



حسین بهاروند، استاد ممتاز و موسس پژوهشکده 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 رشته 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 تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های قلبی، عصبی و کبدی تحقیق می‌کند و درباره ساز و کارهای پرتوانی و زیست‌شناسی سلول‌های زایا مطالعه می‌نماید. ایشان در کارآزمایی‌های بالینی متعدد و پیوند سلول‌های بنیادی بافتی مشارکت داشته است و در زمینه توسعه تولید صنعتی سلول فعالیت می‌کند. او به عنوان سخنران مدعو در بسیاری از کنفرانس‌های علمی ملی و بین‌المللی از جمله (ISSCR، ۲۰۱۸) 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 ۴۵۰ مقاله بین‌المللی و ۱۰۰ مقاله داوری‌شده داخلی به همراه ۷ فصل در کتب بین‌المللی از ایشان به چاپ رسیده است. ۱۶ کتاب تألیفی به زبان فارسی و ۸ کتاب ترجمه‌شده از دیگر آثار وی هستند. همچنین ۸ تصویر از مقالات شاخص وی بر جلد مجلات بین‌المللی چاپ شده است. با استناد به Google Scholar تا اردیبهشت‌ماه ۱۴۰۱ بیش از ۲۰۰۰۰ بار به مطالعات ایشان ارجاع شده و دارای h-index ۶۵ است. حسین بهاروند عضو هیئت تحریریه هشت مجله علمی

بین المللی از جمله Scientific reports و Stem Cell Reports. Journal of Biological Chemistry و ۳۵ جایزه ملی و بین المللی دریافت کرده است. در دهمین، دوازدهمین و هفدهمین جشنواره رازی (سال‌های ۱۳۸۳، ۱۳۸۵ و ۱۳۹۱) موفق به کسب جایزه تحقیقات در زمینه علم پزشکی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و در بیست و ششمین و سی و دومین جشنواره بین المللی خوارزمی (سال ۱۳۹۷ و ۱۳۹۱) موفق به دریافت جایزه تحقیقات در حوزه علوم پایه از وزارت علوم، تحقیقات و فناوری شده است. در سال ۱۳۸۹ در بیست و هفتمین دوره کتاب سال جمهوری اسلامی ایران، کتاب سلول‌های بنیادی به تألیف وی به عنوان کتاب برگزیده شناخته شد. ایشان در سال ۱۳۸۹ موفق به دریافت جایزه محقق برتر جهان اسلام در حوزه فناوری و علوم از ISESCO (سازمان اسلامی آموزشی، فرهنگی و علمی) گردید. در سال ۱۳۹۴ به عنوان چهره تأثیرگذار بیوتکنولوژی کشور و در سال ۱۳۹۵ از سوی انجمن ژنتیک ایران، به عنوان محقق برتر حوزه سلول‌های بنیادی برگزیده شد. نامبرده در سال ۱۳۹۳ جایزه علامه طباطبایی را کسب و به عنوان استاد ممتاز معرفی شد. همچنین در سال ۱۳۹۳ جایزه بین المللی یونسکو در حوزه علوم زیستی را دریافت کرد. این جایزه به علت تحقیق بر سلول‌های بنیادی و کاربرد آن در پزشکی بازساختی در راستای بهبود کیفیت زندگی انسان‌ها به ایشان اعطا شد. وی در سال ۱۳۹۶ به عنوان یکی از ۲۰ فرد تأثیرگذار سلول‌های بنیادی از سوی سایت the niche در سطح جهانی معرفی شد. در سال ۱۳۹۸ او برنده جایزه بین المللی آکادمی جهانی علوم (TWAS) در حوزه زیست‌شناسی برای تولید و نگهداری سلول‌های بنیادی و ارائه مفاهیم جامعی از پرتوانی و تمایز این سلول‌ها گردید. وی در مرداد ماه ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ در فهرست یک درصد پژوهشگران برتر پر استناد جهان نظام بین المللی رتبه‌بندی ESI (Web of Science) قرار گرفت. همچنین در سال ۱۳۹۸ او موفق به کسب نشان عالی علم و فناوری جهان اسلام، جایزه مصطفی شد. این جایزه به عنوان اثری نوآورانه در تحقیقات ترجمانی سلول‌های بنیادی که زمینه‌ساز ارتقاء زندگی بشریت است، به ایشان اعطا گردید. در سال ۲۰۲۰، او به عضویت آکادمی علوم جهان (TWAS) درآمد. وی در مرداد ماه ۱۳۹۹ «نشان دانش» از سوی سازمان نظام پزشکی ایران را دریافت نمود. در دی‌ماه ۱۴۰۰ در بیست و دومین جشنواره پژوهشی ابوریحان او به عنوان منتخب ملی انتخاب شد. در پی اخذ جایزه مصطفی و به پاس تلاش در پیش‌برد علم زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی، در سال ۲۰۲۲ او به عضویت افتخاری آکادمی علوم جهان اسلام (IAS) درآمد.

