

بسمه تعالی

مجموعه RFP های پژوهش های توسعه ای حوزه میکروبیوم در علوم پزشکی

فهرست

۱. مطالعه و ارزیابی مداخلات بالینی مبتنی بر میکروبیوم..... ۲
۲. توسعه خدمات توالی یابی نسل جدید (NGS) تخصصی در حوزه میکروبیوم..... ۸
۳. توسعه نمونه بومی سازی شده پروبیوتیک های مهندسی شده و نسل جدید..... ۱۳
۴. توسعه محصول یا درمان شخصی شده فاز تراپی..... ۱۹
۵. تولید نمونه بومی سازی داروی مشابه (SER-109) VOWSTTM جهت درمان عفونت راجعه کلوستریدیوئیدس دیفیسیل..... ۲۵

۱. مطالعه و ارزیابی مداخلات بالینی مبتنی بر میکروبیوم

مقیاس پروژه (امکان سنجی، توسعه ای آزمایشگاهی، تولید پایلوت و ارزیابی بالینی):
آزمایشگاهی، کارآزمایی های بالینی

شروط ورودی:

- ۱- تعریف یک مداخله بالینی مبتنی بر فرایند و مکانیسم مشخص به صورتی که مفهوم اثربخشی رویکرد مدنظر توسط مطالعات بالینی/پیش بالینی پیشین اثبات شده باشد.
- ۲- پروژه هایی که فاقد پشتوانه و منطق علمی باشند و صرفاً به صورت اکتشافی می خواهند «ببینند چه اتفاقی می افتد» پذیرفته نمی شوند. لذا ارائه مستندات کافی برای اثبات منطق علمی اثربخشی مداخله بالینی در پروپوزال ضروری است. این بخش پارامتر اصلی برای امتیازدهی به پروپوزال خواهد بود.
- ۳- در مواردی که یکی از ارکان مداخله بالینی تأییدیه سازمان غذا و دارو (مجوز استفاده بالینی) را ندارد لازم است تیم پژوهشی به زیرساخت اجرای مطالعه بالینی و زیرساخت تولید تحت GMP فرمولاسیون های احتمالی مورد استفاده در مداخله دسترسی داشته باشد.
- ۴- تیم پژوهشی برنامه مدونی برای گذار از مطالعه بالینی به یک خدمت بالینی داشته باشد و در برنامه ای ارائه شده به الزامات قانونی، تجاری سازی و امکان پذیری اقتصادی پرداخته باشد.

اولویت ها در پذیرش طرح

- ۱- پیشنهادهایی که بومی سازی محصولات یا مداخلات میکروبیومی تأیید شده توسط یک نهاد رگولاتور بین المللی معتبر را هدف گذاری کرده باشند و به زیرساخت لازم تولید دسترسی داشته باشند.
- ۲- طرح های تحقیقاتی در راستای موضوع RFP که قبلاً مورد تأیید شورای علمی دانشکده/ پژوهشکده قرار گرفته باشند.
- ۳- طرح های تحقیقاتی در راستای موضوع پروژه که قبلاً موفق به اخذ تأییدیه اخلاقی شده باشند.
- ۴- طرح های تحقیقاتی در راستای موضوع پروژه که قبلاً در سامانه IRCT ثبت شده باشند.
- ۵- پیشنهادهایی واجد شرکای اقتصادی و بالینی در اولویت هستند.
- ۶- پروژه هایی که با مشارکت توانمند پژوهشگران متخصص در حوزه بالینی و علوم پایه، طراحی و ارائه شوند در اولویت تصویب خواهند بود.

شرط عقد قرارداد و تأیید پرداخت پس تأیید طرح

✓ دریافت کد اخلاق برای مطالعه بالینی

خروجی های پروژه:

انتشار مقاله علمی حداقل Q2

به صورت خلاصه این RFP قصد دارد از پژوهش های بالینی با پتانسیل بالای ترجمه به بالین حمایت نماید و بخشی از متخصصین حوزه میکروبیوم در کشور را به سمت مداخله های بالینی کاربردی هدایت نماید. این RFP متفاوت از RFP های سوم تا پنجم، ثبت پرونده فنی دارویی نزد سازمان غذا و دارو را به عنوان خروجی اجباری تعیین نکرده و صرفاً با دریافت کد اخلاق، پژوهش قابل حمایت است؛ ولی از طرف دیگر رعایت استانداردها و رویه های مورد تأیید نهاد تنظیم گر ضروری است. در واقع این RFP به پژوهشگران کمک می کند با یک پژوهش بالینی کیفی و با تعداد مناسب در جامعه ایرانی، از کارایی یک مداخله بالینی اطمینان حاصل کرده تا بتوانند مسیر تجاری سازی را در ادامه دنبال کنند. حداکثر حمایت در این RFP سه میلیارد تومان است. در مرحله داوری حداکثر ۵ طرح برتر به صورت رقابتی مورد حمایت قرار خواهد گرفت.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

در یک دهه اخیر، حوزه میکروبیوم به طور آشکار از مرحله «توصیف همبستگی ها» به سمت «توسعه مداخلات بالینی» تغییر جهت داده است؛ این گذار ریشه در همگرایی شواهد مکانیزمی، پیشرفت های فناوریانه در آنالیزهای مولتی امیکس و نیز تکامل چارچوب های رگولاتوری دارد که امکان ثبت و عرضه محصولات مبتنی بر میکروارگانیسم ها را فراهم ساخته اند. تحلیل متون و نمونه های بین المللی نشان می دهد که امروز مطالعات صرفاً توصیفی دیگر برای تولید دانش پایه کافی نیستند و سرمایه گذاری و حمایت هدفمند باید به پروژه هایی معطوف شود که از روز اول مسیر CMC/GMP، ارزیابی ایمنی و طراحی کارآزمایی بالینی را به عنوان بخشی از برنامه خود در نظر گرفته اند.

بازار یکی از قوی ترین محرک های این گذار است. به عنوان مثال، گزارش Grand View Research اندازه بازار «microbiome therapeutics» را تا سال ۲۰۳۰ معادل ۱/۰۶۶ میلیارد دلار و نرخ رشد سالیانه این حوزه را ($CAGR \approx 35.3\%$) پیش بینی کرده است. گزارش Mordor Intelligence نیز اندازه بازار را ۰،۲۵ میلیارد دلار در ۲۰۲۵ اعلام کرده و رشد تا حدود ۱،۰۵ میلیارد دلار تا ۲۰۳۰ ($CAGR \approx 33-34\%$) را پیش بینی می کند. به وضوح نرخ رشد در حوزه درمان های مرتبط با میکروبیوم بزرگتر از نرخ رشد دیگر حوزه های میکروبیوم است. این در حالی است که کل حوزه میکروبیوم نیز با نرخ رشد سالیانه بالایی در حال گسترش است. این همگرایی ارقام، در کنار کاهش هزینه های تولیدی و افزایش سرمایه گذاری های شرکتی و VC (جریان سرمایه گذاری های اختصاصی بالینی و کسب و کارهای پلتفرمی)، نشانگر بلوغ تجاری مرحله ای حوزه و افزایش فرصت های تجاری برای محصولات بالینی مبتنی بر میکروبیوم است؛ لذا حمایت هدفمند در این نقطه می تواند منجر به خلق ارزش اقتصادی و فناوریانه قابل توجهی شود.

شواهد رگولاتوری و بالینی نیز این جهت گیری را تأیید می کنند. تصویب های اخیر و مجوزدهی های محدود، نمونه ای عملی

از امکان تبدیل فناوری میکروبیومی به محصول بالینی‌اند: در ایالات متحده، FDA تصویب اولین فرآورده خوراکی مبتنی بر پیوند میکروبیوتا (VOWST™, SER-109) را به عنوان یکی از پرچالش‌ترین محصولات درمانی از حیث رگولاتوری، اعلام کرد و شرکت‌هایی نظیر Seres و Ferring نمونه‌هایی از گذار موفق را نشان داده‌اند. این پیشرفت‌ها اثبات می‌کنند که با رعایت ملاحظات CMC، کنترل کیفی و شواهد بالینی مناسب، مسیر رگولاتوری باز و قابل پیمایش است.

در سطح ملی و منطقه‌ای، بسیاری از کشورها و کنسرسیوم‌ها در عمل این گذار را سیاست‌گذاری و سرمایه‌گذاری کرده‌اند؛ به‌عنوان نمونه، اسناد و برنامه‌های راهبردی نوآوری در بریتانیا یک «roadmap» پیش‌رقابتی را برای اولویت‌بندی پژوهش و توسعه میکروبیوم منتشر کرده‌اند، فرانسه با پروژه‌های ملی جمع‌آوری کوهورت‌های بزرگ (مانند «Le French Gut») سرمایه‌گذاری در داده‌های بومی و زیربنایی را در دستور گذاشته و کشورهای چون ژاپن و بلژیک شبکه‌ها یا پایگاه‌های ملی میکروبیوم را شکل داده‌اند؛ این اقدامات ملی نشان می‌دهند که بسیاری از بازیگران بین‌المللی از مرحله مطالعه توصیفی گذر کرده و به سمت ایجاد بانک داده/نمونه، ظرفیت تولید و توسعه محصولات بالینی حرکت کرده‌اند.

از منظر دانش بالینی و پژوهشی، مروری بر کارآزمایی‌های فعال و مقالات مروری نشان می‌دهد که شمار مطالعات مبتنی بر مداخلات بالینی (از جمله LBPs، کنسرسیوم‌های تعریف شده، و مداخلات ترکیبی با ایمونوتراپی‌ها) در حال افزایش است و زمینه‌های بالینی با احتمال ترجمه نزدیک‌تر (مثلاً CDI)، نقش میکروبیوم در پاسخ به مهارکننده‌های ایمنی، و درمان عفونت‌های مقاوم) به‌عنوان کانون‌های اولیه توسعه در نظر گرفته می‌شوند. در عین حال، مقالات مروری تخصصی بر ضرورت رعایت استانداردهای گزارش‌دهی، طراحی فرضیه‌محور و نیاز به نمونه‌گیری و آنالیز پیش‌تعیین‌شده برای اثبات مکانیزم تأکید دارند؛ این دستورکار علمی نشان می‌دهد که عصر «فقط توصیف» رو به پایان است و مطالعات مداخله‌ای متقن جایگزین می‌شوند.

جمع‌بندی راهبردی آن است که ترکیب سیگنال‌های بازار، نمونه‌های واقعی رگولاتوری و بالینی، سرمایه‌گذاری‌های ملی در بانک‌های داده و زیرساخت، و افزایش تعداد مطالعات مداخله‌ای، همه با هم یک پیام روشن صادر می‌کنند: زمان انتقال حمایت‌ها از مطالعات توصیفی به پروژه‌های hypothesis-driven و مداخله‌محور (که از ابتدا مسیر CMC/GMP، ایمنی و مستندسازی برای رگولاتوری را در برنامه دارند) فرا رسیده است. عدم عمل به این جهت‌گیری، هم فرصت بازار و فناوری را از بین می‌برد و هم احتمال تولید نتایج علمی پراکنده و کم‌ارزش را افزایش می‌دهد. بنابراین پروپوزال‌هایی در این فراخوان مورد حمایت قرار خواهند گرفت که شرط ورودی صریح بر طراحی مکانیزمی، اصول مد نظر رگولاتور، اخذ تأییدیه‌ی اخلاقی، تعهد به استانداردهای فنی و برنامه‌های مرحله‌بندی‌شده‌ی بالینی را مد نظر قرار دهند تا از این مرحله تحولی حداکثر نفع علمی، بالینی و اقتصادی حاصل گردد.

