



حسین بهاروند، استاد ممتاز و موسس 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 القایی (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 دگرتمپیزی 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 ۴۰۰ مقاله‌ی بین‌المللی و ۱۰۰ مقاله‌ی داوری شده‌ی داخلی به همراه ۷ فصل در کتب بین‌المللی از ایشان به چاپ رسیده است. ۱۳ 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 پانزده هزار بار به مطالعات ایشان ارجاع شده و دارای h-index 58 است.

حسین بهاروند عضو هیئت تحریریه‌ی هشت مجله‌ی علمی بین‌المللی از جمله *Stem Journal of Biological Chemistry* و *Cell Reports* و *Scientific reports* است. وی بیش از ۳۰ عنوان جایزه‌ی ملی و بین‌المللی را از جمله جایزه‌ی محقق برتر جهان اسلام (ISESCO) در سال ۱۳۸۹، جایزه‌ی بین‌المللی یونسکو در حوزه‌ی علوم زیستی در سال ۱۳۹۳ و جایزه‌ی بین‌المللی آکادمی جهانی علوم (TWAS) برای تولید و نگهداری سلول‌های بنیادی و ارائه‌ی مفاهیم جامعی از پرتوانی و تمایز این سلول‌ها در سال ۱۳۹۸ دریافت نموده است. هم‌چنین در سال ۱۳۹۸ او موفق به کسب جایزه‌ی مصطفی، نشان عالی علم و فناوری جهان اسلام برای تحقیقات ترجمانی سلول‌های بنیادی به عنوان اثر نوآورانه و زمینه‌ساز ارتقاء زندگی بشری شد. وی برنده‌ی دهمین، دوازدهمین و هفدهمین جشنواره‌ی رازی (سال‌های ۱۳۸۳، ۱۳۸۵ و ۱۳۹۱) و بیست و ششمین و سی و دومین جشنواره‌ی بین‌المللی خوارزمی (سال‌های ۱۳۹۱ و ۱۳۹۷) شده است. در سال ۱۳۸۹ در بیست و هفتمین دوره‌ی کتاب سال جمهوری اسلامی ایران، کتاب سلول‌های بنیادی وی به عنوان کتاب برگزیده شناخته شد. به پاس تلاش موثر برای ترویج و ارتقاء علم در کشورهای در حال توسعه، او از دی ماه ۱۳۹۸ به عضویت آکادمی جهانی علوم (TWAS) درآمد. وی در مرداد ماه ۱۳۹۹ «نشان دانش» از سوی سازمان نظام پزشکی ایران را دریافت نمود.

تاکنون چندین شرکت از بستر تحقیقاتی پژوهش‌کنده‌ی زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی شکل گرفته و از پژوهش‌کنده جدا شده‌اند: نظیر سل تک فارمد (کارخانه‌ی تولید سلول برای سلول‌درمانی) و شرکت فناوری بن‌یافته‌های رویان (ذخیره‌سازی خون بندناف). او به همراه تیم خود تلاش فراوانی در جهت گسترش علم زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی در ایران کرده است که در این راستا، «آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه» و «آزمایشگاه سیار سلول بنیادی» را که یک اتوبوس با آزمایشگاه مجهز است، راه‌اندازی نموده‌اند. هدف از این روش آموزش و یادگیری مشارکتی، ایجاد انگیزه و توانمندسازی دانش‌آموزان برای دستیابی به علم، مهارت، نگرش و ارزش‌هایی است که برای شکل‌گیری آینده‌ای پایدار برای علم سلول‌های بنیادی ضروری است. او هم‌چنین به همراه تیم خود از سال ۱۳۸۹ «مدرسه تابستانی بین‌المللی رویان» را به صورت سالانه برگزار کرده است که در آن، شرکت‌کنندگان توسط سخنرانان دعوت شده از خارج کشور آموزش می‌بینند تا بدین وسیله امکان تعاملات بین‌المللی و ملی نیز افزایش یابد.



