

سندپشيان فراخوان انقلاب زبتي: زبست فناوري پزشكي-۲



فهرست مطالب

۱ فصل اول: بیان مساله و روش کار ۱

۲ فصل دوم: تحلیل گزارش‌های انجمن آمریکایی ژن درمانی و سلول درمانی و ائتلاف

۲ پزشکی بازساختی ۲

۲-۱ بررسی گزارش انجمن آمریکایی سلول و ژن درمانی ۲

۲-۱-۱ پایپ لاین شرکت‌های فعال در حوزه ژن و سلول درمانی ۲

۲-۱-۱-۱ مقایسه پایپ لاین محصولات ژن و سلول درمانی در سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴ ۳

۲-۱-۱-۲ مقایسه محصولات سلول و ژن درمانی توسعه یافته به روش درون تنی و برون تنی ۵

۲-۱-۲ بررسی پایپ لاین ژن درمانی ۵

۲-۱-۲-۱ بررسی پایپ لاین درمان‌های مبتنی بر RNA ۷

۲-۱-۲-۲ بازار محصولات سلول درمانی برای سه ماهه چهارم سال ۲۰۲۴ ۸

۲-۱-۲-۳ نکات کلیدی از سه ماهه سوم سال ۲۰۲۴ ۹

۲-۲ بررسی گزارش ائتلاف پزشکی بازساختی (ARM) ۱۰

۲-۲-۱ بررسی گزارش سه ماهه اول سال ۲۰۲۵ ۱۰

۲-۲-۱-۱ موضوعات نوین تحقیقات بالینی حوزه سلول درمانی ۱۰

۲-۲-۱-۲ دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی ۱۱

۲-۲-۱-۲-۱ افقی تازه در درمان دیابت ۱۱

۲-۲-۱-۲-۲ نتایج امیدبخش سلول درمانی آلون پارکینسون ۱۱

۲-۲-۱-۲-۳ پیشرفت در ژن درمانی دیستروفی عضلانی دوشن ۱۲

۲-۲-۱-۳ تراکنش‌های مالی مهم سه ماهه اول ۲۰۲۵ ۱۳

۲-۲-۲ بررسی گزارش سه ماهه چهارم ۲۰۲۴ ۱۴

۲-۲-۲-۱ دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی ۱۴

۲-۲-۲-۱-۱ پیشرفت در درمان تومورهای جامد با سلول‌های T جمع‌آوری شده از بافت توموری (TIL) ۱۴

۲-۲-۲-۲-۱ درمان‌های مبتنی بر CAR-T در خط اول درمان سرطان ۱۶

۲-۲-۲-۲-۲ پیشرفت در درمان نابینایی ارثی با CRISPR ۱۶

۲-۲-۲-۲-۳ پیشرفت در درمان بیماری‌های خود ایمنی ۱۷

- ۲-۲-۲-۲ ورود سیستم‌های ویرایش ژنی جدید به فاز مطالعات بالینی..... ۱۷
- ۲-۲-۲-۳ بررسی تعداد سلول درمانی‌های اتولوگ و آلوژن در کارآزمایی‌های بالینی..... ۱۹
- ۲-۲-۲-۴ بررسی سلول درمانی‌های موجود در کارآزمایی‌های بالینی براساس نوع بیماری..... ۱۹

۳ فصل سوم: ایمونوتراپی..... ۲۱

- ۱-۳ کلان‌روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی..... ۲۱

۲-۳ رشد جهانی مطالعات ایمونوتراپی طی ده سال اخیر و ارزیابی موقعیت ایران در این حوزه..... ۲۵

- ۳-۲-۱-۱ آنتی بادی مونوکلونال:..... ۳۰
- ۳-۲-۱-۲ CAR-T Cell..... ۳۲
- ۳-۲-۱-۳ مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی:..... ۳۳
- ۳-۲-۱-۴ واکسن سرطان:..... ۳۵
- 3-2-1-5 لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور..... ۳۷
- ۳-۲-۱-۶ ویروس درمانی سرطان:..... ۳۸
- 3-2-1-7 آنتی‌بادی متصل به دارو..... ۴۱
- 3-2-1-8 ماکروفاژ..... ۴۳
- 3-2-1-9 سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده سلول T..... ۴۴

۳-۳ مطالعات بازار..... ۴۵

- ۱-۳-۳ نرخ رشد مرکب سالیانه و حجم بازار..... ۴۵
- ۲-۳-۳ حجم بازار در مناطق مختلف جهان..... ۴۶
- ۳-۳-۳ بازار ایمونوتراپی سرطان..... ۴۶
- ۴-۳-۳ حجم بازار زیر فناوری‌های مهم حوزه..... ۴۸
- ۳-۳-۴-۱ ویروس‌های انکولیتیک..... ۵۰
- ۳-۳-۴-۲ واکسن‌های سرطان..... ۵۱
- ۳-۳-۴-۳ آنتی‌بادی‌های مهارکننده نقاط واریسی ایمنی..... ۵۳
- 3-3-4-4 آنتی‌بادی مونوکلونال..... ۵۵
- 3-3-4-5 آنتی‌بادی کانژوکه شده به دارو..... ۵۷
- 3-3-4-6 سایتوکاین تراپی..... ۶۰
- ۳-۳-۴-۷ بازار gamma delta T cell درمانی..... ۶۱
- ۵-۳-۳ تراکنش‌های مالی مهم..... ۶۲
- ۳-۳-۵-۱ خریدهای بزرگ حوزه ایمونوتراپی در سال‌های ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴..... ۶۲

- ۶۲ ۳-۳ بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم ایمونوتراپی
- ۶۸ ۳-۴ محصولات مجوزدار
- ۶۸ ۳-۴ لیست داروهای ایمونوتراپی تایید شده در سال‌های اخیر
- ۷۶ ۳-۵ کارآزمایی‌های بالینی
- ۷۶ ۳-۵-۱ روش کار
- ۷۶ ۳-۵-۲ کارآزمایی‌های بالینی خارجی
- ۹۰ ۳-۵-۳ کارآزمایی‌های بالینی ایران
- ۹۳ ۳-۶ روند ثبت اختراعات
- ۹۳ ۳-۶-۱ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "Immune checkpoint inhibitor"
- ۹۵ ۳-۶-۱-۱ شرکت Incyte
- ۹۵ ۳-۶-۱-۲ شرکت Gilead Sciences Inc.
- ۹۶ ۳-۶-۱-۳ شرکت Bristol Myers Squibb (BMS)
- ۹۷ ۳-۶-۱-۴ شرکت Immatics Biotechnologies GmbH
- ۹۹ ۳-۶-۱-۵ شرکت Boehringer Ingelheim International
- ۱۰۰ ۳-۶-۲ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "Cancer Vaccine"
- ۱۰۱ ۳-۶-۲-۱ شرکت Genentech Inc.
- ۱۰۲ ۳-۶-۲-۲ شرکت Regeneron Pharmaceuticals
- ۱۰۳ ۳-۶-۲-۳ Kymera Therapeutics Inc.
- ۱۰۴ ۳-۶-۳ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ("Antibody drug conjugate")
- ۱۰۶ ۳-۶-۳-۱ شرکت Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- ۱۰۷ ۳-۶-۳-۲ Seagen Inc.
- ۱۰۷ ۳-۶-۳-۳ Novartis AG
- ۱۰۸ ۳-۶-۳-۴ شرکت Hoffmann-La Roche
- ۱۰۹ ۳-۶-۳-۵ SHL Medical AG
- ۱۱۱ ۳-۶-۴ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "chimeric antigen receptor"
- ۱۱۲ ۳-۶-۴-۱ شرکت 10x Genomics Inc.
- ۱۱۳ ۳-۶-۴-۲ شرکت Juno Therapeutics Inc.
- ۱۱۴ ۳-۶-۴-۳ Kite Pharma Inc.
- ۱۱۵ ۳-۶-۵ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ("oncolytic virus*") OR ("Oncolytic Virotherap*") OR ("Oncolytic Adenovirus*") OR (Virotherapy)

۱۱۷ KaliVir Immunotherapeutics Inc. شرکت 3-6-5-1

۴ فصل چهارم: ژن درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید ۱۱۹

۱-۴ کلان روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی ۱۱۹

4-1-1 روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی ۱۱۹

۴-۱-۱-۱ نمودار افراد برتر ایران و مراکز برتر جهان ۱۲۵

۴-۱-۲ بررسی روندهای پژوهشی ژن درمانی به تفکیک هر حوزه در جهان و ایران ۱۲۶

۴-۱-۳ سیستم‌های انتقال ژن ۱۲۶

۴-۱-۳-۱ ناقل ویروسی ۱۲۸

۴-۱-۳-۲ ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV) ۱۳۰

۴-۱-۳-۳ آدنوویروس ۱۳۲

۴-۱-۳-۴ ویروس هرپس سیمپلکس ۱۳۴

۴-۱-۳-۵ رتروویروس ۱۳۵

۴-۱-۳-۶ ویروس واکسینیا ۱۳۷

4-1-3-7 لنتی ویروس ۱۳۸

۴-۱-۴ نانوذرات لیپیدی / (LNP) لیپوزوم ۱۳۹

۴-۱-۵ الکتروپوریشن ۱۴۱

۴-۱-۶ داروی نوکلئیک اسیدی ۱۴۲

۴-۲ مطالعات بازار ۱۴۴

۴-۲-۱ نرخ رشد مرکب سالیانه و حجم بازار ژن درمانی ۱۴۴

۴-۲-۲ حجم بازار در مناطق مختلف جهان ۱۴۵

۴-۲-۳ حجم بازار زیر فناوری‌های مهم حوزه ۱۴۵

۴-۲-۳-۱ بازار وکتورهای استفاده شده در ژن درمانی ۱۴۷

۴-۲-۳-۲ بازار وکتورهای ویروسی ۱۴۷

4-2-3-1-2 وکتورهای AAV و کاربردشان ۱۴۹

۴-۲-۳-۳ بازار وکتورهای غیر ویروسی ۱۵۱

۴-۲-۳-۴ بازار وکتورهای ژن درمانی در نقاط مختلف جهان ۱۵۲

۴-۲-۳-۲ بازار سیستم‌های ویرایش ژنوم ۱۵۲

۴-۲-۳-۱ بازار سیستم‌های ویرایش ژنوم در نقاط مختلف جهان ۱۵۳

۴-۲-۴ نرخ رشد مرکب سالیانه و حجم بازار داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید ۱۵۴

- ۴-۲-۴-۱ بررسی مالی و فنی شرکت‌ها و استارت‌آپ‌های داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید ۱۵۵
- ۴-۲-۴-۱-۱ شرکت Alnylam ۱۵۶
- ۴-۲-۴-۱-۲ شرکت sarepta therapeutics ۱۵۷
- ۴-۲-۴-۱-۳ شرکت Ionis Pharmaceuticals ۱۵۸
- ۴-۲-۴-۱-۴ شرکت Intellia Therapeutics ۱۵۹
- ۴-۲-۴-۱-۵ شرکت Ultragenyx ۱۶۰
- ۵-۲-۴ تراکنش‌های مالی مهم ۱۶۰
- ۶-۲-۴ خریدهای بزرگ حوزه سلول و ژن‌درمانی در سال ۲۰۲۴ ۱۶۵
- ۴-۲-۷ بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم ۱۶۶
- ۴-۲-۸ استارت‌آپ‌هایی شاخص حوزه سلول و ژن‌درمانی ۱۶۸
- ۳-۴ محصولات مجوزدار ۱۷۲
- 4-3-1 Inaticabtagene ۱۷۳
- 4-3-2 zevorcabtagene autoleucel ۱۷۳
- ۳-۴-۳ Tecelra ۱۷۳
- ۴-۳-۴ Amtagvi lovance ۱۷۴
- ۴-۳-۵ Encelto ۱۷۴
- ۴-۴ کارآزمایی‌های بالینی ۱۷۵
- ۴-۴-۱ روش کار ۱۷۵
- ۴-۴-۲ کارآزمایی‌های بالینی خارجی ۱۷۵
- ۴-۴-۳ کارآزمایی‌های بالینی ایران ۱۸۷
- ۵-۴ روند ثبت اختراعات ۱۹۱
- ۴-۵-۱ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "gene therapy" ۱۹۲
- 4-5-1-1 شرکت Immatics Biotechnologies GmbH ۱۹۴
- 4-5-1-2 شرکت Regeneron Pharmaceuticals ۱۹۵
- ۴-۵-۲ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ("nucleic acid drug") OR ("nucleic acid medicine") ۱۹۶
- ۴-۵-۲-۱ شرکت Moderna Inc. ۱۹۸
- ۴-۵-۲-۲ شرکت F. Hoffmann-La Roche AG ۱۹۸
- ۴-۵-۲-۳ شرکت Ionis Pharmaceuticals Inc. ۱۹۹
- ۴-۵-۲-۴ شرکت Arcturus Therapeutics Inc. ۲۰۰
- 4-5-2-5 شرکت ADARx Pharmaceuticals Inc. ۲۰۱

- ۲۰۱ Atalanta Therapeutics Inc. شرکت 4-5-2-6
- ۲۰۲ Ceres Nanosciences Inc. شرکت 4-5-2-7
- ۲۰۳: "Adeno associated Virus" کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه 4-5-3 نتایج مربوط به
- ۲۰۵ Broad Institute Inc. شرکت ۴-۵-۳-۱
- ۲۰۶: "Adenovirus" کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه 4-5-4 نتایج مربوط به
- ۲۰۸ Genentech Inc. شرکت ۴-۵-۴-۱
- : (((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه ۵-۵-۴ نتایج مربوط به
- ۲۰۹ acid drug") AND ("lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"))
- ۲۱۱ Wave Life Sciences Ltd. شرکت 4-5-5-1
- ۲۱۱ 4-5-5-1-1 ChristianaCare Gene Editing Institute Inc.
- ۲۱۲ Avidity Biosciences Inc. شرکت 4-5-5-2
- (((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه ۶-۵-۴ نتایج مربوط به
- ۲۱۳ acid drug*") AND (electroporation OR electrotransfection))
- : ((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه ۷-۵-۴ نتایج مربوط به
- ۲۱۵ acid drug*") AND(("virus") OR "viral vector")
- ((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic کلیدواژه به جستجوی کلیدواژه ۸-۵-۴ نتایج مربوط به
- ۲۱۷ acid drug*") AND (("CRISPR*") OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat")
- ۲۱۹ Dyne Therapeutics ۴-۵-۸-۱
- ۲۱۹ Metagenomi شرکت ۴-۵-۸-۲

۲۲۱..... فصل پنجم: میکروبیوم

- ۲۲۱..... ۱-۵ میکروبیوم و درمانهای مبتنی بر آن
- ۲۲۴ ۱-۱-۵ میکروبیوم به عنوان بیومارکرها برای تشخیص و درمان
- ۲۲۹ ۲-۱-۵ میکروبیوم به عنوان درمان بیماریها
- ۲۲۹ ۵-۱-۲-۱ مداخلات غذایی
- ۲۳۰ ۵-۱-۲-۲ پری بیوتیکها
- ۲۳۱ ۵-۱-۲-۳ پروبیوتیک ها و سین بیوتیکها
- ۲۳۳ ۵-۱-۲-۴ آن‌تی بیوتیکها
- ۲۳۴ ۵-۱-۲-۵ فاز درمانی
- ۲۳۴ ۵-۱-۲-۶ پیوند میکروبیوتای مدفوع
- ۲۳۶ ۱-۶-۲-۱-۵ مروری مختصر بر حجم بازار پیوند میکروبیوتا

- ۲۳۷..... ۵-۱-۲-۶-۲ مقدمه ای بر بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم حوزه پیوند میکروبیوتا
- ۲۳۸..... ۷-۲-۱-۵ بیوتراپی زنده
- ۲۳۹..... ۸-۲-۱-۵ مقلدهای میکروبیومی
- ۲۴۲..... ۵-۱-۳ از آزمایشگاه تا کلینیک
- ۲۴۴..... ۵-۱-۴ فناوری‌های اصلی توالی‌یابی میکروبی
- ۲۴۵..... ۱-۴-۵ فناوری توالی‌یابی آمپلیکون: توالی‌یابی آمپلیکون: تکامل، کاربردها و چشم‌اندازهای آینده
- ۲۴۸..... ۲-۴-۱-۵ فناوری توالی‌یابی نسل بعدی متاژنومیک (mNGS)
- ۲۵۰..... ۳-۴-۱-۵ فناوری توالی‌یابی نسل بعدی Illumina (NGS)، ion torrent، nanopore و PacBio
- ۲۵۰..... ۵-۱-۳-۴-۱-۵ فناوری SGS
- ۲۵۰..... ۵-۱-۳-۴-۲-۲ فناوری TGS
- ۲۵۲..... ۴-۴-۱-۵ فناوری توالی‌یابی نسل بعدی هدفمند (tNGS)
- ۲۵۲..... ۱-۴-۴-۱-۵ پیشرفت در تشخیص پاتوژن و توصیف ژنومی
- ۲۵۳..... ۵-۱-۴-۴-۱-۵ tNGS۲ غنی‌سازی ژنوم‌های میکروبی بیماری‌زا برای تجزیه و تحلیل دقیق
- ۲۵۳..... ۵-۱-۴-۴-۳-۱-۵ tNGS۳: فرآیند، نقاط قوت و محدودیت‌ها در تشخیص میکروبی
- ۲۵۴..... ۵-۱-۵ دو فناوری نوین برای تحقیقات میکروبیوم
- ۲۵۴..... ۱-۵-۱-۵ فناوری ساده‌شده توالی‌یابی متاژنومیک bRAD-M۲
- ۲۵۴..... ۱-۵-۱-۱-۵ آنالیز دقیق میکروبیوم با توالی‌یابی برچسب یکنواخت
- ۲۵۵..... ۵-۱-۵-۱-۲ فرآیند، نقاط قوت و محدودیت‌ها در تشخیص میکروبی
- ۲۵۷..... ۲-۵-۱-۵-۱-۵ فناوری توالی‌یابی تک سلولی میکروبی با توان عملیاتی بالا MobiMicrobe
- ۲۵۷..... ۱-۵-۲-۵-۱-۵ ژنومیک تک سلولی با توان عملیاتی بالا برای اکتشاف جامع میکروبی
- ۲۵۸..... ۵-۱-۵-۲-۲ کپسوله‌سازی، تکثیر و مونتاژ ژنوم‌های تک سلولی برای تجزیه و تحلیل میکروبی
- ۲۵۸..... ۱-۵-۲-۵-۳ انقلابی در ژنومیک میکروبی از طریق کشت، شناسایی مستقل در سطح سویه
- ۲۵۹..... ۳-۵-۱-۵ پتانسیل‌ها و مشکلات bRAD-M۲ و MobiMicrobe در تحقیقات میکروبیوم
- ۲۶۱..... ۵-۲ پروبیوتیک‌های نسل جدید
- ۲۶۱..... ۵-۲-۱ پروبیوتیک‌های سنتی
- ۲۶۱..... ۱-۵-۲-۱ پروبیوتیک‌ها
- ۲۶۲..... ۲-۵-۲-۱ اهداف استفاده از پروبیوتیک‌ها
- ۲۶۳..... ۳-۲-۱-۵ تقسیم بندی پروبیوتیک‌ها
- ۲۶۳..... ۵-۱-۳-۱-۲ باکتری‌ها
- ۲۶۴..... ۵-۱-۲-۳-۲ قارچ‌ها
- ۲۶۴..... ۵-۲-۳-۱-۳ مخمرها

۲۶۴	۵-۲-۱-۴ پری بیوتیک‌ها.....
۲۶۴	۲-۲-۵ پروبیوتیک‌های نسل جدید (NGPs).....
۲۶۶	۵-۲-۲-۱ سینبیوتیک.....
۲۶۷	۵-۲-۲-۱-۱ ویژگی‌های یک سین بیوتیک مناسب.....
۲۶۸	۳-۲-۵ پست بیوتیک.....
۲۶۹	۵-۲-۳-۱ انواع پستیوتیک.....
۲۶۹	۵-۲-۳-۱-۱ سوپرناتانت فاقد سلول.....
۲۷۰	۵-۲-۳-۱-۲ اگزوپلی ساکاریدها.....
۲۷۰	۵-۲-۳-۱-۳ قطعات دیواره سلولی.....
۲۷۰	۵-۲-۳-۱-۴ اسیدهای چرب زنجیره کوتاه.....
۲۷۱	۵-۲-۳-۱-۵ ویتامین‌ها.....
۲۷۲	۵-۲-۳-۱-۶ لیزات سلولی.....
۲۷۲	۵-۲-۳-۲ روشهای تولید و شناسایی پستیوتیک‌ها.....
۲۷۲	۳-۵ مروری بر استانداردهای تولید پروبیوتیک‌ها در صنایع غذایی و دارویی.....
۲۷۲	۱-۳-۵ مقدمه.....
۲۷۴	۲-۳-۵ نهادهای کنترل کننده تولید پروبیوتیک در دنیا.....
۲۷۵	۳-۳-۵ نهادهای کنترل کننده تولید پروبیوتیک در ایران.....
۲۷۵	۴-۳-۵ معیارها و الزامات انتخاب سویه پروبیوتیک.....
۲۷۵	۵-۳-۵ پروبیوتیک‌ها با بهترین ویژگی‌ها.....
۲۷۶	۶-۳-۵ زنده ماندن پروبیوتیک: چه عواملی بر آن تأثیر می گذارد؟.....
۲۷۸	۷-۳-۵ کشت‌های استارتر لبنی پروبیوتیک برای تولید.....
۲۷۹	۸-۳-۵ تولید و توسعه سویه‌ها.....
۲۸۱	۹-۳-۵ نیازهای تغذیه‌ای سویه.....
۲۸۱	۱۰-۳-۵ تولید مواد اولیه.....
۲۸۲	۴-۵ استراتژی پروبیوتیک‌های مهندسی شده.....
۲۸۲	۱-۴-۵ مقدمه.....
۲۸۳	۲-۴-۵ استراتژی‌های مهندسی در پروبیوتیک‌ها.....
۲۸۴	۳-۴-۵ مهندسی ژنتیک و متابولیک پروبیوتیک.....
۲۸۵	۵-۴-۳-۱ اصلاح سطح.....
۲۸۶	۵-۴-۳-۲ کپسولاسیون.....

۲۸۶	۵-۴-۳-۳.....وزیکول‌های غشایی (MVs).....
۲۸۸	۵-۴-۳-۴.....In vivo.....پروبیوتیک‌های مهندسی شده برای درمان‌های
۲۹۰	5-4-3-5 IBD.....
۲۹۱	۵-۴-۳-۶.....سرطان.....
۲۹۵	۵-۴-۳-۷.....دیگر کاربردها.....
۲۹۶	۵-۴-۳-۸.....مکانیسم‌های عمل پروبیوتیک برای درمان بیماری.....
۲۹۹	۴-۴-۵.....تولید ترکیبات زیست فعال.....
۲۹۹	۵-۴-۵.....تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش.....
۳۰۰	۶-۴-۵.....تعدیل سیستم ایمنی و عصبی.....
۳۰۳	۷-۴-۵.....نتیجه گیری و چشم انداز.....
۳۰۴	۵-۵.....وضعیت بازار، تولید و مصرف پروبیوتیک‌های انسانی و دامی.....
۳۰۴	۱-۵-۵.....بازار تجاری درمان های مبتنی بر میکروبیوم.....
۳۰۶	۲-۵-۵.....ارزش بازار جهانی میکروبیوم انسان.....
۳۰۸	۳-۵-۵.....تحلیل محصول.....
۳۰۸	۴-۵-۵.....تحلیل کاربرد.....
۳۰۹	۵-۵-۵.....تحلیل نوع بیماری.....
۳۱۰	۶-۵.....پیشرفت‌ها در تحقیقات میکروبیوم.....
۳۱۰	۱-۶-۵.....عوامل روندساز.....
۳۱۰	۲-۶-۵.....توسعه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم.....
۳۱۱	۳-۶-۵.....محدودیتها.....
۳۱۱	۵-۶-۳-۱.....چالش‌های نظارتی و علمی.....
۳۱۱	۵-۶-۳-۲.....چالش‌های علمی و فنی.....
۳۱۱	۵-۶-۳-۳.....گسترش کاربردها در مراقبت‌های بهداشتی.....
۳۱۲	۵-۶-۳-۴.....ابزارهای تشخیصی و پیش‌بینی.....
۳۱۲	۴-۶-۵.....تحلیل منطقه‌ای.....
۳۱۳	۵-۶-۵.....بازیگران بازار.....
۳۱۴	۶-۶-۵.....پیشرفت‌های اخیر.....
۳۱۵	۷-۶-۵.....بازار جهانی میکروبیوم حیوانات.....
۳۱۶	۵-۶-۷-۱.....تقسیم بندی بازار.....
۳۱۶	5-6-7-2.....برخی از بازیگران کلیدی در بازار میکروبیوم حیوانات.....
۳۱۸	۸-۶-۵.....ارزش بازار جهانی پروبیوتیک‌ها.....

- ۳۲۰ ۵-۶-۹ عوامل بازدارنده
- ۳۲۰ ۱-۶-۹ خطر آلودگی مانع رشد بازار
- ۳۲۱ ۲-۶-۹ تجزیه و تحلیل ترکیبات
- ۳۲۵ ۵-۶-۱۰ آخرین روندها
- ۳۲۷ ۵-۶-۱۱ ارزش گذاری جهانی محصولات پروبیوتیک
- ۳۲۷ ۱-۱۱-۵ تحقیقات بالینی با پروبیوتیکها به عنوان شاخصی از ارزش گذاری جهانی از سال ۲۰۰۰
- ۳۳۱ ۵-۶-۱۲ پروبیوتیکهای انسانی
- ۳۳۳ ۵-۶-۱۳ بازار جهانی پروبیوتیکهای آبی پروبی
- ۳۴۷ ۵-۶-۱۴ فرصت ها و چالش های صنعت پروبیوتیک
- ۳۴۹ ۵-۷-۷ فاز ترابی و اهمیت آن در جامعه امروزی
- ۳۴۹ ۵-۷-۱ مقاومت ضد میکروبی
- ۳۵۱ ۵-۷-۲ راهکارهای مبارزه با AMR
- ۳۵۲ ۵-۷-۳ ضرورت توسعه فناوری در حوزه فاز ترابی
- ۳۵۵ ۵-۷-۴ باکتریوفاژها
- ۳۵۵ ۵-۷-۵ تاریخچه
- ۳۵۷ ۵-۷-۶ تقسیم بندی باکتریوفاژها
- ۳۷۱ ۵-۷-۷ مقررات فاز درمانی در سراسر جهان
- ۳۷۷ ۵-۸-۸ کلان روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده های مقالات علمی
- ۳۷۷ ۵-۹-۹ روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده های علمی
- ۳۷۹ ۵-۹-۱ رشد جهانی مطالعات میکروبیوم طی ده سال اخیر و ارزیابی موقعیت ایران در این حوزه
- ۳۸۴ ۱-۹-۵ میکروبیوم به عنوان نشانگر زیستی
- ۳۸۵ ۲-۹-۵ میکروبیوم و واکنش به درمان های پزشکی
- ۳۸۶ ۳-۹-۵ درمان های مبتنی بر میکروبیوم
- ۳۸۶ ۵-۹-۱-۳ رژیم غذایی و مداخلات غذایی
- ۳۸۷ ۵-۹-۱-۲ پروبیوتیکها
- ۳۸۹ ۵-۹-۱-۳ پری بیوتیکها
- ۳۹۰ ۵-۹-۱-۴ پست بیوتیکها
- ۳۹۲ ۵-۹-۱-۵ سین بیوتیکها
- ۳۹۴ ۵-۹-۱-۶ آنتی بیوتیکها
- ۳۹۵ ۵-۹-۱-۷ پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)

۳۹۶ ۸-۳-۱-۹-۵ بیوترایی زنده

۳۹۶ ۵-۹-۱-۴ موش‌های ژنوبایوتیک

۱ فصل اول: بیان مساله و روش کار

بیوتکنولوژی پزشکی به عنوان یکی از شاخه‌های پیشرو و پویای علوم زیستی، نقشی اساسی در تحول نظام سلامت، توسعه درمان‌های نوین و افزایش کیفیت زندگی ایفا می‌کند. از تولید داروهای هدفمند و مهندسی سلولی گرفته تا درمان بیماری‌های ژنتیکی و مزمن، این حوزه به بستری کلیدی برای نوآوری در پزشکی مدرن تبدیل شده است. پیشرفت‌های چشمگیر در فناوری‌های زیستی، همراه با نیاز روزافزون به درمان‌های دقیق‌تر و مؤثرتر، باعث شده‌اند تا بیوتکنولوژی پزشکی در کانون توجه محافل علمی، صنعتی و سرمایه‌گذاری قرار گیرد.

در گزارش‌های پیشین، حوزه‌های مهمی چون ایمونوتراپی، ژن‌تراپی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید به‌طور جامع مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این گزارش، دو هدف اصلی دنبال شده است: نخست، به‌روزرسانی داده‌های مربوط به حوزه‌های ذکرشده با تکیه بر منابع جدید علمی، صنعتی و تجاری؛ و دوم، بررسی حوزه‌های نوظهور در بیوتکنولوژی پزشکی که در سال‌های اخیر رشد قابل توجهی داشته‌اند و انتظار می‌رود در آینده نقش پررنگ‌تری در صنعت سلامت ایفا کنند.

برای تحقق این اهداف، مجموعه‌ای از روش‌های تحلیلی به کار گرفته شده است. از جمله‌ی این روش‌ها می‌توان به تحلیل علم‌سنجی در پایگاه داده اسکوپوس برای شناسایی ترندهای پژوهشی، بررسی گزارش‌های تخصصی بازار برای تحلیل وضعیت اقتصادی و رقابتی، به‌روزرسانی اطلاعات شرکت‌های فعال و تحولات مالی آن‌ها، بررسی روند ثبت اختراعات، مرور داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی و محصولات دارای مجوز و تحلیل روندهای نوظهور اشاره کرد.

همچنین با توجه به اهمیت راهبردی حوزه میکروبیوم، این حوزه به تفصیل در فصل‌های بعد مورد مطالعه قرار گرفت. در نهایت با تحلیل داده‌های جمع‌آوری شده در هر حوزه، موضوعات پیشنهادی دارای اولویت پژوهشی در کشور ارائه شده‌اند.

۲ فصل دوم: تحلیل گزارش‌های انجمن آمریکایی ژن‌درمانی و سلول‌درمانی و ائتلاف پزشکی بازسازی

۲-۱ بررسی گزارش انجمن آمریکایی سلول و ژن‌درمانی

انجمن آمریکایی سلول و ژن‌درمانی^۱ هر سه ماه گزارشی از وضعیت ژن و سلول‌درمانی منتشر می‌کند. در این گزارش به مواردی همچون نکات کلیدی سه ماهه مد نظر، بررسی پایپ‌لاین‌های ژن‌درمانی، RNA درمانی و سلول درمانی، جذب سرمایه استارت‌آپ‌ها و بررسی معاملات انجام شده می‌پردازد. در این بخش به بررسی قسمت‌های مهم این گزارش می‌پردازیم.

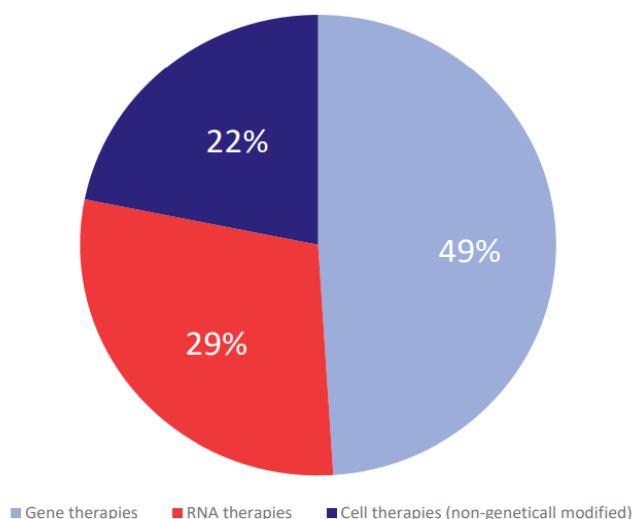
۲-۱-۱ پایپ‌لاین شرکت‌های فعال در حوزه ژن و سلول‌درمانی

گزارش سه ماهه چهارم سال ۲۰۲۴ این انجمن نشان می‌دهد، از میان ۴۲۳۸ محصولی که در حال توسعه هستند، چه در مرحله پیش از مطالعات بالینی و چه در مرحله گرفتن مجوز، ۲۱۱۷ محصول ژن‌درمانی (شامل

^۱ ASGCT

سلول درمانی‌های مهندسی شده مثل CAR-T) وجود دارد که به تنهایی نیمی از محصولات این حوزه را در دست می‌گیرد. ۹۴۴ محصول مربوط به سلول درمانی‌هایی هستند که تغییرات ژنتیکی روی آن‌ها صورت نگرفته است و ۲۲ درصد از پایپ لاین حوزه سلول و ژن درمانی را به خود اختصاص می‌دهند.

Pipeline therapies by category



شکل ۲-۱: سهم هر یک محصولات ژن، سلول و RNA درمانی به کل محصولات پایپ‌لاین در سال ۲۰۲۴

۲-۱-۱-۱ مقایسه پایپ لاین محصولات ژن و سلول درمانی در سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴

با مقایسه درمان‌ها در تمام فازهای مطالعات بالینی این دو سال، افزایش تعداد کارآزمایی مشاهده می‌شود. تعداد درمان‌های در دست تایید سه ماهه سوم سال ۲۰۲۴ نسبت به مدت مشابه در سال ۲۰۲۳ افزایش حدود دو برابری داشته است.

در ادامه ۱۱ دارویی که در سه ماهه سوم ۲۰۲۴، در مرحله پیش از گرفتن تاییدیه بودند به طور خلاصه آورده شده است. از بین این موارد شماره ۳ در سال ۲۰۲۵ تاییدیه FDA را دریافت کرده است.

جدول ۲-۱: مقایسه تعداد محصولات ژن و سلول درمانی در سال‌های ۲۰۲۳، ۲۰۲۴ و ۲۰۲۵

وضعیت جهانی	Q4 2023	Q4 2024	Q1 2025
-------------	---------	---------	---------

۱.۴۳۲	۱.۴۲۴	۱.۵۲۸	پیش بالینی
۳۵۰	۳۴۱	۲۷۰	فاز I
۳۱۹	۳۰۶	۲۷۴	فاز II
۴۱	۳۵	۳۳	فاز III
۱۳	۱۱	۶	پیش از گرفتن تاییدیه
۲.۱۵۵	۲.۱۱۷	۲.۱۱۱	جمع

جدول ۲-۲: محصولاتی که در گزارش سه ماهه چهارم ASGCT در مرحله پیش از گرفتن تاییدیه FDA بودند.

شماره	منطقه	نام دارو	نوع دارو	شرکت توسعه دهنده	بیماری هدف
۱	آمریکا	RP-L201	ژن درمانی	Rocket Pharmaceuticals	Severe Leukocyte Adhesion Deficiency Type I (LAD-I)
۲	آمریکا	Pz-cel	ژن درمانی	Abeona Therapeutics	Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB)
۳	آمریکا	NT-501	ژن درمانی	Neurotech Pharmaceuticals	Macular Telangiectasia (eye disease)
۴	آمریکا	UX111	ژن درمانی	Ultragenyx Pharmaceutical	Sanfilippo Syndrome Type A
۵	آمریکا	vusolimogene oderparepvec	ژن درمانی (وکتور ویروسی)	Replimune	Advanced Melanoma (with Opdivo)
۶	آمریکا	PRGN-2012	ژن درمانی (وکتور ویروسی)	Precigen	Recurrent Respiratory Papillomatosis
۷	اروپا	RP-L102	ژن درمانی	Rocket Pharmaceuticals	Bone marrow failure

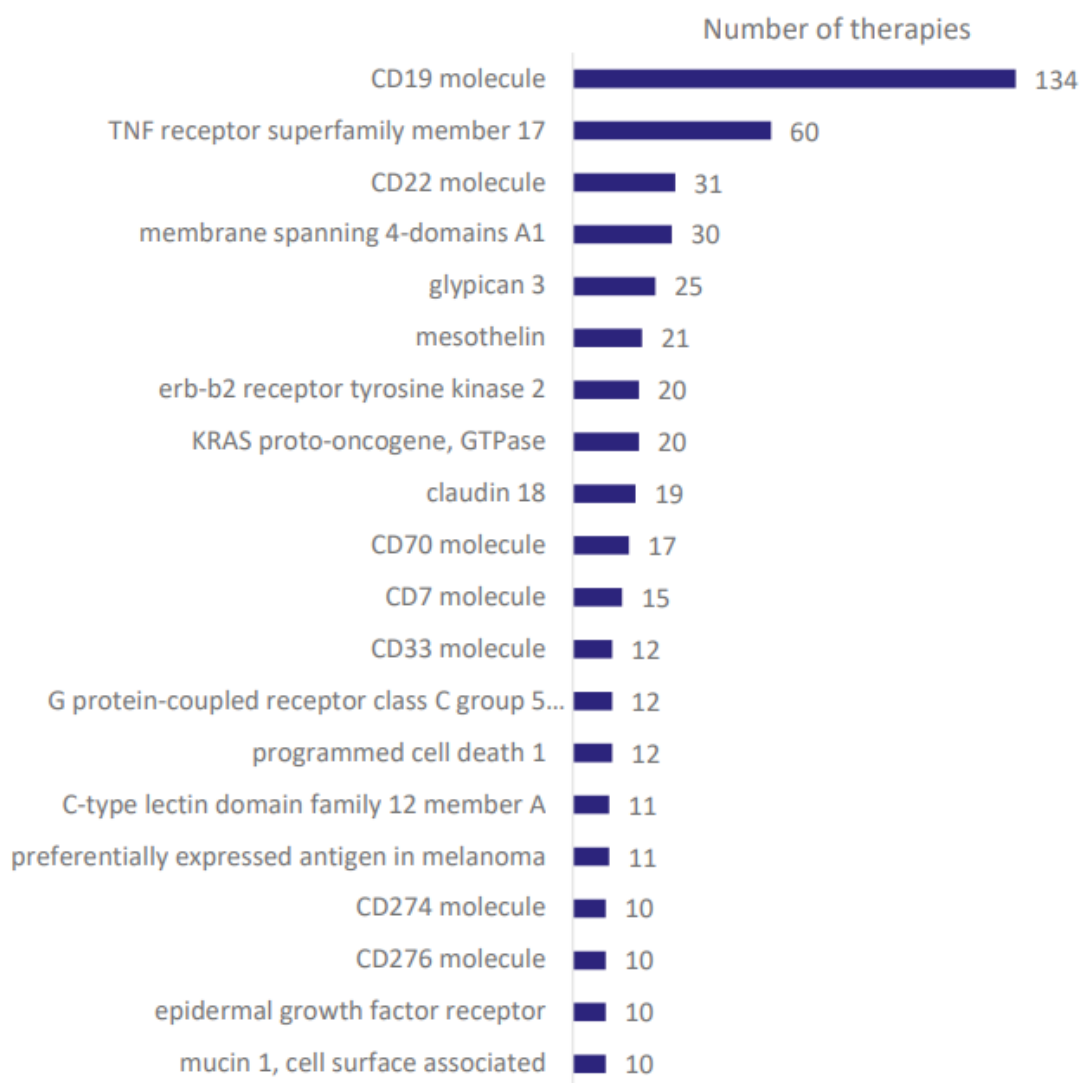
شماره	منطقه	نام دارو	نوع دارو	شرکت توسعه‌دهنده	بیماری هدف
۸	چین	BBM-H901	ژن درمانی	Belief BioMed	Hemophilia B
۹	چین	donaperminogene seltoplasmid	ژن درمانی	Helixmith	Painful Diabetic Neuropathy
۱۰	چین	pulkilumab (pCAR- 19B) cells	CAR-(اتولوگ)- T	Chongqing Precision Biotech	Relapsed/Refractory B- cell Acute Lymphoblastic Leukemia
۱۱	کره جنوبی	Anbal-cel	CAR-(اتولوگ)- T	Curocell	Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma

۲-۱-۱-۲ مقایسه محصولات سلول و ژن درمانی توسعه یافته به روش درون تنی و برون تنی

در سال ۲۰۲۴ بیشتر محصولات ژن درمانی در حال توسعه مبتنی بر روش‌های *Ex vivo* بوده و تنها ۴۲ درصد محصولات از سیستم‌های *In vivo* استفاده می‌کردند. رشد این بخش به این دلیل است که روش *In vivo* ژن‌ها را مستقیماً به بدن بیمار منتقل می‌کند و اثربخشی درمان را افزایش می‌دهد. این روش کمتر تهاجمی است و نیاز به اقدامات پیچیده را از بین می‌برد. با افزایش تقاضا برای درمان‌های هدفمند، ژن درمانی *In vivo* محبوبیت زیادی به دست آورده و منجر به پیشرفت این حوزه شده است.

۲-۱-۲ بررسی پایپ‌لاین ژن درمانی

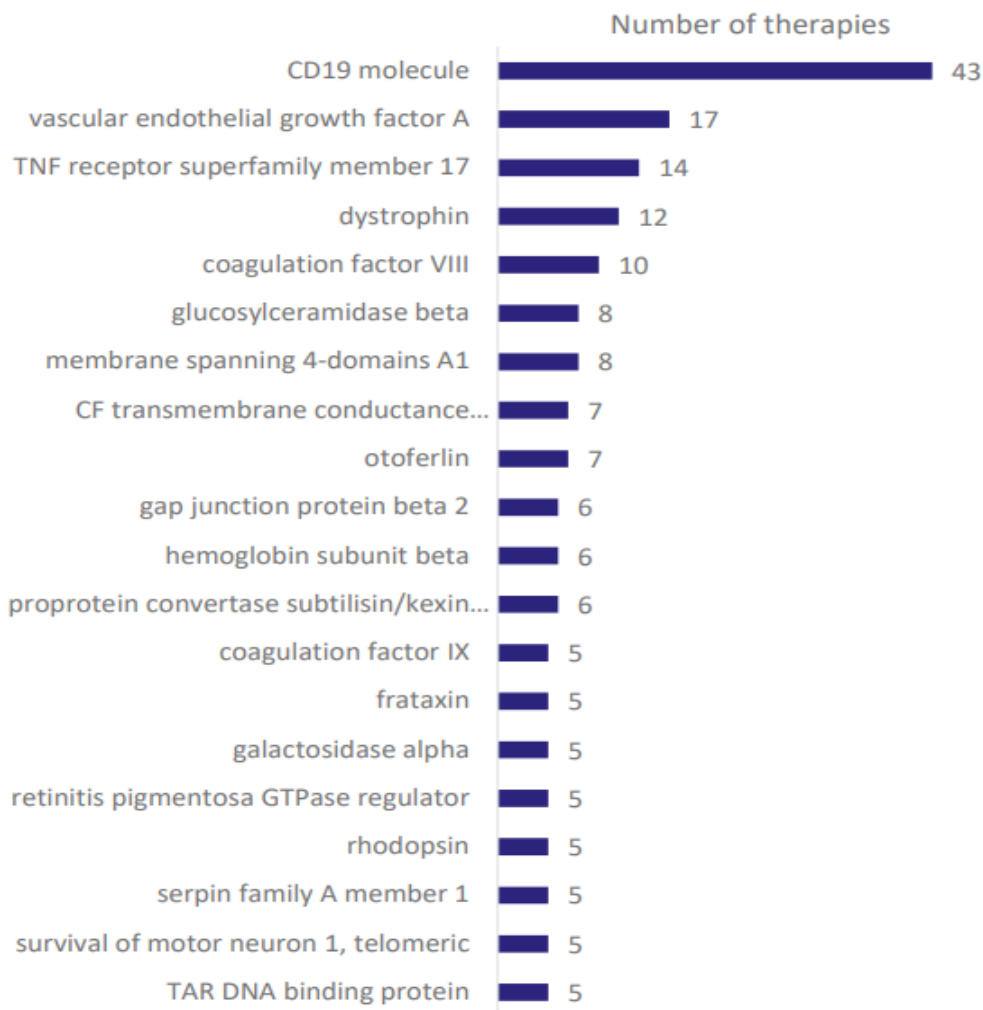
در میان ۱۰۵۳ پایپ‌لاین مربوط به ژن درمانی که برای درمان بیماری‌های نادر توسعه پیدا کرده اند، ده بیماری اول لیست شامل میلوما، لوسمی حاد میلوئیدی، لنفوم غیرهوچکین و لنفوم سلول B مربوط به سرطان هستند.



