

بسمه تعالی

مجموعه RFP های طرح‌های توسعه‌ای حوزه ژن‌تراپی

فهرست

۱. توسعه داروی بیوسیمیلار مبتنی بر نوکلئیک اسید..... ۲
۲. طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات سلولدرمانی و ژن درمانی (دستگاه و کیت)..... ۹
۳. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده..... ۱۶
۴. توسعه محصولات بیوسیمیلار ژن درمانی مبتنی بر پلتفرم‌های ویروسی..... ۲۰
۵. توسعه سویه‌ها و مدل‌های حیوانی مهندسی شده، با هدف استفاده به عنوان میزبان تولید کننده فراورده‌های پیشرفته زیست‌فناوری پزشکی یا استفاده به عنوان مدل در مطالعات پیش‌بالینی درمان‌های ATMP..... ۲۴

با توجه به اشتراکات موضوعی حوزه ایمونوتراپی و ژن‌درمانی، RFP ها و اولویت‌های حوزه ایمونوتراپی را نیز ملاحظه نماید.

۱. توسعه داروی بیوسیمیلار مبتنی بر نوکلئیک اسید

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

آزمایشگاهی، پایلوت.

شرط اولیه ارزیابی پروپوزال:

۱. فراورده هدف تو سعه باید معادل داروی مبتنی بر نوکلئیک اسید واجد مجوز از نهادهای ناظر بین‌المللی باشد.

i. (برای ژن‌درمانی مبتنی بر mRNA تأیید فاز I/IIb کافی است).

۲. تیم تحقیقاتی به زیر ساخت و تجهیزات مورد نیاز برای تولید فراورده د ستر سی دا شته‌باشند. مستندات مربوطه باید همراه با پروپوزال ارائه گردد.

خروجی‌های پروژه:

۱. تولید بیوسیمیلار داروی مبتنی بر نوکلئیک اسید.

۲. انجام تست‌های لازم جهت تأیید ایمنی و کارایی مطابق با قوانین سازمان غذا و دارو.

۳. ارائه CTD مورد تأیید سازمان غذا و دارو.

i. (برای پلتفرم mRNA، تولید MVP، دریافت گواهی دانش‌بنیان و تأییدیه اختصاص اعتبار مالیاتی تحقیق توسعه کافی است).

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

بر اساس گزارش مؤسسه جهانی مکنزی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید یکی از شش فناوری مؤثر بر انقلاب زیستی در آینده جهان به شمار می‌آیند. داروهای مبتنی بر اسیدهای نوکلئیک امروزه به عنوان سومین شکل مهم دارو بعد از مولکول‌های کوچک و آنتی‌بادی‌ها شناخته می‌شوند. داروهای نوکلئیک اسیدی را بر اساس ماهیت مولکول مؤثره می‌توان به کلاس‌های مختلفی از جمله DNA پلاسمیدی، mRNA، miRNA، siRNA، الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس، اپتامر و ریبوزایم و ... دسته‌بندی

^۱ تعریف بیوسیمیلار در این RFP معادل با همانند بالینی و شیمیایی داروهای نوکلئیک اسیدی تأییدشده جهانی است.

نمود. از میان تمام ساختارهای موجود که بالقوه می توانند به عنوان داروهای نوکلئیک اسیدی استفاده شوند، تاکنون ASO، siRNA، اپتامرها و پلاسמיד حاوی ژن درمانگر توانسته اند برای بیماری های مختلف ژنتیکی و غیر ژنتیکی تأییدیه نهادهای نظارتی در کشورهای مختلف جهان را دریافت کنند.

فناوری mRNA، فراتر از موفقیت های چشمگیرش در توسعه واکسن ها، در حال تبدیل شدن به یک پلتفرم بنیادین برای ژن درمانی است، که پتانسیل متحول کننده آن به طور فزاینده ای از طریق شواهد علمی و سرمایه گذاری های استراتژیک در حال آشکار شدن است. برخلاف رویکردهای سنتی ژن درمانی که اغلب نیازمند وکتورهای ویروسی با چالش های ایمنی زایی و تولیدی هستند، mRNA پتانسیل انتقال موقت و قابل کنترل اطلاعات ژنتیکی را بدون خطر ادغام در ژنوم میزبان ارائه می دهد؛ ویژگی ای که آن را برای درمان اختلالات ژنتیکی مختلف و بیماری های پیچیده بسیار جذاب می سازد. به عنوان مثال، در بیماری های ژنتیکی نادر مانند سیستمیک فیبروزیس و فیل کتونوریا، مدل های پیش بالینی و فازهای اولیه کارآزمایی های بالینی، نتایج دلگرم کننده ای را در بازگرداندن عملکرد پروتئین های معیوب از طریق تحویل mRNA کدکننده پروتئین های عملکردی نشان داده اند. اولین داروی مبتنی بر الیگونوکلوئوتید را شرکت نوارتیس در سال ۱۹۹۸ وارد بازار نمود. این دارو که Fomivirsen نام دارد یک آنتی سنس الیگو نوکلئوتید است که برای درمان عفونت ویروسی CMV استفاده می شود. این دارو اولین داروی آنتی سنس الیگونوکلوئوتید بود که مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت نمود. علاوه بر این شرکت های پیشروی دیگری مانند فایزر، Biogene و Sarepta therapeutics در این حوزه فعال هستند و برای بیماری هایی مانند دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (AMD)، SMA، DMD و ALS چندین دارو به بازار عرضه کرده اند. داروی معروف اسپینرازا برای بیماری SMA، محصول مشترک شرکت Biogen و Ionis می باشد. بررسی پایپ لاین شرکت های برتر این حوزه نیز نشان از وجود چندین داروی جدید در مراحل تحقیق و توسعه دارد. شرکت Biogen بر روی توسعه داروی آنتی سنس الیگونوکلوئوتید بر روی بیماری های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون سرمایه گذاری کرده است. این شرکت، استارت آپی به نام Reat را که متمرکز بر الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس بود، با قیمت ۷ میلیارد دلار خریداری کرده است. روش های نوین انتقال این داروها، اصلاحات شیمیایی در ماده مؤثره دارویی، افزایش نیمه عمر، تحویل هدفمند به بافت مورد نظر و ... از مسائل مهمی است که برای بهبود این نوع داروها به طور گسترده در دست مطالعه هستند. بر اساس گزارش های منتشر شده از منابع معتبر بازار شامل Precedence Research، Mordor Intelligence و سایرین، ارزش بازار جهانی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید در سال ۲۰۲۴ به طور میانگین ۵،۵۹ میلیارد دلار برآورد شده است. پیش بینی می شود این بازار تا سال ۲۰۳۰ با نرخ رشد مرکب سالانه ۱۲،۸۸ درصد رشد کند. این رشد سریع عمدتاً ناشی از افزایش شیوع بیماری های مزمن، توسعه روش های هدفمند تحویل دارو مانند GalNAc-siRNA و همچنین ورود نسل جدیدی از داروهای ASO و siRNA به بازار بالینی است نرخ رشد بالای بازار این داروها نشان از اهمیت روزافزون این حوزه در دنیا دارد.

روند صعودی ثبت گزارشات علمی و کارآزمایی های بالینی در جهان نیز نشان از توجه گسترده ی محققان به رویکردهای درمانی مبتنی بر الیگونوکلوئوتیدها دارد. در بین داروهای الیگونوکلوئوتیدی، آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها بیشترین سهم را هم در میان درمان های تحت مطالعه در کارآزمایی های بالینی فاز ۱ و ۲ و هم در میان داروهای مجوزدار دارند. درصد مطالعات بالینی آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها حتی از کریسپر، اپتامر و siRNA ها نیز بیشتر است.

داروهای مبتنی بر الیگونوکلوئوتید از نظر الزامات زیرساختی، هزینه توسعه، و مقیاس پذیری مزیت های قابل توجهی نسبت به سایر فناوری های نوین نظیر دیگر اقسام ژن درمانی و سلول درمانی دارد. تولید این داروها به زیرساخت های BSL-2 معمولی، تجهیزات

رایج سنتز و آنالیز الیگونوکلوئوتید و خطوط ساده تر تولید نیاز دارد، که در بسیاری از مراکز دانشگاهی و صنعتی کشور موجود است. همچنین، الیگونوکلوئوتیدها به دلیل ماهیت شیمیایی پایدارتر خود، امکان تولید آزمایشگاهی و پالوت با هزینه پایین تر و سرعت بالاتر را فراهم می کنند.

امکان پذیری و توسعه دهنده گی ظرفیت فعلی ایران:

از سال ۱۹۹۸ این نوع درمان به صورت رسمی وارد فضای تجاری در جهان شده است و از سالها قبل مطالعات علمی و بالینی بر روی این فناوری در جریان بوده است. سرمایه گذاری شرکت های مهم و نیز روند رشد اسناد علمی این حوزه نشانه ای از توجه گسترده به این حوزه در سطح جهان است. بنابراین ایجاد زیر ساخت های لازم برای طراحی و سنتز الیگونوکلوئوتیدها با قابلیت استفاده در بالین، مطابق با روند جهانی، در کشور ما نیز ضروری به نظر می رسد.

علیرغم وجود دانشمندان و نیروی انسانی با تجربه، متأسفانه تاکنون تولید صنعتی درمان های مبتنی بر پلتفرم های الیگونوکلوئوتیدی در کشور صورت نپذیرفته است. این در حالی است که با توجه به شیوع برخی بیماری های نادر در کشور مانند دیستروفی عضلانی دوشن و نیز بیماری SMA و همچنین عدم دسترسی کشور به داروهای مجوزدار برای این بیماری ها به علت محدودیت های ناشی از تحریم ورود جدی محققان کشور به توسعه فراورده های بیوسیمیلار برخی از داروهای مجوزدار ضروری به نظر می رسد. علاوه بر این با توجه به تعدد داروهایی که در پایپ لاین شرکت های برتر این حوزه به چشم می خورد، در صورت ایجاد زیر ساخت برای توسعه این فناوری ها در کشور، می توان از آن برای توسعه درمان سایر بیماری ها (نه فقط بیماری های نادر) نیز بهره برد. مزیت مهم این داروها، بر طاقچه بودن آنهاست و برخلاف برخی از داروهای ژن درمانی از سهولت تولید بیشتری برخوردارند.

واژگان کلیدی:

Nucleic acid based medicine, Nucleic acid therapeutics, nucleic acid drugs, Anti sense oligonucleotides, siRNA,

بیان و تشریح پروژه:

نظر به اهمیت این حوزه در جهان و لزوم توسعه فناوری های مربوطه در کشور، هدف غایی این پروژه حمایت از پژوهشگرانی است که توسعه یک **محصول بایوسیمیلار** از دسته داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید را هدف گذاری کرده باشند تا از این طریق گام مهمی در رفع خلاهای موجود در کشور برداشته شود.