دکتر انسیه حاجی زاده صفار، پزشک و دانش آموخته‌ی بیوتکنولوژی پزشکی از انستیتو پاستور ایران است. ایشان عضو هیئت علمی گروه پزشکی بازساختی و مدیر گروه دکترای علوم سلولی کاربردی پژوهشگاه رویان است. وی پس از گذراندن فرصت مطالعاتی خود در دانشگاه VUB بروکسل و دوره‌ی سلول‌درمانی دیابت در دانشگاه UCSF آمریکا، اقدام به راه‌اندازی آزمایشگاه فرآوری جزایر پانکراس انسانی، انجام کارآزمایی‌های بالینی فاز I و II در زمینه‌ی سلول‌درمانی دیابت نوع یک و نیز پژوهش‌های ترجمانی متعددی در این حیطه نمود. ایشان به عنوان پژوهشگر جوان برگزیده IPITA/JDRF/HSCI در ایالت بوستون در سال ۱۳۹۵، پژوهشگر برگزیده انستیتو پاستور ایران در سال ۱۳۹۴ و ایده‌ی برتر در سمینار توسعه کاربرد سلول‌های بنیادی معاونت فناوری ریاست جمهوری در سال ۱۳۹۲ معرفی شد. انتشار بیش از ۲۰ مقاله‌ی ملی و بین‌المللی، ۴ عنوان کتاب داخلی و خارجی و ۳ ثبت اختراع ملی و بین‌المللی از جمله فعالیت‌های پژوهشی ایشان است. همچنین وی تجربه‌ی توسعه‌ی صنعتی و تجاری‌سازی محصولات دارویی مختلف بر پایه‌ی سلول و بافت و نیز همکاری در تدوین گایدلاین‌های سازمان غذا و داروی ایران را دارد. وی در حال حاضر مدیر مرکز توسعه‌ی فناوری محصولات پیشرفته سلولی رویان است. ماموریت این مرکز که در اردیبهشت ماه سال ۱۳۹۷ به بهره‌برداری رسید، ایجاد پلی مطمئن و کارا میان مراحل آزمایشگاهی و پیش‌بالینی توسعه‌ی محصولات مبتنی بر پزشکی بازساختی تا رسیدن به مرحله‌ی درمانی و تولید صنعتی محصول در مقیاس بالا است و در حال توسعه‌ی چندین محصول در زمینه‌ی سلول‌درمانی، ژن درمانی و مهندسی بافت برای درمان انواع بیماری‌های صعب‌العلاج است.

پیش‌گفتار

رنج و درد بیماری و از دست رفتن انسانها بر اثر آن از دیرباز ذهن بشر را به خود مشغول کرده است. انسان با استفاده از عناصر طبیعت به دنبال بهکارگیری روش‌هایی برای کنترل و درمان بیماری‌ها بوده است. در این میان رویاهای بسیاری از قرن‌ها پیش در سرپرورانده و با پیشرفت علم، بلندپروازانه برای تحقیقشان تلاش کرده است. صد سال پیش سخن از پیوند عضو به یک انسان ایده‌های دست‌نیافتنی بود؛ اما امروزه جان هزاران نفر با این رویای تعبیر شده نجات یافته است. پیوند موفقیت‌آمیز اعضا، پایانی بر بلندپروازی بشر برای درمان رنج‌های جسمی‌اش نیست. آیا تاکنون به تولید کبد، قلب و یا سایر اندام‌های انسانی در محیط آزمایشگاهی و یا به ترمیم یک اندام آسیب دیده فکر کرده‌اید؟ آیا با الهام از بدن موجودات زنده به تولید محصولات برای ترمیم اندام‌ها اندیشیده‌اید؟ و آیا از تولید مغز با قابلیت یادگیری در محیط آزمایشگاهی تصویری ساخته‌اید؟ دانشمندان عرصه‌ی زیست‌شناسی و پزشکی، رویای پاسخ به چنین سوالاتی را در سر دارند. این رویا در سال ۱۹۸۱ با تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) موشی، در سال ۱۹۹۸ با تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) انسانی و در سال ۲۰۰۶ با تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPS) به واقعیت نزدیک شده است. سلول‌های بنیادی، با توان خودنوزایی (توان تقسیم و حفظ پتانسیل تکوینی) هستند که قابلیت تمایز به تمامی انواع سلول‌های بدن را دارند. این سلولها را می‌توان از رویان (جنین) قبل از لانه‌گزینی، بافت‌های افراد بزرگسال و یا از بازرنامه‌ریزی سلول‌های بافت افراد، بدون در نظر گرفتن سن آن‌ها به دست آورد و یا تولید نمود که به ترتیب به آن سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های بنیادی بافتی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPS) می‌گویند. سلول‌های بنیادی، نه تنها در شناخت ما از تکوین جنین انسان، بافت و اندامهای بدن انسان و عملکرد ژن‌ها می‌توانند مؤثر باشند، بلکه در توسعه‌ی داروسازی، پزشکی بازساختی و حتی پزشکی آینده نیز بسیار مؤثرند. به طوری که از علم و فناوری سلول‌های بنیادی به عنوان انقلاب چهارم در زیست‌شناسی و پزشکی یاد می‌شود. قابل ذکر است که کاشف سلول‌های بنیادی رویانی موشی مارتین جان اونس (Martin John Evans) به همراه الیور اسمیتز (Oliver Smithies) و ماریو کاپچی (Mario Capecchi) به دلیل تولید این سلول‌ها و دست‌ورزی ژنتیکی آن‌ها و تولید موش‌های تراریخته به عنوان مدل بیماری‌های انسانی، در سال ۲۰۰۷ موفق به اخذ جایزه‌ی نوبل پزشکی شدند. در سال ۲۰۱۲ نیز جان برتراند گوردون (John Bertrand Gurdon) که پیشگام در علم شبیه‌سازی جانوری و انتقال هسته بود، به همراه شینیا یاماناکا (Shinya Yamanaka) که مبدع بازرنامه‌ریزی سلولی و تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی بود، جایزه‌ی نوبل در پزشکی را دریافت کردند. واقعیت آن است که اگرچه استفاده از دارو اساس درمان در طب امروز به شمار می‌رود، پزشکی آینده همراه با پزشکی بازساختی است. پزشکی بازساختی شامل ترمیم، جایگزینی و یا بازسازی بافتها و اعضا آسیب دیده با کمک سلول‌های بنیادی و یا سلول‌های دیگر در تلفیق با سایر علوم نظیر مهندسی است.

