حسین بهاروند، استاد ممتاز و مؤسس پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان است. در سال ۱۳۷۳ مدرک کارشناسی خود را از دانشگاه شیراز، در سال ۱۳۷۵ مدرک کارشناسی ارشد خود را از دانشگاه شهید بهشتی و مدرک دکترای خود را در رشته‌ی زیست‌شناسی تکوینی از دانشگاه خوارزمی (تربیت معلم سابق) در سال ۱۳۸۳ دریافت کرد. وی در سال ۱۳۷۴ به پژوهشگاه رویان پیوست. او در سال ۱۳۸۲ برای اولین بار سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) انسانی و موشی را در ایران تولید کرد و در سال ۱۳۸۷ به همراه همکارانش موفق به تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القائی (iPS) انسانی و موشی شد. این فعالیت‌ها او و همکارانش را قادر ساخت تا شاخه‌های مختلف پزشکی بازساختی را در ایران پایه‌گذاری و پیگیری کنند. زمینه‌های پژوهشی او پیرامون ارتقاء تحقیقات ترجمانی و پزشکی بازساختی از دیدگاه سلول‌های بنیادی، زیست‌شناسی تکوینی و مهندسی با الهام از طبیعت است. وی روی دگرتمایزی و تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های قلبی، عصبی و کبدی تحقیق می‌کند و درباره‌ی سازوکارهای پرتوانی و زیست‌شناسی سلول‌های زایا مطالعه می‌نماید. ایشان در کارآزمایی‌های بالینی متعدد و پیوند سلول‌های بنیادی بافتی مشارکت داشته است و در زمینه‌ی توسعه‌ی تولید صنعتی سلول فعالیت می‌کند. او به عنوان سخنران مدعو در بسیاری از کنفرانس‌های علمی ملی و بین‌المللی از جمله انجمن جهانی تحقیقات سلول‌های بنیادی (ISSCR، ۱۳۹۷) حضور داشته است. از وی ۴ کتاب به زبان انگلیسی توسط انتشارات Springer و John Wiley به ترتیب در سال‌های ۱۳۸۹، ۱۳۹۱ و ۱۳۹۴ چاپ شده است. تاکنون بیش از ۳۸۰ مقاله‌ی بین‌المللی، بیش از ۱۰۰ مقاله‌ی داوری‌شده‌ی داخلی به همراه ۷ فصل در کتب بین‌المللی از ایشان به چاپ رسیده است. ۷ کتاب تألیفی به زبان فارسی و ۸ کتاب ترجمه‌شده از دیگر آثار وی هستند. هم‌چنین ۸ تصویر از مقالات شاخص وی روی جلد مجلات بین‌المللی چاپ شده است. با استناد به Google Scholar تاکنون بیش از یازده‌هزار بار به مطالعات ایشان ارجاع شده و دارای h-index ۵۱ است.

حسین بهاروند عضو هیئت تحریریه‌ی هشت مجله‌ی علمی بین‌المللی از جمله Journal of Biological Chemistry و Scientific reports بوده و دارای ۳ اختراع ثبت شده در آمریکاست. وی بیش از ۳۰ عنوان جایزه‌ی ملی و بین‌المللی را از جمله جایزه‌ی محقق برتر

جهـان اسـلام (ISESCO) در سـال ۱۳۸۹، جایـزه‌ی بیـن المللـی یونسـکو در حـوزه‌ی علـوم زیسـتی در سـال ۱۳۹۳ و ، جایـزه‌ی بین‌المللـی آکادمـی جهانـی علـوم (TWAS) بـرای تولیـد و نگهـداری سـلول‌های بنیـادی و ارائـه‌ی مفاهیـم جامعـی از پرتوانـی و تمایـز ایـن سـلول‌ها در سـال ۱۳۹۸ دریافـت نمـوده اسـت. همچنیـن در سـال ۱۳۹۸ او موفـق بـه کسـب جایـزه‌ی مصطفی، نشـان عالـی علـم و فناوری جهان اسـلام بـرای تحقیقـات ترجمانـی سـلول‌های بنیـادی به عنـوان اثر نوآورانه و زمینه‌سـاز ارتقاء زندگی بشـری شـد. وی برنـده‌ی دهمیـن، دوازدهمین و هفدهمین جشـنواره‌ی رازی (سـال‌های ۱۳۸۳، ۱۳۸۵ و ۱۳۹۱) و بیسـت و ششـمین و سـی و دومین جشـنواره‌ی بین‌المللی خوارزمی (سـال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۷) شـده اسـت. در سـال ۱۳۸۹ در بیسـت و هفتمیـن دوره‌ی کتـاب سـال جمهوری اسـلامی ایران، کتاب سـلول‌های بنیـادی وی به عنـوان کتـاب برگزیـده شـناخته شـد. بـه پاس تلاش مؤثر بـرای ترویج و ارتقـاء علم در کشـورهای در حال توسـعه، او از دی مـاه ۱۳۹۸ به عضویت آکادمـی جهانی علـوم (TWAS) درآمد.

تاکنون ۳ شـرکت از بسـتر تحقیقاتی پژوهشـکده‌ی زیست‌شناسـی و فناوری سـلول‌های بنیادی شـکل گرفته‌اند که شـامل سِـل‌تِک‌فارمد (کارخانـه‌ی تولیـد سـلول بـرای سـلول‌درمانی)، زیسـت‌تِک‌پژوه (تولیدکننـده‌ی پروتئین‌هـای نوترکیب) و شـرکت فنـاوری بُن‌یاخته‌هـای رویان (ذخیره‌سـازی خـون بندنـاف) اسـت. او بـه همـراه تیـم خـود تلاش فراوانـی در جهت گسـترش علم زیست‌شناسـی سـلول‌های بنیـادی در ایران کرده اسـت که در این راسـتا، «آزمایشـگاه سـلول‌های بنیادی برای همه» و «آزمایشـگاه سـیار سـلول بنیادی» را که یک اتوبوس با آزمایشـگاه مجهـز اسـت راه‌انـدازی نموده‌انـد. هـدف از ایـن روش آمـوزش و یادگیری مشـارکتی، ایجاد انگیـزه و توانمندسـازی دانش‌آموزان برای دسـتیابی بـه علـم، مهـارت، نگـرش و ارزش‌هایـی اسـت کـه برای شـکل‌گیری آینـده‌ای پایـدار برای علـم سـلول‌های بنیادی ضـروری اسـت. او همچنین بـه همـراه تیـم خـود از سـال ۱۳۸۹ "مدرسـه تابسـتانی بین‌المللـی رویـان" را بـه صورت سـالانه برگزار کرده اسـت کـه در آن، شـرکت‌کنندگان توسـط سـخنرانان دعـوت شـده از خـارج کشـور آمـوزش می‌بینند تـا بدین وسـیله امکان تعامـلات بین‌المللـی و ملی افزایـش یابد.

دکتـر یاسـر تهمتنـی عضـو هیئت علمـی و مدیر برنامه‌ی پژوهشـی دیابت و سـلول‌های پانکراس پژوهشـکده‌ی زیست‌شناسـی و فناوری سـلول‌های بنیـادی رویـان اسـت. هـدف از ایـن برنامـه یافتـن روش‌های نویـن درمانی در حـوزه‌ی بیمـاری دیابـت در محیطی بین رشـته‌ای متشـکل از محققین علوم سـلولی، پزشـکان و مهندسـین اسـت. وی در سـال ۱۳۸۱ دوره‌ی کارشناسـی خود را در رشـته‌ی زیسـت شناسـی عمومـی در دانشـگاه شـیراز بـه اتمام رسـانید و پـس از آن مدارک کارشناسـی ارشـد و دکترای خود را در رشـته‌ی زیست‌شناسـی تکوینی در سـال‌های ۱۳۸۴ و ۱۳۹۱ از دانشـگاه خوارزمـی تهـران (تربیـت معلم) اخذ نمود. او در سـال ۱۳۸۷ به پژوهشـگاه رویان پیوسـت و در پروژه‌ی تولیـد سـلول‌های بافـت انـدودرم از منبـع سـلول‌های بنیادی رویانـی به همـکاری پرداخت. زمینه‌هـای تحقیقاتـی وی عبارت‌انـد از: ۱) تولید سـلول‌های ترشـح‌کننده‌ی انسـولین از منبـع سـلول‌های بنیـادی پرتـوان انسـانی؛ ۲) زیست‌شناسـی و بازسـازی سـلول‌های ترشـح‌کننده‌ی انسـولین و ۳) مدل‌سـازی سـلولی بیمـاری دیابـت کـه در قالـب همکاری‌هـای ملـی و بین‌المللـی در حـال انجـام اسـت. نتایـج برخـی از این تحقیقـات در مقـالات متعـدد بین‌المللـی منتشـر و بـه صـورت اختراعات داخلـی و خارجی ثبت گردیده اسـت. دکتر یاسـر تهمتنـی هم‌اکنون مدیـر گـروه زیست‌شناسـی تکوینـی دانشـگاه علـم و فرهنگ جهـاد دانشـگاهی اسـت و دروس مختلفی را از جمله جنین‌شناسـی مقایسـه‌ای، زیست‌شناسـی تکوینـی و مسـیرهای پیام‌رسـانی سـلولی در مقاطـع کارشناسـی ارشـد و دکتـری تدریـس می‌نمایـد. وی تاکنـون ۳ کتـاب مرجـع بـا نام‌هـای "مقدمه‌ای بـر تولیدمثـل جانـوری" (۱۳۸۶)، "جنین‌شناسـی مهـره‌داران" (۱۳۹۰) و "زیست‌شناسـی تکوینـی" (۱۳۹۲) در همـکاری بـا اسـاتید بنـام رشـته‌های جنین‌شناسـی و زیست‌شناسـی تالیـف و ترجمـه نمـوده اسـت کـه همگی مـورد توجه دانشـجویان و مدرسـین این رشـته قـرار گرفته‌اند.

پیش گفتار

رنـج و درد بیمـاری و از دسـت رفتـن انسـان‌ها بـر اثـر آن از دیربـاز ذهـن بشـر را به خود مشـغول کرده اسـت. انسـان با اسـتفاده از عناصر طبیعـت بـه دنبـال به‌کارگیـری روش‌هایـی بـرای کنتـرل و درمـان بیماری‌هـا بـوده اسـت. در ایـن میـان رویاهـای بسـیاری از قرن‌هـا پیش در سـرپرورانده و بـا پیشـرفت علـم، بلندپروازانـه بـرای تحقق‌شـان تـلاش کرده اسـت. صد سـال پیـش سـخن از پیوند عضو بـه یک انسـان ایده‌ای دسـت‌نیافتنی بـود؛ امـا امـروزه جـان هـزاران نفر بـا این رویای تعبیر شـده نجـات یافته اسـت. پیونـد موفقیت‌آمیز اعضـاء، پایانی بـر بلندپروازی بشـر بـرای درمـان رنج‌هـای جسـمی‌اش نیسـت. آیـا تاکنـون بـه تولیـد کبد، قلـب و یا سـایر اندام‌هـای انسـانی در محیـط آزمایشـگاهی و یا به ترمیـم یـک انـدام آسـیب دیـده فکـر کرده‌ایـد؟ آیا با الهـام از بـدن موجـودات زنده بـه تولید محصولاتـی بـرای ترمیم اندام‌هـا اندیشـیده‌اید؟ و آیـا از تولیـد مغـز بـا قابلیت یادگیری در محیط آزمایشـگاهی تصویری سـاخته‌اید؟ دانشـمندان عرصه‌ی زیست‌شناسـی و پزشـکی، رویای پاسـخ بـه چنیـن سـوالاتی را در سـر دارنـد. ایـن رویـا در سـال ۱۹۸۱ بـا تولیـد سـلول‌های بنیـادی رویانی (جنینی) موشـی، در سـال ۱۹۹۸ بـا تولید سـلول‌های بنیـادی رویانـی (جنینـی) انسـانی و در سـال ۲۰۰۶ با تولید سـلول‌های بنیادی پرتـوان القایی (iPS) به واقعیت نزدیک شـده اسـت.

سـلول‌های بنیـادی، بـا تـوان خودنوزایـی (تـوان تقسـیم و حفـظ پتانسـیل تکوینی) هسـتند کـه قابلیـت تمایز بـه تمامی انواع سـلول‌های بـدن را دارنـد. ایـن سـلول‌ها را مـی تـوان از رویـان (جنین) قبـل از لانه‌گزینی، بافت‌هـای افراد بزرگسـال و یـا از بازبرنامه‌ریزی سـلول‌های بافت افـراد، بـدون در نظـر گرفتـن سـن آن‌هـا بـه دسـت آورد و یـا تولیـد نمود که بـه ترتیب بـه آن سـلول‌های بنیـادی رویانـی، سـلول‌های بنیادی بافتـی و سـلول‌های بنیـادی پرتـوان القایـی (iPS) می‌گویند.