شکل ۲-۲: تعداد ژن درمانی‌های مربوط به سرطان و مولکول هدفشان

در میان ژن درمانی‌های مربوط به سرطان، غالباً CD19، آنتی ژن مربوط به بلوغ لنفوسیت B^۱ و CD22 هدف قرار داده شدند. مولکول‌های هدف اصلی محصولات ژن درمانی شامل CD19، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و مولکول‌های دیگر هستند که برای تعداد مختلفی از درمان‌ها هدف قرار گرفته‌اند.

^۱ BCMA

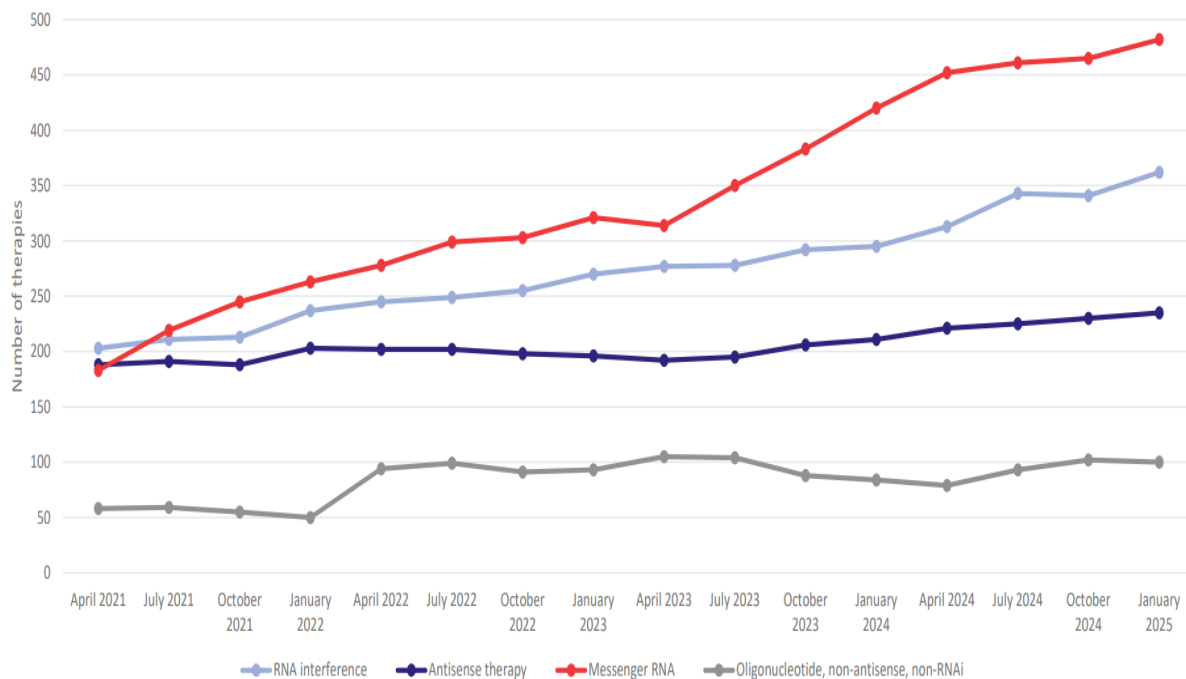


شکل ۳-۲: تعداد ژن درمانی‌های مربوط به بیماری‌های غیر از سرطان و مولکول هدفشان

۳-۱-۲ بررسی پایپ‌لاین درمان‌های مبتنی بر RNA

روش‌های درمانی مبتنی بر RNA غالباً با استفاده از mRNA و RNAi توسعه پیدا کرده‌اند که اکثریت آن‌ها نیز در مرحله پیش از کارآزمایی بالینی هستند. این روش‌ها غالباً بیماری‌های نادر سرطانی (سرطان پانکراس، کبد و تخمدان) و غیرسرطانی (اتروفی عضلانی دوشن، هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک^۱) را هدف قرار داده‌اند.

^۱ ALS



شکل ۲-۴: روند رشد روش‌های درمانی مبتنی بر RNA از سال ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۴

۲-۱-۴ بازار محصولات سلول درمانی برای سه ماهه چهارم سال ۲۰۲۴

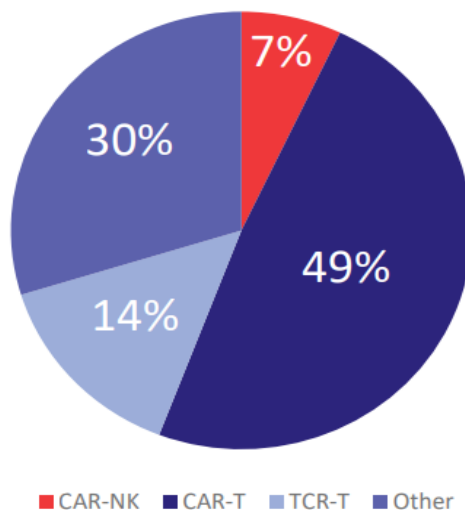
در بین محصولات مبتنی بر سلول درمانی نیز CAR-T با اختصاص دادن ۴۹ درصد درمان‌ها پیشرو است. دیگر رقیبانش درمان‌های مبتنی بر گیرنده‌های سلول T^1 و گیرنده‌های کایمیریک مربوط به سلول‌های کشنده طبیعی^۲ هستند که به ترتیب ۱۴ و ۷ درصد محصولات سلول درمانی را شامل می‌شوند. روش‌های درمانی توسعه یافته و مبتنی بر گیرنده کایمیریک سلول‌های T، در ۹۷٪ موارد سرطان را هدف قرار داده‌اند. البته از این روش برای درمان بیماری‌های خود ایمنی، ایدز، HIV و اسکلودرمی^۳ نیز استفاده شده است.

^۱ TCR-T

^۲ CAR-NK

^۳ Scleroderma

Genetically modified cell therapy breakdown



شکل ۵-۲: انواع محصولات سلول درمانی موجود در پایپ‌لاین به تفکیک درصد

۵-۱-۲ نکات کلیدی از سه ماهه سوم سال ۲۰۲۴

داروی تکلرا (afamitresgene autoleucel) تولید شده توسط شرکت Adaptimmune توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان سارکوم سینوویال تایید شد. تکلرا یک ایمونوتراپی سلول T (TCR-T) اتولوگ با مهندسی ژنتیک است که آنتی‌ژن A4 مرتبط با ملانوما (MAGE-A4) را هدف قرار می‌دهد. نکته قابل توجه دیگر افزایش کارآزمایی‌های بالینی مربوط به بیماری‌هایی غیر از سرطان است. تعداد کارآزمایی‌های بالینی مربوط به این بیماری‌ها در سال ۲۰۲۳، ۳۹ درصد کل کارآزمایی‌ها را شامل می‌شد درحالی‌که در سه‌ماهه آخر سال ۲۰۲۴ این مقدار به ۵۱ درصد رسیده است.

با این حال نگاهی به پایپ‌لاین‌های شرکت‌های دارویی نشان می‌دهد هنوز هم تمرکز بالایی روی سرطان وجود دارد و در ۵۲ درصد تمام پایپ‌لاین‌های ژن درمانی حداقل یک مورد علائم و موارد مربوط به سرطان را هدف قرار داده است.

چندین روش درمانی جدید در موقعیتی قرار دارند که به وضعیت پرفروش دست یابند، از جمله ژن درمانی برای بیماری دانون، که بین ۱۵۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ بیمار را در ایالات متحده و اتحادیه اروپا تحت تاثیر قرار می‌دهد، اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک، با ۹۰۰۰ مورد جهانی، دیستروفی عضلانی دوشن، که ۳۹۰۰۰ بیمار را در ایالات

متحدہ و اتحادیہ اروپا تحت تاثیر قرار می‌دهد، و کم خونی داسی شکل، که ۲۵۰۰۰ فرد را در این مناطق تحت تاثیر قرار می‌دهد. قابل توجه است که ۱۳ شرکت از ۱۵ شرکت بزرگ داروسازی زیستی از نظر ارزش بازار، فعالانه در توسعه و تجاری سازی سلول و ژن درمانی‌ها سرمایه گذاری می‌کنند.

شرکت‌های پیشرو در درمان مولکولی در سه ماهه سوم سال ۲۰۲۴ در مجموع ۱۰۱ معامله شامل اکتساب، اتحاد و تامین مالی امضا کردند که از نظر تعداد با ۱۰۰ معامله در فصل قبل برابر بود.

در سه ماهه سوم ۲۰۲۴، چهار مورد اکتساب صورت گرفت که نصف حجم معاملات در سه ماهه دوم این سال بود، و فعالیت قابل توجهی در فضای CDMO (سازمان توسعه و تولید قراردادی) از جمله خرید ۹۲۵ میلیون دلاری Biovectra توسط Agilent مشاهده شد.

حجم تامین مالی اولیه^۱ و سری A با سه برابر افزایش به ۱۹ معامله در سه ماهه سوم رسید که مجموعاً ۴۸۴،۰ میلیون دلار بود و تقریباً ۲ برابر افزایش نسبت به ۲۶۶،۳ میلیون دلار در سه ماهه دوم را نشان می‌دهد.

۲-۲ بررسی گزارش ائتلاف پزشکی بازساختی (ARM)

۲-۲-۱ بررسی گزارش سه ماهه اول سال ۲۰۲۵

ائتلاف پزشکی بازساختی در گزارش‌هایی که سالانه منتشر می‌کند، حوزه‌های مختلفی همچون داروهای جدید تاییدیه گرفته، بررسی محصولات موجود در پایپ‌لاین، موضوعات نوین تحقیقات بالینی حوزه سلول درمانی و دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی می‌پردازد. در این بخش به بررسی موارد فوق در گزارش سال ۲۰۲۵ این ائتلاف می‌پردازیم.

۲-۲-۱-۱ موضوعات نوین تحقیقات بالینی حوزه سلول درمانی

کوچک کردن سیستم کریسپر: اگر بتوان اندازه آنزیم Cas را کاهش داد، انتقال سیستم کریسپر از طریق وکتورهای موجود بهینه می‌شود. مطالعات شرکت Mammoth Biosciences نشان از مهندسی آنزیم Cas9 دارد به گونه‌ای که یک سوم اندازه سویه اصلی باشد. این مطالعه پتانسیل این سیستم را برای مطابقت با کارایی سایر تکنیک‌های ویرایش ژن *In vivo* به دلیل اندازه کوچکتر آن نشان داد که امکان استفاده از سایر کاربردهای ویرایش را در وکتور آن فراهم می‌کند.

^۱ Seed

در ماه فوریه شرکت United Therapeutics اعلام کرد تاییدیه FDA برای کارآزمایی بالینی کلیه‌های قابل پیوند خود که از خوک گرفته شده و برای جلوگیری از واکنش ایمنی و پس زده شدن، ۱۰ ویرایش ژنی روی آن انجام شده را دریافت کرده است. این مطالعه، که اولین کارآزمایی بالینی انسانی پیوند کلیه از حیوان به انسان است، گامی بزرگ در جهت در دسترس بودن پیوند اعضا می‌باشد.

۲-۲-۱-۲ دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی

۲-۲-۱-۲-۲ افقی تازه در درمان دیابت

شرکت Sana Biotechnology نتایج مثبت کارآزمایی بالینی خود را برای سلول درمانی دیابت نوع ۱، با سلول‌های جزایر لانگرهانس آلوژن و بدون نیاز به پیوند پانکراس اعلام کرد. این مطالعات پتانسیل ایمنی بالا و توانایی غلبه بر رد پیوند سلول‌های آلوژنیک را در پیوند سلول‌های جزایر لانگرهانس و بدون نیاز به سرکوب ایمنی نشان می‌دهد. در این روش درمانی سلول‌های جزایر لانگرهانس از افراد اهدا کننده دریافت شده، و به گونه‌ای مهندسی می‌شوند که پروتئین‌های MHC را کم‌تر بیان کرده و CD47 را بیش‌تر بیان کنند تا بدین ترتیب از سیستم ایمنی پنهان بمانند. نتایج اولیه (تا ۲۸ روز پس از پیوند) نشان داد که سلول‌ها از رد ایمنی اجتناب کرده‌اند، زنده مانده‌اند و عملکرد خود را با تولید سطح ثابت C-Peptide (نشانه تولید انسولین) حفظ کرده‌اند. درمان‌های دیگری که برای این بیماری وجود دارد و در کارآزمایی بالینی مرحله ۱ و ۲ است، شامل پیوند سلول‌های آلوژن جزایر لانگرهانس، autologous regulatory T-cells و autologous dendritic cells می‌باشد.

۲-۲-۱-۲-۲ نتایج امیدبخش سلول درمانی آلوژن پارکینسون

در فوریه ۲۰۲۵، شرکت Bayer AG و BlueRock Therapeutics اعلام کردند تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را برای سلول درمانی پارکینسون خود به نام bemdaneprocel که در فاز ۱ بود دریافت کرده و می‌تواند کارآزمایی بالینی فاز ۳ را شروع کنند. این محصول یک سلول درمانی آلوژن بوده و از سلول‌های بنیادی پرتوان جنینی انسان (hESCs) استفاده می‌کند و آن‌ها را به سلول‌های پیش‌ساز نورون‌های دوپامینرژیک (DANPCs) تبدیل می‌کنند. سپس این سلول‌ها به پوتامن خلفی تزریق می‌شوند. پس از پیوند، این سلول‌ها بالغ شده و به نورون‌های تولیدکننده دوپامین تبدیل می‌شوند. این کار می‌تواند شبکه‌های عصبی آسیب‌دیده را بازسازی کند و عملکرد حرکتی و غیر حرکتی بیمار را بهبود بخشد. این محصول در حال حاضر پیشرفته‌ترین درمان سلولی در آمریکا برای پارکینسون محسوب می‌شود.

نکته‌ی جالب توجه در مسیر توسعه‌ی داروی bemdaneprocel، عبور مستقیم آن از فاز اول به فاز سوم کارآزمایی بالینی است؛ اقدامی که در فرآیندهای مرسوم توسعه‌ی داروها کم‌سابقه و نادر است. این پیشرفت تسریع‌شده، به لطف نتایج امیدوارکننده‌ی به‌دست‌آمده از فاز اول و همچنین دریافت نشان RMAT (درمان پیشرفته بازساختی) از سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) امکان‌پذیر شد. این نشان بیانگر آن است که دارو پتانسیل بالایی در درمان بیماری‌های جدی دارد و شواهد اولیه‌ای از اثربخشی آن موجود است.

در ابتدا برنامه‌ریزی شده بود که فاز دوم کارآزمایی بالینی در اواخر سال ۲۰۲۴ آغاز شود، اما پس از گفت‌وگوهای مثبت با FDA در چارچوب برنامه‌ی RMAT، شرکت BlueRock Therapeutics تصمیم گرفت به‌جای آن مستقیماً وارد یک کارآزمایی ثبت‌نامی فاز سوم شود. این تصمیم بر پایه‌ی داده‌های دلگرم‌کننده‌ی فاز اول اتخاذ شد؛ داده‌هایی که نشان دادند bemdaneprocel از نظر ایمنی به‌خوبی تحمل شده و دارای اثرات بالقوه‌ی درمانی در بهبود علائم بیماری پارکینسون است. موافقت FDA با طراحی کارآزمایی فاز سوم، مسیر را برای تسریع روند توسعه و بررسی تأیید این درمان نوآورانه هموار کرد.

شرکت Aspen Neuroscience نیز که سلول درمانی فاز ۱/۲ بیماری پارکینسون به نام ANPD001 را در پایپ لاین خود دارد، از بهبود وضعیت افراد شرکت کننده در کارآزمایی خبر داد. این سلول درمانی از سلول‌های پوست اشخاص بیمار استفاده کرده و آن‌ها را تمایز زدایی کرده تا به iPSCs تبدیل شوند. سپس سلول‌های بنیادی القایی را در مسیری هدایت می‌کند که به DANPCs تبدیل شوند. سپس این سلول‌ها را از طریق جراحی به ناحیه‌ای از مغز به نام پوتامن خلفی که در اثر پارکینسون و از دست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک آسیب دیده است، پیوند می‌زنند. شرکت AskBio نیز اعلام کرد فاز دوم کارآزمایی بالینی فاز ۲ را برای ژن درمانی بیماری پارکینسون آغاز کرده است.

۲-۲-۱-۲-۳ پیشرفت در ژن درمانی دیستروفی عضلانی دوشن

شرکت Solid Biosciences نیز نتایج کارآزمایی بالینی ۱/۲ ژن درمانی خود به نام SGT-003 برای دیستروفی عضلانی دوشن منتشر کرد که نشان از بهبود سلامت ماهیچه‌ها و نشانه‌های اولیه پتانسیل بهبود ماهیچه‌های قلبی دارد. در این ژن درمانی از یک نسخه اصلاح‌شده از ژن دیستروفین (میکرو دیستروفین) استفاده می‌کند که به دلیل اندازه کوچک‌تر، به‌راحتی توسط وکتورهای ویروسی (AAV9) قابل انتقال است.

۳-۲-۱-۲ تراکنش‌های مالی مهم سه ماهه اول ۲۰۲۵

جدول ۳-۲: خلاصه تراکنش‌های مالی مهم در سه ماهه اول ۲۰۲۵

نام شرکت	نوع جذب سرمایه	مقدار سرمایه جذب شده (میلیون دلار)	شرکت‌های سرمایه‌گذار اصلی	تمرکز/نوع محصول
EoBioTec	اکتساب	۴۲۵ (به علاوه ۷۵ میلیون مشروط)	AstraZeneca	درمان‌های درون‌تنی برای سرطان و بیماری‌های خودایمنی
Beam Therapeutics	عرضه تضمین شده	۵۰۰		برنامه‌های ویرایش باز درون‌تنی برای بیماری‌ها
Solid Biosciences	عرضه تضمین شده	۲۰۰		ژن‌درمانی برای بیماری‌های نادر عصبی و قلبی
Tune Therapeutics	سری B جذب سرمایه	۱۷۵	New Enterprise Associates, Revolution Growth Foundation	ویرایش اپی‌ژنتیک برای درمان سرطان
Umjoa Biopharma	سری C جذب سرمایه	۱۰۰	Double Point DCV, Ventures Bio	درمان‌های درون‌تنی CAR-T برای سرطان و بیماری‌های خودایمنی
Be Biopharma	سری C جذب سرمایه	۹۲	ARCH Venture Alta, Partners RA, Partners Capital, Management, Longwood Fund, Bristol Myers Takeda, Squibb Ventures	درمان‌های سلولی B برای هموفیلی B و هیپوفسفاتازی
Rhygaze	سری B جذب سرمایه	۶۶	Google Ventures, ARCH Venture F-Prime, Partners, Capital Biogeneration	ژن‌درمانی برای بازیابی بینایی با روش اپتوژنتیک

نام شرکت	نوع جذب سرمایه	مقدار سرمایه جذب شده (میلیون دلار)	شرکت های سرمایه گذار اصلی	تمرکز/نوع محصول
			Novartis, Ventures Venture Fund	
A2 Biotherapeutics	سری C جذب سرمایه	۸۰	The Column Samsara, Group BioCapital	درمان های CAR-T با پلتفرم Tmod برای سرطان های با نیاز بالای درمان
Arbor Biotechnologies	سری C جذب سرمایه	۷۳,۹	ARCH Venture TCGX, Partners	برنامه های ویرایش ژن برای بیماری های کبد و سیستم عصبی مرکزی
Xylocor Therapeutics	سری B جذب سرمایه	۶۷	Jeito Capital Fountain, EQT Healthcare Lumira, Partners Ventures	ژن درمانی برای بیماری های قلبی عروقی

۲-۲-۲ بررسی گزارش سه ماهه چهارم ۲۰۲۴

در این بخش به بررسی داروهای جدید تاییدیه گرفته، بررسی محصولات موجود در پایپ لاین به همراه فناوری های مورد استفاده و دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی در گزارش سال ۲۰۲۴ ائتلاف پزشکی بازساختی می پردازیم.

۲-۲-۲-۱ دستاوردهای حوزه سلول درمانی و پزشکی بازساختی

۲-۲-۲-۱-۱ پیشرفت در درمان تومورهای جامد با سلول های T جمع آوری شده از بافت توموری (TIL)

در حالی که سلول درمانی پیشرفت های باورنکردنی برای سرطان های خون داشته است، درمان تومورهای جامد از این طریق همچنان یک چالش باقی مانده است؛ چرا که محیط اطراف این تومورها به سختی به سلول های ایمنی اجازه نفوذ می دهد.

مسئله دیگر که درمان تومورهای جامد را با مشکل مواجه کرده است، ناهمگنی است. در مقایسه با سرطان های خون، تومورهای جامد اغلب از سلول هایی تشکیل شده اند که طیف وسیعی از گیرنده ها را بیان می کنند. این

چالش‌ها درمان تومورهای جامد را با مشکل مواجه کرده است، اما پیشرفت‌های اخیر نشان می‌دهد که علم در حال غلبه بر این موانع است.

در فوریه ۲۰۲۴، سلول‌درمانی TIL شرکت Iovance Biotherapeutics با نام تجاری Amtagvi (Lifileucel)، برای درمان ملانوم متاستاتیک به اولین سلول‌درمانی پذیرفته شده برای یک تومور جامد تبدیل شد که توسط FDA تاییدیه تسریع شده دریافت کرده است.

محصول Amtagvi از سلول‌های T موجود در تومور بیمار تهیه می‌شود. سلول‌های T جمع‌آوری شده از بافت توموری به صورت طبیعی توانایی شناسایی و حرکت به سمت تومورها را دارند، بنابراین نیازی به مهندسی آن‌ها نیست. هرچند لازم است برای افزایش عملکرد ضدتوموری، تعداد آن‌ها در محل تومور افزایش یابد. برای این منظور، طی فرایند تولید این سلول‌درمانی، از سایتوکاین‌هایی مانند IL-2 جهت افزایش قابلیت تکثیر این سلول‌ها استفاده می‌شود.

علاوه بر این، به عنوان بخشی از درمان لیفولوسل، دو اقدام برای افزایش توانایی TIL‌های تزریق‌شده برای حمله به سرطان و قدرت کلی آنها انجام می‌شود. اول، در روزهای قبل از دریافت لیفولوسل، بیماران چند دوره شیمی‌درمانی با دوز بالا و lymphodepleting را پشت سر می‌گذارند. دوم، مدت کوتاهی پس از تزریق لیفولوسل، چندین دوز IL-2 به آنها داده می‌شود.

پیش از Amtagvi، درمان‌های CAR-T تنها قادر به مقابله با برخی از انواع سرطان‌های خون بودند. بخشی از عدم توانایی آن‌ها در درمان سرطان‌های جامد، به دلیل فقدان نشانگرهای زیستی مناسب در سطح سلول برای هدف قرار دادن سلول‌های CAR-T در تومورهای جامد بود.

علاوه بر این، درمان CAR-T به نقاط عطف قابل توجهی در مقابله با تومورهای مغزی مرگبار دست یافته است. یک کارآزمایی فاز ۱ که توسط City of Hope که مرکز تحقیقات سرطان است؛ انجام شد، فعالیت بالینی امیدوارکننده‌ای را در درمان آزمایشی CAR-T سلولی خود برای تومورهای مغزی گلیوما با درجه بالا^۱ نشان داد. این پیشرفت، پتانسیل درمان CAR-T را برای تحول در درمان تومورهای جامد، با ترکیب مهندسی پیشرفته و اثربخشی بالینی، برجسته می‌کند.

^۱ High-Grade Glioma

نتایج یک کارآزمایی بالینی^۱ که توسط دانشگاه استنفورد انجام شد، نشان داد که سلول‌های CAR-T می‌توانند تومورهای مغز و نخاع، مانند گلیومای ذاتی پل مغزی^۲، را درمان کنند. این سازه‌های CAR برای اتصال به مارکر سطحی‌ای به نام GD2 که توسط تعداد بسیار زیادی از سلول‌های تومور بیان می‌شود، طراحی شده‌اند. این درمان در اکتبر ۲۰۲۴ از FDA عنوان تاییدیه تسریع شده^۳ دریافت کرد.

۲-۱-۲-۲-۲ درمان‌های مبتنی بر CAR-T در خط اول درمان سرطان

تا سال ۲۰۲۳، دو درمان CAR-T برای Multiple Myeloma تنها می‌توانستند در ایالات متحده و اتحادیه اروپا به‌عنوان خطوط آخر درمان، در صورت عدم اثر بخشی درمان‌های دیگر، استفاده شوند. در بهار ۲۰۲۴، Abecma، یک سلول‌درمانی CAR-T، که توسط Bristol Myers Squibb و Seventybio توسعه یافته بود، در ایالات متحده و اتحادیه اروپا به‌عنوان یک درمان خط سوم تأیید شد، در حالی که قبلاً در هر دو منطقه به‌عنوان درمان خط پنجم شناخته می‌شد. Carvykti، درمان CAR-T دیگری که توسط Legend Biotech و Janssen توسعه یافته بود، به‌عنوان درمان خط دوم در ایالات متحده و اتحادیه اروپا تأیید شد. این روش درمانی نیز قبلاً در ایالات متحده به‌عنوان درمان خط پنجم و در اتحادیه اروپا به‌عنوان درمان خط چهارم شناخته می‌شد. در ماه اکتبر، Kite Pharma اعلام کرد که درمان CAR-T آن برای لنفوم سلول B بزرگ پرخطر^۴ از FDA مجوز RMAT Designation را به‌عنوان یک درمان خط اول دریافت کرده است. این تاییدیه برای شتاب دادن به توسعه و تأیید درمان‌های نوآورانه در حوزه پزشکی بازساختی، از جمله ژن درمانی و سلول درمانی، اعطا می‌شود.

۳-۱-۲-۲-۲ پیشرفت در درمان نابینایی ارثی با CRISPR

داده‌های بالینی جدید از یک کارآزمایی که توسط شرکت Editas Medicine حمایت شده و در مرکز چشم و گوش ماساچوست^۵ انجام شده، پتانسیل جدیدی را در استفاده از سیستم‌های ویرایش ژن CRISPR برای درمان افراد مبتلا به نابینایی ارثی ناشی از جهش در ژن CEP290 نشان می‌دهد. جهش‌های این ژن مسئول بیماری‌هایی مانند آموروزیس مادرزادی لبر^۶ هستند. این مطالعه نشان داد که استفاده از CRISPR-Cas9 برای ویرایش مستقیم

^۱ [nature.com/articles/s41586-024-08171-9](https://www.nature.com/articles/s41586-024-08171-9)

^۲ Diffuse Intrinsic Pontine Glioma - DIPG

^۳ Fast-Track Designation

^۴ High-Risk Large B-Cell Lymphoma

^۵ Mass Eye and Ear

^۶ LCA1

DNA سلول‌های شبکه‌ی چشم، منجر به بهبود دیدی بی‌سابقه در ۱۱ نفر از ۱۴ بیمار حاضر در این کارآزمایی شد. علاوه بر این، شرکت Atsena Therapeutics و محققان دانشگاه پنسیلوانیا در سال جاری اعلام کردند که درمان ژن‌درمانی آزمایشی آن‌ها برای جهش‌های ژن GUCY2D که باعث LCA1 می‌شوند، به‌خوبی توسط بیماران تحمل شده و برخی از آن‌ها بهبود ۱۰,۰۰۰ برابری در بینایی داشته‌اند.

۲-۲-۲-۴ پیشرفت در درمان بیماری‌های خود ایمنی

در حالی که سرطان همچنان هدف اصلی برای درمان‌های مبتنی بر CAR-T است، اما علاقه رو به رشدی برای استفاده از این درمان‌های پیشرفته در بیماری‌های خودایمنی ایجاد شده است. یک مطالعه که در سال ۲۰۲۴ در مجله پزشکی نیوانگلند^۱ منتشر شد، نشان داد که ۱۵ بیمار دریافت‌کننده درمان CAR-T برای نفریت لوپوس^۲ پس از دو سال درمان، عود علائم نداشتند. ده‌ها کارآزمایی بالینی در حال هدف‌گیری بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس، دیابت نوع ۱، میاستنی گراویس^۳، و مولتیپل اسکلروزیس^۴ هستند، و انتظار می‌رود دامنه این درمان‌ها گسترش بیشتری پیدا کند.

۲-۲-۲-۲ ورود سیستم‌های ویرایش ژنی جدید به فاز مطالعات بالینی

در سال ۲۰۲۳، اولین درمان ویرایش ژن CRISPR/Cas9 برای استفاده تجاری تأیید شد. سایر اشکال ویرایش ژن، مانند ویرایش باز^۵، در کارآزمایی‌های بالینی اولیه در حال پیشرفت هستند. با رسیدن این تکنیک‌های نوآورانه به کارآزمایی‌های بالینی، اشکال جدیدتری از سیستم‌های ویرایش ژن در حال شکل‌گیری هستند. در سال ۲۰۲۴، شرکت PRIME Medicine برای اولین بار سیستم نوین ویرایش خود به نام Prime Editing را به مرحله کلینیک برد. هم‌چنین شرکت Tune Therapeutics اولین کارآزمایی بالینی یک درمان مبتنی بر ویرایش اپی‌ژنتیک^۶ یک بیماری عفونی را آغاز کرده است.

^۱ New England Journal of Medicine

^۲ Lupus Nephritis

^۳ myasthenia gravis

^۴ multiple sclerosis

^۵ Base Editing

^۶ Epigenetic Editing

شرکت Intellia Therapeutics اعلام کرد که کارآزمایی فاز ۳ درمان ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR و به شیوه درون تنی خود را برای درمان آنژیوادم ارثی^۱ آغاز کرده است. این دومین درمان ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR و به شیوه درون تنی است که به فاز ۳ می‌رسد.

در ادامه کارآزمایی‌های بالینی سیستم‌های ویرایش ژنوم آورده شده است.
جدول ۴-۲: کارآزمایی‌های بالینی سیستم‌های ویرایش ژنوم

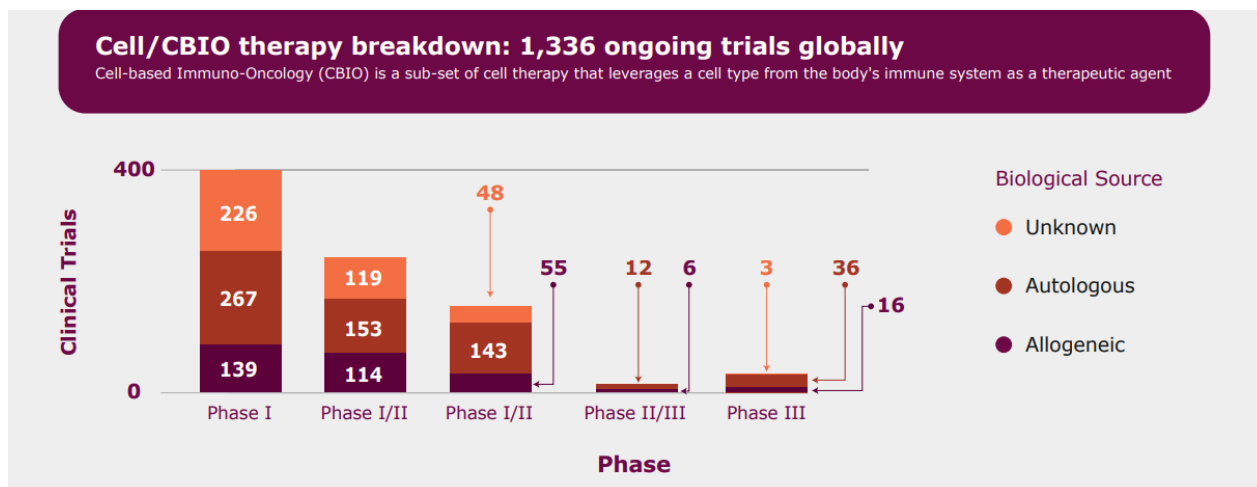
نام کارآزمایی / درمان	بیماری هدف	فناوری مورد استفاده	شرکت	فاز کارآزمایی	روش انتقال
Exagamglogene Autotemcel (exa-cel)	کم خونی داسی شکل / بتا تالاسمی	CRISPR-Cas9	Vertex & CRISPR Therapeutics	تأیید شده توسط FDA / پس از کارآزمایی	برون تنی (HSCs ویرایش شده)
EDIT-301	بیماری شدید سلول داسی شکل / TDT	CRISPR-Cas12a	Editas Medicine	فاز ۲/۱	برون تنی
BEAM-01	بیماری شدید سلول داسی شکل	ویرایش باز	Beam Therapeutics	فاز ۲/۱	برون تنی
NTLA-2001	آمیلوئیدوز ترانس تیرتین ارثی	CRISPR-Cas9	Intellia Therapeutics	فاز ۱	درون تنی (نانوذرات لیپیدی)
NTLA-2002	آنژیوادم ارثی (HAE)	CRISPR-Cas9	Intellia Therapeutics	فاز ۳	درون تنی (نانوذرات لیپیدی)
PBGENE-HBV (ELIMINATE-B)	هپاتیت ب مزمن	مگانوکلتاز ARCUS	Precision BioSciences	فاز ۲/۱	درون تنی
VERVE-101	هیپرکلسترولمی خانوادگی هتروزیگوس	ویرایش باز	Verve Therapeutics	فاز b۱	درون تنی (نانوذرات لیپیدی)
CTX001 (early name of exa-cel)	بتا تالاسمی / بیماری سلول داسی شکل	CRISPR-Cas9	Vertex & CRISPR Therapeutics	پایان یافته / پیگیری بلندمدت	برون تنی

^۱ Hereditary Angioedema

				(کارآزمایی‌های قدیمی)	
--	--	--	--	--------------------------	--

۳-۲-۲-۲ بررسی تعداد سلول‌درمانی‌های اتولوگ و آلوژن در کارآزمایی‌های بالینی

از میان ۱۳۳۶ سلول‌درمانی موجود در کلینیکال تریال، ۱۳۹ مورد سلول‌درمانی آلوژن در فاز یک قرار دارند و هر چقدر به سمت فازهای بالاتر می‌رویم این مقدار کاهش محسوسی را مشاهده کرده و به ۱۶ عدد در فاز ۳ می‌رسد. کارآزمایی‌های بالینی سلول‌درمانی اتولوگ در فاز یک، ۲۶۷ عدد بوده و در فاز سه این مقدار به ۳۶ کاهش پیدا می‌کند.

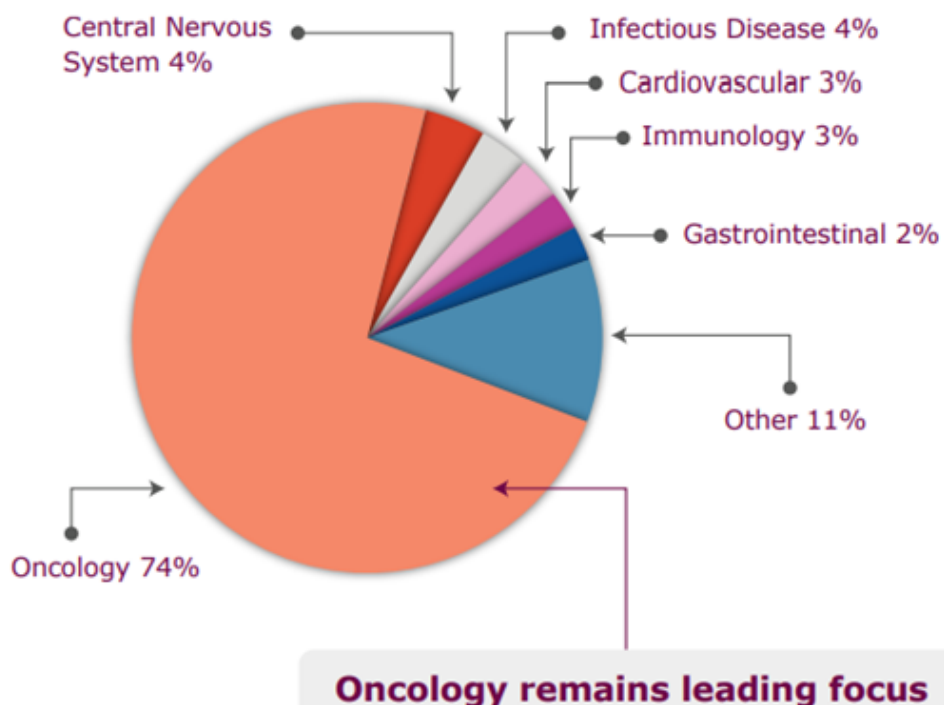


شکل ۲-۶: کارآزمایی‌های بالینی مربوط به ایمونوتراپی‌های سرطان مبتنی بر سلول درمانی

۲-۲-۲-۱ بررسی سلول‌درمانی‌های موجود در کارآزمایی‌های بالینی براساس نوع بیماری

نمودار دایره‌ای، توزیع حوزه‌های تمرکز بالینی را نشان می‌دهد. همانطور که نشان داده شده است، بیشترین تمرکز بر روی انکولوژی (۷۴٪) است، و پس از آن سایر حوزه‌ها (۱۱٪) قرار دارند. حوزه‌های سیستم عصبی مرکزی و بیماری‌های عفونی هر کدام ۴٪ از تمرکز را تشکیل می‌دهند، در حالی که حوزه‌های قلب و عروق و ایمونولوژی هر کدام ۳٪ و دستگاه گوارش ۲٪ را تشکیل می‌دهند.

Clinical focus



شکل ۷-۲: سلول‌درمانی‌های موجود در کارآزمایی‌های بالینی به تفکیک نوع بیماری

۳ فصل سوم: ایمونوتراپی

۳-۱ کلان روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی

به منظور تحلیل نظام مند روندهای پژوهشی در حوزه ایمونوتراپی، از پایگاه داده علمی اسکوپوس به عنوان یکی از معتبرترین منابع اطلاعات علمی بهره‌برداری شد. در مرحله نخست، با انجام جست‌وجوهای مقدماتی در زیربخش‌های مختلف این حوزه، مجموعه‌ای از واژگان کلیدی نماینده (رشته جستجو) هر زیرحوزه شناسایی گردید. سپس بر اساس این کلیدواژه‌ها، داده‌های کتاب‌سنجی مرتبط شامل تعداد انتشارات، روند زمانی تولید علم، نویسندگان برتر و سایر شاخص‌های کمی، از پایگاه داده استخراج و در قالب فایل‌های اکسل ذخیره شد. فهرست کامل موضوعات و کلیدواژه‌های مورد استفاده در جدول زیر ارائه شده است.

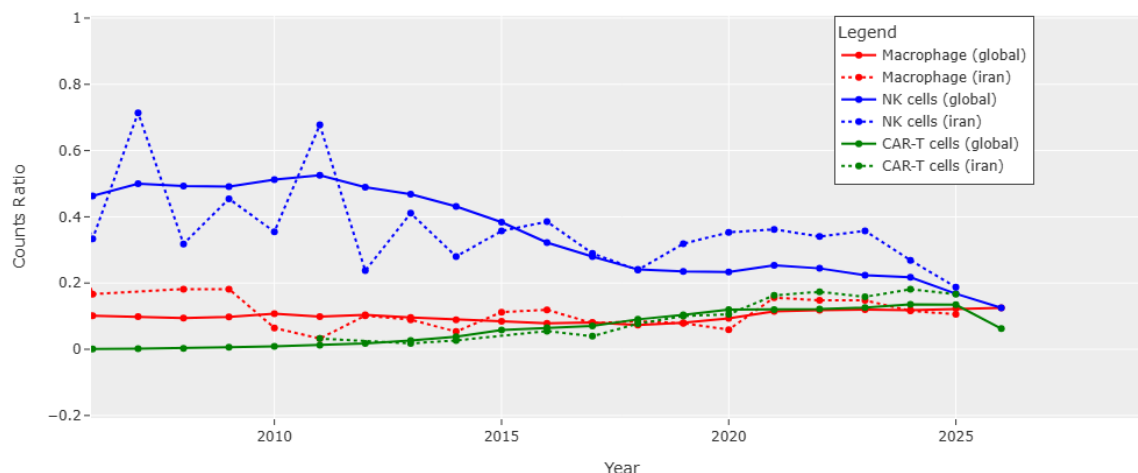
در شکل ۳-۱، شکل ۳-۲ و شکل ۳-۳ روند نگارش مقالات هر حوزه و جهان قابل مشاهده است. در این مطالعه، روند تغییرات سهم حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی سرطان نسبت به کل مقالات منتشر شده در این زمینه، هم در سطح جهانی و هم در ایران، مورد بررسی قرار گرفته است. در نمودار اول، نسبت مقالات حوزه‌های ماکروفاژ (به رنگ قرمز)، سلول‌های کشنده طبیعی یا NK cells (به رنگ آبی) و سلول‌های CAR-T (به رنگ سبز) به کل مقالات ایمونوتراپی نمایش داده شده است. خطوط پیوسته بیانگر سهم جهانی و خطوط نقطه‌چین سهم ایران را نشان می‌دهند. داده‌ها حاکی از آن هستند که در سطح جهانی، NK cells در سال‌های ابتدایی سهم بالایی داشته‌اند که با گذشت زمان کاهش یافته، در حالی که سلول‌های CAR-T روندی صعودی داشته و سهم آن‌ها در سال‌های اخیر افزایش یافته است. در ایران نیز روند مشابهی دیده می‌شود، هرچند شدت تغییرات کمتر است. حوزه ماکروفاژ در هر دو سطح جهانی و ملی سهم نسبتاً ثابتی داشته با نوسانات جزئی.