تاکنون چندین شرکت از بستر تحقیقاتی پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی شکل گرفته و از پژوهشکده جدا شده‌اند: نظیر سل تک فارمد (کارخانه‌ی تولید سلول برای سلول‌درمانی) و شرکت فناوری بُن یاخته‌های 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" که یک اتوبوس با آزمایشگاه مجهز است را راه اندازی 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 به‌صورت سالانه برگزار کرده است که در آن، شرکت‌کنندگان توسط سخنرانان دعوت‌شده از خارج کشور آموزش می‌بینند تا بدین وسیله امکان تعاملات بین‌المللی و ملی نیز افزایش یابد.



سعیده آران مقطع کارشناسی زیست‌شناسی عمومی را در سال ۱۳۸۹ در دانشگاه محقق اردبیلی به پایان رساند. سپس با قبولی در رشته علوم جانوری همان دانشگاه، به مقطع کارشناسی ارشد راه یافت و در سال ۱۳۹۳ پس از گذراندن پایان‌نامه با عنوان «جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی فولیکول مو و بررسی تمایزپذیری آن‌ها روی نانودارست‌ها» و چاپ مقاله فارغ‌التحصیل شد. علاقه‌مندی وی به زیست‌شناسی تکوینی باعث شد تا تحصیلات دکترای تخصصی را در گروه سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان و علوم و فناوری‌های زیستی دانشگاه اصفهان ادامه دهد. وی هم‌اکنون در حال انجام رساله دکتري خود در زمینه سلول‌های بنیادی عصبی با عنوان ارزیابی مقایسه‌ای پتانسیل الگویابی در سلول‌های بنیادی عصبی است. عمده مطالعات و فعالیت‌های پژوهشی ایشان در حوزه ارگانوئیدها و اسفروئیدهاست. همکاری در چاپ مقاله، برگزاری کارگاه‌های آموزشی و تدریس برای دانشجویان زیست‌شناسی تکوینی از تجربیات ایشان در این راستاست.

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 سرپرورنده و با پیشرفت علم، بلندپروازانه برای تحققشان تلاش کرده است. صد سال پیش سخن از پیوند عضو به یک انسان ایده‌ای 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 آسیب‌دیده 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، نه‌تنها 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 اونز (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 آسیب‌دیده 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 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 صعب‌العلاج 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 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 مهندسیین، 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 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 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 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 افراشته 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 موج‌ایم که آسودگی ما عدم ماست

دکتر حسین بهاروند

استاد سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی

فهرست مطالب

	مقدمه
	سعیده آران
۱	فصل اول: آناتومی و بافت‌شناسی مغز
	سعیده آران
۳۳	فصل دوم: تکوین و تکامل مغز
	سعیده آران
۷۳	فصل سوم: ارگانوئیدهای مغزی
	سعیده آران
۱۱۵	فصل چهارم: کاربرد ارگانوئیدهای مغزی
	سعیده آران
۱۵۷	فصل پنجم: ارگانوئیدهای شبکیه چشم
	فرشته کرمعلی، مریم پروینی کهنه شهری، لیلا ستاریان
۱۹۷	فصل ششم: ارگانوئیدهای گوش داخلی
	فریده معین وزیری
۲۱۹	فصل هفتم: ارگانوئیدهای پوست و مو
	راحله اقدمی، پروانه محمدی
۲۴۷	مخف‌ها

آدرس مکاتبه نویسندگان در زمان ارائه فصول نگارش شده (به ترتیب حروف الفبا)

سعیده آران، حسین بهاروند، لیلا ستاریان، پروانه محمدی، فریده معین وزیری

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

راحله اقدمی

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

مریم پروینی کهنه شهری

گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه، ارومیه، ایران

فرشته کرمعلی

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه زیست‌فناوری جانوری، اصفهان، ایران

مقدمه

سعیده آران

مکانیکی ذاتی با تغییر در شکل، رشد موضعی و مدل‌سازی مجدد انجام می‌شود [۴]. تولید ارگانوئیدها وابسته به شبیه‌سازی این رخدادها و نیازمند توجه به سه ویژگی اصلی خصوصیات محیطی، پیام‌های درونی و بیرونی و سلول‌های آغازگر است [۳].