سـلول‌های بنیـادی، نه‌تنهـا در شـناخت مـا از تکویـن جنین انسـان، بافـت و اندام‌های بدن انسـان و عملکرد ژن‌هـا می‌تواننـد مؤثر باشـند، بلکـه در توسـعه‌ی داروسـازی، پزشـکی بازسـاختی و حتـی پزشـکی آینـده نیز بسـیار مؤثرند. به طـوری که از علـم و فناوری سـلول‌های بنیادی بـه عنـوان انقـلاب چهـارم در زیست‌شناسـی و پزشـکی یـاد می‌شـود. قابـل ذکـر اسـت کـه کاشـف سـلول‌های بنیـادی رویانـی موشـی مارتین جـان اونـز (Martin John Evans) بـه همـراه الیـور اسـمیتز (Oliver Smithies) و ماریـو کاپچـی(Mario Capecchi) به دلیـل تولید این سـلول‌ها و دسـت‌ورزی ژنتیکـی آن‌هـا و تولیـد موش‌هـای تراریختـه به عنوان مـدل بیماری‌های انسـانی، در سـال ۲۰۰۷ موفق به اخـذ جایزه‌ی نوبـل پزشـکی شـدند. در سـال ۲۰۱۲ نیـز جـان برتراند گـوردون (John Bertrand Gurdon) کـه پیشـگام در علـم شبیه‌سـازی جانـوری و انتقـال هسـته بـود، به همراه شـینیا یاماناکا (Shinya Yamanaka) کـه مبدع بازبرنامه‌ریزی سـلولی و تولید سـلول‌های بنیادی پرتـوان القایی بـود، جایـزه‌ی نوبـل در پزشـکی را دریافـت کردنـد. واقعیت آن اسـت کـه اگرچه اسـتفاده از دارو اسـاس درمان در طـب امروز به شـمار می‌رود، پزشـکی آینـده همراه با پزشـکی بازسـاختی اسـت. پزشـکی بازسـاختی شـامل ترمیـم، جایگزینی و یا بازسـازی بافت‌هـا و اعضاء آسـیب دیده با کمـک سـلول‌های بنیـادی و یـا سـلول‌های دیگـر در تلفیق با سـایر علوم نظیر مهندسـی اسـت.

در اینجا قصد دارم دیدگاهم را در مورد پزشکی آینده با شما به اشتراک گذارم. این‌که در پزشکی کجا بوده‌ایم و کجا هستیم را می‌دانیم؛ این‌که گذشته‌ی درخشانی در این خصوص داشته‌ایم و در حال حاضر نیز جزء پیشگامان سلامت بشریت هستیم؛ این‌که اقدامات شگرفی چون پیوند کبد از دهنده‌ی زنده را توسط عزیزانی چون دکتر سید علی ملک‌حسینی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تجربه کرده‌ایم و هم‌چنین در روش‌های نوین درمان سرطان پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته‌ایم؛ اما در پزشکی آینده (تا حدود سی سال آینده) به مدد پروردگار و با همت بشر، بسیاری از بیماری‌های صعب العلاج به سرعت قابل تشخیص و درمان خواهند بود و در مدت زمان کوتاهی و با هزینه‌ای کمتر، کل ژن‌های یک فرد مورد ارزیابی قرار می‌گیرند و بر مبنای آن درمان شروع می‌شود. بسیاری از بافت‌ها قابل ترمیم خواهند بود و اندام‌های مشابه با اندام‌های طبیعی با استفاده از علم مهندسی سلول و بافت و تلفیق آن با علم سلولی ساخته خواهند شد. البته کشف، تولید و یا تمایز سلول‌های بنیادی نقطه‌ی آغازی است برتحقق رویای پزشکی فردا. به باور من پزشکی فردا، زمینه‌ای شامل ترکیبی از حوزه‌های مهمی چون پزشکی بازساختی، پزشکی مبتنی بر فرد (personalized medicine)، پزشکی سرطان (استفاده از سلول‌های ایمنی دست‌ورزی شده و درمان سرطان برمبنای وضعیت ژنتیکی فرد)، مهندسی سلول و بافت و همین‌طور مغز و علوم شناختی خواهد بود. معتقدم که سلول‌های بنیادی، جایگاه ویژه‌ای در تمامی این حوزه‌ها خواهند داشت. البته تا حصول به این اهداف هنوز راه زیادی در پیش است، ولی یادمان باشد پرواز با هواپیماهای پیشرفته‌ی امروزی سال‌ها بعد از پریدن برادران رایت با ابزاری ابتدایی محقق شده است. در کشورمان ایران نیز از سال ۱۳۶۹ پیوند مغز استخوان که غنی از سلول‌های بنیادی بافتی خونساز و مزانشیمی است در بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران توسط دکتر اردشیر قوام‌زاده راه‌اندازی شد. حدود یک دهه پس از آن، پژوهشگاه رویان در سال ۱۳۸۱ توانست به تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) موشی دست یابد. پس از آن، در پی استفتاء از مراجع تقلید شیعه، تولید اولین رده‌ی سلول‌های بنیادی رویانی انسانی در سال ۱۳۸۲ توسط پژوهشگاه رویان گزارش شد. از آن پس، تحقیقات در حوزه‌ی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، در کشور شتاب گرفت. معتقدم که حداقل دو نگرش موجب شده است که امروزه کشورمان در این حوزه به بالندگی معناداری دست یابد. نگرش اول **حرکت در پیوستار تولید تا کاربرد علم** است. در طی این سال‌ها همواره تلاش شده است که سه مقوله‌ی مهم **تولید علم، ترجمان علم و کاربرد علم** مدنظر قرار گیرد. هرآنچه که از دانش سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی پدید آمده است با نگاه به دورنمای کاربردی آن در ارتقاء سلامت جامعه، جلا یافته است. تسری این نگاه در پژوهشگاه رویان، امروز با گذشت حدود دو دهه، موجب شده است تا این علم توسط شرکت‌های دانش بنیان نظیر شرکت بن‌یاخته‌های رویان که در جداسازی، نگهداری، تولید محصولات سلولی و بافتی از بند ناف و جفت فعالیت می‌کند، توسعه یابد و در مراکز سلول‌درمانی در اختیار هم‌وطنان قرار گیرد. این در حالی است که هیچ‌گاه نباید از **ریشه**، که همانا **تولید علم** است، غافل گردید و امیدواریم چنین نشود. نگاه دیگر، **تفکر بین رشته‌ای بودن علم** است. امروز پزشکی بازساختی، حوزه‌ی تلاش گسترده‌ای است که در آن پزشکان، زیست‌شناسان و مهندسین، با هدف ایجاد روش‌های نوین درمان بیماری‌ها، در تلاشند. البته که نباید فراموش کنیم که:

تکیه بر تقوا و دانش در طریقت کافریست　　راهرو گر صد هنر دارد توکل بایدش

سلول‌های بنیادی برای ما تنها یک علم نیست، یک فرهنگ است؛ **فرهنگ توانستن**. راه‌اندازی اولین و بزرگترین کارخانه‌ی تولید سلول برای بیماران در غرب آسیا، شرکت سل تک فارمد (Celltech Pharmed) یک نمونه‌ی عملی از تمسک به این فرهنگ است.

فرهنگ ملموس کردن علم، اینکه این علم به درمان برسد و درکاهش درد بیماران مؤثر باشد.

فرهنگ نگاهی نو به علم در قالب بین رشته‌ای فکر کردن و عمل نمودن، برداشتن مرزهای بین علوم برای رسیدن به کاربرد علم سلول‌های بنیادی، همان‌گونه که پیش از این ذکر شد.

فرهنگ ورود به نظریه‌پردازی در این علم که امید است با یاری حق این امر در آینده‌ی نزدیک توسط فرزندان این مرز و بوم محقق شود.

فرهنگ همگانی‌سازی علم که در «آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه» در رویان تجلی یافت.

تلاش برای افزایش دانش عمومی جامعه، جنبه‌ی دیگری از این فرهنگ است که از نظرم بسیار با اهمیت است. چراکه با بالا بردن معدل دانش جامعه، گل‌های بیش‌تری در آینده شکوفا می‌شود. به عبارت دیگر، تعداد افراد بیش‌تری از سایر علوم نظیر مهندسی و

حتـی علـوم فیزیـک، ریاضـی، شـیمی و غیـره وارد ایـن علم خواهند شـد و بدین ترتیـب کاربرد علم که همانا حاصل انباشـته شـدن علم اسـت، بـه دسـت می‌آیـد. یادمـان باشـد کـه در هر کشـور، شـهر، دانشـگاه، مرکـز تحقیقاتـی، حتـی در هر فرد، رشـد بایـد همه‌جانبه باشـد تـا کاربرد علـم بـه معنـای واقعـی و پایـدار حاصل شـود. لـذا اگر می‌خواهیـم در آینده به درمـان مردم کشـورمان همگام با پیشـرفت علم در سـطح جهانی کمـک کنیـم، از همیـن الان بایـد به فکر ایجاد زیرسـاخت‌های آن باشـیم. در این راسـتا «آزمایشـگاه سـلول‌های بنیادی برای همه» ایجاد شـده اسـت و اولیـن اتوبـوس آزمایشـگاه سـیار سـلول‌های بنیـادی برای آمـوزش عملی دانش‌آمـوزان و عموم مـردم با این علم، راه‌اندازی شـده اسـت.

راه‌کار دیگـر بـرای افزایـش دانـش عمومـی و نیـز پـرورش نسـل‌های بعـد، نـگارش کتـب و مقـالات علمـی اسـت. بـر ایـن مبنـا، مجموعه کتاب‌هـای سـلول‌های بنیـادی و پزشـکی بازسـاختی با توجه به تجربیات آزمایشـگاهی پژوهشـگران و اسـتادان پژوهشـگاه رویـان و تنی چند از اسـتادان دانشـگاه‌های کشـور نوشته شـده است.

مطالعـه‌ی ایـن سـری کتاب‌هـا بـه محققین عرصه‌ی زیست‌شناسـی، پزشـکی و مهندسـی و به‌خصـوص پژوهشـگران جوان و دانشـجویانی کـه قصـد ورود بـه ایـن عرصه را دارنـد، توصیه می‌شـود.

در پایـان بـر خـود فـرض می‌دانـم که سـپاس پـروردگار مهربـان را به‌جـا آورده و از تمامـی عزیزانی که مـا را در تهیه‌ی ایـن مجموعه یاری نمودنـد سپاسـگزاری نمایـم. به‌عـلاوه، از سـرکار خانـم مهدیـه جعفری و سـحر جلـوداری که زحمت ویراسـتاری ادبـی این مجموعـه را علی‌رغم همـه‌ی سـختی‌ها، بـر عهده داشـتند و سـرکار خانم اسـماء قدسـی کـه بر کیفیـت کتاب‌ها نظارت داشـتند و هر سـه نفر، وقت بسـیاری مصروف تهیـه‌ی ایـن مجموعـه نمودنـد، سپاسـگزاری نمایم. بدون کمک این سـه بزرگوار، مجموعه‌ی مذکور به سـرانجام نمی‌رسـید. هم‌چنین از دوسـت و بـرادر عزیـزم جنـاب آقـای مصطفـی پویـان کـه بدون شـک حـق فراوانی در گسـترش دانـش و به‌خصـوص علم زیست‌شناسـی در کشـور دارد و همـواره بـا تشـویق‌ها و حمایت‌هـای بـی بدیـل ایشـان سـبب نـگارش و یا ترجمـه‌ی تمـام کتاب‌های منتشـر شـده‌ی اینجانب به زبان فارسـی شـده‌اند، سپاسـگزارم. از خداونـد بزرگ برای ایشـان اجـر و عاقبت خیـر خواهانم.

ان‌شـاءالله ایـن مجموعـه مـورد بهره‌بـرداری علمـی و عملـی شـما عزیزان قـرار گیرد و نقطـه‌ی آغـاز راه پرخیر و برکتی باشـد که افراشـته مانـدن پرچـم کشـورمان را در سـطح جهانـی در عرصـه‌ی علمـی به ارمغان بیاورد و سـبب کاهـش درد و آلام بیمـاران و مایه‌ی امیـدی در میان مـردم عزیز و سـرفراز سـرزمینمان ایران باشـد.

سپاسگزار خواهم بود اگر نقطه نظرات خود در نقد و یا پیشنهاد را برایم ارسال نمایید.