از میان داروهای واجد مجوز، آنتی سنس الیگونوکلوئوتید و siRNA فناوری غالب هستند. تنها یک داروی اپتامر در بین این داروها به چشم می خورد که در سال ۲۰۰۴ برای بیماری AMD مجوز گرفته است. بنابراین اولویت این طرح توسعه ای فراورده های بیوسیمیلار داروهای آنتی سنس الیگونوکلوئوتید و یا siRNA است. سایر فراورده های مبتنی بر نوکلئیک اسید نیز

در صورتیکه معادل محصول دارای مجوز از نهادهای معتبر نظارتی باشند مورد بررسی قرار خواهند گرفت مشروط به آنکه توسعه‌ی فراورده از نظر آمار بیماران مصرف کننده‌ی درمان و بار اقتصادی درمان‌های رایج برای کشور قابل توجیه باشد. لیست محصولات مجوزدار مطابق جدول زیر است؛ میزان شیوع جهانی بیماری‌هایی که در این جدول با داروهای آنتی سنس لیگونوکلوئید درمان شده‌اند، به این ترتیب می‌باشد:

DMD> hypertriglyceridemia> SMA> ALS

در مورد siRNA به این ترتیب می‌باشد:

Dyslipidaemia> hATTR amyloidosis> AHP > hyperoxaluria

ردی ف	نام دارو (تجاری)	سال اخذ مجوز	بیماری	فناوری مورد استفاده	شرکت تولید کننده
۱	Fomivirsen (Vitravene)	۱۹۹۸	CMV Retinitis	Antisense Oligonucleoti de	Novartis
۲	Mipomersen (Kynamro)	۲۰۱۳	hoFH	Antisense Oligonucleoti de	Genzyme
۳	Pegaptanib (Macugen)	۲۰۰۴	AMD	Aptameric Nucleic Acid Drug	Eyetechn/Pfizer
۴	Neovasculgen (Cambiogenplasmi d)	۲۰۱۱	Limb Ischemia	Plasmid DNA (VEGF)	Human Stem Cells Institute
۵	Nusinersen (Spinraza)	۲۰۱۶	SMA	Antisense Oligonucleoti de	Ionis/Biogen
۶	Eteplirsen (Exondys 51)	۲۰۱۶	DMD	Antisense Oligonucleoti de	Sarepta
۷	Ampligen (Rintatolimod)	۲۰۱۶	Chronic Fatigue Syndrome	Mismatched dsRNA	AIM ImmunoTech

۸	Patisiran (Onpattro)	۲۰۱۸	hATTR Amyloidosis	siRNA + LNP	Alnylam
۹	Inotersen (Tegsedi)	۲۰۱۸	hATTR Amyloidosis	Antisense Oligonucleoti de	Ionis/Akcea/PT C
۱۰	Volanesorsen (Waylivra)	۲۰۱۹	Hypertriglyceridem ia	Antisense Oligonucleoti de	Ionis/Akcea/PT C
۱۱	Golodirsen (Vyondys 53)	۲۰۱۹	DMD	Antisense Oligonucleoti de	Sarepta
۱۲	Givosiran (Givlaari)	۲۰۱۹	AHP	GalNAc- siRNA	Alnylam
۱۳	Lumasiran (Oxlumo)	۲۰۲۰	Primary Hyperoxaluria Type ۱	GalNAc- siRNA	Alnylam
۱۴	Viltolarsen (Viltepso)	۲۰۲۰	DMD	Morpholino Antisense Oligonucleoti de	NS Pharma
۱۵	Casimersen (Amondys 45)	۲۰۲۱	DMD	Morpholino Antisense Oligonucleoti de	Sarepta
۱۶	Inclisiran (Leqvio)	۲۰۲۱	Hypercholesterole mia / Dyslipidemia	siRNA	Alnylam/NVS
۱۷	Fosdenopterin (Nulibry)	۲۰۲۱	Molybdenum Cofactor Deficiency	Cyclic pyranopterin monophospha te	Orphatec
۱۸	Vutrisiran (Amvuttra)	۲۰۲۲	hATTR Amyloidosis	GalNAc- siRNA	Alnylam

۱۹	Tofersen (Qalsody)	۲۰۲۳	ALS (SOD1-ALS)	Antisense Oligonucleoti de	Biogen
۲۰	Nedosiran (Rivfloza)	۲۰۲۳	Primary Hyperoxaluria Type ۱	siRNA	Dicerna/Novo Nordisk
۲۱	Olezarsen (Tryngolza)	۲۰۲۴	Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	Antisense Oligonucleoti de (APOC3)	Ionis
۲۲	Eplontersen (Wainua)	۲۰۲۳/۲ ۴	hATTR Amyloidosis	GalNAc-ASO	Ionis/AstraZene ca
۲۳	Fitusiran (Qfitlia)	۲۰۲۵	Hemophilia A/B (prophylactic)	siRNA (antithrombin)	Sanofi/Alnylam
۲۴	Imetelstat (Rytelo)	۲۰۲۴	Low-risk MDS	Telomerase- inhibiting Oligo	Geron Corporation

کمیته داوری از معیارهای زیر برای امتیازدهی به طرح‌های دریافتی استفاده خواهد کرد:

۱. بیماری هدف درمان شیوع قابل توجهی در کشور داشته‌باشد.
۲. به علت محدودیت‌های سیاسی یا اقتصادی دسترسی کشور به داروهای رایج بیماری هدف دشوار یا همراه با بار مالی بالایی باشد.
۳. اثربخشی درمان‌های هدف توسعه نسبت به درمان‌های رایج بسیار بیشتر یا همراه با عوارض جانبی کمتری باشد.
۴. تولید فراورده‌های هدف توسعه با توجه به زیرساخت‌های موجود در کشور توجیه اقتصادی داشته‌باشد.
۵. تیم تحقیقاتی رزومه قوی کاملاً مرتبط با موضوع تحقیق داشته‌باشد همچنین به تجهیزات و زیرساخت‌های مورد نیاز برای تولید فراورده دسترسی داشته‌باشند.

- بنابراین لازم است گروه تحقیقاتی موارد فوق را با دقت بررسی کرده و به تفصیل در پروپوزال تشریح نمایند. لازم به ذکر است که پروپوزال هایی که فاقد تشریح موارد فوق باشند در مرحله ی ارزیابی رد خواهند شد.

۲. طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات

سلول‌درمانی و ژن درمانی (دستگاه و کیت)

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

شبیه‌سازی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی و زیرساختی

شرط اولیه برای ارزیابی پروپوزال دریافتی:

۱. تولید کیت و دستگاه یا توسعه‌ی فرایند اتوما سیون باید در پاسخ به اعلام نیاز یا همکاری با یک تولید کننده محصولات ATMP باشد.

۲. متقاضی (عضو هیئت علمی) باید عضو واحد تحقیق و توسعه شرکت تولید کننده تجهیزات آزمایشگاهی باشد یا سابقه همکاری با شرکت‌های معتبر این حوزه را داشته‌باشد.

❖ ارائه مستندات مربوط به موارد فوق قبل از عقد قرارداد الزامی است.

خروجی‌های پروژه:

۱. تولید نمونه شبیه‌سازی شده از تجهیزات تولید فراورده‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی.

۲. تولید تجهیزات فراوری محصولات سلول‌درمانی و ژن‌درمانی در محیط بسته (Close systems) مانند ایزولاتورهای آسپتیک و ایزولاتورهای سفارشی شده برای تولید محصولات این حوزه.

۳. طراحی و تولید کیت‌های مصرفی دستگاه‌های تولید فراورده‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی موجود در کشور.

۴. ارائه پرونده فنی قابل ثبت و ارزیابی در اداره کل تجهیزات پزشکی برای دستگاه‌ها یا وزارت صمت.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

اگرچه دانشمندان پتانسیل نامحدودی برای رویکردهای نوین ژن‌درمانی و سلول‌درمانی فراورده‌های پزشکی نسل جدید متصور هستند، اما این رویکردهای نوین با چالش‌های متعددی از جمله تولید تکرارپذیر و مقرون به صرفه از نظر اقتصادی رو به رو می‌باشند. برای کسب مجوز و تولید صنعتی این فراورده‌های درمانی پیشرفته دو نیاز اساسی وجود دارد: (۱) اثبات ایمنی و

اثر بخشی فراورده برای درمان بیماری هدف، ۲) قابلیت تولید در مقیاس بالا در عین حفظ پیوستگی کیفی فراورده‌ی درمانی. اتوما سیون این پتانسیل را دارد که بسیاری از چالش‌های موجود را برطرف و در عین حال کسب تأییدیه‌های تجاری و الزامات نظارتی را تسهیل کند.

فرایندهای موجود ساخت فراورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی عمدتاً دستی و در سیستم‌های کشت مسطح انجام می‌شوند. این فرایندهای تولیدی بسیار پر زحمت هستند، افزایش مقیاس تولید با این روش‌ها دشوار و شدیداً وابسته به تجربه‌ی اپراتور است. علاوه بر این به علت پیچیدگی بالای این محصولات توجه به هرگونه تغییر جزئی در فرایند تولید اهمیت بالایی در حفظ کارایی محصول دارد. در نتیجه این نوع فرایند تولید مستعد خطای انسانی است که می‌تواند منجر به افزایش تنوع در بین بچ‌های مختلف تولید، افزایش هزینه تولید، افزایش خطر آلودگی و حتی از دست رفتن یک بچ تولید شود. برای غلبه بر این مشکلات، فرایند تولید باید به اندازه کافی ساده باشد تا امکان تکرارپذیری فراهم آید و هزینه‌های ناشی از نیروی کار را به حداقل برساند.

نکته دیگر در تولید این محصولات توجه به قوانین نظارتی دقیق است. انطباق کامل با شرایط GMP در حوزه‌ی سلول درمانی و ژن درمانی در حال حاضر بدلیل مشکلات مربوط به یافتن منابع اولیه سازگار چالش‌ها زمانی تشدید می‌شود که تنوع‌پذیری ذاتی ناشی از تولید محصولات اختصاصی بیمار (اتولوگ) را در نظر بگیریم زیرا در این حالت منبع اولیه سلول‌ها خود فرد بیمار است و ممکن است از استاندارد کیفی لازم برخوردار نباشد. بنابراین فرایندهای تولید محصولات سلول درمانی و ژن درمانی به استراتژی‌های کنترل فرایند گسترده‌ای نیاز دارند که تنوع ذاتی این فراورده‌های درمانی زنده را در نظر بگیرد. ابزارهای نظارت آنلاین گسترده و در عین حال یکپارچه برای شناسایی و انطباق تغییرات فرایند ضروری به نظر می‌رسد. نظارت بهتر بر فرایند می‌تواند توسعه آن را تسریع کند و کارایی تولید را بهبود بخشد.

رویکردهای اتوما سیون می‌توانند به کلاس‌ها و نسل‌های مختلفی تقسیم شوند: اتوما سیون یک مرحله به تنهایی، ادغام چندین مرحله در یک ماشین (نسل اول) یا کاملاً خودکار (نسل دوم). در اینجا لازم به ذکر است که اصطلاح «کاملاً خودکار» به پلتفرم یا فرایندی اطلاق می‌شود که جدا از حذف اپراتورهای دستی برای کشت سلول‌ها، نیاز به انتقال دستی مواد از یک واحد به واحد دیگر را نیز برطرف می‌کند. سیستم‌های اتومات نسل اول برای حل معضل عدم یکنواختی ناشی از انتقال دستی مواد توسعه یافتند. این نسل از ابزارهای اتوما سیون از بازوهای رباتیک و ربات‌های پیپتور برای افزایش دقت، تکرارپذیری و پیوستگی فرایندهایی همانند کشت سلول استفاده می‌کنند. در عین حال امکان تولید و پردازش حجم‌های زیاد از محصول را از طریق یک فرایند ساده‌تر و زیرساخت کوچک‌تر فراهم می‌کنند. Compact Select™ (Sartorius) یکی از این سیستم‌ها است که از انکوباتور، بازوی رباتیک و پمپ‌های پرستالتیک برای انجام مراحل مختلف کشت سلولی استفاده می‌کند. سیستم Cellmate (Sartorius) نمونه دیگری است که بر اساس همان اصل عمل می‌کند و اجازه می‌دهد تا سلول‌ها در فلاسک‌های غلظان و فلاسک‌های T را بدون تغییر فرایند تا حجم بیشتری گسترش داد. این سیستم توسط ReNeuron برای تولید فراورده‌ی درمانی CTX مبتنی بر سلول‌های بنیادی در بچه‌هایی با مقیاس بالا برای درمان سکته مغزی استفاده شده‌است. Avigen شرکت دیگری است که پلتفرم Cellmate را برای تولید محصول ژن درمانی ناقل ویروسی مرتبط با آدنو برای آزمایشات بالینی انتخاب کرد. اگرچه پلتفرم‌هایی از این دست برای اتوما سیون فرایندهای تولید مبتنی بر پلیت با توان عملیاتی بالا مناسب هستند اما کاربرد محدودی برای تولید فراورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی دارند. در نتیجه پلتفرم‌هایی همچون Ambr15 و Ambr250 توسط شرکت Sartorius توسعه یافتند که توسعه‌ی فرایند تولید را از طریق امکان کشت سلول با بازده بالا در بیوراکتورهای یکبار مصرف با استفاده از سیستم‌های رباتیک انتقال مایعات، امکان‌پذیر ساختند. این پلتفرم‌ها برای کاهش

مقیاس مطالعات و توسعه فرایند بسیار مفید هستند. اگرچه این ابزارهای اتوماسیون مزایای متعددی دارند و خطاهای انسانی را تا حد زیادی کاهش می دهند اما استفاده از آن ها برای تولید در مقیاس بالا توسط عوامل مختلفی محدود می شود. به طور کلی، بیشتر این ربات های جابجایی مایعات گران هستند و به هزینه های بالای سرویس و نگهداری نیاز دارند. علاوه بر این، آنها فاقد انعطاف پذیری هستند و برای انجام گردش کار به تجهیزات اضافی (مانند سانتریفیوژ، انکوباتور و غیره) متکی هستند. آنها اغلب به مواد مصرفی خاص سازنده نیاز دارند و عملکرد آنها به شدت به مهارت های برنامه نویسی اپراتور بستگی دارد.

