



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.



آنا میفور استادیار پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. او در سال ۱۳۹۶ مدرک دکترای تخصصی خود در رشته پروتئومیکس کاربردی را از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی دریافت کرد. پروژه دوره دکترای او بخشی از پروژه بین‌المللی «نقشه پروتئوم انسان» و طرح ملی با عنوان «پروژه پروتئوم کروموزوم Y انسان» بود که در پژوهشگاه رویان انجام شد. وی برای نخستین بار توانست یکی از پروتئین‌های کروموزوم Y انسان را طی تمایز سلول‌های بنیادی رویانی به سلول‌های قلبی شناسایی و به جامعه علمی معرفی کند. این پروژه جز هشت پروژه برتر دانشجویی در سال ۲۰۱۷ توسط سازمان پروتئوم انسان شناخته شد. او برای سه دوره متوالی در سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۳ موفق به کسب رتبه برتر آموزشی در جشنواره شهید مطهری شد. همچنین وی در سال ۱۳۹۴ به‌عنوان پژوهشگر برتر در جشنواره ابوریحان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی معرفی شد.

او هم‌اکنون در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی درباره پاتوزن بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد تحقیق می‌کند و با کشت سه‌بعدی سلول‌ها، تولید ارگانوئیدهای مشتق از بیماران و بهره‌گیری از مدل‌های حیوانی تلاش می‌کند تا این بیماری‌ها را در آزمایشگاه شبیه‌سازی کند. وی با تلفیق این مدل‌ها با رویکرد زیست‌شناسی سامانه‌ای و علوم میکس برای شناسایی اهداف درمانی، نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان تحقیق می‌کند. نتایج مطالعات وی در چندین مجله معتبر بین‌المللی به چاپ رسیده است. ایشان تا کنون به‌عنوان عضو هیئت تحریریه مدعو با چندین نشریه علمی معتبر همکاری داشته و مقالات متعددی را داوری کرده است. از وی دو کتاب به زبان فارسی توسط انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و جهاد دانشگاهی علوم پزشکی شهید بهشتی چاپ شده 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 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 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 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

آنا میفور

۱	فصل اول: ارگانوئیدهای کلیوی نیلوفر خوشدل راد، رضا مقدسعلی
۲۳	فصل دوم: ارگانوئیدهای قلبی حسن انصاری
۵۳	فصل سوم: ارگانوئیدهای دستگاه تولیدمثل زنان حیدر حیدری خوئی
۸۹	فصل چهارم: ارگانوئیدهای دستگاه تولیدمثل مردان فائزه مروجی
۱۱۵	فصل پنجم: ارگانوئیدهای استخوانی و غضروفی فاطمه باقری، شهربانو جهانگیر
۱۳۵	فصل ششم: ارگانوئیدهای معده مهسا قربانی نژاد، آنا میفور
۱۵۷	فصل هفتم: ارگانوئیدهای ریوی آیسان ایزددوست‌دار، مهرنوش خلوقی، کینوش خلوقی، یاسر تهمتنی
۲۰۳	فصل هشتم: ارگانوئیدهای روده مهسا قربانی نژاد، آنا میفور
۲۳۱	فصل نهم: ارگانوئیدهای کبدی زهرا فرزانه
۲۶۷	فصل دهم: ارگانوئیدهای پانکراسی زهرا قزل ایباغ، مهسا ذبیحی، آناهیتا سلطانیان، یاسر تهمتنی
۲۹۹	فصل یازدهم: مدل‌های آزمایشگاهی تکوین رویان عادل طائی، فاطمه سجادی، مریم مؤمنی، فرشته اسفندیاری
۳۴۸	فصل دوازدهم: ارگانوئیدهای سرطانی مهسا قربانی نژاد، آنا میفور
۳۷۱	مخف‌ها

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

فرشته اسفندیاری، حسن انصاری، حسین بهاروند، یاسر تهمتنی، شهربانو جهانگیر، حیدر حیدری خوئی، نیلوفر خوشدل‌راد، مهسا ذبیحی، فاطمه سجادی، آناهیتا سلطانیان، عادلہ طائی، زهرا فرزانه، زهرا قزل‌ایاغ، فائزه مروجی، رضا مقدسعلی، مریم مؤمنی

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

آیسان ایزددوست‌دار

دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

فاطمه باقری

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

کینوش خلوقی، مهنوش خلوقی

دانشکده تکوین و بازسازی قلبی، مؤسسه تحقیقات قلب و ریۀ ماکس پلانک، عضو مرکز تحقیقات ریۀ آلمان، بدنوهایم، آلمان