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم　　موج‌ایم که آسودگی ما عدم ماست

دکتر حسین بهاروند
استاد سلول‌های بنیادی و زیست شناسی تکوینی

فهرست مطالب

مقــدمه ۱
یاسر تهمتنی

فصل اول: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های عصبی ۱
ابراهیم شهبازی، فرشید یکانی، شیوا نعمتی

فصل دوم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های گلیا ۲۵
اکرم مختارزاده، سوسن سیمرغ، معصومه زارعی

فصل سوم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکیه ۴۵
لیلا ستاریان، فاطمه نقش‌نژاد

فصل چهارم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های عضله‌ی قلبی ۶۵
محمود تلخابی

فصل پنجم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های اندوتلیال ۸۷
زهرا مزیدی

فصل ششم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های خونی ۱۰۵
فاطمه گنجی

فصل هفتم: تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به استخوان ۱۳۳
نساء فانی، شهربانو جهانگیر، محمدرضا باغبان اسلامی‌نژاد

فصل هشتم: تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به غضروف ۱۵۹
لیلا تقی‌یار، محمدرضا باغبان اسلامی‌نژاد

فصل نهم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های اندودرمی ۱۸۱
زهرا فرزانه، یاسر تهمتنی

فصل دهم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های کبدی ۲۰۱
زهرا فرزانه، بهشاد پورنصر

فصل یازدهم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های ترشح‌کننده‌ی انسولین ۲۲۱
آناهیتا سلطانیان، یاسر تهمتنی

فصل دوازدهم: تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های زایا ۲۵۳
فرشته اسفندیاری

فصل سیزدهم: کوچک‌مولکول‌ها در پژوهش‌های سلول‌های بنیادی ۲۷۱
نیوشا حق پرست، حمیدرضا ابوالخیر، آیسان فرهادی، یاسر تهمتنی

فصل چهاردهم: دگرتمایزی: کیمیاگری در زیست‌شناسی ۲۹۳
کینوش خلوقی، فهیمه میرآخوری

فصل پانزدهم: خودسازمان‌یابی و کاربرد آن در تمایز سلول‌های بنیادی ۳۲۹
آناهیتا سلطانیان، یاسر تهمتنی

مخفف‌ها ۴۰۹

آدرس مکاتبه نویسندگان (به ترتیب حروف الفبا)

- **حمیدرضا ابوالخیر، فرشته اسفندیاری، محمدرضا باغبان اسلامی‌نژاد، حسین بهاروند، بهشاد پورنصر، لیلا تقی‌یار، یاسر تهمتنی، شهربانو جهانگیر، نیوشا حق‌پرست، کینوش خلوقی، معصومه زارعی، لیلا ستاریان، آناهیتا سلطانیان، سوسن سیمرغ، ابراهیم شهبازی، نساء فانی، زهرا فرزانه، آیسان فرهادی، فاطمه گنجی، اکرم مختارزاده، زهرا مزیدی، فهیمه میرآخوری، شیوا نعمتی، فاطمه نقش‌نژاد و فرشید یکانی:**
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست شناسی تکوینی، تهران، ایران
- **محمود تلخابی:** دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

مقدمه

یاسر تهمتنی

بیش از ۳۰ سال از ابداع روش‌هایی برای جداسازی سلول‌های بنیادی رویانی[1] از مراحل ابتدایی جنین موش می‌گذرد. پژوهش‌های متعدد سبب شد که در سال ۱۹۹۸ برای نخستین بار سلول‌هایی مشابه با سلول‌های جنین ابتدایی انسان تولید و در آزمایشگاه کشت شود. در تحولی دیگر، در سال ۲۰۰۶ بازبرنامه‌ریزی[2] ژنتیکی فیبروبلاست‌ها انجام گرفت و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) به دنیای علم سلول‌های بنیادی معرفی شدند. احتمالاً خوانندگان این کتاب می‌دانند که بدون در نظر گرفتن نوع سلول‌های پرتوان رویانی، این سلول‌ها دو ویژگی عمده یعنی قابلیت تقسیم و تولید مجدد سلول‌هایی شبیه خودشان (خودنوزایی[3]) و قدرت تبدیل به انواع رده‌های تخصص‌یافته (پرتوانی[4]) را دارند. این ویژگی‌ها باعث می‌شود که بتوان این سلول‌ها را در آزمایشگاه به دفعات زیاد کشت داد و تکثیر کرد و آن‌ها را به انواع سلول‌های دلخواه تمایز[5] داد. همین دو خصوصیت موجب شده است که مطالعه‌ی تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سه دلیل مهم باشد: ۱. ابزاری در پژوهش‌های پایه ۲. ابزاری برای مدل‌سازی بیماری‌ها در آزمایشگاه و آزمون روش‌های درمانی جدید ۳. ابزاری برای تولید سلول‌های مورد نیاز در سلول‌درمانی بیماری‌ها. در ادامه به‌طور خلاصه به بررسی اهمیت هریک از حوزه‌های پژوهشی ذکرشده می‌پردازیم. در بخش پایانی برآوردهایی در مورد چگونگی عبور این محصولات سلولی از مراحل آزمایشگاهی و ورودشان به بازار بیان می‌شود و در نهایت رویکرد نگارش فصول مختلف این کتاب را برای خوانندگان شرح می‌دهیم.

۱. تمایز، ابزار مطالعه‌ی تکوین

درک تکوین بدن انسان را می‌توان اصلی‌ترین چالش علم زیست‌شناسی دانست. اشتیاق برای رمزگشایی تکوین بدن انسان نه تنها ناشی از کنجکاوی ذاتی پژوهشگران است، بلکه از این منظر کاربردی که ریشه‌ی درمان بسیاری از بیماری‌های بشر شناخت تکوین بدن است نیز اهمیت دارد. در حال حاضر با انبوهی از یافته‌ها در مورد ژنوم، فیزیولوژی و آناتومی بدن انسان مواجه‌ایم اما دانش بشری در مورد چگونگی تنظیم تکوین جنینی انسان ناچیز است. این واقعیت که امکان دست‌ورزی در تکوین انسان وجود ندارد باعث شده است که عمده‌ی دانش ما از تکوین انسان برگرفته از مدل‌های حیوانی باشد. اهمیت و ارزش این مطالعات و دانشی که در حوزه‌ی تکوین، ژنتیک و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در فرآیند تخصصی شدن سلول‌ها و ریخت‌زایی اندام‌ها در

1. Embryonic stem cell 2. Reprograming 3. Self-renewal 4. Pluripotency
5. Differentiation

اختیار ما قرار داده‌اند، بر کسی پوشیده نیست. به‌علاوه، عملکرد بسیاری از ژن‌ها و مولکول‌های پیام‌رسان در طول تکامل حفظ شده است[1]. امروزه از موش به عنوان مدل در پژوهش‌های گوناگون استفاده می‌شود. اندازه‌ی ژنوم موش و انسان یکسان و ۹۹٪ ژن‌هایشان مشترک است و تکوین، فیزیولوژی و آناتومی مشابهی دارند. اگرچه موش مدل بسیار قدرتمندی در مطالعات زیست‌شناسی و پزشکی است اما محدودیت‌هایی نیز دارد. حدود ۱٪ ژن‌های انسان هیچ همولوگی در موش ندارند. اگرچه انتظار می‌رود که اغلب ژن‌ها نقش‌های حفاظت‌شده‌ای در موش و انسان ایفا کنند اما تفاوت‌های بارز مختص گونه[2] در دوره‌ی بارداری، ریخت‌زایی و تنظیم مکانی و زمانی بیان ژن هنگام تکوین جنینی بین این دو وجود دارد.

همان‌طور که گفته شد، پرتوانی و خودنوزایی سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی (hPSC)، این سلول‌ها را برای مطالعه‌ی تکوین انسان مناسب می‌کند. کشت این سلول‌ها در آزمایشگاه[3] روشی ارزان و سریع برای بررسی فرآیندهای مختلف تکوین به وجود آورده است. در ادامه به روش‌های کشت و تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان و نیز راهکارهایی که اطلاعات زیادی را به علم تکوین اضافه کرده‌اند، اشاره می‌شود.

۱. کشت و تمایز به روش اجسام شبه جنینی: هنگامی که سلول‌های بنیادی پرتوان به صورت معلق و بدون لایه‌ی تغذیه‌کننده[4] کشت داده شوند، اجسام شبه جنینی (EBs) شکل می‌گیرند [۱]. تشکیل اجسام شبه جنینی در مراحل ابتدایی بسیاری از روش‌های تمایزی به‌طور گسترده استفاده می‌شود. تجزیه و تحلیل پروفایل‌های بیانی اجسام شبه جنینی حاصل از سلول‌های پرتوان رویانی انسانی نشان‌دهنده‌ی بیان ژن‌های دخیل در تشکیل سه لایه‌ی جنینی، گاسترولاسیون و الگوزایی اولیه‌ی جنین در آن‌ها است [۲]. بنابراین، از اجسام شبه جنینی به عنوان مدل با ارزشی برای درک سازوکارهای مولکولی دخیل در جنین‌زایی اولیه‌ی انسان استفاده می‌شود. در مقایسه با شرایط تمایزی در محیط کشت دو بعدی، ساختار سه بعدی اجسام شبه جنینی باعث بازیابی ارتباطات پیچیده‌ی بافت‌ها و سلول‌ها می‌شوند. البته از آنجا که تمایز خودبه‌خودی اجسام شبه جنینی معمولاً سبب پاسخ‌های سلولی به پیام‌های ریخت‌زای محلی می‌شود و کنترل دقیق ریزمحیط اجسام شبه جنینی دشوار است، همیشه نتایج دقیقی از آزمایش‌های بر پایه‌ی اجسام شبه جنینی به دست نمی‌آید. به‌علاوه، ناهمگونی در اندازه و زمان تکوین اجسام شبه جنینی، استفاده‌ی آن‌ها را به عنوان مدل دقیق جنین‌زایی اولیه محدود می‌کند. روش‌هایی مانند تشکیل تجمعات سلولی جبری[5] با استفاده از تعداد مشخص سلول‌های بنیادی پرتوان [۳]، ریزچاهک‌های سه بعدی [۴] یا ماده‌ی زمینه‌ی برون‌سلولی نیمه‌جامد سه بعدی [۵] برای حمایت از شکل‌گیری اجسام شبه جنینی همگون با شکل و اندازه‌ی مناسب و لایه‌های زایای سازماندهی شده در دست بررسی است. پیشرفت فناوری می‌تواند به استفاده‌ی گسترده‌تر از اجسام شبه جنینی برای بررسی مراحل اولیه‌ی جنین‌زایی منجر شود.

۲. کشت و تمایز به روش مستقیم: روش‌های مختلف تمایز مستقیم سلول‌ها، شامل افزودن فاکتورهای رشد و کوچک‌مولکول‌ها یا استفاده از انواع سلول‌های تغذیه‌کننده در شرایط کشت چسبنده و یا کشت معلق است **(شکل ۱)**. تمایز مستقیم سه جنبه‌ی کلیدی دارد: ۱. این تمایز شامل چند مرحله‌ی مشخص است و فرآیند تکوین جنینی را شبیه‌سازی می‌کند. یکی از اولین رخدادهای تکوینی تشکیل سه لایه‌ی جنینی طی گاسترولاسیون است. در اغلب روش‌ها، سلول‌های پرتوان ابتدا به سمت اندودرم، مزودرم و یا اکتودرمی شدن می‌روند. سپس در چند مرحله و طی بازه‌ی زمانی مشابه با تکوین آن سلول در انسان، به سمت تمایز به سلول‌های هدف خود هدایت می‌شوند. ۲. هر مرحله‌ی تمایز را هدایت‌گرهای ویژه‌ای پیش می‌برند. در شرایط آزمایشگاهی اغلب فاکتورهای رشد و کوچک‌مولکول‌هایی استفاده می‌شود تا مسیرهای پیام‌رسانی فعال در تکوین جنینی شبیه‌سازی شوند. هنگامی که اطلاعات کافی در مورد تکوین بخشی از جنین وجود ندارد، بازسازی محیط بدن انسان با هم‌کشتی سلول‌های طبیعی همان ناحیه راهکار مناسبی خواهد بود. ۳. ارزیابی سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی، از طریق مقایسه‌ی آن‌ها با سلول‌های مشابه درون بدنی انجام می‌شود. به‌طور متداول، اولین گام در ارزیابی این سلول‌ها، مقایسه‌ی نشانگرهای خاص بیان‌شده در سلول

---

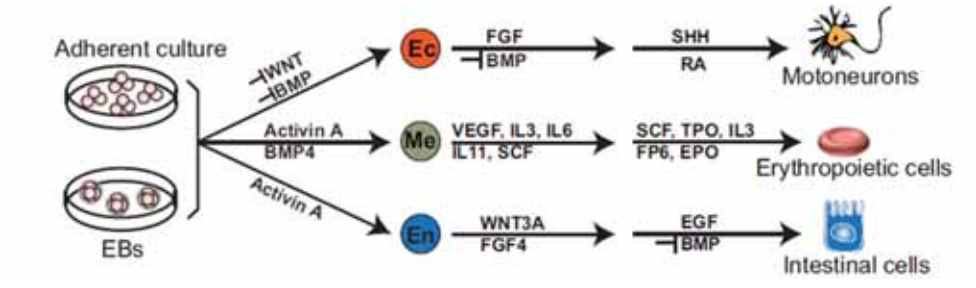
۱. برای مثال، مطالعات در مگس سرکه نقش ژن ***HOX*** را در شکل گیری طرح بدنی نشان داد و در نهایت این نقش در موش و انسان نیز مشاهده شد.