در سال های اخیر، پلتفرم هایی مانند Cocoon (Lonza) و Ori Biotech، با طراحی ماژولار، کاملاً بسته و مبتنی بر فناوری های دیجیتال، معرفی شده اند که نسبت به نسل اول ابزارهای اتوماسیون از نظر هزینه، قابلیت مقیاس پذیری و انطباق با GMP مزیت دارند. ابزارهای اتوماسیون نسل دوم برخلاف ابزارهای اتوماسیون نسل اول علاوه بر اینکه امکان کنترل دستی را کاهش می دهند اتوماسیون کامل یک چرخه از فرایندها را نیز امکان پذیر می سازند. این پلتفرم ها در یک طرف بافت فرد اهدا کننده را دریافت می کنند و در سمت دیگر فرآورده ی نهایی آماده ی مصرف را تحویل می دهند. این ابزارها امکان اعتبار سنجی و نظارت مستمر بر فرایند را فراهم می کنند و می توانند موجب شناخت بهتر فرایند و بهینه سازی سریع تر آن شوند. این پلتفرم ها سیستم های کاملاً بسته ای هستند بنابراین تماس انسان با مواد اولیه یا فرآورده ی سلولی را در طول فرایند تولید کاهش می دهند، ریسک های فرایند تولید را با حذف آلودگی ها و خطای نیروی انسانی به حداقل می رسانند و به علت ضرورت استفاده از اتاق های تمیز با کلاس ایمنی بالا هزینه ی کلی تولید را کاهش می دهند. از طرفی این پلتفرم ها کاملاً یکپارچه و در عین حال ماژولار هستند در نتیجه یک سیستم انعطاف پذیر را ایجاد می کنند که ابزار کلیدی برای شتاب دهی به فرایند پیشرفت و تحول حوزه ژن درمانی خواهند بود. یک نمونه از این پلتفرم ها سیستم ClinMACS Prodigy ساخت شرکت Miltenyi Biotech است. این سیستم به صورت تجاری در دسترس است. از این سیستم برای تولید فرآورده های سلول درمانی اتولوگ و ژن درمانی استفاده می شود. این پلتفرم فعال سازی سلول ها، ترانسداکشن، تکثیر و برداشت نهایی آن ها را از طریق یک سیستم یکپارچه فراهم می آورد. پلتفرم ClinMACS Prodigy مجهز به کیسه های نمونه برداری IPC/QC یکپارچه است که امکان نمونه برداری بدون باز کردن سیستم استریل را فراهم می کند. ماهیت ماژولار سیستم و قابلیت برنامه دهی منعطف امکان بهینه سازی پروتکل ها را به این سیستم می دهد. بنابراین استفاده از آن برای انواع مختلف سلول ها از گسترش سلول های CAR-T، سلول های T ویژه و ویروس، ماکروفاژها تا سلول های دندریتیک امکان پذیر است. به همین دلیل آژانس دارویی اروپا (EMA) این سیستم را برای فرایند تولید تجاری فرآورده های درمانی واجد مجوز تأیید کرده است.

Cocoon یکی دیگر از پلتفرم های تولید مبتنی بر دستگاه است که امکان تولید فرآورده های درمانی مبتنی بر سلول اتولوگ را فراهم می آورد. این پلتفرم یک سیستم کاملاً بسته اتومات متشکل از چندین واحد عملیاتی است که درون یک محفظه قرار گرفته است. از جمله قابلیت های این دستگاه می توان به کشت، گسترش، تغلیظ، شستشو و فرمولاسیون سلول اشاره کرد. سیستم بسته و خودکار دیگری که هم برای کشت سلولی چسبنده و هم برای کشت سوسپانسیون آزمایش شده است Quantum™ (Terumo BCT) است. این پلتفرم در اصل یک بیوراکتور فیبر توخالی است که شامل کارتریج های یکبار مصرف است و سطحی معادل ۲/۱ متر مربع در هر کارتریج را فراهم می کند. سیستم Quantum با موفقیت برای کشت سلول های استرومایی مشتق از چربی (ASCs)، سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BMMSC) و سلول های بنیادی عصبی آزمایش شده است.

AUTOSTEM یک پلتفرم کاملاً خودکار دیگر است که امکان تولید و بانک کاملاً خودکار فراورده های سلول درمانی با رویکرد اهدا کننده تا مریض را فراهم می آورد. AUTOSTEM امکان جمع آوری بافت، جداسازی، گسترش سلولی، برداشت، تغلیظ و انجماد محصولات مبتنی بر سلول را فراهم می کند. این یک پلتفرم کاملاً بسته و آماده برای شرایط GMP است که از یک پیپتور، بازوهای روباتیک و فناوری اختصاصی در طراحی منحصر به فرد گیره ها تشکیل شده است که امکان تطبیق پذیری و انعطاف پذیری در جابجایی انواع ظروف کشت (مانند لوله ها، کرایوپال ها) را برای مراحل مختلف فرایند فراهم می کند. پلت فرم AUTOSTEM با سلول های بنیادی مزانشیمی/ استرومایی انسانی آزمایش شده است، اما ماهیت ماژولار و انعطاف پذیری آن امکان سازگاری با سایر انواع سلول های چسبنده و حتی سلول های سوسپانسیون را فراهم می کند، بنابراین کاربرد و تطبیق پذیری آن را گسترش می دهد.

بطور کلی اتوماسیون و تکنولوژی های توانمند ساز همچون دیجیتال سازی، فناوری های آنالیز فرایند و پردازش داده ها پتانسیل تغییر مسیر پیش روی ما برای توسعه و تولید محصولات ژن درمانی و سلول درمانی را دارند. پلتفرم های کاملاً خودکار جدید (نسل دوم) درک بهتری از تأثیری که فرایندها ممکن است بر کیفیت سلول داشته باشند را ارائه می کنند، قابلیت تکرارپذیری را افزایش می دهند، انطباق با مقررات را تسهیل می کنند و هزینه های تولید را از طریق بهینه سازی فرایندهای زیستی کاهش می دهند. با حذف کامل بخش هایی که نیاز به کار دست انسان دارند، ایمنی و کارایی محصولات مبتنی بر سلول افزایش می یابد. در درازمدت، اتوماسیون می تواند باعث کاهش هزینه ها شود و راه را برای کاربرد گسترده سلول ها و ژن درمانی ها به عنوان درمان های گزینه اول هموار کند و در عین حال دسترسی بهتری را برای بیماران فراهم کند. نسل بعدی سیستم های اتومات تولید فراورده های سلول درمانی و ژن درمانی می تواند از مزایای هوش مصنوعی و ماشین لرنینگ بهره مند شوند. این ابزارها می توانند برای بهینه سازی فرایند بسیار مفید باشند و چالش های تحمیل شده توسط تنوع بیولوژیکی را با آشکار کردن الگوها و همبستگی های بین ویژگی های بیولوژیکی خاص و نتایج فرایند به حداقل برسانند.

علاوه بر این، نسل سوم سیستم های اتوماسیون که از قابلیت های هوش مصنوعی و یادگیری ماشین بهره می برند، در حال ورود به بازار هستند. این سیستم ها با تحلیل داده های تولید در زمان واقعی، شناسایی الگوهای پنهان در فرایند و پیشنهاد بهینه سازی های خودکار، کیفیت و یکنواختی محصول را ارتقا می دهند و هزینه ها را کاهش می دهند. این فناوری ها در سال های اخیر توسط شرکت هایی مانند Ori Biotech و Lonza توسعه یافته و انتظار می رود در آینده نزدیک نقش کلیدی در افزایش بهره وری خطوط تولید ژن درمانی ایفا کنند.

یکی دیگر از روندهای جهانی در معماری مراکز ATMP استفاده از سیستم های بسته ماژولار است. با توجه به هزینه بر بودن ایجاد و نگهداری اتاق های تمیز با درجه تمیزی بالا برای تولید فراورده های ژن درمانی، تولیدکنندگان اغلب با مشکل عدم دسترسی به فضای تولید استاندارد و دارای تأییدیه نهادهای نظارتی مواجه هستند. از سوی دیگر هزینه بالای نگهداری این فضاها در شرایط GMP و دشواری فعالیت در این فضاهای کنترل شده شرکت های فعال در این حوزه را به سمت استفاده از سیستم های بسته برده است. بسیاری از نهادهای نظارتی شرایط سهل گیرانه تری برای تأیید و درجه تمیزی اتاق های تمیزی که در آن از سیستم های بسته مانند انواع ایزولاتورها استفاده می شود، در نظر می گیرند. از سوی دیگر استفاده از این تجهیزات اجازه تولید نمونه های مختلف در یک زمان و یک اتاق را فراهم نموده این امر موجب افزایش ظرفیت و بازه تولید بویژه در محصولات اتولوگ می شود. به همین دلیل اخیراً بسیاری از مراکز تولیدکننده فراورده های سلول و ژن درمانی به سمت استفاده

از سیستم های بسته به ویژه انواع سفارشی شده برای این محصولات رفته اند. نمونه هایی از این تجهیزات عبارتند از Cellana isolator, ValueCell COMBI, CC-IS cell culture isolator system, LITEK PHARMA ATMP isolator. تولید نمونه های مشابه این محصولات متناسب با نیاز شرکت های فعال در ایران یکی از اولویتهای حمایتی این فراخوان است.

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

در کشور ما پژوهش های ژن درمانی سابقه ی طولانی دارند. لذا رسوب دانش قابل ملاحظه و پژوهشگران توانمندی در این حوزه در کشور وجود دارد. با این وجود تولید صنعتی فراورده های ژن درمانی صورت نپذیرفته است. اخیراً گروه های پژوهشی و شرکت های دانش بنیان متعددی به حوزه ی توسعه ی فراورده های ژن درمانی مبتنی بر سلول مهندسی ژنتیک شده ورود کرده اند. با توجه به افزایش روز افزون فراورده های ژن درمانی و سلول درمانی در حال توسعه و متعاقباً افزایش تعداد فراورده هایی که موفق به اخذ تأییدیه از نهادهای نظارتی می شوند، نیاز مبرمی به توسعه ی ابزارهای «کاملاً خودکار» برای تولید صنعتی این فراورده ها حس می شود. کارایی فرایند، هزینه ی تمام شده ی تولید و الزامات نظارتی از جمله مسائل مهمی هستند که باید قبل از صنعتی سازی فراورده های ژن و سلول درمانی مورد توجه قرار گیرند. اتوماسیون این پتانسیل را دارد که این مشکلات را مرتفع و راه را برای تولید انبوه و تجاری سازی این محصولات هموار نماید.

در حال حاضر، بیش از ۱۰ دستگاه CliniMACS Prodigy و چندین دستگاه Cocoon در مراکز تحقیقاتی و درمانی کشور در حال استفاده هستند و برخی شرکت های دانش بنیان به تولید قطعات مصرفی و تعمیرات اولیه این دستگاه ها وارد شده اند. این ظرفیت ها می تواند پایه ای برای توسعه ی سیستم های داخلی باشد، اما توانایی تولید ماژول های پیشرفته و کیت های یکبارمصرف همچنان نیازمند سرمایه گذاری، توسعه فناوری و انتقال فناوری است.