با اینکه دهه گذشته دوران طلایی ساخت انواع ارگانوئیدها بوده است، اما تاریخچه ظهور ارگانوئیدها به سال‌ها قبل باز می‌گردد. اولین تلاش‌ها در مسیر ساخت ارگانوئیدها را مینا بیسل^۶ و هوارد گرین^۷ به ترتیب برای ساخت ارگانوئیدهای پستانی و پوستی انجام دادند [۵، ۶]. هرچند این ساختارها تمام خصوصیات ارگانوئیدهای کنونی را نداشتند، اما ساخت ارگانوئیدها را بنیان‌گذاری کردند. بنابراین ارگانوئیدهای مشتق از اکتودرم راه تولید ارگانوئیدهای کنونی را هموار کردند و در نهایت منجر به ساخت ارگانوئیدهای پیچیده‌ترین اندام بدن یعنی مغز شدند [۷، ۸]. هم‌زمان با ساخت ارگانوئیدهای مشتق از اکتودرم، ارگانوئیدهای مزودرمی و اندودرمی نیز تولید شدند و پیشرفت کردند.

نکته مهم و ضروری برای پیشرفت در ساخت ارگانوئیدهای مشتق از لایه‌های مختلف شناخت منشأ و اساس تکوینی شکل‌گیری این لایه‌هاست. تلاش‌های محققین باعث رمزگشایی از برخی رخدادها تکوینی اعم از ریخت‌زایی، گاسترولاسیون^۸ و چگونگی تشکیل لایه‌های زیای^۹ شده است. این مورد در انسان به دلیل

جوامع علمی در دهه اخیر شاهد ظهور ساختارهایی آزمایشگاهی به نام ارگانوئیدها^۱ (شبه‌اندام‌ها) بوده‌اند. ارگانوئیدها ساختارهای سه‌بعدی مینیاتوری مشتق از سلول‌های بنیادی هستند که با بهره‌گیری از مجموعه قوانین زیست‌شناسی تکوینی اعم از تمایز مستقیم، رخدادهای ریخت‌زایی و توانایی درونی سلول‌ها در خودسازمان‌یابی^۲ تشکیل می‌شوند و ساختار و عملکرد اندام اصلی را شبیه‌سازی می‌کنند [۱، ۲]. بنابراین وجود شش ویژگی مهم یعنی ساختار سه‌بعدی، تنوع سلولی، منشأگیری از سلول‌های بنیادی پرتوان (PSCs) یا بافتی (ASCs)، تشکیل به واسطه خودسازمان‌یابی، معماری و عملکرد مشابه اندام بدن برای معرفی یک ساختار به‌عنوان ارگانوئید ضروری هستند [۳].

خودسازمان‌یابی را می‌توان ظرفیت درونی سامانه سلولی بی‌نظم برای بازآرایی مکانی با سازوکارهای خودبه‌خودی سلولی تعریف کرد. بسیاری از اطلاعات این حوزه از دهه‌ها پژوهش در زیست‌شناسی تکوینی حاصل شده است. خودسازمان‌یابی به سه زیرمجموعه خودتجمعی^۳، خودالگوزایی^۴ و خودریخت‌زایی^۵ تقسیم می‌شود. خودتجمعی کنترل مکان قرارگیری سلول‌ها با کمک قوانین بافتی است که باعث قرارگیری خودبه‌خودی در لایه‌های مختلف می‌شود. خودالگوزایی باعث ایجاد الگوهای متمایز پیچیده و ناهمگن در ساختارهای سلولی همگن می‌شود و خودریخت‌زایی به‌واسطه سازوکارهای