جدول ۱-۳: رشته‌های جستجو مرتبط با هر موضوع جهت بررسی در پایگاه داده اسکوپوس

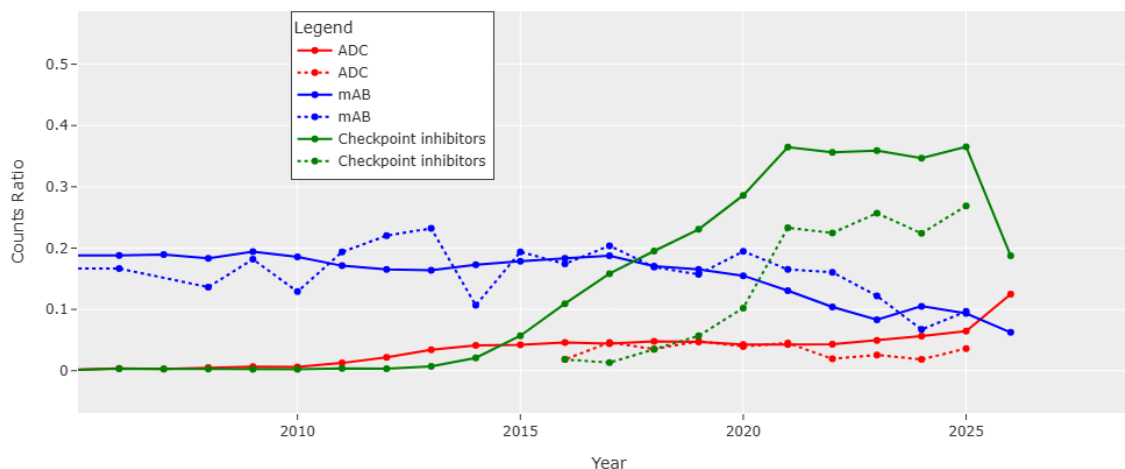
شماره	حوزه	رشته
۱	ایمونوتراپی	TITLE-ABS-KEY (immunotherap*) OR TITLE-ABS-KEY ("immuno engineering") OR TITLE-ABS-KEY ("immunoengineering")
۲	کل مقالات	ALL (a*)
۳	کل مقالات علوم زیستی	-ALL (a*) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "AGRI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "NEUR"))
۴	واکسن سرطان	TITLE-ABS-KEY("Cancer Vaccin*")
۵	CAR Tcell	TITLE-ABS-KEY("chimeric antigen receptor")
۶	TIL	TITLE-ABS-KEY("Tumor-infiltrating lymphocytes") OR TITLE-ABS-KEY("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating")
۷	NK cell	((TITLE-ABS-KEY(immunotherap* OR "immuno engineering" OR "immunoengineering" OR "checkpoint inhibit*" OR "Cancer Vaccin*" OR "chimeric antigen receptor" OR "oncolytic virus*" OR "Oncolytic Virotherap*" OR "Oncolytic Adenovirus*" OR virotherapy OR "Tumor-infiltrating lymphocytes" OR "Lymphocytes, Tumor-Infiltrating") AND TITLE-ABS-KEY("NK therap*" OR "Natural Killer Cel*" OR "Killer Cells, Natural" OR "NK Cel*" OR "Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cell Immunotherapy" OR "CAR-NK"))
۸	ماکروفاژ	((TITLE-ABS-KEY(immunotherap* OR "immuno engineering" OR "immunoengineering" OR "checkpoint inhibit*" OR "Cancer Vaccin*" OR "chimeric antigen receptor" OR "oncolytic virus*" OR "Oncolytic Virotherap*" OR "Oncolytic Adenovirus*" OR virotherapy OR "Tumor-infiltrating lymphocytes" OR "Lymphocytes, Tumor-Infiltrating") AND TITLE-ABS-KEY(macrophag*)))
۹	مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی	TITLE-ABS-KEY("checkpoint inhibit*")
۱۰	ویروس درمانی سرطان	((TITLE-ABS-KEY("oncolytic virus*") OR TITLE-ABS-KEY("Oncolytic Virotherap*") OR TITLE-ABS-KEY("Oncolytic Adenovirus*") OR TITLE-ABS-KEY(Virotherapy)))
۱۱	آنتی بادی منوکلونال	TITLE-ABS-KEY (immunotherap*) OR TITLE-ABS-KEY ("immuno engineering") OR TITLE-ABS-KEY ("immunoengineering"))) OR TITLE-ABS-KEY ("checkpoint inhibit*") OR (TITLE-ABS-KEY ("Cancer Vaccin*")) OR (TITLE-ABS-KEY ("chimeric antigen receptor")) OR ((TITLE-ABS-KEY ("oncolytic virus*") OR TITLE-ABS-KEY ("Oncolytic Virotherap*") OR TITLE-ABS-KEY ("Oncolytic Adenovirus*") OR TITLE-ABS-KEY (virotherapy))) OR ((TITLE-ABS-KEY ("Tumor-infiltrating lymphocytes") OR TITLE-ABS-KEY ("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating")))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Monoclonal Antibod*") OR TITLE-ABS-KEY ("Antibodies, Monoclonal")))
۱۲	ADCs	(TITLE-ABS-KEY ("Antibody-drug conjugat*")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Antibody drug conjugat*"))

در نمودار دوم، حوزه‌های ADC (به رنگ قرمز)، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یا mAb (به رنگ آبی) و مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی یا Checkpoint inhibitors (به رنگ سبز) بررسی شده‌اند. سهم جهانی mAb در سال‌های ابتدایی بیش از سایر حوزه‌ها بوده اما در سال‌های اخیر کاهش یافته است. در مقابل، Checkpoint inhibitors از حدود سال ۲۰۱۵ رشد چشمگیری را تجربه کرده و به سهم بالایی در سطح جهانی رسیده است. این افزایش با تأخیر مشابهی در ایران نیز دیده می‌شود، اما با شدت کمتر. حوزه ADC نیز روندی نسبتاً پایدار با رشد اندک در سال‌های اخیر داشته است.

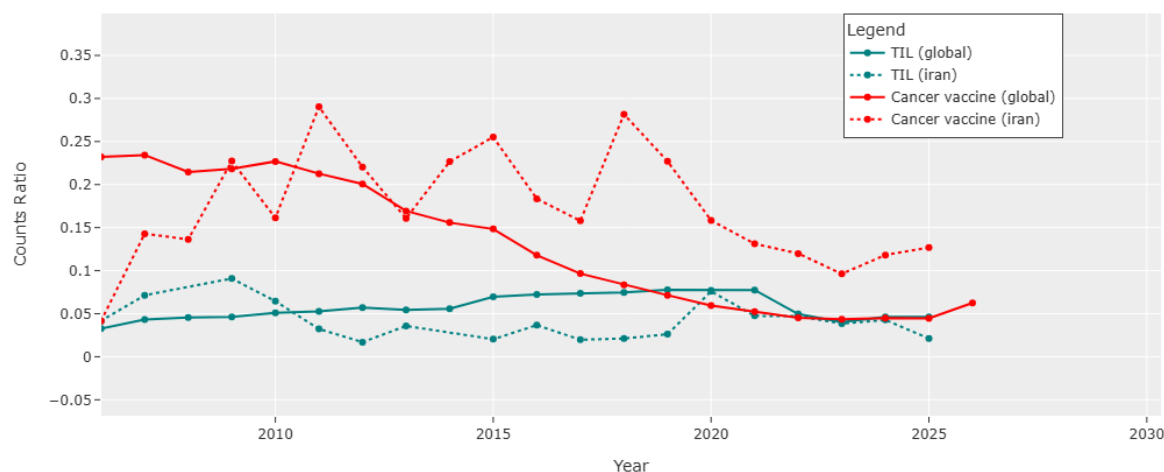
در نهایت، نمودار سوم به بررسی روند مقالات مرتبط با لنفوسیت‌های نفوذی تومور (TIL) به رنگ فیروزه‌ای و واکسن‌های سرطان به رنگ قرمز اختصاص دارد. در سطح جهانی، واکسن‌های سرطان در دهه نخست با سهم نسبتاً بالا حضور داشته‌اند، اما از حدود سال ۲۰۱۵ به بعد کاهش قابل توجهی در سهم آن‌ها مشاهده می‌شود. در ایران نیز روند مشابهی دیده می‌شود، با این تفاوت که نوسانات سالانه بیشتری در سهم این حوزه وجود دارد. در مقابل، حوزه TIL اگرچه سهم کمتری را به خود اختصاص داده، اما روندی نسبتاً پایدار و متعادل را در هر دو سطح نشان می‌دهد.



شکل ۱-۳: بررسی نسبت تعداد مقالات حوزه‌های ماکروفاژ (قرمز)، سلول‌های کشنده طبیعی (آبی) و CAR-T (سبز) به تعداد کل مقالات ایمونوتراپی در ایران و جهان. نمودار صاف نشانگر نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در جهان به کل مقالات ایمونوتراپی در جهان و نمودار نقطه چین نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در ایران به کل مقالات ایمونوتراپی در ایران



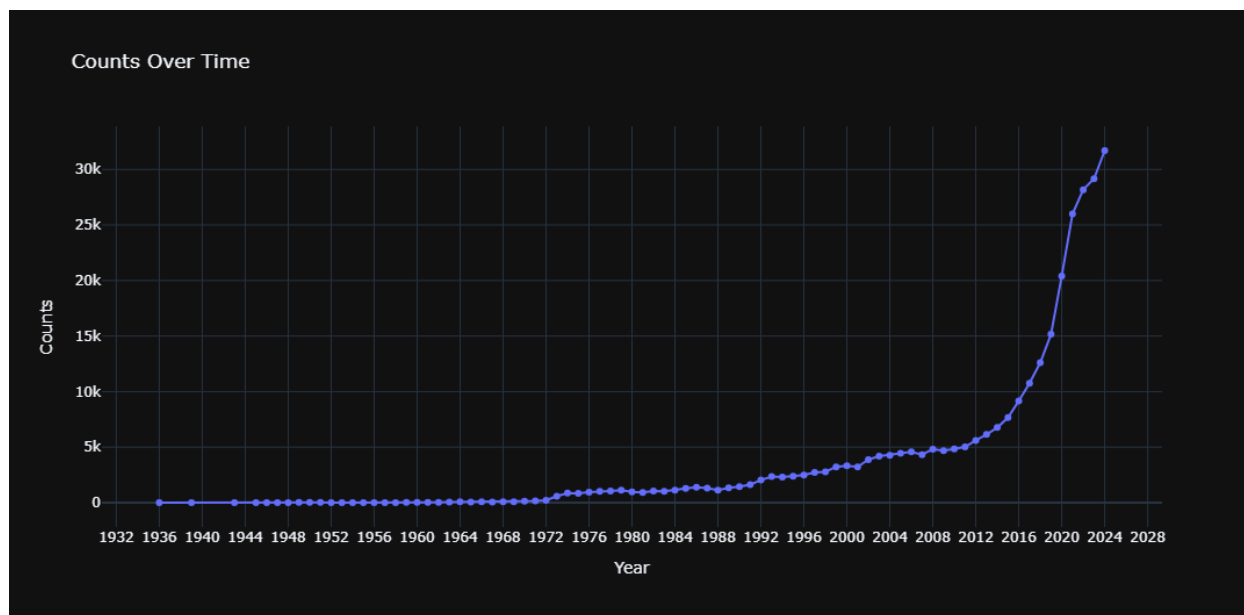
شکل ۳-۲: بررسی نسبت تعداد مقالات هر حوزه‌های آنتی بادی کانجوگه به دارو (قرمز)، آنتی بادی مونوکلونال (آبی) و مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی به تعداد کل مقالات ایمونوتراپی. نمودار صاف نشانگر نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در جهان به کل مقالات ایمونوتراپی در جهان و نمودار نقطه چین نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در ایران به کل مقالات ایمونوتراپی در ایران



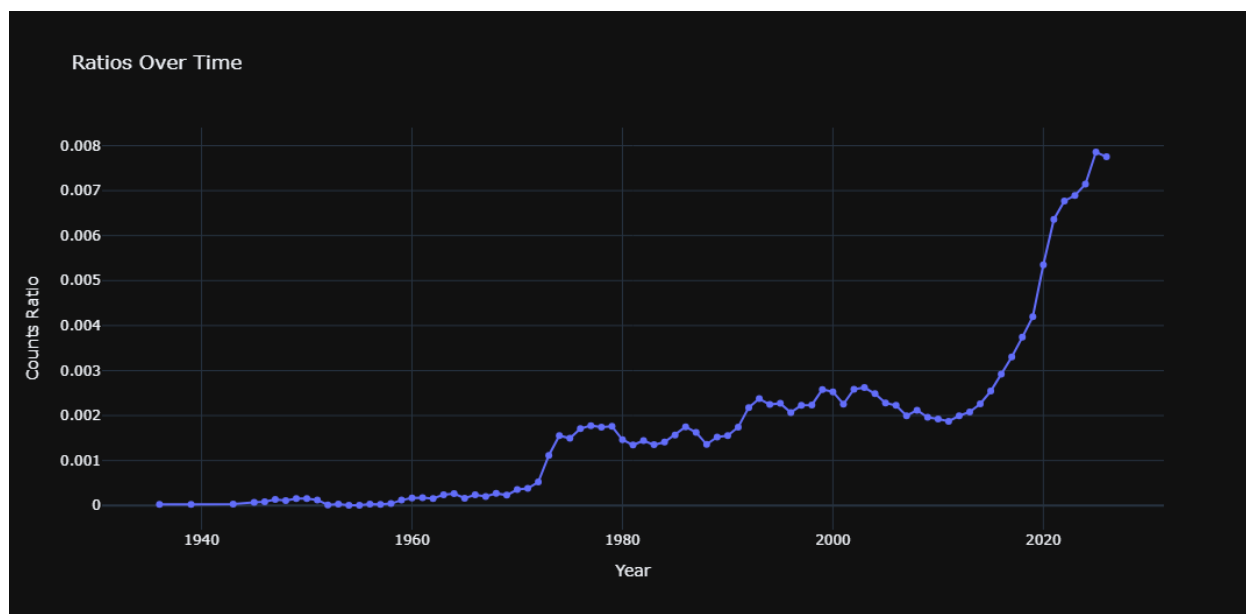
شکل ۳-۳: بررسی نسبت تعداد مقالات هر حوزه‌های لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور (آبی روشن) و واکسن سرطان (قرمز) به تعداد کل مقالات ایمونوتراپی. نمودار صاف نشانگر نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در جهان به کل مقالات ایمونوتراپی در جهان و نمودار نقطه چین نسبت تعداد مقالات حوزه مورد نظر در ایران به کل مقالات ایمونوتراپی در ایران

۲-۳ رشد جهانی مطالعات ایمونوتراپی طی ده سال اخیر و ارزیابی موقعیت ایران در این حوزه

بر اساس نتایج حاصل از جست و جوی انجام شده در رشته شماره ۱، حوزه ایمونوتراپی طی سال های اخیر با شتاب قابل توجهی در حال گسترش است. شکل ۳-۴ روند انتشار مقالات علمی مرتبط با این حوزه را در بازه زمانی ۱۹۵۵ تا ۲۰۲۲ نمایش می دهد. از سال ۲۰۱۱ به بعد، افزایش چشمگیری در تعداد مقالات منتشر شده مشاهده می شود که حاکی از رشد سریع این زمینه تحقیقاتی است. شایان ذکر است که در این بازه زمانی، تعداد کل مقالات علمی منتشر شده در تمامی حوزه ها، و به ویژه در علوم زیستی، نیز روندی افزایشی داشته اند. به منظور ارزیابی دقیق تر رشد نسبی ایمونوتراپی نسبت به کل تولیدات علمی، نسبت تعداد مقالات این حوزه به کل مقالات منتشر شده در هر سال محاسبه شد. نتایج این تحلیل در شکل ۳-۵ ارائه شده است.

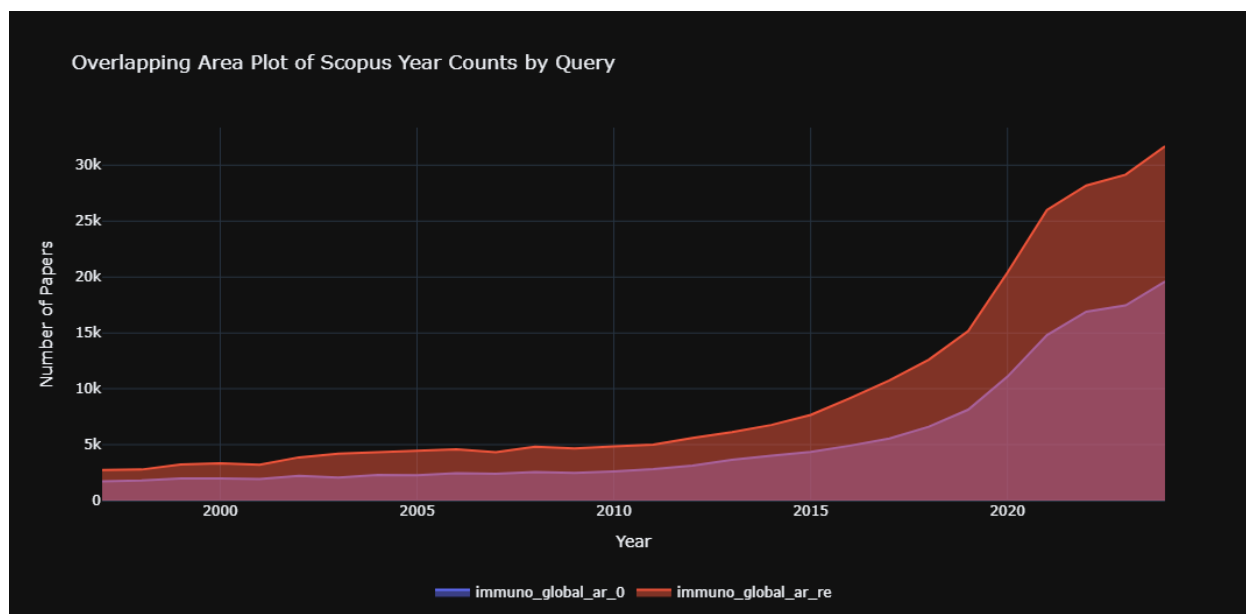


شکل ۳-۴؛ تعداد کل مقالات حوزه ایمونوتراپی در جهان

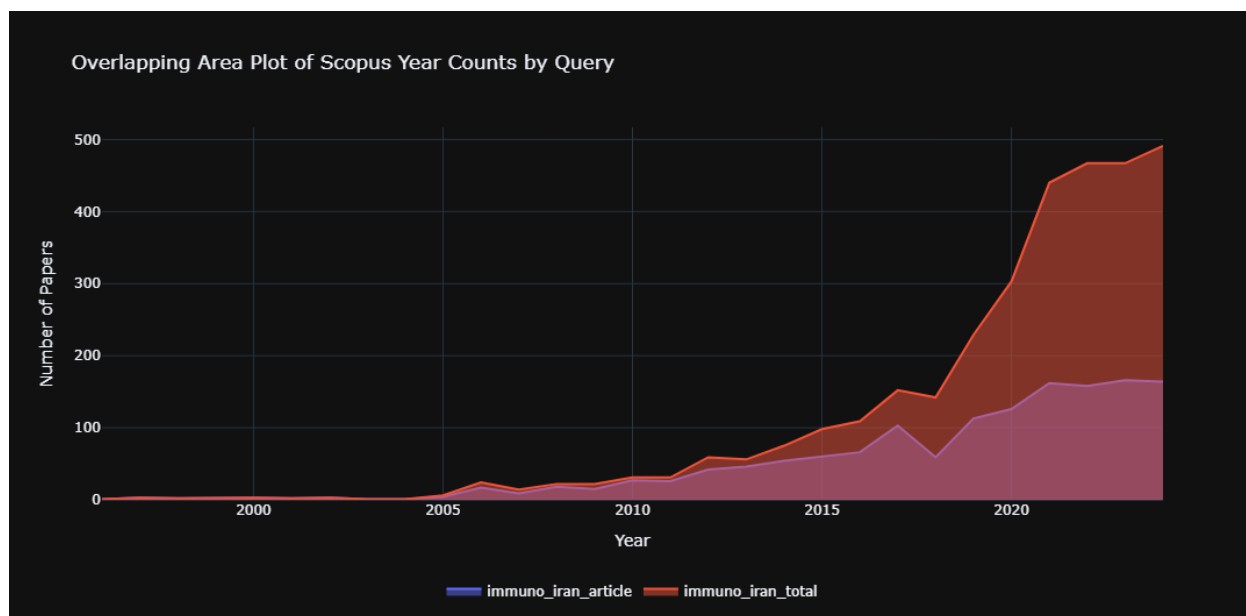


شکل ۳-۵: نسبت مقالات ایمونوترابی در جهان به کل مقالات جهان

بر اساس نتایج رشته جست و جوی شماره ۱، سهم ایران از مقالات ایمونوترابی جهان معادل ۰,۹۷ درصد و حائز رتبه ۲۱ ام جهان است. به علت هزینه‌های بالای پژوهش در حوزه ایمونوترابی و همچنین تمایل به نگارش مقالاتی با دریافت بیشترین استنادات، نگارش مقاله‌های مروری در حوزه ایمونوترابی در ایران بسیار پر رونق و رایج است. با خارج کردن مقالات مروری و کتاب از رشته جست و جوی شماره ۱، رتبه ایران از ۲۱ ام به ۲۵ ام نزول کرده و سهم ایران ۰,۷ درصد محاسبه خواهد شد. با به‌روزرسانی رشته جست‌وجوی شماره ۱ تا تاریخ ۶ خرداد ۱۴۰۴، سهم ایران از مقالات ایمونوترابی جهان به ۱,۱ درصد افزایش یافته و رتبه کشور به رتبه ۱۹ جهانی ارتقاء یافته است. این رشد به‌ویژه در سال‌های ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴ محسوس بوده و نشان‌دهنده‌ی افزایش فعالیت‌های علمی در حوزه ایمنی‌درمانی در ایران است. با حذف مقالات مروری و کتاب‌ها، سهم ایران از مقالات پژوهشی به ۰,۸۰ درصد رسیده و رتبه کشور در این شاخص ۲۵ ام محاسبه شده است.



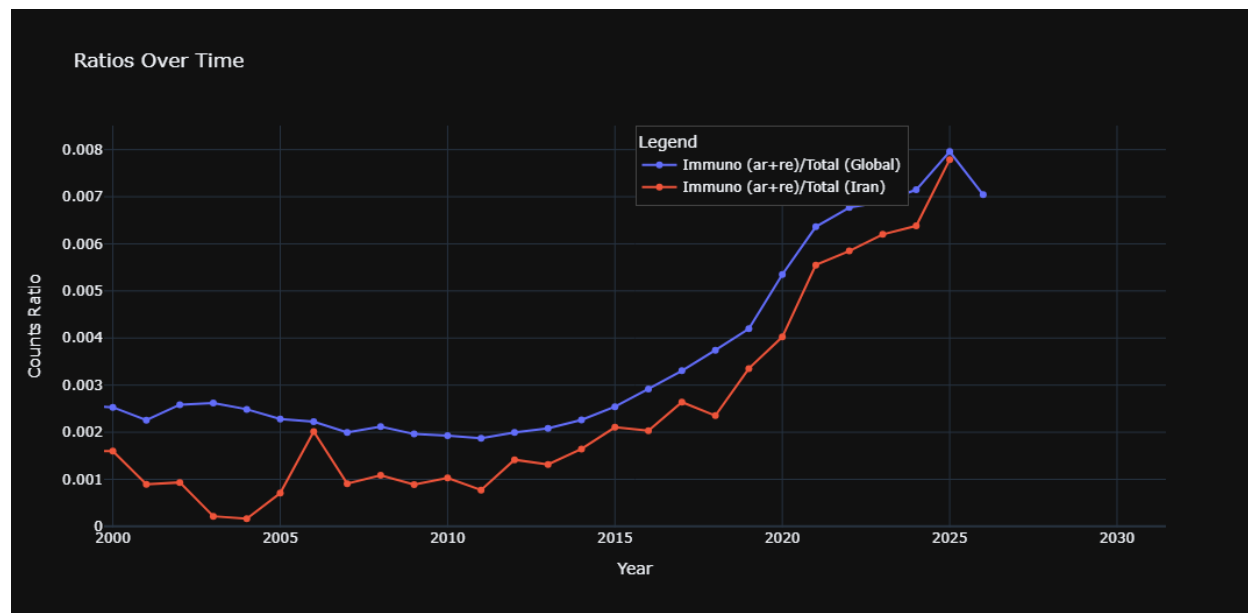
شکل ۳-۶: تعداد کل مقالات ایمونوترابی و مقالات پژوهشی حوزه ایمونوترابی در جهان



شکل ۳-۷: تعداد کل مقالات ایمونوترابی ایران و کل مقالات پژوهشی ایمونوترابی ایران

شکل ۳-۷ تعداد مقالات ایران در حوزه ایمونوترابی را از سال ۱۹۹۰ تا کنون نشان می‌دهد. از سال ۲۰۱۷ سهم مقالات مروری در مقالات ایران به صورت فزاینده‌ای افزایش پیدا کرده است تا جایی که در سال‌های اخیر تعداد

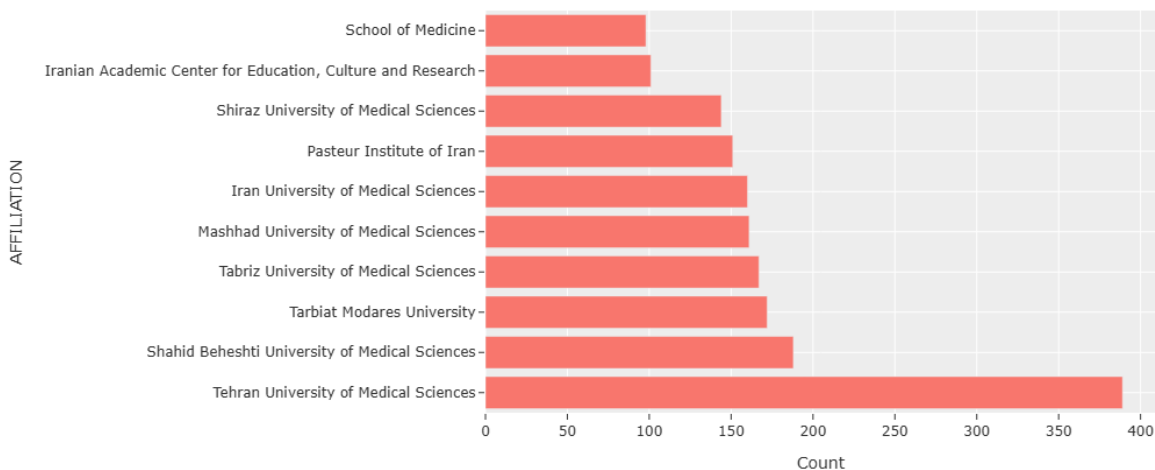
مقالات مروری و کتاب نزدیک به دو برابر مقالات پژوهشی شده است. این گزاره با مشاهده شکل ۸-۳ نیز به خوبی قابل مشاهده است. در این نمودار نسبت مقالات پژوهشی (اورجینال) به کل مقالات با موضوع ایمونوتراپی در جهان جایگاه بالاتری در مقایسه با همین نسبت در ایران دارد.



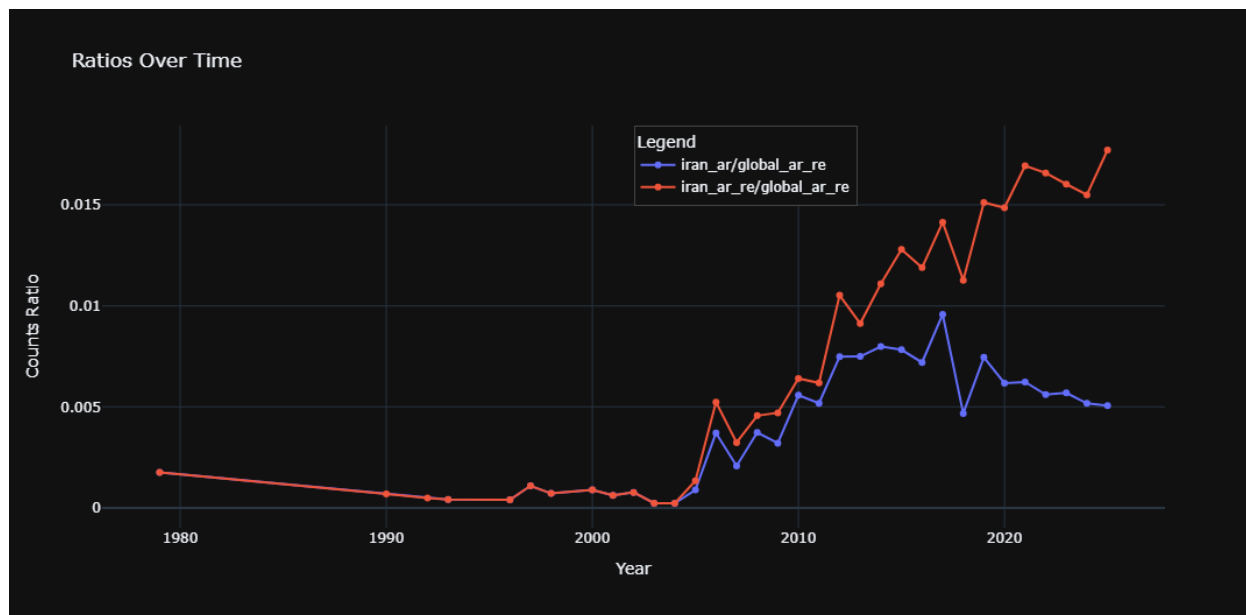
شکل ۸-۳: نسبت کل مقالات در حوزه ایمونوتراپی جهان به کل مقالات جهان (آبی) و نسبت کل مقالات در حوزه ایمونوتراپی ایران به کل مقالات ایران (نارنجی)

در شکل ۶-۳ و شکل ۷-۳ به وضوح مشخص است که اختلاف تعداد مقالات پژوهشی با کل مقالات حوزه ایمونوتراپی اعم از مروری و پژوهشی در جهان کمتر از همین اختلاف در ایران است. به بیان دیگر پژوهشگران ایران نسبت به پژوهشگران در سایر نقاط جهان تمایل بیشتری به نوشتن مقالات مروری نسبت به مقالات اورجینال داشته‌اند. دانشگاه علوم پزشکی تهران با اختلاف زیادی فعال‌ترین دانشگاه کشور در زمینه ایمونوتراپی است و دانشگاه‌های علوم پزشکی تبریز، مشهد و شیراز از ظرفیت‌های ارزشمند خارج از پایتخت در این حوزه هستند (شکل ۹-۳).

Top 10 by AFFILIATION Count

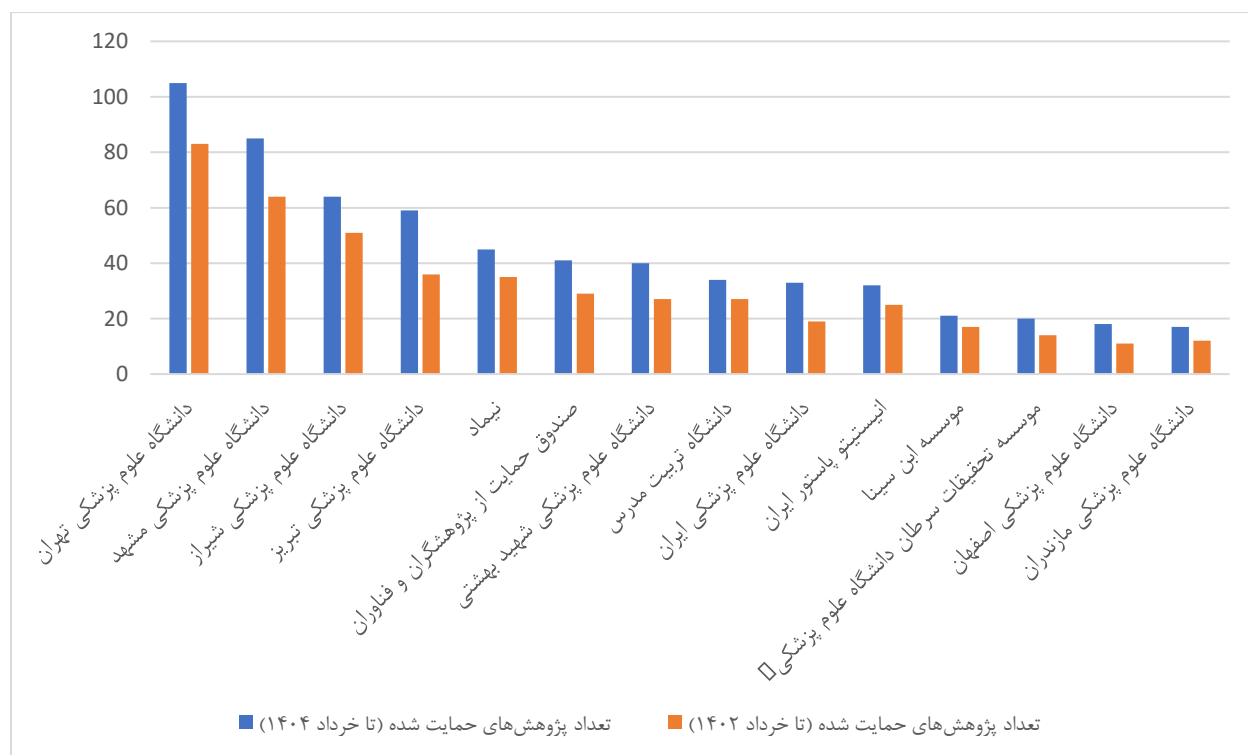


شکل ۳-۹: تعداد مقالات غیر مروری ایمونوترابی ۱۰ موسسه برتر در ایران



شکل ۳-۱۰: نسبت مقالات پژوهشی حوزه ایمونوترابی در ایران به کل مقالات ایمونوترابی در جهان (آبی)
نسبت کل مقالات حوزه ایمونوترابی در ایران به کل مقالات ایمونوترابی در جهان (نارنجی)

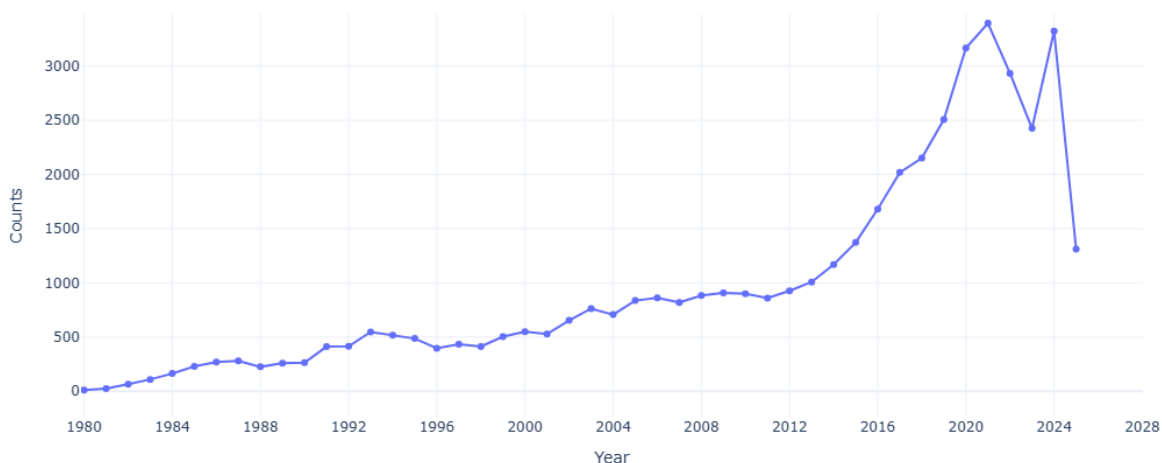
اگر چه نسبت کل مقالات نگاشته شده مرتبط با حوزه ایمونوترابی در ایران به کل مقالات ایمونوترابی در جهان روند رو به رشدی در سال‌های اخیر داشته است، اما نسبت مقالات اورجینال مرتبط با حوزه ایمونوترابی در ایران به کل مقالات ایمونوترابی در جهان از سال ۲۰۱۷ تا به امروز روند ثابتی را در پیش گرفته است. شکل ۳-۱۱ تامین‌کنندگان برتر مالی برای مقالات پژوهشی (اورجینال) در ایران تا خرداد سال ۱۴۰۴ و ۱۴۰۲ به نمایش گذاشته است. دانشگاه علوم پزشکی تهران با ۱۰۵ حمایت در صدر قرار گرفته است. به طور کلی روند رو به روش یکسانی در میان همه تامین‌کنندگان مالی طی سال‌های اخیر مشاهده می‌شود.



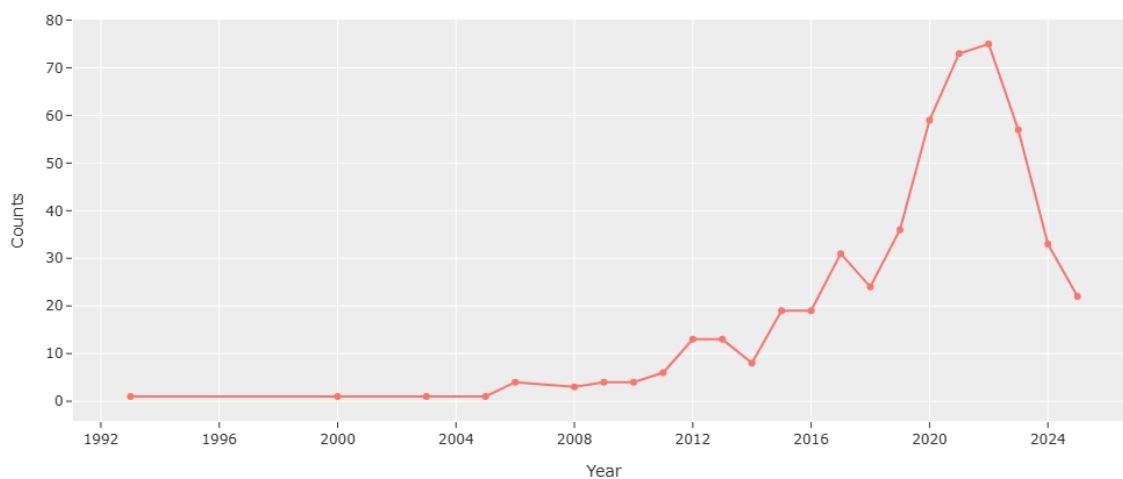
شکل ۳-۱۱: نمودار نهادهای تامین‌کننده مالی پژوهش‌های ایمونوترابی در ایران براساس تعداد مقالات اورجینال منتشر شده

۱-۲-۳ آنتی بادی مونوکلونال:

شکل ۳-۱۲ روند رشد مقالات در حوزه نئی بادی مونوکلونال در جهان را نشان می‌دهد. بعد از سال ۲۰۲۱ روند انتشار مقالات در دو سال متوالی کاهشی بوده اما از سال ۲۰۲۴ دوباره به تعداد سابق خود در سال ۲۰۲۱ بازگشته است. ایران مجموعاً با ۵۰۷ مقاله منتشر شده در این حوزه دارد که از این تعداد ۱۹۰ مقاله، پژوهشی و مابقی مروری هستند.



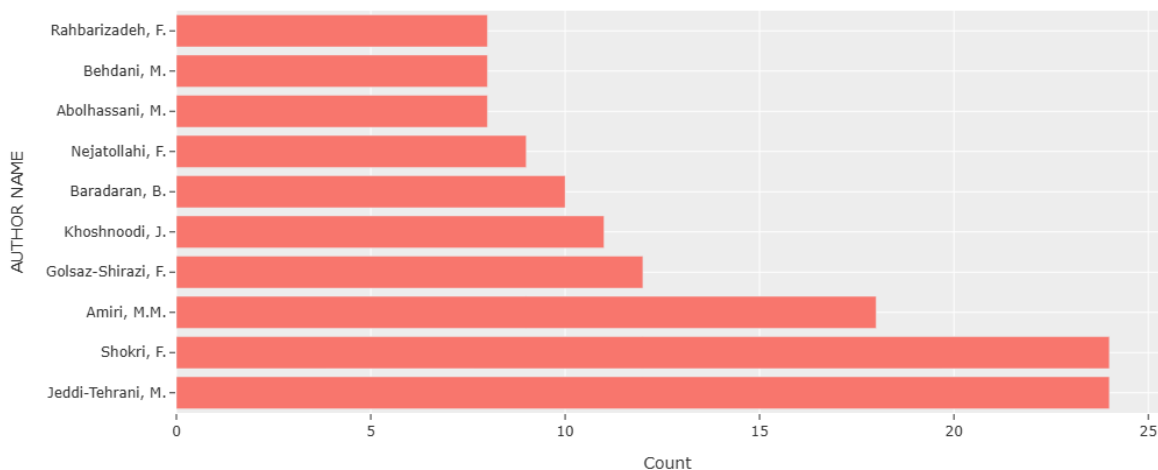
شکل ۱۲-۳: روند انتشار مقالات در حوزه آنتی بادی مونوکلونال در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۱۳-۳: روند مقالات آنتی بادی مونوکلونال در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دکتر جدی تهرانی و دکتر شکری بیشترین انتشار مقالات پژوهشی را داشته اند. دانشگاه علوم پزشکی تهران و انیستیتو پاستور از فعال ترین مراکز پژوهشی بوده اند. در این سنجش تفاوتی در دو سال گذشته مشاهده نمی شود.

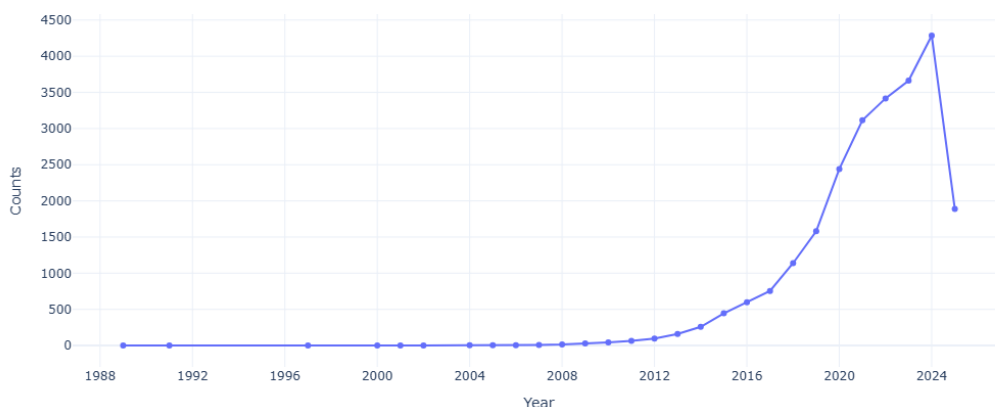
Top 10 by AUTHOR NAME Count



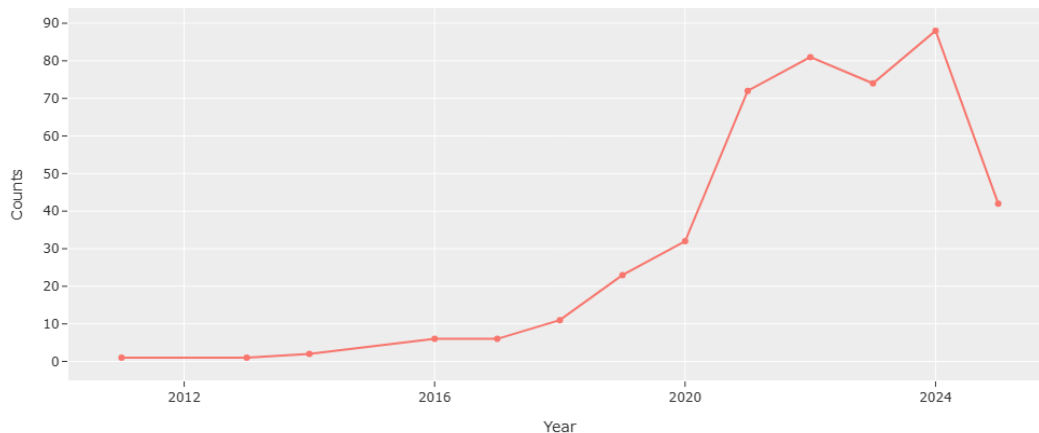
شکل ۳-۱۴: اساتید فعال ایرانی حوزه آنتی‌بادی مونوکلونال بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۳-۲-۱-۲ CAR-T Cell

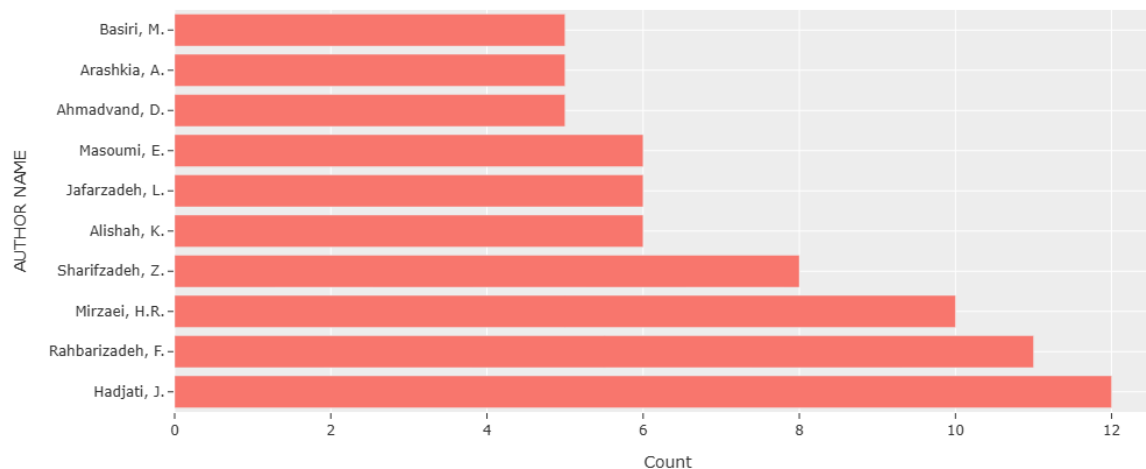
شکل ۳-۱۵ روند رشد مقالات حوزه CAR-T Cell در جهان را به نمایش گذاشته است. در این حوزه ایران تا خرداد ۱۴۰۲ تعداد ۲۴۵ مقاله (۱,۷ درصد مقالات این حوزه در دنیا) ثبت کرده است. این تعداد امروز به ۴۳۹ مقاله (۱,۸۲ درصد) رسیده است که تنها ۸۱ مورد از آنها مقالات پژوهشی (Article) هستند. در صدر نویسندگان مقالات پژوهشی حوزه کارتی سل به ترتیب دکتر حاجتی، رهبری زاده و میرزایی قرار دارند. دکتر رضایی با ۳۳ مقاله اعم از پژوهشی و مروری رتبه اول را در ایران دارد.