کمبرود اتاق های تمیز با درجه تمیزی بالا در کشور اهمیت توجه به رویکرد سیستم های بسته را روشن می کند

واژگان کلیدی:

Automation, Bioreactors, Cell therapy, Gene therapy, Manufacturing

بیان و تشریح پروژه:

در رابطه با این RFP ضروری است انتخاب دستگاه مبتنی بر نیاز حال یا آتی شرکت های دانش بنیان فعال در حوزه ی ژن درمانی و سلول درمانی باشد. لذا نیاز سنجی بازار ایران برای دستگاه باید در پروپوزال تشریح گردد. توسعه ی سیستم های بسته و ابزارهای اتومات ژن درمانی/سلول درمانی مبتنی بر سلول های مهندسی ژنتیک شده نیازمند تشکیل تیم پژوهشی بین رشته ای متشکل از دانشمندان مسلط در حوزه های مختلف پژوهشی است. در این پروژه تیم تحقیقاتی نخست باید یکی از ابزارهای اتومات نسل دو «کاملاً خودکار» و یا سیستم های بسته که موفق به اخذ تأییدیه از نهادهای نظارتی معتبر بین المللی شده را انتخاب و طراحی زیرسیستم های مختلف آن را انجام دهند. در مرحله ی بعد نیاز است ماژول های مختلف دستگاه به ترتیب اهمیت تولید و عملکرد آنها مورد ارزیابی و بهینه سازی قرار گیرد. نهایتاً مونتاژ دستگاه کاملاً اتومات باید صورت پذیرد سپس عملکرد و تکرارپذیری فرایند تولید ارزیابی شود.

لذا تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

- (۱) دستگاه هدف تولید از چه دستگاهی الگوبرداری شده است؟
- (۲) دستگاه الگو تاکنون از چه نهادهای نظارتی و برای چه کاربردهایی مجوز دریافت کرده است؟
- (۳) فناوری های مورد استفاده در دستگاه تشریح شود.
- (۴) قابلیت های تجهیز چیست؟ آیا امکان تولید فراورده ژن درمانی با شرایط GMP را دارد؟
- (۵) برآورد هزینه ی تمام شده ی هر دستگاه برای تولید نیمه صنعتی چقدر است؟
- (۶) برای تولید زیر سیستم ها نیاز به واردات چه تجهیزاتی از چه شرکت هایی است؟ آیا امکان واردات این تجهیزات وجود دارد؟
- (۷) برآورد شما از بازار داخلی و بین المللی محصول چیست؟
- (۸) آیا طراحی دستگاه و فرایند پیشنهادی با الزامات جدید (GMP Annex 1, EMA 2023) و اصول Data Integrity (ALCOA+) همخوانی دارد؟
- (۹) رزومه ی کاملاً مرتبط گروه تحقیقاتی در توسعه ی محصولات مشابه.

❖ همچنین در صورتی که گروه های تحقیقاتی تولید کیت های مصرفی دستگاه های اتوماسیون ژن درمانی و سلول درمانی مبتنی بر سلول های مهندسی ژنتیک شده را که قبلاً وارد ایران شده و کشور در تامین آنها با محدودیت رو به رو است، هدف گذاری نمایند امکان حمایت از آنها تا سقف حمایت فرخوان وجود دارد. در این راستا تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

- (۱) تعداد دستگاه های موجود در ایران (با ذکر فرد حقیقی یا حقوقی کاربر دستگاه).
- (۲) میزان مصرف سالیانه کیت و برآورد هزینه های ناشی از خرید آن.
- (۳) سازگاری کیت برای استفاده در سایر دستگاه های مشابه موجود در کشور.
- (۴) تکنولوژی های مورد استفاده برای تولید کیت.
- (۵) ارزیابی هزینه ی تمام شده ی تولید نیمه صنعتی محصول.
- (۶) ارزیابی بازار داخلی یا خارجی محصول.

(۷) رزومه‌ی کاملاً مرتبط تیم تحقیقاتی.

۳. درمان‌های مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه‌سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

آزمایشگاهی، پایلوت

شرط اولیه برای ارزیابی پروپوزال دریافتی:

فراورده‌ی سلول درمانی مهندسی شده‌ی تعیین شده در پروپوزال باید در دنیا حداقل فاز I/IIa کارآزمایی بالینی را با موفقیت طی کرده باشد (ایمنی فراورده و کارایی حداقلی آن اثبات شده باشد).

موارد زیر در اولویت‌بندی پذیرش پیشنهادها مؤثر است:

۱ در هر پلتفرم و تکنولوژی، انتخاب محصولات با بیشترین پیشرفت در فرایند ارزیابی بالینی در اولویت است. همچنین کاربردی بودن و بازار محصول در ایران مورد توجه است.

۲ سلول درمانی‌های آلوژن در اولویت هستند.

۳ مهندسی TCR یا TCR-like CAR ها نسبت به سازه‌های قدیمی CAR در اولویت هستند.

۴ iPSC derived therapy در اولویت است.

۵ مهندسی سلول‌هایی جز $\alpha\beta$ T cells در اولویت است.

خروجی‌های مورد انتظار:

۱. چنانچه وضعیت توسعه‌ی فراورده‌ی هدف در سطح جهانی در مرحله‌ی II/ III (و وضعیت احراز اثربخشی) کارآزمایی بالینی باشد ارائه‌ی مدارک ثبت و تأییدیه‌ی شرکت دانش بنیان و گواهی تبدیل ایده به نمونه محصول (MVP) به عنوان حداقل خروجی در نظر گرفته خواهد شد.

۲. چنانچه وضعیت توسعه‌ی فراورده‌ی هدف در سطح جهانی دارای مستندات خروجی فاز III کارآزمایی بالینی باشد، تأییدیه‌ی ماژول III از CTD سازمان غذا و دارو به عنوان حداقل خروجی در نظر گرفته خواهد شد.

۳. چنانچه وضعیت توسعه‌ی فراورده‌ی هدف در سطح جهانی دارای تأییدیه از یک نهاد نظارتی (Regulatory Body) باشد، ارائه‌ی تأییدیه ماژول III و IV از CTD مورد تأیید سازمان غذا و دارو به عنوان حداقل خروجی در نظر گرفته خواهد شد.

برای هر طرح متناسب با سطح TRL و تعهدات در نظر گرفته شده، تا سقف بودجه فراخوان گزینش تصویب خواهد شد.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

سلول درمانی یکی دیگر از زمینه های در حال ظهور ایمونوتراپی سرطان است که به سرعت در مسیر پیشرفت است. در این رویکرد درمانی سلول های بیمار به صورت *Ex-vivo* مهندسی و سپس به عنوان عوامل درمانی به بدن بیمار منتقل می شوند. از جمله منابع سلولی که برای این نوع درمان به کار می روند شامل: درمان های مبتنی بر سلول T واجد TCR های مصنوعی (گیرنده های سلول T مهندسی شده)، CAR-T (سلول های T با گیرنده ی آنتی ژن کایمیریک) و درمان های مبتنی بر سلول های NK به نام، CAR-NK در حال حاضر چندین محصول مبتنی بر تکنولوژی CAR که موفق به اخذ مجوز از نهادهای نظارتی شده اند در بازار محصولات سلول درمانی وجود دارند. تخمین زده می شود که بیش از ۲۵۰۰ عامل فعال سلول درمانی در بازار جهانی اونکولوژی وجود داشته باشد، و درمان های CAR-T همچنان خط اول درمان های مبتنی بر سلول را رهبری می کنند.

با توجه به گران بودن سلول درمانی CAR-T، هر گونه تلاش برای کاهش قیمت منجر به افزایش چشم گیر اثرگذاری در بالین می شود. در این راستا تلاش های بسیار زیادی برای آلوژن سازی در جریان است. رویکرد استفاده از آلوژن علاوه بر کاهش قیمت سلول درمانی، می تواند این درمان سرطان را به صورت یک درمان آماده تحویل تبدیل کند و تاخیر زمانی ناشی از مهندسی سلول های اتولوگ فرد را حذف نماید. هر چند تا رسیدن به بازار هنوز چالش های بسیاری در مسیر آلوژن سازی سلول درمانی وجود دارد، اما تلاش های زیادی در سطح جهانی برای رفع موانع این فناوری در جریان است.

سلول های بنیادی پرتوان القایی با توانایی تمایز به انواع سلول های بدن، افق تازه ای در درمان بیماری های تحلیل برنده و مزمن و همچنین توسعه انواع سلول درمانی گشوده اند. از مهم ترین کاربردهای بالینی این سلول ها، می توان به تولید سلول های بتای پانکراس برای درمان دیابت نوع ۱، نورون های دوپامینرژیک برای بیماران پارکینسون، و گیرنده های نوری برای بازگرداندن بینایی در بیماری های ارثی شبکه اشاره کرد. علاوه بر این، iPSC ها بستر مناسبی برای مهندسی سلول های ایمنی مانند CAR-NK و CAR-T فراهم کرده اند؛ زیرا جمعیت اولیه سلولی قابل گسترش بوده و به آسانی قابل اصلاح ژنتیکی هستند. برخی از این سلول ها به گونه ای طراحی شده اند که با حذف ژن های HLA خاص و افزایش بیان گیرنده هایی مانند CD47، از شناسایی توسط سیستم ایمنی فرار کنند، در نتیجه ایمنوژنیسیته آنها کاهش می یابد و احتمال موفقیت پیوند افزایش می یابد. در میان این مطالعات می توان به دو محصول با نام های FT576 و FT819 اشاره کرد. FT576 یک NK cell آلوژن تغییر یافته و مجهز به سازه CAR است، بدین صورت که از سلول های بنیادی iPSC نشأت گرفته، CD38 در آن ناکاوت شده، آنتی ژن CD16، CAR-BCMA و IL15 receptor fusion در آن الحاق شده است. FT819 یک T cell آلوژن تغییر یافته و مجهز به سازه CAR است، بدین صورت که از سلول های بنیادی iPSC نشأت گرفته و TCR در آنها ناکاوت شده تا بیماری پیوند در مقابل میزبان (GVHD) رخ ندهد.

شرکت Immatics Biotechnologies GmbH محصولی به نام ACTallo® دارد که یک پلتفرم درمانی سلولی آلوژنیک است که از سلول های T گاما دلتا اهداکنندگان سالم استفاده کرده و با مهندسی آنها و بیان گیرنده های TCR یا CAR، درمان هایی آماده برای استفاده و بدون نیاز به تولید شخصی سازی شده ارائه می دهد.

داروی Encelto که به تازگی توسط FDA تأیید شده است، نمونه‌ای برجسته از تلفیق پیشرفته‌ترین روش‌های مهندسی ژنتیک و پزشکی بازساختی است.

امکان‌پذیری و توسعه‌دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

در حال حاضر چند گروه تحقیقاتی و صنعتی به طور جدی در این حوزه فعالیت دارند. اما هنوز هیچ گروه یا شرکتی موفق به تکمیل مراحل اولیه‌ی کارآزمایی بالینی نشده‌اند. از طرف دیگر یک خلاء در حوزه‌های تحقیقاتی مربوط به آلوژن‌سازی فرآورده‌های ایمونوتراپی مبتنی بر سلول‌های مهندسی شده در کشور وجود دارد و نیاز است به تحقیقات این حوزه شتاب‌دهی شوند تا در صورت تأییدیه گرفتن درمان‌های مشابه در سطح جهان فضای علم و فناوری کشور در این حوزه از سطح جهانی عقب‌تر نباشد.