امکان‌پذیری و توسعه‌دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

کشور ما در دو دهه اخیر سرمایه‌گذاری قابل‌توجهی در زیست‌فناوری پزشکی به‌ویژه حوزه پروتئین‌های نوترکیب دارویی، پروبیوتیک، واکسن و پزشکی بازساختی داشته است که پایه توانمندی فنی و صنعتی قابل‌اتکایی را پدید آورده است. نهادها و کارخانه‌های شناخته‌شده‌ای مانند کارخانه‌های قدیمی تولید واکسن و سرم (Razi, Pasteur) و شبکه‌ای از شرکت‌های

دانش بنیان دارویی و زیست فناوریانه، نشان می دهند که دانش فنی تولید تحت شرایط GMP و فرایندهای کنترل کیفیت در کشور رسوب کرده است که می تواند به سرعت برای توسعه محصولات مبتنی بر میکروبیوم تطبیق یابد.

در سطح پژوهشی، دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی کشور، در سال های اخیر شمار فزاینده ای مقاله و مطالعه توصیفی میکروبیومی منتشر کرده اند و چندین مطالعه محلی در بیماری های مختلف (مانند NAFLD، اختلالات روان تنی، و مطالعه های مرتبط با FMT) انجام شده است که نشان دهنده شناسایی روندهای جهانی حوزه میکروبیوم توسط جامعه علمی تخصصی ایران و وجود ادبیات تخصصی غنی در دانشگاه است. این جریان پژوهشی داخل کشور گواه بر وجود توانمندی های متعدد از طراحی پژوهش، جمع آوری و آماده سازی استاندارد نمونه ها و نهایتاً تحلیل و آنالیز داده های متاژنومی است. با این وجود اکثر مطالعات در چارچوب مطالعات توصیفی و همبستگی محور باقی مانده اند و مداخله های بالینی در اقلیت هستند.

محدودیت منابع مالی عمومی و اولویت بندی بودجه نیز یک واقعیت عملی است. در وضعیتی که تأمین مالی مطالعات بزرگ توصیفی (کهورت های گسترده، NGS تکرار شونده، پایگاه های داده بومی) هزینه بر است، مدل غالب در برخی گروه های پژوهشی اتکاء بر همکاری های بین المللی برای انجام مطالعات توصیفی بوده است؛ هرچند این مسیر می تواند تولید مقالات و پیشرفت علمی را تسهیل کند، اما به درستی منجر به ترجمه فناوری و تولید محصولات بومی که برای نظام سلامت کشور مفید باشند، نمی شود. این واقعیت نیازمند یک بازنگری سیاستی است. به جای تخصیص منابع محدود به پروژه های توصیفی جدید، حمایت دولتی باید به گونه ای هدفمند بازطراحی شود که اطلاعات توصیفی موجود جهانی و داخلی را به صورت هم افزا و هدفمند برای طراحی مداخلات بالینی و در مسیر استفاده نهایی در بالین به کار گیرد.

بومی سازی مداخلات میکروبیومی که اثربخشی و ایمنی آن ها مستند شده باشد، امکان ملموس کردن نتایج علمی برای مردم و سیاست گذاران را فراهم می آورد و می تواند حمایت عمومی و سرمایه گذاری بیشتر را به دنبال داشته باشد. علاوه بر این، با توجه به توانمندی ها و زیرساخت های مناسب درمانی کشور، توسعه خدمات درمانی مبتنی بر میکروبیوم در قالب مراکز تخصصی یا خدمات بالینی استاندارد می تواند به تدریج ظرفیت های ارائه خدمات درمانی بین المللی (توریسم سلامت) را فراهم آورد. موفقیت در این مسیر البته مستلزم رعایت دقیق استانداردهای ایمنی، کیفیت و مستندسازی است.

در مجموع، وضعیت فعلی ایران در حوزه میکروبیوم را باید «مستعد رشد هدفمند» توصیف کرد. بنیان های علمی، صنعتی و تولیدی برای حرکت به سمت مداخلات میکروبیومی وجود دارد، اما برای تضمین اثرگذاری بالینی و رگولاتوری پذیری، لازم است که منابع حمایتی از تولید داده توصیفی صرف به سمت طراحی و توسعه محصول-محور مرحله بندی شده هدایت شوند. این تغییر مسیر نیازمند همراهی و همدلی حداکثری جامعه علمی حوزه میکروبیوم است تا کشور بتواند از ظرفیت پژوهشی و صنعتی موجود، خروجی های بالینی و اقتصادی ملموس استخراج نماید.

واژگان کلیدی:

Microbiome-based clinical intervention, Hypothesis-driven microbiome intervention, Mechanism-based clinical trial, Microbiome-immune system interaction, Microbiome as adjuvant therapy, Product-oriented microbiome development, Microbiome therapeutics for regional healthcare needs, Clinical translation of microbiome science, Live Biotherapeutic Products (LBP), Defined microbial consortia, Fecal Microbiota Transplantation (FMT), Postbiotics and microbiome-derived metabolites

بیان و تشریح پروژه:

هدف این RFP حمایت از پروژه‌هایی است که مسیر مشخصی را از تحلیل‌های توصیفی میکروبیوم به مداخلات بالینی ایمن، قابل تکرار و قابل تنظیم‌گری و پایش رگولاتوری طی می‌کنند. پروپوزال‌ها باید از ابتدا مسیر فنی، علمی و مقرراتی خود را گام‌به‌گام ترسیم کنند. متقاضی باید نشان دهد که هر مرحله پیشنهادی به‌طور مشخص چه پرسش علمی یا عملی را پاسخ می‌دهد، چه خروجی‌های قابل‌سنجشی تولید می‌کند و معیار تصمیم‌گیری (Go/No-Go) برای پیش‌روی به مرحله بعدی چیست. در این چارچوب، پروژه مطلوب نه صرفاً «یک مطالعه بالینی مستقل»، بلکه حداقل بخشی از زنجیره‌ای منسجم از انتخاب محصول (یا خدمات بالینی)، شواهد پیش‌بالینی مکانیزمی، توسعه فرایند تولید و کنترل کیفیت (CMC)، تولید پایلوت تحت شرایط مطابق GMP، و اجرای کارآزمایی بالینی مرحله‌بندی‌شده مطابق استانداردهای بین‌المللی است. بدیهی است که مستندسازی تعامل با نهادهای رگولاتوری و برنامه پایش ایمنی از بدو کار جزو لاینفک طرح محسوب

می‌شود.

در بخش «طراحی مداخله بالینی» متقاضی باید دلایل انتخاب مداخله مورد نظر را با استناد به شواهد پیش‌بالینی/بالینی و مکانیزمی بین‌المللی توضیح دهد و تطبیق آن با نیازهای اپیدمیولوژیک و ظرفیت‌های بومی کشور را نشان دهد. این شرح باید شامل تحلیل ریسک و مزیت‌های رقابتی (scientific, regulatory, manufacturability) باشد و در صورت اتکا به منابع خارجی، مسیر انتقال دانش و انطباق بومی (bridging) به‌روشنی تشریح گردد. انتخاب ناموجه یا کلی هدف، بدون مستندات مرجع و متناسب سازی برای جمعیت بومی قابل پذیرش نیست.

در حوزه توسعه فرایند و تضمین کیفیت، متقاضی باید برنامه کامل CMC را شرح دهد. تهیه و مستندسازی بانک‌های مادّی (MCB/WCB یا معادل)، روش‌های تولید، فرایندهای Upstream/Downstream، شاخص‌های آزادسازی محصول، آزمون‌های استریلیتی و اندوتوکسین، مطالعات پایداری و shelf-life، و نقشه انتقال فرایند به واحد تولید پایلوت تحت شرایط GMP ضروری است. چنانچه تولید داخلی میسر نیست، قراردادن LOA/قرارداد قطعی با شریک تولیدی معتبر که توان اجرای تولید پایلوت مطابق GMP را داشته باشد، ضروری است. این مدارک پایه لازم برای تدوین ماژول‌های CTD و پیش‌نیاز هرگونه CTA می‌باشد.

برنامه مطالعات بالینی باید مرحله‌بندی شده و مبتنی بر استانداردهای بین‌المللی تدوین شود: در فاز نخست تمرکز بر اثبات ایمنی و تعیین خصوصیات فارماکوکینتیک/فارماکودینامیک و بیومارکرهای مکانیزمی است، اندپوینت‌های بالینی و بیولوژیک باید پیش‌تعریف‌شده، معنادار و قابل اندازه‌گیری باشند و محاسبات نمونه‌گیری (power) و روش‌های آماری شفاف ارائه شوند. متقاضیان متعهد به رعایت ICH-GCP، ثبت پروتکل در سامانه‌های معتبر (نظیر IRCT) و ایجاد هسته مستقل DSMB برای پایش ایمنی هستند.

پیشنهاد می‌شود هر پروپوزال جدول زمانی و بسته محصولات تحویلی (deliverables) را به‌صورت مرحله‌ای ارائه دهد: نمونه‌هایی از خروجی‌های مورد انتظار در انتهای فاز اثبات مفهوم شامل گزارش ژنومی و نتایج کنترل کیفیت

سویه/کنسرسیون، پروتکل های استاندارد آزمایشگاهی و SOP های تولید، گزارش های پیش بالینی با داده های مکانیزی، مستندات CMC اولیه و گزارش ارزیابی ریسک؛ خروجی های فاز پایلوت باید شامل تولید حداقل یک تا چند سری پایلوت مطابق مشخصات توافقی، گزارش های آزاد سازی و stability، و پروتکل ثبت شده فاز I و نتایج ایمنی اولیه باشند. معیارهای Go/No-Go برای گذار میان مراحل باید کمی، شفاف و در پروپوزال پیش بینی شده باشند تا امکان قضاوت عینی داوران فراهم آید.

در نهایت، متقاضی باید برنامه ای برای شناسایی و مدیریت ریسک های مهم، از جمله انتقال احتمالی عوامل بیماری زا، ناکامی در فرایند تولید، عدم انطباق با استانداردهای QC، و محدودیت در جذب نمونه بالینی، ارائه دهد و نشان دهد چگونه با سازوکارهایی مثل غربالگری دقیق اهداکنندگان، تست های ژنومی پیشرفته، قراردادهای تضمین کیفیت تولید و برنامه پشتیبانی رگولاتوری این ریسک ها کاهش خواهند یافت. پروژه هایی که توانایی تلفیق راهکارهای فنی، طرح بالینی مستدل، و مسیر رگولاتوری روشن را از ابتدا نشان دهند، شانس بالاتری برای دریافت حمایت خواهند داشت؛ این رویه تضمین می کند که منابع محدود به پروژه هایی اختصاص یابد که نه تنها دانش جدید تولید می کنند، بلکه ظرفیت بومی برای تولید مداخلات بالینی با پتانسیل تأثیر بالینی و اقتصادی ملموس ایجاد می نمایند.