مهسا قربانی‌نژاد، آنا میفور

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

مقدمه

آنا میفور

خودسازمان‌یافته‌ای است که معمولاً از سلول‌های بنیادی (پرتوان، رویان و یا بافت) مشتق می‌شود و تا حدودی پیچیدگی‌های عملکردی، ساختاری و زیستی اندام‌ها را دارد. بنابراین وجود شش ویژگی مهم یعنی ساختار سه‌بعدی، تنوع سلولی، منشأگیری از سلول‌های بنیادی پرتوان یا بافتی، تشکیل به واسطه خودسازمان‌یابی، معماری و عملکرد مشابه بافت هم‌تا در بدن برای معرفی هر ساختاری به‌عنوان ارگانوئید ضروری است [۷].

در مقایسه با کشت‌های دوبعدی معمول و مدل‌های حیوانی، در مدل‌های ارگانوئیدی نه تنها ساختار و عملکردهای بافت اصلی در آزمایشگاه بازسازی می‌شود بلکه ویژگی‌های بیماری نیز در مدل منعکس می‌شود. از طرفی کشت‌های ارگانوئیدی برای دستکاری‌های ژنتیکی و مطالعات زیستی عمیق در دسترس‌تر از مدل‌های حیوانی هستند [۸]. بنابراین در زمینه‌های مختلفی از جمله کشف دارو، تشخیص‌های مبتنی بر فرد و سلول‌درمانی استفاده شده‌اند [۹، ۱۰].

دهه گذشته دوران طلایی ساخت انواع ارگانوئیدها بود و موفقیت در تولید ارگانوئیدهای روده‌ای از سلول‌های بنیادی روده در سال ۲۰۰۹ منجر به تولید انواع ارگانوئیدهای سایر اندام‌ها از جمله معده، ریه، پانکراس، کبد، کلیه و دستگاه تولید مثل زنان و مردان شد. اما کشت‌های ارگانوئیدی ناهمگن و از نظر ترکیب

سلول‌های بنیادی از طریق نوزایی سلولی، مهاجرت، تمایز و آپوپتوز برای حفظ اندازه، ساختار و عملکرد اندام‌ها حیاتی هستند [۱]. تنظیم سرنوشت سلول‌های بنیادی در ریزمحیط آن‌ها مشخص می‌شود [۲]. بنابراین مهندسی بافت تلاش‌های بسیاری را برای تقلید کلام در آزمایشگاه می‌کنند تا بتوانند تعاملات سلول-سلول و سلول-ماده زمینه برون‌سلولی (ECM) را از نظر زمانی-مکانی کنترل کنند و نشانه‌های مکانیکی-شیمیایی را با مهندسی هیدروژل‌ها و ریزابزارها بازسازی کنند [۳]. در سال ۱۹۷۷ ماتریژل که حاوی ترکیبی منحصر به فرد از اجزای ECM و فاکتورهای رشد است از تومورهای سارکوم موش استخراج و برای حمایت از کشت سلولی در آزمایشگاه استفاده شد [۴]. بعدها مشخص شد که ماتریژل به سلول‌های اپی‌تلیالی سینه اجازه می‌دهد تا به صورت سه‌بعدی رشد کنند و لومن‌های ترشح‌کننده پروتئین شیر تشکیل دهند [۵]. در سال ۲۰۰۹ گروه پژوهشی هانس کلورز^۱ نشان داد که سلول‌های بنیادی روده فرد بالغ در حضور ماتریژل و ترکیبی از فاکتورهای رشد مختص بافت در ساختارهای سه‌بعدی شبیه به کریپت-پرز روده یا ارگانوئید روده خودسازمان‌یابی می‌کنند [۶].

تحقیقات ارگانوئیدی با کشت سلولی سه‌بعدی، مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی بیش از یک قرن است که در هم تنیده شده‌اند. ارگانوئید بافت سه‌بعدی

ایمنی‌درمانی و پزشکی مطرح می‌شود.