در اینجا قصد دارم دیدگاهم را در مورد پزشکی آینده با شما به اشتراک بگذارم. 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 صعب‌العلاج به سرعت قابل تشخیص و درمان خواهند بود و در مدت زمان کوتاهی و با هزینه‌ای کم‌تر، کل رُنه‌های 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 بر تحقق 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 بر مبنای 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 مهندسين، با هدف ایجاد روش‌های نوین درمان بیماری‌ها، در تلاشند. البته که نباید فراموش کنیم که:

تکیه بر تقوا و دانش در طریقت کافرست راهرو گر صد هنر دارد توکل بایندش

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 در کاهش 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 همگانی سازی 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 حتی علوم فیزیک، ریاضی، شیمی و غیره وارد این علم خواهند شد و بدین ترتیب کاربرد علم که همانا حاصل اثبات‌شدن علم است، به دست می‌آید. یادمان باشد که در هر کشور، شهر، دانشگاه، مرکز تحقیقاتی، حتی در هر فرد، رشد باید همه‌جانبه باشد تا کاربرد علم به معنای واقعی و پایدار حاصل شود. لذا اگر می‌خواهیم در آینده به درمان مردم کشورمان همگام با پیشرفت علم در سطح جهانی کمک کنیم، از همین الان باید به فکر ایجاد زیرساخت‌های آن باشیم. در این راستا "آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه" ایجاد شده است و اولین اتوبوس آزمایشگاه سیار سلول‌های بنیادی برای آموزش عملی دانش‌آموزان و عموم مردم با این علم، راه‌اندازی شده است.

راهکار دیگر برای افزایش دانش عمومی و نیز پرورش نسل‌های بعد، نگارش کتب و مقالات علمی است. بر این مبنا، مجموعه کتاب‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی با توجه به تجربیات آزمایشگاهی پژوهشگران و استادان پژوهشگاه رویان و تنی چند از استادان دانشگاه‌های کشور نوشته شده است.

مطالعه‌ی این سری کتاب‌ها به محققین عرصه‌ی زیست‌شناسی، پزشکی و مهندسی و به‌خصوص پژوهشگران جوان و دانشجویانی که قصد ورود به این عرصه را دارند، توصیه می‌شود.

در پایان بر خود فرض می‌دانم که سپاس پروردگار مهربان را بهجا آورده و از تمامی عزیزانی که ما را در تهیه‌ی این مجموعه یاری نمودند سپاسگزاری نمایم. به‌علاوه، از سرکار خانم مهدیه جعفری و سحر جلوداری که زحمت ویراستاری ادبی این مجموعه را علیرغم همه‌ی سختی‌ها، بر عهده داشتند و سرکار خانم اسماء قدسی که بر کیفیت کتابها نظارت داشتند و هر سه نفر، وقت بسیاری مصروف تهیه‌ی این مجموعه نمودند، سپاسگزاری نمایم. بدون کمک این سه بزرگوار، مجموعه‌ی مذکور به سرانجام نمی‌رسید. هم‌چنین از دوست و برادر عزیزم جناب آقای مصطفی پویان که بدون شک حق فراوانی در گسترش دانش و به‌خصوص علم زیست‌شناسی در کشور دارد و همواره با تشویقها و حمایت‌های بی‌بدیل ایشان سبب نگارش و یا ترجمه‌ی تمام کتاب‌های منتشر شده‌ی اینجانب به زبان فارسی شده‌اند، سپاسگزارم. از خداوند بزرگ برای ایشان اجر و عاقبت خیر خواهانم.