۲. توسعه خدمات توالی یابی نسل جدید (NGS) تخصصی در حوزه میکروبیوم

مقیاس پروژه (امکان سنجی، توسعه ای آزمایشگاهی، تولید پایلوت و ارزیابی بالینی):
آزمایشگاهی

شروط ورودی:

- ۱- دسترسی عملیاتی به پلتفرم های NGS معتبر
- ۲- سابقه اثبات شده از ارائه خدمات NGS (ترجیحا در حوزه میکروبیوم)
- ۳- ارائه معرفی نامه و وجود رابطه استعدادی بین استاد هیئت علمی (مجری اصلی) و همکاران طرح با یک شخصیت حقوقی ارائه دهنده خدمت (شرکت دانش بنیان، شرکت فناوری، یا مرکز خدمات تخصصی وابسته به دانشگاه/پژوهشگاه)

خروجی های پروژه: (جزئیات در بخش بیان و تشریح پروژه)

- ۱- دستیابی به خدمات توالی یابی نسل جدید پایدار و رقابت پذیر بومی
- ۲- کاهش زمان و هزینه دسترسی پژوهشگران به خدمات کیفی توالی یابی
- ۳- ارائه خدمات حمایتی به پژوهشگران و ارائه اطلاعات خدمات و بانک داده محلی توسعه یافته به بنیاد

هدف از این RFP حمایت از پژوهش های حوزه میکروبیوم از طریق حمایت از مراکز ارائه دهنده ای خدمات NGS است. مرکز متقاضی باید وضع موجود خود را از نظر کمی و کیفی خدمات متاژنومیکس حوزه میکروبیوم توصیف کرده و برنامه خود را برای ارتقای خدمات ارائه نماید. همچنین برنامه خود را برای گسترش پژوهش های میکروبیوم شرح نماید. برنامه های آموزشی و ترویجی و مشاوره ای در این حوزه و حتی برگزاری فراخوانهای پژوهشی برای ارائه خدمات ترجیحی به پژوهشگران نیز شامل حمایت این RFP هستند. در نهایت به صورت رقابتی برای هر پلتفرم NGS تنها یک مرکز خدماتی که بالاترین سطح خدمات را به صورت بالفعل دارا باشد و برنامه شفاف برای ادامه مسیر ارائه دهد مورد حمایت قرار میگیرد. مرکز متقاضی باید با اضافه کردن منابع داخلی خود و با جلب مشارکت و منابع پژوهشگران (مشتریان) حداقل ۵ برابر مبلغ حمایت، گردش مالی مرتبط با خدمات توالی یابی ارائه نماید.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

در سال های اخیر به کمک فناوری های توالی یابی نسل جدید (Next-Generation Sequencing) امکان کشف و تحلیل جامع جامعه های میکروبی، فراتر از محدودیت های روش های وابسته به کشت فراهم شده است و به صورت قابل توجهی فهم ما از پویایی های اکولوژیکی و عملکردهای بیولوژیکی میکروبیوم ارتقا یافته است. توالی یابی مبتنی بر ۱۶S به عنوان یک ابزار استاندارد برای پروفایل بندی تنوع باکتریایی و Shotgun Metagenomics برای استخراج همزمان داده های توزیعی و

عملکردی از نمونه های پیچیده، پایه های علمی بسیاری از پیشرفت های اخیر را شکل داده اند. چنین پیشرفت هایی پایه بسیاری از پژوهش های بالینی و کاربردی را فراهم آورده و نشان داده اند که درک بهتر میکروبیوم می تواند تأثیرات عمیقی بر توسعه درمان های شخصی سازی شده و تشخیص بیماری ها داشته باشد. جامعه های میکروبی در عملکرد سیستم ایمنی و سیستم عصبی، متابولیسم، و تنظیم فرایندهای زیستی در سطوح مختلف دخیل هستند، به گونه ای که اختلال در تعادل های میکروبیومی با طیف گسترده ای از بیماری های مزمن و پیچیده ارتباط دارد.

تحولات بازار جهانی نیز این روند علمی را پشتیبانی و تقویت می کند. بازار خدمات توالی یابی میکروبیوم در سال های اخیر رشد قابل توجهی را تجربه کرده است؛ ارزش جهانی این بازار در سال ۲۰۲۳ حدود ۱,۵ میلیارد دلار برآورد شده و تحلیل های معتبر پیش بینی می کنند که تا سال ۲۰۳۰ ارزش این بازار به بیش از ۳,۱ میلیارد دلار خواهد رسید که نمایانگر نرخ رشد سالانه (CAGR) ۱۰,۹٪ است. همچنین پیش بینی می شود بازار متاژنومیکس جهانی با نرخ رشد سالانه حدود ۱۵٪-۱۶٪ تا سال ۲۰۳۱ به ۶,۷ میلیارد دلار برسد، که بازتاب دهنده افزایش پذیرش فناوری های توالی یابی پیشرفته در پژوهش های میکروبیومی و کاربردهای مرتبط است.

این شواهد نشان می دهد که نه تنها تقاضای پژوهشی برای خدمات تخصصی میکروبیوم افزایش یافته است، بلکه ساختار بازار توالی یابی و تحلیل داده نیز به سمت مدل های خدماتی تخصصی با تمرکز بر کیفیت، کارایی و تحلیل های عملکردی پیشرفته حرکت می کند. رشد سرمایه گذاری های عمومی و خصوصی در توسعه فناوری های NGS، کاهش هزینه های توالی یابی و افزایش ظرفیت های بیوانفورماتیکی مؤید این واقعیت است که خدمات توالی یابی میکروبیوم نقش محوری در توسعه دانش میکروبیوم دارد و زمینه نوآوری های علمی و کاربردی را فراهم می آورد.

بر این اساس، حوزه میکروبیوم به عنوان یک محور کلیدی در پژوهش های زیستی و کاربردی در سطح جهانی تثبیت شده است و سرمایه گذاری هدفمند در توسعه زیرساخت های تخصصی خدمات NGS، به ویژه در قالب هاب های خدماتی پژوهشی، نه تنها ظرفیت علمی کشور را ارتقا می دهد، بلکه موجب تقویت مشارکت در شبکه های تحقیقاتی بین المللی خواهد شد.

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

در سال های اخیر، فناوری توالی یابی نسل جدید (NGS) به عنوان یکی از محورهای زیرساختی در پژوهش های زیست فناوری، پزشکی مولکولی و میکروبیوم شناخته شده است. این فناوری، با توان عملیاتی بسیار بالا، امکان تولید حجم عظیمی از داده های ژنتیکی را فراهم می کند و ابزار پایه برای مطالعات جامع میکروبیوم است.

در ایران نیز طی سال های اخیر ظرفیت های مهمی در زمینه توالی یابی NGS شکل گرفته اند. از جمله می توان به مراکز تخصصی توالی یابی ژنتیکی در دانشگاه ها و موسسات تحقیقاتی و ظرفیت ارائه خدمات NGS در آزمایشگاه های خصوصی ژنتیک پزشکی اشاره کرد. با این وجود در موضوع میکروبیوم، خدمات مستمر توالی یابی ۱۶۵/۱۸۵، توالی یابی متاژنومیک و مسیرهای پیشرفته مانند شاتگان هنوز به صورت یکپارچه در شبکه ای از مراکز خدماتی توسعه نیافته اند، اگرچه ابزارها و توان پایه برای انجام این وظایف در برخی آزمایشگاه ها وجود دارد.

با وجود زیرساخت های داخلی، بخش قابل توجهی از پروژه های NGS در ایران هنوز به برون سپاری به تأمین کنندگان خارجی

یا همکاری های بین المللی وابسته است. این وابستگی در چندین لایه اثرگذار است:

- ۱- هزینه و زمان بالای انجام پروژه ها: ارسال نمونه ها به سرویس های برون مرزی، هزینه های تحمیل شده به پژوهشگاه ها و واحدهای تحقیقاتی را افزایش می دهد و زمان اجرا و دریافت داده را طولانی تر می کند، که به ویژه در مطالعات میکروبیوم با حجم نمونه زیاد و نیاز به پاسخ سریع، مانع کارایی می شود.
 - ۲- چالش های قانونی و لجستیکی: انتقال نمونه های زیستی به خارج از کشور مستلزم رعایت مقررات حمل و نقل نمونه های زیستی و مجوزهای متعدد است که فرایندها را پیچیده تر می کند. این نکته به ویژه در پروژه های مرتبط با سلامت انسان حساس تر است.
 - ۳- رقابت نابرابر با بازار جهانی: در حالی که خدمات NGS در سطح بین المللی با فناوری های پیشرفته و زمان های پاسخ دهی کوتاه ارائه می شوند، مراکز داخلی غالباً منابع مالی و ظرفیت بهینه سازی فناوری های خود را ندارند، که منجر به عقب ماندگی نسبی در رقابت پذیری می شود.
 - ۴- این وابستگی نه تنها هزینه اقتصادی دارد، بلکه قابلیت بومی سازی مهارت های تخصصی بیوانفورماتیک و مدیریت داده های میکروبیومی را نیز تضعیف می کند.
- در مجموع، تحلیل وضعیت زیرساخت در ایران نشان می دهد که اگرچه کشور زیرساخت های پایه ای NGS را در مراکز منتخب دارد و نیروی انسانی تا حد مناسبی برای تحلیل داده آماده است، اما جهش به سطح ارائه خدمات میکروبیوم محور نیازمند برنامه ریزی هدفمند، حمایت از تقویت تخصص های داخلی، و توسعه هاب های خدماتی بومی است که بتوانند با استانداردهای جهانی رقابت کنند و وابستگی به خارج را به طور معناداری کاهش دهند
- این RFP با هدف تقویت ظرفیت ملی ارائه خدمات تخصصی توالی یابی نسل جدید (NGS) در حوزه مطالعات میکروبیوم و افزایش دسترسی پژوهشگران کشور به خدمات استاندارد، مقرون به صرفه و با کیفیت بالا طراحی شده است.

واژگان کلیدی:

Microbiome Research, Next-Generation Sequencing (NGS), ۱۶S shotgun metagenomics, Shotgun Metagenomics, Bioinformatics Pipelines, Metagenomic Data Analysis, Research Service Hub, Service-Based Funding Model, Research Infrastructure Development, Data Privacy and Confidentiality, Scientific Advisory Support, Pre-sequencing Consultation, Turnaround Time (TAT), Quality Assurance System, Standard Operating Procedures (SOPs), FAIR data

تشریح پروژه و الزامات پروپوزال دریافتی:

پروپوزال باید با یک خلاصه اجرایی آغاز شود که به صراحت مدل خدمت پیشنهادی را توصیف کند. مرکز متقاضی چه نوع خدمات NGS میکروبیومی را ارائه خواهد داد (مثلاً ۱۶S آمپلیکون، ITS/18S، شاتگان متاژنومیکس، RNA-Seq میکروبیوم یا ترکیبی)، چگونه قیمت حمایتی را برای پژوهشگران فراهم می کند (مدل واچر/سوبسیدی، بسته های تخفیفی برای پروژه های پژوهشی، تعرفه حجمی) و این حمایت، هزینه و زمان را چگونه و به چه میزان برای پژوهشگران کاهش می دهد؟ شرح مدل خدمت باید شامل مسیر سفارش تا تحویل (فرم سفارش، دریافت نمونه، استخراج و ساخت کتابخانه،

توالی یابی، پردازش بیوانفورماتیکی، مدیریت داده و انتقال نتایج) و نقطه های تصمیم (مثلاً پذیرش یا رد نمونه به دلیل کیفیت، نیاز به بازبینی نمونه) باشد به طوری که داور بتواند جریان ارزش برای پژوهشگر را از ابتدا تا انتها ردیابی کند. طرح کامل شامل تمام موارد زیر در اولویت است.

کیفیت خدمات شرط اساسی پذیرش است. پروپوزال باید به صورت دقیق و قابل سنجش تعهدهای فنی خود را نسبت به استانداردهای مشخص بیان کند. در بخش فنی لازم است پلتفرم های سخت افزاری (نام دستگاه ها و شماره سریال/نسخه نرم افزاری)، ظرفیت ماهیانه، میانگین و حداقل مقادیر شاخص های کیفیت که تضمین می کنید (از جمله درصد پایه های $Q30 \leq R1$ و $R2$ مطابق استانداردهای سازنده و حداقل $PF\%$ ، نرخ عبور QC برای نمونه ها) و شیوه اندازه گیری این شاخص ها را گزارش دهید. مقادیر مرجع و آستانه های کیفی باید مطابق بهترین شیوه های صنعتی و اسناد سازندگان ذکر و ارجاع داده شوند. پروپوزال باید نشان دهد که از SOP های مستندسازی شده برای هر گام (نمونه برداری، تثبیت نمونه، استخراج، ساخت کتابخانه، توالی یابی، QC و بیوانفورماتیک) استفاده می شود و نمونه های این SOP ها به عنوان پیوست ارائه شوند. به صورت مشخص کیت مورد استفاده و استراتژی متقاضی برای تکثیر نواحی V1 تا V9 چیست؟ ترجیحاً برنامه ای برای اجرای External Quality Assessment / Proficiency Testing جهت تضمین کیفیت خارجی ارائه شود. برای حفاظت و مدیریت داده ها متقاضی باید سیاست های حریم خصوصی و دسترسی (شامل انطباق با اصول FAIR و مقررات ملی حفاظت داده) و معماری فنی ذخیره سازی امن (رمزگذاری، نسخه ی پشتیبان، نگهداری محلی یا ابری معین) را توصیف نماید. الزام به ثبت متادیتا مطابق استاندارد MixS و امکان صدور خروجی های استاندارد (FASTQ / BAM / taxonomic) table / pathway table / metadata در قالب های متعارف) باید به روشنی اعلام گردد.