واژگان کلیدی:

Cancer, non- $\alpha\beta$ T cell engineering, allogeneic, stem cell, GVHD, CRISPR/Cas9, iPSC-derived immunotherapy, engineered cell-based gene therapy, TCR-T

اقلام (ابزار، مواد، تکنولوژی، زیرساخت) موردنیاز:

- ۱ رده‌های سلولی برای ساخت ویروس و انجام تست‌های QC و مواد لازم از قبیل محیط کشت برای این منظور.
- ۲ اقلام و تجهیزات مورد نیاز در حوزه کشت و مهندسی سلول و روش‌های دست‌ورزی ژنتیکی.
- ۳ اقلام و تجهیزات لازم جهت تخلیص و فرمولاسیون و تست‌های QC.
- ۴ مواد و تجهیزات لازم برای کشت، فعال‌سازی و ترنسداکشن.
- ۵ مواد و تجهیزات لازم برای تغلیظ و تخلیص ویروس و سلول.
- ۶ مدل حیوانی و آزمایشگاه مناسب برای مطالعات پیش‌بالینی.

بیان و تشریح پروژه:

ابتدا سلول‌های مختلف خصوصاً سلول‌های بنیادی از منابع مختلف با توان تمایزی متفاوت اخذ می‌گردند و پس از مشخصه‌یابی و کنترل کیفی و مقیاس‌افزایی، بسته به زمینه درمانی (Therapeutic area) و نوع سلول (cell type)، به عنوان یک عامل درمانی (Therapeutic product) مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این فرایند مؤلفه‌هایی از قبیل منبع سلولی مورد استفاده (Cell source)، تعدیل و دستورزی صورت گرفته (Modification)، فرایند تولید (Manufacturing process)، آزمایشات و مشخصه‌یابی‌های صورت گرفته (Testing and Characterization)، روش توزیع و تحویل فراورده (Distribution/delivery)، و در نهایت کاربرد بالینی (Clinical application)، همگی جزو زمینه‌های تحقیقاتی، پژوهشی و استفاده بالینی این پروژه خواهد بود. همچنین مطالعات پیش‌بالینی، بررسی کیفیت، اثربخشی و ایمنی فراورده سلولی در فاز مطالعات حیوانی و پیش‌بالینی، ارزیابی سمیت و مطالعات توکسیکولوژی، مطالعات ارگانوئید و همچنین ارگان روی تراشه (Organ on chip)، مطالعات کارآزمایی بالینی و مطالعات آلوژن‌سازی؛ دامنه این حوزه از طرح را در بر خواهد گرفت.

در فرایند آلوژن‌سازی ابتدا منبع سلولی مشخص می‌شود. برای مثال می‌توان از سلول‌های بنیادی پرتوان استفاده کرد و آنها را با فاکتورهای لازم به سلول‌های ایمنی القا نمود. سپس با استفاده از روش‌های مختلف مهندسی ژنتیک آنها را به گونه‌ای اصلاح کرده تا علاوه بر داشتن آنتی‌ژن‌های مناسب برای درمان سرطان مورد نظر، احتمال رد پیوند و نیز بیماری GVDH در آنها کاهش یابد.

۴. توسعه محصولات بیوسیمیلار ژن درمانی مبتنی بر پلتفرم های ویروسی

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیر ساختی):

آزمایشگاهی، پایلوت، پیش بالینی

پیش شرط اولیه برای ارزیابی پیشنهاد:

۱. در این RFP فقط از پیشنهادهایی حمایت خواهد شد که توسعه‌ی فراورده‌ی دارای مجوز از نهادهای نظارتی معتبر بین المللی را هدف گذاری کرده باشند.

خروجی های پروژه:

۱. تولید فراورده‌ی ژن درمانی بیوسیمیلار مبتنی بر پلتفرم های ویروسی.
۲. اثبات اثربخشی داروی تولید شده در سطح پیش بالینی.
۳. انجام تست های لازم جهت تأیید ایمنی و کارایی مطابق با CTD سازمان غذا و دارو.
۴. اخذ تأییدیه مازول IV از CTD و ثبت CTA.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

ژن درمانی یکی از رویکردهای نوین درمانی است که در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها با منشأ ژنتیکی نویدبخش است. هدف رویکردهای ژن درمانی عرضه‌ی ژن درمانگر به سلول های هدف است تا فنوتیپ بیماری را در بنیادی ترین سطح یعنی سطح ژنتیکی درمان نماید. بنابراین ژن درمانی در اغلب موارد نیازمند یک ناقل برای دلیوری مؤثر ژن درمانگر به سلول هدف است. وکتورهای ویروسی به دلیل مزایای برجسته‌ای که دارند از جمله راندمان بالای انتقال ژن و القاء بیان طولانی مدت ژن درمانگر در زمره وکتورهایی هستند که به صورت گسترده‌ای در مطالعات پیش بالینی و بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. رویکردهای ژن درمانی مبتنی بر ناقل های ویروسی در نتیجه‌ی چند دهه مطالعه و توسعه به نتایج بالینی نویدبخشی از جمله چندین محصول تأیید شده برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله انواع مختلف سرطان و بیماری‌های مونوژنیک دست یافته‌اند. استفاده بالینی از رویکردهای ژن درمانی در سال های اخیر به سرعت در حال رشد است. علاوه بر این در حال حاضر تعداد زیادی کارآزمایی بالینی برای بهره‌گیری بیشتر از پتانسیل این وکتورها در دست انجام است. AAV، آدنووایروس ها و لنتی ویروس ها سه نوع کلیدی از وکتورهای ویروسی مورد استفاده در ژن درمانی هستند. مطالعات علم سنجی و بررسی روند انتشار مقالات نشان می‌دهد که پلت فرم های مبتنی بر رتروویروس و آدنووایروس روندی نزولی را در مقالات منتشره حوزه ژن درمانی تا حدود سال ۲۰۱۶ طی کرده‌اند و از آن پس مجدداً افزایش یافته‌اند. پتنت های این دو حوزه نیز روند مشابهی را نشان می‌دهند. از طرف دیگر بررسی های علم سنجی، مطالعات بازار، پایپلین شرکت ها و کارآزمایی های بالینی نشان می‌دهد که ویروس AAV یکی از فناوری های خوش آتیه در توسعه فراورده های نوین درمانی است. در بین محصولات مجوزدار حوزه ژن درمانی در سراسر جهان، این پلت فرم ویروسی دومین فناوری رایج استفاده شده است به طوریکه از میان ۲۲ داروی ژن درمانی، ۷ دارو مبتنی بر AAV، و سه داروی دیگر مبتنی بر رتروویروس، آدنووایروس و ویروس هرپس سیمپلکس بوده‌اند. لازم به ذکر است ویروس های

^۲ عبارت بیوسیمیلار در متن مسامحتاً استفاده شده است. بومی سازی یک محصول موفق در کارآزمایی های معتبر بین المللی با حداکثر تشابه مدنظر است.

استفاده شده بعنوان ویروس انکولایتیک یا واکسن در این آمار لحاظ نشده‌اند. از میان ۷ داروی مجوز گرفته در سال ۲۰۲۳، ۳ داروی مبتنی بر ویروس AAV مجوز استفاده در بالین را برای بیماری‌های دیستروپی عضلانی دوشن، هموفیلی A و ب دریافت نموده‌اند. همچنین بررسی کارآزمایی‌های بالینی ژن درمانی نشان می‌دهد ویروس AAV، لنتی ویروس، رتروویروس و آدنوویروس به ترتیب ۴۴٪، ۲۱٪، ۱۶٪ و ۱۵٪ از این مطالعات را تشکیل می‌دهند. با وجود تسلط AAV در مطالعات و محصولات، در سال‌های اخیر نسل‌های جدیدی از وکتورها مانند وکتورهای هیبریدی AAV/آدنو و وکتورهای کپسید مهندسی‌شده با ایمنی بالاتر و ظرفیت بارگذاری بیشتر توسعه یافته‌اند. همچنین، رویکردهای "non-integrating lentiviral vectors" برای کاهش خطر سرطان‌زایی مورد توجه قرار گرفته‌اند. شناسایی این روندها می‌تواند انتخاب هدفمندتری برای توسعه یک بیوسیمیلار موفق فراهم کند.

رصد روند سرمایه‌گذاری و تراکنش‌های مالی شرکت‌های فعال در حوزه ژن درمانی مبتنی بر پلت فرم‌های ویروسی در سال‌های اخیر جذاب و نویدبخش آینده‌ی روشن این حوزه است. تخمین زده می‌شود که در دو سال گذشته (۲۰۲۳-۲۰۲۵)، مبلغی حدود ۱۰ میلیارد دلار مجموعاً در حوزه محصولات ژن درمانی مبتنی بر پلت فرم‌های ویروسی سرمایه‌گذاری شده‌باشد که برخی از مهمترین آن‌ها در ادامه آمده‌است. شرکت Replimune در ۲۰۲۳، ۲۵۰ میلیون دلار از AstraZeneca برای توسعه RP1 که یک ویروس انکولایتیک است، جذب کرد. در سال ۲۰۲۴ سرمایه‌گذاری ۹۲۵ میلیون دلاری Agilent در Biovectra و همکاری ۵۰۰ میلیون دلاری Novartis با Voyager Therapeutics برای توسعه پلتفرم‌های AAV صورت پذیرفته است. همچنین در نوامبر ۲۰۲۴، شرکت Novartis با پرداخت مبلغی بالغ بر ۱٫۱ میلیارد دلار آمریکا، شرکت Kate Therapeutics را خریداری کرد. هدف اصلی این خرید، دستیابی به پلتفرم پیشرفته‌ی این شرکت با نام DELIVER بود. DELIVER یک فناوری مبتنی بر ویروس AAV است که با بهره‌گیری از انتخاب درون تنی و الگوریتم‌های یادگیری ماشینی، کپسیدهایی بهینه‌سازی شده تولید می‌کند. این کپسیدها توانایی بالایی در انتقال دقیق RNA ترنس‌ژن به بافت‌های عضلانی و قلبی دارند و هم‌زمان انتقال ناخواسته به کبد را به حداقل می‌رسانند. این فناوری نوآورانه، گامی مهم در توسعه درمان‌های ژنی ایمن‌تر و مؤثرتر به شمار می‌رود. علاوه بر این شرکت AstraZeneca در ۲۰۲۵، EsoBioTec (پلتفرم ویروسی In Vivo) را با یک میلیارد دلار خرید.

علاوه بر محصولات ذکرشده، از سال ۲۰۲۳ تاکنون چند محصول ژن درمانی جدید مبتنی بر AAV در اروپا و آمریکا تأیید شده‌اند، از جمله Elevidys برای دیستروپی عضلانی دو شن (FDA, 2023) و Roctavian برای هموفیلی A. همچنین، نخستین محصولات ژن درمانی مبتنی بر لنتی ویروس برای تالاسمی و سلول‌های بنیادی خونی تأیید شده‌اند. پیش‌بینی‌های جدید حاکی است که بازار جهانی ژن درمانی تا سال ۲۰۳۰ با نرخ رشد سالانه بیش از ۲۰٪ به بیش از ۳۰ میلیارد دلار خواهد رسید (EvaluatePharma, 2024).

(برای اطلاعات بیشتر به فایل "احصاء اولویت‌های پژوهشی" مراجعه شود.)

امکان پذیری و توسعه‌دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

ژن درمانی در طول تاریخچه‌ی حدود چهل ساله‌ی خود با تحولات بسیاری همراه بوده و گام‌های بزرگی در مبارزه با بیماری‌های انسانی برداشته است. حوزه ژن درمانی در طی دوره‌ی پنج ساله‌ی گذشته شاهد توسعه‌ی موجی از داروهای مبتنی بر پلت فرم‌های ویروسی علیه بیماری‌های مختلفی بوده‌است که موفق به اخذ تأییدیه نهادهای نظارتی نیز شده‌اند. این رویکردهای درمانی از

^۳ درصد ها در سال ۲۰۲۳ معادل ۴۲٪، ۲۰٪، ۱۷٪ و ۱۶٪ بودند که تغییر محسوسی را نشان نمی‌دهد.