شکل ۳-۱۵: روند رشد مقالات CAR-T Cell در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۱۶-۳: روند رشد مقالات CAR-T Cell در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۱۷-۳: افراد فعال ایرانی حوزه CAR-T Cell بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

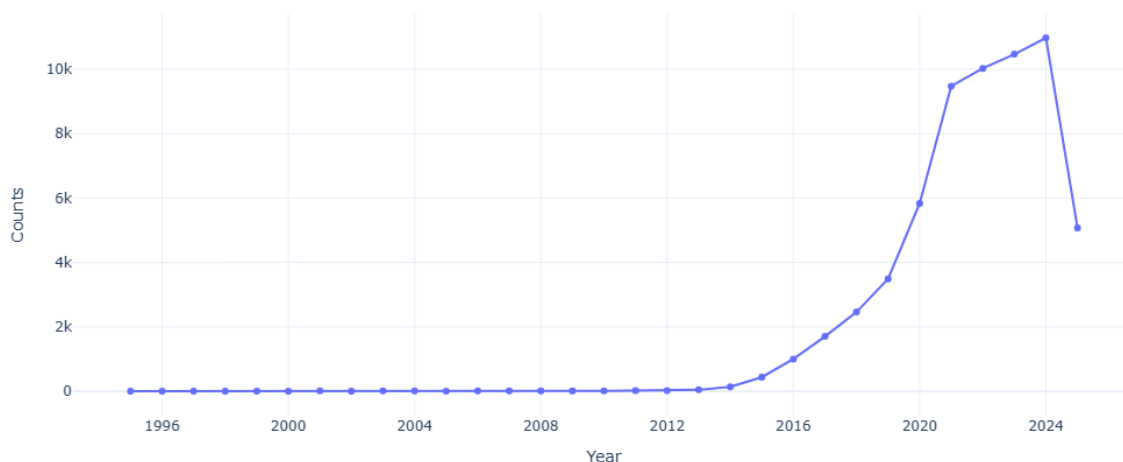
۳-۲-۱-۳ مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی:

شکل ۱۸-۳ روند نگارش مقالات در رابطه با مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی^۱ مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی را نشان می‌دهد. از سال ۲۰۱۴ تا سال ۲۰۲۱ رشد فوق العاده‌ای در این موضوع مشاهده می‌شود. رشد این حوزه تا ۲۰۲۴ ادامه داشته است اما نه مانند گذشته و در سال ۲۰۲۵ افت قابل توجهی را تجربه کرده است.

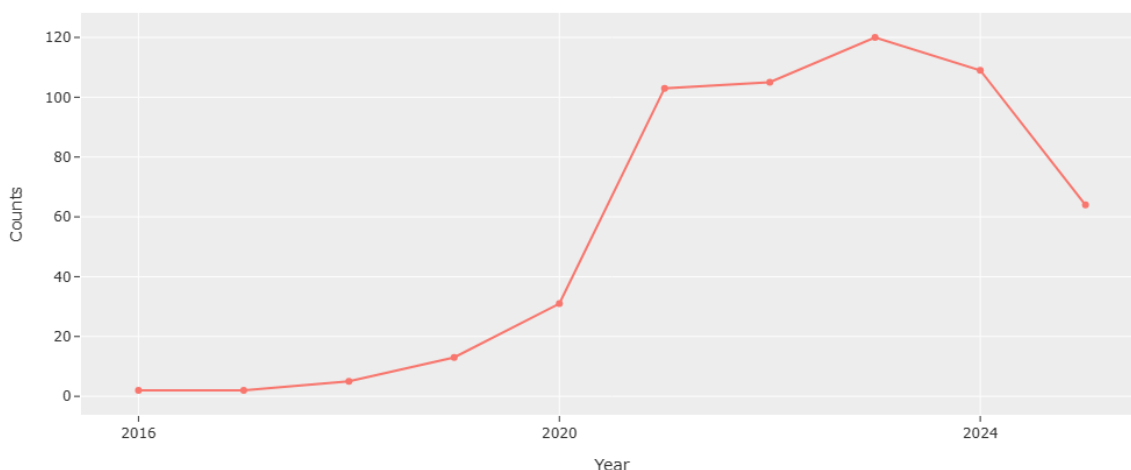
^۱ Immune checkpoint inhibitors (ICI)

در حوزه مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی ایران تا خرداد ۱۴۰۲ تعداد ۲۸۴ مقاله ثبت کرده است (۰,۷۸ درصد مقالات این حوزه در دنیا) که تنها ۴۴ مورد از آنها (۱۵,۵ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. این عدد امروزه به ۵۵۴ عدد (۰,۹ درصد مقالات این حوزه در دنیا) می‌رسد که تنها ۱۰۸ مورد از آنها (۱۹ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند این حوزه بالاترین نسبت مقالات مروری به غیر مروری را داراست. اساتید دارای بیشترین تعداد مقالات غیر مروری در شکل ۳-۲۰ قابل مشاهده هستند. دانشگاه علوم پزشکی تهران و تبریز فعال‌ترین مراکز در انتشار مقالات غیر مروری این حوزه هستند.

دکتر برادران با ۸ مقاله پژوهشی، بیشترین تعداد مقاله پژوهشی در این حوزه را در اختیار دارد.

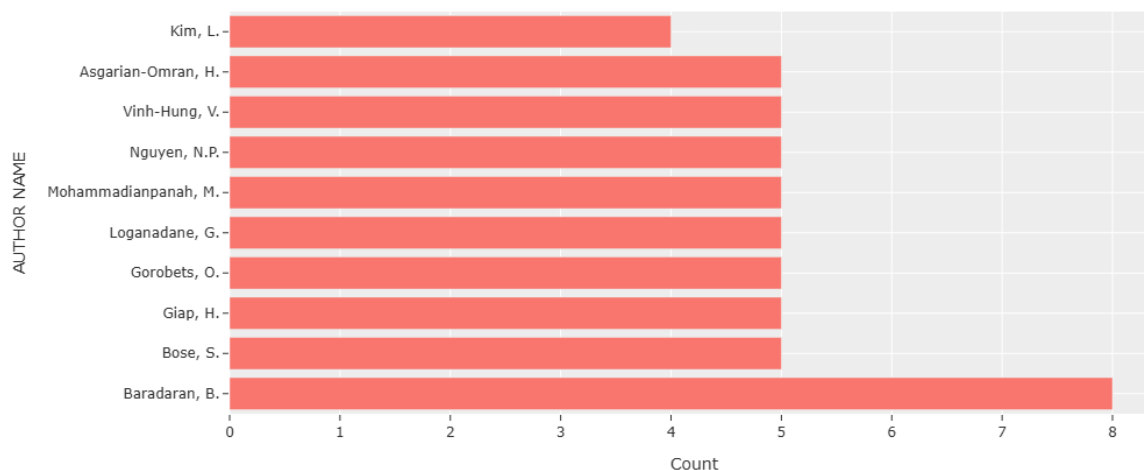


شکل ۳-۱۸: روند رشد مقالات مهارکننده‌های نقاط واری ایمنی در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

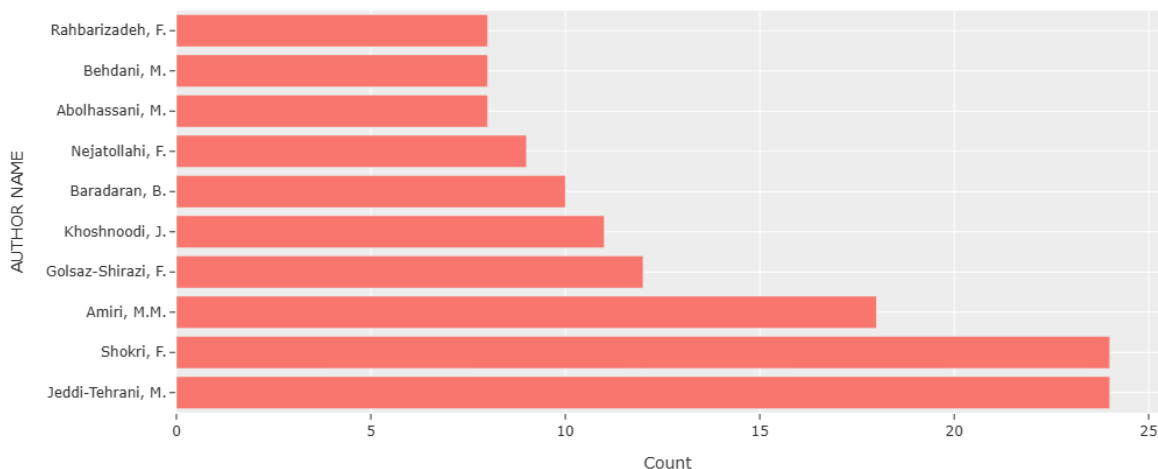


شکل ۳-۱۹: روند مقالات مهارکننده‌های نقاط واری ایمنی در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

Top 10 by AUTHOR NAME Count



Top 10 by AUTHOR NAME Count

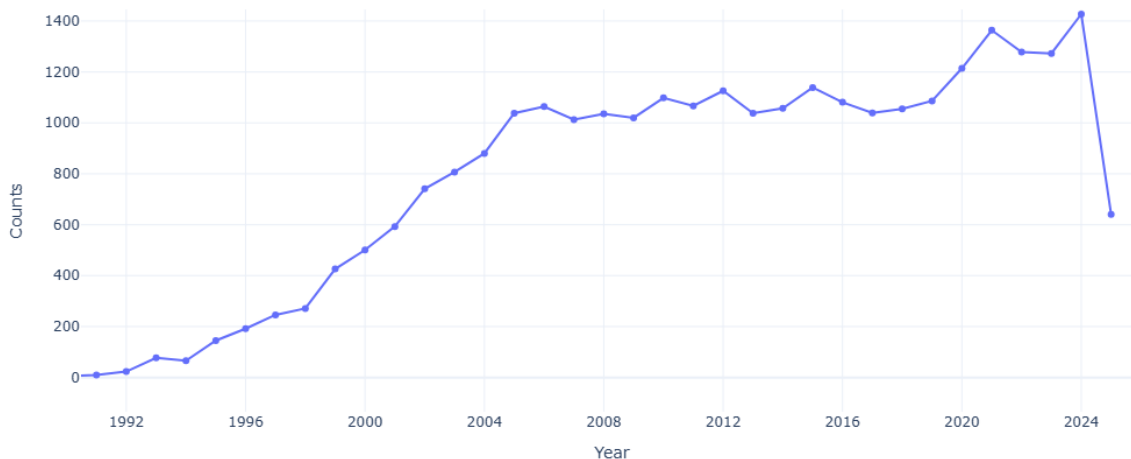


شکل ۲۰-۳: افراد فعال ایرانی حوزه مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

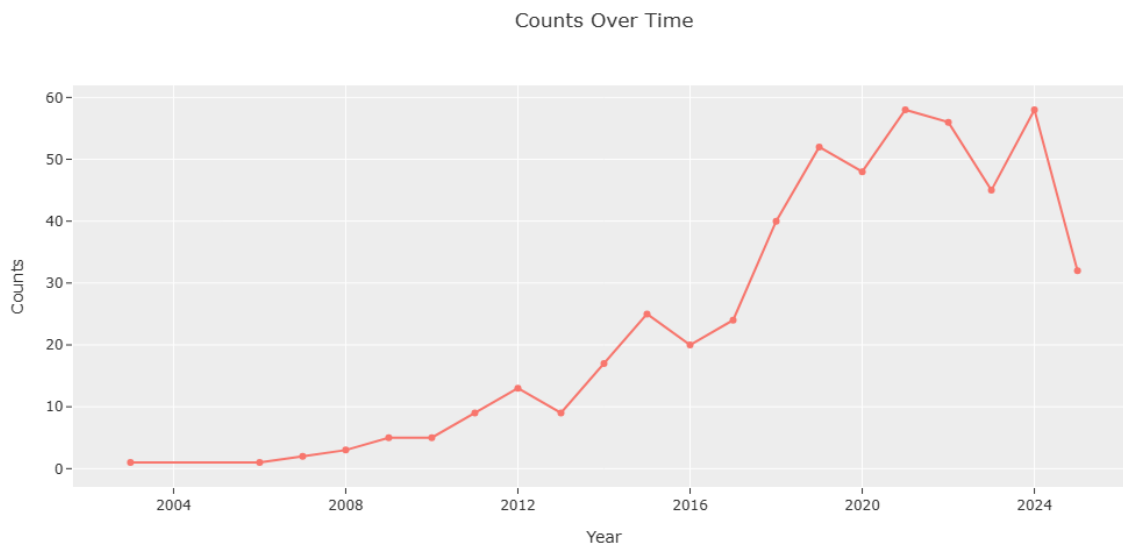
۳-۲-۱-۴ واکسن سرطان:

در حوزه واکسن سرطان، ایران تا خرداد ۱۴۰۲ تعداد ۲۴۵ مقاله (۱,۶ درصد مقالات این حوزه در دنیا) ثبت کرده است، که ۲۰۵ مورد از آنها (۸۴ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. تا خرداد ۱۴۰۴ تعداد ۵۲۳ مقاله

(۱,۸۵ درصد مقالات این حوزه در دنیا) توسط ایران ثبت شده است، که ۲۴۱ مورد از آنها (۴۶ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. دانشگاه علوم پزشکی مشهد با محوریت دکتر جعفری و بدیعی از پیشتازان این حوزه در کشور هستند.

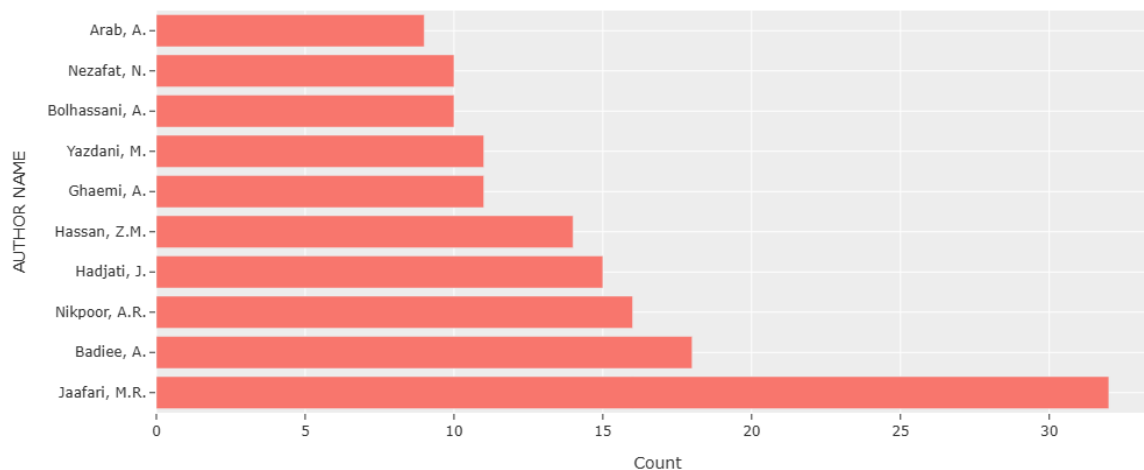


شکل ۳-۲۱: روند رشد مقالات واکسن سرطان در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۳-۲۲: روند مقالات واکسن سرطان در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

Top 10 by AUTHOR NAME Count

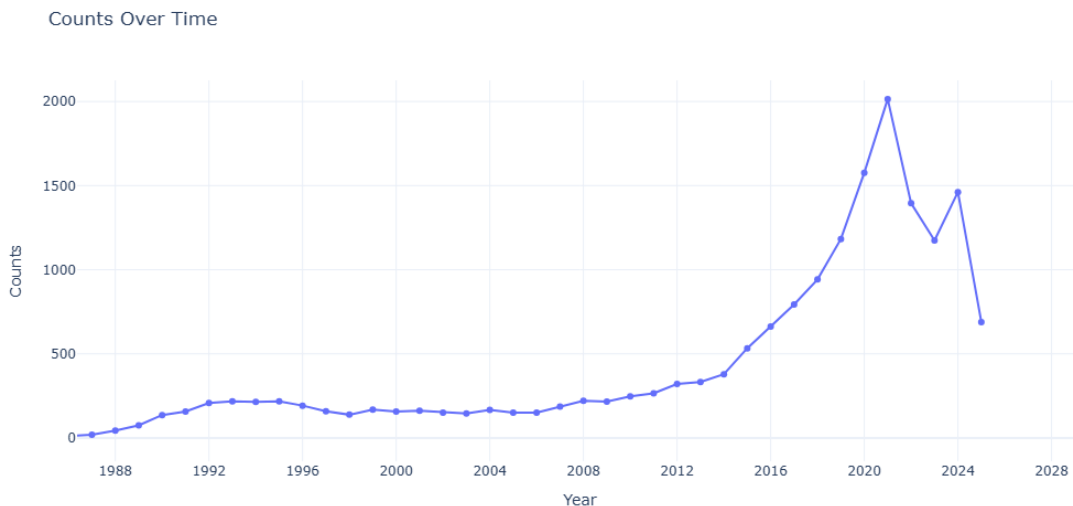


شکل ۲۳-۳: افراد فعال ایرانی حوزه واکسن سرطان بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

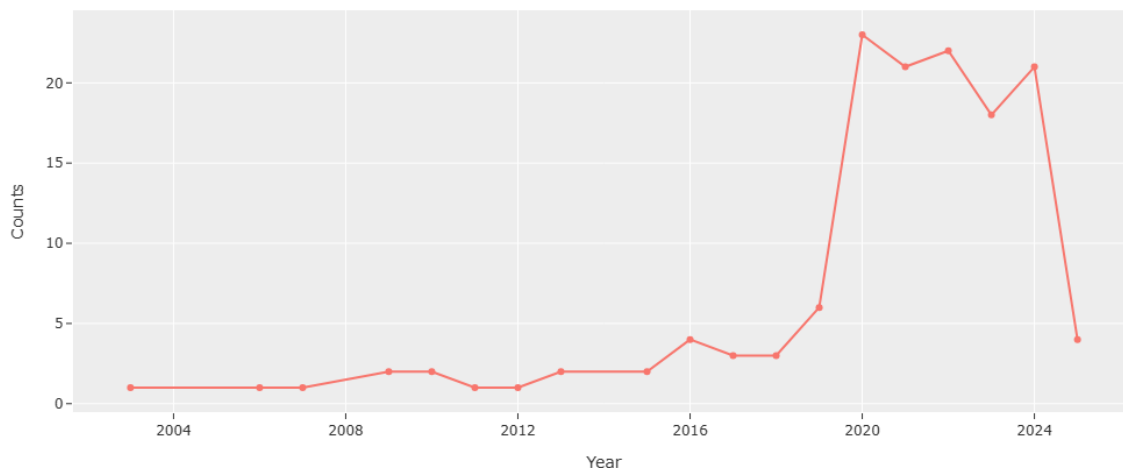
۵-۱-۲-۳ لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور^۱

با توجه به شکل ۲۴-۳ تعداد مقالات منتشر شده در این حوزه از سال ۲۰۲۲ وارد یک سیر نزولی شده است که تاکنون نیز ادامه داشته است. تا خرداد ۱۴۰۲ ایران در حوزه TIL ۹۸ مقاله ثبت کرده است (۰,۶۷ درصد مقالات این حوزه در دنیا) که ۶۰ مورد از آنها (۶۱ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. با گذشت دو سال تعداد مقالات ایران در این حوزه به ۱۳۸ عدد (۰,۷۸ درصد مقالات این حوزه در دنیا) می‌رسد، که ۸۶ مورد (۶۲ درصد) از آنها مقالات پژوهشی (Article) هستند. دکتر محمد حسن ظهیر صراف از دانشگاه تربیت مدرس بیشترین انتشار غیر مروری این حوزه را داشته‌اند (شکل ۲۶-۳). دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، شیراز و تربیت مدرس به ترتیب رتبه‌های اول تا سوم در انتشار مقالات غیر مروری در این حوزه هستند.

^۱ Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)



شکل ۲۴-۳: روند مقالات TILS در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

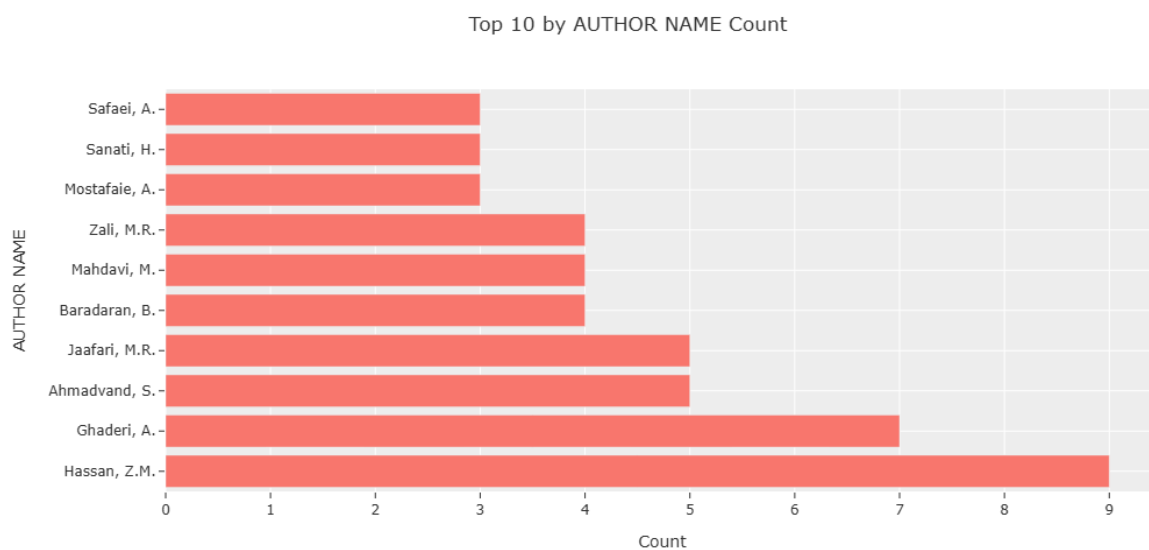


شکل ۲۵-۳: روند مقالات حوزه TILS در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

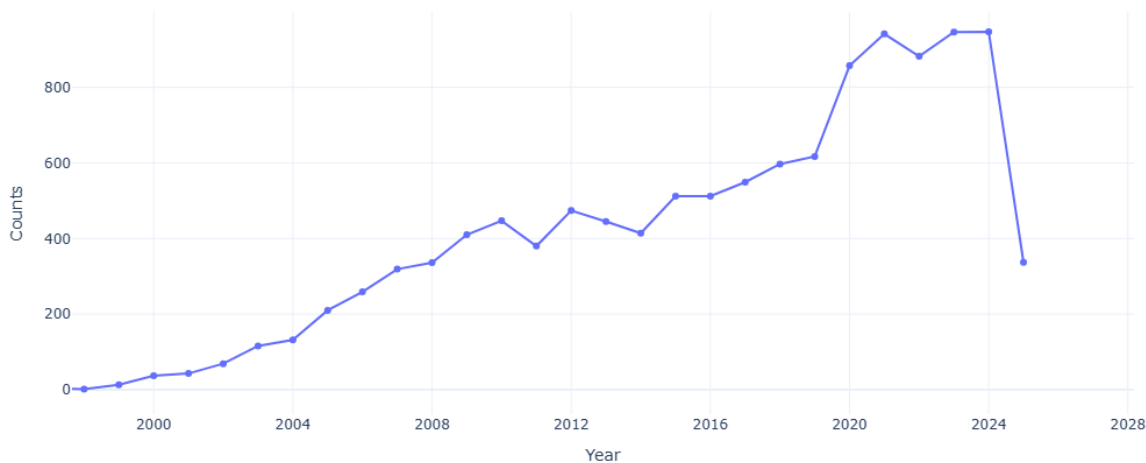
۳-۲-۱-۶ ویروس درمانی سرطان:

روند حوزه ویروس درمانی سرطان در چند سال اخیر مطابق با شکل ۲۷-۳ (از ۲۰۲۱ تا امروز) روند ثابتی را نشان می‌دهد. تا خرداد ۱۴۰۲ ایران در حوزه ویروس درمانی سرطان ۱۵۲ مقاله ثبت کرده است (۱,۵۶ درصد مقالات این حوزه در دنیا) که ۶۵ مورد از آنها (۴۳ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. بر اساس داده های استخراج شده در خرداد ۱۴۰۴ از پایگاه اسکوپوس تعداد مقالات ایران در این حوزه به ۲۴۱ (۲ درصد مقالات این حوزه در دنیا) می‌رسد، که ۹۵ مورد از آنها (۳۹,۵ درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. دکتر سلیمانجاهی از تربیت

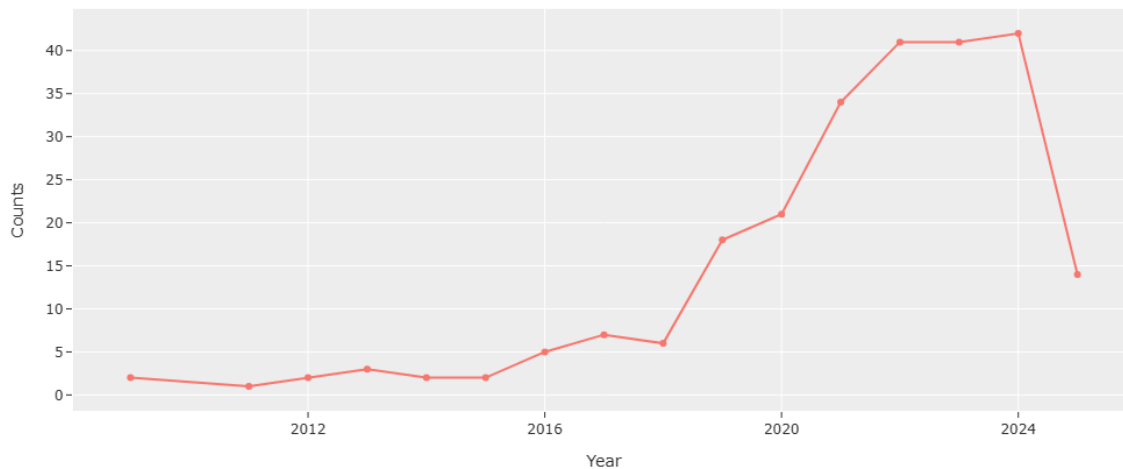
مدرس و دکتر آزادمنش از انیستیتو پاستور بیشترین انتشارات غیر مروری را داشته اند. انیستیتو پاستور از مراکز فعال این حوزه است (شکل ۲۹-۳).



شکل ۲۶-۳: افراد فعال ایرانی حوزه TILs بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

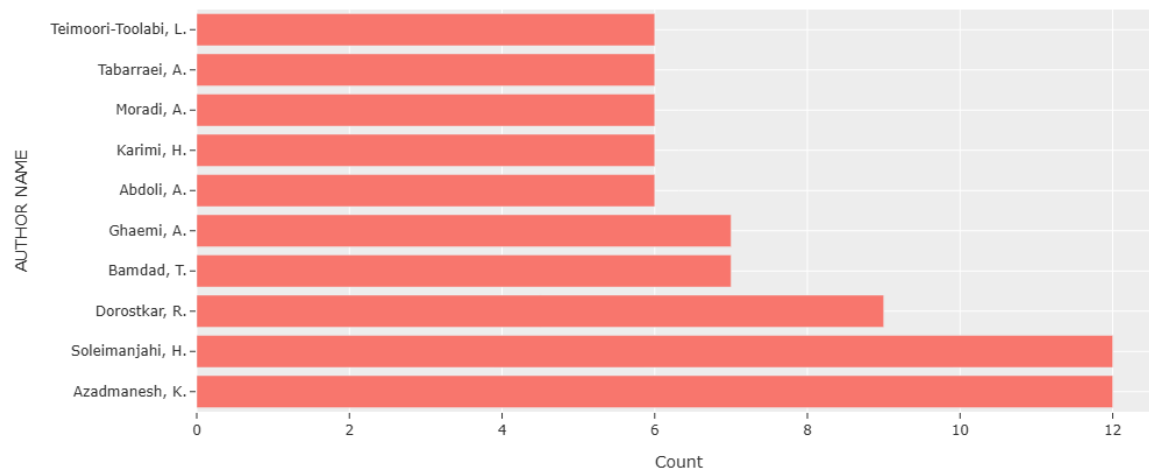


شکل ۲۷-۳: روند رشد مقالات ویروس درمانی سرطان در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۲۸-۳: روند مقالات ویروس درمانی سرطان در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

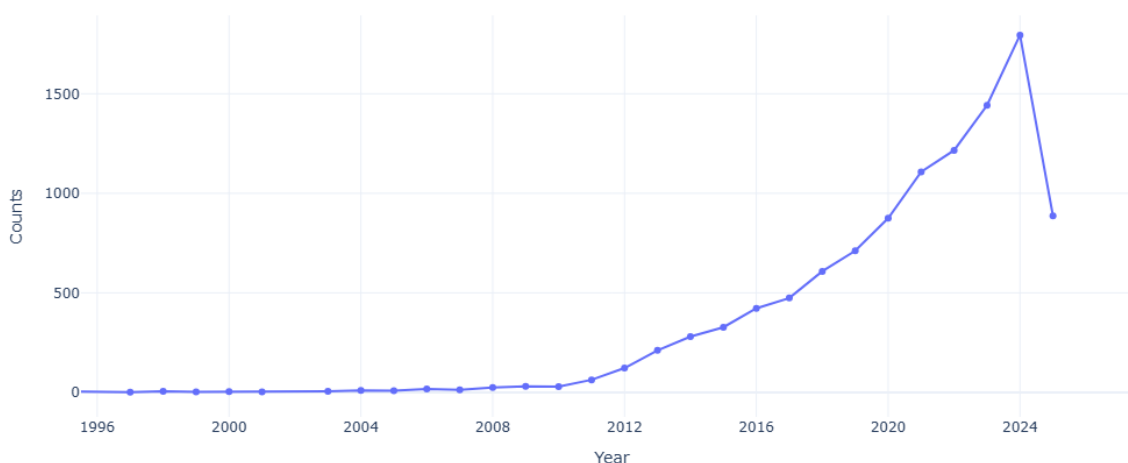
Top 10 by AUTHOR NAME Count



شکل ۳-۲۹: افراد فعال ایرانی حوزه ویروس درمانی سرطان بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۷-۱-۲-۳ آنتی بادی متصل به دارو^۱

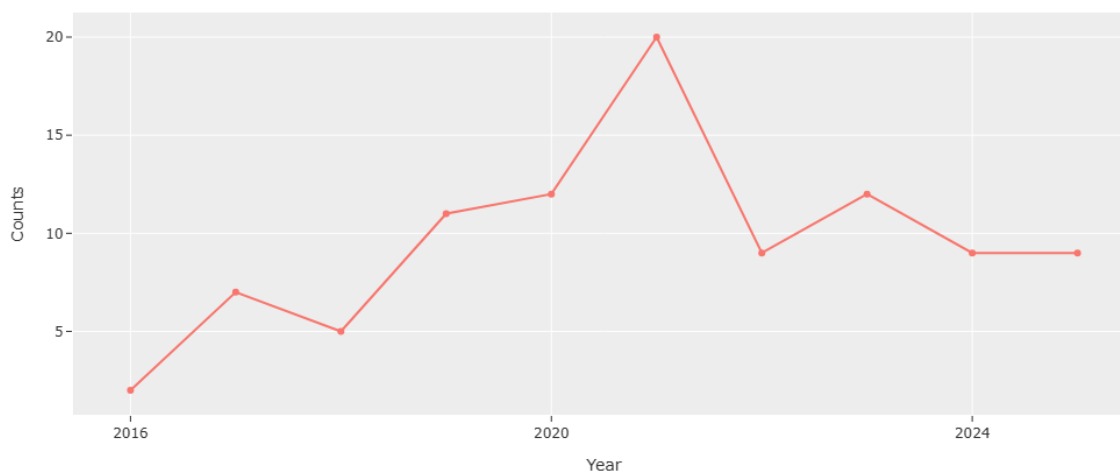
روند رو به رشد حوزه ADCs در شکل ۳-۳۰ به خوبی قابل تشخیص می باشد. ایران تا خرداد ۱۴۰۲ با ۶۹ مقاله یک درصد از مقالات این حوزه در دنیا را به خود اختصاص داده است. ۲۹ مقاله از این ۶۰ مقاله، Article هستند. در خرداد ۱۴۰۴ ایران با ۹۶ مقاله ۰٫۸۹ درصد از مقالات این حوزه در دنیا را به خود اختصاص داده است. ۳۵ مقاله از ۹۶ مقاله این حوزه مقالات پژوهشی (Article) هستند.



شکل ۳-۳۰: روند رشد مقالات آنتی بادی متصل به دارو در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

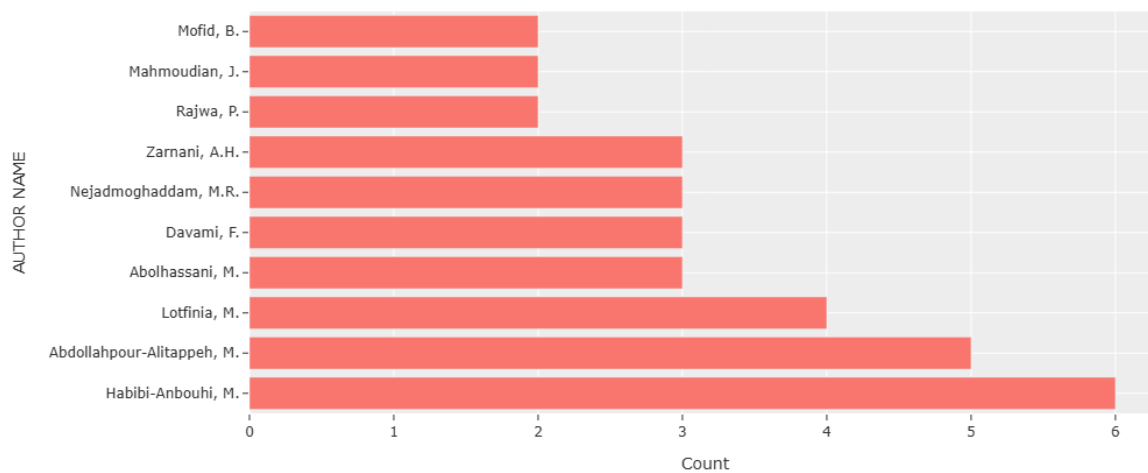
در دانشگاه علوم پزشکی تهران، انیستیتو پاستور و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از مراکز فعال پژوهشی این حوزه هستند (شکل ۳-۳۲).

^۱ Antibody-drug conjugate (ADCs)



شکل ۳-۳۱: روند مقالات آنتی بادی متصل به دارو در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

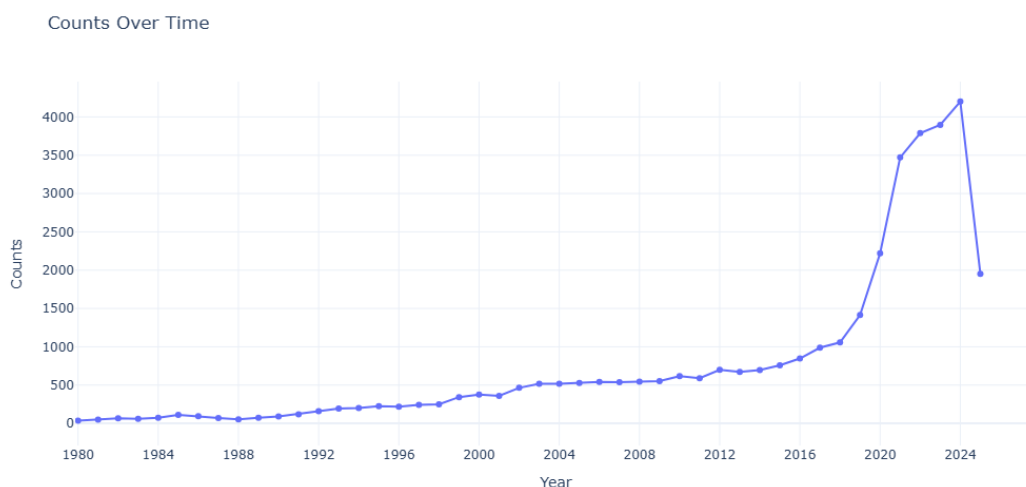
Top 10 by AUTHOR NAME Count



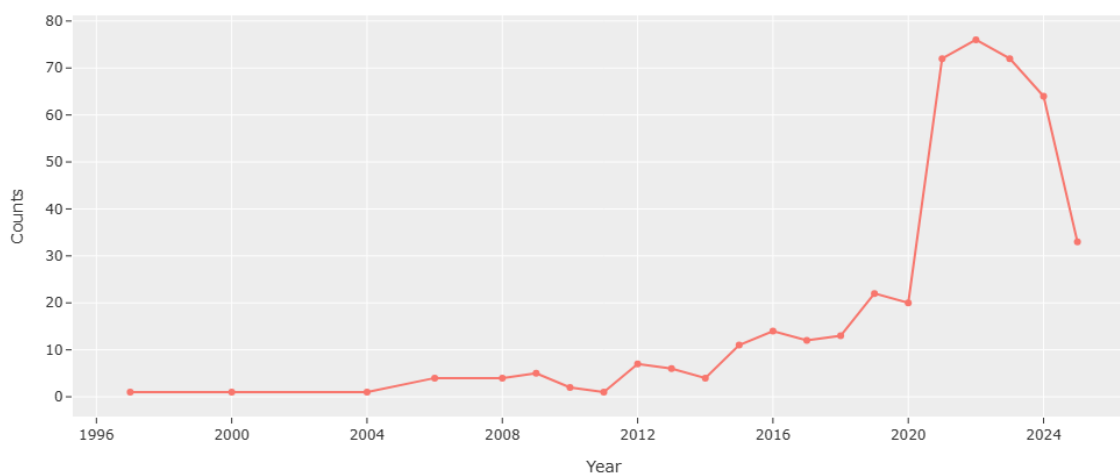
شکل ۳-۳۲: افراد فعال ایرانی حوزه آنتی بادی متصل به دارو بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۸-۱-۲-۳ ماکروفاژ

روند رو به رشد حوزه ماکروفاژ در شکل ۳-۳۳ به خوبی قابل تشخیص می‌باشد. ایران با انتشار ۴۴۵ مقاله تا خرداد ۱۴۰۴ (۱,۲۵ درصد از مقالات این حوزه در دنیا) را به خود اختصاص داده است. ۱۴۶ مقاله پژوهشی (۳۲ درصد) هستند.



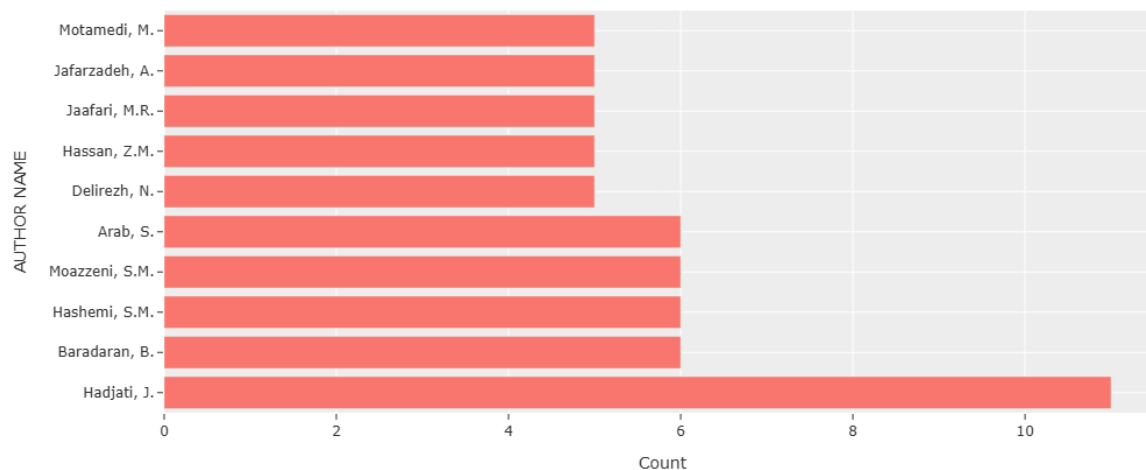
شکل ۳-۳۳: روند رشد مقالات ماکروفاژ در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۳-۳۴: روند مقالات ماکروفاژ در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دکتر حاجتی با ۱۱ مقاله پژوهشی در جایگاه اول این حوزه در ایران قرار دارد (شکل ۳-۳۵). دانشگاه علوم پزشکی تهران و تربیت مدرس در بین دانشگاه‌های ایرانی به ترتیب در رتبه اول و دوم قرار دارند.

Top 10 by AUTHOR NAME Count

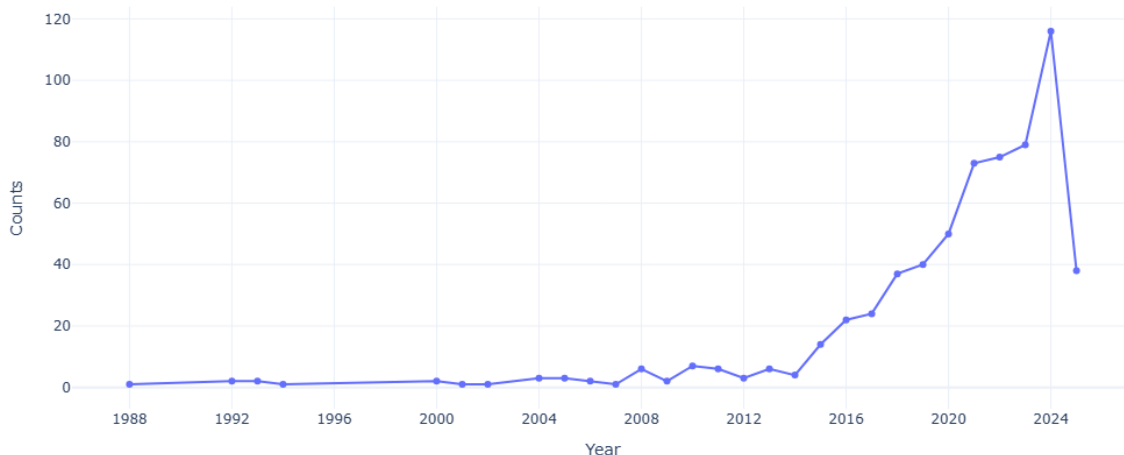


شکل ۳-۳۵: افراد فعال ایرانی حوزه ماکروفاژ بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۳-۲-۱-۹ سلول های T مهندسی شده با گیرنده سلول T^۱

حوزه نوظهور TRC-T طبق شکل ۳-۳۶ در سال های اخیر رشد چشمگیری داشته است. تعداد مقالات این حوزه در ایران بسیار کمتر از سایر حوزه های ایمونوتراپی است. در کل یک مقاله پژوهشی توسط دکتر عوضعلی پور در دانشگاه علوم پزشکی گیلان و ۴ مقاله مروری دیگر توسط سایر افراد منتشر شده است.

^۱ T cell receptor-engineered T cells (TCR-T)



شکل ۳-۳۶: روند رشد مقالات TCR-T در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۳-۳ مطالعات بازار

۳-۳-۱ نرخ رشد مرکب سالانه و حجم بازار

بررسی گزارش بازار در منابعی همچون Mordor Intelligence, Precedence Research, Markets and Markets و Novaone Advisor نشان می‌دهد؛ در سال ۲۰۲۴ میانگین حجم جهانی بازار ایمونوتراپی ۲۴۱,۷۴ میلیارد دلار بود که انتظار می‌رود با میانگین نرخ رشد مرکب سالانه ۱۴,۷۸٪ تا سال ۲۰۳۰ به طور میانگین به ۵۹۳,۵۲ میلیارد دلار برسد.