متقاضی باید سوابق و صلاحیت های خود را مستندسازی و ارائه نماید. فهرست پروژه های مشابه انجام شده با توضیح نقش دقیق متقاضی، رزومه های کلیدی اعضای تیم (مدیر فنی، مسئول کنترل کیفیت، سرپرست بیوانفورماتیک) با تأکید بر تجربه در پروژه های میکروبیوم یا NGS بالینی، نامه های مرجع از مشتریان پیشین یا قراردادهای انجام شده، و شواهدی از زیر ساخت عملیاتی مانند تصاویری از آزمایشگاه، گواهی های تعمیر و کالیبراسیون تجهیزات و مستندات LIMS این هدف را محقق می سازد. در این بخش متقاضی باید نشان دهد که سیستم مدیریتی ارائه خدمات (شامل دستورالعمل های پذیرش نمونه، پیگیری نمونه، مدیریت خطا و بازپرداخت/بازکاری) وجود دارد و نمونه هایی از گزارش های کیفیت دوره ای قابل بارگذاری در گزارش پروژه ارائه کند. متقاضیانی که گواهی های اعتباربخشی (برای مثال ISO 15189 یا ISO/IEC 17025 یا معادل های ملی) یا مسیر روشن برای حصول این اعتباربخشی را ارائه نمایند، در اولویت قرار خواهند گرفت.

برای اثبات شایستگی در مدیریت سرویس، پروپوزال باید نشان دهد چگونه کیفیت عملیاتی و توان پاسخگویی تضمین می شود. **لازم است متقاضی شاخص های کلیدی عملکرد (KPI) پیشنهادی را تعریف و مقدار هدف برای هر کدام را اعلام کند.** شاخص هایی از قبیل زمان پردازش سفارش (TAT) از لحظه دریافت نمونه تا ارائه fastq خام، درصد نتایجی که از فیلتر QC عبور می کنند، نحوه قیمت گذاری خدمات و میانگین هزینه هر نمونه پس از یارانه، درصد بازتولیدپذیری نتایج در آزمون های مرجع و نرخ خطا/رد نمونه ها. همچنین باید مکانیزم های کنترل مشتری-محور (سیستم شکایت و

اصلاح، سیاست بازتوزیع هزینه در صورت ناکافی بودن کیفیت) و قرارداد سطح خدمات (SLA) را به صورت بندبند پیش‌بینی و متن نمونه قرارداد ارائه نماید.

پروپوزال لازم است گانت اجرایی تفصیلی ارائه کند که نشان دهد از وضعیت فعلی به وضعیت هدف چگونه

خواهد رسید. قطعا گانت هر متقاضی وابسته به وضعیت ابتدایی مرکز ارائه دهنده خدمت و برنامه آتی آن مرکز است ولی به صورت کلی گانت می‌تواند شامل مواردی مانند: استانداردسازی نمونه‌گیری و مواد مصرفی، توسعه پایپ‌لاین‌های اجرایی و بیوانفورماتیکی، اعتباربخشی کیفیت، اجرای پایلوت خدماتی، ارتقای ظرفیت و مقیاس‌دهی باشد. برای هر مرحله منابع انسانی و مالی تخصیص یافته، خروجی‌های کمی و کیفی قابل سنجش (مثلاً تعداد نمونه‌های توالی‌یابی شده، تعداد SOPهای تأیید شده، نسخه‌بندی pipeline و ...) را مشخص کند.

اشراف فنی متقاضی به پایپ‌لاین‌های رایج NGS در حوزه میکروبیوم باید به وضوح قابل سنجش باشد. متقاضیان

موظف‌اند دلیل انتخاب هر پایپ‌لاین را با توجه به هدف پژوهشی، هزینه و زمان پردازش توضیح دهند و نشان دهند که انتخاب آن‌ها با نیازهای بازار ایران متناسب است. نمونه‌های ارجاع شده از pipelineهای شناخته شده و مراجع فنی مربوطه باید در متن آورده شود. پروپوزال باید پایپ‌لاین‌های مهم را فهرست کرده و بازار داخلی هر کدام را تحلیل نماید. این تحلیل باید شامل اندازه تقریبی تقاضای کنونی (تعداد پروژه‌های میکروبیوم قابل تخمین در دانشگاه‌ها، بیمارستان‌ها و شرکت‌های دارویی/غذایی)، موانع کنونی پژوهشگران در دسترسی به این خدمات و فرصت‌های پسینی (مثلاً خدمات آنالیز عملکردی جهت تحقیقات بالینی یا خدمات طراحی مطالعات و مشاوره پیش‌توالی) باشد. متقاضی باید نشان دهد چه تناسبی میان پایپ‌لاین‌های پیشنهادی و زیرساخت/تجربه‌ی خود وجود دارد.

چنانچه متقاضی قابلیت افزودن بازیگران دیگر به شبکه را دارد (مثلاً همکاری با بیوبانک‌ها، آزمایشگاه‌های بالینی، شرکت‌های بیوانفورماتیک یا مراکز آموزشی برای دوره‌های مهارتی)، باید قراردادها یا تفاهم‌نامه‌های پیشنهادی را ارائه کند. متن پروژه باید نشان دهد چگونه ورود این بازیگران منجر به افزایش توان سرویس‌دهی برای پژوهشگران می‌شود. از جمله مکانیزم‌های اشتراک‌گذاری ظرفیت (مثلاً پیکربندی رزرو ظرفیت در LIMS برای پروژه‌های کوچک پژوهشی)، تجمیع سفارشات برای کاهش هزینه هر نمونه و برنامه‌های آموزشی برای افزایش تقاضای کیفی و پایدار. پیشنهادهایی برای ایجاد یک پورتال سفارش‌گیری و داشبورد مشتری محور برای پیگیری سفارش، دانلود داده، و صدور گزارش‌های KPI نیز امتیاز محسوب خواهد شد.

درباره دسترسی پژوهشگران به داده‌ها باید برنامه‌ای مشخص شود که هم حقوق مالکیت فکری و محرمانگی مشتری را حفظ کند و هم امکان دسترسی علمی و اشتراک‌گذاری داده‌های غیرحساس در قالب استاندارد را میسر نماید. طراحی مسیری برای ایجاد پایگاه داده محلی از خدمات انجام شده و ایجاد ارزش افزوده مضاعف با رعایت حقوق مالکیت فکری مشتریان بسیار مطلوب است.

در قبال دریافت حمایت، متقاضی باید تعهدات روشن، قابل سنجش و قابل اجرا اعلام کند که ضمانت اجرای کیفی،

قیمت گذاری حمایتی و زمان پاسخ دهی را تأمین نماید. تعهدات حداقلی مورد انتظار شامل اعلام یک SLA^۲ با تعیین شاخص هایی است که در گذشته به آنها اشاره شد. متقاضی باید مکانیسم گزارش دهی ماهانه KPI های مشخص و پیشنهادی برای نحوه اعمال جریمه یا بازنگری در صورت عدم تحقق تعهدات ارائه نماید.

پروپوزال باید شامل بخش ها و پیوست های زیر باشد: نمونه SOP های فعلی، رزومه فنی تیم کلیدی، فهرست تجهیزات و ظرفیت هر کدام با مشخصات فنی، نمونه قرارداد SLA پیوسته های، نمونه گزارش QC، شواهد از پروژه های پیشین (گزارش خلاصه یا LOI از مشتریان)، برنامه گانت با خروجی های کمی و کیفی هر مرحله، برآورد تفصیلی هزینه-اثر بخشی و مدل قیمت گذاری پس از دریافت حمایتها. پیشنهاد می شود متقاضیان یک بخش جداگانه «ریسک ها و استراتژی های کاهش ریسک» ارائه کنند.

پروپوزال هایی که نشان دهند مدل خدمات آنها با استانداردهای بین المللی هماهنگ شده، دارای برنامه عملیاتی برای استاندارد سازی نمونه برداری و تثبیت (مثلاً استفاده از راهکارهای تثبیت نمونه مدفوع مطابق راهنمای تولید کنندگان تأیید شده)، مستندات عملیاتی بیوانفورماتیک قابل بازپخش (containerized pipelines)، برنامه اعتبار بخشی و شرکت در EQA، و مدل تجاری شفاف برای انتقال منافع مالی به پژوهشگران هستند، به عنوان متقاضیان برتر در نظر گرفته خواهند شد.

متقاضیان تشویق می شوند علاوه بر الزامات فوق، پیشنهاداتی برای فعالیتهای جانبی ارائه دهند که ارزش افزوده ملی ایجاد می کند؛ از جمله برنامه های آموزش ملی برای افزایش مهارت بیوانفورماتیک در دانشگاه ها، توسعه پنل های مرجع بومی برای شاخص های میکروبیوم مرتبط با سلامت جمعیت ایرانی، یا طراحی پروژه های مشترک با مراکز بالینی برای تولید داده های پیوسته و قابل استفاده در مطالعات بالینی. ارائه هر گونه نوآوری فنی-سازمانی که منجر به کاهش هزینه واقعی برای پژوهشگران و افزایش حجم مطالعات با کیفیت شود، امتیاز رقابتی خواهد داشت. متقاضی باید نشان دهد چگونه تمامی الزامات فوق را عملی خواهد نمود.

۳. توسعه نمونه بومی سازی شده پروبیوتیک های مهندسی شده و نسل جدید

مقیاس پروژه (امکان سنجی، توسعه ای آزمایشگاهی، تولید پایلوت و ارزیابی بالینی):
آزمایشگاهی، ارزیابی پیش بالینی

شروط ورودی:

دسترسی به زیرساخت تولید تحت GMP و تجربه قبلی در این حوزه

^۲Service Level Agreement

خروجی های پروژه:

- ۱- ارائه مستندات ژنومیک، پایداری و اثربخشی محصول.
- ۲- تولید نمونه اولیه محصول مطابق الزامات GMP و قابل استفاده در فاز اول کارآزمایی بالینی.
- ۳- دریافت گواهی محصول دانش بنیان برای نمونه محصول توسعه یافته (برای پروبیوتیک های مهندسی شده)
- ۴- موافقت مازول III از CTD سازمان غذا و دارو برای پروبیوتیک های نسل جدید (برای پروبیوتیک های نسل جدید)
- تبصره: در صورتی که فرآورده بتواند تحت عنوان مکمل توسط سازمان غذا و دارو مجوز دریافت کند، مجری متعهد به دریافت مجوز نهایی استفاده از فرآورده است.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

تحول در درک ما از میکروبیوتای انسانی در دهه گذشته، مسیر توسعه داروهای مبتنی بر میکروارگانیسم ها را از رویکردهای سنتی به سمت محصولات علمی تر، هدفمندتر و مبتنی بر مکانیسم های روشن سوق داده است. در این میان، پروبیوتیک های نسل بعدی (Next-Generation Probiotics) و پروبیوتیک های مهندسی شده، به عنوان یک شاخه نوظهور اما مستحکم، توانسته اند جایگاهی ویژه در استراتژی های درمان بیماری های مزمن، متابولیک و التهابی پیدا کنند.