درمان های سرطان مبتنی بر وکتورهای ویروسی تا درمان بیماری های تک ژنی با تأثیرگذاری شگرفی همراه بوده اند. وکتورهای ویروسی نقطه ی قانونی اکثر این رویکردهای ژن درمانی محسوب می شوند که به محققان و متخصصان بالینی اجازه داده اند پلت فرم های دارویی قدرتمندی را توسعه دهند و چهره ی پزشکی مدرن را تغییر دهند. مطالعات علم سنجی و ارزیابی روند ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی نشان می دهد که آینده ی رویکردهای ژن درمانی مبتنی بر ویروس روشن و التیام بسیاری از بیماری های ژنتیکی انسانی با این فناوری ها در دسترس خواهد بود. اگرچه گروه های آکادمیک متعددی در حال فعالیت در این حوزه می باشند، اما هدف این فراخوان، حمایت از دانشمندان فعال در این حوزه به منظور حرکت به سمت تولید یک فراورده ی بیوسیمیلار ژن درمانی مبتنی بر پلت فرم های ویروسی است تا در مراحل بعد مقدمات تولید صنعتی اقتصادی فراورده یا فراورده های مشابه برای استفاده در بالین فراهم آید.

واژگان کلیدی:

Gene therapy, Adeno-associated virus, Lentivirus, Adenoviruse, Virus-based gene therapy products

بیان و تشریح پروژه:

با توجه به اهمیت این حوزه در جهان و لزوم توسعه ی دانش و فناوری مرتبط در کشور، هدف این پروژه حمایت از پژوهشگرانی است که توسعه یک محصول مشابه محصولات مجوزدار جهانی در حوزه ژن درمانی مبتنی بر پلت فرم ویروسی (ذکر شده در جدول زیر) را در راستای اولویت ها و نیازهای کشور هدف گذاری کرده باشند. بنابراین گروه تحقیقاتی می بایست در مرحله ی نخست فراورده ی درمانی را طراحی و در مقیاس آزمایشگاهی تولید کند. سپس تست های ارزیابی اثربخشی و ایمنی فراورده را در سطح پیش بالینی مطابق با دستورالعمل های سازمان غذا و دارو برای ثبت CTD با هدف اخذ ماژول IV تکمیل کنند و برای فراورده CTA ثبت نمایند. فاز مطالعاتی اولیه برای بررسی روش های مختلف تولید اقتصادی این ویروس و بهینه سازی فرایندهای بالادستی و پایین دستی و انتخاب بهترین فرایندها ضروری است.

❖ کمیته ی داوری از معیارهای زیر برای امتیازدهی به طرح های دریافتی استفاده خواهد کرد:

۱. بیماری و جهش ژنتیکی هدف درمان شیوع بالایی در کشور داشته باشد.
۲. به علت محدودیت های سیاسی یا اقتصادی دسترسی کشور به داروهای رایج بیماری هدف دشوار یا همراه با بار مالی بالایی باشد.
۳. اثربخشی درمان های هدف توسعه نسبت به درمان های رایج بسیار بیشتر یا همراه با عوارض جانبی کمتری باشد.
۴. تولید درمان های هدف توسعه با توجه به زیرساخت های موجود در کشور توجیه اقتصادی داشته باشد.
۵. تیم تحقیقاتی رزومه ی قوی کاملاً مرتبط با موضوع تحقیق داشته باشد.

۶. همچنین توصیه می شود تیم تحقیقاتی با استناد به الزامات جدید EMA (Guideline on Gene Therapy Medicinal Products, 2022) و الزامات Data Integrity، مستندسازی فرایند را طراحی کند. تاکید بر

فرایندهای بسته، یکبار مصرف و مقرون به صرفه، برای پذیرش در بازار و کاهش ریسک آلودگی توصیه می شود. بنابراین لازم است گروه تحقیقاتی موارد فوق را با دقت بررسی کرده و به تفصیل در پروپوزال تشریح نمایند. لازم به ذکر است که پروپوزال هایی که فاقد تشریح موارد فوق باشند در مرحله ی غربالگری رد خواهند شد. همچنین گروه هایی که برنامه ریزی و همکاران تجاری لازم برای تولید صنعتی و اقتصادی فراورده را داشته باشند و دارای نتایج اولیه در طرح خود باشند از اولویت بالاتری برخوردار خواهند بود.



۵. توسعه‌ی سویه‌ها و مدل‌های حیوانی مهندسی شده، با هدف استفاده به عنوان

میزبان تولید کننده‌ی فراورده‌های پیشرفته زیست‌فناوری پزشکی یا استفاده

به عنوان مدل در مطالعات پیش‌بالینی درمان‌های ATMP

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پیلوت، صنعتی، زیرساختی):
آزمایشگاهی، پیلوت، پیش‌بالینی

پیش شرط اولیه برای ارزیابی پیشنهاد:

۱. فراورده پیشنهادی در یکی از چهار دسته‌ی زیر باشد:
 - i. مدل‌های حیوانی مهندسی‌شده استاندارد مورد نیاز برای مطالعات پیش‌بالینی ATMP
 - ii. مدل‌های حیوانی ترانسژنیک برای توسعه‌ی زئوتراپلانت و تولید اندام زیستی
 - iii. میزبان‌های سلولی مهندسی‌شده برای تولید ویروس، سلول یا پروتئین نو ترکیب
 - iv. ابزارهای سلولی استاندارد برای آزمون‌های کنترل کیفیت، سنجش عملکرد و غربالگری در توسعه ATMP
 ۲. فراورده‌ی پیشنهادی باید به صورت عملیاتی در راستای نیاز کشور برای تسهیل توسعه محصولات ATMP جدید باشد. در این راستا ارائه‌ی گواهی تقاضا از شرکت‌های ایرانی مطلوب است.
 ۳. مجری باید برنامه مشخصی برای ذخیره سازی بلندمدت فراورده تولیدی داشته باشد و در این راستا دسترسی به زیرساخت‌های ضروری را پیش‌بینی کرده باشد.
- تبصره: در صورتیکه دانش فنی تولید یک فراورده قبلاً به دست آمده باشد، فراورده توسعه یافته یا در دسترس متقاضی باشد، ارائه پیشنهاد برای مشخصه یابی و ثبت فراورده مطابق با استانداردهای نهادهای نظارتی کشور یا نهادهای نظارتی معتبر بین‌المللی در بانک‌های ژنتیکی کشور با رعایت حقوق ذینفعان با هزینه‌ی متناسب در چهارچوب این RFP امکان پذیر است.
- ❖ ارائه مستندات مربوط به موارد فوق همراه با پیشنهاد برای ارزیابی اولیه ضروری است.

خروجی‌های پروژه:

۱. تولید نمونه محصول اولیه در ۴ دسته معرفی شده
۲. ارائه مشخصه یابی دقیق و تأیید کاربری فراورده برای تولید یا پیش‌برد فرایندهای رگولاتوری توسط آزمایشگاه امین (third party).
۳. گزارش جامع ارزیابی عملکرد فراورده شامل داده‌های مشخصه‌یابی، آزمون‌های کنترل کیفی، ارزیابی پایداری ژنتیکی، قابلیت تولید مجدد و.... مطابق با الزامات نهاد رگولاتور داخلی یا یک نهاد رگولاتور معتبر بین‌المللی.
۴. تولید فراورده تحت شرایط GMP
۵. معرفی فراورده به حداقل ۳ بانک زیستی مورد تأیید بنیاد علم ایران با رعایت حقوق ذینفعان

*Letter of intent

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

پزشکی باز ساختی و درمان های پیشرفته (ATMPs) دیگر صرفاً فناوری هایی نوظهور نیستند؛ بلکه ساختارهای رگولاتوری، زنجیره های تأمین، بانک های زیستی و واحدهای تولیدی را بر اساس خود شکل داده اند. برخلاف داروهای شیمی درمانی یا واکسن های کلاسیک، توسعه ATMP ها مبتنی بر ابزارهایی زنده، متنوع و پیچیده است؛ از سلول ها و وکتورهای ویروسی گرفته تا مدل های ارگانیسمی و سامانه های بیان کنترل شده. در این میان، «نهادهای ژنتیکی مهندسی شده» نقش شاکله ای ایفا می کنند؛ واحدهایی زیستی که اصلاح ژنتیکی یافته اند تا در مسیر توسعه و ارزیابی محصولات، یک نقش کاملاً تعریف شده و تکرارپذیر را ایفا نمایند.

با توجه به ماهیت حساس، هزینه بر و ریسک پذیر توسعه ATMP ها، وجود این نهادهای – به صورت پایدار، استاندارد، تکرار شونده و قابل ردیابی – زیر ساخت حیاتی برای عبور یک محصول از مراحل R&D به تولید صنعتی است. بدون بانک های مطمئن از این مدل ها و سلول ها، نه امکان سنجش دقیق ایمنی و اثربخشی فراهم است، نه می توان به روندهای مورد قبول رگولاتوری پاسخ داد.

امروزه، نهادهای تنظیم گر اصلی مانند FDA و EMA صراحتاً بر لزوم استفاده از منابع ژنتیکی ثابت، احراز شده و دارای **شجره مستند** در تمام مراحل توسعه ATMP تأکید می کنند، به گونه ای که بدون وجود مدل های معتبر و خطوط سلولی از پیش آماده شده، امکان حرکت در مسیر اخذ مجوز حتی برای پلتفرم های شناخته شده ای مانند CAR-T نیز وجود ندارد. بنابراین، برنامه ریزی برای تولید، شناسایی، اصلاح و نگهداری نهادهای ژنتیکی مهندسی شده یکی از مهم ترین زیر ساخت های راهبردی کشورها در توسعه محصولات مبتنی بر زیست فناوری پیشرفته است.

در این راستا تولید، مشخصه یابی و نگهداری استاندارد برای چهار دسته از نهادهای ژنتیکی مورد نیاز حوزه های پیشرو زیست فناوری پزشکی مورد حمایت قرار می گیرند. در هر دسته مثال هایی برای شفاف شدن طرح شده است که به معنی محدود کردن شمول RFP به این مثال ها نیست.

دسته اول: مدل های حیوانی مهندسی شده استاندارد در مسیر مطالعات پیش بالینی ATMP

مدل های حیوانی ژنتیکی یکی از کلیدی ترین ابزارهای فرایندی در توسعه داروهای پیشرفته به شمار می روند و امکان انجام مراحل حیاتی ارزیابی ایمنی، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، ایمونوژنیسیته، و دوزیابی محصولات سلولی و ژنی را فراهم می کنند.

به طور خاص، روند توسعه ATMP هایی مانند CAR-T، سل تراپی های تمایز یافته از iPSC، ژن درمانی های *Ex vivo* و ایمونوتراپی های پیشرفته، همگی نیازمند مدل هایی هستند که ویژگی های انسانی را شبیه سازی کرده باشند. بارزترین نمونه، موش های فاقد سیستم ایمنی (NSG, NOG, NOD/SCID) هستند که توان پذیرش سلول های انسانی را دارند و عملاً پلتفرم استاندارد برای ارزیابی *In vivo* انواع درمان های مبتنی بر سلول تلقی می شوند.

این مدل ها معمولاً از طریق مهندسی ژنتیکی پایدار (knockout گیرنده های اینترلوکینی، $\beta 2$ -microglobulin، یا Recombination Activating Genes) ایجاد شده اند و با ایجاد کلونی های دائمی و مستند، در مراکز مرجع مانند The Jackson Laboratory و Taconic Biosciences به صورت بین المللی عرضه می شوند. مزیت کلیدی این مدل ها، نه تنها

سازگاری ایمونولوژیک برای پذیرش سلول های انسانی، بلکه قابلیت استفاده چندباره، انتقال بین پروژه ها، و سازگاری کامل با مستندات GLP و رگولاتوری است.

علاوه بر مدل های ایمونولوژیک، مدل های اختصاصی برای بیماری های خاص مانند ALS، Duchenne Muscular Dystrophy، یا Retinitis Pigmentosa نیز توسعه یافته اند که مسیر توسعه ژن درمانی های با مجوزهای بالینی فعلی (نظیر Zolgensma و Luxturna را هموار کرده اند. تقریباً هیچ ATMP مبتنی بر ژن درمانی یا سلول درمانی نیست که بدون گذر از فاز ارزیابی در یکی از این مدل های ژنتیکی به مرحله بالینی رسیده باشد.