1. Organoids

2. Self-organization

3. Self-assembly

4. Self-patterning

5. Self-driven morphogenesis

6. Mina Bissell

7. Howard Green

8. Gastrulation

9. Germ layer

در دسترس نبودن جنین برای بررسی مراحل تکوینی تا سال‌های اخیر ناشناخته بود، تا اینکه در سال ۱۹۹۸ تامسون^۱ دودمان سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs) مشتق از بلاستوسیت^۲ انسانی را کشف کرد [۹]. از دیگر مطالعات مهم در سال ۲۰۰۶ توسط یاماناکا^۳ و همکارانش انجام گرفت که سلول‌های بنیادی مشتق از سلول‌های تمایز یافته را با باز برنامه‌ریزی^۴ ژنتیکی سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) معرفی کردند [۱۰]. کشف سلول‌های بنیادی پرتوان نقطه عطفی در راستای مطالعه و بررسی بسیاری از پدیده‌های تکوین انسان محسوب می‌شود. تکوین با ادغام مواد ژنتیکی تخمک و اسپرم طی لقاح و ایجاد تخم آغاز می‌شود. سلول تخم با تقسیمات شکافتگی^۵، کره سلولی بلاستوسیست را شکل می‌دهد. بلاستوسیست در دیواره داخلی رحم لانه‌گزینی کرده و طی گاسترولاسیون سلول‌ها با مجموعه‌ای از حرکات منظم، سه لایه اکتودرم، مزودرم و اندودرم را شکل می‌دهند. پس از ظهور این سه لایه زایا، سلول‌ها طی برهم‌کنش‌هایی با یکدیگر خودشان را بازآرایی کرده و هر کدام در مکان جدیدی قرار می‌گیرند که بافت‌ها و اندام‌ها را شکل می‌دهند [۱۱]. اندام‌ها می‌توانند از یک لایه زایا یا لایه‌های مختلف در کنار هم ایجاد شوند. اولین پدیده اندام‌زایی به دنبال گاسترولاسیون و با تبدیل اکتودرم جنینی به اکتودرم اپیدرمی و اکتودرم عصبی اتفاق می‌افتد. در نهایت اکتودرم اپیدرمی به پوست و ضامم آن مانند غدد پوستی و اکتودرم عصبی به مغز، نخاع و تاج عصبی تبدیل می‌شود. در این میان تاج عصبی بیشترین پرتوانی را دارد و به انواع بافت‌ها شامل دستگاه عصبی محیطی (PNS)، استخوان، غضروف، بافت پیوندی و شبکه عروقی سری و حتی بخش‌هایی از قلب تمایز می‌یابد. به‌طور کلی لایه زایای اکتودرمی آن عده از اعضای حسی که برای ارتباط با محیط پیرامون لازم‌اند، ایجاد می‌کند. در این میان اپیدرمی شدن اکتودرم در صورت وجود BMP و سازمان‌یابی ساختارهای عصبی با مهار BMP اتفاق می‌افتد [۱۲]. تکوین و نمو جنین پستانداران با وجود اساس یکسان تفاوت‌هایی باهم دارند. محققان با شناخت دقیق مراحل و عوامل شکل‌دهنده اندام و شبیه‌سازی این مراحل تکوینی در آزمایشگاه موفق به ساخت انواع ارگانوئیدهای مشتق از اکتودرم شامل ارگانوئیدهای پستانی [۱۳، ۱۴]، شبکیه بینایی [۱۵]، مغزی [۸، ۱۶]، گوش داخلی [۱۷]، پوست و مو

[۱۸]، غدد بزاقی [۱۹] و ارگانوئیدهای جوانه چسبایی زبان [۲۰] در آزمایشگاه شده‌اند.

با ظهور ارگانوئیدها ابزار آزمایشگاهی جدیدی برای بررسی تکوین اندام‌های مختلف به‌ویژه مغز فراهم شده است. این ساختارها در مقایسه با مدل‌های جانوری پیچیدگی کمتر و شباهت بیشتری به بافت‌ها و اندام‌های انسان دارند. امروزه ارگانوئیدها جایگاه مهمی در مطالعات زیست‌شناسی تکوینی، مطالعات تکاملی، مدل‌سازی بیماری‌ها^۶، پزشکی مبتنی بر فرد^۷، پزشکی بازساختی^۸ و غربالگری دارویی دارند. در حالی که حوزه ارگانوئیدها پیشرفت زیادی کرده است و این ساختارها گزینه مهمی برای به کارگیری در حوزه بالینی و پزشکی هستند، اما ساختارشان هنوز محدودیت‌ها و چالش‌های بسیاری دارد. از جمله محدودیت‌های این حوزه سطح پیچیدگی کم، محدودیت‌های اخلاقی و فقدان دستورالعمل واحد ساخت است که مورد آخر باعث ایجاد تنوع در ارگانوئیدها شده است [۳، ۲۱]. با اینکه ارگانوئیدهای کنونی با اندام‌های حقیقی تفاوت دارند، اما به دلیل مزایای زیاد در سراسر دنیا تبدیل به مدل‌های آزمایشگاهی مطلوبی شده‌اند [۲۲]. پیشرفت در حوزه ارگانوئیدها با همکاری رشته‌های مختلفی اعم از مهندسی بافت، زیست‌شناسی تکوینی، داروسازی، مهندسی مواد و پزشکی امکان‌پذیر است.