سلولی متغیر هستند، در فرآیند خودآرایی ممکن است ریخت‌زایی ضعیفی داشته باشند و غالباً فاقد اجزای استرومایی، عروقی و ایمنی هستند [۱۱، ۱۲]. از این رو، درک ما از اندام‌زایی و چگونگی تعامل سلول‌ها با ریزمحیط سلولی و فیزیکی خود در قالب کنام می‌تواند منجر به بهبود کشت ارگانوئیدها شود. با این دیدگاه، راهکارهای مهندسی زیستی می‌توانند برای کنترل دقیق سلول‌های بنیادی در طول فرآیند تولید ارگانوئیدها به کار روند. برای مثال، شیب غلظتی مورفوزن‌ها، الگوزایی بافتی را در مراحل اولیه تکوین رویان تنظیم می‌کند [۱۳]. هم‌گرایی دانش ارگانوئید با فناوری مهندسی، ساختارسازی دقیق و سه‌بعدی بافت هدف را در آزمایشگاه ممکن می‌کند. توسعه فناوری ریزسیالی از دهه‌های گذشته آغاز شده است و اکنون یکی از راهکارهای اصلی برای کشت سلول و ایجاد اندام‌تراشه‌ها است. ابزارهای ریزسیال می‌توانند کنترلی دقیق بر موقعیت فضایی سلول‌ها، سوبستراها و دیگر عوامل بیوفیزیکی و بیوشیمیایی داشته باشند، زیرا تنظیم دقیق پارامترهای جریان سیال باعث تسهیل نحوه پیکربندی می‌شود [۱۴].

هدف از نگارش این کتاب آشنایی با انواع ارگانوئیدهای مشتق از مزودرم و اندودرم است. کتاب حاضر به دوازده فصل تقسیم شده است. در ده فصل اول، ارگانوئیدهای اندومزودرمی از جمله ارگانوئیدهای کلیوی و قلبی، ارگانوئیدهای دستگاه تولید مثل زنان و مردان، ارگانوئیدهای استخوانی و غضروفی، ارگانوئیدهای معده، ریه، روده، کبد و پانکراس معرفی می‌شوند. خواننده در هر فصل ابتدا با ساختار، عملکرد و تکوین بافت آشنا می‌شود. سپس چگونگی تمایز ارگانوئیدها در آزمایشگاه، کاربرد آن‌ها در تحقیقات پایه و حوزه پزشکی-دارویی و رویکردهایی که با افزایش پیچیدگی و بهبود عملکرد منجر به شبیه‌سازی بیشتر بافت هدف در آزمایشگاه شده‌اند، مطرح می‌شوند. در فصل یازدهم با اشاره به مراحل اولیه تکوین رویان، به معرفی مدل‌های تکوین رویان در آزمایشگاه از جمله بلاستوئیدها و گاسترولوئیدها، رویکردهای توسعه و کاربرد آن‌ها پرداخته می‌شود. در نهایت در فصل دوازدهم، ارگانوئیدهای سرطانی را به‌عنوان مدلی مناسب و با چشم‌اندازی امیدوارکننده برای مطالعه سرطان‌زایی و مناساز معرفی می‌کنیم و اهمیت آن‌ها در غربالگری دارو،

1. Zakrzewski, W., et al., Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 2019. 10(1): p. 68.
2. Voog, J. and D.L. Jones, Stem cells and the niche: a dynamic duo. *Cell Stem Cell*, 2010. 6(2): p. 103-15.
3. Gjorevski, N., et al., Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. *Nature*, 2016. 539(7630): p. 560-564.
4. Orkin, R.W., et al., A murine tumor producing a matrix of basement membrane. *J Exp Med*, 1977. 145(1): p. 204-20.
5. Li, M.L., et al., Influence of a reconstituted basement membrane and its components on casein gene expression and secretion in mouse mammary epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987. 84(1): p. 136-40.
6. 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.
7. Rossi, G., A. Manfrin, and M.P. Lutolf, Progress and potential in organoid research. *Nat Rev Genet*, 2018. 19(11): p. 671-687.
8. Clevers, H., Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*, 2016. 165(7): p. 1586-1597.
9. Kim, M., et al., Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 3991.
10. Al Shihabi, A., et al., Personalized chordoma organoids for drug discovery studies. *Sci Adv*, 2022. 8(7): p. eabl3674.
11. Yi, S.A., et al., Bioengineering Approaches for the Advanced Organoid Research. *Adv Mater*, 2021. 33(45): p. e2007949.
12. Hofer, M. and M.P. Lutolf, Engineering organoids. *Nat Rev Mater*, 2021. 6(5): p. 402-420.
13. Warmflash, A., et al., A method to recapitulate early embryonic spatial patterning in human embryonic stem cells. *Nat Methods*, 2014. 11(8): p. 847-54.
14. Schneeberger, K., et al., Converging biofabrication and organoid technologies: the next frontier in hepatic and intestinal tissue engineering? *Biofabrication*, 2017. 9(1): p. 013001.