پروبیوتیک های کلاسیک، همچون گونه های *Lactobacillus* و *Bifidobacterium*، سال هاست که در بازار مکمل های غذایی و سلامت گوارش حضور دارند. اما اثرات آنها اغلب عمومی، با دامنه اثربخشی محدود، و بدون شواهد بالینی کافی برای بیماری های پیچیده بوده است. در مقابل، پروبیوتیک های نسل بعدی از میکروارگانیسم هایی با نقش فیزیولوژیک مشخص و مکانیسم های شناخته شده ساخته شده اند که به وضوح در تعادل متابولیک، تنظیم ایمنی و حفظ تمامیت اپیتلیال مؤثر هستند. گونه هایی چون *Akkermansia muciniphila*، *Faecalibacterium prausnitzii* و *Christensenella minuta* به دلیل نقش اثبات شده شان در کنترل التهاب، مقاومت به انسولین و چاقی، به سرعت از کاندیداهای آزمایشگاهی به محصولات بالینی در حال توسعه تبدیل شده اند.

به موازات این پیشرفت ها، فناوری های مهندسی ژنتیک، پروبیوتیک ها را از محدوده گونه های طبیعی به ابزارهایی با قابلیت های طراحی شده سوق داده است. پروبیوتیک های مهندسی شده قادرند ژن های درمانی، آنزیم های تجزیه کننده متابولیت های مضر، یا مولکول های ایمونومدولاتور را در محیط میزبان آزاد کنند و مسیرهای بیماری را به طور مستقیم تغییر دهند. برای مثال، *E. coli* مهندسی شده برای متابولیسم فنیل آلانین در بیماران مبتلا به PKU (SYNB1618) فاز اول کارآزمایی بالینی را با موفقیت گذراند. همچنین *Salmonella typhimurium* مهندسی شده برای تحویل مولکول های ایمنی در سرطان در فاز ۱ FDA بررسی می شود.

محصولات در حال توسعه نظیر *Akkermansia muciniphila* در اروپا و *Faecalibacterium* در مراحل اولیه، نشان می دهند

که چشم انداز NGP ها به سرعت در حال رشد است. برآوردهای اخیر ارزش بازار این حوزه را تا سال ۲۰۳۰ بیش از ۵ میلیارد دلار با نرخ رشد بیش از ۱۱ درصد پیش بینی کرده اند.

مزیت رقابتی پروبیوتیک های نسل بعدی و مهندسی شده نه تنها در اثربخشی و ایمنی بالاتر آن ها، بلکه در قابلیت طراحی، استاندارد سازی، و انطباق با نیازهای جمعیت های بومی است. برخلاف درمان های بیولوژیک پیچیده یا اکتشاف داروهای شیمیایی، این حوزه به دلیل بهره برداری از میکروارگانیسم های شناخته شده با مکانیسم های طبیعی، از ریسک پایین تری در توسعه برخوردار است و مسیر رگولاتوری مشخص تری دارد (FDA Guidance on Live Biotherapeutic Products, 2۰۲۲). علاوه بر این، ظهور بانک های ژنومی، مدل های حیوانی دقیق و ابزارهای مهندسی ژنتیک، امکان بهینه سازی و بومی سازی این محصولات را حتی در کشورهایی با زیرساخت متوسط نیز فراهم کرده است.

از منظر استراتژیک، سرمایه گذاری در بومی سازی یکی از محصولات موفق نسل بعدی یا مهندسی شده، می تواند همزمان چند هدف را محقق کند: پاسخ به یک نیاز بالینی واقعی و پرتقاضا (مانند بیماری های متابولیک و التهاب مزمن)، ارتقای دانش فنی و انتقال فناوری، و کسب جایگاه رقابتی در بازاری که هنوز در مراحل اولیه بلوغ قرار دارد. تجربه های موفق کشورهای پیشرو مانند آمریکا، فرانسه و بلژیک، و حتی ورود ژاپن و کره جنوبی به بازار با محصولات سنتی بهبود یافته، نشان می دهد که فاصله میان ظرفیت موجود و تولید یک محصول تجاری در این حوزه کوتاه تر از حوزه های دارویی پیچیده تر است.

در مجموع، ورود به حوزه پروبیوتیک های نسل بعدی و مهندسی شده، با انتخاب آگاهانه یک محصول مرجع معتبر و تطبیق با استانداردهای ملی، نه تنها از نظر علمی و فنی ممکن و مقرون به صرفه است، بلکه با روندهای جهانی همسو و با آینده ای روشن همراه است. پژوهشگران و صنایع کشور می توانند با بهره گیری از الگوهای موجود و ظرفیت های بومی، سهمی شایسته در این بازار در حال شکل گیری داشته باشند.

برخی از فراورده های این حوزه در دنیا:

کشور / وضعیت رگولاتوری	شرکت تولیدکننده	اندیکاسیون هدف	گونه / فناوری	عنوان محصول
به عنوان مکمل توسط FDA تأیید شده است و نه دارو	Pendulum Therapeutics آمریکا	سلامت متابولیک، کنترل گلوکز، دیابت نوع ۲	<i>Akkermansia muciniphila</i> زنده	Pendulum <i>Akkermansia</i> probiotic
تأیید شده EU novel food (Pasteurized AM)	The Akkermansia Company بلژیک	چاقی، متابولیک، مقاومت به انسولین	پاستوریزه شده <i>A. muciniphila</i>	Pasteurized <i>Akkermansia</i> AM

Clostridium butyricum MIYAIRI	<i>C. butyricum</i>	اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک	Miyarisan ژاپن، موجود در کره، چین	ثبت OTC ژاپن تأیید اتحادیه اروپا EU novel food
SYNB1618	<i>E. coli Nissle</i> مهندسی شده	فنیل کتونوری	Synlogic (USA)	فاز ۲ (FDA)
SYNB1891	<i>Salmonella typhimurium</i> مهندسی شده	ایمونوتراپی سرطان	Synlogic (USA)	فاز ۱ (FDA)
SER-155	کنسرسیون چندگونه ای <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> و ...	پیشگیری از عفونت های پس از پیوند سلول های بنیادی	Seres Therapeutics	آمریکا / فاز ۱ b (NCT04760132) نتایج بالینی مثبت
LB-PCK-۰۱۲	سویه های مهندسی شده <i>Lactobacillus + Bifidobacterium</i> بیان آنزیم اوگزالات دکربوکسیلاز	کاهش سنگ های کلیوی در هیپراوگزالوری اولیه	Locus Biosciences	آمریکا / فاز ۱/۲ (NCT04194619)
SYNB1934	سویه بهینه شده <i>E. coli Nissle</i> فعالیت بالای فنیل آلانین آمونیالیز	درمان PKU کاهش فنیل آلانین خون	Synlogic	آمریکا / فاز ۲
VE303	کنسرسیون ۸ سویه ای <i>Clostridium</i> بازسازی اکولوژیک میکروبیوم	پیشگیری از عود عفونت <i>Clostridium difficile</i>	Vedanta Biosciences	آمریکا / فاز ۳ (NCT04492501)

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

زیرساخت های علمی، فناوریانه و صنعتی موجود در کشور، امکان ورود به عرصه توسعه و بومی سازی پروبیوتیک های نسل بعدی و مهندسی شده را به عنوان یکی از شاخه های پیشرو زیست فناوری فراهم کرده است. تجربه موفق ایران در تولید واکسن های نو ترکیب، فرآورده های بیولوژیک پیچیده، پروبیوتیک های کلاسیک و مکمل های میکروبی طی دو دهه اخیر، شواهدی روشن از توانایی کشور در این حوزه به دست می دهد.

در حوزه علمی و پژوهشی، دانشگاه ها و پژوهشکده های معتبر کشور، به ویژه در رشته های میکروبیولوژی، ژنتیک، دارو سازی و زیست فناوری، نیروی انسانی آموزش دیده و توانمندی تربیت کرده اند. شبکه ای از آزمایشگاه های مجهز با

قابلیت انجام آنالیزهای میکروبی، ژنومیک، متابولومیک و آزمون های ایمنی، در کشور فعال است. این ظرفیت، که پیش تر در توسعه پروبیوتیک های کلاسیک و فرآورده های بیولوژیک به کار گرفته شده، می تواند با ارتقاء مهارت ها و به روزرسانی تجهیزات، در خدمت پروژه های نسل بعدی قرار گیرد.

از منظر صنعتی، چندین شرکت دانش بنیان و کارخانه داروسازی بزرگ، خطوط تولید تحت شرایط GMP برای محصولات میکروبی و بیولوژیک دارند. این زیرساخت ها اگرچه تاکنون بیشتر به تولید فرآورده های مرسوم اختصاص یافته، اما از نظر فنی و با اصلاحات هدفمند، قابلیت انطباق با الزامات تولید پروبیوتیک های نسل بعدی و مهندسی شده را دارند. علاوه بر این، برخی شرکت ها در کشور تجربه تولید محصولات پروبیوتیکی OTC مانند *Lactobacillus* و *Bifidobacterium* دارند که می تواند به عنوان سکوی پرش برای ورود به بازار NGPs عمل کند.

یک مزیت مهم دیگر، وجود جمعیت متنوع و روند رو به رشد بیماری های غیرواگیر و بار بیماری های متابولیک، التهابی و گوارشی در کشور است که تقاضا و توجیه اقتصادی کافی برای چنین محصولاتی فراهم می کند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که نرخ بالای چاقی، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و بیماری های التهابی روده در کشور، بازار هدف مناسبی را ایجاد می کند و پژوهشگران می توانند با تطبیق محصولات مرجع با نیازهای محلی، اثربخشی بالاتری به دست آورند.

البته باید اذعان کرد که چالش هایی نیز در مسیر وجود دارد. هنوز برر سی متاژنومیکس میکروبیوم جمعیت ایرانی انجام نگرفته و بانک های جامع از میکروارگانیسم های نسل بعدی، دیتابیس های ژنومی بومی و استانداردهای ملی مشخص برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی این دسته از محصولات تدوین نشده اند. همچنین در زمینه مهندسی شده، تجربه عملی کشور در مقایسه با تولید پروبیوتیک های طبیعی کمتر است و نیاز به آموزش تخصصی و انتقال فناوری احساس می شود. در این مسیر، دستیابی به بانک میکروبیوم بومی ایران جایگاه راهبردی دارد. با این حال، این چالش ها با طراحی پروژه های مرحله بندی شده، تربیت نیروی انسانی، همکاری های بین المللی و به روزرسانی خطوط تولید، قابل حل و مدیریت است.

در مجموع، ایران با اتکا به منابع انسانی متخصص، زیرساخت های صنعتی و پژوهشی موجود، تجربه در تولید فرآورده های بیولوژیک و وجود یک بازار بالقوه قابل توجه، ظرفیت کافی برای بومی سازی یکی از محصولات موفق نسل بعدی یا مهندسی شده جهان را دارد. سرمایه گذاری در این مسیر، هم با نیازهای سلامت کشور همسو است و هم یک موقعیت راهبردی برای تثبیت جایگاه ایران در بازار رو به رشد زیست فناوری فراهم می کند.

واژگان کلیدی:

Next-Generation Probiotics (NGPs), Engineered probiotics, Live Biotherapeutic Products (LBPs), Gut microbiome modulation, Immune modulation, Microbial consortia, CRISPR-based probiotics, Safety profiling, Colonization resistance, Gastrointestinal survivability

بیان و تشریح پروژه:

این پروژه به گونه ای طراحی شده است که با بهره گیری از داده های علمی و بالینی موجود درباره محصولات موفق جهانی در حوزه پروبیوتیک های نسل بعدی و مهندسی شده، یک نمونه بومی سازی شده و انطباق یافته با شرایط اپیدمیولوژیک و زیرساختی کشور تولید شود. این فرایند در چند مرحله علمی، عملی و رگولاتوری دقیق، به انجام می رسد.