2. Species specific 3. In vitro culture 4. Feeder layer 5. Forced aggregates

در حال تکوین طبیعی با سلول مورد نظر است. سپس ارزیابی‌های قوی‌تر یعنی بررسی عملکردهای فیزیولوژی سلول مورد نظر بعد از پیوند به مدل‌های حیوانی انجام می‌شود. یک مشکل بررسی عملکرد سلول‌های مشتق از سلول‌های پرتوان، هم‌جواری سلول‌های مورد نظر با انواع گوناگونی از سلول‌ها در محیط کشت است که استفاده‌ی درمانی از این سلول‌ها را نیز بحث‌برانگیز کرده است. استفاده از جمعیت‌های سلولی ناهمگون نگرانی‌هایی در رابطه با امکان بروز تراتوما یا اثرات غیرقابل پیش‌بینی ایجاد می‌کند. البته با استفاده از نشانگرهای سطح سلولی می‌توان سلول‌های مورد نظر را تا حد زیادی از میان جمعیت‌های گوناگون سلولی برای آزمایش‌های پیوندی تخلیص کرد. به‌علاوه، تمایز کنترل‌شده و دقیق در مراحل ابتدایی تمایز نیز می‌تواند ناهمگونی جمعیت سلول هدف را کاهش دهد. احتمالاً، در آینده تجزیه و تحلیل‌های عملکردی نوین در بهبود روش‌های تمایز، تخلیص و غنی‌سازی سلول‌های هدف، بر پایه‌ی شناسایی نشانگرهای سطحی ویژه یا گزارشگر فلورسنت کارآمد کمک خواهند کرد [۶].

بنابراین، تمایز مستقیم سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی، نه تنها برای تولید سلول‌های مراحل مختلف جنینی قابل اجرا است بلکه به فهم و درک عمومی پژوهشگران در مورد فاکتورهای رونویسی، تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی و ناقل‌های پیام در هنگام تکوین کمک می‌کنند. سلول‌های بنیادی پرتوان به عنوان مدلی برای تحقیق مستقیم روی سازوکارهایی که در تکوین جنینی دخیل هستند، نیز قابل استفاده‌اند. این سلول‌ها می‌توانند مدل قدرتمندی برای شناسایی سازوکارهای تکوینی حفظ‌شده و غیرحفظ‌شده در طی تکامل موجودات مختلف باشند **(شکل ۲)**.

با وجود پیشرفت قابل توجه در تولید انواع سلول‌ها از سلول‌های بنیادی پرتوان، تولید سلول‌های بالغ عملکردی یکی از چالش‌هایی است که در تمایز مستقیم سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی وجود دارد. مشکل می‌تواند به دلیل ساده‌ای مانند چالش در بازسازی زمان طولانی تکوین در محیط آزمایشگاه باشد. دلیل دیگر می‌تواند نبود علم کافی درباره‌ی مسیرهای پیام‌رسانی اصلی دخیل در مراحل نهایی بلوغ سلول‌ها باشد. در مقایسه با اطلاعات زیادی که در مورد تکوین اولیه وجود دارد، در رابطه با تمایز نهایی سلول‌ها اطلاعات بسیار اندکی در دسترس است. از آنجایی که روش‌های تمایزی اغلب بر اساس دانش ما از تکوین جنینی موش است، ممکن است عناصر اصلی ویژه‌ی انسان را در آن‌ها نادیده گرفته باشیم. در نهایت نیز ممکن است تولید سلول‌های غیرعملکردی نهایی به دلیل وجود مشکلاتی در مراحل اولیه‌ی تمایز باشد. از آنجایی که تولید هر سلول تمایزیافته نیازمند عبور از چند مرحله‌ی تمایزی است، هر مرحله باید به‌طور ویژه بهینه شده و هویت سلول‌های حدواسط نیز ارزیابی شود. واقعیت این است که برخی از جنبه‌های تکوینی مثل الگوزایی و ریخت‌زایی بافتی را نمی‌توان با استفاده از روش‌های تمایزی کنونی به راحتی بازسازی کرد.



شکل ۱. تمایز مستقیم سلول‌های پرتوان رویانی انسان. تمایز آزمایشگاهی سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی (iPSCs) می‌تواند در محیط کشت چسبنده یا در محیط کشت معلق از طریق تشکیل اجسام شبه جنینی (EB) انجام شود. در هر دو روش، تمایز می‌تواند توسط فاکتورهای رشد و کوچک‌مولکول‌ها، برای فعال‌سازی یا مهار مسیرهای پیام‌رسانی مختلف در یک شیوه‌ی گام‌به‌گام با تقلید از تکوین جنین، القا شود. روش‌های تمایزی معمول با سه مثال نشان داده شده‌اند: تولید نورون‌های حرکتی از اکتودرم [۷، ۸]، سلول‌های خونی از مزودرم [۹]، سلول‌های روده از اندودرم [۱۰]. در هر مورد، فاکتورها و مسیرهای پیام‌رسان مورد نیاز که تمایز را به انواع سلول‌های مناسب هدایت می‌کنند یا آن‌هایی که باید مهار شوند، نشان داده شده‌اند [۶].

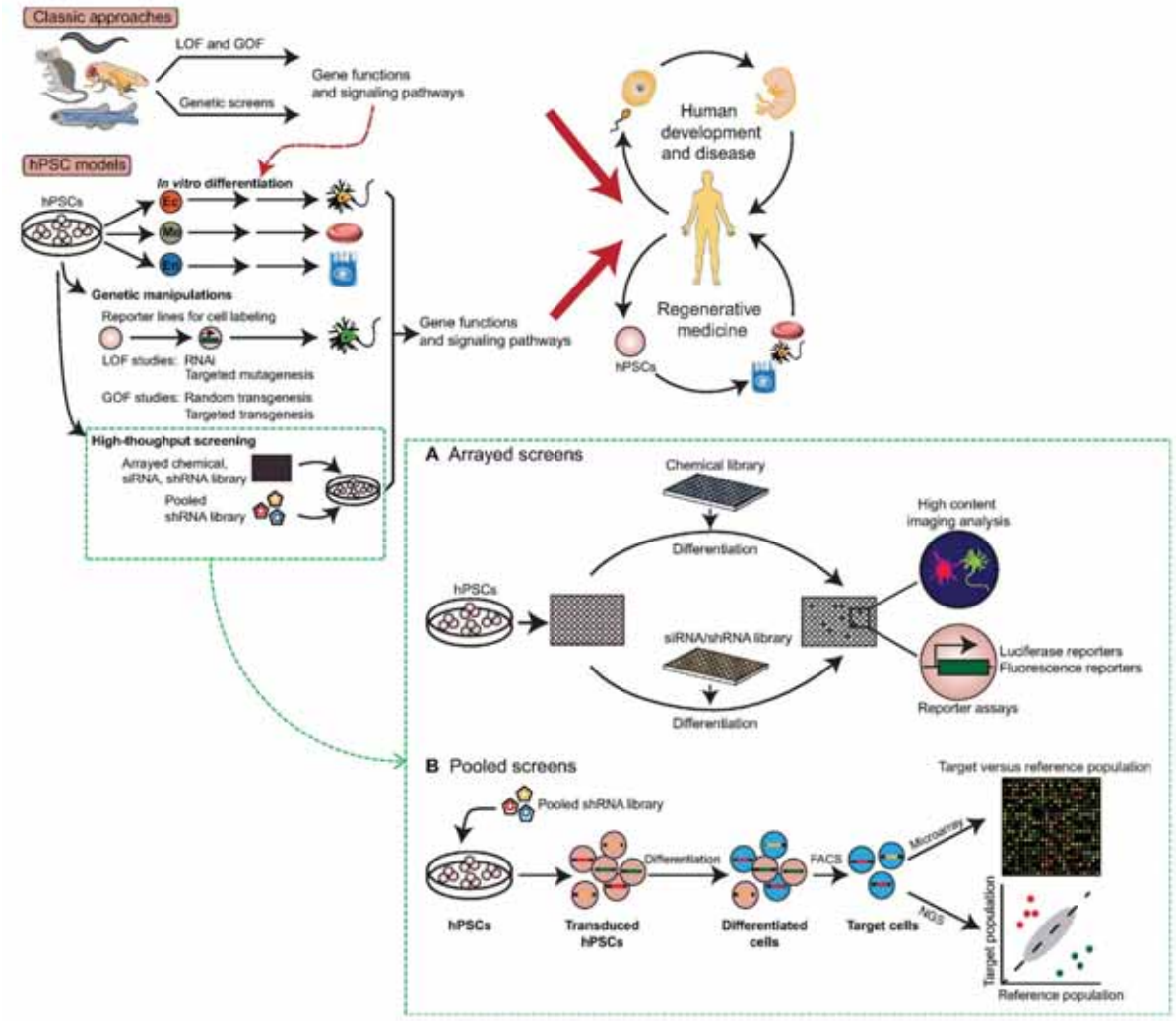
بازسازی حرکات پیچیده ریخت‌زایی با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان: به تازگی در چندین پژوهش، اندام‌های سه بعدی یا ارگانوئید[1] با موفقیت از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی تولید شده‌اند [۱۱-۱۳] (برای مطالعه‌ی بیش‌تر به فصل ۱۵ رجوع کنید). برای مثال، ارگانوئیدهای روده از تجمعات کروی سلولی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی تولید شده‌اند که شامل انواع اصلی سلول‌های روده‌ای جنینی هستند [۱۰]. اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار چشم مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی انسانی و موشی نیز به صورت خودبه‌خودی، وزیکول‌های اپی‌تلیال نیمه‌کروی جام مانند تشکیل داده‌اند که شبیه به جام بینایی است [۱۱]. بر این اساس، سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی علاوه بر تولید سلول‌های تخصصی می‌توانند برای بررسی رفتارهای پیچیده‌تر سلولی در هنگام تکوین، مانند ریخت‌زایی بافتی، نیز استفاده شوند.

غربالگری ژنتیکی[2] و شیمیایی[3] برای فهم بهتر تکوین و تمایز: همان‌طور که طی تاریخ زیست‌شناسی تکوینی آشکار شده است، غربالگری ژنتیکی رویکرد قدرتمندی برای شناسایی تنظیم‌کننده‌های جدید طی تکوین است. به‌طور سنتی در این روش، پس از تأثیر عمومی یک عامل جهش‌زا روی مدل حیوانی، فنوتیپ‌های دلخواه انتخاب می‌شوند و سپس ژن‌های مسئول در این فرآیند شناسایی می‌شوند (این روش غربالگری ژنتیکی مستقیم[4] نام دارد. برای مثال، شناسایی ژن‌های مسئول در فنوتیپ شاخک‌پایی[5] در مگس سرکه نمونه‌ای از این مطالعات است). سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی به علت ظرفیت خودنوزایی نامحدودشان برای غربالگری‌های ژنتیکی در مقیاس بالا مناسب هستند؛ به این ترتیب، پژوهشگر می‌تواند به راحتی بیان برخی ژن‌ها را در این سلول‌ها افزایش یا کاهش دهد و پس از آن فنوتیپ دلخواه را در جمعیت سلولی انتخاب کند. پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی فناوری‌های غربالگری فرانگر[6] مانند سیستم‌های تصویربرداری و روبات‌های خودکار، غربالگری در مقیاس بالا را قابل اجرا کرده‌اند، هم‌چنین با قرار دادن ژن‌های گزارشگر برای فنوتیپ دلخواه و ردیابی ژنتیکی این سلول‌ها، جداسازی و مطالعه‌ی انواع سلول‌های مورد نظر طی چنین غربالگری‌هایی تسهیل شده است. اگر در انجام این غربالگری‌ها از مولکول‌های شیمیایی استفاده شود، آن‌ها را غربالگری‌های شیمیایی می‌نامند. در این شیوه، ترکیباتی که تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی را به دودمان خاصی القا می‌کنند، شناسایی می‌شوند. اگر در این غربالگری‌ها از RNA مداخله‌گر (RNAi) استفاده شود، می‌توان با مهار مسیر پیام‌رسانی خاصی فنوتیپ دلخواه را ایجاد کرد. از غربالگری RNA مداخله‌گر در مطالعات خودنوزایی سلول‌های بنیادی پرتوان موشی [۱۴-۱۶] و هم‌چنین به میزان کم‌تر در سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی [۱۷] کار شده است. این نوع غربالگری هنوز برای مطالعه‌ی جنبه‌های مختلف تکوین و تمایز جنین به‌کار گرفته نشده است **(شکل ۲)**. پیش‌بینی می‌شود که غربالگری RNAهای مداخله‌گر فرصت‌های زیادی را برای شناسایی ژن‌های دخیل در تکوین انسانی فراهم کند [۶]. بنابراین، روش‌های غربالگری که امروزه با ابزارهای مختلف (ژنتیکی، شیمیایی و غیره) روی سلول‌های پرتوان رویانی انجام می‌شوند، برای شناسایی سازوکارهای جدید تکوین انسانی بسیار مفید هستند.