شرکت AbbVie با ۲۶,۱۳ میلیارد دلار درآمد سالانه در بخش ایمونوتراپی، صدر شرکت‌های این حوزه را در اختیار دارد و پس از آن نیز شرکت‌های Johnson & Johnson و Sanofi قرار دارند. البته باید خاطرنشان کرد که شرکت‌های بزرگی همچون Novartis, Roche, AstraZeneca, Pfizer و Merck نیز در این لیست قرار دارند.

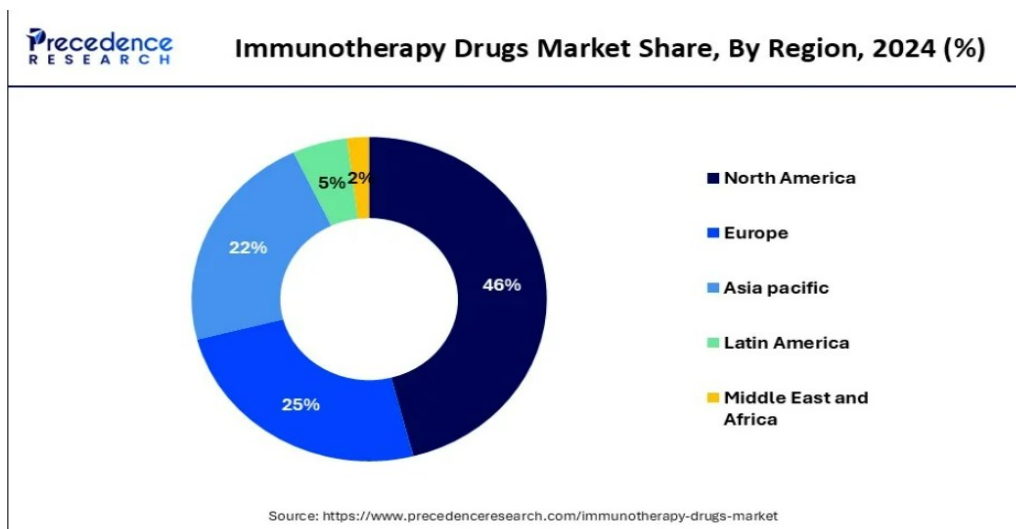
جدول ۳-۲: نرخ رشد سالانه ایمونوتراپی در منابع مختلف

منبع	CAGR	بازه زمانی	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴	اندازه بازار در سال ۲۰۳۰
Marketsandmarkets	۱۵,۳٪	۲۰۲۳-۲۰۲۹	۲۹۴,۷۴ میلیارد دلار	۶۹۱,۹۸ میلیارد دلار
precedenceresearch	۱۸٪	۲۰۲۵-۲۰۳۴	۲۷۰,۲۸ میلیارد دلار	۷۰۴,۸۶ میلیارد دلار
Mordorintelligence	۸,۴۰٪	۲۰۲۵-۲۰۳۰	۱۱۸,۰۸ میلیارد دلار	۱۹۱,۴۵ میلیارد دلار

Novaoneadvisor	۱۸,۴٪	۲۰۲۳-۲۰۳۳	۲۸۳,۸۸ میلیارد دلار	۷۸۵,۷۸ میلیارد دلار
----------------	-------	-----------	---------------------	---------------------

۳-۳-۲ حجم بازار در مناطق مختلف جهان

بازار داروهای ایمونوتراپی به شش منطقه اصلی تقسیم شده است: آمریکای شمالی، اروپا، آسیا و اقیانوسیه، آمریکای لاتین، خاورمیانه و آفریقا. آمریکای شمالی با در دست داشتن ۴۵ درصد بازار تسلط خوبی بر حوزه ایمونوتراپی دارد. پیش‌بینی می‌شود آسیا سریع‌ترین نرخ رشد سالانه مربوط به داروهای ایمونوتراپی را تجربه کند. در میان داروها، بیشترین داروهایی که آورده مالی داشته اند مربوط به سرطان سینه است.



شکل ۳۷-۳: سهم کشورهای مختلف از بازار داروهای ایمونوتراپی

۳-۳-۳ بازار ایمونوتراپی سرطان

در ادامه جدولی از گزارشات بازار ایمونوتراپی سرطان آورده شده است. به طور میانگین حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۱۳۰,۷۵ میلیارد دلار تخمین زده شده است و این بازار با CAGR ۹,۷۱٪ در حال رشد است.

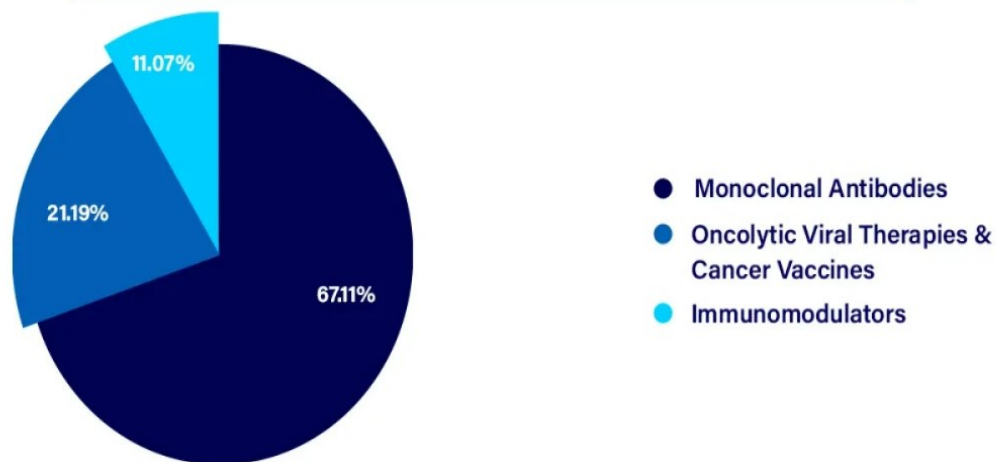
جدول ۳-۳: حجم و CAGR بازار ایمونوتراپی سرطان در منابع مختلف

منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال ۲۰۳۲ (میلیارد دلار)	بازه زمانی

Zion Market Research	۱۴/۶٪	۱۳۸,۱۴	۴۱۲/۲۸	۲۰۳۲-۲۰۲۳
ResearchAndMarkets	۱۰/۰۵٪	۹۶/۵	۲۲۸/۵	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Global Market Insights	۹/۳٪	۱۲۵/۷	۲۶۴/۶۳	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Polaris Market Research	۸/۷٪	۱۳۵/۳۷	۲۶۴/۶۳	۲۰۳۲-۲۰۲۴
PharmiWeb	۸/۱۵٪	۱۲۱/۲	۲۴۵/۳۷	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Custom Market Insights	۷/۲٪	۱۵۶/۸	۲۷۳,۴۹	۲۰۳۳-۲۰۲۴
SkyQuest	۹٪	۱۴۸/۶۸	۲۹۶/۲۵	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Precedence Research	۱۰/۶۵٪	۱۲۳,۶۴	۲۷۴,۴۶	۲۰۳۴-۲۰۲۵

بازار ایمونوتراپی‌های مربوط به سرطان شامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، واکسن سرطان، تعدیل کننده‌های ایمنی و مهار کننده‌های ایمنی^۱ است. شرکت‌های کلیدی تولید کننده داروهای ایمونوتراپی سرطان، استرازنکا، Bayer، AG، Bristol-Myers Squibb Company، Eli Lilly and Company و Roche هستند.

^۱ Check Point Inhibitors

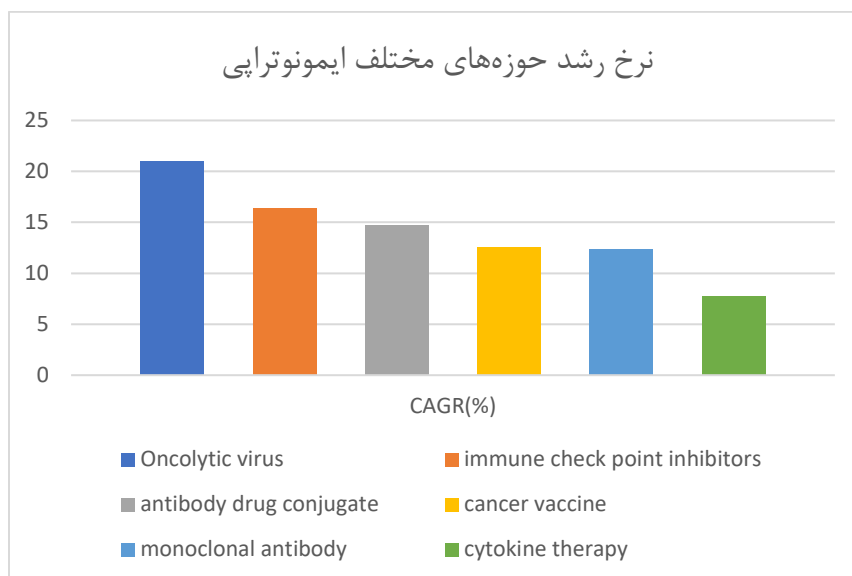


Source: www.novaoneadvisor.com

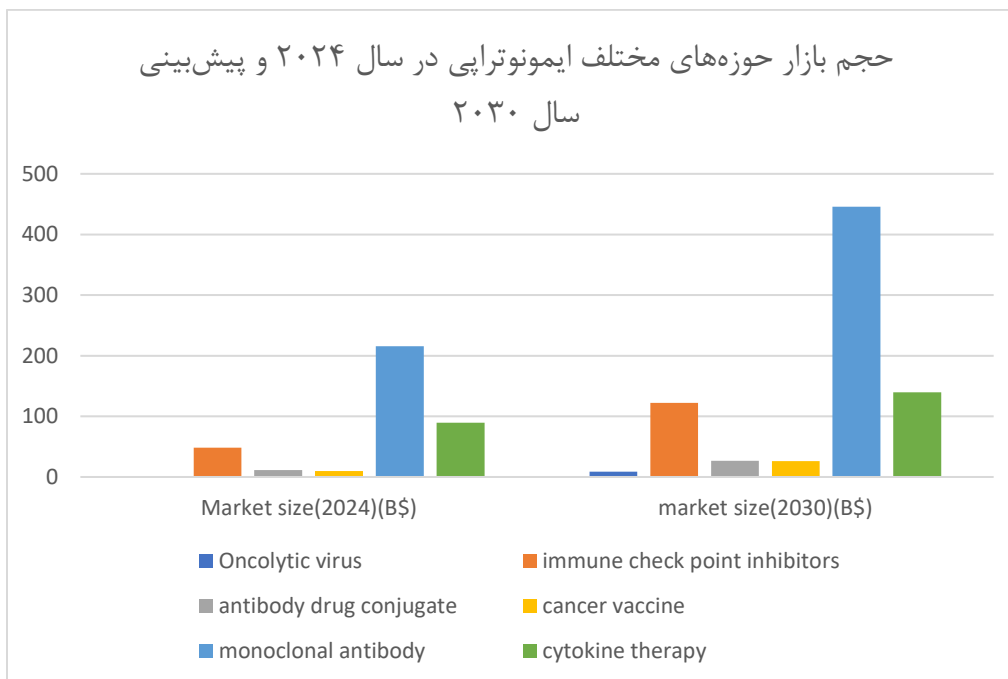
شکل ۳-۳۸: سهم هر دسته‌بندی از داروهای ایمونوتراپی سرطان در بازار جهانی

۳-۳-۴ حجم بازار زیر فناوری‌های مهم حوزه

در این بخش به بررسی گزارش منابع بازار مختلف در هر یک از زیرفناوری‌های حوزه ایمونوتراپی که نقش مهمی در توسعه و پیشرفت آن داشته‌اند می‌پردازیم. در نمودار زیر مقایسه‌ای بین حجم بازار و نرخ رشد سالیانه این زیرفناوری‌ها شده است که در ادامه به توضیح آن خواهیم پرداخت.



شکل ۳-۳۹: مقایسه نرخ رشد مرکب سالیانه (CAGR) حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی



شکل ۳-۴۰: مقایسه حجم بازار زیر فناوری‌های ایمونوتراپی

۱-۴-۳-۳ ویروس‌های انکولیتیک

ویروس‌های انکولیتیک (OVs)، ویروس‌های اصلاح شده ژنتیکی هستند که فاقد ویرو لانس بوده، اما همچنان می‌توانند بدون آسیب رساندن به سلول‌های سالم به سلول‌های سرطانی حمله کرده و آن‌ها را از بین ببرند. ویروس‌های انکولیتیک می‌توانند سلول‌های سرطانی را به روش‌های مختلفی از جمله سمیت سلولی مستقیم با واسطه ویروس و مکانیسم‌های اثرگذار ایمنی سیتوتوکسیک از بین ببرند. در ادامه جدولی از CAGR ها بر اساس منابع مختلف گردآوری شده است. به طور میانگین حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۱۲۳,۲۴ میلیون دلار تخمین زده شده است و این بازار با CAGR ۲۱ درصد در حال رشد است.

جدول ۳-۴: سهم هر دسته‌بندی از داروهای ایمونوتراپی سرطان در بازار جهانی

منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیون دلار)	اندازه بازار در سال ۲۰۳۲ (میلیون دلار)	بازه زمانی
Global Market Insights	۲۲/۶٪	۳۰۶/۲	۲'۵۷۲/۹	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Coherent Market Insights	۲۵/۵٪	۱۴,۱۹	۸۷/۳	۲۰۳۲-۲۰۲۵
Transparency Market Research	۲۱/۱٪	۱۳۳,۴۵	۶۳۷,۴۵	۲۰۳۱-۲۰۲۳
IMARC Group	۱۷/۲٪	۱۶۲/۷	۷۰۹	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Emergen Research	۲۶/۲٪	۱۱۹,۵۱	۱'۵۴۶/۵	۲۰۳۲-۲۰۲۳
Vantage Market Research	۲۵/۵٪	۱۰۵,۳۸	۶۱۵/۴	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Global Growth Insights	۸/۸۹٪	۲۱/۲۷	۴۲	۲۰۳۲-۲۰۲۴

بررسی گزارش مطالعات بازار سایت Global Market Insight نشان می‌دهد حجم بازار ویروس‌های انکولیتیک در سال ۲۰۲۳ برابر ۳۰۶,۲ میلیون دلار بوده است و انتظار می‌رود با نرخ رشد مرکب ۲۲,۶ درصد تا سال ۲۰۳۲ رشد کرده و حجم بازاری معادل ۱,۹ میلیارد دلار داشته باشد.

از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۴، حوزه ویروس‌های انکولیتیک شتاب بیشتری گرفت. این پیشرفت با تأیید اولین ویروس انکولیتیک توسط FDA، یعنی Talimogene Laherparepvec (T-VEC)، برای درمان سرطان ملانوم و افزایش چشمگیر تعداد کارآزمایی‌های بالینی اولیه در سطح جهانی همراه بود.

از ۲۰۲۵ تا ۲۰۳۵، انتظار می‌رود نسل جدید ویروس‌ها با ویژگی‌های پیشرفته‌تر (اختصاصی‌تر، قابل تحویل سیستمیک، و ایمونولوژیک بهینه) و تأییدیه‌های جدید برای رژیم‌های ترکیبی ویروس-ایمونوتراپی، این حوزه را به بلوغ بالینی و تجاری بیشتری برساند.

چندین روند کلیدی در حال هدایت بازار ویروس‌های انکولیتیک در ایالات متحده هستند، با تأکید بر پزشکی شخصی‌سازی‌شده، درمان‌های ترکیبی، و پیشرفت‌های مهندسی ویروس‌ها. پزشکی شخصی‌سازی‌شده با شتاب بیشتری پیش می‌رود، زیرا درمان‌های مبتنی بر ویروس‌های انکولیتیک به‌طور فزاینده‌ای با توجه به پروفایل ژنتیکی فرد طراحی می‌شوند و اثربخشی آن‌ها را افزایش داده و عوارض جانبی را کاهش می‌دهند. روند دیگر ترکیب ویروس‌های انکولیتیک با ایمونوتراپی‌ها، مانند مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی، است که نرخ پاسخ بیماران را بهبود می‌بخشد و با داده‌های بالینی امیدوارکننده رایج‌تر شده است. همچنین، مهندسی ویروس‌ها امکان توسعه ویروس‌های انکولیتیک قوی‌تر و هدفمندتر را فراهم کرده که برخی از محدودیت‌های درمان‌های مبتنی بر ویروس‌های قبلی را برطرف می‌کند.

۲-۴-۳ واکسن‌های سرطان

واکسن‌های سرطان، سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند تا با القاء پاسخ ایمنی ضد توموری در برابر سرطان محافظت کنند. واکسن‌های سرطان در دو نوع پیشگیرانه یا درمانی طبقه‌بندی می‌شوند. واکسن‌های پیشگیرانه از عفونت ویروس انکوژن محافظت می‌کنند. از سوی دیگر، واکسیناسیون‌های درمانی، پتانسیل سیستم ایمنی را برای از بین بردن سلول‌های سرطانی به کار می‌گیرند.

به طور معمول، واکسن‌های درمانی سرطان دو دسته از آنتی‌ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (TAAs) و آنتی‌ژن‌های خاص تومور (TSAs). آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور خود، آنتی‌ژن‌هایی هستند که ممکن است تا حدی در زیرمجموعه‌ای از سلول‌های طبیعی بیان شوند، اما به طور غیرطبیعی و افزایش یافته روی

سلول‌های تومور بیان میشوند. TSAs مختص تومور هستند که از ویروس‌های انکوژنیک یا جهش‌های محرک انکوژنی که نتوانتی‌ژن تولید می‌کنند، ناشی می‌شوند.

در ادامه جدولی از CAGR ها از منابع مختلف ارائه شده است (جدول ۵-۳).

جدول ۵-۳: حجم و CAGR بازار واکسن‌های سرطان در منابع مختلف

منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال ۲۰۳۲ (میلیارد دلار)	بازه زمانی
Grand View Research	۱۱/۰۴٪	۸,۹۸	۲۰,۹۱	۲۰۳۰-۲۰۲۳
Fortune Business Insights	۱۷/۰۰٪	۱۲/۱۴	۴۲/۵۸	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Future Market Insights	۱۲/۰۰٪	۱۰,۰۸	۲۴,۹۶	۲۰۳۵-۲۰۲۵
MarketsandMarkets	۵/۴۰٪	۹/۸۴	۱۵	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Global Market Insights	۱۱/۲۰٪	۹/۱	۲۱/۶	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Market Research Future	۲۳/۰۵٪	۶,۴۸	۳۴/۱	۲۰۳۲-۲۰۲۳
Yahoo Finance (Towards Healthcare)	۱۱/۴۴٪	۱۱/۳۸	۲۷,۲۴	۲۰۳۳-۲۰۲۴
GlobeNewswire (MarketsandMarkets)	۸/۶۰٪	۱۱,۱۱	۲۰/۴۷	۲۰۳۲-۲۰۲۳

بررسی گزارش مطالعات بازار سایت MarketsandMarkets، که کمترین نرخ رشد را دارد، نشان می‌دهد، حجم بازار جهانی واکسن سرطان در سال ۲۰۲۳ برابر ۹,۷ میلیارد دلار بوده است و با نرخ رشد مرکب سالیانه ۵,۴ درصد، انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۲ به ۱۵ میلیارد دلار برسد. هرچند بر اساس جدول فوق، حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۹,۸۸ میلیارد دلار تخمین زده شده است و به طور میانگین با CAGR ۱۲,۴۷٪ در حال رشد است. رشد سریع این بازار به دلیل افزایش شیوع سرطان، پیشرفت‌های فناوری در ایمونوتراپی، و پذیرش فزاینده مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه در سراسر جهان است. افزایش استفاده از واکسن‌های HPV برای موارد سرطان دهانه رحم و ظهور واکسن‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن و mRNA به احتمال زیاد به رشد بازار کمک خواهند کرد. افزایش سرمایه‌گذاری‌ها در تحقیق و توسعه بالینی و پیش‌بالینی واکسن‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن در حال تغییر بازار است. واکسن‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن از برجسته‌ترین ایمونوتراپی‌های شخصی‌سازی شده هستند، زیرا هدف آن‌ها جهش‌های منحصربه‌فرد سلول‌های سرطانی هر فرد است.

واکسن‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن یکی از بخش‌های نویدبخش بازار هستند و توجه سرمایه‌گذاران را به خود جلب کرده‌اند. همکاری بین مدرنا و مرک برای توسعه واکسن‌های مبتنی بر mRNA شخصی‌سازی شده یکی از مثال‌ها است. در کارآزمایی فاز b۲ این واکسن آزمایشی، mRNA-4157/V940، اثربخشی پایداری به همراه pembrolizumab، یک مهارکننده PD-1، نشان داد. در بیمارانی که با این ترکیب درمان شدند، خطر مرگ ناشی از ملانومای پرخطر به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت. پس از ظهور این نتایج امیدوارکننده، مرک گزینه توسعه و تجاری‌سازی مشترک این واکسن را اعمال کرد. در سال ۲۰۲۲، مرک علاوه بر تعهد اولیه خود، ۲۵۰ میلیون دلار دیگر در این حوزه سرمایه‌گذاری کرد و مشارکت خود را تقویت نمود. این سرمایه‌گذاری بزرگ، گامی مهم در مسیر واکسن‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن محسوب می‌شود و نقش بالقوه فناوری mRNA را در تحول انکولوژی تقویت می‌کند. همکاری مدرنا و مرک، علاقه به درمان‌های مبتنی بر نتوانتی‌ژن را افزایش داده و توجه صنعت را به سوی رشد بازار جلب کرده است.

۳-۴-۳ آنتی‌بادی‌های مهار کننده نقاط واریسی ایمنی

سلول‌های سرطانی اغلب با سوءاستفاده از نقاط واریسی ایمنی (immune checkpoints) از شناسایی و نابودی توسط سیستم ایمنی فرار می‌کنند. آنتی‌بادی‌های مهارکننده این چک‌پوینت‌ها با غیرفعال‌سازی آن‌ها، ترمزهای ایمنی را برمی‌دارند و به سلول‌های T و دیگر اجزای سیستم ایمنی اجازه می‌دهند تا مؤثرتر به سلول‌های سرطانی

حمله کرده و آن‌ها را از بین ببرند. این آنتی‌بادی‌ها انواع مختلفی دارند؛ از جمله مهارکننده‌های PD-1، PD-L1، CTLA-4 و LAG-3.

استفاده از این داروها در درمان برخی سرطان‌ها، از جمله ملانوما، سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) و کارسینوم سلول کلیوی، نتایج چشمگیری به همراه داشته و رویکرد درمان سرطان را دگرگون کرده است. در ادامه CAGR این حوزه از گزارشات مختلف در جدول زیر گردآمده است. میانگین مطالعات بازار نشان می‌دهد حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۴۸،۲۵ میلیارد دلار تخمین زده شده است و این حوزه با CAGR ۱۶،۴۳٪ در حال رشد است.

جدول ۳-۶: نرخ رشد سالانه آنتی‌بادی‌های مهارکننده نقاط واریسی ایمنی در منابع مختلف

منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال ۲۰۳۰ (میلیارد دلار)	بازه زمانی
Global Market Insights	۱۶/۷٪	۵۵،۳۱	۱۴۰،۳۹	۲۰۲۳-۲۰۳۲
Grand View Research	۱۷/۹٪	۵۷،۰۹	۱۵۴/۲۵	۲۰۲۳-۲۰۳۰
Allied Market Research	۱۶/۸٪	۵۴،۳۲	۱۳۹،۶۸	۲۰۲۲-۲۰۳۲
Fact.MR	۱۴/۷٪	۲۶/۸۲	۶۱،۵۰	۲۰۲۴-۲۰۳۴
Precedence Research	۱۶/۴٪	۵۰/۲۸	۱۲۵،۲۳	۲۰۲۴-۲۰۳۴
Verified Market Research	۱۶/۰۸٪	۴۵/۶۵	۱۱۱،۸۲	۲۰۲۴-۲۰۳۱

بازار جهانی مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (ICI) در حال حاضر تحت سلطه شرکت‌های پیشرو دارویی مانند Merck & Co، Bristol-Myers Squibb (BMS) و Roche است. هر یک از این شرکت‌ها با توسعه داروهای نوآورانه‌ای نقش مهمی در پیشرفت درمان‌های ایمونوتراپی ایفا کرده‌اند:

Merck با داروی Keytruda (پمبرولیزوماب) که پروتئین PD-1 را هدف قرار می‌دهد؛ Bristol-Myers Squibb با داروی Opdivo (نیولوماب) و همچنین Yervoy (ایپیلیوماب) که به ترتیب PD-1 و CTLA-4 را مهار می‌کنند و Roche با داروی Tecentriq (آتزولیزوماب) که پروتئین PD-L1 را هدف می‌گیرد.

این داروها با مهار نقاط واریسی ایمنی، از مهار سیستم ایمنی بدن جلوگیری می‌کنند و آن را قادر می‌سازند تا به‌طور مؤثری با سلول‌های سرطانی مبارزه کند. تاکنون، اثربخشی این مهارکننده‌ها در درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها به اثبات رسیده است؛ از جمله ملانوما، سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) و به‌تازگی سرطان‌های سر و گردن.

با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی مانند پاسخ‌دهی محدود در برخی بیماران و بروز عوارض جانبی ناشی از فعال‌سازی بیش از حد سیستم ایمنی، همچنان به‌عنوان موانعی در مسیر استفاده گسترده‌تر از این درمان‌ها مطرح هستند. با این حال، ICIs همچنان یکی از پایه‌های اصلی توسعه درمان‌های نوین سرطان محسوب می‌شوند.

۴-۳-۳-۴ آنتی‌بادی مونوکلونال

یک کلاس بالقوه از داروهای ضدسرطان هدفمند با مکانیسم‌های اثر متنوع، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (mAbs) هستند که برای درمان انواع اختلالات انسانی، از جمله سرطان و بیماری‌های خودایمنی و التهابی مزمن تاییدیه گرفته‌اند.

از زمان کاربرد موفقیت‌آمیز ایمونوگلوبولین G (IgG)، پیشرفت‌های قابل توجهی در فناوری مهندسی آنتی‌بادی صورت گرفته است که منجر به توسعه قالب‌ها و مشتقات آنتی‌بادی جدیدتر و مؤثرتر مانند قطعات آنتی‌بادی، پروتئین‌های داربست غیر Ig، و آنتی‌بادی‌های دواختصاصی (BsAbs) شده است. کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو (ADCs) کونژوگه‌های آنتی‌بادی-رادیویی و ایمونوسایتوکاین‌ها به‌طور متوالی به‌عنوان عوامل درمانی جایگزین برای طیف وسیعی از سرطان‌ها استفاده شده‌اند.

در ادامه جدولی از مطالعات بازار این حوزه خلاصه شده است. این جدول نشان می‌دهد حجم بازار آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به‌طور میانگین در سال ۲۰۲۴ برابر با ۲۱۵,۸۱ میلیارد دلار بوده و با CAGR ۱۱,۷٪ در حال رشد است.

جدول ۷-۳: حجم و CAGR بازار آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در منابع مختلف

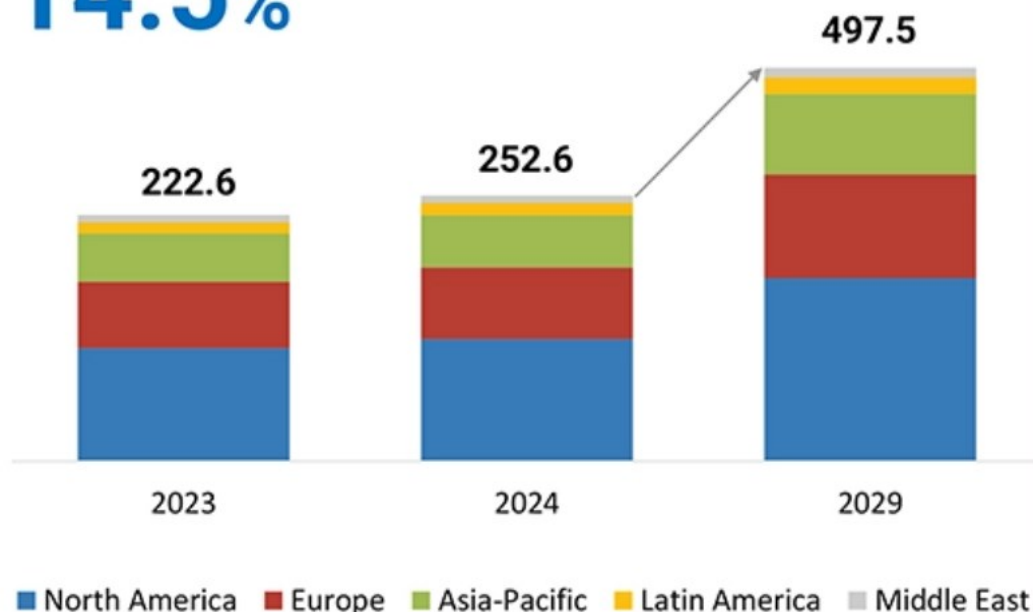
منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال نهایی (میلیارد دلار)	بازه زمانی
------	----------------------------	---	--	------------

Straits Research	۱۰/۲٪	۱۹۷,۳۳	۳۹۰/۵۸	۲۰۳۰-۲۰۲۲
Introspective Market Research	۱۳/۹۳٪	۲۶۷/۶۶	۵۸۸,۲۶	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Grand View Research (سرطان)	۱۸/۲٪	۸۷,۲۲	۲۸۱/۷۸	۲۰۳۰-۲۰۲۳
Maximize Market Research	۷/۰٪	۱۹۲,۷۲	۲۸۹,۰۷	۲۰۳۲-۲۰۲۵
Virtue Market Research	۱۱/۲٪	۲۵۴/۳۸	۵۳۴/۹۰	۲۰۳۰-۲۰۲۴
Data Bridge Market Research	۱۳/۴٪	۲۳۲,۲۹	۴۹۴,۴۱	۲۰۳۲-۲۰۲۵
The Brainy Insights	۱۲/۰٪	۲۰۹/۴۴	۴۱۳,۶۵	۲۰۳۳-۲۰۲۴
SkyQuest	۱۱/۵٪	۲۶۲/۳۳	۵۰۶,۹۸	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Fortune Business Insights	۱۴/۸٪	۲۶۳/۲۸	۵۹۷,۲۷	۲۰۳۲-۲۰۲۴
Meticulous Research	۱۱/۲٪	۱۹۱,۴۸	۳۶۳,۱۲	۲۰۳۲-۲۰۲۵

مزایای کلیدی ارائه شده آنتی بادی مونوکلونال نسبت به انواع دیگر روش های درمانی، از جمله اختصاصیت، اثربخشی و سهولت تحویل، منجر به عرضه و تأیید محصولات جدید متعددی در این حوزه شده است. بیش از ۱۰۰ محصول آنتی بادی مونوکلونال توسط FDA آمریکا تأیید شده اند و انتظار می رود دامنه کاربردهای درمانی این آنتی بادی ها با توسعه قطعات آنتی بادی، مشتقات آنتی بادی، و آنتی بادی هایی که به طور اختصاصی دو مولکول هدف را شناسایی می کنند (bispecific) که گزینه های درمانی پیشرفته ای ارائه می دهند، گسترش یابد.

CAGR of 2024–2029

14.5%



شکل ۳-۴۱: سهم کشورهای مختلف از بازار جهانی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

۳-۳-۴-۵ آنتی‌بادی کانزوکه شده به دارو

در ادامه مطالعات بازار این حوزه در جدول زیر خلاصه شده است. به طور میانگین حجم این بازار در سال ۲۰۲۴ برابر با ۱۱,۲۰ میلیارد دلار تخمین زده شده و با CAGR ۱۴,۷۳٪ در حال رشد است.

جدول ۳-۸: نرخ رشد سالانه آنتی‌بادی‌های کانزوکه شده به دارو در منابع مختلف

منبع	نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR)	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال نهایی (میلیارد دلار)	بازه زمانی
Grand View Research	۹/۲٪	۱۲,۳۳	۲۴/۰۱	۲۰۳۰-۲۰۲۳
IMIR Market Research	۲۴/۰٪	۶,۷۸	۲۴,۴۷	۲۰۳۲-۲۰۲۳

Market.us	۱۷/۵٪	۹,۹۹	۲۶,۳۰	۲۰۳۲-۲۰۲۳
Data Bridge Market Research	۱۵/۶٪	۱۰/۷۷	۲۵,۷۹	۲۰۳۲-۲۰۲۴
BCC Research	۲۸/۴٪	۱۳,۸۷	۶۰,۳۲	۲۰۲۹-۲۰۲۳
Zion Market Research	۱۰/۶٪	۱۰,۵۲	۱۹,۱۳	۲۰۳۲-۲۰۲۳
Towards Healthcare	۹/۲۳٪	۱۲/۳۶	۲۱,۰۷	۲۰۳۴-۲۰۲۴
BioSpace	۹/۲۳٪	۱۲,۳۷	۲۱,۰۸	۲۰۳۳-۲۰۲۳
Straits Research	۸/۸۴٪	۱۱/۸۴	۱۹,۸۳	۲۰۳۳-۲۰۲۴

بررسی گزارش بازار سایت Market analysis report نشان می‌دهد حجم بازار آنتی‌بادی‌های متصل به دارو، در سال ۲۰۲۳ برابر ۱۱,۲۹ میلیارد دلار بوده است و انتظار می‌رود با نرخ رشد مرکب سالانه ۹,۲ درصد تا سال ۲۰۳۰ رشد کند.

بازار آنتی‌بادی‌های متصل دارو (ADC) در سال ۲۰۲۳ به یک دستاورد مهم رسید و برای اولین بار فروش آن از ۱۰ میلیارد دلار آمریکا فراتر رفت. این شتاب در سال ۲۰۲۴ نیز ادامه یافت، به‌طوری که چندین داروی کلیدی رشد قابل توجهی در درآمد خود تجربه کردند.

در حال حاضر، ۱۷ داروی ADC در سطح جهانی تأیید شده‌اند. در میان آن‌ها، Enhertu با فروش ۳,۷۵۴ میلیون دلار پیش‌تاز بازار است. علاوه بر این، داروهای ADC اخیراً تأیید شده، مانند Sacituzumab tirumotecan (تأیید شده در چین) و Datroway (datopotamab deruxtecan)، پتانسیل قوی بازار را نشان داده‌اند که آینده‌ای امیدبخش برای بازار ADC را نوید می‌دهد.

انتظار می‌رود افزایش مداوم شیوع سرطان و نیاز رو به رشد به داروهای مؤثر با سمیت کمتر، رشد بازار این حوزه را به‌طور قابل توجهی شتاب بخشد. در حال حاضر، برخی از کانژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو (ADCs) برجسته در بازار شامل Kadcyła محصول شرکت‌های Genentech و Roche، Adcetris محصول شرکت Seattle Genetics، Besponsa و Mylotarg محصول شرکت Pfizer بخشی از داروهای موجود در این طبقه بندی هستند. در ادامه جدولی حاوی اطلاعات مربوط به میزان فروش آنتی‌بادی‌های متصل به دارو که دارای تاییدیه هستند آورده شده است.

جدول ۹-۳: فروش آنتی‌بادی‌های متصل به دارو در سال ۲۰۲۴

نام تجاری	نام دارو	شرکت تولید کننده	آنتی‌ژن‌های هدف	سال تأیید	فروش ۲۰۲۴ (میلیون دلار)	فروش ۲۰۲۳ (میلیون دلار)
Enhertu	Trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo/AstraZeneca	HER2	۲۰۱۹	۳,۷۵۴	۲,۵۶۶
Kadcyla	Trastuzumab emtansine	Roche	HER2	۲۰۱۳	۲,۳۱۷ (۱,۹۹۸ میلیون CHF)	۲,۲۲۰ (۱,۹۶۶ میلیون CHF)
Adcetris	Brentuximab vedotin	Pfizer/Takeda	CD30	۲۰۱۱	۱,۹۱۱	۱,۶۵۰
Padcev	Enfortumab vedotin	Astellas/Pfizer	Nectin-4	۲۰۱۹	۱,۵۸۸	۱,۱۱۸
Trodelvy	Sacituzumab govitecan	Gilead	Trop-2	۲۰۲۰	۱,۳۱۵	۱,۰۶۳
Polivy	Polatuzumab vedotin	Roche	CD79B	۲۰۱۹	۱,۳۰۰ (۱,۱۲۱ میلیون CHF)	۹۴۶ (۸۳۷ میلیون CHF)
Elahere	Mirvetuximab soravtansine	AbbVie	FR α	۲۰۲۲	۴۷۹	۳۵۰
Tivdak	Tisotumab vedotin	Genmab/Pfizer	TF	۲۰۲۱	۱۳۱	۹۰

نام تجاری	نام دارو	شرکت تولید کننده	آنتی ژن های هدف	سال تأیید	فروش ۲۰۲۴ (میلیون دلار)	فروش ۲۰۲۳ (میلیون دلار)
Blenrep	Belantamab mafodotin	GSK	BCMA	۲۰۲۰	۲,۵۲ (۲) میلیون پوند	۴۴
Besponsa	Inotuzumab ozogamicin	Pfizer	CD22	۲۰۱۷	-	۲۳۶
Zynlonta	Loncastuximab tesirine	ADC Therapeutics	CD19	۲۰۲۱	-	۶۹,۱
Akalux	Cetuximab sarotalocan sodium	Rakuten Medical	EGFR	۲۰۲۰ (ژاپن)	-	-
Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	Pfizer	CD33	۲۰۰۰	-	-
Aidixi	Disitamab Vedotin	RemeGen	HER2	۲۰۲۱ (چین)	-	-
Lumoxiti	Moxetumomab pasudotox	AstraZeneca	CD22	۲۰۱۸	-	-
佳泰莱	Sacituzumab tirumotecan	Kelun-Biotech	Trop-2	۲۰۲۴ (چین)	-	-
Datroway	Datopotamab Deruxtecane	AstraZeneca-Daiichi Sankyo	Trop-2	۲۰۲۴	-	-

۳-۳-۴-۶ سایتوکاین تراپی

سایتوکاین‌ها به عنوان اجزای کلیدی در درمان سرطان شناخته شده‌اند و نقش مهمی در فعال‌سازی سیستم ایمنی بیماران مبتلا به سرطان ایفا می‌کنند، به طوری که به یک روش درمانی مهم و رو به رشد تبدیل شده‌اند. ترکیب سایتوکاین‌های تولیدشده در میکرومحیط سرطان، اهمیت قابل توجهی در پاتوژنز سرطان نشان داده است؛ این سایتوکاین‌ها می‌توانند با آزاد شدن در پاسخ به عفونت و التهاب نیز پیشرفت سرطان را مهار کنند. اینترفرون آلفا (IFN α) برای درمان کمکی بیماران ملانوما پرخطر که به طور کامل جراحی شده‌اند و برخی سرطان‌های مقاوم

تأیید شده است. هم‌چنین دوز بالای اینترلوکین-۲ (HDIL-2) برای درمان سرطان متاستاتیک سلول کلیوی و ملانوما تأیید شده است.

بررسی گزارش بازار سایت Market analysis report نشان می‌دهد حجم بازار سایتوکاین درمانی، در سال ۲۰۲۵ برابر ۹۶,۴۸ میلیارد دلار برآورد شده است و انتظار می‌رود با نرخ رشد مرکب سالانه ۷,۷ درصد تا سال ۲۰۳۰ رشد کند و به ۱۳۹,۸۰ میلیارد دلار برسد.

افزایش ابتلا به سرطان، منجر به افزایش نیاز فوری به پیدا کردن راه‌حل‌های درمانی مؤثر شده است. بر اساس گزارش Globocan 2020، تعداد موارد جدید سرطان در سراسر جهان ۱۹,۲۹۲,۷۸۹ بوده و پیش‌بینی می‌شود این تعداد تا سال ۲۰۴۰ به‌طور چشمگیری به ۲۸,۸۸۷,۹۴۰ افزایش یابد. کاربرد درمانی سایتوکاین‌ها به‌طور قابل توجهی گسترش یافته است و انواع مختلفی از جمله اینترفرون‌های آلفا و بتا، اینترلوکین-۲، اینترفرون گاما، و اینترلوکین-۱۲، همراه با فاکتورهای رشد هماتوپوئیتیک مانند GM-CSF و G-CSF، به‌طور فعال در درمان سرطان استفاده می‌شوند. ویژگی‌های این سایتوکاین‌ها، از جمله اثرات ضدویروسی، فعالیت ضدتوموری، مهار رشد و تکثیر سلولی، و تحریک فعالیت ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی، آن‌ها را به ابزارهایی ارزشمند در درمان مدرن سرطان تبدیل کرده است.

۷-۴-۳- بازار gamma delta T cell درمانی

بازار gamma delta T cell درمانی در حال حاضر در مراحل اولیه است و در ژانویه ۲۰۲۵ هیچ محصول دارای تاییدیه‌ای نداشته است اما ویژگی‌های خاص آن‌ها همچون توانایی شناسایی رنج وسیعی از آنتی‌ژن‌ها بدون نیاز به MHC تمایل به استفاده از آن‌ها را در شرکت‌های دارویی افزایش داده است. به علاوه این سلول‌ها هم در ایمنی عمومی و هم اختصاصی فعال هستند که باعث می‌شود به سرعت به عفونت و رشد سریع سلول‌های توموری واکنش نشان دهند.

از سلول‌های gamma delta T برای درمان سرطان به خصوص سرطان‌های خون مانند acute myeloid leukemia استفاده شده و نتایج امیدوار کننده‌ای نشان داده است. شرکت TC Biopharm از شرکت‌های توسعه دهنده این نوع سلول درمانی است و محصول اصلی‌اش برای درمان لوسمی حاد میلوئیدی، TCB-002 نام دارد که در حال حاضر در فاز ۲/۳ کارآزمایی بالینی است. شرکت‌های دیگری همچون Lava Therapeutics و In8Bio نیز در این زمینه فعالیت می‌کنند و تمرکزشان روی طیف وسیعی از سرطان‌های خون و تومور جامد است. علاوه بر این پژوهشگران به بررسی اثر سلول‌های gamma delta T در بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های التهابی و عفونت نیز

پرداخته‌اند. شرکت‌های همچون ImCheck Therapeutics به دنبال آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی هستند که تولید gamma delta T را تحریک کند.