نخستین گام، **انتخاب آگاهانه و مستند محصول مرجع** است. پژوهشگر باید با مرور داده های منتشر شده از منابع معتبر مانند (FDA, EMA, ClinicalTrials.gov، ...) و مستندسازی کامل، یک محصول موفق یا در مراحل پایانی بالینی را به عنوان الگو معرفی کند. این انتخاب باید با دلایل علمی، بازار محور و سازگار با نیازهای بالینی کشور توجیه شود. برای مثال، گونه هایی مانند *Akkermansia muciniphila* برای اختلالات متابولیک، *Faecalibacterium prausnitzii* برای بیماری های التهابی روده، یا *E. coli* مهندسی شده برای PKU می توانند از گزینه های پژوهشگر باشند.

پس از انتخاب محصول مرجع، پژوهشگر موظف است با جمع آوری داده های ژنومی، متابولومیک و بالینی موجود، و نمونه های میکروبی از جمعیت هدف در ایران، **مطابقت پروفایل میکروبیوتا و سویه های منتخب با جمعیت بومی** را ارزیابی کند. این کار به شناسایی نیازهای احتمالی برای تنظیم دامنه میزبانی و اصلاح ترکیب کنسرسیوم کمک می کند. در این مرحله، استفاده از بانک های میکروبی بومی یا نمونه گیری از بیماران محلی برای غربالگری ضروری است.

در گام بعد، پژوهشگر باید **جداسازی، خالص سازی و در صورت لزوم مهندسی ژنتیکی گونه ها** را انجام دهد. این شامل تعیین هویت دقیق گونه های منتخب، بررسی وجود یا فقدان ژن های ناخواسته (مثل ژن های مقاومت یا توکسین) با روش های ژنومیک، و طراحی سازوکار مهندسی شده (در صورت انتخاب گونه مهندسی) با رعایت دستورالعمل های ایمنی است. برای محصولات مهندسی شده، ژن های هدف و مسیرهای بیوسنتزی باید با شواهد علمی و داده های مرجع ارائه شوند و در گونه ای امن و رگولاتوری پذیر بارگذاری گردند. تشریح دقیق نحوه تضمین پایداری ژنتیکی سویه ها و روشهای تضمین عدم انتقال ژن مقاومت یا توکسینزایی در تمام چرخه تولید ضروری است.

گام کلیدی بعدی، **توسعه فرمولاسیون** است. بسته به محصول مرجع، فرمولاسیون می تواند به صورت کپسول خوراکی، پودر، ساشه یا محلول باشد. پژوهشگر باید شرایط بهینه برای پایداری میکروبی، بقا در شرایط معده و روده، و shelf-life مناسب را مطابق با داده های مرجع و استانداردهای ملی/بین المللی تعیین کند. داده های *in vitro* روی تحمل اسید، نمک های صفراوی، و تست های سازگاری محیطی در این مرحله انجام می شود.

با دستیابی به یک نمونه آزمایشگاهی باکیفیت، پژوهشگر موظف است **آزمون های ایمنی و اثربخشی اولیه** را طراحی و اجرا کند. این شامل آزمون های *in vitro* روی سلول های انسانی، آزمون های *in vivo* در مدل های حیوانی، و سنجش پارامترهای کلیدی بالینی در مقیاس پیش بالینی است. در این مرحله، مستندسازی نتایج مطابق با الزامات CTD برای ارائه به نهادهای رگولاتوری انجام می شود.

گام بعد، **تولید نمونه در مقیاس پیلوت** است. تولید پیلوت باید تحت شرایط GMP و با الزامات دقیق بهداشتی، کنترل کیفیت و مستندسازی کامل صورت گیرد. این مرحله، علاوه بر تولید حجم کافی برای فاز اول بالینی، اعتبارسنجی فرایند و تضمین تکرارپذیری تولید را هدف قرار می دهد.

در نهایت، پژوهشگر باید **پروتکل کارآزمایی بالینی فاز اول** را تهیه و برای ارائه به سازمان غذا و دارو آماده کند. این پروتکل باید مطابق با دستورالعمل های GCP (Good Clinical Practice) تدوین شده باشد و شامل همه جزئیات طراحی مطالعه، معیارهای ورود و خروج، شاخص های ایمنی و اثربخشی اولیه باشد.

در طول تمامی مراحل، مستندسازی دقیق داده ها، رعایت اصول ایمنی زیستی، انطباق با رگولاتوری، و ارائه گزارش های مرحله ای الزامی است. پژوهش باید به گونه ای طراحی شود که در نهایت منجر به تولید یک نمونه بومی سازی شده، علمی و صنعتی، آماده برای ورود به کارآزمایی بالینی شود.

این پروژه نیازمند همکاری بین رشته ای متخصصان میکروبی شناسی، ژنتیک، داروسازی، بیوتکنولوژی، کنترل کیفیت و متخصصین بالینی است، و می تواند در صورت موفقیت، به عنوان الگویی برای توسعه محصولات مشابه در سایر حوزه های میکروبیوتا عمل کند.

مراحل معیارهای ارزیابی پروپوزال:

در این فراخوان پذیرش پیشنهادها به صورت **رقابتی** خواهد بود. اولویت حمایت به ترتیب با پیشنهادهایی خواهد بود که توسعه ای فرآورده ای تأیید شده یا در حال ارزیابی در فازهای انتهایی کارآزمایی بالینی (نمونه های موجود در دنیا) را هدف گذاری کرده باشند. پژوهشگرانی که قبلاً مراحل اولیه توسعه ای این محصول و یا محصول مشابهی را با موفقیت انجام داده اند در اولویت خواهند بود. همچنین دسترسی گروه پژوهشی به بیوبانک میکروبیوم بومی کشور، زیرساخت های آزمایشگاهی و تولید پیلوت محصول و همچنین ارتباط با شرکت های تولید کننده محصولات پروبیوتیک در کشور به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد. لذا تشریح موارد فوق در پروپوزال ضروری است.

۴. توسعه محصول یا درمان شخصی شده ی فاز تراپی

مقیاس پروژه (امکان سنجی، توسعه ای آزمایشگاهی، تولید پیلوت و ارزیابی بالینی):

آزمایشگاهی، ارزیابی بالینی

خروجی های پروژه:

برای این RFP دو نوع تعریف مسئله متفاوت و دو حالت مختلف خروجی متصور است:

الف: هدف غایی در این چهارچوب حمایت از **مراکز ارائه خدمات بالینی** است که زنجیره کامل فازدرمانی از شناسایی فاز تا استفاده در بالین را با رعایت استانداردهای لازم فراهم کنند. **شرط ورودی در این بخش دسترسی متقاضی به**

زیر ساخت های آزمایشگاهی و بالینی استاندارد است به صورتی که این زیر ساخت ها امکان ارائه خدمات

درمانی (غیر پژوهشی) را نیز در آینده فراهم آورند. خروجی های مد نظر این رویکرد بدین شرح است:

۱. اجرای کلی فرایندها مطابق اصول GMP.
 ۲. دریافت گواهینامه های استاندارد برای آزمایشگاه میکروبیولوژی و فرایندهای مربوطه از نهادهای نظارتی.
 ۳. ایجاد بانک فاز استاندارد با قابلیت درمان حداقل دو جنس مختلف باکتری بیماری زا.
 ۴. ارائه SOP های جداسازی، بانکینگ و تکثیر فاز
 ۵. اجرای کارآزمایی بالینی.
 ۶. چاپ نتایج در قالب مقاله پژوهشی Q1 یا Q2.
- ب: در این چهارچوب متقاضی باید یک محصول فاز درمانی مجوزدار یا دارای نتایج بالینی قابل توجه در فازهای انتهایی کارآزمایی بالینی را هدف گذاری کرده و رویکرد توسعه محصول را دنبال کند. خروجی های مد نظر این رویکرد بدین شرح است:

- ۱- ارائه مستندات ژنومیک، پایداری و اثربخشی محصول.
 - ۲- تولید پایلوت حداقل ۳ الی ۵ سری محصول مطابق الزامات GMP و قابل استفاده در فاز اول کارآزمایی بالینی.
 - ۳- کسب تأییدیه CTA و انجام کارآزمایی بالینی فاز I
- a. در گزارش های مربوط به هر دو حالت فوق الذکر ارائه ی شاخص هایی مانند تعداد فازهای انتخاب شده، در صد موفقیت در خالص سازی فاز، زمان تولید پایلوت، میزان اثربخشی و ایمنی در فازهای آزمایشی و بالینی باید الزامی است.

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

در دهه های اخیر، بحران مقاومت آنتی بیوتیکی به عنوان یکی از بزرگ ترین تهدیدهای سلامت جهانی، نظام های درمانی را با چالشی بی سابقه مواجه کرده است. برآوردهای سازمان بهداشت جهانی نشان می دهد که اگر روند کنونی ادامه یابد، تا سال ۲۰۵۰ مرگومیر ناشی از عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک از مرگ ناشی از سرطان پیشی خواهد گرفت. در این شرایط، فازتراپی به عنوان یک رویکرد درمانی مبتنی بر زیست شناسی طبیعی و اختصاصی، دوباره به صدر توجهات علمی و صنعتی بازگشته است. اگرچه مفهوم استفاده از باکتریوفازها در درمان به حدود یک قرن پیش بازمی گردد، اما پیشرفت های فناوریانه در میکروب شناسی، ژنومیکس، مهندسی زیستی و مدل سازی ایمنی، این حوزه را به مرحله ای رسانده که اکنون چندین محصول مبتنی بر فاز در مراحل پایانی توسعه بالینی یا حتی وارد بازارهای محلی شده اند.

آنچه فازتراپی را در این مقطع تاریخی متمایز می کند، ترکیبی از ضرورت و امکان است: از یک سو، شکست روزافزون آنتی بیوتیک ها در برابر پاتوژن های چندمقاومتی نیاز به جایگزین هایی ایمن، اختصاصی و مؤثر را اجتناب ناپذیر کرده، و از سوی دیگر، فناوری های نوین اجازه داده اند تا چالش های قدیمی فازتراپی — نظیر انتخاب و خالص سازی فازهای

مناسب، تولید در مقیاس و تضمین ایمنی — برطرف شوند یا به حداقل برسند. داده های حاصل از کارآزمایی های بالینی اخیر نشان داده اند که فاژتراپی، چه به صورت ژل موضعی، چه تزریقی یا خوراکی، می تواند با موفقیت و ایمنی بالا در درمان عفونت های مزمن ناشی از *Escherichia*، *Staphylococcus aureus*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Clostridioides difficile*، *coli* و سایر پاتوژن های مقاوم به کار رود.

از منظر بازار، گزارش های تحلیلی پیش بینی می کنند که بازار جهانی فاژتراپی، که در حال حاضر در حد صدها میلیون دلار است، تا سال ۲۰۳۰ به چند میلیارد دلار برسد، با نرخ رشد سالانه ای بالاتر از ۱۵٪. این بازار به ویژه در عفونت های پوستی و زخم های مزمن، عفونت های ریوی در بیماران فیبروز کیستیک و عفونت های ادراری مقاوم به سرعت در حال گسترش است. تجربه بلژیک در ایجاد چارچوب «Magistral» برای شخصی سازی فاژتراپی نشان داد که حتی بدون انتظار برای مجوز کامل یک محصول صنعتی، می توان با ساختارهای منعطف قانونی، درمان را به بیماران رساند و زیرساخت بازار را توسعه داد.

نکته کلیدی دیگر آن است که فاژتراپی برخلاف توسعه داروهای شیمیایی جدید، بر اساس نمونه های موفق موجود عمل می کند؛ این ویژگی، ریسک توسعه را به شدت کاهش داده و زمان ورود به بازار را کوتاه تر می کند. از سوی دیگر، افزایش ظرفیت بانک های فاژ بومی و پلتفرم های تحلیلی پیشرفته امکان شخصی سازی و انطباق با شرایط اپیدمیولوژیک محلی را نیز فراهم ساخته است. کشورهایی مانند ایالات متحده، فرانسه، بلژیک و گرجستان، با سرمایه گذاری هدفمند در این حوزه، نه تنها نیازهای داخلی خود را پاسخ داده اند بلکه به صادرکنندگان دانش و محصول تبدیل شده اند.

