



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 ۴۰۰ مقاله بین‌المللی و ۱۰۰ مقاله داوری‌شده داخلی به همراه ۷ فصل در کتب بین‌المللی از ایشان به چاپ رسیده است. ۱۴ 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 دی‌ماه ۱۴۰۰ بیش از ۱۹۰۰۰ بار به مطالعات ایشان ارجاع شده و دارای h-index ۶۳ 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.

تاکنون چندین شرکت از بستر تحقیقاتی پژوهش‌کننده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی شکل گرفته و از پژوهش‌کننده جدا شده‌اند: نظیر سیل 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 به صورت 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، 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 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: معرفی ارگانوپیدها
	سعیده آران
۳۰	فصل دوم: انواع ارگانوپیدها
	سعیده آران، آنا میفور
۵۷	فصل سوم: راهکارهای توسعه ارگانوپیدها
	ابراهیم زرکش
۷۹	فصل چهارم: جایگاه مهندسی ژنتیک در ساخت ارگانوپیدها
	مهدی حصارکی، مینا کلاهدوز محمدی
۱۰۱	فصل پنجم: کاربرد ارگانوپیدها
	سعیده آران
۱۲۱	فصل ششم: موانع زیستی و اخلاقی تولید ارگانوپیدها
	سعیده آران
۱۳۷	فصل هفتم: تجاری سازی ارگانوپیدها
	سعیده آران
۱۵۳	مخففا

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

سعیده آران، حسین بهاروند، مهدی حصارکی، مینا کلاهدوز محمدی

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

ابراهیم زرکش

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه مهندسی سلول، تهران، ایران

آنا میفور

مرکز تحقیقات علوم پایه و اپیدمیولوژی بیماری‌های گوارش، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

مقدمه

سعیده آران

دقیق‌تر شرایط بافت‌های بدن توجه بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی سراسر دنیا را جلب کرده‌اند. ارگانوئیدها ساختارهای سه‌بعدی متشکل از سلول‌های مختلف هستند که از سلول‌های بنیادی پرتوان (PSCs) یا سلول‌های بنیادی بافتی (ASCs) مشتق می‌شوند. این ساختارها طی خودسازمان‌یابی شکل می‌گیرند و ساختار و عملکرد اندام اصلی را شبیه‌سازی می‌کنند [۷]. البته واژه ارگانوئید اصطلاح جدیدی نیست و معنی‌اش در گذر زمان تغییر کرده است [۱۰]. امروزه ارگانوئید به ساختارهای شبیه اندام (شبه‌اندام) اشاره دارد [۹]. استفاده از ارگانوئیدها در مطالعات زیست‌شناسی بافت و اندام طی سالیان اخیر افزایش چشمگیری داشته است. این علم سال‌ها قبل نیز با طرح پرسش‌هایی درباره چگونگی اندام‌زایی و ایجاد بافت و اندام‌های پیچیده توسط سلول‌های منفرد آغاز شد [۹]. تاریخچه ارگانوئیدها به زمانی که جیمز رینولد^۳ و هووارد گرین^۴ موفق به اولین کشت سه‌بعدی بلندمدت بافت اپی‌تلیالی در آزمایشگاه شدند، بازمی‌گردد [۱۱]. طی سالیان بعد، هم‌زمان با کشف سازوکارهای ریخت‌زایی، پیشرفت‌های مختلفی در حوزه کشت‌های سه‌بعدی صورت گرفت. در سال ۲۰۰۸ گروه پوشیکی ساسایی^۵ موفق به کشت بافت قشر مغزی مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان شدند [۱۲]. پس از آن در سال ۲۰۰۹ گروه هانس کلورس^۶ اولین ارگانوئیدهای رودهای مشتق از سلول‌های بنیادی بافتی را تولید کردند [۱۳].