هدف این کتاب آشنایی با انواع ارگانوئیدهای مشتق از اکتودرم است. به این منظور کتاب به هفت فصل تقسیم شده است و طی آن ارگانوئیدهای اکتودرمی به‌طور خلاصه معرفی می‌شوند. به این منظور در هر فصل خواننده ابتدا با ساختار و عملکرد و تکوین اندام آشنا می‌شود. سپس چگونگی تمایز ارگانوئیدها در آزمایشگاه و کاربرد و رویکردهای مسبب افزایش پیچیدگی و بهبود آن‌ها مطرح می‌شوند. در مجموع چهار نوع ارگانوئید اکتودرمی در هفت فصل بررسی شده‌اند. در فصول ۱ تا ۴ به معرفی ارگانوئیدهای مغزی پرداخته‌ایم که به دلیل گستردگی مباحث مرتبط، آناتومی و ساختار در فصل ۱، تکوین و تکامل در فصل ۲، تولید ارگانوئیدهای مغزی در فصل ۳ و کاربرد ارگانوئیدهای مغزی در فصل ۴ مطرح شده‌اند. در فصل ۵، ۶ و ۷ به ترتیب ارگانوئیدهای شبکیه بینایی، ارگانوئیدهای گوش داخلی و ارگانوئیدهای پوست و مو با همان رویکرد معرفی می‌شوند.

1. Thomson

2. Blastocyst

3. Yamanaka

4. Reprograming

5. Cleavage

6. Disease modeling

7. Personalized medicine

8. Regenerative medicine

1. Li, M. and J.C. Izpisua Belmonte, Organoids — Preclinical Models of Human Disease. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380(6): p. 569-579.
2. Simian, M., et al., The interplay of matrix metalloproteinases, morphogens and growth factors is necessary for branching of mammary epithelial cells. *Development*, 2001. 128(16): p. 3117-31.
3. Rossi, G., A. Manfrin, and M.P. Lutolf, Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet*, 2018. 19(11): p. 671-687.
4. Sasai, Y., Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 318-26.
5. Rheinwald, J.G. and H. Green, Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*, 1975. 6(3): p. 331-43.
6. Lasfargues, E.Y., Cultivation and behavior in vitro of the normal mammary epithelium of the adult mouse. *Anat Rec*, 1957. 127(1): p. 117-29.
7. 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.
8. Lancaster, M.A., et al., Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 2013. 501(7467): p. 373-9.
9. Thomson, J.A., et al., Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998. 282(5391): p. 1145-7.
10. Yamanaka, S. and K. Takahashi, [Induction of pluripotent stem cells from mouse fibroblast cultures]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2006. 51(15): p. 2346-51.
11. Gilbert, *Developmental Biology*. 2006.
12. HUDSPETH, E.R.K.J.H.S.T.M.J.S.A.S.A.J., *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE*. 2000.
13. Gudjonsson, T., et al., Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev*, 2002. 16(6): p. 693-706.
14. Linnemann, J.R., et al., Quantification of regenerative potential in primary human mammary epithelial cells. *Development*, 2015. 142(18): p. 3239-51.
15. Eiraku, M., et al., Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*, 2011. 472(7341): p. 51-6.
16. Kadoshima, T., et al., Self-organization of axial polarity, inside-out layer pattern, and species-specific progenitor dynamics in human ES cell-derived neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(50): p. 20284-9.
17. Ronaghi, M., et al., Inner ear hair cell-like cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*, 2014. 23(11): p. 1275-84.
18. Lee, J., et al., Hair Follicle Development in Mouse Pluripotent Stem Cell-Derived Skin Organoids. *Cell Rep*, 2018. 22(1): p. 242-254.
19. Maimets, M., et al., Long-Term In Vitro Expansion of Salivary Gland Stem Cells Driven by Wnt Signals. *Stem Cell Reports*, 2016. 6(1): p. 150-62.
20. Ren, W., et al., Single Lgr5- or Lgr6-expressing taste stem/progenitor cells generate taste bud cells ex vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. 111(46): p. 16401-6.
21. Huch, M., et al., The hope and the hype of organoid research. *Development*, 2017. 144(6): p. 938-941.
22. Corro, C., L. Novellademunt, and V.S.W. Li, A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020. 319(1): p. C151-C165.