۲. تمایز، ابزار مدل‌سازی بیماری‌ها و آزمودن روش‌های درمانی نوین

در تمام مطالعاتی که از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی به عنوان مدل بیماری استفاده می‌کنند، ابتدا رده‌های سلولی دارای نقص(های) مولکولی مورد نظر تولید می‌شوند. سپس از این سلول‌ها برای تشخیص فنوتیپ بیماری در حالت تمایزیافته یا تمایزنیافته استفاده می‌شود. برای مشخص کردن علت بیماری و توسعه‌ی درمان‌های جدید روش‌های گوناگونی به کار می‌رود. مدل‌های نقص‌های ژنتیکی انسانی با استفاده از انواع سلول‌های پرتوان انسانی و روش‌های مختلف تولید می‌شوند. هنگامی که سلول‌های بنیادی پرتوان سالم اولین بار برای هدف گرفتن ژن *HPRT* و شناسایی فنوتیپ سندرم حاصل از نقص آن یعنی لش-نیهان[7] مورد استفاده قرار گرفتند، پتانسیل سلول‌های بنیادی پرتوان برای مدل‌سازی بیماری‌ها به سرعت شناسایی شد و مورد توجه قرار گرفت [۱۸] سلول‌های بنیادی پرتوان طبیعی نیز برای مدل‌سازی ناهنجاری‌های کروموزومی مثل مونوزومی X (سندرم ترنر) با جداسازی

1. Organoid
2. Genetic screening
3. Chemical screening
4. Forward genetic screening
5. Antennapedia
6. High throughput screening
7. Lesch-Nyhan



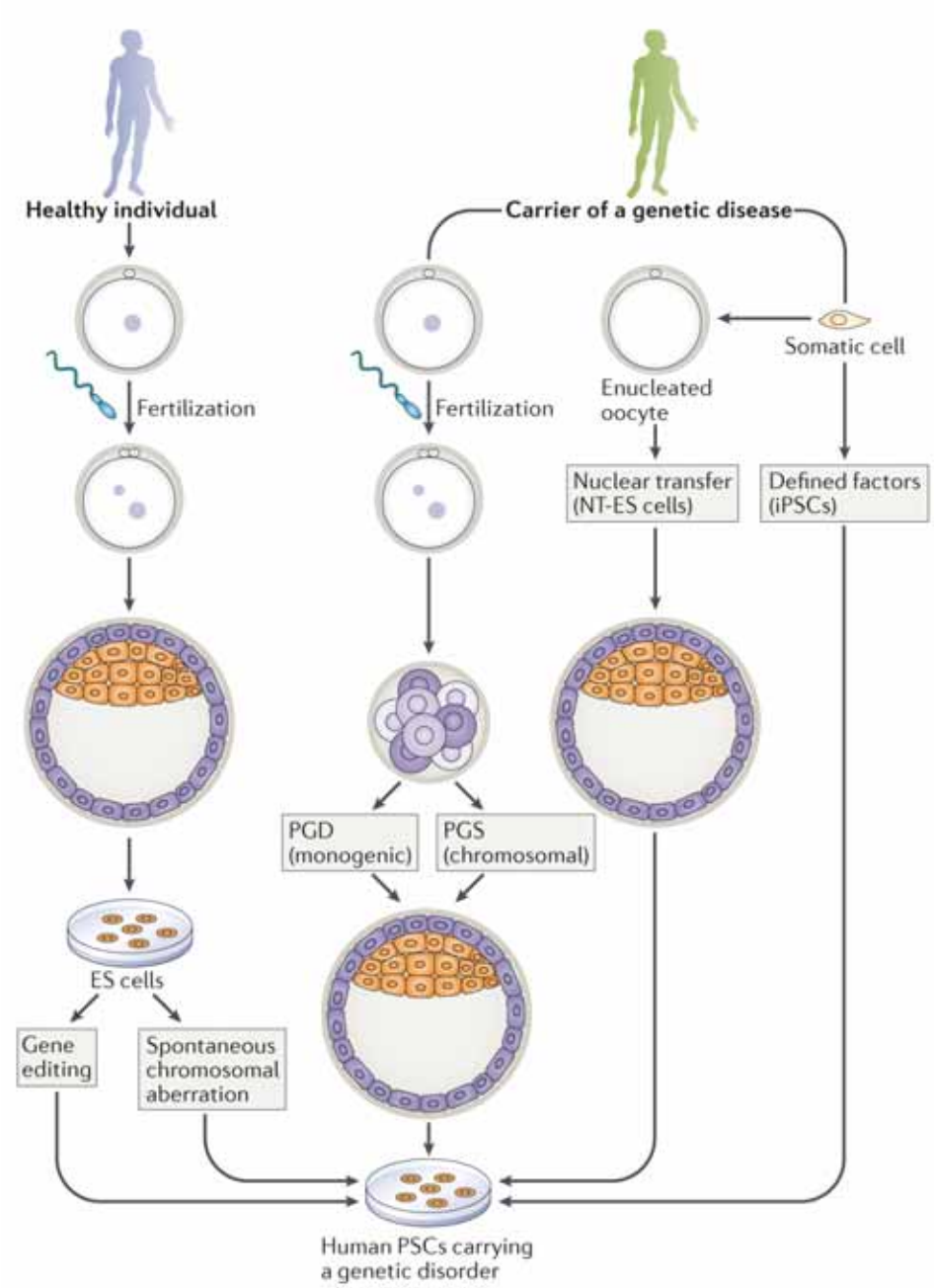
شکل ۲. پیشرفت زیست‌شناسی تکوینی و پزشکی ترمیمی از طریق بررسی iPSCs و مدل‌های حیوانی. مطالعات ژنتیکی، از جمله غربالگری ژنتیکی و آزمایش‌های فقدان (LOF) و کسب عملکرد (GOF)، در موش و سایر مدل‌های حیوانی باعث شناسایی بسیاری از ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در مراحل مختلف تکوینی شده‌اند. چنین اطلاعاتی، پژوهش‌ها را به سمت شرایط مشخصی برای تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی به انواع سلول‌های خاص هر سه لایه‌ی زایا (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) هدایت کرده است. با توسعه‌ی ابزارهای ژنتیکی، در حال حاضر امکان استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی به عنوان مدل نوینی برای مطالعات تکوین انسانی وجود دارد. غربالگری فرانگر برای سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی با استفاده از ذخایر ترکیبات شیمیایی یا RNAهای مداخله‌گر (RNAi) می‌تواند در حالت‌های آرایه (A) یا گروهی (B) انجام شود. در غربالگری آرایه، ترکیبات شیمیایی، RNAهای کوچک مداخله‌گر (siRNA) یا RNAهای سنجاق‌سری کوتاه (shRNAs) که از قبل در ظروف چندخانه چیده شده‌اند، برای سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی استفاده می‌شوند و اثر آن می‌تواند با تصویربرداری با حجم بالا یا توسط گزارشگرها مورد بررسی قرار بگیرد. اگرچه غربالگری‌های گروهی هنوز برای سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی استفاده نشده‌اند، گمان می‌رود که چنین غربالگری‌هایی با استفاده از ویروس‌های shRNA مخلوط، قابل اجرا باشد. سلول‌های القاشده می‌توانند به سلول مورد نظر تمایز یابند و جمعیت سلول هدف با استفاده از نشانگرهای سطحی سلول یا گزارشگر فلورسنت جدا شوند. برای شناسایی ژن‌هایی که موجب مهار و یا القای تعهد دودمان سلولی می‌شوند، به ترتیب می‌توان از ریزآرایه (Microarray) یا توالی‌یابی نسل جدید (NGS)، با مقایسه‌ی shRNA زیاد و کم شده در سلول‌های هدف (به ترتیب توسط نقطه‌های قرمز و سبز نشان داده شده‌اند) و جمعیت مرجع سلولی (برای مثال سلول القاشده قبل از تمایز) استفاده کرد. تولید انواع سلول‌های مورد نظر از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی نیز از جنبه‌های مختلفی مانند سلول‌درمانی، مدل‌سازی بیماری و کشف دارو به پیش‌برد پزشکی بازساختی کمک می‌کند [۶].

EC: Ectoderm, EN: Endoderm, ME: Mesoderm, LOF: Loss of function, GOF: Gain of function, RNAi: RNA interference, siRNA: Small interfering RNA, shRNA: Short hairpin RNA, NGS: Next generation sequencing

سلول‌های انوپلوئیدی که به صورت خودبه‌خودی در محیط کشت به وجود می‌آیند، استفاده شدند [۱۹]. جنین‌های انسانی که حامل جهش‌های خاص یا ناهنجاری‌های کروموزومی هستند می‌توانند به ترتیب توسط روش تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) یا غربالگری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGS) شناسایی شوند. این جنین‌ها، می‌توانند به عنوان منبع سلول‌های بنیادی رویانی در مدل‌های ناهنجاری‌های کروموزومی یا تک‌ژنی استفاده شوند. با این وجود، فقط گستره‌ی کوچکی از ناهنجاری‌ها توسط PGD و PGS شناسایی می‌شوند که این امر توان تولید مدل‌های بیماری در سلول‌های بنیادی رویانی انسانی را محدود می‌کند. از سوی دیگر، بازبرنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیک به حالت پرتوان از طریق بیان چند فاکتور رونویسی خاص اولین بار در سلول‌های موشی و سپس در سلول‌های انسانی انجام گرفت و به این ترتیب با تولید سلول‌هایی که به سلول‌های بنیادی پرتوان القایی معروف شدند، انقلابی در مطالعات سلول‌های بنیادی پرتوان و کاربردهای آن‌ها به وجود آمد [۲۰, ۲۱]. بلافاصله پس از اولین گزارش‌های تولید سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی القایی، این سلول‌ها برای تولید مدل‌های ناهنجاری ژنتیکی انسانی استفاده شدند **(شکل ۳)** [۲۲]. از این رو محدودیت‌های قبلی در تولید مدل‌های بیماری تا حد زیادی برطرف شده است. موفقیت در انتقال هسته‌ی سلول‌های سوماتیک انسانی (SCNT) که در آن هسته‌ی سلول سوماتیک با قرار گرفتن درون اووسیت بدون هسته بازبرنامه‌ریزی می‌شود، منجر به ساخت سلول‌های بنیادی رویانی حاصل از SCNT سلول‌های بیمار شده است [۲۳, ۲۴]. پیشرفت‌های وسیع ویرایش ژنوم بر پایه نوکلئاز[1] در سال‌های اخیر نیز باعث شده است که استفاده از ویرایش ژنی برای تولید مدل‌های بیماری با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی دوباره رایج شود [۲۵]. این روش‌ها، ایجاد تغییرات ژنتیکی خاص ناحیه‌ای[2] از جمله حذف و اصلاح ژن به ترتیب در رده‌های سلولی سالم و بیمار، را در سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی ممکن ساخته است. این روش، تولید رده‌های سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی همسان[3] از نظر ژنتیکی را که تنها با تغییر درون ناحیه هدف قابل تمیز هستند، تسهیل می‌کند. این رده‌های سلولی سامانه‌های کاملاً کنترل‌شده‌ای هستند که در آن تفاوت‌های فنوتیپی که به احتمال زیاد ناشی از تغییر در جایگاه ژنی مورد نظر هستند را ایجاد می‌شوند.