در نهایت، اهمیت فاژتراپی در افق آینده نه فقط به عنوان یک جایگزین برای آنتی بیوتیک ها، بلکه به عنوان یک ستون اساسی در استراتژی جهانی مبارزه با مقاومت میکروبی و یک بازار در حال شکوفایی تعریف می شود. پژوهش و سرمایه گذاری در این حوزه، علاوه بر پاسخ به یک نیاز فوری بالینی، فرصت های علمی، فناورانه و اقتصادی بی نظیری را نیز در اختیار کشورهای قرار می دهد که به موقع وارد این مسیر شوند.

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

ظرفیت علمی، فناورانه و صنعتی ایران در حوزه زیست فناوری، به ویژه در زمینه تولید فرآورده های بیولوژیک، طی دو دهه گذشته رشد چشمگیری داشته و زیرساخت هایی شکل گرفته که می تواند به خوبی در خدمت توسعه و بومی سازی محصولات فاژدرمانی قرار گیرد. تجربه موفق کشور در تولید واکسن های ویروسی، فرآورده های بیولوژیک تزریقی، آنتی سم ها و آنتی توکسین ها نشان می دهد که دانش و مهارت پایه در زمینه کار با ویروس ها، پاک سازی، کنترل کیفیت، تولید استریل، و رعایت الزامات GMP در کشور نهادینه شده است. همین توانمندی ها، با اندکی توسعه و آموزش هدفمند، به راحتی می تواند برای تولید فاژهای درمانی به کار گرفته شود.

از منظر منابع انسانی، شبکه گسترده ای از پژوهشگران و متخصصان در حوزه های میکروبی شناسی، ژنومیک، بیوتکنولوژی، دارو سازی و کنترل کیفیت در دانشگاه ها و مراکز پژوهشی کشور فعال هستند. علاوه بر این، تعداد قابل توجهی از شرکت های دانش بنیان و استارت آپ های زیست فناوری در سال های اخیر در حوزه هایی نزدیک به فاژتراپی،

مانند تولید پروبیوتیک ها، فرآورده های میکروبی، بانک های میکروبی و محصولات بیولوژیک تزریقی وارد شده اند و می توانند بلافاصله در اجرای پروژه های فاز درمانی مشارکت کنند.

واژگان کلیدی:

Bacteriophage therapy ، Phage cocktail ، Lytic phage ، Multidrug-resistant bacteria (MDR) ، Phage susceptibility profiling ، Phage stability ، Phage-antibiotic synergy (PAS)

بیان و تشریح پروژه:

در این فراخوان دو سناریو کلی برای حمایت تعریف شده است.

سناریو اول: در این بخش هدف بنیاد حمایت در راستای ایجاد مراکز بالینی تخصصی در حوزه فاز درمانی است. این مراکز با دسترسی به بانک غنی از انواع فاژ، توانایی تولید چابک و تحت GMP فرمولاسیون های اختصاصی برای هر بیمار را دارند. کشورهای متعددی در اتحادیه اروپا و به صورت خاص کشور بلژیک، با اتخاذ رویکرد مشابهی توانسته اند ظرفیت های فاز تراپی را به صورت مؤثری در بالین شکوفا کنند. بسیاری از استانداردها و سنجه های فرایندی مورد نیاز در این سناریو با استانداردهای سناریو محصول محور مشابه است. نگهداری و بانکینگ استاندارد فاژها و طراحی فرمولاسیون های مؤثر کوکتل ویروسی برای هر بیمار و با پاتوژن خاص خودش، مورد توجه این سناریو است.

سناریو دوم: توسعه یک داروی از پیش ساخته شده با قابلیت فروش به مراکز بالینی است. اجرای این پروژه مستلزم طراحی و پیاده سازی مجموعه ای از گام های منسجم و علمی است که همسو با استانداردهای بین المللی و متناسب با الزامات بومی کشور، امکان بومی سازی و تولید پایلوت یک محصول فاز درمانی موفق در دنیا را فراهم کند. نخستین و مهم ترین مرحله، انتخاب آگاهانه محصول مرجع است؛ پژوهشگر موظف است با مرور دقیق اسناد بالینی، گزارش های بازار، مقالات علمی و داده های ثبت شده در مراجع قانونی (مانند ClinicalTrials.gov و EMA/FDA) یک محصول تأیید شده یا در مراحل پایانی توسعه بالینی را به عنوان الگوی هدف معرفی کند. این انتخاب باید بر اساس اثربخشی اثبات شده، ایمنی بالینی، سازگاری با ظرفیت های بومی و نیاز بالینی کشور مستند و موجه باشد.

در گام بعدی، سویه یا کوکتل فاژ مورد استفاده در محصول مرجع باید به طور کامل مشخص و ویژگی های ژنتیکی، دامنه میزبانی، مکانیسم عملکرد و مشخصات بالینی آن تحلیل شود. پژوهشگر سپس با بهره گیری از بانک های میکروبی و بالینی موجود در کشور یا همکاری بین المللی، نمونه های بالینی از پاتوژن هدف را جمع آوری و غربالگری می کند تا سویه های نماینده اپیدمیولوژیک محلی مشخص شوند. این مرحله اهمیت حیاتی دارد چرا که ترکیب فاژ باید با پروفایل مقاومت و بیوفیلیم سازی سویه های بومی انطباق داشته باشد.

پس از جداسازی و خالص سازی فاژهای بومی مناسب، که از منابع محیطی یا بانک های موجود قابل دستیابی اند، تعیین توانایی ژنومی، ارزیابی وجود ژن های نامطلوب (مانند ژن های لیزوژنی یا مقاومت آنتی بیوتیکی) و آزمون های ایمنی اولیه

روی آن‌ها انجام می‌شود. این مرحله مطابق با دستورالعمل‌های WHO و EMA برای ایمنی ژنتیکی فاژ ضروری است. در ادامه، فاژهای منتخب در قالب یک کوکتل یا فرمولاسیون واحد، با دامنه میزبانی گسترده و پوشش مناسب نسبت به سویه‌های بالینی کشور طراحی می‌شوند.

گام بعدی، توسعه فرمولاسیون محصول است. بسته به محصول مرجع، فرمولاسیون می‌تواند به صورت ژل موضعی، کرم، محلول تزریقی یا کپسول خوراکی باشد. پژوهشگر باید از متون علمی و داده‌های بالینی مرجع بهره گرفته تا شرایط بهینه برای حفظ پایداری، قابلیت تحویل، آزادسازی تدریجی و حداقل آلودگی اندوتوکسینی را بازتولید کند. بررسی‌های *In vitro* روی پایداری در شرایط دما، pH و ذخیره‌سازی و تعیین shelf-life در این مرحله ضروری است.

پس از دستیابی به نمونه آزمایشگاهی باکیفیت، آزمون‌های ایمنی و اثربخشی *In vitro* و *In vivo* مطابق با دستورالعمل‌های CTD (Common Technical Document) و معیارهای FDA یا EMA طراحی می‌شوند. آزمون‌های *In vitro* شامل بررسی فعالیت ضدبیوفیلم، سینتیک لیتیک، سنجش سمیت سلولی و تعیین بار اندوتوکسینی هستند؛ در حالی که آزمون‌های *In vivo* در مدل‌های حیوانی مناسب برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی اولیه انجام می‌شوند.

پس از موفقیت در این مراحل، نمونه باید در مقیاس پایلوت و تحت شرایط GMP تولید شود. این شامل استانداردسازی فرایندهای تولید، کنترل کیفی در هر مرحله، مستندسازی کامل و آماده‌سازی مستندات رگولاتوری (CTA, CTD) برای ارائه به سازمان غذا و دارو است. در نهایت، پروتکل کارآزمایی بالینی فاز اول باید تدوین و آماده اجرا شود تا ایمنی و نشانه‌های اولیه اثربخشی محصول در داوطلبان سالم یا بیماران هدف ارزیابی گردد.

هر یک از این گام‌ها نیازمند همکاری چندرشته‌ای میان میکروپزشناسان، داروسازان، متخصصان کنترل کیفیت، کارشناسان رگولاتوری و کلینیسین‌هاست. رعایت استانداردهای بین‌المللی و مستندسازی دقیق در تمامی مراحل، ضامن موفقیت پروژه و کسب اعتماد نهادهای ناظر خواهد بود. چنین رویکردی، با استفاده از الگوهای موفق موجود، در عین انطباق با شرایط بومی و اپیدمیولوژیک کشور، می‌تواند منجر به تولید اولین محصول فاژدرمانی با مجوز ملی و پتانسیل ورود به بازارهای منطقه‌ای شود.

مراحل معیارهای ارزیابی پروپوزال:

۱. دسترسی گروه پژوهشی به زیرساخت‌های آزمایشگاهی و تولید پایلوت محصول برای پذیرش پیشنهاد ذیل این RFP ضروری است.
۲. در این فراخوان پذیرش پیشنهادها به صورت رقابتی خواهد بود.
۳. پژوهشگرانی که قبلاً مراحل اولیه توسعه درمان‌های اختصاصی و سفارشی یا توسعه‌ی محصول را با موفقیت انجام داده‌اند در اولویت خواهند بود.
۴. حضور همکار بین‌المللی در تیم پژوهشی امتیاز محسوب می‌شود.

۵. افزودن بخش مدیریت ریسک به پروپوزال که شامل شناسایی موانع احتمالی (مانند عدم توانایی تولید باکیفیت، چالش در جذب بیماران پایلوت، محدودیتهای مالی) و راهکارهای مقابله با آنها باشد به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
۶. ارزیابی اقتصادی و بازار داخلی شامل تحلیل جامع تقاضای بازار، امکان قیمت گذاری، و سودآوری برای تولید داخلی به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
- ❖ تشریح موارد فوق در پروپوزال ضروری است.

۵. تولید نمونه‌ی بومی سازی داروی مشابه TMVOWST (SER-109) جهت

درمان عفونت راجعه کلستریدیوئیدس دیفیسیل.

مقیاس پروژه (امکان سنجی، توسعه‌ی آزمایشگاهی، تولید پایلوت و ارزیابی بالینی):
پیشنهادی طرح توسعه‌ای تولید نمونه‌ی بومی سازی داروی مشابه TMVOWST (SER-109) باید در بردارنده‌ی تمامی آیت‌های مقیاس پروژه شامل امکان سنجی، توسعه‌ی آزمایشگاهی، تولید پایلوت و ارزیابی بالینی باشد.

- امکان سنجی: در این بخش لازم است که محقق به ارزیابی بازار و زیرساخت‌های در دسترس محققان برای تولید آزمایشگاهی و پایلوت محصول بپردازند. داده‌های این بخش جهت ارائه در پروپوزال ضروری است.
- پژوهشی: در این بخش نیاز است پژوهشگران مشخصات افراد سالم اهدا کننده، مراحل جداسازی سویه‌های میکروبی، طراحی فرمولاسیون خوراکی محصول را مبتنی بر متون علمی تخصصی ارزیابی و در پروپوزال ارائه نمایند.
- آزمایشگاهی: این بخش شامل انجام تست‌های کنترل شده در آزمایشگاه برای اثبات ایمنی و اثربخشی نمونه بومی‌سازی شده‌ی SER-109 مطابق با مقررات سازمان غذا و دارو است.
- تولید پایلوت و ارزیابی اثربخشی بالینی: تولید نمونه‌ی بومی سازی داروی مشابه TMVOWST (SER-109) در مقیاس پایلوت مطابق با معیارهای نهاد قانون‌گذار با هدف ارزیابی اثربخشی بالینی و بهینه‌سازی فرایند تولید است.