۳-۳-۵ تراکنش‌های مالی مهم

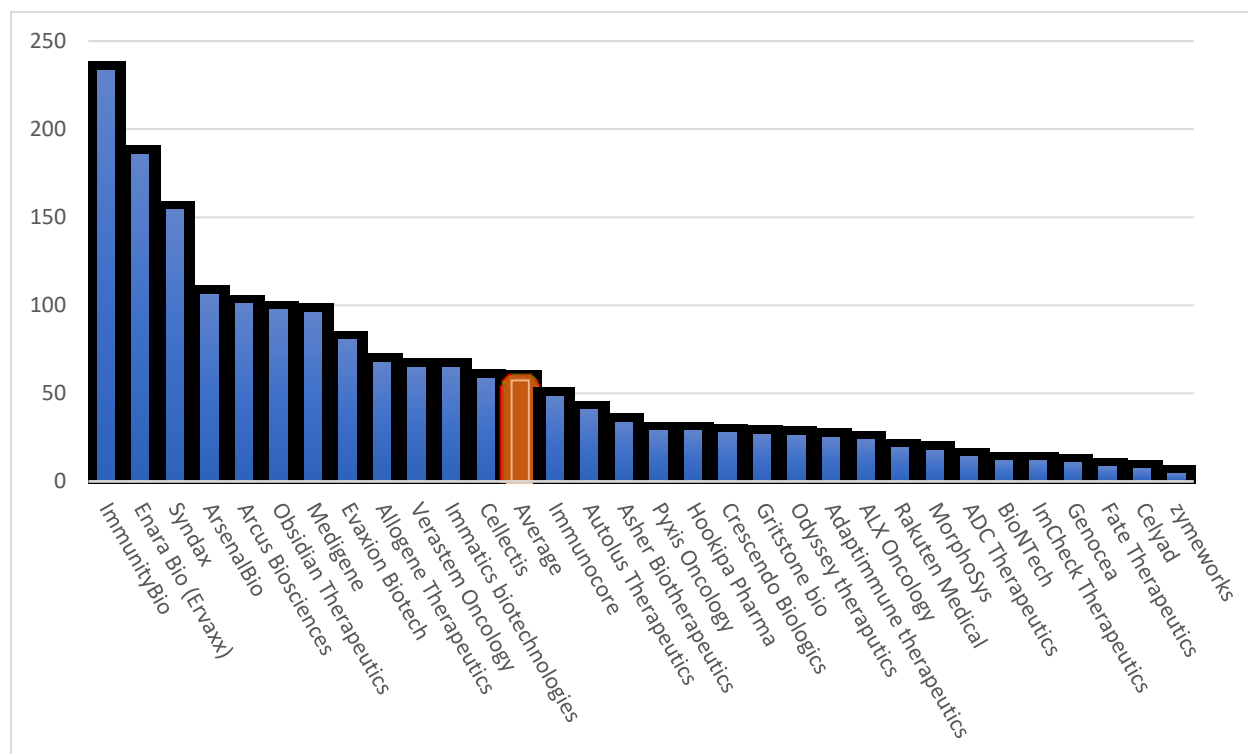
۱-۳-۵-۳ خریدهای بزرگ حوزه ایمونوتراپی در سال‌های ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴

در ماه می سال ۲۰۲۴، مرک شرکت انگلیسی EyeBio را که شرکت بیوتکنولوژی متمرکز بر چشم پزشکی است را با پرداخت ۱,۳ میلیارد دلار نقد و ۱,۷ میلیارد دلار پرداخت قسطی، خریداری کرد. مرک از طریق این خرید، حقوق مربوط به پایپ لاین محصول این شرکت به نام رستورت (EYE103) را به دست آورد. این یک آنتی‌بادی سه گانه است که به عنوان آگونیست مسیر سیگنالینگ وینت (WNT) برای درمان ورم لکه زرد شبکیه که ناشی از دیابت و افزایش سن است، عمل می‌کند و اکنون در فاز ۳ کارآزمایی‌های بالینی است.

در مه ۲۰۲۳، شرکت Roche با پرداخت ۷,۱ میلیارد دلار، شرکت Telavant Holdings را خریداری کرد؛ شرکتی که پیش‌تر تحت مالکیت مشترک فایزر و Roivant Sciences قرار داشت. مهم‌ترین دارایی این شرکت، داروی RVT-3101 است؛ یک آنتی‌بادی مونوکلونال مهارکننده TNF-like ligand 1A (TL1A) که در حال حاضر در فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی قرار دارد. این دارو برای درمان بیماری‌های التهابی روده، از جمله بیماری کرون و کولیت اولسراتیو (کولیت زخمی)، در حال توسعه است.

۳-۳-۶ بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم ایمونوتراپی

در این بخش شرکت‌های مهم فعال در حوزه ایمونوتراپی که در گزارش پیشین بنیاد علم مطالعه شده بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفتند و میزان پیشرفت سرمایه آن‌ها نسبت به سال ۲۰۲۳ در نمودار زیر آورده شده است. همچنین در ادامه شرکت‌های برتر به تفصیل بیشتری توضیح داده شدند.

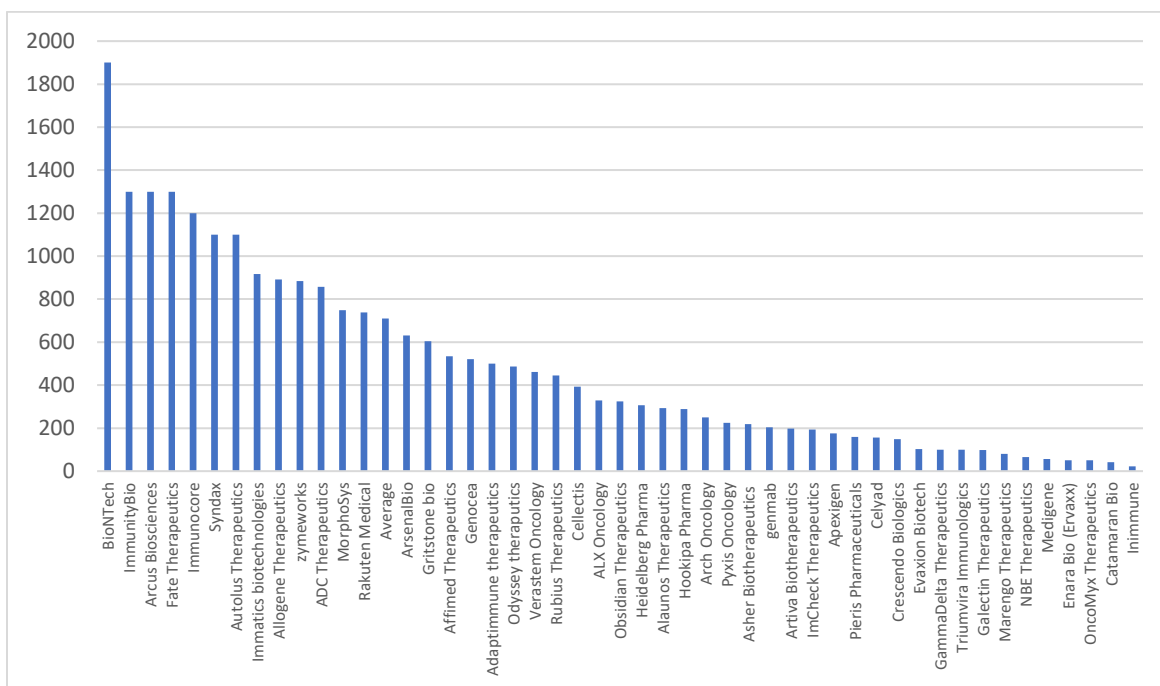


شکل ۴۲-۳: درصد رشد سرمایه شرکت‌های حوزه ایمونوتراپی نسبت به سال ۲۰۲۳

• BioNTech

BioNTech، شرکتی پیشگام در حوزه زیست‌فناوری مستقر در آلمان، بیش از هر چیز با توسعه واکسن mRNA کووید-۱۹ (در همکاری با Pfizer) شناخته می‌شود، اما حوزه تمرکز اصلی آن، طراحی و توسعه درمان‌های ایمنی‌درمانی برای سرطان با استفاده از فناوری‌های پیشرفته‌ی ژنتیکی، به‌ویژه پیام‌رسان (mRNA) RNA، است. این شرکت رویکردی چند سویه در ایمونوتراپی دارد که شامل واکسن‌های سرطان، آنتی‌بادی‌های نو ترکیب، سلول‌درمانی و ترکیب آن‌ها با فناوری‌های محاسباتی هوشمند برای شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های شخصی‌سازی‌شده است.

یکی از پلتفرم‌های برجسته‌ی BioNTech، iNeST (individualized neoantigen specific immunotherapy)، است که واکسن‌های mRNA را بر اساس توالی نئوآنتی‌ژن‌های منحصر به فرد در هر بیمار طراحی می‌کند. همچنین پلتفرم FixVac، نسل دوم واکسن‌های نیمه‌شخصی‌سازی‌شده برای درمان تومورهای جامد نظیر سرطان ملانوما و پانکراس را در بر می‌گیرد.



شکل ۴۳-۳: سرمایه شرکت‌های برتر در حوزه ایمونوتراپی در سال ۲۰۲۵

در پایپ‌لاین BioNTech، بیش از ۲۰ محصول در مراحل مختلف توسعه بالینی قرار دارند که بیشتر آن‌ها به صورت تک‌عاملی یا ترکیبی با درمان‌های استاندارد مانند مهارکننده‌های PD-1 آزمایش می‌شوند. پروژه‌هایی نیز برای ادغام فناوری mRNA در درمان بیماری‌های عفونی مانند مالاریا، سل و تب‌خال در جریان هستند. چشم‌انداز BioNTech بر پایه گسترش درمان‌های فردمحور در مقیاس صنعتی، بهره‌گیری از هوش مصنوعی برای طراحی دارو، و سرمایه‌گذاری سنگین در زیرساخت‌های تولید واکسن‌های نسل بعد بنا شده است.

• ImmunityBio

ImmunityBio، شرکت زیست‌فناوری مستقر در آمریکا، با تمرکز بر توسعه پلتفرم‌های نوین ایمنی‌درمانی برای درمان انواع سرطان‌ها، به‌ویژه سرطان‌های مقاوم و پیشرفته، شناخته می‌شود. این شرکت از رویکردی ترکیبی برای تحریک هم‌زمان دو بازوی ایمنی تطبیقی و ذاتی بهره می‌برد که شامل فناوری‌های مبتنی بر سیتوکین‌ها، واکسن‌های DNA و سلول‌درمانی است. در قلب فناوری ImmunityBio، مولکولی به نام Anktiva (N-803) قرار دارد که نسخه‌ای اصلاح‌شده از IL-15 است و به‌طور هدفمند سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و T را فعال می‌کند. این مولکول در چندین کارآزمایی بالینی برای درمان سرطان مثانه، پانکراس، سینه و پروستات استفاده شده و به‌عنوان بخشی از ترکیب درمانی همراه با BCG یا مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی مانند PD-1 به کار می‌رود.

پایپ‌لاین این شرکت شامل ترکیب‌های نوآورانه‌ای از واکسن‌های DNA و پلتفرم سلول‌درمانی NK برای بهبود پاسخ ایمنی در بیماران با بار توموری بالا است. تمرکز ویژه‌ای بر درمان‌هایی با تزریق مستقیم به تومور یا محیط پیرامون آن وجود دارد که رویکردی نسبتاً جدید و مؤثر در ایمنی‌درمانی به شمار می‌رود. با تأیید ImmunityBio، Anktiva می‌تواند به یکی از اولین شرکت‌هایی تبدیل شود که درمان‌های سیتوکینی نسل جدید را با موفقیت تجاری‌سازی می‌کند. رویکرد این شرکت، بازتعریف نقش ایمنی ذاتی در مقابله با سرطان است.

• Arcus Biosciences

Arcus Biosciences، شرکتی در مرحله بالینی با مأموریت توسعه داروهای ایمنی‌درمانی برای تومورهای مقاوم است که تمرکز خود را بر استفاده از ترکیب چندین عامل ایمونولوژیک به صورت هم‌زمان گذاشته است. یکی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد این شرکت، استراتژی درمانی بر پایه هم‌افزایی دارویی است؛ یعنی استفاده از دو یا چند دارو که مسیرهای مختلف ایمنی را هدف قرار می‌دهند تا بتوانند باهم پاسخ ایمنی ضدتوموری را تقویت کنند. پیشروترین ترکیب این شرکت، داروی zimberelimab مهارکننده (PD-1 به همراه domvanalimab (مهارکننده TIGIT) است که در درمان سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) در فازهای پیشرفته آزمایش‌های بالینی قرار دارد. ترکیب این دو مهارکننده نقاط بازرسی، می‌تواند به غلبه بر مقاومت ایمنی و افزایش بقای بیماران منجر شود. از دیگر محصولات کلیدی Arcus می‌توان به etrumadenant (مهارکننده گیرنده آدنوزین A2a/A2) اشاره کرد که در ترکیب با مهارکننده‌های PD-1 و شیمی‌درمانی در حال بررسی برای سرطان پانکراس و معده است. این شرکت قراردادهای استراتژیک مهمی نیز با شرکت‌های بزرگ دارویی مانند Gilead دارد که سرمایه‌گذاری و همکاری در توسعه ترکیب‌های درمانی نوین را تسهیل می‌کند. رویکرد چندعاملی Arcus می‌تواند آینده درمان سرطان‌های مقاوم را متحول کند.

• Fate Therapeutics

Fate Therapeutics یکی از نوآورترین شرکت‌ها در حوزه درمان‌های سلولی است که تمرکز آن بر استفاده از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) برای تولید سلول‌های ایمنی مهندسی‌شده است. این فناوری انقلابی به این شرکت اجازه می‌دهد تا درمان‌های سلولی "off-the-shelf" (آماده مصرف و عمومی) تولید کند که به زمان، هزینه و پیچیدگی کمتری نسبت به سلول‌درمانی‌های مبتنی بر سلول‌های بیمار نیاز دارند. در میان محصولات شاخص این شرکت، (FT596 سلول‌های NK با گیرنده CAR هدفمند علیه CD19 و گیرنده IL-15) برای درمان لوسمی لنفوبلاستی B و لنفوم غیرهوچکینی قرار دارد. این درمان در فاز بالینی نتایج

امیدوارکننده‌ای در اثربخشی و ایمنی نشان داده است. همچنین FT819 نخستین سلول T مبتنی بر iPSC است که با گیرنده CAR علیه CD19 طراحی شده و به صورت عمومی تولید می‌شود. مزیت رقابتی Fate در قابلیت مهندسی ژنتیکی همزمان چندین ویژگی عملکردی مانند گیرنده CAR، مقاومت به محیط توموری، و افزایش بقای سلولی است. زیرساخت‌های تولید سلول در مقیاس بالا از دیگر نقاط قوت این شرکت به شمار می‌رود.

با توجه به روند رو به رشد پذیرش درمان‌های iPSC و نتایج بالینی اولیه موفق، Fate Therapeutics یکی از جدی‌ترین نامزدها برای رهبری نسل آینده درمان‌های سلولی استاندارد شده است.

• Immunocore

Immunocore یکی از معدود شرکت‌هایی است که با موفقیت فناوری TCR را به حوزه درمان سرطان وارد کرده است. فناوری ImmTAX (Immune Mobilising Monoclonal TCRs Against X-disease) این شرکت، پلتفرمی است که مولکول‌های TCR دوظرفیتی را طراحی می‌کند که قادرند با اختصاصیت بالا به آنتی‌ژن‌های داخل سلولی توموری متصل شوند و همزمان سلول‌های T بیمار را برای کشتن سلول هدف فعال کنند. در سال ۲۰۲۲، داروی Tebentafusp برای درمان ملانوما یووه‌آ (نوعی نادر اما مهاجم از سرطان چشم) توسط FDA تأیید شد. این دارو اولین درمان موفق بر پایه فناوری TCR بود که به تأیید رسمی رسید و راه را برای سایر داروهای مشابه باز کرد. Immunocore در حال توسعه درمان‌های مشابه برای سرطان‌های دیگر از جمله تخمدان، ریه و معده با استفاده از آنتی‌ژن‌هایی مانند PRAME و MAGE-A4 است.

ویژگی منحصر به فرد این فناوری، توانایی هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های داخل سلولی است که آنتی‌بادی‌ها قادر به شناسایی آن‌ها نیستند. این مسأله باعث شده TCR ها بتوانند به تومورهایی نفوذ کنند که درمان‌های معمول در آن‌ها ناکارآمد هستند. ImmTAX نه تنها در سرطان بلکه در بیماری‌های عفونی و خودایمنی نیز در حال بررسی است و چشم‌انداز این شرکت، گسترش کاربری TCR ها در درمان‌های فراتر از سرطان است.

• Enara Bio

Enara Bio، با فناوری انحصاری Ervaxx، در زمینه تولید واکسن‌های درمانی سرطان فعالیت می‌کند که بر مبنای RNA پیام‌رسان (mRNA) طراحی شده‌اند. این شرکت تلاش دارد واکسن‌هایی تولید کند که بتوانند به طور اختصاصی جهش‌های توموری را هدف بگیرند و سیستم ایمنی را به شکل موثری در برابر سلول‌های سرطانی فعال کنند. واکسن‌های شخصی‌سازی شده Enara Bio بر اساس پروفایل ژنتیکی هر بیمار طراحی می‌شوند و همین موضوع می‌تواند کارایی درمان را به طور چشمگیری افزایش دهد. محصولات اصلی این شرکت شامل واکسن

درمانی برای ملانوما و سایر سرطان‌های پوست است و در حال گسترش پایپ‌لاین به سایر سرطان‌ها نیز می‌باشد. رویکرد ترکیبی این شرکت که واکسن‌های درمانی را با داروهای ایمونومودولاتور تلفیق می‌کند، به آن‌ها امکان می‌دهد پاسخ ایمنی قوی‌تر و پایداری ایجاد کنند. آینده Enara Bio در گرو تکمیل مطالعات بالینی و اثبات اثربخشی بالای واکسن‌های شخصی‌سازی شده است که در صورت موفقیت، این شرکت می‌تواند نقش مهمی در انقلاب درمان‌های هدفمند ایفا کند.

• Syndax Pharmaceuticals

Syndax Pharmaceuticals تمرکز ویژه‌ای بر توسعه درمان‌های ترکیبی ایمونوتراپی دارد که از طریق مهار مسیرهای تنظیمی سیستم ایمنی و ترکیب آن‌ها با شیمی‌درمانی یا درمان هدفمند، کارایی درمان سرطان را افزایش می‌دهد. این شرکت به توسعه داروهای مهارکننده HDAC پرداخته که قادرند پاسخ ایمنی علیه تومورها را بهبود دهند و همچنین در حال توسعه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند که مسیرهای مهار سیستم ایمنی مانند PD-1 و CTLA-4 را هدف قرار می‌دهند. پروژه‌های بالینی Syndax در فازهای مختلف به دنبال اثبات مزایای ترکیب این داروها با درمان‌های استاندارد است که می‌تواند منجر به بهبود طول عمر و کیفیت زندگی بیماران شود. فناوری‌های این شرکت در حوزه ایمونوتراپی ترکیبی جایگاه قابل توجهی دارند و با توجه به روند رو به رشد استفاده از درمان‌های ترکیبی در سرطان، Syndax پتانسیل بالایی برای گسترش بازار و افزایش سهم خود در این حوزه دارد.

• ArsenalBio

ArsenalBio یک شرکت نوآورانه است که در زمینه توسعه درمان‌های سلولی اصلاح‌شده ژنتیکی فعالیت می‌کند. این شرکت با استفاده از فناوری‌های مهندسی ژنتیک پیشرفته، سلول‌های CAR-T و TCR را طراحی می‌کند تا توانایی شناسایی و هدف‌گیری سلول‌های سرطانی را به طور چشمگیری افزایش دهد. مهم‌ترین ویژگی پلتفرم ArsenalBio قابلیت کنترل عملکرد این سلول‌ها پس از تزریق به بیمار است که می‌تواند به بهبود ایمنی و کاهش عوارض جانبی کمک کند. این شرکت روی پروژه‌های مختلفی از جمله درمان سرطان‌های خون و برخی سرطان‌های جامد کار می‌کند و همچنین در حال تحقیق روی ترکیب درمان‌های سلولی با ایمونومودولاتورها برای افزایش اثربخشی است. ArsenalBio به سرعت در حال جذب سرمایه و توسعه فناوری‌های خود است و چشم‌انداز آن تبدیل شدن به یک بازیگر کلیدی در بازار درمان‌های سلولی شخصی‌سازی شده است که در آینده نزدیک می‌تواند استانداردهای جدیدی در درمان سرطان ایجاد کند.

۴-۳ محصولات مجوزدار

۳-۴-۱ لیست داروهای ایمونوتراپی تایید شده در سال‌های اخیر

در ادامه لیست داروهای مجوز گرفته ایمونوتراپی در سال ۲۰۲۴ و ۲۰۲۵ در هر یک از زیرحوزه‌های بررسی شده در این گزارش به ترتیب زیر در جدول آورده شده است:

لازم به ذکر است حوزه انکولایتیک ویروس در دو سال اخیر هیچ داروی مجوزداری نداشته است و در جدول مربوطه همه داروهای تایید شده این حوزه آورده شده اند.

جدول ۳-۱۰: لیست داروهای تایید شده دارای فناوری Oncolytic Virus

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف/مکانیسم اثر
Rigvir (ECHO-7 virus)	2004	Latvia MHLW (National Health Service)	ملانوم پوستی (درمان کمکی پس از جراحی)
Oncorine (H101)	2005	China FDA (now NMPA)	سرطان نازوفارنکس (با شیمی درمانی)
Imlygic (T-VEC, talimogene laherparepvec)	2015	FDA (US)	ملانوم متاستاتیک غیرقابل جراحی (ضایعات پوست/عدد لنفاوی)
Imlygic (T-VEC)	2015	European Commission (EU)	ملانوم مرحله IIIIB/IIIC/IV غیرقابل جراحی (غیر احشایی)
Delytact (G47Δ, teserpaturev)	2021	MHLW (Japan)	گلیوما بدخیم (گلیوبلاستوما عودکننده)

جدول ۳-۱۱: لیست داروهای تایید شده دارای فناوری Antibody-Drug Conjugates

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف/مکانیسم اثر
Datroway (datopotamab deruxtecan) – TROP2-directed ADC	2025	FDA (USA)	سرطان پستان غیرقابل جراحی یا متاستاتیک HR مثبت و HER2 منفی (پس از درمان عدد درون ریز و شیمی درمانی).

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Datroway (datopotamab deruxtecan)	2025	EMA (EU)	سرطان پستان غیرقابل جراحی یا متاستاتیک HR مثبت، HER2 منفی (پس از درمان غدد درون ریز و ۱۷ خط شیمی درمانی).
Datroway (datopotamab deruxtecan)	2024	MHLW (Japan)	سرطان پستان غیرقابل جراحی یا عودکننده HR مثبت و HER2 منفی (پس از شیمی درمانی قبلی).
TIVDAK (tisotumab vedotin)	2025	MHLW (Japan)	سرطان دهانه رحم پیشرفته یا عودکننده که پس از شیمی درمانی پیشرفت کرده است. اولین ADC تایید شده برای سرطان دهانه رحم در ژاپن.
Padcev (enfortumab vedotin)	2024	NMPA (China)	بیماران بزرگسال مبتلا به کارسینوم اوروتلیال پیشرفته موضعی یا متاستاتیک پس از شیمی درمانی مبتنی بر پلاتین و درمان با مهارکننده PD-1/PD-L1 قبلی (ADC). هدایت شده توسط نکتین-۴.
Padcev + Keytruda (pembrolizumab)	2024	MHLW (Japan)	درمان خط اول کارسینوم اوروتلیال کاملاً غیرقابل جراحی (ترکیب انفورتوماب و دوتین + پمبرولیزوماب).
Enhertu (trastuzumab deruxtecan)	2024	NMPA (China)	NSCLC با جهش HER2 غیرقابل جراحی، پیشرفته موضعی یا متاستاتیک (پس از درمان سیستمیک قبلی). (ADC هدایت شده توسط HER2؛ تأیید مشروط).
Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)	2024	FDA (USA)	تومورهای جامد HER2 مثبت (IHC3+) غیرقابل جراحی یا متاستاتیک (پس از درمان سیستمیک قبلی). (اولین تاییدیه سراسری تومور برای سرطان های HER2+).
Elahere (mirvetuximab soravtansine)	2024	EMA (EU)	سرطان اپیتلیال سروزی درجه بالای تخمدان/لوله فالوپ/صفاق اولیه FRα مثبت، مقاوم به پلاتین (۱ تا ۳ درمان قبلی).
Trodelvy (sacituzumab govitecan)	2024	NMPA (China)	سرطان پستان سه گانه منفی غیرقابل جراحی، پیشرفته موضعی یا متاستاتیک (پس از حداقل دو درمان سیستمیک قبلی، از جمله برای بیماری پیشرفته). (ADC هدایت شده توسط Trop-2).

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Trodely (sacituzumab govitecan)	2025	NMPA (China)	NSCLC با جهش EGFR به صورت موضعی پیشرفته یا متاستاتیک (پس از پیشرفت بیماری با مهارکننده‌های تیروزین کیناز EGFR و شیمی‌درمانی مبتنی بر پلاتین).
Besponsa (inotuzumab ozogamicin)	2024	FDA (USA)	بیماران کودک (۱۵ سال) مبتلا به ALL پیش‌ساز سلول B مثبت CD22 عودکننده یا مقاوم به درمان. (ADC هدفمند CD22).
Adcetris (brentuximab vedotin)	2025	FDA (USA)	لنفوم سلول B بزرگ عودکننده/مقاوم (شامل DLBCL و انواع آن) پس از ۲ خط درمانی (در ترکیب با لنالیدوماید و ریتوکسیماب).

جدول ۱۲-۳: لیست داروهای تاییدشده دارای فناوری Immune Checkpoint Inhibitor

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Atezolizumab (Tecentriq SC)	2024	Health Canada	سرطان ریه، پستان یا هیپاتوسلولار (شکل زیر جلدی)
Cosibelimab (Unloxcyt)	2024	FDA	کارسینوم سلول سنگفرشی پوست متاستاتیک یا موضعی پیشرفته
Dostarlimab (Jemperli)	2024	FDA	کارسینوم آندومتر اولیه پیشرفته یا عودکننده (با کاربوپلاتین/پاکلیتاکسل)
Durvalumab (Imfinzi)	2024	FDA	سرطان ریه سلول کوچک مرحله محدود (پس از شیمی‌درمانی-پرتودرمانی)
Nivolumab (Opdivo Qvantig)	2024	FDA	تومورهای جامد (تزریق زیر جلدی طبق اندیکاسیون‌های تأیید شده)
Nivolumab (Opdivo)	2024	FDA	NSCLC قابل برداشت (نئوادجوانت + ادجوانت با شیمی‌درمانی پلاتین؛ EGFR/ALK نوع وحشی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	FDA	کارسینوم آندومتر پیشرفته/عودکننده (با کاربوپلاتین/پاکلیتاکسل)

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف/مکانیسم اثر
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	FDA	مزوتلیومای پلور پیشرفته/متاستاتیک غیرقابل جراحی (با پمترکسد/پلاتین)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	FDA	سرطان دهانه رحم پیشرفته موضعی (FIGO مرحله III-IVA؛ با شیمی درمانی-پرتودرمانی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	EMA	کارسینوم آندومتر پیشرفته/عودکننده (با کاربوپلاتین/پاکلیتاکسل)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	EMA	سرطان دهانه رحم پیشرفته موضعی (FIGO مرحله III-IVA؛ با شیمی درمانی-پرتودرمانی)
Nivolumab + Ipilimumab (Opdivo + Yervoy)	2024	EMA	سرطان کولورکتال غیرقابل جراحی/متاستاتیک MSI-H یا dMMR خط اول
Nivolumab (Opdivo)	2024	PMDA (Japan)	بدخیمی های پیشرفته/عودکننده پوست اپیتلیال غیرقابل جراحی (سرطان پوست غیرملانومی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	PMDA (Japan)	سرطان معده پیشرفته یا عودکننده غیرقابل جراحی (با شیمی درمانی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	PMDA (Japan)	سرطان مجاری صفراوی غیرقابل جراحی (با جمسیتابین/سیس پلاتین)
Pembrolizumab (Keytruda)	2024	PMDA (Japan)	سرطان دهانه رحم پیشرفته موضعی (همراه با شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان)
Durvalumab (Imfinzi)	2024	PMDA (Japan)	سرطان آندومتر پیشرفته یا عودکننده (با شیمی درمانی و درمان نگهدارنده)
Toripalimab (Tuoyi)	2024	NMPA (China)	ملانومای غیرقابل جراحی/متاستاتیک خط اول
Durvalumab (Imfinzi)	2025	Health Canada	سرطان ریه سلول کوچک مرحله محدود (پس از شیمی درمانی-پرتودرمانی)
Durvalumab (Imfinzi)	2025	FDA	سرطان مثانه تهاجمی به عضله (شیمی درمانی نئوآدجوانت + آدجوانت)

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف/مکانیسم اثر
Nivolumab + Ipilimumab	2025	FDA	کارسینوم هیپاتوسلولار متاستاتیک یا غیرقابل جراحی خط اول
Nivolumab + Ipilimumab	2025	EMA	کارسینوم هیپاتوسلولار متاستاتیک یا غیرقابل جراحی خط اول
Nivolumab + Ipilimumab	2025	FDA	سرطان کولورکتال غیرقابل جراحی/متاستاتیک MSI-H یا dMMR
Penpulimab (Akeso, PD-1)	2025	FDA	کارسینوم نازوفارنکس عودکننده/متاستاتیک خط اول (با شیمی درمانی)
Penpulimab (Akeso, PD-1)	2025	NMPA (China)	کارسینوم نازوفارنکس عودکننده/متاستاتیک خط اول (با شیمی درمانی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2025	FDA	آدنوکارسینوم معده یا محل اتصال مری به معده با HER2 مثبت (PD-L1 CPS $\geq$ 1؛ با تراستوزوماب + شیمی درمانی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2025	Health Canada	مزوتلیومای پلور پیشرفته/متاستاتیک غیرقابل جراحی (با شیمی درمانی)
Pembrolizumab (Keytruda)	2025	Health Canada	سرطان ریه سلول غیرکوچک مرحله II-IIIIB قابل برداشت (شیمی درمانی نئوآدجوانت + آدجوانت)
Toripalimab + Bevacizumab	2025	NMPA (China)	کارسینوم هیپاتوسلولار متاستاتیک یا غیرقابل جراحی خط اول

جدول ۱۳-۳: لیست داروهای تاییدشده دارای فناوری CAR-T Cell

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف/مکانیسم اثر
------	-----------	-------------	-----------------

لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) سلول B عودکننده/مقاوم (R/R)	FDA (United States)	2024	Obecabtagene autoleucel (Aucatzyl)
میلوم متعدد عودکننده/مقاوم (درمان CAR-T ضد BCMA)	NMPA (China)	2024	Zevorcabtagene autoleucel (BCMA CAR-T)
لنفوم غیر هوچکین سلول B عودکننده/مقاوم (B- NHL)	CDSO (India)	2025	Varnimcabtagene autoleucel (Qartemi)

تا تاریخ ۲۴ مه ۲۰۲۵، هیچ واکسن درمانی جدیدی برای سرطان توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) یا آژانس دارویی اروپا (EMA) تأیید نشده است. تنها واکسن درمانی سرطان که تاکنون توسط FDA تأیید شده، «sipuleucel-T» (Provenge) است که در سال ۲۰۱۰ برای درمان سرطان پروستات پیشرفته به تصویب رسید. با این حال، پیشرفت‌های قابل توجهی در توسعه واکسن‌های درمانی سرطان صورت گرفته است که برخی از آن‌ها در جدول زیر آورده شده است.

جدول ۱۴-۳: لیست داروهای در حال توسعه دارای فناوری Cancer Vaccine

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
DOC1021	2024-25	FDA (Orphan Drug Status)	گلیوبلاستوما؛ چندشکلی؛ واکسن سلول دندریتیک؛ orphan drug status؛ داده‌های اولیه ایمنی مثبت؛ آزمایش‌های بالینی فاز ۱
mRNA-4157/V940 (Moderna/Merck)	2025	FDA (Phase 3 ongoing; expected approval)	ملانوما؛ واکسن mRNA شخصی‌سازی شده که تا ۳۴ نتوانتی‌ژن را کدگذاری می‌کند؛ نتایج امیدوارکننده فاز b۲؛ آزمایش‌های بالینی مرحله آخر
EVM14	2025	FDA (IND clearance)	سرطان‌های متعدد از جمله NSCLC، سرطان سر و گردن؛ واکسن آنتی‌ژن مرتبط با تومور mRNA؛ توسط IND برای آزمایش‌های بالینی جهانی تأیید شده؛ دارای مجوز IND
Tedopi (OSE2101)	2024-25	EMA (pending approval)	سرطان ریه غیر کوچک (NSCLC)، سرطان پانکراس؛ واکسن مبتنی بر اپی‌توپ سلول T؛ نتایج مثبت فاز ۳

دارو	سال تایید	تایید کننده	هدف / مکانیسم اثر
			انتظار می رود به زودی در اروپا تأیید شود؛ آزمایش های بالینی در مراحل پایانی
NOUS-209	2024-25	EMA and Swiss-Italian regulators	تومورهای دستگاه گوارش، سرطان های مرتبط با سندرم لینچ؛ واکسن ناقل ویروسی مهندسی شده که ۲۰۹ نئوآنتی ژن را هدف قرار می دهد؛ پاسخ های ایمنی قوی گزارش شده است؛ آزمایش های بالینی فاز b1
Autogene cevumeran (BioNTech)	2024-25	EMA/FDA (clinical trials)	آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC)؛ واکسن mRNA شخصی سازی شده همراه با مهارکننده های نقاط واریسی (checkpoint inhibitors)؛ کارآزمایی های بالینی فاز ۲
CAN-2409	2024-25	Candel Therapeutics, U.S.	سرطان پروستات و پانکراس موضعی با خطر متوسط تا بالا؛ رسیدن به نقطه پایانی اولیه (primary endpoint) با بهبود بقای بدون بیماری؛ داده های مثبت سرطان پانکراس؛ تکمیل فاز ۳؛ تأییدیه SPA همراه با FDA
ITI-1000 / ITI-3000	2024-25	Immunomic Therapeutics, U.S.	کارسینوم سلول مرکل، گلیوبلاستوما؛ واکسن های مبتنی بر DNA و سلول های دندریتیک، ایمنی مطلوبی را نشان می دهند و پاسخ های ایمنی را تشویق می کنند؛ فاز ۲/۱ در حال انجام است
SCIB1/iSCIB1+	2024-25	Scancell, U.K.	ملانوما پیشرفته غیرقابل جراحی؛ واکسن پلاسمید باعث القای پاسخ های قوی سلول های T می شود؛ میزان کنترل بیماری ۸۴٪ گزارش شده است؛ فاز ۲ در حال انجام است
VacV001	2024-25	VacV Biotherapeutics, U.K.	گلیوبلاستوما، سرطان پانکراس؛ پلتفرم واکسن ویروس انکولیتیک؛ اثربخشی پیش بالینی اثبات شده؛ پیش بالینی / بالینی اولیه

جدول ۳-۱۵: لیست داروهای تاییدشده دارای فناوری NK Cell

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Nogapendekin alfa inbakicept-pmln (Anktiva)	2024	FDA (United States)	سرطان مثانه غیرتهاجمی به عضله که به BCG پاسخ نمی‌دهد (CIS، $\pm$ تومورهای پایلاری)

جدول ۳-۱۶: لیست داروهای تاییدشده دارای فناوری Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL)

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Lifileucel (Amtagvi)	2024	FDA (United States)	ملانومای غیرقابل جراحی یا متاستاتیک که قبلاً با یک مهارکننده PD-1 درمان شده است (و مهارکننده‌های BRAF/MEK در صورت مثبت بودن (BRAF V600

جدول ۳-۱۷: لیست داروهای تاییدشده دارای فناوری Nucleic Acid

دارو	سال تایید	تاییدکننده	هدف/مکانیسم اثر
Imetelstat (Rytelo™ – telomerase inhibitor oligonucleotide)	2024	FDA (U.S.)	سندرم‌های میلودیسه‌پلاستیک (MDS) کم‌خطرتر با کم‌خونی وابسته به تزریق خون.
Olezarsen (Tryngolza™ – antisense oligonucleotide targeting APOC3)	2024	FDA (U.S.)	سندرم شیلومیکرونی خانوادگی (FCS) – تری گلیسیرید بسیار بالا به دلیل کمبود (LPL).
mRNA-1345 (mRESVIA™ – mRNA vaccine encoding RSV F protein)	2024	FDA (U.S.)EMA (EU)Health Canada	واکسن ویروس سینسیشیال تنفسی (RSV) برای بزرگسالان بالای ۶۰ سال (پیشگیری از بیماری دستگاه تنفسی تحتانی (RSV).
Fitusiran (Qfitlia™ – siRNA targeting antithrombin)	2025	FDA (U.S.)	هموفیلی A یا B – پروفیلاکسی روتین برای جلوگیری یا کاهش دوره‌های خونریزی (در بیماران ≤ 12 سال، با یا بدون مهارکننده‌ها).

۳-۵ کارآزمایی‌های بالینی

۳-۵-۱ روش کار

در این مطالعه، با هدف بررسی روند توسعه درمان‌های نوین در حوزه ایمونوتراپی، داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی از پایگاه‌های معتبر جمع‌آوری و تحلیل شد. برای گردآوری اطلاعات، از پایگاه بین‌المللی ClinicalTrials.gov و همچنین در مورد مطالعات انجام‌شده در ایران از سامانه IRCT (<https://irct.behdasht.gov.ir>) استفاده شد. رشته‌های جستجو برای هر حوزه به تفکیک و با استفاده از کلیدواژه‌های تخصصی انتخاب گردید و نتایج بر اساس تعداد کل مطالعات، مرحله بالینی (فاز ۱ تا ۴) و سایر مشخصه‌های موجود دسته‌بندی شدند. در ادامه، داده‌ها به کمک نرم‌افزارهای آماری پردازش و به‌صورت نمودار و جدول ارائه شدند تا امکان تحلیل مقایسه‌ای و استخراج اولویت‌ها فراهم گردد. داده‌های این پژوهش در تاریخ ۱۴۰۴/۰۲/۱۳ جمع‌آوری شد.

۳-۵-۲ کارآزمایی‌های بالینی خارجی

در این قسمت، هدف اصلی بررسی و احصای اولویت‌های حوزه ایمونوتراپی از طریق تحلیل داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی انجام‌شده در این حوزه بوده است. برای دستیابی به این هدف، تمرکز اصلی بر روی جمع‌آوری و تحلیل داده‌های موجود در پایگاه اطلاعاتی ClinicalTrials.gov بوده است. این وب‌سایت یکی از منابع معتبر و جامع برای ثبت اطلاعات مربوط به کارآزمایی‌های بالینی در سطح بین‌المللی است و امکان جستجوی دقیق بر اساس کلیدواژه‌ها، نوع مداخله، فاز کارآزمایی، وضعیت مطالعه و سایر مشخصات مربوط به هر پروژه تحقیقاتی را فراهم می‌کند.

در گام اول، با انتخاب مجموعه‌ای از کلیدواژه‌های مرتبط با روش‌های مختلف ایمونوتراپی (مانند درمان با سلول‌های T، مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی، واکسن‌های درمانی، و غیره)، جستجوهای در بخش "Intervention" پایگاه داده انجام شد. تلاش شد که کلیدواژه‌ها به گونه‌ای انتخاب شوند که نماینده طیف وسیعی از روش‌های رایج و نوظهور ایمونوتراپی باشند.

پس از جستجو، داده‌های مربوط به هر مطالعه استخراج گردید؛ این اطلاعات شامل مواردی مانند تعداد کارآزمایی‌ها در هر فاز (از فاز ۱ تا فاز ۴)، وضعیت فعلی مطالعات (فعال، تکمیل‌شده، متوقف‌شده، و غیره)، کشور یا ناحیه جغرافیایی محل انجام مطالعه، نوع حمایت مالی (صنعتی، دانشگاهی، دولتی)، و سال آغاز مطالعه بود.

اطلاعات گردآوری شده پس از پاک‌سازی و طبقه‌بندی اولیه، در قالب جداول و نمودارهای مختلفی نمایش داده شدند. این نمودارها با هدف ساده‌سازی درک مخاطب از وضعیت کلی ایمونوتراپی در حوزه کارآزمایی‌های بالینی طراحی و ترسیم شدند. تحلیل داده‌ها به صورت توصیفی صورت گرفت و در هر بخش سعی شد تا روندها، تمرکز جغرافیایی، و اولویت‌های پژوهشی استخراج و مورد تفسیر قرار گیرند. در نهایت، نتایج به دست آمده از تحلیل‌ها به منظور شناسایی خلأها، روندهای غالب، و فرصت‌های بالقوه در حوزه ایمونوتراپی مورد بحث قرار گرفتند. به این ترتیب، این روش کار چارچوبی نظام‌مند و مبتنی بر داده برای بررسی اولویت‌های این حوزه فراهم آورده است. جدول زیر خلاصه‌ای از این نتایج را نشان می‌دهد. به طور مشخص، عبارات جستجو شامل انواع مختلف درمان‌های ایمونوتراپی مانند واکسن‌های دندریتیک، لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور (TIL)، درمان با سلول‌های CAR-T و CAR-NK، مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors)، آنتی‌بادی‌های متصل به دارو (Antibody-Drug Conjugates)، و ویروس‌های انکولیتیک بوده است. مطالعات مربوط به مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی بیشترین تعداد را در بین همه دسته‌ها به خود اختصاص داده‌اند (۷۳۴۱ مطالعه)، که نشان‌دهنده حجم بالای پژوهش و توجه علمی به این دسته از درمان‌هاست. در رتبه بعدی، درمان‌های CAR-T با ۱۸۵۱ مطالعه قرار دارند که تمرکز قابل توجهی را در فازهای اولیه (به ویژه فاز ۱ و ۲) به خود اختصاص داده‌اند.

در مقابل، حوزه‌هایی مانند TCR-T و CAR-NK در مقایسه با سایر رویکردها دارای تعداد محدودی از مطالعات ثبت شده هستند (به ترتیب ۱۰۹ و ۱۰۳ مطالعه)، که می‌تواند نشان‌دهنده نوظهور بودن این تکنولوژی‌ها یا چالش‌های بیشتر در توسعه بالینی آن‌ها باشد. عبارات کلیدی متنوعی برای هر روش درمانی استفاده شده تا اطمینان حاصل شود که طیف گسترده‌ای از اصطلاحات مرتبط تحت پوشش قرار گرفته‌اند. این تنوع در انتخاب کلیدواژه‌ها باعث افزایش دقت در بازیابی داده‌ها و جامع‌تر بودن تحلیل نهایی شده است. نتایج جستجو به طور خلاصه در جدول زیر گردآوری شده است.

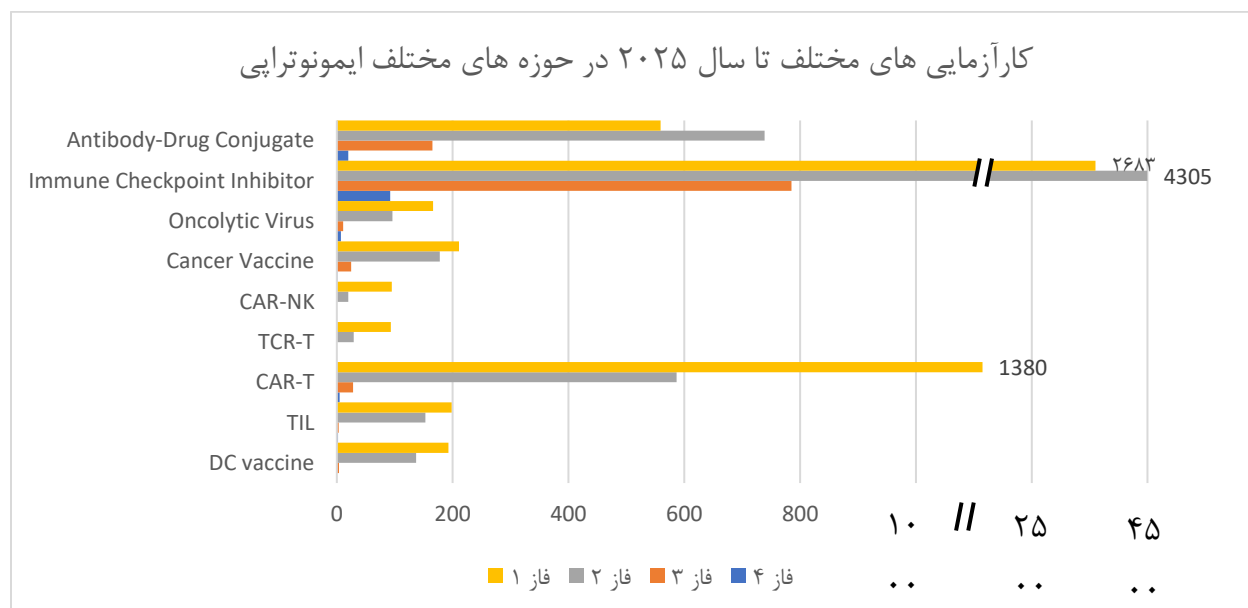
در نهایت، داده‌های استخراج شده مبنای رسم نمودارها و جداول تفصیلی قرار گرفتند تا از طریق آن‌ها روندها و تمرکزهای پژوهشی در حوزه ایمونوتراپی به صورت بصری و قابل تفسیر ارائه شوند.