مدل‌های حیوانی همواره جزء اصلی پژوهش‌های تکوینی و بیماری‌های انسانی بوده‌اند. امکان دست‌ورزی این مدل‌ها بستری مناسب برای مطالعات مختلف فراهم کرده است [۱]. اما به دلیل واگرایی تکاملی، مدل‌سازی دقیق بسیاری از ویژگی‌های زیستی و سازوکار بیماری‌های انسانی در جانوران ممکن نیست و این باعث ناکارآمدی مدل‌های حیوانی در برخی مطالعات می‌شود. این موضوع باعث توجه دانشمندان به مدل‌های دیگری مانند کشت‌های سلولی شد [۲] و طی سال‌های گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در توسعه مدل‌های آزمایشگاهی به وجود آمد. در این میان، کشت‌های سلولی دوبعدی به ابزارهای آزمایشگاهی مهمی تبدیل شده‌اند. با وجود اهمیت و کاربرد گسترده کشت‌های دوبعدی، این کشت‌ها محدودیت‌هایی مانند برهم‌کنش اندک سلول-سلول، سلول-ماده زمینه برون‌سلولی (ECM) [۳] و فقدان پیچیدگی بافت‌های حقیقی را دارند. کشت‌های سه‌بعدی برای غلبه بر این محدودیت‌ها و تولید بهتر معماری بافت و اندام‌های بدن مورد توجه قرار گرفته‌اند [۴]. کشت‌های سه‌بعدی امکان ایجاد ساختارهای پیچیده سلولی مشابه با اندام حقیقی بدن را فراهم کرده‌اند [۵]. در سال‌های اخیر، برای مدل‌سازی دقیق‌تر معماری اندام، تلاش‌های بسیاری بر تکوین ساختارهای خودسازمان‌یابی شده^۱ متمرکز شدند که در نهایت باعث تولید ارگانوئیدها^۱ (شبه‌اندام یا اندام‌های مینیاتوری آزمایشگاهی) شدند. در حال حاضر ارگانوئیدها به دلیل توانایی انعکاس

1. Self-organized

2. Organoid

3. James Reynold

4. Howard Green

5. Yoshiki Sasai

6. Hans Clevers

که از مهم‌ترین پیشرفت‌های حوزه ارگانوئیدها به شمار می‌رود. در حال حاضر انواع ارگانوئیدهای سه لایه زایای اندودرمی، مزودرمی و اکتودرمی از منشأ سلول‌های بنیادی بافتی و پرتوان تولید می‌شوند. با ورود روش‌های مهندسی به حوزه ارگانوئیدها پیشرفت‌های بسیاری در این حوزه حاصل شده است. ارگانوئیدها سامانه‌های منحصربه‌فردی برای بررسی سازوکارهای مختلف از تکوین تا هوموستاز^۱ اندام‌ها، مدل‌سازی بیماری‌ها^۲، پزشکی بازساختی^۳، پزشکی مبتنی بر فرد^۴ و غربالگری دارویی^۵ هستند [۸].

اساس ساخت ارگانوئیدها یافته‌های مرتبط با ریخت‌زایی سلول‌ها در بدن موجود زنده و آزمایشگاه است که این یافته‌ها خود حاصل مطالعات زیست‌شناسی تکوینی کلاسیک [۱۴] و آزمایش‌های جداسازی و تجمع مجدد^۶ هستند [۱۵، ۱۶]. این ساختارها نتیجه سال‌ها تلاش و مطالعه برای شبیه‌سازی رخداد‌های تکوینی مانند اندام‌زایی در آزمایشگاه هستند.

تکوین با لقاح آغاز می‌شود و سلول‌های داخل بلاستولای^۷ اولیه به اکتودرم برون‌جنینی (ExE) و توده سلولی داخلی (ICM) تقسیم می‌شوند. در ادامه، حرکات ریخت‌زایی طی گاسترولاسیون^۸ دیسک جنینی و سپس اندودرم، مزودرم و اکتودرم را از توده سلولی داخلی به وجود می‌آورد. پیش‌سازهای هر کدام از این لایه‌های زایا با توجه به موقعیت فضایی‌شان و ارتباط با سایر سلول‌ها در امتداد محور قدامی-خلفی و پشتی-شکمی تمایز می‌یابند. بنابراین تمایز به قسمت‌های مختلف لایه‌های زایا تحت تأثیر شیب فاکتورهای ریخت‌زا^۹ است [۲]. برای مثال لایه اندودرمی به لوله گوارشی اولیه تبدیل می‌شود و با توجه به موقعیت پیش‌سازهای اندودرمی و شیب قدامی-خلفی فاکتورهای پیام‌رسان مانند BMP، WNT و FGF می‌تواند به هویت قدامی مانند معده یا هویت خلفی مانند کلون تبدیل شود [۱۷]. BMP4 نیز شکل‌گیری ساختارهای مزواندورمی را هدایت می‌کند. پیش‌سازها می‌توانند با فعالیت اولیه WNT به سمت هویت مزودرمی مانند پیش‌ساز کلیه هدایت شوند [۱۸]. از سوی دیگر، فقدان فاکتور رشد یا سرم، اجسام شبه‌جنینی (EB) را به سمت شکل‌گیری اکتودرم هدایت می‌کند. بنابراین از شناخت فاکتورهای ریخت‌زای خاص و چگونگی تأثیر غلظت‌های مشخص آن‌ها بر بافت‌های اولیه در زمان و مکان مشخص می‌توان برای

تمایز مستقیم پیش‌سازها به سرنوشت اندام‌های خاص بهره گرفت.