انشاءالله این مجموعه مورد بهره‌برداری علمی و عملی شما عزیزان قرار گیرد و نقطه‌ی آغاز راه پرخیر و برکتی باشد که افراشته ماندن پرچم کشورمان را در سطح جهانی در عرصه‌ی علمی به ارمغان بیاورد و سبب کاهش درد و آلام بیماران و مایه‌ی امید در میان مردم عزیز و سرفراز سرزمینمان ایران باشد.

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

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم

دکتر حسین بهاروند

استاد سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی

فهرست مطالب

مقدمه

انسیه حاجی‌زاده صفار

- ۱ فصل اول: زیست‌شناسی بازساختی در طبیعت
مانا احمدراجی، محمدکاظم گنجوی، لیلا تقی‌یار و رضا مقدسعلی
- ۳۱ فصل دوم: تولید صنعتی سلول
سعید عباسعلیزاده، سارا رجیبی
- ۶۸ فصل سوم: ایمونولوژی پیوند سلول
آرش پورغلامی‌نژاد، فتاح ستوده‌نژاد
- ۹۷ فصل چهارم: وزیکول‌های برون‌سلولی
فائزه شکری، سورا مردپور، آزاده امینی، پدیده کریمی، مژگان براتی، خدیجه بهره‌بر
- ۱۱۸ فصل پنجم: بانک سلول بنیادی خون بندناف و کاربردهای آن
مرتضی ضرابی، سیدهادی موسوی، مرضیه ابراهیمی
- ۱۴۵ فصل ششم: ایمونولوژی و ایمنی‌درمانی سرطان
آرش پورغلامی‌نژاد، مهدی حبیبی انبوهی، منیره حاجی‌مرادی، حمید مهدی‌زاده
- ۱۸۳ فصل هفتم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌ها و سرطان‌های خون
مرضیه ابراهیمی، فخرالدین صبا
- ۲۰۹ فصل هشتم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های روماتولوژی و ایمونولوژی
آمنه سقازاده، نیما رضایی
- ۲۴۳ فصل نهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های استخوان و غضروف
فاطمه باقری، محمدرضا باغبان اسلامی‌نژاد، نرگس لیبیب‌زاده
- ۲۷۱ فصل دهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های قلبی
هدی معدنی، صدف وحدت
- ۳۰۲ فصل یازدهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های کلیوی
رضا مقدسعلی
- ۳۴۰ فصل دوازدهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های عضلانی
مهدیه بخشی
- ۳۷۶ مخفف‌ها

آدرس مکاتبه نویسندگان (به ترتیب حروف الفبا)

مرضیه ابراهیمی، مانا احمدراجی، آزاده امینی، محمدرضا باغبان اسلامی نژاد، فاطمه باقری، مهدیه بخشی، مژگان براتی، حسین بهاروند، خدیجه بهره‌بر، لیلا تقی یار، سارا رجبی، فائزه شکری، سعید عباسعلیزاده، پدیده کریمی، محمدکاظم گنجوی، سورا مردپور، رضا مقدسعلی، حمید مهدی‌زاده، صدف وحدت:
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران

فاطمه باقری:

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

آرش پورغلامی‌نژاد:

گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

انسیه حاجی‌زاده صفار:

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه پزشکی بازساختی، تهران، ایران
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مرکز توسعه فناوری محصولات پیشرفته پزشکی، تهران، ایران
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مرکز دیابت، جاقی و متابولیسم، تهران، ایران

منیره حاجی‌مرادی:

بخش ایمونولوژی پزشکی موسسه تحقیقات واکنش و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

مهدی حبیبی انبوهی:

بانک سلولی ایران، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

نیما رضائی:

مرکز تحقیقات نقص ایمنی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، و گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
شبکه جهانی آموزش‌ها و پژوهش‌های علمی (USERN)، تهران، ایران

فتاح ستوده‌نژاد:

گروه ژنتیک و سلولی مولکولی دانشکده علوم پایه واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آمنه سقازاده:

مرکز تحقیقات نقص ایمنی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فخرالدین صبا:

گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

مرتضی ضرابی، نرگس لیبیب‌زاده، هدی معدنی:

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه پزشکی بازساختی، تهران، ایران

پدیده کریمی:

دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک، تهران، ایران

سید هادی موسوی:

گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

با بالا بردن معدل دانش جامعه، گل‌های بیش‌تری در آینده شکوفا می‌شود. به عبارت دیگر، تعداد افراد بیش‌تری از سایر علوم نظیر مهندسی و حتی علوم فیزیک، ریاضی، شیمی و غیره وارد این علم خواهند شد و بدین ترتیب کاربرد علم که همانا حاصل انباشته شدن علم است، به دست می‌آید. یادمان باشد که در هر کشور، شهر، دانشگاه، مرکز تحقیقاتی، حتی در هر فرد، رشد باید همه‌جانبه باشد تا کاربرد علم به معنای واقعی و پایدار حاصل شود. لذا اگر می‌خواهیم در آینده به درمان مردم کشورمان همگام با پیشرفت علم در سطح جهانی کمک کنیم، از همین الان باید به فکر ایجاد زیرساخت‌های آن باشیم. در این راستا "آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه" ایجاد شده است و اولین اتوبوس آزمایشگاه سیار سلول‌های بنیادی برای آموزش عملی دانش‌آموزان و عموم مردم با این علم، راه‌اندازی شده است.

راهکار دیگر برای افزایش دانش عمومی و نیز پرورش نسل‌های بعد، نگارش کتب و مقالات علمی است. بر این مبنا، مجموعه کتاب‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی با توجه به تجربیات آزمایشگاهی پژوهشگران و استادان پژوهشگاه رویان و تنی چند از استادان دانشگاه‌های کشور نوشته شده است.

مطالعه‌ی این سری کتاب‌ها به محققین عرصه‌ی زیست‌شناسی، پزشکی و مهندسی و به‌خصوص پژوهشگران جوان و دانشجویانی که قصد ورود به این عرصه را دارند، توصیه می‌شود.

در پایان بر خود فرض می‌دانم که سپاس پروردگار مهربان را بهجا آورده و از تمامی عزیزانی که ما را در تهیه‌ی این مجموعه یاری نمودند سپاسگزاری نمایم. به‌علاوه، از سرکار خانم مهدیه جعفری و سحر جلوداری که زحمت ویراستاری ادبی این مجموعه را علیرغم همه‌ی سختیها، بر عهده داشتند و سرکار خانم اسماء قدسی که بر کیفیت کتابها نظارت داشتند و هر سه نفر، وقت بسیاری مصروف تهیه‌ی این مجموعه نمودند، سپاسگزاری نمایم. بدون کمک این سه بزرگوار، مجموعه‌ی مذکور به سرانجام نمی‌رسید. هم‌چنین از دوست و برادر عزیزم جناب آقای مصطفی پویان که بدون شک حق فراوانی در گسترش دانش و به‌خصوص علم زیست‌شناسی در کشور دارد و همواره با تشویقها و حمایت‌های بی‌بدیل ایشان سبب نگارش و یا ترجمه‌ی تمام کتاب‌های منتشر شده‌ی اینجانب به زبان فارسی شده‌اند، سپاسگزارم. از خداوند بزرگ برای ایشان اجر و عاقبت خیر خواهانم.

انشاءالله این مجموعه مورد بهره‌برداری علمی و عملی شما عزیزان قرار گیرد و نقطه‌ی آغاز راه پرخیر و برکتی باشد که افزاینده ماندن پرچم کشورمان را در سطح جهانی در عرصه‌ی علمی به ارمغان بیاورد و سبب کاهش درد و آلام بیماران و مایه‌ی امیدی در میان مردم عزیز و سرفراز سرزمینمان ایران باشد.