اهمیت سلول‌های پرتوان القایی انسانی در مدل‌سازی بیماری‌ها: به دلیل نگرانی در مورد ناسازگاری‌های ایمنی سلول‌های بنیادی پرتوان در سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی، انگیزه‌های زیادی برای بازبرنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیک به سلول‌های پرتوان ایجاد شده است. بازبرنامه‌ریزی ابزار بسیار مهمی در ترجمان علم است، زیرا به این وسیله می‌توان هرگونه اختلال ژنتیکی انسان را با سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مشتق از بیمار مدل‌سازی کرد. اگرچه هنوز از سازوکار مولکولی بازبرنامه‌ریزی توسط فاکتورهای مشخص درک کاملی وجود ندارد، اما این فرآیند بسیار قدرتمند است و امکان اشتقاق رده‌های سلول‌های بنیادی پرتوان القایی جدید را با استفاده از راهکارهای مختلف مانند استفاده از انواع سلول‌های والدینی (به‌طور عمده سلول‌های خونی [۲۸] و یا فیبروبلاستی [۲۰]) و در محدوده‌ی سنی گسترده‌ای از اهداکنندگان (دوره‌ی جنینی [۲۰] تا پیری [۲۹]) فراهم می‌کند [۲۷]. با این حال، باید توجه داشت که امکان باقی ماندن حافظه‌ی اپی‌ژنتیک سلول‌های سوماتیک در سلول‌های بنیادی پرتوان القایی وجود دارد، و به‌طور بالقوه می‌تواند بر ظرفیت تمایزی این سلول‌ها و امکان استفاده از آن‌ها به عنوان مدل بیماری تاثیر بگذارد [۳۰]. بازبرنامه‌ریزی سلول‌های بیمار برای تولید مدل‌های خاص بیماری نسبت به دیگر روش‌های مدل‌سازی، مزایایی دارد. اشتقاق سلول‌های بنیادی پرتوان القایی انسانی از چندین بیمار معمولاً پیچیده نیست و تجزیه و تحلیل‌های جهش‌های مشابه در زمینه‌های ژنتیکی[4] متنوع را امکان‌پذیر می‌سازد. به‌علاوه، در مدل‌سازی ناهنجاری‌های پیچیده‌ی ژنتیکی که اغلب چندین جایگاه ژنومی درگیر هستند، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی مشتق از بیمار بیش از ویرایش ژنومی سلول‌های بنیادی پرتوان طبیعی، سودمند هستند. سلول‌های بنیادی پرتوان القایی برای تصمیم‌گیری‌های درمانی در پزشکی مبتنی بر فرد[5] نیز کمک‌کننده هستند. از این رو، در حال حاضر تلاش‌های زیادی در جهت سرمایه‌گذاری در پروژه‌های ملی و جهانی برای تولید

1. Nuclease-based genome editing 2. Site specific 3. Isogenic 4. Genetic backgrounds
5. Personalized medicine



شکل ۳. راهکارهای تولید مدل‌های بیماری با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی. سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی حامل اختلال ژنتیکی می‌توانند با استفاده از سلول‌های سالم (سمت چپ) یا سلول‌های دارای نقص (سمت راست) تولید شوند. سلول‌های بنیادی رویانی جداشده از افراد سالم می‌توانند از نظر ژنتیکی در یک جایگاه خاص ویرایش شوند و جهش‌های de novo تولید کنند. از آنجا که سلول‌های بنیادی رویانی در محیط کشت به صورت خودبه‌خود دچار ناهنجاری‌های کروموزومی می‌شوند، می‌توانند به عنوان مدل‌های اختلالات کروموزومی مانند سندرم ترنر استفاده شوند. بهره‌گیری از سلول‌های حامل یک اختلال ژنتیکی گزینه‌های دیگری فراهم می‌کند. سلول‌های بنیادی رویانی ویژه‌ی یک بیماری را می‌توان هنگام لقاح آزمایشگاهی (IVF)، با تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD) یا غربالگری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGS) شناسایی کرد. این سلول‌ها به آسانی می‌توانند کشت داده شوند و به عنوان مدل ناهنجاری‌های تک‌ژنی یا کروموزومی استفاده شوند. در روش دیگر، می‌توان سلول‌های سوماتیک بیماران را با انتقال هسته‌ی آن‌ها به تخمک بدون هسته برای تولید SCNT-ES یا با استفاده از فاکتورهای مشخص، به سلول‌های بنیادی پرتوان (iPSCs) بازبرنامه‌ریزی کرد. هر یک از این روش‌ها می‌توانند برای مطالعه و مدل‌سازی اختلالات ژنتیکی استفاده شوند [۲۶].

بانک‌های سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی مبتنی بر اختلالات و بیماری‌های ژنتیکی انسان انجام می‌شود. هدف این ذخایر سلولی، تولید هزاران رده‌ی سلولی جدید برای ناهنجاری‌های تک‌ژنی و ناهنجاری‌های پیچیده‌ی ژنتیکی است. روش‌های دست‌ورزی ژنتیکی این سلول‌ها به سمت روش‌های امن‌تر که با کم‌ترین دست‌ورزی ژنومی سلول میزبان همراه باشد، در حال پیشرفت است. از جمله‌ی این روش‌ها می‌توان به بازبرنامه‌ریزی غیرتلفیقی[1] (ژن واردشده با ژنوم میزبان تلفیق نمی‌شود) که در آن از ویروس سندای[2] یا وکتورهای اپی‌زومی[3] برای دست‌ورزی ژنتیکی سلول‌ها استفاده می‌شود، اشاره کرد. این بانک‌ها با فراهم آوردن رده‌های سلولی برای اغلب اختلالات ژنتیکی، احتمالاً می‌توانند آینده‌ی غربالگری داروها و مدل‌سازی بیماری‌ها را تغییر دهند.

غربالگری دارویی با استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان. در مورد انجام غربالگری‌های مختلف روی سلول‌های پرتوان انسانی در بخش ۱ بحث شد. در آنجا هدف از غربالگری کشف مسیرهای مهم پیام‌رسانی در فرآیندهای تکوینی بود. در اینجا خواهیم گفت که سلول‌های مدل بیماری چگونه به دانشمندان در غربالگری داروها کمک می‌کنند. یکی از انگیزه‌های اصلی برای تولید مدل‌های بیماری‌های انسانی، ابداع روش‌هایی برای درمان، بهبود یا تسکین بیماری‌ها است. از مدل‌های حیوانی برای غربالگری دارویی به وفور استفاده می‌شود؛ با این وجود بسیاری از اختلالات، فاقد مدل حیوانی مناسب هستند. به‌علاوه، استفاده از مدل حیوانی برای مطالعه‌ی تعداد زیاد دارو در غربالگری فرانگر، معمولاً غیرعملی و غیرقابل اجرا است. از این رو، استفاده از مشتقات سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی به عنوان مدل بیماری و به منظور شناسایی داروهای مناسب به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. وقتی مدل سلولی بیماری در محیط آزمایشگاه در دسترس باشد، دو رویکرد اصلی یعنی داروهای کاندیدشده و غربالگری فرانگر برای شناسایی داروها وجود دارد. در رویکرد اول، یک گروه کوچک و کاملاً مشخص و معلوم از ترکیبات، روی سلول‌های مورد نظر آزمایش می‌شوند. این روش هنگامی مفید است که فنوتیپ غیرطبیعی سلول نشان‌دهنده‌ی مسیر پیام‌رسانی خاص مسئول آن فنوتیپ باشد یا زمانی که با استفاده از چنین داروهایی بیماری‌های مشابهی در شرایط آزمایشگاهی با موفقیت مدل‌سازی و درمان شده‌اند. روش داروی کاندید در واقع بنیاد و اساس پزشکی مبتنی بر فرد است. زمانی که رده‌ی سلول بنیادی پرتوان القایی ویژه‌ی یک بیماری تثبیت شد، سلول‌ها می‌توانند تکثیر شوند، تمایز یابند و با هدف شناسایی کارآمدترین دارو برای طیف خاصی از داروها ارزیابی شوند. این رویکرد هم‌چنین با استفاده از مدل‌های جدید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی می‌تواند در تأیید و تصدیق داروهای موجود مفید باشد. داروهای تأییدشده نیز می‌توانند در مدل‌های جدید بیماری ارزیابی شوند؛ بنابراین نتایج اولیه قبل از استفاده‌ی درمانی بیمار، فراهم می‌شود. در مقابل، غربالگری فرانگر به دانش زیادی برای کشف دارو نیاز ندارد، زیرا توانایی ارزیابی بیش از یک میلیون ترکیب در یک مطالعه را دارد. با این وجود، محدودیت غربالگری فرانگر نیاز به فنوتیپی است که به صورت خودکار اندازه‌گیری و سنجیده شود. این امر هنگامی که با نرخ بقای سلول یا میزان بیان پروتئین که به راحتی قابل ردیابی هستند (برای مثال با ژن‌های گزارشگر فلورسنت)، سروکار داریم، مفید است. اما این روش زمانی که بیماری مدل بر فنوتیپ پیچیده‌تری مانند ناهنجاری‌های الکتروفیزیولوژی اثرگذار است، سودمند نیست. امروزه از هر دوی این روش‌ها استفاده می‌شود. برای مثال، بارمادا[4] و همکارانش اولین بار غربالگری فرانگر گسترده‌ای روی نورون‌های موش بیمار انجام دادند و فقط در آن هنگام بود که توانستند ترکیباتی را انتخاب کرده و اثرشان را روی آستروسیت‌ها و نورون‌های حرکتی تمایزیافته از سلول‌های بنیادی القایی مشتق از بیمار اسکلروز آمیوتروفیک جانبی (ALS) ارزیابی کنند[۲۶].

۳. تمایز، ابزاری برای تولید سلول‌های مورد نیاز در سلول‌درمانی

با وجود مسائلی که بر سر راه تولید انبوه سلول‌های تمایزیافته‌ی مورد نیاز از منبع سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی برای اهداف سلول‌درمانی وجود دارد، در مورد برخی از این سلول‌ها، پیشرفت‌های چشمگیری رخ داده است. در ادامه پنج بیماری را که در درمان‌شان

1. Non-integrated gene manipulation
2. Sendai virus
3. Episomal vector
4. Barmada

از سلول‌های مشتق از سلول‌های پرتوان انسانی استفاده شده و هم‌اکنون در فازهای اول و دوم[1] کارآزمایی‌های بالینی قرار دارند، معرفی شده‌اند **(شکل ۴)**.

آسیب‌های نخاعی: بهبود عملکرد اندام‌های حرکتی پس از سلول‌درمانی تنها در جوندگان مشاهده شده است و هنوز برای انسان گزارشی در این مورد وجود ندارد. شرکت گرُن[2] پیش‌سازهای الیگودندروسیتی مشتق از سلول بنیادی انسانی با ظرفیت میلین‌سازی تولید کرده است که پس از پیوند به جوندگان مدل آسیب نخاعی، ایمن بودن و بازگشت حرکت اندام‌های حرکتی تحتانی در آن‌ها تأیید شده است. با این حال، شرکت‌کنندگان در کارآزمایی بالینی فاز اول نشانی از بهبود نورون‌های حرکتی نشان ندادند. هم‌اکنون شرکت آستریاس[3] این کارآزمایی‌های بالینی ابتدایی را پیگیری می‌کند [۳۱, ۳۲].

بیماری‌های عصبی: سلول‌های بنیادی پرتوان می‌توانند به نورون‌های خاردار متوسط[4] (سلول‌هایی که در بیماری هانتینگتون از بین می‌روند) تمایز یابند. با این وجود به احتمال زیاد پیوند این سلول‌های تمایزیافته نیازمند وجود جمعیت متنوعی از نورون‌های حدواسط جسم مخطط و سلول‌های حمایتی گلیا برای اثرگذاری است [۳۳]. در بیماری پارکینسون نورون‌های دوپامینرژیک A9 در قسمت شکمی جانبی مغز میانی از دست می‌روند. اداره‌ی امور محصولات درمانی استرالیا[5] با کارآزمایی بالینی فاز اول درمان بیماری پارکینسون با استفاده از سلول‌های بنیادی رویانی پارتنوژنتیک (pES) موافقت کرده است. حامی این طرح یعنی نهاد بین‌المللی سلول‌های بنیادی (ISCO)، بر پایه‌ی نتایج مطالعات پیش‌بالینی که نشان از بی‌خطر بودن این سلول‌ها در موش و دو میمون سبز آفریقایی[6] دارد، پیشنهاد می‌کند که سلول‌های بنیادی عصبی مشتق از pES می‌توانند در کارآزمایی‌های بالینی بیماری پارکینسون به کار گرفته شوند [۳۴, ۳۵]. به نظر می‌رسد برای بهبود کامل بیماری پارکینسون با استفاده از سلول‌درمانی، خلوص، نوع و میزان سلول‌های دوپامینرژیک و سرتونرژیک اهمیت دارد [۳۶]. در ALS ظرفیت نورون ماهیچه‌ای به دلیل مرگ نورون‌های حرکتی از بین می‌رود. آستروسیت‌ها که سلول‌های اصلی حمایت‌کننده‌ی نورون‌های حرکتی هستند، می‌توانند در بیماری‌های نورون‌های حرکتی، باعث سمیّت سلولی شوند که شاخص شروع این بیماری است. پیش‌سازهای گلیای مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان به تازگی برای کارآزمایی بالینی فاز اول و دوم تأییدیه دریافت کرده است [۳۷].