کشت سه‌بعدی ارگانوئیدها با درک و تقلید این رخداد‌های تکوینی پایه‌گذاری شده است که مدل‌سازی ساختارهای پیچیده با سلول‌های متنوع را امکان‌پذیر می‌سازد. در این روش، سلول‌های بنیادی پرتوان پی‌درپی در معرض فاکتورهای تمایزی قرار می‌گیرند تا مراحل تکوین را بازسازی کنند. طی این رخداد، تجمعات سلول‌های بنیادی پرتوان برای ایجاد ارگانوئیدهای مشابه با ساختار اندام بالغ شکل می‌گیرند. ارگانوئیدهای انسانی مشتق از سلول‌های بنیادی بافتی ساختاری ساده‌تر دارند و آن‌ها را می‌توان با نمونه‌برداری^{۱۰} مستقیم از بافت موردنظر تولید کرد. با وجود این، ساخت ارگانوئیدهای مشتق از سلول‌های بنیادی بافتی انسان به دلیل دسترسی محدود به بافت مشکل است، در حالی که سلول‌های بنیادی پرتوان القایی پس از استحصال از بیمار می‌توانند مکرراً و بدون محدودیت زمانی استفاده شوند [۲].

ساخت ارگانوئیدها را می‌توان در چند مرحله خلاصه کرد [۱۹]:

۱- کشت و آماده‌سازی سلول‌های بنیادی پرتوان یا بافتی.

۲- کنترل خصوصیات فیزیکی برای خودسازمان‌یابی سلول‌های بنیادی در کشت سه‌بعدی.

۳- تمایز به کمک فاکتورهای القاگر (پیام‌های داخلی و خارجی).

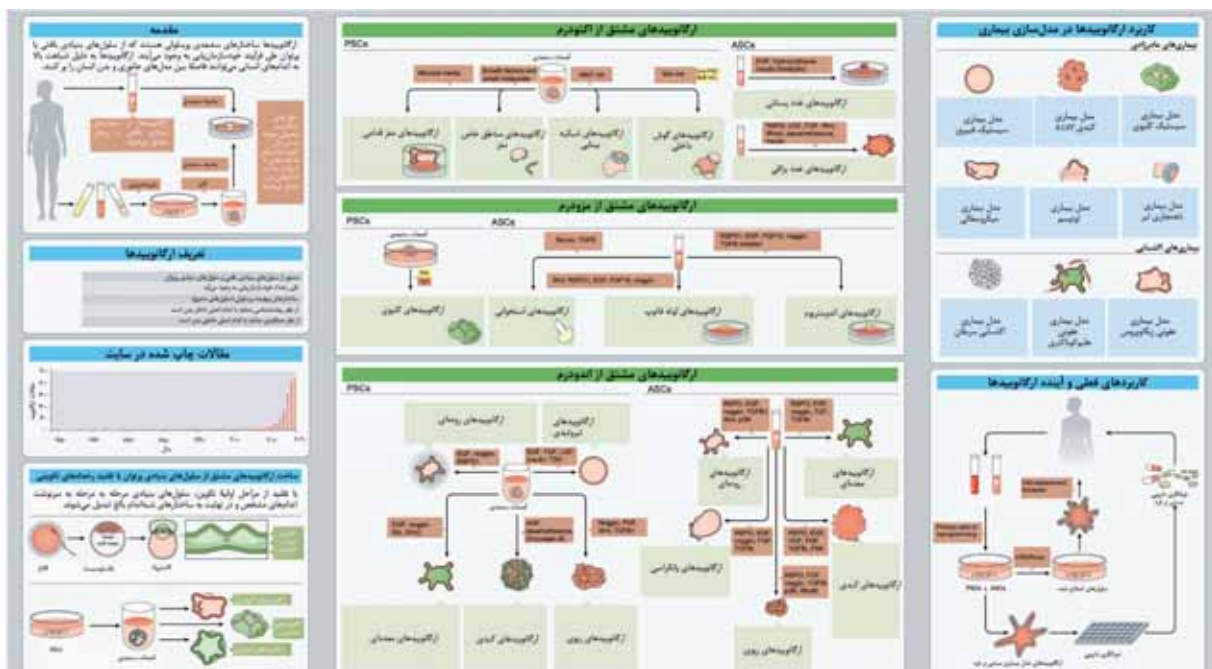
۴- شکل‌گیری ساختارهای ارگانوئیدی در اندازه‌های کوچک و میلی‌متری.