نکته کلیدی در رابطه با این مدل ها، امکان نگهداری، تکثیر و استفاده مجدد در بانک های ژنتیکی است. برخلاف حیوانات معمولی، این مدل ها تحت رژیم های پرورشی استاندارد و مستند نگهداری می شوند و امکان استناد به شجره ژنتیکی، پروتکل های نگهداری، داده های تاریخی، و شاخص های فنوتیپی مشخص از جمله الزامات رگولاتوری برای استفاده از آن ها در مسیر توسعه محصولات به شمار می رود.

بنابراین، توسعه و بومی سازی این نوع مدل های ژنتیکی در داخل کشور، به منظور پشتیبانی از زنجیره توسعه ATMP، نه تنها یک اولویت علمی بلکه یک نیاز راهبردی برای تسهیل مسیر اخذ مجوزهای دارویی و ارتقاء توان رقابتی در زیست فناوری پزشکی است.

دسته دوم: مدل های حیوانی ترانس ژنیک در زئوترانسپلانت و تولید اندام زیستی

در مسیر توسعه درمان های جایگزینی اندام و بافت، بویژه در حوزه های نیازمند پیوند، یکی از چالش های عمده، محدودیت منابع انسانی برای اهدا و خطرات ایمنی مرتبط با پیوند ناهمگن (Xenograft) است. راهبرد زئوترانسپلانت - پیوند اندام و بافت از گونه های حیوانی - راهحلی ساختاری برای پاسخ به این نیاز به شمار می آید. با این حال، موفقیت این راهکار بدون توسعه و استفاده از مدل های حیوانی ترانس ژنیک دقیق و پایدار غیرممکن است.

در حال حاضر خوک ترانس ژنیک اصلی ترین گونه حیوانی پذیرفته شده برای زئوترانسپلانت است، که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تحت عنوان GalSafe® pigs به رسمیت شناخته شده است. این حیوانات از طریق حذف ژن هایی نظیر GGTA1، CMAH، و β4GalNT2، فاقد آنتی ژن های آلفا-گال می باشند که علت اصلی رد فوری در پیوند بین گونه ای است. در عین حال، با افزودن ژن های انسانی مانند CD46، CD47، و Thrombomodulin، این مدل ها برای جلوگیری از فعال سازی مسیرهای ایمنی انسانی، اصلاح شده اند.

نکته کلیدی در ارزش این مدل ها، نقش ساختاری آن ها در زنجیره توسعه محصولات جایگزین اندام است. این حیوانات نه تنها به عنوان منبع تولید اندام های پیوندی، بلکه به عنوان مدل آزمایش عملکرد ایمنی و سازگاری زیستی سلول ها و مواد مهندسی شده مورد استفاده قرار می گیرند. به عنوان مثال، در ارزیابی ایمپلنت های بیولوژیکی مانند پانکراس مصنوعی، بیوپچ های عروقی، یا کبد مصنوعی مشتق از سلول های انسانی، مدل های خوک ترانس ژنیک میزبان های بی جایگزین هستند که در اغلب پرونده های مجوز بالینی نقش کلیدی ایفا کرده اند.

از منظر توسعه زیرساخت، یکی از مهم ترین ویژگی های این مدل ها، قابلیت پرورش، نگهداری بلندمدت و توارث ژنتیکی پایدار صفات ویرایش شده است. به همین دلیل، شرکت ها و مراکز بزرگی مانند Revivacor و eGenesis اقدام به ایجاد کلونی های خوک ترانس ژنیک مرجع کرده اند که می توانند به صورت پایدار و با تکرارپذیری ژنتیکی بالا، در تولید ارگان، ارزیابی محصولات یا پیوندهای تجربی مورد استفاده قرار گیرند.

نکته مهم دیگر، پذیرش ساختاری این مدل ها توسط نهادهای رگولاتوری است. سازمان FDA نه تنها تولید این حیوانات را در چارچوب New Animal Drug Application (NADA) تنظیم کرده، بلکه در مورد محصولات تولید شده از آن ها (مانند

پوست خوک ترانس ژنیک یا درپچه های قلبی) دستورالعمل های مشخص برای کیفیت، ایمنی و قابلیت ردیابی ژنتیکی منتشر کرده است. این اتفاق نشان می دهد که زیرساخت های حیوانی ترانس ژنیک، نه بخشی فرعی بلکه بنیادی از مسیر توسعه درمان های زیستی پیچیده به شمار می روند.

در نتیجه، سرمایه گذاری در توسعه و بومی سازی این مدل ها - با ویژگی هایی نظیر توارث ژنتیکی دقیق، قابلیت تولید انبوه کنترل شده و مستندسازی مطابق با الزامات کیفیت - یکی از پایه های راهبردی برای ورود به زنجیره جهانی تولید و ارزیابی محصولات بازساختی است. این سرمایه گذاری نه تنها موجب کاهش وابستگی خارجی به مدل های حیوانی روتین می شود، بلکه راه را برای توسعه سامانه های پیچیده تر مانند ارگان های رشد یافته انسانی در میزبان حیوانی نیز هموار می سازد.

دسته سوم: میزبان های سلولی مهندسی شده برای تولید ویروس، سلول یا پروتئین نو ترکیب

در زیست فناوری پزشکی، تولید صنعتی درمان های پیشرفته، چه داروی مبتنی بر ژن (lentivirus، rAAV) چه سلول درمانی (iPSC-derived cells، CAR-T) و چه پروتئین درمانی (mAb، فاکتورهای خونی)، وابسته به مجموعه ای از میزبان های سلولی پایدار، مهندسی شده و رگوله شده است. این میزبان ها، خود محصول درمانی نیستند، اما در نقش واحدهای تولیدی (biofactories)، ستون فقرات فرایند تولید را شکل می دهند و توسط رگولاتورها به عنوان مؤلفه های حیاتی در چارچوب CMC شناخته می شوند. میزبان های سلولی باید:

- I. ثبات ژنتیکی داشته باشند،
- II. توانایی تکثیر در مقیاس بالا را حفظ کنند،
- III. تحت شرایط GMP قابل کشت و بهره برداری باشند،
- IV. و مهم تر از همه، محصول تولیدی آن ها (پروتئین، ویروس، سلول مشتق) از نظر کیفیت، فعالیت و ایمنی قابل کنترل باشد.

الف) میزبان های سلولی برای تولید وکتورهای ویروسی

HEK293 و مشتقات آن (مانند HEK293T و HEK293SF) استاندارد طلایی تولید rAAV و Lentivirus برای ژن درمانی هستند. این سلول ها قابلیت ترانسفکشن بالا، رشد در محیط های بدون سرم، و تحمل شرایط تعلیق (suspension) را دارند. امروزه، اکثر وکتورهای مورد استفاده در CAR-T های تجاری، ژن درمانی های شبکه و بیماری های ژنتیکی نادر، در این سلول ها تولید می شوند.

PER.C6® نیز یک خط سلولی انسانی مشتق از شبکه جنینی با ژن های E1A/E1B وارد شده است که در ساخت واکسن های ویروسی (مانند Ad26 در واکسن Janssen COVID-19) و برخی AAV ها مورد استفاده صنعتی قرار گرفته و توسط Janssen و سایر شرکت های بیوفارما تجاری سازی شده است.

ب) میزبان های سلولی برای تولید سلول های نهایی درمانی

در درمان های مبتنی بر سلول، به ویژه در برنامه های allogeneic یا iPSC-derived therapies، سلول های بنیادی پرتوان (hESC، iPSC) یا سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به عنوان منابع اولیه (Master Cell Bank) استفاده می شوند. این سلول ها با ویرایش ژنتیکی پایدار (برای حذف آنتی ژن های ایمنی یا بیان ژن های عملکردی)، طی فرایند تمایز هدفمند به محصول نهایی تبدیل می شوند. برای مثال:

* در محصولات iPSC-derived RPE برای درمان AMD، لاین های hESC با ژنتیک ثابت و ثبت شده (مانند H9) منشأ محصول هستند.

* در ایمونوتراپی های آلونژیک مانند (AlloCAR-T، سلول های T یا NK) از منابع HLA-edited به صورت industrial-

grade توسعه یافته اند.

(ج) میزبان های سلولی برای تولید پروتئین های نو ترکیب دارویی

هر چند این بخش مستقیماً ATMP محسوب نمی شود، اما میزبان های سلولی آن مانند:

- I. CHO-K1, CHO-S, DG44 برای آنتی بادی های مونوکلونال و فاکتورهای انعقادی
- II. NS0 و Sp2/0 برای mAbs خاص و محصولات ایمونولوژیک
- III. BHK-21 و CAP برای واکسن های نو ترکیب و سایتوکاین ها

از مهم ترین منابع تولید صنعتی درمان های بیولوژیک هستند که در چارچوب های GMP جهانی، بانک سازی شده و به طور گسترده مورد استفاده اند.

تمام این خطوط، از نظر الزامات رگولاتوری، باید دارای Master Cell Bank و Working Cell Bank استاندارد، مستندات QC ژنتیکی، پروفایل گلیکوزیلاسیون و داده های ایمنی باشند. در نبود این زیر ساخت ها، امکان ثبت محصول یا حتی ورود به فاز بالینی وجود ندارد.

دسته چهارم: زیر ساخت های سلولی استاندارد برای آزمون های کنترل کیفیت، سنجش عملکرد و غربالگری در توسعه ATMP

در توسعه داروهای پیشرفته و زیست درمانی ها، آزمون های سنجشی، کنترلی و عملکردی، نقشی هم تراز با مراحل تولید دارند. برخلاف داروهای کلاسیک که با آزمون های شیمیایی یا فیزیکی ارزیابی می شوند، محصولات ATMP - نظیر ژن درمانی ها، ایمونوتراپی ها و سل تراپی ها - نیازمند زیر ساخت هایی زنده، پویا و قابل استاندارد سازی برای آزمون اثربخشی، ایمنی، خلوص و قابلیت تکرار عملکرد هستند. در این مسیر، لاین های سلولی مهندسی شده که به طور خاص برای آزمون های کیفی طراحی شده اند، یکی از ضروری ترین حلقه های زیر ساختی به شمار می روند.

نهادهای تنظیم گر مانند FDA و EMA تأکید دارند که هر ATMP باید با آزمون های بیولوژیکی قابل اعتبارسنجی^۵، قابل تکرار و مرتبط بالینی^۶ ارزیابی شود. این الزام عملاً نیاز به لاین های سلولی مهندسی شده را به عنوان ابزار آزمون، در متن فرایند توسعه دارو قرار می دهد.

برای مثال، در سنجش potency درمان های مبتنی بر CAR-T، استفاده از لاین های هدف انسانی (مثل Raji یا NALM-۶) به همراه سلول های گزارشگر مانند (Jurkat-NFκB-luciferase) رایج ترین راهکار تأیید عملکرد درون کشتگاهی (in vitro functional assay) است. این سلول ها، برخلاف مدل های اولیه، خود بخشی از محصول نیستند بلکه ابزارهایی استاندارد برای سنجش سازگار با الزامات GMP و GLP هستند.

افزون بر این، سلول های مهندسی شده گزارشگر برای مسیرهای سیگنالی خاص (مانند NFAT، STAT3، یا ISRE) در ارزیابی پاسخ های ایمنی، سمیت سلولی و فعال سازی غیرهدف به کار گرفته می شوند. برای مثال، در بررسی safety یا off-target activity وکتورهای ویروسی یا سلول های اصلاح شده، استفاده از خطوطی مانند THP-1، macrophage reporter lines یا iCell cardiomyocytes جهت ارزیابی سمیت در بافت های غیرهدف، در دستورالعمل های FDA توصیه شده اند.

همچنین، توسعه ارگانوئیدهای انسانی استاندارد شده، به ویژه در حوزه های کبد، روده و کلیه، به عنوان ابزارهای مکمل در ارزیابی

^۵ validatable

^۶ reproducible

^۷ clinically relevant

اثرات دارو بر بافت های طبیعی، به تدریج در مسیر پذیرش قرار گرفته اند. با آنکه هنوز به طور کامل در پروتکل های رگولاتوری جای نگرفته اند، اما در چندین پروژه تأییدیه ی بالینی (مانند مدل های Organ-Chip برای آزمون سمیت) از آن ها استفاده شده است.