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

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم

دکتر حسین بهاروند

استاد سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی

فهرست مطالب

مقدمه

انسیه حاجی‌زاده صفار

- ۱ فصل اول: زیست‌شناسی بازساختی در طبیعت
مانا احمدراجی، محمد کاظم گنجوی، لیلا تقی‌یار و رضا مقدسعلی
- ۳۱ فصل دوم: تولید صنعتی سلول
سعید عباسعلیزاده، سارا رجبی
- ۶۸ فصل سوم: ایمونولوژی پیوند سلول
آرش پورغلامی‌نژاد، فتاح ستوده‌نژاد
- ۹۷ فصل چهارم: وزیکول‌های برون‌سلولی
فائزه شکری، سورا مردپور، آزاده امینی، پدیده کریمی، مژگان براتی، خدیجه بهره‌بر
- ۱۱۸ فصل پنجم: بانک سلول بنیادی خون بندناف و کاربردهای آن
مرتضی ضرابی، سیدهادی موسوی، مرضیه ابراهیمی
- ۱۴۵ فصل ششم: ایمونولوژی و ایمنی‌درمانی سرطان
آرش پورغلامی‌نژاد، مهدی حبیبی‌انبوهی، منیره حاجی‌مرادی، حمید مهدی‌زاده
- ۱۸۳ فصل هفتم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌ها و سرطان‌های خون
مرضیه ابراهیمی، فخرالدین صبا
- ۲۰۹ فصل هشتم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های روماتولوژی و ایمونولوژی
آمنه سقازاده، نیما رضایی
- ۲۴۳ فصل نهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های استخوان و غضروف
فاطمه باقری، محمدرضا باغبان‌اسلامی‌نژاد، نرگس لیبیب‌زاده
- ۲۷۱ فصل دهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های قلبی
هدی معدنی، صدف وحدت
- ۳۰۲ فصل یازدهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های کلیوی
رضا مقدسعلی
- ۳۴۰ فصل دوازدهم: سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در بیماری‌های عضلانی
مهدیه بخشی
- ۳۷۶ مخفف‌ها

آدرس مکاتبه نویسندگان (به ترتیب حروف الفبا)

مرضیه ابراهیمی، مانا احمدراجی، آزاده امینی، محمدرضا باغبان اسلامی نژاد، فاطمه باقری، مهدیه بخشی، مژگان براتی، حسین بهاروند، خدیجه بهره‌بر، لیلا تقی یار، سارا رجبی، فائزه شکری، سعید عباسعلیزاده، پدیده کریمی، محمدکاظم گنجوی، سورا مردپور، رضا مقدسعلی، حمید مهدی‌زاده، صدف وحدت:
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران

فاطمه باقری:

گروه بیوتکنولوژی، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

آرش پورغلامی‌نژاد:

گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

انسیه حاجی‌زاده صفار:

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه پزشکی بازساختی، تهران، ایران
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مرکز توسعه فناوری محصولات پیشرفته پزشکی، تهران، ایران
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، مرکز دیابت، چاقی و متابولیسم، تهران، ایران

منیره حاجی‌مرادی:

بخش ایمونولوژی پزشکی موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

مهدی حبیبی انبوهی:

بانک سلولی ایران، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

نیما رضائی:

مرکز تحقیقات نقص ایمنی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
مرکز تحقیقات ایمونولوژی مولکولی، و گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
شبکه جهانی آموزش‌ها و پژوهش‌های علمی (USERN)، تهران، ایران

فتاح ستوده‌نژاد:

گروه ژنتیک و سلولی مولکولی دانشکده علوم پایه واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آمنه سقازاده:

مرکز تحقیقات نقص ایمنی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فخرالدین صبا:

گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

مرتضی ضرابی، نرگس لبیب‌زاده، هدی معدنی:

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه پزشکی بازساختی، تهران، ایران

پدیده کریمی:

دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، بخش ژنتیک، تهران، ایران

سید هادی موسوی:

گروه هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

مقدمه

انسپیه حاجی زاده صفار

از انسانی به انسان دیگر را در قالب پیوند کلیه انجام داد که انقلاب جدیدی در روش‌های نوین درمانی بود. در دهه‌های پس از آن علم پیوند پیشرفت قابل ملاحظه‌ای کرد اما با محدودیت‌های زیادی از جمله کمبود منابع عضو اهدایی و افزایش تقاضا به علت افزایش میانگین امید به زندگی انسان‌ها نیز روبرو شد. هم‌چنین به تدریج بیماری‌های صعب‌العلاج دیگری نیز شناسایی شدند که با روش‌های رایج قابل درمان نبودند. در چنین شرایطی شاخه‌ی جدیدی از پزشکی مدرن در دهه‌ی ۱۹۷۰ به عرصه‌ی علمی پا نهاد و تحولی در رویکردهای علمی شناخته‌شده ایجاد نمود و با سرعت چشمگیری طی پنج دهه‌ی گذشته رشد کرد. این شاخه که در سال ۱۹۹۹ توسط ویلیام هسلتین^۶ نام پزشکی بازساختی^۷ بر خود گرفت [۱]، در حقیقت دانشی میان‌رشته‌ای است که بر مکانیسم تعمیر^۸، جایگزینی^۹ و با بازسازی^{۱۰} سلول‌ها، بافت‌ها و اعضای بدن انسان تمرکز دارد تا عملکرد از بین رفته را که در نتیجه‌ی انواع نقص‌های مادرزادی، اکتسابی، تروماها یا حتی فرآیند پیری ایجاد شده‌اند، به بدن بازگرداند [۲]. این دانش طی دهه‌های گذشته پیشرفت‌های بسیاری کرده و هم‌اکنون شامل انواع روش‌های سلول‌درمانی^{۱۱}، ژن‌درمانی^{۱۲}، مهندسی بافت^{۱۳} و استفاده از انواع مولکول‌های محلول^{۱۴} است. در این سیر تکاملی، در سال ۱۹۷۹ اولین محصول بر پایه‌ی سلول به نام Epicell مورد تأیید قرار گرفت [۱] و در سال ۱۹۹۸