این فناوری از زمان گزارش اولین ارگانوئیدهای روده‌ای قابلیت منحصربه‌فردی برای تحول و تغییر ابزارهای آزمایشگاهی در مدل‌سازی رخداد‌های تکوینی و بیماری نشان داده‌اند. ارگانوئیدهای مختلفی از ساختار ساده اپی‌تلیالی مشتق از سلول‌های بنیادی بافتی تا ساختارهای پیچیده چندلایه‌ای مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان ساخته شده‌اند. از برتری‌های ارگانوئیدها می‌توان به سادگی این ساختارها در مقایسه با مدل‌های حیوانی و در عین حال شباهت بیشترشان به ساختار بدن انسان اشاره کرد. بنابراین این مدل‌ها را می‌توان جایگزین مناسبی برای مدل‌های حیوانی در نظر گرفت. ارگانوئیدها همچنین می‌توانند خلا بین نتایج آزمایشگاهی و کارآزمایی‌های بالینی را پر کنند. در مطالعات

1. Hemostasis 2. Disease modelling 3. Regenerative medicine 4. Personal medicine
5. Drug screening 6. Degeneration and regeneration 7. Blastula 8. Gastrulation
9. Morphogen 10. Biopsy

داروسازی و پزشکی ضروری است. کتاب حاضر در هفت فصل تنظیم شده است و هر فصل حاوی مطالبی برای آشنایی بیشتر خواننده با ارگانوئیدهاست. فصل اول به معرفی جامع ارگانوئیدها و تاریخچه آنها پرداخته است و ملزومات و روش‌های کنونی ساخت ارگانوئیدها را برجسته می‌کند. در فصل دوم انواع ارگانوئیدهای مشتق از سلول‌های بنیادی بافتی و پرتوان به تفکیک معرفی می‌شوند. در فصل سوم و چهارم به ترتیب به معرفی راهکارهایی برای توسعه ارگانوئیدها به کمک روش‌های مهندسی و جایگاه مهندسی ژنتیک در این حوزه می‌پردازیم. شناخت این راهکارها به ساخت ارگانوئیدهای پیشرفته شبیه‌تر به اندام‌های بدن کمک می‌کند و ضرورت تعامل این حوزه با علوم مختلف را آشکار می‌کند. فصل پنجم به معرفی کاربردهای این ساختارها می‌پردازد. فصل ششم محدودیت‌های پیش‌روی حوزه ارگانوئیدها و موانع اخلاقی موجود بر سر راه پیشرفت این حوزه را مطرح و راه‌های غلبه بر آنها را بررسی می‌کند. در نهایت، فصل پایانی به بررسی چشم‌انداز تجاری‌سازی ارگانوئیدها می‌پردازد.

تکوینی، دسترسی به این مدل‌ها در مقایسه با مدل‌هایی مانند جنین، راحت‌تر و بدون محدودیت‌های اخلاقی است [۲۰]. در مطالعات مبتنی بر فرد، به دلیل خودی بودن ارگانوئیدهای مشتق از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی فرد مشکل رد پیوند وجود ندارد [۲۱] و موفقیت تأثیر دارو در غربالگری‌های دارویی بیشتر است [۲۲]. با وجود موفقیت این مدل‌ها، محدودیت‌های بسیاری در مسیر ساخت ارگانوئیدها وجود دارد که رفع این موانع برای پیشرفت این حوزه ضروری است. از مهم‌ترین محدودیت‌ها می‌توان به نبود دستورالعمل واحد تولید، پیچیدگی اندک به دلیل فقدان بلوغ و محدودیت‌های اخلاقی اشاره کرد [۱۹، ۲۳]. با وجود این انتظار می‌رود در آینده‌های نزدیک این مدل‌ها به گستردگی در آزمایشگاه‌های سراسر دنیا استفاده شوند. به این منظور، باید به دنبال استانداردهای دستورالعمل‌های کشت ارگانوئیدها بود و میزان تومورزایی بعد از پیوند را نیز رصد کرد [۸]. به‌علاوه برای پیشرفت هرچه بیشتر در این حوزه تبادل نظر رشته‌های مختلفی از جمله زیست‌شناسی تکوینی، مهندسی بافت، مهندسی مواد،