مشکلات بینایی: روی انواعی از بیماری‌های چشمی از جمله تخریب وابسته به سن ماکولا (AMD)، تخریب ماکولای نزدیک‌بین[7] و بیماری Stargardt مطالعات گسترده‌ای صورت گرفته است [۳۸]. سلول‌های رنگدانه‌دار شبکیه‌ی چشم (RPE) مشتق از سلول بنیادی رویانی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی قادر به تشکیل تک‌لایه‌ی عملکردی بین لایه‌های رنگدانه‌دار شبکیه چشم موش میزبان هستند [۳۹, ۴۰]. در یک مطالعه، سلول‌های رنگدانه‌دار شبکیه‌ی چشم مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی یا سلول‌های بنیادی پرتوان القایی در سیستم کشت طراحی‌شده به کمک مهندسی بافت قرار گرفتند. در مطالعات پیش‌بالینی حیوانی، کارایی بالای این سیستم و اثر مثبت آن روی حفظ پارامترهای بینایی اثبات شد و در آمریکا و انگلیس در حال ورود به کارآزمایی بالینی است [۴۳-۴۱]. در یک مطالعه‌ی بالینی در ژاپن، درمان فرد مبتلا به تخریب وابسته به سن ماکولا با سلول‌های رنگدانه‌دار شبکیه‌ی چشم مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، با بهبود رضایت‌بخشی وی و توقف ضعف بینایی پیش‌رونده‌اش همراه شد. با این حال با مشاهده‌ی جهش‌های خودبه‌خودی روی بیمار بعدی مورد آزمایش، این درمان در افراد بیش‌تری انجام نشد.

دیابت نوع I: سلول‌های بالغ جزایر پانکراسی و پیش‌سازهای آن‌ها که از سلول‌های پرتوان مشتق شده‌اند، فرصتی برای درمان دیابت نوع I فراهم می‌کنند. البته این سلول‌ها باید کاملاً دور از دسترس سیستم ایمنی بمانند [۴۴, ۴۵]. به کمک مطالعات پایه، روش‌های تمایزی گام‌به‌گام و دقیقی توسعه یافته‌اند تا مسیر تکوینی تولید پیش‌سازهای سلول‌های بتا را بازسازی کنند [۴۶]. این پیش‌سازها با موفقیت تولید شدند و برای ممانعت از حمله‌ی سیستم ایمنی فرد گیرنده درون کپسول کوچک مسطحی به اندازه‌ی یک کارت اعتباری قرار گرفتند [۴۷, ۴۸]. این پیش‌سازها پس از پیوند، بالغ می‌شوند و انسولین و سایر هورمون‌های

---

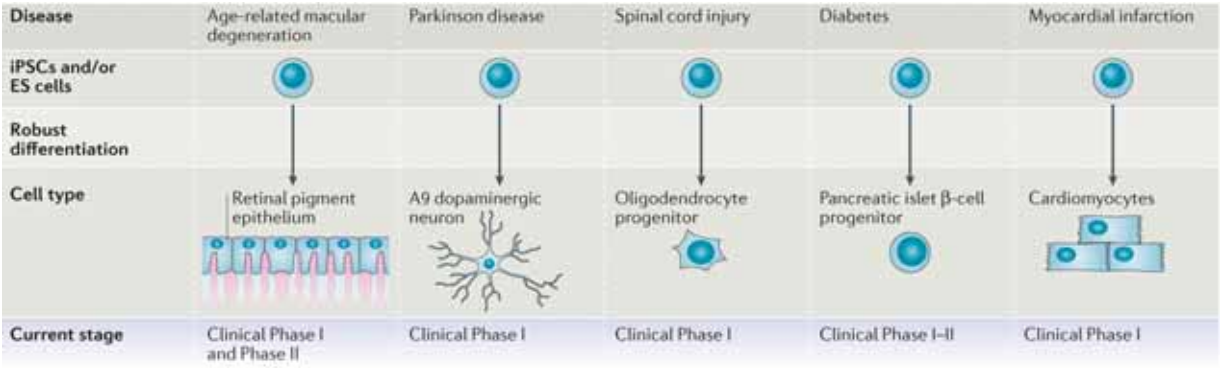
۱. کارآزمایی‌های بالینی در چهار فاز اصلی تعریف می‌شوند. هدف فازهای اول و دوم اطمینان از ایمن و اثربخش بودن اولیه‌ی روش درمانی مورد مطالعه است.

2. Geron 3. Asterias 4. Medium spiny projection neurons

5. Australian therapeutic goods administration 6. African green monkey 7. Myopic macular degeneration

جزایر پانکراس را ترشح می‌کنند. با این رویکرد، قند خون بالا در جوندگان دیابتی کنترل شده است [۴۷, ۴۹]. این سلول‌ها هم‌اکنون در فاز اول و دوم کارآزمایی بالینی هستند و به صورت محصول زیرجلدی انکپسوله توسط شرکت وایاسایت[1] برای بیماران دیابتی نوع I عرضه شده‌اند.

بیماری قلبی: بر اساس پژوهش‌های جدید، سلول‌های ماهیچه‌ی قلبی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان انسانی می‌توانند مانع وخیم‌تر شدن آسیب‌های قلب شوند و عملکرد از بین‌رفته‌ی سلول‌های قلبی را در میمون و جوندگان بهبود ببخشند [۵۰, ۵۱]. به‌علاوه، انتقال یک میلیارد کاردیومیوسیت مشتق از سلول‌های بنیادی رویانی به میوکارد میمون مدل سکته‌ی قلبی باعث ماهیچه‌سازی گسترده در بخش آنفارکتوس قلب می‌شود. هرچند آریتمی‌های بطنی غیرکشنده نیز در این مدل دیده شده است [۵۰].



شکل ۴. برنامه‌های کاربردی پیشرو برای مشتقات سلول‌های بنیادی پرتوان. راهکارهای قدرتمندی برای تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار شبکیه، نورون‌های دوپامینرژیک A9، الیگودندروسیت‌ها، سلول‌های بتای جزایر پانکراس و کاردیومیوسیت‌ها توسعه یافته‌اند. کارآزمایی‌های بالینی روی مشتقات سلول‌های بنیادی رویانی برای درمان بیماری‌های تخریب پیش‌رونده‌ی وابسته به سن ماکولا (AMD)، دیابت نوع I، آسیب نخاعی، سکته‌ی قلبی و بیماری پارکینسون در حال انجام است. در یک کارآزمایی بالینی از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی برای درمان AMD استفاده شده است. برای پژوهش‌های پیش‌بالینی منابع فراوان این نوع سلول‌ها مورد نیاز است تا اطلاعات کافی برای تصویب قانونی استفاده از این سلول‌ها در انسان فراهم شود. به‌علاوه، برای آزمایش‌های بالینی این سلول‌ها باید به تولید انبوه برسند. مطالعات بالینی روی انسان‌ها با تصویب قانونی با کارآزمایی‌های فاز اول شروع می‌شوند تا ایمن بودن این سلول‌ها را نشان دهند. در فاز دوم مطالعات بالینی عملی بودن سلول‌درمانی در بیماران انسانی اثبات می‌شود. گاهی اوقات برای نشان دادن ایمنی و اثربخشی مطالعات فاز اول و دوم به صورت هم‌زمان انجام می‌شوند. هدف تولید انبوه در فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی نشان دادن معناداری منافع درمانی این روش از نظر آماری است [۵۲].

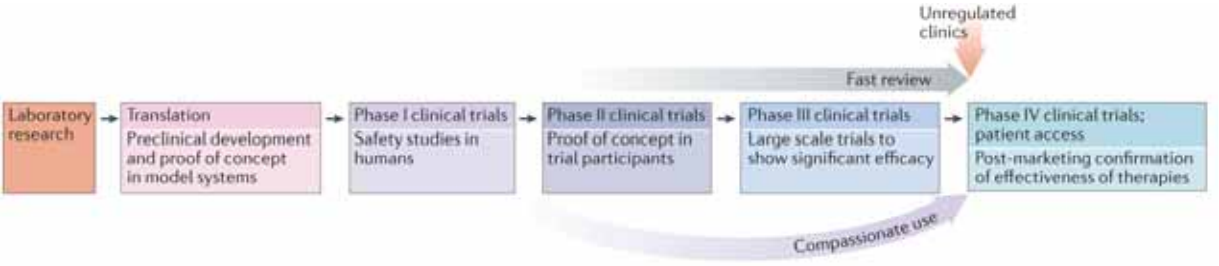
۴. مسیر ورود محصولات مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان به بازار سلول‌درمانی

در صورت موفق بودن کارآزمایی‌های بالینی که هم‌اکنون روی مشتقات سلول‌های بنیادی پرتوان انجام می‌شوند، برای در دسترس قرار گرفتن این محصولات به منظور استفاده‌ی بیماران سال‌ها زمان لازم است. البته در شرایط خاص، مسیرهای گوناگونی برای گذر سریع از فازهای دوم و سوم کارآزمایی‌های بالینی و استفاده از محصولات در سلول‌درمانی وجود دارد (**شکل ۵**). در جوامع مختلف مراجع نظارتی متفاوتی برای اخذ مجوز سلول‌درمانی پایه‌گذاری شده‌اند. پژوهش‌های بالینی برای استفاده از سلول‌های بنیادی رویانی در درمان بیماری‌های چشمی تخریب وابسته به سن ماکولا و Stargardt (در فاز I و II کارآزمایی) نسبت به سایر بیماری‌ها پیشرفت بیش‌تری داشته است. به طوری که در صورت موفق بودن کارآزمایی‌ها، طی ۶-۳ سال آینده برای آن‌ها سلول‌درمانی انجام خواهد گرفت. درمان دیابت نوع I (ابتدای فاز اول و دوم) و بیماری‌های قلبی (فاز اول) با استفاده از سلول‌های بنیادی رویانی،

1. Viacyte

بـه زمـان بیش‌تـری نیـاز دارد. در صـورت مثبـت بـودن کارآزمایی‌هـای بالینـی، درمـان آسـیب‌های نخاعـی نیـز در ۶-۵ سـال آینـده امکان‌پذیـر خواهـد بـود. بـه احتمـال زیـاد اولیـن سـلول‌درمانی بـا سـلول‌های بنیـادی پرتـوان القایـی در بیماری‌هـای چشـمی باشـد [۵۲].

در درمـان بـا سـلول‌های بنیادی پرتـوان چالش‌هـا و خطراتی وجـود دارد و جامعـه بایـد در مـورد پیشـرفت‌های علمـی حاصـل از مطالعـات معتبـر و خطـرات ناشـی از درمان‌هـای کنترل‌نشـده و غیرعلمـی آگاهـی یابـد. افـراد و جوامـع علمـی مسـئولیت مهمـی در آگاهـی بخشـیدن بـه عمـوم افـراد جامعـه برعهـده دارنـد. انجمـن بین‌المللـی تحقیقـات سـلول‌های بنیـادی (ISSCR) و پژوهشـگاه پزشـکی آمریـکا، مثال‌هایـی از جوامـع علمـی هسـتند کـه بـرای آگاهـی مـردم و پژوهشـگران، خط‌مشـی مطالعـات سـلول‌های بنیـادی و روش‌هـای امـن سـلول‌درمانی را بـه صـورت کتابچه‌هـای راهنمـا، کارگاه و گـزارش ارائـه می‌دهنـد [۵۲].