قدمت علم پزشکی به اندازه‌ی طول عمر بشر روی کره‌ی زمین است؛ یعنی هنگامی که انسان‌های نخستین با ابتدایی‌ترین امکانات و با آزمون و خطا اولین تلاش‌ها را برای حفظ سلامتی و دوری از شرایط جسمی نامطلوب آغاز کردند. این علم در برهه‌هایی از سیر تکاملی خود شاهد پیشرفت علمی قابل توجهی بوده است. برای مثال، ده قرن قبل حکیم ابوعلی سینا با نگارش کتاب «قانون در طب» مسبب جهش چشمگیری در پزشکی شد که پایه‌ی پزشکی سنتی و مکمل^۱ در دنیای کنونی است و امروزه NCCIH به عنوان بخشی از NIH آمریکا بر پیش‌برد آن تمرکز کرده است. هم‌چنین در آن دوران، علم پزشکی در تمدن روم، یونان و چین باستان بر پایه‌ی دو اصل گیاهان دارویی^۲ و طب ذهن و بدن^۳ مانند ماساژ درمانی، طب سوزنی، آروماتراپی و یوگا پیشرفت قابل ملاحظه‌ای کرد. هرچند این علم در قرون وسطی با رکود مواجه شد، اما پیشرفت‌های علمی گسترده و رویکرد جدید پزشکان در قرن نوزدهم باعث ایجاد پزشکی مدرن گردید. در همین دوره درمان‌های آلوپاتیک^۴ مبتنی بر مداخلات خارجی شامل دارو و جراحی از درمان‌های مبتنی بر فیزیولوژی تفکیک شدند و به تدریج مؤسسات نظارتی مانند سازمان بهداشت جهانی (WHO) با اولویت هدایت امور مربوط به سلامت در سطح جهانی و سیاست‌گذاری رویکردهای پزشکی آغاز به کار کردند. در سال ۱۹۵۴ دکتر جوزف مورای^۵ اولین پیوند عضو

1. Complementary and traditional medicine	2. Natural products	3. Mind/Body medicine	4. Allopathic medicine
5. Joseph Murray	6. William Haseltine	7. Regenerative medicine	8. Repair
10. Regeneration	11. Cell therapy	12. Gene therapy	13. Tissue engineering
			14. Soluble molecules
			9. Replacement

نیز برای اولین بار روشی برای رشد سلول‌های جنینی در آزمایشگاه کشف شد [۳]. اغلب این پیشرفت‌ها بر این پایه استوار بود که محققین می‌توانستند سلول‌ها و بافت‌های مختلف را در محیط آزمایشگاهی زنده نگه دارند و کشت دهند و فرآیندهای زیستی درگیر در بازسازی و یا تخریب بافت‌ها نیز به تدریج کشف می‌شدند. طی دو دهه‌ی اخیر ورود شرکت‌های بزرگ داروسازی علاوه بر شرکت‌های استارت‌آپ^۱ دانش بنیان، باعث شده تا این علم سریع‌تر مسیر خود را به سمت کاربردی و صنعتی شدن بپیماید؛ به طوری که بر اساس گزارش‌ها در حال حاضر بیش از ۹۶۰ شرکت در زمینه‌ی پزشکی بازساختی در دنیا مشغول فعالیت هستند [۴] که تقریباً ۶۰٪ این شرکت‌ها در حیطه‌ی سلول‌درمانی، ۲۷٪ در زمینه‌ی مهندسی بافت، ۸٪ در زمینه‌ی ژن‌درمانی و بقیه در زمینه‌ی مولکول‌های زیستی فعالیت دارند. این محصولات که با عنوان محصولات پیشرفته‌ی پزشکی^۲ شناخته می‌شوند، به عنوان دسته‌ی جدید محصولات دارویی توسط بخش مجزایی از سازمان‌های قانونگذار بین‌المللی بررسی می‌شوند و تا به امروز بیش از ۶۰ محصول در این دسته مورد تأیید قرار گرفته و وارد بازار محصولات دارویی شده‌اند.

