroxyapatite–carbon nanotube composites for biomedical applications: a review, Int. J. Appl. Ceramic Tech., 2007, Vol. 4, No. 1, 1–13.

[۱۹] Y. Chen et al., Carbon nanotube reinforced hydroxyapatite composite coatings produced through laser surface alloying, Carbon, 2006, Vol 44, 37–45.

[۲۰] Y. Chen et al., Wear studies of hydroxyapatite composite coating reinforced by carbon nanotubes, Carbon, 2007, Vol. 45, 998-1004.

[۲۱] C. Kealley et al., Development of carbon nanotube-reinforced hydroxyapatite bioceramics, Physica B, 2006, Vol. 385–386 (2006) 496–498.

[۲۲] A. Li et al., Mechanical properties, microstructure and histocompatibility of MWCNTs/HAp biocomposites, Mater. Lett., 2006, Vol. 67, 1839-1844.

[۲۳] K. Balani et al., Plasma-sprayed carbon nanotube reinforced hydroxyapatite coatings and their interaction with human osteoblasts in vitro, Biomaterials, 2007, Vol. 28, 618–624.

[۲٤] D. Pienkowski et al., Carbon nanotube augmentation of the mechanical properties of bone cement, J. Bone Joint Surg., 2004, British Vol., Orthopaedic Proceedings Vol. 86-B, 404.

[۲٥] B. Marrs et al., Multiwall carbon nanotubes enhance the fatigue performance of physiologically maintained methyl methacrylate–styrene copolymer, Carbon, 2007, Vol. 45, 2098–2104.

[۲٦] B. Marrs et al., Augmentation of acrylic bone cement with multiwall carbon Nanotubes, J Biomed Mater Res A, 2006, Vol. 77, No. 2, 269–276.

[۲۷] X. Shi et al., Injectable nanocomposites of single-walled carbon nanotubes and biodegradable polymers for bone tissue engineering, Biomacromolecules. 2006, Vol. 7, No. 7, 2237-42.

[۲۸] S. Sirivisoot, T.J. Webster, Multiwalled carbon nanotubes enhance electrochemical properties of titanium to determine in situ bone formation, Nanotechnology, 2008, Vol. 19, 295101 (12pp).