خروجی‌های پروژه:

- ۴- تولید کپسول خوراکی FMT مطابق با معیارهای سازمان غذا و دارو
- ۵- ارائه داده‌های مربوط به ارزیابی کیفی و کمی فرآورده در گزارش هر مرحله از پروژه (مانند میزان بقای میکروبی در محصول نهایی، درصد خلوص اسپورها، نرخ موفقیت در تست‌های ایمنی و اثربخشی اولیه) الزامی است.
- ۶- انجام تست‌های لازم جهت تأیید ایمنی و کارایی مطابق با CTD سازمان غذا و دارو ثبت CTA محصول و انجام فاز اول کارآزمایی بالینی

اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

در سال‌های اخیر پیوند میکروبیوتای مدفوع به عنوان یکی از ستون‌های اصلی درمان عفونت rCDI معرفی شده است. مسیر روده فوقانی، میانی یا تحتانی برای تجویز نمونه مدفوع وجود دارد که در تحقیقات و بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این رویکرد موانع عملی دارد که مانع توسعه پروتکل‌های درمانی علمی می‌شود که شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- ماندگاری محدود نمونه‌های تازه، که معمولاً تا ۶ ساعت تخمین زده می‌شود، غربالگری کامل اهداکنندگان و نمونه‌های اهدایی را غیرعملی می‌کند.

۲- تجویز FMT از طریق کولونو سکوپ یا لوله بینی-معدی/اثنی عشر، بیمار را در معرض برخی خطرات و ناراحتی ها قرار می دهد.

این محدودیت می تواند بر دسترسی و تجویز به موقع FMT، به ویژه در موارد فوری مانند rCDI، تأثیر بگذارد. دریافت خوراکی مواد مدفوع از طریق کپسول، رویکردی مؤثر در FMT شناخته شده است. کپسول های حاوی مدفوع خشک شده منجمد از اهمیت بالایی برخوردارند، زیرا این کپسول ها را می توان به صورت خوراکی تجویز کرد و از نیاز به روش های تهاجمی، تدارکات پیچیده، مراجعه مکرر اهداکننده و گیرنده به کلینیک در همان روز جلوگیری کرد. کپسول های پیوند میکروبیوتای مدفوع روش کمتر تهاجمی و بالقوه راحتی تری برای رساندن باکتری های سالم روده به بیماران، به ویژه افرادی که به rCDI مبتلا هستند، ارائه می دهند. این کپسول ها می توانند به بازگرداندن تعادل میکروبیوتای روده که اغلب به دنبال عفونت های rCDI ایجاد می شود، کمک کنند و منجر به بهبود علائم و بهبودی شوند. این کپسول ها عموماً ایمن در نظر گرفته می شوند و اکثر بیماران هیچ عارضه جانبی جدی را تجربه نمی کنند. استفاده از کپسول ها نیاز به هرگونه اقدام تهاجمی را از بین می برد و به طور بالقوه بر خطرات مرتبط با این روش غلبه می کند.

کپسول های FMT مزایای آنتی بیوتیک ها (راحتی) و FMT (اثر بخشی بالا و مقرون به صرفه بودن) را با هم دارا می باشد. نشان داده شده است که کپسول های FMT در مقایسه با آنتی بیوتیک های ونکوما یا سین یا فیداکسوما یا سین، مقرون به صرفه ترین استراتژی درمانی برای rCDI محسوب می شود. تجویز خوراکی با ساده سازی بسیار زیاد در تجویز و کاهش نیروی انسانی و زیر ساخت های مورد نیاز، احتمالاً FMT را از نظر هزینه-فایده مطلوب تر می کند. سهولت در تجویز ممکن است در آینده استفاده گسترده تر از FMT را برای طیف وسیع تری از بیماری های دستگاه گوارش را تشویق کند.

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) در ۲۶ آوریل ۲۰۲۳، داروی VOWST (SER-109)، یک درمان مبتنی بر میکروبیوتا را برای جلوگیری از عود عفونت کلوستریدیوئیدس دیفیسیل در بزرگسالان پس از درمان ضد باکتریایی برای rCDI تأیید کرده است. این تأییدیه بر اساس داده های بالینی از آزمایش های فاز ۳ ECOSPORIII و ECOSPORIV، کارآزمایی های بالینی انجام شده است. در حال حاضر، درمان rCDI عمدتاً مبتنی بر استفاده از داروهای ضد میکروبی علیه شکل رویشی کلوستریدیوئیدس دیفیسیل است. Vowst فرمولاسیونی از میکروبیوتای زنده مدفوع متشکل از اسپورهای Firmicutes است. این فرمولاسیون راه را برای جلوگیری از rCDI با استفاده از FMT برای رسیدگی به اختلال میکروبیوتای ناشی از CDI هموار کرده است. اگرچه مکانیسم دقیق عملکردی Vowst هنوز بطور کامل روشن نیست، اما چند راه وجود دارد که می تواند از طریق آنها عمل کند. میکروبیوتای سالم روده اهداکنندگان مستقیماً با کلوستریدیوئیدس دیفیسیل بر سر منابع غذایی رقابت می کنند و ممکن است باکتریوسین ها را برای توقف رشد یا کشتن مستقیم کلوستریدیوئیدس دیفیسیل تولید کنند. همچنین، FMT مقدار باکتری های مفید مانند Bacteroidetes، Clostridium clusters IV، XIVA و Fecalibacterium prausnitzii.

Veillonella و Lactobacillus، Enterococcus، Butyrivibrio crossotus را افزایش می دهد. در عین حال، باکتری های مضر مانند کلستریدیوئیدس دیفیسیل، Enterococcus aerogenes و همچنین ویروس های Caudovirales را کاهش می دهد.

اخیراً مطالعات بالینی نشان داده اند که فرآورده های مبتنی بر میکروبیوتا، مانند کپسول های FMT و کد سر سیوم های میکروبی سنتتیک، نه تنها در درمان rCDI بلکه در بیماری هایی مانند بیماری های التهابی روده، سندرم متابولیک، اوتیسم و حتی بهبود پاسخ به ایمونوتراپی سرطان نیز اثربخشی بالقوه دارند. پیش بینی می شود که این حوزه در سال های آینده به یکی از ستون های درمان بیماری های مزمن بدل شود.

امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

در ایران، با رشد روزافزون مراکز تحقیقاتی، شرکت های دانش بنیان و تولیدکنندگان فرآورده های بیولوژیک، تولید و توسعه کپسول های FMT کاملاً امکان پذیر است. علاوه بر این پیش بینی می شود که با افزایش آگاهی جامعه و کادر درمان نسبت به مزایای FMT، تقاضا برای این روش درمانی افزایش یابد. با توجه به روندهای جهانی و نیاز به درمان های جدید، این حوزه می تواند فرصت های مناسبی را برای پیشرفت فراهم کند.

در حال حاضر، تحقیقات در زمینه FMT در ایران در مراحل ابتدایی قرار دارد. اگرچه پژوهشگران در دانشگاه ها و مراکز تحقیقاتی در حال بررسی اثرات FMT هستند، اما کپسول های واجد مجوز به صورت نیمه صنعتی یا صنعتی هنوز تولید نشده است. از سوی دیگر با توجه به چشم انداز علمی کشور در مورد رشد فناوریانه در حوزه فناوری های زیستی، افزایش تمایل به استفاده از درمان های نوین در داخل کشور، توسعه و تولید کپسول های بومی شده و معتبر نه تنها زمینه ساز ارتقای سلامت جامعه است، بلکه عاملی کلیدی برای استقلال علمی و فناوریانه کشور در حوزه درمان های پیشرفته به شمار می رود. همکاری با سازمان هایی فعال بین المللی مانند OpenBiome و دانشگاه های معتبر خارج از کشور می تواند به انتقال دانش و فناوری کمک کند.

با وجود زیرساخت های موجود، هنوز بانک های جامع میکروبیوتا و سیستم های پیشرفته غربالگری اهداکنندگان با استانداردهای بین المللی در کشور وجود ندارد و ایجاد این زیرساخت ها ضروری است. همچنین تربیت نیروی انسانی متخصص در زمینه کنترل کیفیت، تضمین کیفیت و رعایت الزامات GMP از ملزومات موفقیت پروژه خواهد بود.

واژگان کلیدی:

Fecal microbiota transplantation, FMT, FMT capsule, Recurrent *Clostridioides difficile* infection, rCDI, Microbiome, Gut Dysbiosis

بیان و تشریح پروژه:

مراحل لازم جهت اجرای این پروژه به شرح زیر است:

۱- **مرور مستندات و الزامات:** این پروژه با هدف تولید نمونه‌ی بومی سازی داروی مشابه (SER-۱۰۹) TMVOWST انجام خواهد شد. لذا نیاز است در مرحله‌ی اول امکان‌پذیری تولید محصول در کشور و بازار بالقوه محصول مورد ارزیابی قرار گیرد. سپس با انجام یک مرور سیستماتیک بر مستندات علمی در جنبه‌های مختلف پروژه مانند معیارهای انتخاب اهدا کنندگان سالم، تعیین هویت باکتری‌ها، حفظ قابلیت زنده‌مانی، و ارزیابی اثربخشی درمان rCDI بهترین و مناسب ترین روشها برای تولید و ارزیابی کپسول‌های خوراکی FMT شناسایی شود.

۲- جمع‌آوری و پردازش نمونه‌ها

- I. جمع‌آوری نمونه مدفوع: جمع‌آوری نمونه‌های مدفوع از اهداکنندگان تحت شرایط بهداشتی و کنترل شده
- II. پردازش: جداسازی میکروبیوتا از مدفوع با استفاده از روشهای مناسب (مانند فیلتراسیون)
- III. آزمایش‌های میکروبی: انجام آزمایشهای میکروبی برای شناسایی و تأیید سلامت میکروبیوتا

❖ ذکر دقیق روش‌ها و استانداردهای غربالگری اهداکنندگان از نظر سلامت میکروبی و عفونت‌ها در پروپوزال و گزارش‌ها الزامی است.

❖ درباره مسائل اخلاقی مثل رضایتنامه اهداکنندگان، حریم خصوصی، رعایت ملاحظات لازم و قوانین کشوری در صورت ارسال نمونه بیولوژیک به خارج از کشور جهت بررسی میکروبیوم باید در پروپوزال شفاف‌سازی شود.

۳- فرمولاسیون

در این مرحله بهترین فرمولاسیون خوراکی از نمونه‌ی بومی سازی داروی مشابه (SER-۱۰۹) TMVOWST توسعه خواهد یافت.

۳- **ارزیابی اثربخشی و ایمنی محصول مطابق با معیارهای نهاد ناظر (سازمان غذا و دارو) در سطح آزمایشگاهی**

۴- **اخذ تأییدیه‌های لازم از سازمان غذا**

۵- **تولید محصول در مقیاس پایلوت**

۶- **انجام فاز اول کارآزمایی بالینی با مجوز و مطابق معیارهای سازمان غذا و دارو.**

❖ **معیارهای ارزیابی پروپوزال:**

۱. در این فراخوان پذیرش پیشنهادها به صورت **رقابتی** خواهد بود. پژوهشگرانی که قبلاً مراحل اولیه توسعه‌ی این محصول و یا محصول مشابهی را با موفقیت انجام داده‌اند در اولویت خواهند بود.

۲. دسترسی گروه پژوهشی به زیرساخت های آزمایشگاهی، بانک های جامع میکروبیوتا و تولید پایلوت محصول به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
 ۳. بررسی پیشرفته میکروبیوتا (آزمایشات NGS) به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
 ۴. افزودن بخش مدیریت ریسک به پروپوزال که شامل شناسایی موانع احتمالی (مانند عدم توانایی تولید باکیفیت، چالش در جذب بیماران پایلوت، محدودیتهای مالی) و راهکارهای مقابله با آنها باشد به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
 ۵. ارزیابی اقتصادی و بازار داخلی شامل تحلیل جامع تقاضای بازار، امکان قیمت گذاری، و سودآوری برای تولید داخلی به عنوان امتیاز در نظر گرفته خواهد شد.
- تشریح موارد فوق در پروپوزال ضروری است.