با این حال مشکلات زیادی مانند نیاز به تجهیزات با فناوری پیشرفته، فرآیندهای پیچیده‌ی تولید انبوه سلول، کارآزمایی‌های بالینی وسیع و پرهزینه، نیاز به تست‌های کنترل کیفیت معتبر برای تعیین هویت و عملکرد محصولات، ملاحظات اخلاقی و قانونی پیچیده در مسیر توسعه‌ی چنین محصولاتی وجود دارد. این مشکلات باعث می‌شود هزینه‌ی بالایی برای توسعه این محصولات و ورود آن‌ها به بازار وجود داشته باشد و هم‌چنین زمان طی کردن مسیر از تحقیق تا ترجمان و کاربرد علم طولانی شود [۵-۷].

با وجود این مشکلات، با توجه به کارایی اثبات‌شده‌ی محصولات پیشرفته‌ی پزشکی به‌ویژه در مورد بعضی از بیماری‌های صعب‌العلاج؛ تعداد سالانه‌ی محصولات تأییدشده در کشورهای مختلف و میزان سرمایه‌گذاری بخش‌های خصوصی و شرکت‌های بزرگ دارویی در این زمینه رو به افزایش است.

بنابراین، در کتاب حاضر که در دو جلد و به عنوان بخشی از سری کتاب‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی

بازساختی به چاپ می‌رسد بر آن شدیم تا به اهمیت و کاربرد پزشکی بازساختی در درمان بیماری‌های مختلف بپردازیم. در فصل اول کتاب به مبانی زیست‌شناسی بازساختی در طبیعت و در فصل دوم به روش‌های تولید صنعتی سلول برای توسعه‌ی محصولات پیشرفته‌ی پزشکی می‌پردازیم. سپس ایمونولوژی پیوند سلول را به عنوان چالش زیربنایی در درمان‌های بر پایه‌ی سلول بررسی می‌کنیم و در فصل بعدی در مورد وژیکول‌های برون سلولی به عنوان ابزار جایگزین برای غلبه بر مشکل رد پیوند سلولی صحبت خواهیم کرد. در فصل پنجم به مبحث بانک سلول‌های بنیادی خون بندناف و کاربردهای آن خواهیم پرداخت. از این فصل کتاب به بعد کاربردهای سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی برای درمان بیماری‌های مختلف مورد بحث و بررسی قرار خواهند گرفت. ابتدا در مورد ایمونولوژی و ایمونوتراپی سرطان صحبت می‌کنیم و سپس به ترتیب به سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی در حیطه‌ی بیماری‌ها و سرطان خون، روماتولوژی و ایمونولوژی، استخوان و غضروف، بیماری‌های قلبی، کلیوی، عضلانی، بیماری‌های تحلیل برنده‌ی سیستم عصبی، پوست، ترومای مغزی و نخاعی، شبکه، مو، گوش و دستگاه شنوایی، دیابت نوع یک، کبد و دستگاه گوارش، بیماری‌های ریوی و بیماری‌های مربوطه به پیری خواهیم پرداخت. در پایان ملاحظات اخلاقی در پزشکی بازساختی و پژوهش سلول‌های بنیادی را مورد بحث قرار خواهیم داد.

در پایان ضمن تشکر از همکاران و دانشگاهیان فعال در عرصه‌ی پزشکی بازساختی کشور برای کمک در تدوین این مجموعه، امیدوارم این مجموعه راهنمای نسل جوان دانش‌پژوه برای ورود به عرصه‌ی ترجمان و کاربرد علم باشد.

1. Sampogna, G., S.Y. Guraya, and A. Forgione, Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microsc Ultrastruct*, 2015. 3(3): p. 101-107.
2. Greenwood, H.L., et al., Regenerative medicine and the developing world. *PLoS Med*, 2006. 3(9): p. e381.
3. Murillo-Gonzalez, J., Evolution of embryology: a synthesis of classical, experimental, and molecular perspectives. *Clin Anat*, 2001. 14(2): p. 158-63.
4. Annual Report of ARM (Alliance for regenerative medicine).2018
5. Ten Ham, R.M.T., et al., Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018. 11: p. 121-130.
6. Lee, B. 9 Challenges Keeping Cell And Gene Therapy Executives Up At Night. July 25, 2018; Available from: <https://www.cellandgene.com/doc/challenges-keeping-cell-and-gene-therapy-executives-up-at-night-0001>.
7. Mount, N.M., et al., Cell-based therapy technology classifications and translational challenges. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015. 370(1680): p. 20150017.