شکل ۱. مقدمه‌ای بر ارگانوئیدها. ارگانوئیدها ساختارهای سه‌بعدی متشکل از انواع سلول‌ها هستند که طی خودسازمان‌یابی از سلول‌های بنیادی پرتوان و بافتی به دست می‌آیند و معماری و عملکردی مشابه با اندام‌های اصلی دارند. سال ۲۰۰۹ نقطه عطف پیشرفت در حوزه ارگانوئیدها بود که با معرفی اولین ارگانوئیدهای روده‌ای همراه بود. اساس شکل‌گیری ارگانوئیدها درک و بهره‌گیری از قوانین تکوین است و باعث شده ارگانوئیدهای مختلف لایه‌های زایای اکتودرمی، مزودرمی و اندودرمی در آزمایشگاه ساخته شوند. ارگانوئیدهای تولیدشده شباهت ساختاری زیادی به اندام‌های انسانی دارند و جایگاه مهمی در مطالعات تکوینی، مدل‌سازی بیماری‌ها، غربالگری دارویی، پزشکی مبتنی بر فرد و پزشکی بازساختی دارند [۲].

1. Kim, J., B. K. Koo, and J. A. Knoblich, Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020. 21(10): p. 571-584.
2. Lancaster, M. A. and M. Huch, Disease modelling in human organoids. *Dis Model Mech*, 2019. 12(7).
3. Kawaguchi, K., R. Kageyama, and M. Sano, Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures. *Nature*, 2017. 545(7654): p. 327-331.
4. Yin, X., et al., Engineering Stem Cell Organoids. *Cell Stem Cell*, 2016. 18(1): p. 25-38.
5. Rimann, M. and U. Graf-Hausner, Synthetic 3D multicellular systems for drug development. *Curr Opin Biotechnol*, 2012. 23(5): p. 803-9.
6. Lancaster, M. A. and J. A. Knoblich, Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*, 2014. 345(6194): p. 1247125.
7. Li, M. and J. C. Izpisua Belmonte, Organoids — Preclinical Models of Human Disease. *New England Journal of Medicine*, 2019. 380(6): p. 569-579.
8. Corro, C., L. Novellasademunt, and V. S. W. Li, A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020. 319(1): p. C151-C165.
9. Simian, M. and M. J. Bissell, Organoids: A historical perspective of thinking in three dimensions. *J Cell Biol*, 2017. 216(1): p. 31-40.
10. Duryee, W. R. and J. K. Doherty, Nuclear and cytoplasmic organoids in the living cell. *Ann N Y Acad Sci*, 1954. 58(7): p. 1210-31.
11. 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.
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. Sato, T., et al., Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*, 2009. 459(7244): p. 262-5.
14. Gilbert, *Developmental Biology*. 2006.
15. Weiss, P. and A. C. Taylor, Reconstitution of Complete Organs from Single-Cell Suspensions of Chick Embryos in Advanced Stages of Differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1960. 46(9): p. 1177-85.
16. Moscona, A., Formation of lentoids by dissociated retinal cells of the chick embryo. *Science*, 1957. 125(3248): p. 598-9.
17. Zorn, A. M. and J. M. Wells, Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009. 25: p. 221-51.
18. Little, M. H., A. N. Combes, and M. Takasato, Understanding kidney morphogenesis to guide renal tissue regeneration. *Nat Rev Nephrol*, 2016. 12(10): p. 624-35.
19. Rossi, G., A. Manfrin, and M. P. Lutolf, Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet*, 2018. 19(11): p. 671-687.
20. Farahany, N. A., et al., The ethics of experimenting with human brain tissue. *Nature*, 2018. 556(7702): p. 429-432.
21. Schwank, G., et al., Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell*, 2013. 13(6): p. 653-8.
22. Dekkers, J. F., et al., A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med*, 2013. 19(7): p. 939-45.
23. Huch, M., et al., The hope and the hype of organoid research. *Development*, 2017. 144(6): p. 938-941.