شـکل ۵. مسـیر آزمایشـگاه تـا بالیـن. کشـف یـک محصـول بالقـوه‌ی بالینـی در آزمایشـگاه پژوهش‌هـای پایـه آغـاز می‌شـود و پـس از آن بـه سـمت ترجمـه‌ی علـم پیـش مـی‌رود. سـپس بـا آزمایش‌هـای اثبـات ایـده در شـرایط آزمایشـگاهی و بـا اسـتفاده از مدل‌هـای حیوانـی مناسـب بیمـاری هـدف، محصـول مـورد نظـر تأییـد می‌شـود. در فـاز پیش‌بالینـی، داده‌هـای مربـوط بـه تزریـق سـلول‌ها، توزیـع زیسـتی آن‌هـا، میـزان سـلول مـورد نیـاز بـرای رسـیدن بـه درمـان مـورد نظـر و توزیـع و بقـای سـلول‌ها مـورد نیـاز اسـت. شـرکت یـا سـازمان حمایت‌کننـده‌ی فـاز بالینـی بایـد بـرای داروی تحقیقاتـی جدیـد یـا معـادل آن از مرجـع ناظر بـرای مطالعـات ایمنی فـاز اول (اولیـن بـار در انسـان) مجـوز بگیـرد. طـی کارآزمایی‌هـای بالینـی، مرجـع ناظـر (بـرای مثـال، سـازمان غـذا و داروی آمریـکا (FDA)) نقش بسـیار مهمـی در حصول اطمینـان از ایمـن و اثرگـذار بـودن درمان‌هـای مـورد بررسـی دارد. مطالعـات فـاز اول، مطالعـات ایمنـی در جمعیـت کوچکـی از افـراد اسـت. مطالعات فـاز دوم، اثبـات ایده در انسـان‌ها، بـا اسـتفاده از جمعیـت کافـی اسـت تـا عـلاوه بـر ارزیابـی مجـدد ایمنـی، اثرگـذاری درمـان نیـز مشـخص شـود. مطالعـات فـاز سـوم شـامل جمعیت بسـیار زیـادی از شـرکت‌کنندگان اسـت کـه در آن ارزیابـی آمـاری از کارایـی بالینـی و تشـخیص خطـرات غیرمعمـول در ارتبـاط بـا درمـان، مشـخص می‌شـود. مطالعـات بالینی فـاز چهـارم، کارآزمایی‌هـای پـس از بازاریابـی اسـت کـه در آن داده‌هـا بـر اسـاس عـوارض جانبـی و پاسـخ بیمـار بـه درمـان جمـع آوری می‌شـوند. در شـرایط خـاص ممکـن اسـت بـه مرجـع ناظـر بـرای بررسـی سـریع یـا اسـتفاده‌ی دلسـوزانه بـرای بیمـاران درخواسـت داده شـود. بیمارسـتان‌هایی کـه تنهـا از سـلول‌ها یـا محصـولات خـودی (اتولـوگ) اسـتفاده می‌کننـد بـه طـور مناسـبی کنتـرل نمی‌شـوند و اغلـب اطلاعـات گمراه‌کننـده در اختیـار بیمـاران قـرار می‌دهنـد و خطـرات قابـل توجهـی بـرای آن‌هـا دارنـد. ایـن مـورد می‌توانـد عواقبـی بـرای توسـعه‌ی پایـدار سـلول‌درمانی حتـی در بیمارسـتان‌هایی کـه کنترل‌شـده و امـن عمـل می‌کننـد، داشـته باشـد [۵۳].

۵. آنچه در این کتاب می‌خوانیم

در ایـن مقدمـه بـه اختصـار دلیـل و اهمیـت مطالعـه‌ی تمایـز سـلول‌های بنیـادی پرتـوان ذکـر شـد. هم‌چنیـن، ایـن مقدمـه بیانگـر کلیـات مطالبـی اسـت کـه خواننـده جزئیـات آن‌هـا را در فصـول بعـد مطالعـه می‌کنـد.

بیش‌تـر فصل‌هـای ایـن کتـاب (۱۲ فصـل از ۱۵ فصـل) روایتگـر دانـش امـروز بشـر در مـورد تمایـز سـلول‌های پرتـوان انسـانی بـه دودمان‌هـای مختلـف سـلولی اسـت. در ابتـدای هـر فصـل دانـش موجـود در زمینـه‌ی تکویـن انـدام و سـلول مـورد نظـر شـرح داده شـده اسـت و سـپس بـه ذکـر جزئیـات رونـد تمایـز و مسـیرهای پیـام رسـانی و روش‌هـای تمایـزی در هـر دودمـان سـلولی پرداختـه شـده اسـت و در نهایـت پرسـش‌های خـاص و فناوری‌هـای موجـود در زمینـه‌ی مـورد نظـر بـه بحـث گذاشـته شـده اسـت. سـه فصـل آخـر ایـن کتـاب روایتگـر موضوعـات کلـی مرتبـط بـا حـوزه‌ی تمایـز اسـت: در فصـل کوچک‌مولکول‌هـا، تعریـف و اهمیـت مولکول‌هـای کوچـک شـیمیایی و علـم بیوشـیمی در مبحـث تمایـز سـلول‌های بنیـادی آورده شـده اسـت. فصـل دگرتمایـزی روش جدیـدی را بـه تصویـر می‌کشـد کـه بـا آن انـواع سـلول‌های عملکـردی را می‌تـوان بـه یکدیگـر تبدیـل کـرد. فصـل خودسـازمان‌یابی نیـز بـه بررسـی رویکـردی می‌پـردازد کـه شـاید آینـده‌ی علـم تمایـز در شـرایط سـه بعـدی باشـد.

منابع

1. Itskovitz-Eldor, J., et al., Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. Mol Med, 2000. 6(2): p. 88-95.
2. Dvash, T., et al., Temporal gene expression during differentiation of human embryonic stem cells and embryoid bodies. Hum Reprod, 2004. 19(12): p. 2875-83.
3. Ng, E.S., et al., Forced aggregation of defined numbers of human embryonic stem cells into embryoid bodies fosters robust, reproducible hematopoietic differentiation. Blood, 2005. 106(5): p. 1601-3.
4. Mohr, J.C., et al., The microwell control of embryoid body size in order to regulate cardiac differentiation of human embryonic stem cells. Biomaterials, 2010. 31(7): p. 1885-93.
5. Rust, W.L., A. Sadasivam, and N.R. Dunn, Three-dimensional extracellular matrix stimulates gastrulation-like events in human embryoid bodies. Stem Cells Dev, 2006. 15(6): p. 889-904.
6. Zhu, Z. and D. Huangfu, Human pluripotent stem cells: an emerging model in developmental biology. Development, 2013. 140(4): p. 705-17.
7. Chiorazzi, N., K.R. Rai, and M. Ferrarini, Chronic lymphocytic leukemia. New England Journal of Medicine, 2005. 352(8): p. 804-815.
8. Wichterle, H., et al., Directed differentiation of embryonic stem cells into motor neurons. Cell, 2002. 110(3): p. 385-97.
9. Niwa, A., et al., A novel serum-free monolayer culture for orderly hematopoietic differentiation of human pluripotent cells via mesodermal progenitors. PLoS One, 2011. 6(7): p. e22261.
10. Spence, J.R., et al., Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. Nature, 2011. 470(7332): p. 105-9.
11. Eiraku, M., et al., Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. Nature, 2011. 472(7341): p. 51-6.
12. Eiraku, M., et al., Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. Cell Stem Cell, 2008. 3(5): p. 519-32.
13. Nakano, T., et al., Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. Cell Stem Cell, 2012. 10(6): p. 771-85.
14. Ivanova, N., et al., Dissecting self-renewal in stem cells with RNA interference. Nature, 2006. 442(7102): p. 533-8.
15. Jian, R., et al., A cDNA-based random RNA interference library for functional genetic screens in embryonic stem cells. Stem Cells, 2007. 25(8): p. 1904-12.
16. Hu, G., et al., A genome-wide RNAi screen identifies a new transcriptional module required for self-renewal. Genes Dev, 2009. 23(7): p. 837-48.
17. Chia, N.Y., et al., A genome-wide RNAi screen reveals determinants of human embryonic stem cell identity. Nature, 2010. 468(7321): p. 316-20.
18. Urbach, A., M. Schuldiner, and N. Benvenisty, Modeling for Lesch-Nyhan disease by gene targeting in human embryonic stem cells. Stem Cells, 2004. 22(4): p. 635-41.
19. Urbach, A. and N. Benvenisty, Studying early lethality of 45,XO (Turner's syndrome) embryos using human embryonic stem cells. PLoS One, 2009. 4(1): p. e4175.
20. Takahashi, K., et al., Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007. 131(5): p. 861-72.
21. Yu, J., et al., Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science, 2007. 318(5858): p. 1917-20.
22. Park, I.H., et al., Disease-specific induced pluripotent stem cells. Cell, 2008. 134(5): p. 877-86.
23. Yamada, M., et al., Human oocytes reprogram adult somatic nuclei of a type 1 diabetic to diploid pluripotent stem cells. Nature, 2014. 510(7506): p. 533-6.
24. Tachibana, M., et al., Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. Cell, 2013. 153(6): p. 1228-38.
25. Kim, H. and J.S. Kim, A guide to genome engineering with programmable nucleases. Nat Rev Genet, 2014. 15(5): p. 321-34.
26. Avior, Y., I. Sagi, and N. Benvenisty, Pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016. 17(3): p. 170-82.
27. Loh, Y.H., et al., Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. Blood, 2009. 113(22): p. 5476-9.
28. Dimos, J.T., et al., Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. Science, 2008. 321(5893): p. 1218-21.
29. Bellin, M., et al., Induced pluripotent stem cells: the new patient? Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. 13(11): p. 713-26.
30. Kim, K., et al., Donor cell type can influence the epigenome and differentiation potential of human induced pluripotent stem cells. Nat Biotechnol, 2011. 29(12): p. 1117-9.
31. Priest, C.A., et al., Preclinical safety of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors supporting clinical trials in spinal cord injury. Regen Med, 2015. 10(8): p. 939-58.
32. Chapman, A.R. and C.C. Scala, Evaluating the first-in-human clinical trial of a human embryonic stem cell-based therapy. Kennedy Inst Ethics J, 2012. 22(3): p. 243-61.
33. Reddington, A.E., A.E. Rosser, and S.B. Dunnett, Differentiation of pluripotent stem cells into striatal projection neurons: a pure MSN fate may not be sufficient. Front Cell Neurosci, 2014. 8: p. 398.
34. Brevini, T.A., et al., Parthenogenesis in non-rodent species: developmental competence and differentiation plasticity. Theriogenology, 2012. 77(4): p. 766-72.
35. Gonzalez, R., et al., Proof of concept studies exploring the safety and functional activity of human parthenogenetic-derived neural stem cells for the treatment of Parkinson's disease. Cell Transplant, 2015. 24(4): p. 681-90.
36. Politis, M., et al., Serotonin neuron loss and nonmotor symptoms continue in Parkinson's patients treated with dopamine grafts. Sci Transl Med, 2012. 4(128): p. 128ra41.
37. Contestabile, A., Amyotrophic lateral sclerosis: from research to therapeutic attempts and therapeutic perspectives. Curr Med Chem, 2011. 18(36): p. 5655-65.
38. Garcia, J.M., et al., Stem cell therapy for retinal diseases. World J Stem Cells, 2015. 7(1): p. 160-4.
39. Krohne, T.U., et al., Generation of retinal pigment epithelial cells from small molecules and OCT4 reprogrammed human induced pluripotent stem cells. Stem Cells Transl Med, 2012. 1(2): p. 96-109.
40. Song, W.K., et al., Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. Stem Cell Reports, 2015. 4(5): p. 860-72.
41. Nazari, H., et al., Stem cell based therapies for age-related macular degeneration: The promises and the challenges. Prog Retin Eye Res, 2015. 48: p. 1-39.
42. Pennington, B.O., et al., Defined culture of human embryonic stem cells and xeno-free derivation of retinal pigmented epithelial cells on a novel, synthetic substrate. Stem Cells Transl Med, 2015. 4(2): p. 165-77.

43. Hu, Y., et al., A novel approach for subretinal implantation of ultrathin substrates containing stem cell-derived retinal pigment epithelium monolayer. Ophthalmic Res, 2012. 48(4): p. 186-91.
44. Rezania, A., et al., Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nat Biotechnol, 2014. 32(11): p. 1121-33.
45. Pagliuca, F.W., et al., Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. Cell, 2014. 159(2): p. 428-39.
46. Kumar, S.S., et al., Recent developments in beta-cell differentiation of pluripotent stem cells induced by small and large molecules. Int J Mol Sci, 2014. 15(12): p. 23418-47.
47. Schulz, T.C., et al., A scalable system for production of functional pancreatic progenitors from human embryonic stem cells. PLoS One, 2012. 7(5): p. e37004.
48. Schulz, T.C., Concise Review: Manufacturing of Pancreatic Endoderm Cells for Clinical Trials in Type 1 Diabetes. Stem Cells Transl Med, 2015. 4(8): p. 927-31.
49. Lee, S.H., et al., Human beta-cell precursors mature into functional insulin-producing cells in an immunoisolation device: implications for diabetes cell therapies. Transplantation, 2009. 87(7): p. 983-91.
50. Chong, J.J., et al., Human embryonic-stem-cell-derived cardiomyocytes regenerate non-human primate hearts. Nature, 2014. 510(7504): p. 273-7.
51. Fernandes, S., et al., Comparison of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Cardiovascular Progenitors, and Bone Marrow Mononuclear Cells for Cardiac Repair. Stem Cell Reports, 2015. 5(5): p. 753-62.
52. Trounson, A. and N.D. DeWitt, Pluripotent stem cells progressing to the clinic. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016. 17(3): p. 194-200.
53. Knoepfler, P.S., From bench to FDA to bedside: US regulatory trends for new stem cell therapies. Adv Drug Deliv Rev, 2015. 82-83: p. 192-6.