اهمیت این سیستم های سنجشی در آن است که برخلاف مدل های حیوانی یا داده های *In silico* دارای ویژگی هایی چون در دسترس بودن، سازگاری با تست های سریالی و تطابق با الزامات استاندارد سازی هستند. به همین دلیل، بانک های سلولی معتبر مانند ATCC، ECACC و NIBSC به طور خاص خطوطی را برای استفاده در Potency Assay و Safety Evaluation در محصولات ژنی و سلولی توسعه داده اند.

از منظر توسعه زیر ساخت ملی، ایجاد مجموعه ای از این خطوط سلولی و گزارشگرهای قابل اطمینان و سازگار با شرایط تولید داخل (از نظر شرایط کشت، محیط های بدون سرم، و پروفایل رشد) یکی از اقدامات کلیدی برای کاهش وابستگی، تسریع توسعه محصول و ارتقای کیفیت مستندات فنی است.

اهمیت راهبردی برای توسعه زیر ساخت

بومی سازی میزبان های سلولی تولیدی - چه برای وکتور، چه برای سلول، چه برای پروتئین - نقش کلیدی در کاهش وابستگی، ارتقای توان تولید داخلی، و تسریع توسعه محصولات جدید دارد. در حال حاضر، اغلب کشورها از طریق بانک های ملی سلولی و کنسرسیوم های تولید کننده، اقدام به ایجاد نسخه های بومی شده، سازگار با منابع و قابل کنترل از این خطوط کرده اند. سرمایه گذاری در این بخش نه تنها منجر به تولید دانش بنیان محصولات ATMP می شود، بلکه پایداری اکوسیستم تولید و ثبت این محصولات را نیز تضمین می کند.

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

بررسی چشم انداز توسعه زیر ساخت های نهاده های ژنتیکی در حوزه ATMP و ایمونوتراپی در ایران، در تقاطع میان توانمندی های بالقوه دانشگاهی، ظرفیت های بالفعل آزمایشگاهی و نیازهای راهبردی ملی قرار دارد. برخلاف تصور رایج که گمان می برد چنین پروژه هایی صرفاً در زیست بوم های صنعتی پیشرفته قابلیت اجرا دارند، تجارب موفق داخلی در حوزه های تولید واکسن، سلول های بنیادی مزانشیمی و حتی دستکاری ژنتیکی در مدل های حیوانی، نشان می دهد که مسیر توسعه زیر ساختی در این حوزه، اگرچه پرچالش، اما به وضوح امکان پذیر است.

در حال حاضر، شبکه ای از آزمایشگاه های فعال در حوزه ژنومیکس، ویرایش ژنوم، تکثیر سلولی، و تولید حیوانات مدل در دانشگاه های علوم پزشکی، پژوهشگاه های دولتی و مراکز فناوری شکل گرفته است. برای مثال، مراکز نظیر پژوهشگاه رویان، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، و پژوهشگاه علوم تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دارای سابقه ی مستند در کشت، تمایز و اصلاح ژنتیکی انواع سلول های انسانی و حیوانی هستند؛ فعالیتهایی که از نگاه رگولاتوری، پیش نیازهای ورود به مسیر توسعه زیر ساخت ATMP تلقی می شوند.

از سوی دیگر، اگرچه در ایران برای توسعه ی پلتفرم های حیوانات تراریخته (knockout و transgenic) حمایت هایی به صورت پراکنده و غیر شبکه ای توسط مرکز ملی تحقیقات علوم پزشکی ایران، ستادهای توسعه ی معاونت علمی ریاست جمهوری و بنیاد ملی علم ایران صورت پذیرفته است، اما این حمایت ها منجر به خروجی هایی مانند تولید موش های NOD-SCID، مدل های حیوانی ALS و دیستروفی عضلانی در برخی مراکز شده اند که اثبات می کند فناوری در سطح پایه در دسترس است بطوریکه با حمایت هدفمند از این حوزه رفع نیازهای کشور را امکان پذیر می نماید.

در حوزه لاین ها و بانک های سلولی، زیر ساخت های موجود مانند بانک سلولی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک (IRCC)، انستیتو پاستور و مرکز ذخایر ژنتیکی ایران ظرفیت ذخیره سازی، شناسنامه سازی و انتشار سلول های انسانی و حیوانی را دارند. با این

حال، این بانک‌ها نیازمند بازطراحی مأموریت به سمت پذیرش و کنترل کیفی لاین‌های تولیدی مهندسی شده هستند – به‌ویژه در حوزه‌های کاربردی مانند تولید وکتور ویروسی، لاین‌های QC برای potency assay، یا لاین‌های بنیادی تمایز یافته. در کنار این‌ها، ظرفیت‌های صنعتی بالقوه نیز در کشور وجود دارد. موسساتی همانند پاستور، رازی، سیناژن، و شرکت‌های کوچک‌تر در حوزه سلول درمانی، تجربه‌ی صنعتی شدن در حوزه‌های زیستی را در کارنامه دارند، و در صورت تعریف پروژه‌هایی با ارزش افزوده مشخص و مسیر رگولاتوری روشن، قابلیت اتصال به دستاوردهای پژوهشی و ارتقاء آنها تا سطح GMP را دارا هستند.

در نتیجه، با تعریف صحیح پروژه، تضمین حمایت پایدار و ایجاد شبکه‌ای میان دانشگاه، صنعت و نهادهای رگولاتوری، می‌توان نه تنها زیرساخت‌های ژنتیکی مورد نیاز ATMP را در کشور تولید کرد، بلکه آن‌ها را به‌عنوان ذخیره‌های ملی برای نسل‌های آینده نگه‌داری و بهره‌برداری نمود.

واژگان کلیدی:

Master Cell Bank (MCB), Genetically Engineered Animal Models, Gene Editing (CRISPR/TALEN), Xenotransplantation, Potency Assay, Reporter Cell Line, Allogeneic Cell Therapy, rAAV Production Cell Line, Knockout/Knock-in Model, Traceability, Quality Control (QC) Systems, GMP-compliant Host Cell Line, Working Cell Bank (WCB), Preclinical Evaluation Model, Biomanufacturing Platform, Cell-based Analytical Tool, Regulatory-grade Cell Line

بیان و تشریح پروژه:

در مسیر توسعه درمان‌های پیشرفته زیست‌فناوری (ATMPs)، زیرساخت‌هایی که امکان ارزیابی، تولید و کنترل این درمان‌ها را فراهم می‌کنند، خود به یک اولویت راهبردی بدل شده‌اند. توسعه درمان‌های پیشرفته بدون دسترسی به مدل‌های زیستی استاندارد و تکرار شونده امکان‌پذیر نیست. به بیان دیگر، درمان پیشرفته نیازمند نهادهای ژنتیکی استاندارد است؛ نهادهای که در عین پویایی، باید از نظر ژنتیکی پایدار، قابل شناسایی، دارای مستندات کامل و در بانک‌های معتبر قابل نگهداری و بازیابی باشد. هدف این پروژه، توسعه‌ی چهار گروه اصلی از این نهادهای است؛ گروه‌هایی که در سراسر جهان ستون فقرات توسعه درمان‌های ATMP تلقی می‌شوند و بدون آن‌ها نه امکان ارزیابی پیش‌بالینی وجود دارد، نه دستیابی به پذیرش رگولاتوری و تولید صنعتی. این چهار دسته شامل: (۱) مدل‌های حیوانی مهندسی شده برای ارزیابی پیش‌بالینی، (۲) مدل‌های ترانس‌ژنیک برای زئوترانسپلانت یا تولید اندام، (۳) خطوط سلولی مهندسی شده برای آزمون‌های سنجشی و کنترل کیفی، و (۴) میزبان‌های سلولی صنعتی برای تولید ویروس، سلول یا پروتئین‌های نو ترکیب هستند.

هر پروژه، بسته به نوع نهاد، متشکل از مراحل کلیدی زیر خواهد بود:

۱. طراحی و مهندسی ژنتیک: استفاده از ابزارهای اصلاح ژنوم (CRISPR, TALEN, HDR) برای ایجاد صفات عملکردی هدفمند در سلول یا حیوان (نظیر حذف آنتی‌ژن‌های ایمونوژنیک، افزودن مارکرهای گزارشگر، یا بازسازی ژن‌های بیماری‌زا).
۲. غربالگری کلون‌ها یا نسل‌های مطلوب: با بهره‌گیری از روش‌های توالی‌یابی، PCR، آنالیز عملکردی، تست‌های ایمونوسیتوشیمی یا آزمون‌های عملکردی مبتنی بر مسیرهای سیگنالی، کلون‌های هدف انتخاب و پایدارسازی می‌شوند.

۳. توسعه بانک سلولی یا ژنوتیپی: نهاده های انتخاب شده وارد فاز بانک سازی می شوند (MCB/WCB یا بانک حیوانات ژنوتیپیک)، به گونه ای که قابلیت حفظ بلندمدت، بازتولید استاندارد و ارجاع مستند را داشته باشند.
۴. تست های کنترل کیفیت و انطباق رگولاتوری: آزمون هایی نظیر ثبات ژنومی، نبود آلودگی های بیولوژیک، اثربخشی عملکردی و آزمون های قابلیت پیگیری (traceability) انجام می گیرد تا نهاده به عنوان زیرساخت قابل استفاده در مسیر IND, CMC, MAA یا شناخته شود.
۵. مستندسازی و صدورسازی داخلی: برای هر نهاده، شناسنامه ژنتیکی، اسناد تولید، پروتکل های نگهداری و شرایط انتقال ایمن تهیه می شود و امکان دسترسی ملی به آن از طریق پلتفرم های مورد توافق فراهم می گردد.
- محدوده جغرافیایی پروژه محدود نیست و امکان اجرای بخشی از مراحل (مثلاً غربالگری حیوانی یا تست های مولکولی) در آزمایشگاه های همکار یا زیرمجموعه های صنعتی مورد تأیید وجود دارد. خروجی ها صرفاً شامل محصولات فیزیکی (سلول یا حیوان) نیستند، بلکه شامل بانک های بیولوژیک، دانش فنی انتقال پذیر و پروتکل های قابل بازتولید خواهند بود.
- هر یک از این نهاده ها باید با اصلاحات ژنتیکی پایدار، شناسنامه ژنتیکی مستند و امکان تکثیر و نگهداری در بانک های زیستی، به گونه ای توسعه یابند که توانایی مشارکت مؤثر در زنجیره توسعه محصول را داشته باشند. تمرکز این پروژه بر **خلق یا بومی سازی** نسخه هایی از این مدل ها و سلول ها است که نه تنها **از نظر فنی با نمونه های معتبر جهانی هم ارز باشند، بلکه قابلیت نگهداری بلندمدت، استفاده در پروژه های متعدد و ثبت به عنوان مرجع ملی را نیز دارا باشند.**
- درمان های مبتنی بر سلول و ژن، مسیر طولانی و پرهزینه ای تا اخذ مجوز دارند، وجود این زیرساخت ها به منزله کاهش ریسک، تسهیل ورود به فازهای بالینی، و فراهم سازی مبنای قابل دفاع برای نهادهای نظارتی خواهد بود. ایجاد این زیرساخت ها در کشور، نه صرفاً یک پروژه تحقیقاتی، بلکه اقدامی بنیادی برای تضمین آینده زیست فناوری پزشکی و استقلال فناورانه در حوزه های حیاتی سلامت است.
- موارد زیر در مرحله ارزیابی پیشنهاد به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد لذا تشریح این موارد در پیشنهاد ضروری است:
 - I. پروژه قبلاً شروع و دارای نتایج اولیه اثبات مفهوم باشد.
 - II. محققان برنامه ی جامعی برای تعیین هویت و ذخیره طولانی مدت نهاده ی زیستی مهندسی ژنتیک شده داشته باشند.
 - III. پروژه در پاسخ به اعلام نیاز شرکت های توسعه دهنده محصولات ATMP طراحی شده باشد. در این راستا ارائه ی گواهی تقاضا از شرکت های ایرانی مطلوب است.