جدول ۱۸-۳: نتایج مربوط به جستجوی کارآزمایی‌های بالینی ایمونوتراپی در پایگاه داده clinicaltrial.gov

رشته جستجو	تعداد نتایج ۱	فاز ۱	فاز ۲	فاز ۳	فاز ۴
"Dendritic Cell Vaccine" OR "DC Vaccine" OR "Dendritic Cell Therapy"	۲۸۷	۱۹۳	۱۳۷	۴	۰
Tumor Infiltrating Lymphocytes" OR "Tumor Infiltrating Lymphocytes" OR "TIL" OR "Adoptive Cell Therapy"	۳۷۴	۱۹۸	۱۵۳	۳	۲
CAR-T" OR "Chimeric Antigen Receptor T-Cell" OR "CAR T-Cell Therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor Therapy" OR "Autologous CAR-T" OR "CAR-T Cell"	۱۸۵۱	۱۳۸۰	۵۸۷	۲۸	۵
TCR-T" OR "T-Cell Receptor Therapy" OR "TCR-T Cell Therapy" OR "Engineered T-Cell Receptor" OR "TCR-Engineered T Cell" OR "T-Cell Receptor T-Cell Therapy"	۱۰۹	۹۳	۲۹	۰	۰
CAR-NK" OR "Chimeric Antigen Receptor NK Cell" OR "CAR-NK Cell Therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cell" OR "CAR-Engineered NK Cell" OR "NK CAR Therapy"	۱۰۴	۹۵	۲۰	۰	۰
([condition]:"Cancer") AND ("Cancer Vaccine" OR "Tumor Vaccine" OR "Oncology Vaccine" OR "Therapeutic Cancer Vaccine" OR "Anti-Tumor Vaccine" OR "Tumor Antigen Vaccine" OR "Therapeutic cancer" OR mRNA)	۶۰۲	۳۱۰	۲۵۴	۳۷	۳
Oncolytic Virus" OR "Oncolytic Virotherapy" OR "Oncolytic Viral Therapy" OR "Oncolytic Virus Therapy" OR "Oncolytic Immunotherapy" OR "Viral Oncolysis"	۲۵۲	۱۶۶	۹۶	۱۱	۷
Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Checkpoint Inhibitor" OR "Anti-PD-1" OR "Anti-PD-L1" OR "Anti-CTLA-4" OR "PD-1 Inhibitor"	۷۳۴۱	۲۶۸۳	۴۳۰۵	۷۸۵	۹۲
"Immune Checkpoint Inhibitor" OR "Checkpoint Inhibitor"	۶۰۶۶	۲۲۲۵	۳۵۵۰	۶۶۷	۸۳
Antibody-Drug Conjugate" OR "ADC Therapy" OR "Antibody Drug Conjugate" OR "Conjugated Monoclonal Antibody" OR "Targeted Chemotherapy" OR "Immunoconjugate"	۱۳۳۰	۵۵۹	۷۳۹	۱۶۵	۲۰

^۱ برخی از کارآزمایی‌های بالینی همزمان در دو فاز در حال بررسی هستند، به همین دلیل تعداد کل نتایج از مجموع ۴ فاز کمتر است.

^۲ واژه mRNA در انتها به این دلیل اضافه گردید که بسیاری از واکسن‌های درمانی برای سرطان جزو واکسن‌های mRNA هستند.



شکل ۳-۴۴: نمودار تعداد کارآزمایی های بالینی های فناوری های استفاده شده به تفکیک فاز تا ماه آوریل سال ۲۰۲۵ میلادی. نمودار به صورت شکسته می باشد زیرا تعداد کارآزمایی های فاز ۱ و ۲ در فناوری مهارکننده های نقاط واری ایمنی اختلاف بسیار زیادی با سایر کارآزمایی های بالینی در فناوری های دیگر داشت.

داده های بدست آمده از جدول نتایج جستجو (جدول ۱۸-۳) بر اساس فازهای مختلف کارآزمایی بالینی در شکل ۳-۴۴ به نمایش گذاشته شده اند. تعداد کارآزمایی های فاز ۲ در درمان های مبتنی بر مهارکننده های نقاط واری ایمنی و آنتی بادی های مزدوج با دارو با سایر فازهای کارآزمایی اختلاف قابل توجهی دارند، این در حالی است که در سایر روش های درمانی کارآزمایی های فاز ۲ از فاز ۱ تعداد کمتری دارند. این تفاوت از یک جهت می تواند موفقیت بالای این دو حوزه در مطالعات فاز یک را نشان دهد و از جهت دیگر کاهش نرخ شروع کارآزمایی های بالینی جدید در این دو حوزه نسبت به گذشته را نشان می دهد. روش CAR-T در جایگاه دوم کل تعداد کارآزمایی های بالینی قرار دارد در حالی که مانند دو روش قبلی تعداد کارآزمایی های فاز ۱ از فاز ۲ بیشتر می باشد. اگر هنگام بررسی رشته جستجوی مربوط به CAR-T در بخش Candition عبارت «NOT cancer» وارد شود، نتایج مربوط به این روش که برای درمان سرطان نیستند نمایش داده می شود، که برابر با ۲۲۰ کارآزمایی بالینی است. این کارآزمایی ها عموماً بر روی بیمار های خود ایمنی مانند لوپوس می باشند. تعداد بیشتر کارآزمایی های فاز ۱ نشان دهنده آن است که فناوری CAR-T هنوز با شتاب خوبی در حال توسعه است. همچنین به دلیل جذابیت بالای سرمایه گذاری، بسیاری از تیم های تحقیقاتی و شرکت ها در حال طراحی نسخه های جدیدتر،

هدف‌گیری‌های متفاوت، یا بهبود پلتفرم‌های موجود هستند و ایده‌ها و نسخه‌های نوآورانه زیادی در مرحله ارزیابی اولیه هستند.

در مقابل، در درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بادی‌های مزدوج با دارو (ADC) و مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی (ICI)، تعداد قابل‌توجهی از کارآزمایی‌ها در فاز ۲ قرار دارند. این موضوع نشان‌دهنده آن است که این روش‌ها تا حدودی از مرحله اولیه تحقیق و توسعه عبور کرده‌اند و اکنون تمرکز پژوهشگران بر تأیید اثربخشی و ایمنی در مقیاس وسیع‌تر است. به عبارتی، در حالی که تمرکز بر CAR-T عمدتاً بر نوآوری و اکتشاف است، در ADC و ICI مرحله تثبیت بالینی در اولویت قرار دارد.

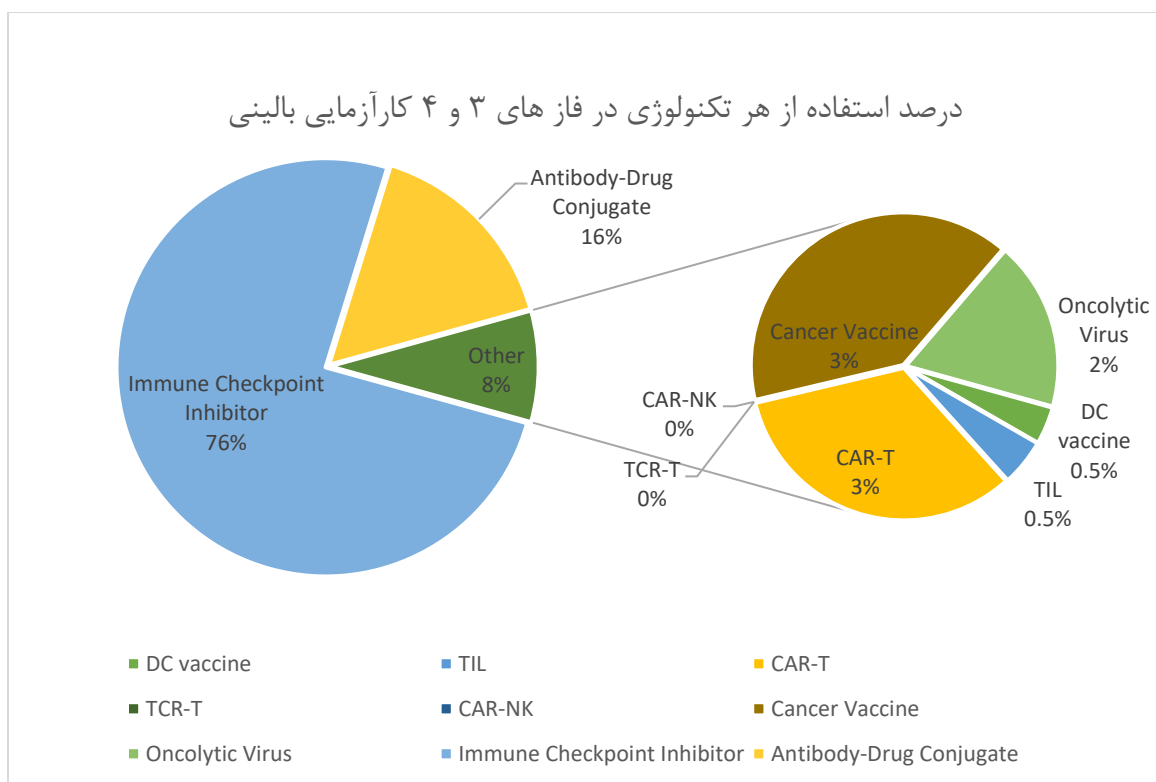
لازم به ذکر است که ICI، با وجود تعداد بالای کارآزمایی فاز ۲، همچنان در فاز ۱ نیز بیشترین تعداد را دارد. این مسأله نشان‌دهنده آن است که علاوه بر تلاش برای تأیید اثربخشی داروهای شناخته‌شده، پژوهشگران به‌طور گسترده به دنبال توسعه ترکیبات و اهداف جدید در این حوزه هستند و همچنان فضای گسترده‌ای برای نوآوری و گسترش دامنه کاربرد وجود دارد.

در ادامه، روش‌های CAR-NK و TCR-T با کمترین تعداد کارآزمایی بالینی مشاهده می‌شوند. تعداد اندک این مطالعات در فازهای ۱ و ۲ و نبود کامل آن‌ها در فازهای ۳ و ۴، بیانگر نوظهور بودن این فناوری‌هاست. به‌نظر می‌رسد که هنوز اطمینان کافی از اثربخشی بالینی این درمان‌ها حاصل نشده و تمایل پژوهشگران برای توسعه آن‌ها در مقایسه با سایر روش‌ها کمتر است.

به‌طور کلی با توجه به پراکندگی کارآزمایی‌های بالینی در فازهای مختلف هر روش درمانی، می‌توان گفت درمان‌های مبتنی بر مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی و آنتی‌بادی‌های مزدوج با دارو از مرحله تحقیق و توسعه تا حدودی عبور کرده و اکنون تلاش بر جمع‌آوری داده‌های بیشتر در زمینه اثر بخشی بالینی می‌باشد. روش‌های TCR-T و CAR-NK در مراحل ابتدایی تحقیق و توسعه هستند و روش‌های DC vaccine و TIL یک گام جلوتر از آن‌ها قرار دارند. درمان مبتنی بر CAR-T در تعداد کارآزمایی بالینی فاز یک رتبه دوم را دارد که بیانگر جذابیت بالای علمی و سرمایه‌گذاری و آینده روشن این روش درمانی می‌باشد.

در شکل ۳-۴۵ توزیع درصدی استفاده از فناوری‌های مختلف ایمنی‌درمانی را در مراحل سوم و چهارم کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد، که این مراحل عموماً شامل بررسی اثربخشی نهایی، ایمنی و مقایسه با درمان‌های استاندارد موجود هستند. همان‌طور که در نمودار مشخص است، مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors) با سهم چشمگیر ۷۶ درصد، به‌وضوح غالب‌ترین فناوری در این مراحل محسوب می‌شوند. این امر بیانگر اثربخشی، مقبولیت بالای بالینی، و پشتوانه داده‌های پیش‌بالینی و فازهای اولیه

برای این گروه دارویی است. داروهایی مانند anti-PD-1، anti-PD-L1 و CTLA-4 inhibitors توانسته‌اند در درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها، به‌ویژه ملانوما، ریه، کلیه و مثانه، موفقیت‌های قابل توجهی کسب کنند. در رتبه دوم، ترکیبات دارویی-آنتی‌بادی (Antibody-Drug Conjugates) با ۱۶ درصد قرار دارند. این فناوری با بهره‌گیری از ویژگی هدف‌گیری اختصاصی آنتی‌بادی‌ها و توان تخریبی عوامل سمی دارویی، مزیتی دوگانه برای درمان هدفمند سرطان فراهم کرده و به‌تازگی توجه گسترده‌ای در صنعت داروسازی و تحقیقات بالینی به خود جلب کرده است.



شکل ۴۵-۳: درصد استفاده از انواع فناوری‌های ایمنی‌درمانی در مراحل سوم و چهارم کارآزمایی‌های بالینی. همان‌طور که نمودار نشان می‌دهد، بیشترین سهم مربوط به مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors) با ۷۶٪ بوده و پس از آن ترکیبات دارویی-آنتی‌بادی (Antibody-Drug Conjugates) با ۱۶٪ قرار دارند. سایر فناوری‌ها مانند CAR-T، واکسن‌های سرطان، ویروس‌های انکولیتیک، و دیگر روش‌ها سهم کمتری را به خود اختصاص داده‌اند.

در مقابل، سایر فناوری‌های نوظهور مانند CAR-T (۳٪)، واکسن‌های سرطان (۲٪)، و ویروس‌های انکولیتیک (۲٪) و روش‌هایی مانند TIL، CAR-NK و TCR-T سهم بسیار اندکی در این مراحل دارند. این موضوع می‌تواند دلایل مختلفی داشته باشد، از جمله پیچیدگی‌های فنی و هزینه‌های بالا در تولید و اجرای این روش‌ها، چالش‌های ایمنی

و اثربخشی در مراحل بالینی، و همچنین زمان بر بودن توسعه این فناوری‌ها. با وجود این، پیشرفت‌های سریع در زمینه مهندسی ژنتیک، نانوفناوری و طراحی داروهای هوشمند می‌تواند در آینده باعث افزایش سهم این دسته‌ها در کارآزمایی‌های پیشرفته شود.

در مجموع، این نمودار گویای آن است که هرچند فناوری‌های نوین ایمنی‌درمانی در حال رشد هستند، اما همچنان فناوری‌های تثبیت‌شده‌تر و کم‌ریسک‌تر مانند مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی بیشترین توجه و سرمایه‌گذاری را در مراحل پایانی کارآزمایی بالینی به خود اختصاص داده‌اند. این روند می‌تواند جهت‌گیری آینده درمان‌های سرطان و توسعه محصولات دارویی را تا حد زیادی تحت تأثیر قرار دهد.

در ادامه نسبت سرمایه‌گذاری صنعتی به غیرصنعتی (نهادهای دولتی و آکادمیک) در هر حوزه بررسی شده است. این نسبت در کارآزمایی‌های بالینی (clinical trials) می‌تواند چندین نکته مهم را نشان دهد:

۱. جهت‌گیری تحقیق و توسعه (R&D) در حوزه سلامت

اگر نسبت سرمایه‌گذاری صنعتی بالا باشد، نشان‌دهنده این است که شرکت‌های دارویی و بیوتکنولوژی به طور فعال در حال توسعه داروها، واکسن‌ها یا فناوری‌های درمانی جدید هستند. این نشان می‌دهد که بازار دارویی پتانسیل اقتصادی بالایی دارد و نوآوری توسط بخش خصوصی هدایت می‌شود.

۲. نقش دولت و نهادهای آکادمیک

اگر نسبت سرمایه‌گذاری غیرصنعتی (مانند دولت، دانشگاه‌ها، و مراکز تحقیقاتی غیرانتفاعی) بالا باشد، ممکن است نشان‌دهنده تمرکز بر تحقیقات بنیادی یا بیماری‌های نادری باشد که از نظر اقتصادی برای صنعت جذاب نیستند ولی از نظر سلامت عمومی اهمیت دارند. همچنین نشان‌دهنده این است که دارو یا درمان مورد بررسی بیشتر در فازهای اولیه تحقیقی و توسعه می‌باشد.

۳. انگیزه‌های اقتصادی پشت تحقیقات

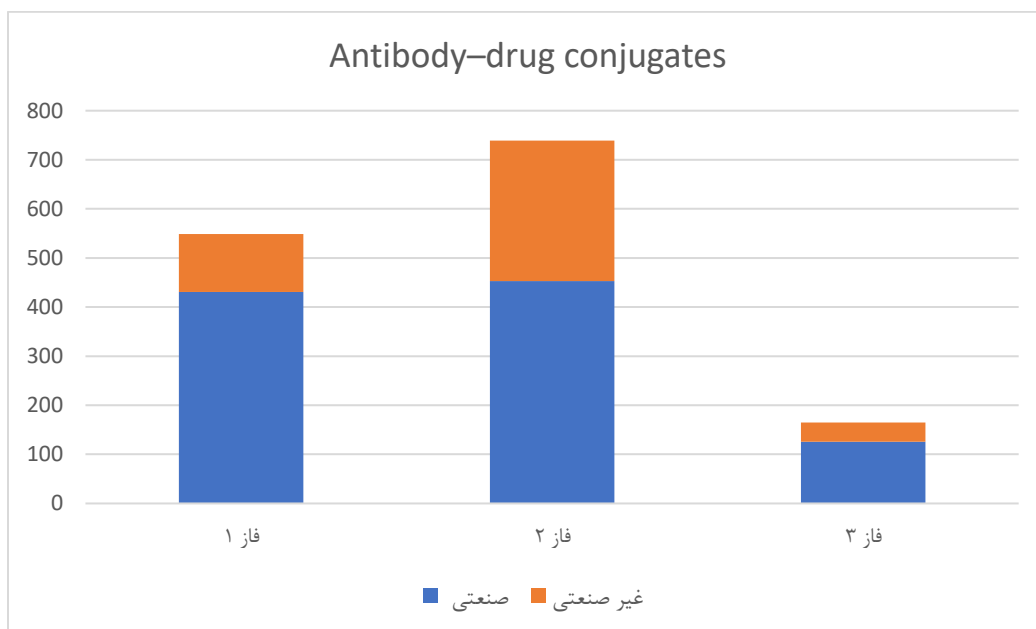
نسبت بالا به نفع صنعت ممکن است حاکی از آن باشد که بسیاری از کارآزمایی‌ها با هدف کسب سود و ورود به بازار انجام می‌شوند (مثلاً در درمان‌های پرکاربرد مانند سرطان، دیابت، افسردگی). در مقابل، نسبت بالا به نفع بخش غیرصنعتی می‌تواند نشان دهد که تمرکز بر اولویت‌های سلامت عمومی یا بیماری‌های کمتر مورد توجه است.

۴. میزان نفوذ رگولاتوری و سیاست‌گذاری سلامت

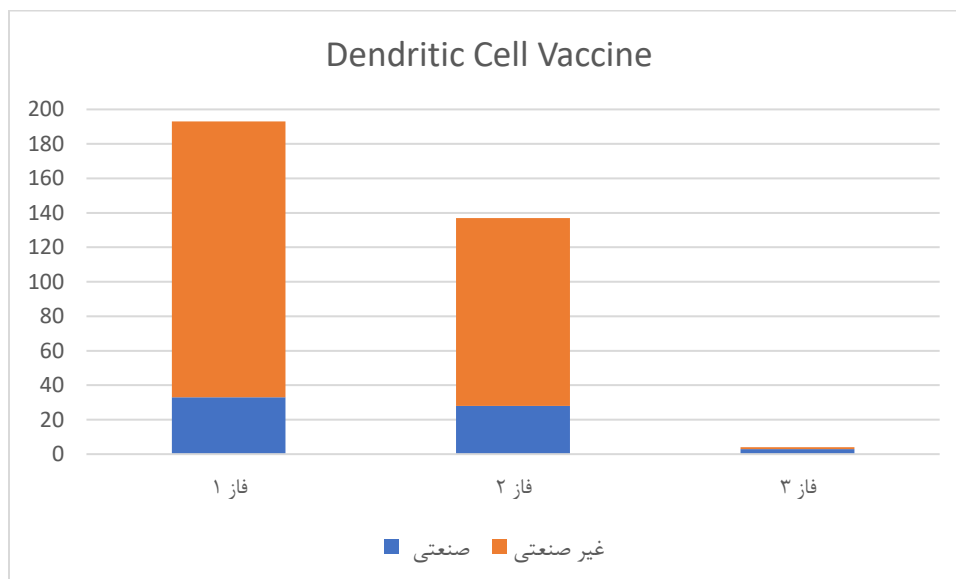
در کشورهایی که سرمایه‌گذاری صنعتی در کارآزمایی‌ها غالب است، ممکن است نگرانی‌هایی درباره تضاد منافع، طراحی جهت‌دار آزمایش‌ها، یا عدم انتشار نتایج منفی وجود داشته باشد. نقش قوی بخش غیرصنعتی می‌تواند تعادل ایجاد کند.

در ادامه به بررسی این موضوع با کمک مقایسه سرمایه‌گذاری صنعتی و غیر صنعتی در هر حوزه می‌پردازیم. دو روش مهارکننده‌های نقاط واریسی ایمنی و آنتی‌بادی‌های مزدوج با دارو الگوی مشابهی در تعداد سرمایه‌گذاری نشان می‌دهند، این نکته زمانی حائز اهمیت می‌شود که در تعداد کارآزمایی بالینی فاز ۱ و ۲ نیز این دو روش مانند یکدیگر بوده و تعداد فاز ۲ اختلاف محسوسی با فاز ۱ دارد. از این دو گزاره می‌توان نتیجه گرفت که کارآمدی این دو روش درمانی اثبات شده است و به مرحله استفاده در مراکز درمانی نزدیک‌تر از سایر روش‌ها می‌باشد. بیشتر بودن تعداد سرمایه‌گذاری صنعتی در فازهای اولیه این روش‌های درمانی از سرمایه‌گذاری غیر صنعتی دلیل دیگری بر این مدعا است. روش Dendritic Cell Vaccine با توجه به تعداد بالای حامیان غیر صنعتی در کارآزمایی‌های بالینی نشان‌دهنده روند رایج در توسعه روش‌های نوین درمانی است. طبق نمودار درصد کارآزمایی‌های بالینی، سلول‌درمانی با سلول‌های CAR-T ۳ درصد کل کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ و ۴ حوزه ایمونوتراپی را تشکیل می‌دهد و در جایگاه سوم قرار دارد. نسبت برابر سرمایه‌گذاری صنعتی و غیر صنعتی در این روش درمانی بیانگر اثر بخشی بیشتر آن در مراحل اولیه تحقیقات و نیز جذابیت سرمایه‌گذاری بالاتر نسبت به سایر روش‌های درمانی با تعداد کارآزمایی پایین مانند CAR-NK, TIL و سلول‌های دندریتیک است.

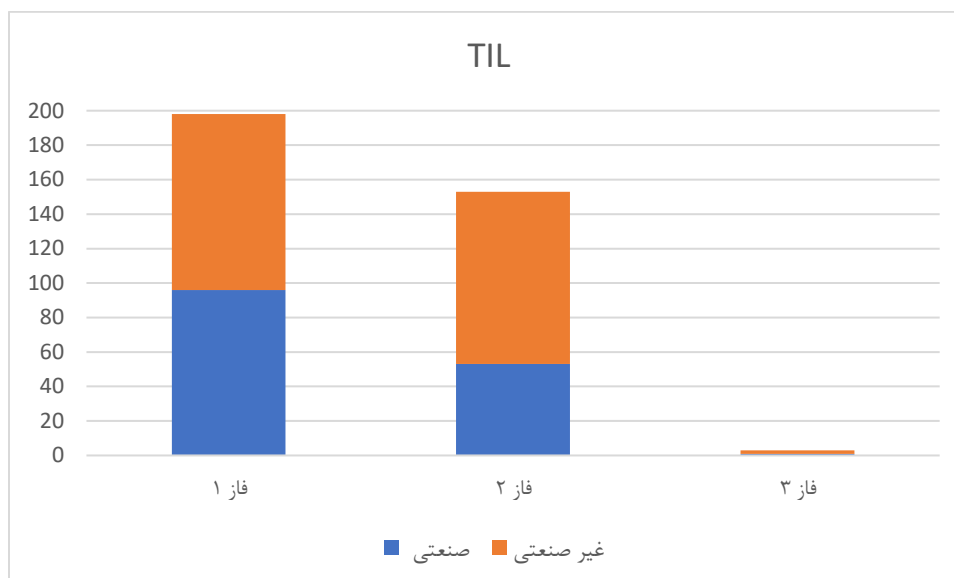
تعداد حمایت صنعتی در فاز اول کارآزمایی‌های بالینی بر روی TCR-T نسبت به غیر صنعتی بیشتر می‌باشد، به نظر می‌رسد این روش درمانی در بین روش‌های جدید دیگر جذابیت بیشتری برای بخش خصوصی داشته باشد. تعداد بالای سرمایه‌گذاری صنعتی در حوزه واکسن سرطان و ویروس‌های انکولایتیک نیز می‌تواند نشان‌دهنده جذابیت اقتصادی، پتانسیل سودآوری بالا، و رقابت شرکت‌های دارویی برای توسعه درمان‌های نوین سرطان باشد.



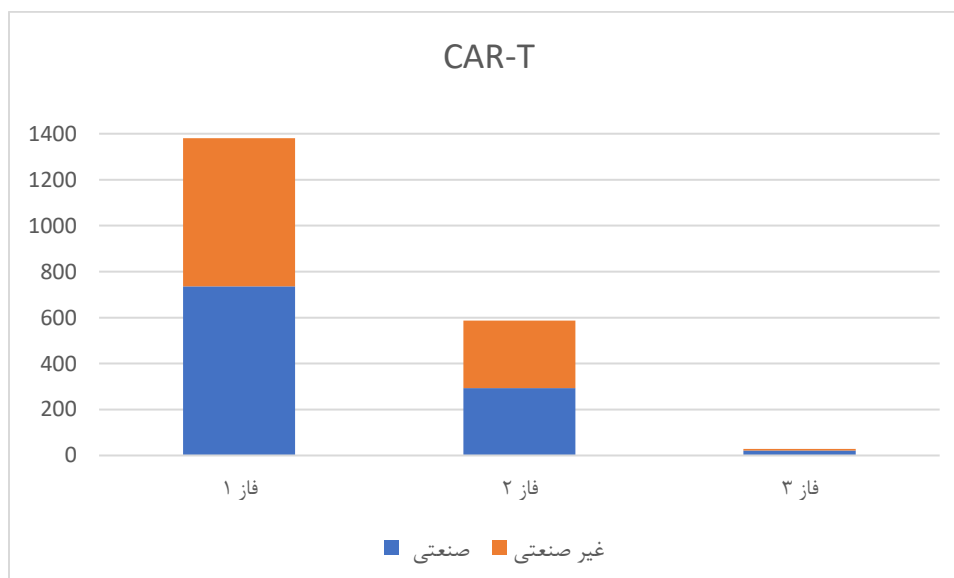
شکل ۳-۴۶: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (آنتی بادی‌های کانجوگه با دارو)



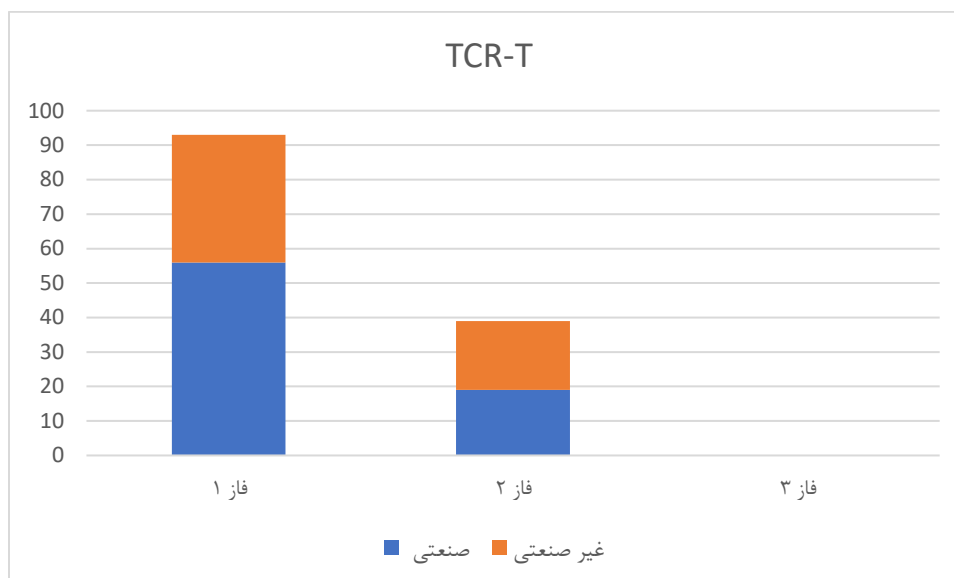
شکل ۳-۴۷: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (واکسن سلول‌های دندریتیک)



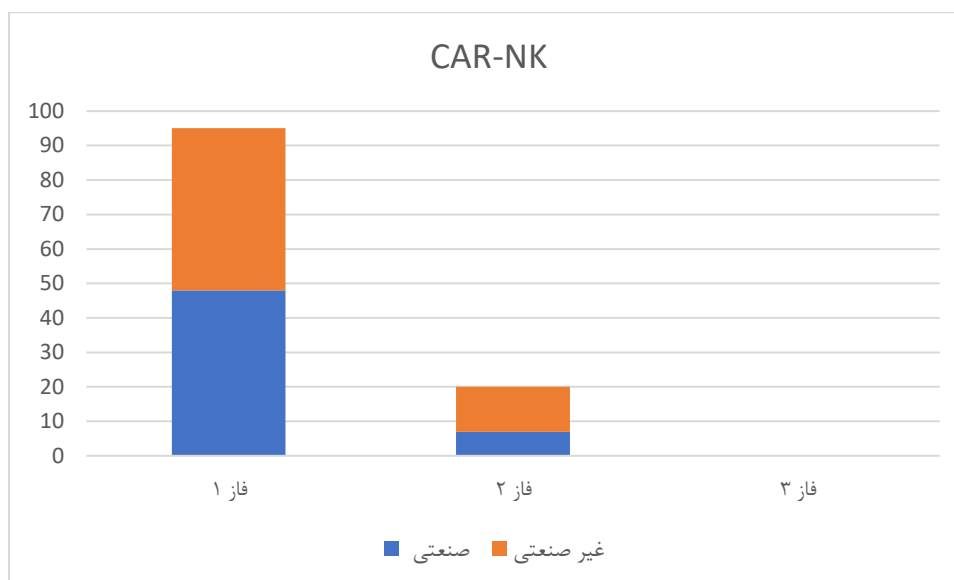
شکل ۳-۴۸: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (لنفوسیت‌های نفوذکننده به تومور)



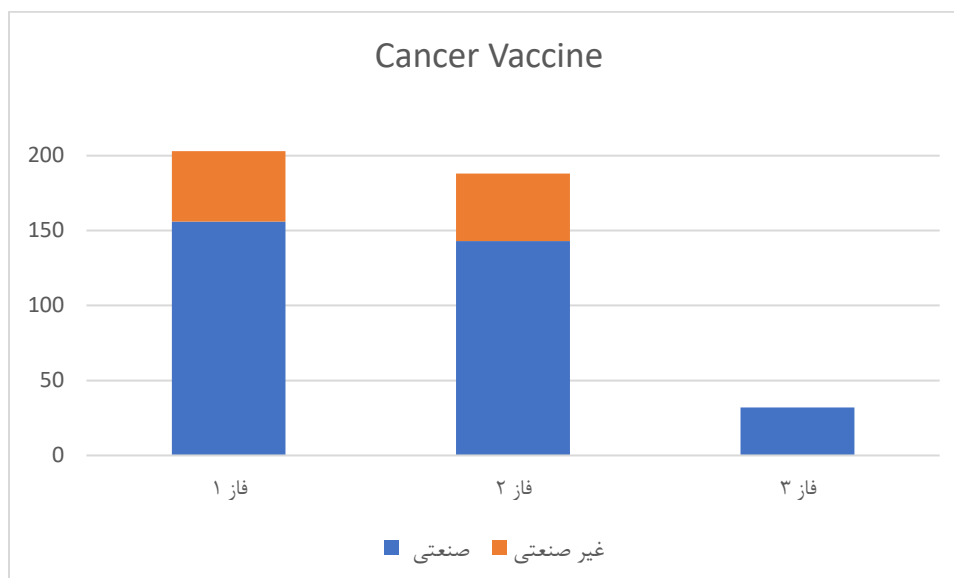
شکل ۳-۴۹: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (CAR-T)



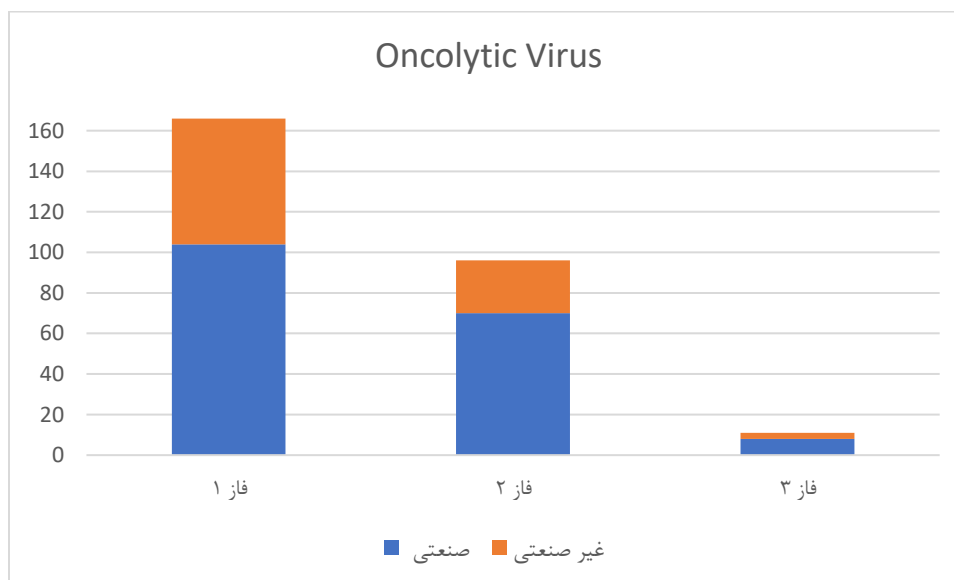
شکل ۵۰-۳: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (TCR-T)



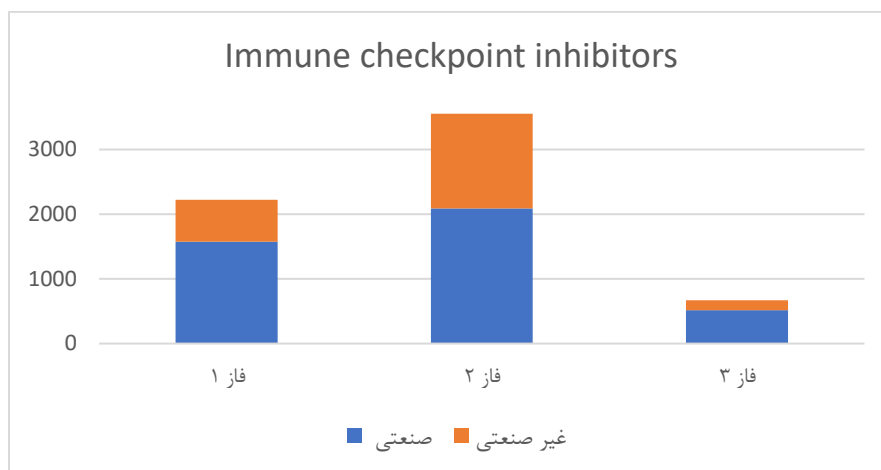
شکل ۵۱-۳: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (CAR-NK)



شکل ۵۲-۳: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (واکسن سرطان)

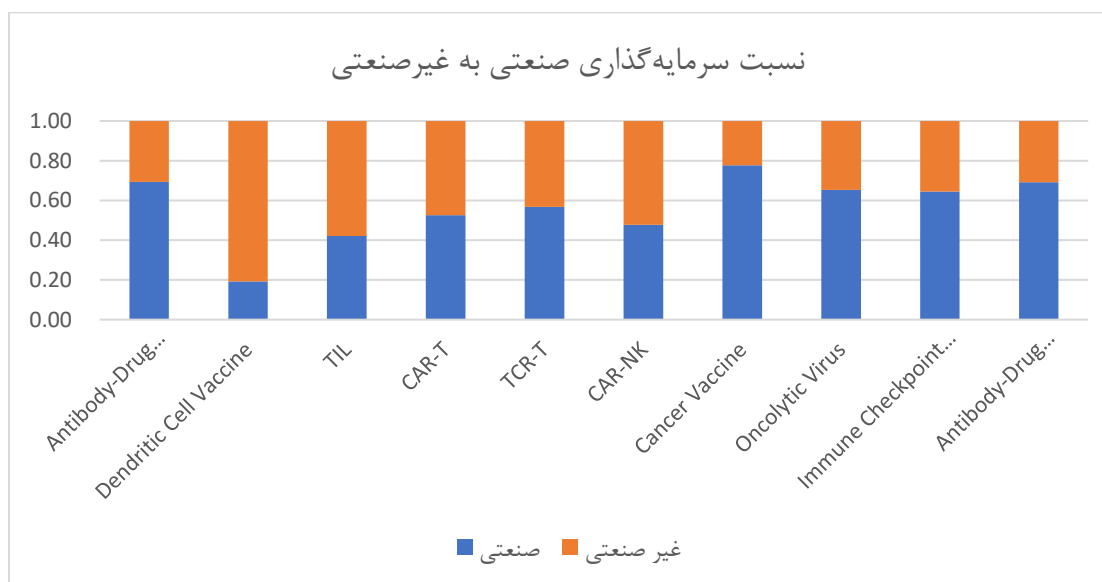


شکل ۵۳-۳: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (ویروس های انکولتیک)



شکل ۳-۵۴: تعداد سرمایه گذاری صنعتی و غیر صنعتی به تفکیک فاز (مهارکننده های نقاط واری ایمنی)

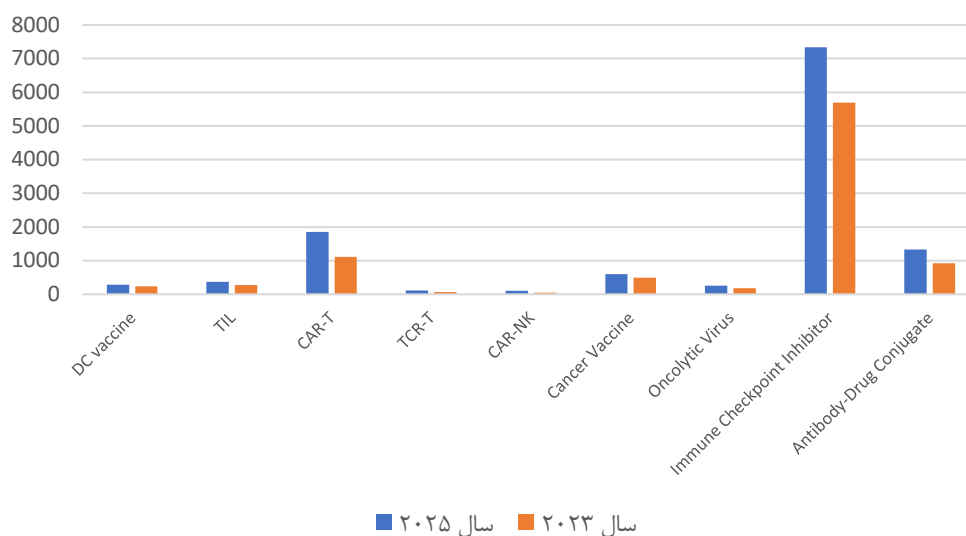
شکل زیر نمودار تجمیعی سرمایه گذاری صنعتی (به رنگ آبی) و غیرصنعتی (به رنگ نارنجی) را در کارآزمایی های حوزه های مختلف ایمونوتراپی نشان می دهد. بر اساس این نمودار، بیشترین سرمایه گذاری صنعتی مربوط به حوزه های واکسن سرطان، ویروس انکولایتیک و ICI است که سهم سرمایه گذاری صنعتی حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد می باشد. در مقابل، در حوزه هایی مانند Dendritic Cell Vaccine و TIL سرمایه گذاری غیرصنعتی غالب است و سرمایه گذاری صنعتی کمتر از ۵۰ درصد را تشکیل می دهد.



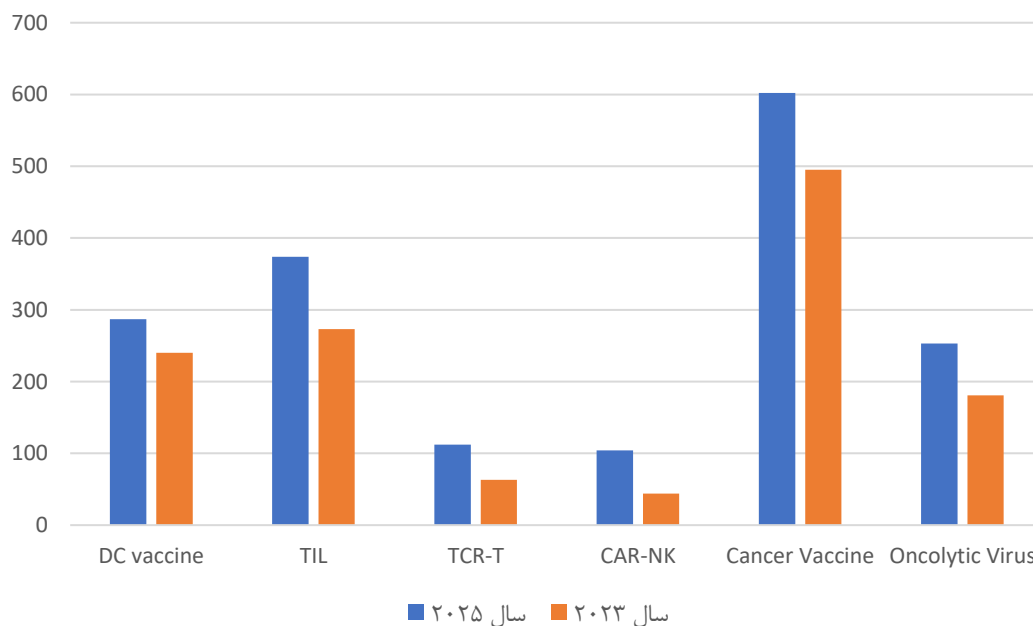
شکل ۳-۵۵: نسبت سرمایه گذاری صنعتی و غیرصنعتی در کارآزمایی های بالینی هر یک از حوزه های ایمونوتراپی

(الف)

مقایسه فناوری های مورد استفاده در ایمونوتراپی (تا سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵)



(ب)



شکل ۳-۵۶: تفاوت تعداد کارآزمایی های بالینی تا سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵، شکل الف تمامی فناوری ها را نشان می دهد. در شکل ب سه فناوری با بیشترین تعداد حذف شده اند تا امکان مقایسه سایر فناوری ها وجود داشته باشد.

در شکل ۳-۵۶، روند تغییرات در تعداد کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با فناوری‌های مختلف ایمونوتراپی در دو بازه زمانی ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵ را به تصویر می‌کشد. در صدر فناوری‌های مورد استفاده، مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (Immune Checkpoint Inhibitors) قرار دارند. این دسته از ایمونوتراپی‌ها که با هدف مهار مسیرهای سرکوبگر ایمنی مانند PD-1/PD-L1 و CTLA-4 عمل می‌کنند، با رشد قابل توجهی از حدود ۵۵۰۰ مطالعه در سال ۲۰۲۳ به بیش از ۷۰۰۰ مطالعه در سال ۲۰۲۵ رسیده‌اند. این روند، نشان‌دهنده اثربخشی بالینی تثبیت‌شده و مقبولیت گسترده این کلاس دارویی در انواع متعددی از تومورها است.

سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده‌های کایمیریک (CAR-T) نیز یکی از سریع‌ترین نرخ‌های رشد را تجربه کرده‌اند و از حدود ۱۰۰۰ مطالعه به نزدیک ۱۸۰۰ مورد افزایش یافته‌اند. این افزایش می‌تواند ناشی از موفقیت‌های اخیر CAR-T در درمان سرطان‌های خون و همچنین تلاش برای به‌کارگیری آن‌ها در تومورهای جامد باشد.

فناوری‌های Antibody-Drug Conjugate (ADC) که از طریق اتصال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به ترکیبات سیتوتوکسیک، هدفمندی بالینی را افزایش می‌دهند نیز روندی صعودی داشته‌اند. در مقابل، پلتفرم‌هایی مانند TIL و Oncolytic Virus با کاهش نسبی در حجم مطالعات مواجه بوده‌اند که احتمالاً ناشی از چالش‌های مرتبط با استخراج سلول‌های مؤثر از تومورها یا ایمنی‌زایی محدود ویروس‌های مهندسی‌شده است.

در نهایت، فناوری‌هایی مانند TCR-T و CAR-NK اگرچه در حال حاضر سهم اندکی از کل مطالعات را به خود اختصاص داده‌اند، اما با توجه به مزایای بالقوه آن‌ها در تشخیص آنتی‌ژن‌های درون‌سلولی (در TCR-T) و کاهش احتمال طرد میزبان (در CAR-NK)، مورد توجه فزاینده‌ای در فازهای اولیه توسعه قرار دارند. این الگوهای رشد و کاهش، نه تنها بازتاب‌دهنده عملکرد بالینی فناوری‌ها هستند، بلکه مسیر سرمایه‌گذاری‌های آینده، توسعه صنعتی، و طراحی نسل‌های جدید ایمونوتراپی را نیز نمایان می‌سازند.

۳-۵-۳ کارآزمایی‌های بالینی ایران

در ماه‌های اخیر، مجموعه‌ای از کارآزمایی‌های بالینی در حوزه ایمنی‌درمانی در سامانه IRCT به ثبت رسیده‌اند که نشان‌دهنده تمرکز چشمگیر پژوهشگران ایرانی بر توسعه روش‌های نوین درمان سرطان است. نتایج بدست آمده از این سامانه در جدول ۳-۱۹ به نمایش گذاشته شده‌اند. در این مطالعات، فناوری سلول‌درمانی با استفاده از سلول‌های مهندسی‌شده CAR-NK مورد توجه ویژه قرار گرفته است. این سلول‌ها با هدف‌گیری آنتی‌ژن‌هایی مانند CD19 که روی سلول‌های لنفوم B بیان می‌شوند، طراحی شده‌اند تا بتوانند به‌صورت انتخابی سلول‌های بدخیم را از بین ببرند این کارآزمایی‌ها، که عمدتاً در فاز ۱ و ۲ انجام شده‌اند، با هدف بررسی بی‌خطری و دوز قابل

تحمل این سلول‌ها در انسان انجام شده‌اند. در کنار آن، برخی مطالعات روی استفاده از سلول‌های CAR-NK هدفمند علیه گیرنده EGFRvIII تمرکز کرده‌اند. این گیرنده به‌صورت اختصاصی در برخی تومورهای مغزی مانند گلیوبلاستوما بیان می‌شود و هدف‌گیری آن می‌تواند به تخریب اختصاصی سلول‌های توموری بدون آسیب به بافت سالم منجر شود. چنین درمان‌هایی در دسته درمان‌های هدفمند نسل جدید قرار می‌گیرند که پتانسیل بالایی برای اثربخشی با عوارض جانبی محدود دارند. همچنین یکی از رویکردهای نوآورانه در این مطالعات استفاده از آنتی‌ژن CEA برای تحریک پاسخ ایمنی در بافت‌های سرطانی است. CEA یکی از آنتی‌ژن‌های توموری شناخته‌شده است که در بسیاری از سرطان‌های دستگاه گوارش مانند سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد. کاربرد آن در قالب واکسن‌های توموری یا سیستم‌های تحویل هدفمند می‌تواند نقش مهمی در تقویت پاسخ ایمنی ایفا کند.

جدول ۱۹-۳: کارآزمایی‌های بالینی بدست آمده از سایت irct.behdasht.gov.ir در حوزه ایمونوتراپی

ردیف	عنوان	فاز	دارو	فناوری	بیماری	سرمایه گذار	تاریخ ثبت	مکان
صنعت دانشگاه								
1	Cell therapy with anti-CD19 CAR-NK cells in patients with relapsed or resistant B-ALL	1-2	Anti-CD19 CAR-NK cells		B-ALL	شرکت فراوری سلول و بافت امید	1403/03/27	شرکت فراوری سلول و بافت امید
2	Determining Safety and Maximum Tolerated Dose (MTD) of Anti-BCMA CAR-NK Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	1/2	Anti-BCMA CAR-NK		Relapsed or Refractory Multiple Myeloma	دانشگاه علوم پزشکی تهران	1402/12/27	بیمارستان شریعتی
3	A phase I/II single arm study, Safety and Efficacy assessment of the CD19 CAR T cell on pediatric patients with relapsing or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL)	1/2	CD19 CAR T cell		r/r B-ALL	شرکت کارایاخته تجهیز آزما	1403/03/15	مرکز تحقیقات سلول و ژن درمانی کودکان

ردیف	عنوان	فاز	دارو	فناوری	بیماری	سرمایه گذار	تاریخ ثبت	مکان
صنعت دانشگاه								
4	Phase I trial of first-in-human CAR NK–targeting EGFRvIII in patients with metastatic breast cancer.	1	CAR NK–targeting EGFRvIII		metastatic breast cancer	شرکت فراوری سلول و بافت امید	1403/05/04	پژوهه شکرده انکولوژی هماتولوژی و سل تراپی
5	Local Carcinoembryonic antigen-expressing oncolytic measles virus for residual or recurrent glioblastoma: a phase1 and 2 study	1/2	Local Carcinoembryonic antigen-expressing oncolytic measles virus		glioblastoma	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1403/10/30	بیمارستان امام حسین (ع)
6	Safety evaluation of an oncolytic adenovirus (Oncomed) in Phase 1 clinical trials in patients with solid tumors with a focus on Head and Neck cancer	1	oncolytic adenovirus		Head and Neck cancer	جهاد دانشگاهی	1403/11/16	پژوهه شکرده سرطان معتمد / بیمارستان فیروزگر

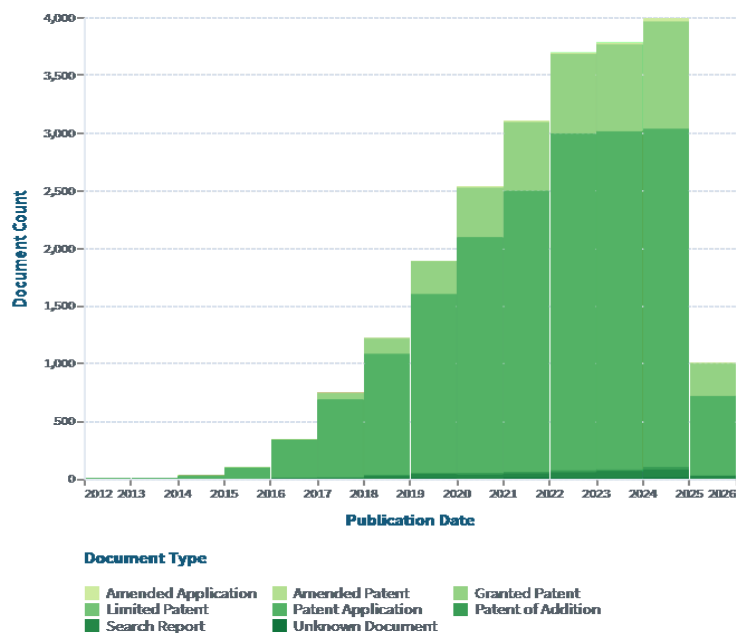
به طور کلی، فضای مطالعاتی ایمنی درمانی در کشور به سمت استفاده از روش های بیولوژیک پیشرفته و فردمحور پیش می رود. طراحی بیشتر این مطالعات به صورت تک گروهی و در مراحل اولیه بوده و تمرکز آن ها بر ایمنی، تحمل پذیری، و شناسایی نشانه های اولیه اثربخشی درمان ها است. این نشان می دهد که ایران نیز به جمع کشورهای پیوسته که در حال توسعه و بومی سازی فناوری های پیشرفته درمان سرطان از جمله سلول درمانی و ایمنی درمانی است.

۳-۶ روند ثبت اختراعات

برای بررسی روند ثبت پتنت‌های جهانی در حوزه ایمونوتراپی، از پایگاه داده www.lens.org استفاده شد. کلیدواژه‌های زیر مورد بررسی قرار گرفتند که در تاریخ ۱۴۰۴/۰۲/۱۴ در این وبسایت جستجو شدند. نتایج به‌دست‌آمده شامل نمودارهایی از تعداد پتنت‌ها در طول زمان و فهرست مؤسسات پیشرو در این حوزه‌ها هستند. مؤسسات پیشرو ابتدا در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ بررسی شدند و سپس مؤسسات پیشرو که بیشترین تعداد پتنت در بازه بین این دو تاریخ را ثبت کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفته‌اند و خلاصه‌ای از پایپ‌لاین آن‌ها ارائه شده است.

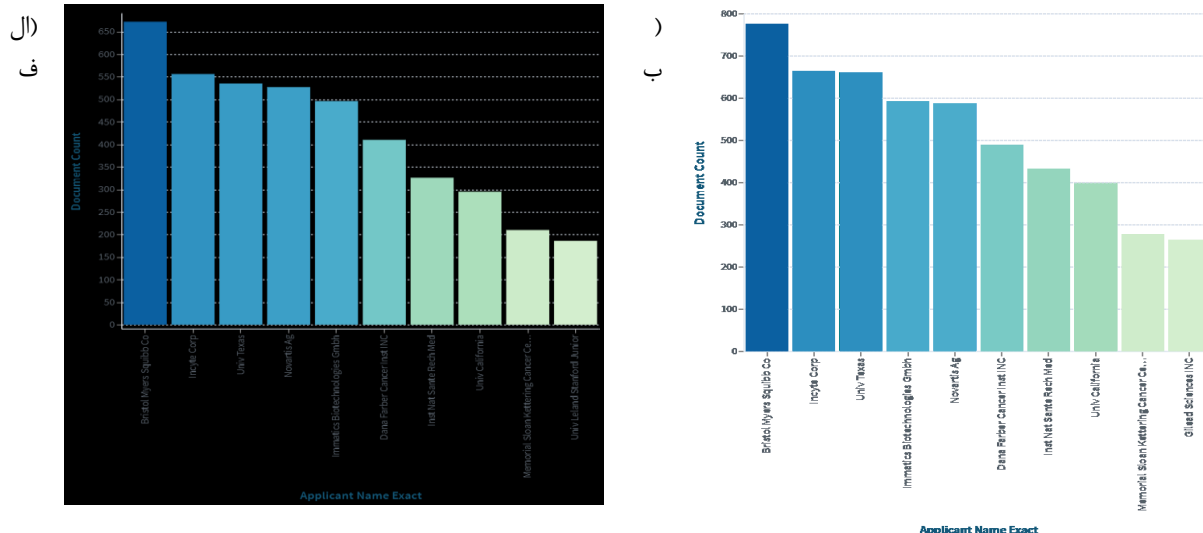
در ادامه، کلیدواژه‌های مرتبط با ایمونوتراپی و برخی زیرفناوری‌های مرتبط، به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند و نمودارهای مربوط به آن‌ها تحلیل شدند. همچنین، تفاوت تعداد پتنت‌های ثبت‌شده در دو سال گذشته تحلیل شده و شرکت‌هایی که نسبت به گزارش قبلی در ثبت پتنت پیشرفت چشمگیری داشته‌اند، از داده‌های به‌دست‌آمده از پایگاه لنز استخراج و فناوری‌های اصلی آن‌ها بررسی شدند. در ادامه به تحلیل نمودارها و بررسی به‌روزرسانی‌های شرکت‌های برتر نسبت به گزارش پیشین خواهیم پرداخت.

۳-۶-۱ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه “Immune checkpoint inhibitor”



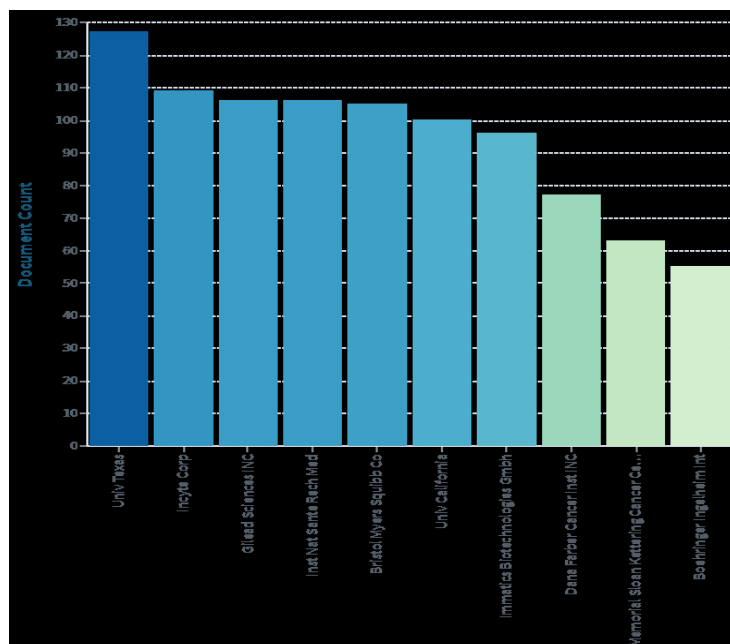
شکل ۳-۵۷: روند ثبت پتنت‌های مربوط Immune checkpoint inhibitor از سال ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۵

در ادامه تعداد پتنت‌های ثبت شده به ازای ده دانشگاه و شرکت برتر برای این این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۵۸-۳) نمایش داده شده است.



شکل ۵۸-۳: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت‌های حوزه Immune checkpoint inhibitor در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین این دو تاریخ می‌پردازیم.



شکل ۵۹-۳: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده مربوط به حوزه Immune checkpoint inhibitor در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۶-۳ شرکت Incyte

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Incyte از مجموعه‌ای از فناوری‌های پیشرفته در حوزه مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (immune checkpoint inhibitors) بهره می‌برد که شامل توسعه مستقیم آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مانند retifanlimab (INCMGA00012) علیه گیرنده PD-1 می‌شود؛ این دارو در انواع سرطان‌های جامد مانند سرطان آنال، آندومتر، ریه و Merkel cell carcinoma در فازهای بالینی است. این شرکت این مهارکننده‌ها را با سایر درمان‌ها ترکیب می‌کند، از جمله با مهارکننده‌های JAK مانند ruxolitinib برای تقویت پاسخ‌های ایمنی، مهارکننده‌های IDO1 مانند epacadostat برای کاهش سرکوب ایمنی داخل تومور و همچنین با ایمونومدولاتورها، عوامل اپی‌ژنتیک، و درمان‌های هدفمند آنتی‌ژنی. این شرکت از فناوری‌های ترکیبی برای درمان تومورهای مقاوم به ایمنی (تومورهای سرد) استفاده می‌کند تا با فعال‌سازی چندلایه‌ای سیستم ایمنی، کارایی ایمونوتراپی را در بیماران به شدت مقاوم افزایش دهد. این شرکت با تمرکز بر مهارکننده‌های JAK و ترکیب آن‌ها با عوامل جدیدی مانند ALK2 و BET، به توسعه درمان‌های مؤثر برای این بیماری‌ها پرداخته است.

۲-۶-۳ شرکت Gilead Sciences Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Gilead Sciences در زمینه‌های ویروس‌شناسی، التهاب و انکولوژی فعالیت دارد. در حوزه ایمونوتراپی، این شرکت با همکاری‌هایی مانند مشارکت با Xilio Therapeutics برای توسعه IL-12 فعال‌شده در تومور (XTX301) و با Merus برای توسعه آنتی‌بادی‌های سه‌گانه (Trispecific) به دنبال نوآوری است.

حوزه‌های پیشرو: Gilead در توسعه درمان‌های هدفمند برای تومورهای جامد و "سرد" پیشرو است که به ایمونوتراپی پاسخ ضعیفی می‌دهند. این شرکت از فناوری‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های دارویی ترکیبی (ADCs) و درمان‌های سلولی برای بهبود پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌کند.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Gilead Sciences در حوزه‌ی ایمونوتراپی، به‌ویژه در زمینه immune checkpoint inhibitors، تمرکز خود را بر درمان ترکیبی و نوآوری در ساختار مولکولی قرار داده است. یکی از مهم‌ترین داروهای این شرکت در این حوزه، TIGIT inhibitors هستند. Gilead با شرکت Arcus Biosciences همکاری نزدیک دارد تا داروهایی مانند domvanalimab (مهارکننده TIGIT) و zimberelimab (مهارکننده PD-

1) را به‌طور ترکیبی توسعه دهد. این داروها در حال حاضر در آزمایش‌های فاز ۲ و ۳ برای تومورهای جامد به‌ویژه سرطان ریه غیر سلولی (NSCLC) هستند. Gilead همچنین روی مهارکننده‌های CD47 کار می‌کند، مانند magrolimab، که نوعی immune checkpoint است ولی بر خلاف PD-1/PD-L1، مسیر “Don’t eat me” را در ماکروفاژها هدف می‌گیرد. ترکیب این دارو با مهارکننده‌های کلاسیک مانند anti-PD-1 برای تومورهایی که به ایمونوتراپی معمول پاسخ نمی‌دهند (تومورهای سرد) در حال بررسی است. رویکرد کلی Gilead استفاده از checkpoint inhibitors نسل جدید و ترکیب آن‌ها با سایر عوامل سرکوب‌کننده ایمنی تومور است تا پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر و پایدارتر علیه سرطان ایجاد کند.

۳-۱-۶-۳ شرکت Bristol Myers Squibb (BMS)

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Bristol Myers Squibb در توسعه درمان‌های ایمونوتراپی برای انواع مختلف سرطان‌ها پیشرو است. این شرکت از مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی مانند Opdivo (nivolumab) و Yervoy (ipilimumab) برای درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌کند. همچنین، BMS در حال توسعه درمان‌های سلولی مانند Breyanzi برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و Abecma برای مولتیپل میلوما است.

حوزه‌های پیشرو: BMS در توسعه درمان‌های ایمونوتراپی برای انواع مختلف سرطان‌ها پیشرو است. این شرکت از مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی مانند Opdivo (nivolumab) و Yervoy (ipilimumab) برای درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌کند. همچنین، BMS در حال توسعه درمان‌های سلولی مانند Breyanzi برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) و Abecma برای مولتیپل میلوما است. BMS تمرکز خود را بر توسعه درمان‌های سلولی و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی قرار داده است. این شرکت از فناوری‌هایی مانند CAR-T و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای بهبود پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها استفاده می‌کند.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Bristol Myers Squibb (BMS) یکی از پیشگامان اصلی در حوزه مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (immune checkpoint inhibitors) است و فناوری‌های متعددی را در این زمینه توسعه داده است. این شرکت با معرفی دو داروی معروف خود، Opdivo (nivolumab) به‌عنوان مهارکننده PD-1 و Yervoy (ipilimumab) به‌عنوان مهارکننده CTLA-4، نقش بنیادینی در آغاز عصر نوین ایمونوتراپی ایفا کرده است. ترکیب این دو دارو (Opdivo + Yervoy) یکی از اولین و موفق‌ترین درمان‌های دوگانه checkpoint بود که در درمان سرطان‌های پیشرفته مانند ملانوم، کلیه و ریه استفاده شد. BMS همچنین در توسعه

مهارکننده‌های نسل جدید مانند Relatlimab (ضد LAG-3، که اخیراً برای ملانوم تأیید شده)، TIM-3، TIGIT، و VISTA فعال است. رویکرد اصلی این شرکت، استفاده از درمان‌های ترکیبی برای تقویت پاسخ ایمنی، غلبه بر مقاومت تومورها و گسترش اثربخشی ایمونوتراپی به طیف وسیع‌تری از بیماران است. به علاوه، این شرکت با ترکیب checkpoint inhibitors با شیمی‌درمانی، داروهای هدفمند و حتی CAR-T در حال توسعه پلتفرم‌های درمانی پیچیده‌تری برای تومورهای "سرد" و مقاوم است.

۴-۱-۶-۳ شرکت Immatics Biotechnologies GmbH

تکنولوژی‌های مورد استفاده: شرکت Immatics Biotechnologies با تمرکز بر توسعه ایمونوتراپی‌های مبتنی بر گیرنده‌های سلول T (TCR) برای درمان سرطان‌های جامد، از مجموعه‌ای از فناوری‌های پیشرفته بهره می‌برد. دو پلتفرم اصلی این شرکت، XPRESIDENT® و XCEPTOR®، به ترتیب برای شناسایی اهداف توموری واقعی و کشف TCRهای مناسب با ویژگی‌های مطلوب طراحی شده‌اند. XPRESIDENT® با استفاده از تکنولوژی‌های پیشرفته مانند طیف‌سنجی جرمی و تحلیل‌های ژنومی، پروتئومی و ترنسکریپتومی، بیش از ۲۰۰ هدف توموری (pHLA) را شناسایی کرده است که به‌طور طبیعی در تومورها بیان می‌شوند و در بافت‌های سالم حضور ندارند. این پلتفرم اطلاعات کمی دقیقی از تعداد نسخه‌های پپتیدها در سطح سلول‌ها ارائه می‌دهد، که امکان تمایز بین پپتیدهای منشأ گرفته از یک پروتئین والد را فراهم می‌سازد. XCEPTOR®، پلتفرم اختصاصی دیگر Immatics، امکان کشف سریع و حساس TCRهای طبیعی با تمایل بالا و ویژگی‌های خاص را فراهم می‌کند. این پلتفرم با قابلیت‌های مهندسی پروتئین پیشرفته، TCRهایی با فعالیت پیش‌بالینی افزایش‌یافته برای محصولات درمانی Adoptive Cell Therapy و TCR Bispecifics طراحی می‌کند. تعامل منحصربه‌فرد بین پلتفرم‌های XCEPTOR® و XPRESIDENT®، امکان حذف زودهنگام TCRهای واکنش‌پذیر متقاطع را فراهم می‌سازد، که به کاهش خطرات ایمنی در توسعه بالینی کمک می‌کند. علاوه بر این، پلتفرم XCUBE™، یک بستر محاسباتی مبتنی بر هوش مصنوعی است که داده‌های حاصل از XCEPTOR® و XPRESIDENT® را پردازش و تحلیل می‌کند. این پلتفرم با ترکیب پردازش داده‌ها، مهندسی داده و علم داده، به بهینه‌سازی و خودکارسازی فرآیند کشف اهداف و TCRها کمک می‌کند. در حوزه درمان‌های سلولی، Immatics دو رویکرد اصلی را دنبال می‌کند: ACTEngine® و ACTallo®. ACTEngine® شامل درمان‌های شخصی‌سازی شده است که در آن سلول‌های T بیمار با TCRهای خاص مهندسی شده و به بدن بازگردانده می‌شوند. ACTallo®، یک پلتفرم درمانی سلولی

آلوژنیک است که از سلول‌های T گاما دلتا اهداکنندگان سالم استفاده می‌کند و با مهندسی آن‌ها با گیرنده‌های TCR یا CAR، درمان‌هایی آماده برای استفاده بدون نیاز به تولید شخصی‌سازی شده ارائه می‌دهد.

حوزه‌های پیشرو: Immatics در توسعه‌ی درمان‌های مبتنی بر گیرنده‌های سلول (TCR) T برای تومورهای جامد پیشرو است. این شرکت دو رویکرد درمانی اصلی را دنبال می‌کند: Adoptive Cell Therapies (ACT) و TCR Bispecifics (TCER®). در رویکرد ACT، سلول‌های T بیماران با TCR های مهندسی‌شده برای شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری خاص تجهیز می‌شوند. در رویکرد TCER®، مولکول‌های بی‌سیمیلار طراحی می‌شوند که به طور همزمان به آنتی‌ژن‌های توموری و سلول‌های T بیمار متصل می‌شوند تا پاسخ ایمنی را تقویت کنند. تمرکز فعلی Immatics بر توسعه‌ی درمان‌های ACTEngine®، به‌ویژه IMA203، است که علیه آنتی‌ژن PRAME در تومورهای جامد هدف‌گیری می‌کند. این درمان‌ها در مراحل مختلف آزمایشات بالینی قرار دارند. همچنین، Immatics در حال توسعه‌ی درمان‌های TCER® مانند IMA401 و IMA402 است که به ترتیب آنتی‌ژن‌های MAGEA4/A8 و PRAME را هدف قرار می‌دهند.

شرکت Immatics مستقیماً دارویی تحت عنوان **immune checkpoint inhibitor** مانند آنتی‌بادی ضد-PD-1 یا CTLA-4 ندارد، اما محصولات این شرکت به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند که با checkpoint inhibitors ترکیب‌پذیر و تقویت‌کننده عملکرد آن‌ها باشند. در پایپ‌لاین این شرکت، درمان‌های ACTEngine® مانند IMA203، IMA204، و IMA30x بر پایه سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده‌های TCR هستند که آنتی‌ژن‌های خاصی را روی سلول‌های توموری هدف می‌گیرند. این درمان‌ها قابلیت ترکیب با anti-PD-1 مانند nivolumab یا سایر checkpoint blockers را دارند تا اثربخشی‌شان در تومورهای «سرد» افزایش یابد. همچنین در بخش TCER® (TCR Bispecifics)، محصولات IMA401 و IMA402 به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند که با فعال‌سازی مستقیم سلول‌های T علیه سلول‌های سرطانی، اثر هم‌افزای قوی با checkpoint inhibitors داشته باشند. در برخی از کارآزمایی‌های بالینی Immatics، به‌ویژه فازهای اولیه، این ترکیب‌ها در حال بررسی هستند. در نتیجه، اگرچه Immatics خود checkpoint inhibitor نمی‌سازد، اما فناوری‌های آن طوری طراحی شده‌اند که در کنار این داروها، پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر و پایدارتر ایجاد کنند.

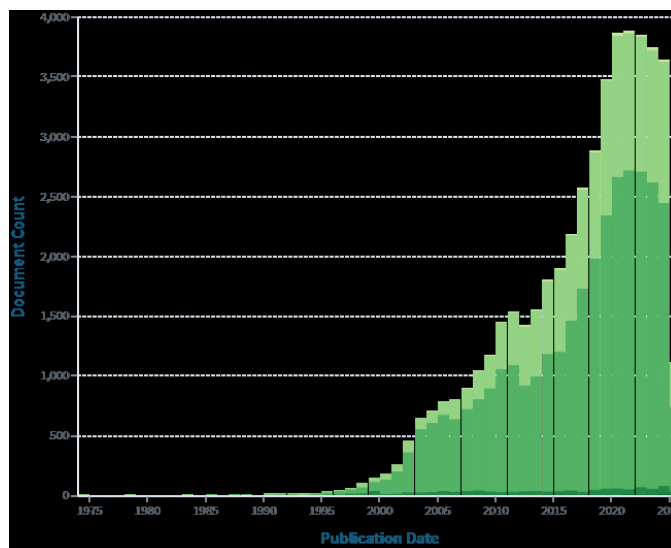
۵-۱-۶-۳ شرکت Boehringer Ingelheim International

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Boehringer Ingelheim از طیف وسیعی از فناوری‌ها در توسعه‌ی درمان‌های سرطانی بهره می‌برد، از جمله مهارکننده‌های کیناز، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، آنتی‌بادی‌های دوگانه، آنتی‌بادی‌های دارویی ترکیبی (ADCs) و ویروس‌های انکولیتیک. این شرکت با همکاری‌هایی مانند مشارکت با Synaffix برای توسعه‌ی ADCها و با Oxford BioTherapeutics برای شناسایی اهداف جدید توموری، به توسعه‌ی درمان‌های نوآورانه می‌پردازد.

حوزه‌های پیشرو: Boehringer Ingelheim در توسعه‌ی درمان‌های هدفمند برای سرطان‌های ریه، پستان، معده، مری و سایر تومورهای جامد پیشرو است. این شرکت با تمرکز بر مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و ADCها، به توسعه‌ی درمان‌های مؤثر برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته می‌پردازد. تمرکز فعلی Boehringer Ingelheim بر توسعه‌ی داروی Zongertinib است، یک مهارکننده‌ی کیناز که در بیماران مبتلا به سرطان ریه غیرسلولی با جهش‌های HER2 نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده است. در یک مطالعه‌ی بالینی، ۷۱٪ از بیماران پاسخ مثبت به درمان نشان دادند که این نتایج بی‌سابقه در این نوع سرطان محسوب می‌شود.

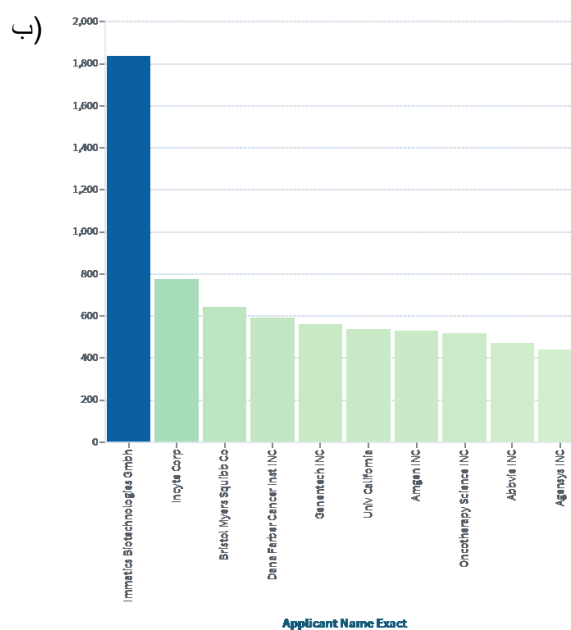
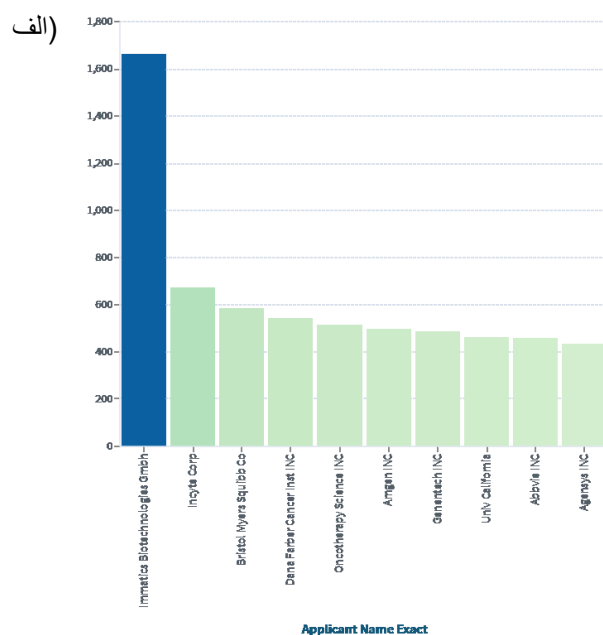
فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Boehringer Ingelheim در حوزه‌ی Immune Checkpoint Inhibitors مجموعه‌ای از فناوری‌ها و برنامه‌های تحقیقاتی فعال دارد که به‌ویژه در درمان تومورهای جامد و مقاوم به ایمنی (تومورهای سرد) تمرکز یافته‌اند. این شرکت از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، آنتی‌بادی‌های دوگانه (bispecifics)، آنتی‌بادی‌های ترکیبی با دارو (ADCs)، و ویروس‌های انکولیتیک به‌عنوان فناوری‌های مکمل برای افزایش اثرگذاری checkpoint inhibitors استفاده می‌کند. در میان داروهای اختصاصی، Boehringer در حال توسعه آنتی‌بادی‌هایی علیه PD-1 و PD-L1 است که در درمان سرطان ریه، سر و گردن، و معده بررسی می‌شوند. یکی از ترکیبات کلیدی آن‌ها، BI 754091 (مهارکننده‌ی PD-1)، در ترکیب با BI 754111 (مهارکننده‌ی LAG-3) یا با درمان‌های دیگر در فازهای بالینی قرار دارد. این شرکت همچنین بر مسیرهای نوظهور مانند TIM-3، TIGIT و VISTA نیز سرمایه‌گذاری کرده و به دنبال توسعه مهارکننده‌های نسل دوم برای غلبه بر محدودیت‌های پاسخ‌دهی در بیماران مقاوم است. رویکرد منحصر به فرد BI استفاده از checkpoint inhibitors در درمان‌های ترکیبی است؛ به‌ویژه در کنار ویروس‌های انکولیتیک اختصاصی تومور که می‌توانند میکرو محیط تومور را "گرم" کرده و پاسخ ایمنی را افزایش دهند. بنابراین، فناوری BI در این حوزه نه تنها شامل توسعه مستقیم مهارکننده‌هاست، بلکه به‌صورت سیستمی و چندلایه به تقویت عملکرد آن‌ها در بیماران با نیازهای درمانی پیچیده نیز می‌پردازد.

۳-۶-۲ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه “Cancer Vaccine”



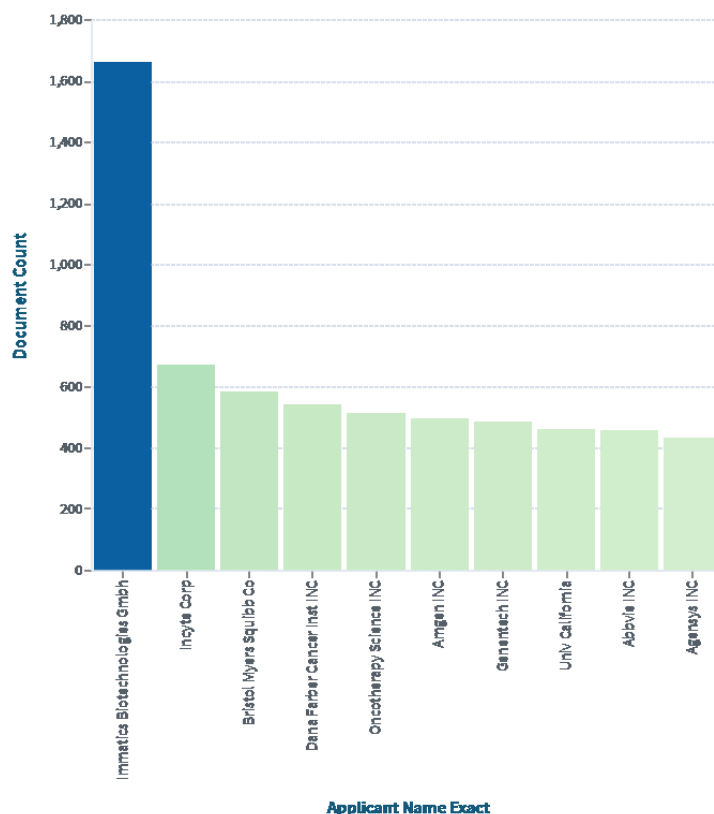
شکل ۳-۶۰: روند ثبت پتنت‌های مربوط Cancer Vaccine از سال ۱۹۷۵ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۳-۶۱) نمایش داده شده است.



شکل ۳-۶۱: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت‌های حوزه Cancer Vaccine در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۳-۶۲: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده مربوط به حوزه Cancer Vaccine در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۲-۳-۶-۳ شرکت Genentech Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Genentech، به‌عنوان یکی از پیشگامان بیوتکنولوژی، از فناوری‌های پیشرفته‌ای در توسعه درمان‌های سرطانی بهره می‌برد. این شرکت از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، آنتی‌بادی‌های دوگانه، آنتی‌بادی‌های دارویی ترکیبی (ADCs) و درمان‌های مبتنی بر RNA استفاده می‌کند. همچنین، Genentech با همکاری BioNTech در حال توسعه واکسن‌های mRNA شخصی‌سازی‌شده برای درمان سرطان‌های مختلف است.

حوزه‌های پیشرو: Genentech در توسعه درمان‌های هدفمند برای سرطان‌های ریه، پستان، مثانه و سایر تومورهای جامد پیشرو است. این شرکت با تمرکز بر مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و ADCها، به توسعه درمان‌های مؤثر برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته می‌پردازد. تمرکز فعلی

Genentech بر توسعه درمان‌های شخصی‌سازی‌شده برای بیماران مبتلا به سرطان است. این شرکت با استفاده از فناوری‌های پیشرفته، به دنبال توسعه درمان‌هایی است که به‌طور خاص برای هر بیمار طراحی شده‌اند.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Genentech (زیرمجموعه Roche) در حوزه واکسن‌های سرطان از رویکردی پیشرفته و شخصی‌سازی‌شده بهره می‌برد که تمرکز آن بر توسعه واکسن‌هایی است که پاسخ ایمنی اختصاصی و قوی علیه تومورهای فردی ایجاد کنند. یکی از مهم‌ترین پروژه‌های Genentech در این زمینه، همکاری استراتژیک با شرکت BioNTech برای توسعه واکسن‌های mRNA شخصی‌سازی‌شده به نام autogene cevumiran (BNT122) است. این واکسن با تحلیل توالی ژنومی تومور هر بیمار طراحی می‌شود تا neoantigenهای خاصی را که فقط در تومور او وجود دارند، شناسایی کرده و پاسخ سلول‌های T علیه آن‌ها را فعال کند. فناوری اصلی در این رویکرد، استفاده از پلتفرم mRNA-lipid nanoparticles است که به‌طور مؤثری اطلاعات آنتی‌ژنی را به سلول‌های ایمنی منتقل می‌کند و موجب تحریک پاسخ ایمنی تطبیقی قوی می‌شود. در کارآزمایی‌های بالینی اولیه، این واکسن در ترکیب با مهارکننده PD-1 (مانند pembrolizumab) نتایج امیدوارکننده‌ای در جلوگیری از عود تومور، به‌ویژه در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس و ملانوم، نشان داده است. Genentech همچنین بر روی واکسن‌های سرطان عمومی‌تر با هدف آنتی‌ژن‌های مشترک میان بیماران و همچنین در کنار Adjuvant Immunotherapy (مانند TLR agonists) کار می‌کند تا قدرت پاسخ ایمنی افزایش یابد. به‌طور کلی، رویکرد Genentech در توسعه واکسن‌های سرطانی بر پایه درمان‌های فردمحور، استفاده از mRNA، و ترکیب با ایمونوتراپی است تا از طریق تحریک سیستم ایمنی، کنترل طولانی‌مدت سرطان فراهم شود.

۲-۶-۲-۳ شرکت Regeneron Pharmaceuticals

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Regeneron از فناوری‌های پیشرفته‌ای در توسعه درمان‌های سرطانی بهره می‌برد. این شرکت از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، آنتی‌بادی‌های دوگانه، آنتی‌بادی‌های دارویی ترکیبی (ADCs) و درمان‌های سلولی استفاده می‌کند. همچنین، Regeneron با استفاده از فناوری‌های ویرایش ژن و سلول‌درمانی، به توسعه درمان‌های نوآورانه برای بیماران مبتلا به سرطان می‌پردازد.

حوزه‌های پیشرو: Regeneron در توسعه درمان‌های هدفمند برای سرطان‌های ریه، پستان، معده، مری و سایر تومورهای جامد پیشرو است. این شرکت با تمرکز بر مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و ADCها، به توسعه درمان‌های مؤثر برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته می‌پردازد. تمرکز فعلی Regeneron بر توسعه درمان‌های سلولی و آنتی‌بادی‌های دوگانه برای بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته است.

این شرکت با استفاده از فناوری‌های پیشرفته، به دنبال توسعه درمان‌هایی است که بتوانند پاسخ ایمنی بدن را در برابر تومورها تقویت کنند.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Regeneron Pharmaceuticals در حوزه واکسن‌های سرطان بر توسعه درمان‌هایی متمرکز است که بتوانند سیستم ایمنی بدن را علیه آنتی‌ژن‌های توموری فعال کنند، به‌ویژه در ترکیب با فناوری‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، bispecific T-cell engagers (BiTEs) و ادجوانت‌های ژنتیکی. یکی از محورهای تحقیقاتی Regeneron استفاده از واکسن‌های DNA و RNA مبتنی بر آنتی‌ژن‌های خاص تومور است، که می‌توانند به صورت اختصاصی علیه سلول‌های سرطانی فعال شوند. این شرکت در پروژه‌های مشترک خود، به‌ویژه با موسسات پژوهشی دانشگاهی و بیوتکنولوژی، در حال بررسی نحوه شناسایی neoantigen‌های منحصر به فرد در تومورها و طراحی واکسن‌هایی است که بتوانند این آنتی‌ژن‌ها را به سیستم ایمنی معرفی کنند. همچنین، Regeneron بر فناوری ترکیبی تمرکز دارد، به‌ویژه ادغام واکسن‌های سرطانی با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی یا آنتی‌بادی‌های bispecific که می‌توانند سلول‌های T را به صورت مستقیم به سلول‌های سرطانی هدایت کنند. این شرکت از مدل‌های پیش‌بالینی پیچیده، پلتفرم‌های ایمونوفنتوپینگ، و تحلیل‌های ژنتیکی برای غربالگری پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌کند تا واکسن‌هایی طراحی کند که تومورهای «سرد» را به «گرم» تبدیل کرده و پاسخ ایمنی مؤثرتری ایجاد نمایند.

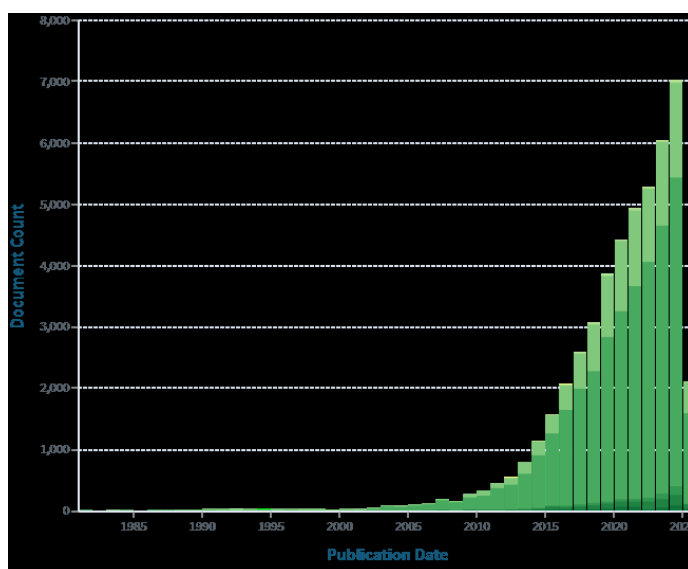
۳-۲-۶-۳ Kymera Therapeutics Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Kymera Therapeutics از فناوری تخریب پروتئین هدفمند (TPD) برای توسعه درمان‌های نوآورانه بهره می‌برد. این فناوری با استفاده از مولکول‌های کوچک، پروتئین‌های بیماری‌زا را به‌طور انتخابی تخریب می‌کند. Kymera با استفاده از این فناوری، به توسعه درمان‌هایی برای بیماری‌های التهابی، خودایمنی و سرطان می‌پردازد.

حوزه‌های پیشرو: Kymera در توسعه درمان‌های مبتنی بر تخریب پروتئین هدفمند برای بیماری‌های التهابی، خودایمنی و سرطان پیشرو است. این شرکت با تمرکز بر مسیرهای بیولوژیکی معتبر، به توسعه درمان‌هایی می‌پردازد که می‌توانند استانداردهای درمانی موجود را بهبود بخشند. تمرکز فعلی Kymera بر توسعه درمان‌های مبتنی بر تخریب پروتئین هدفمند برای بیماری‌های التهابی و خودایمنی است. این شرکت با استفاده از فناوری TPD، به دنبال توسعه درمان‌هایی است که بتوانند پروتئین‌های بیماری‌زا را به‌طور انتخابی تخریب کنند.

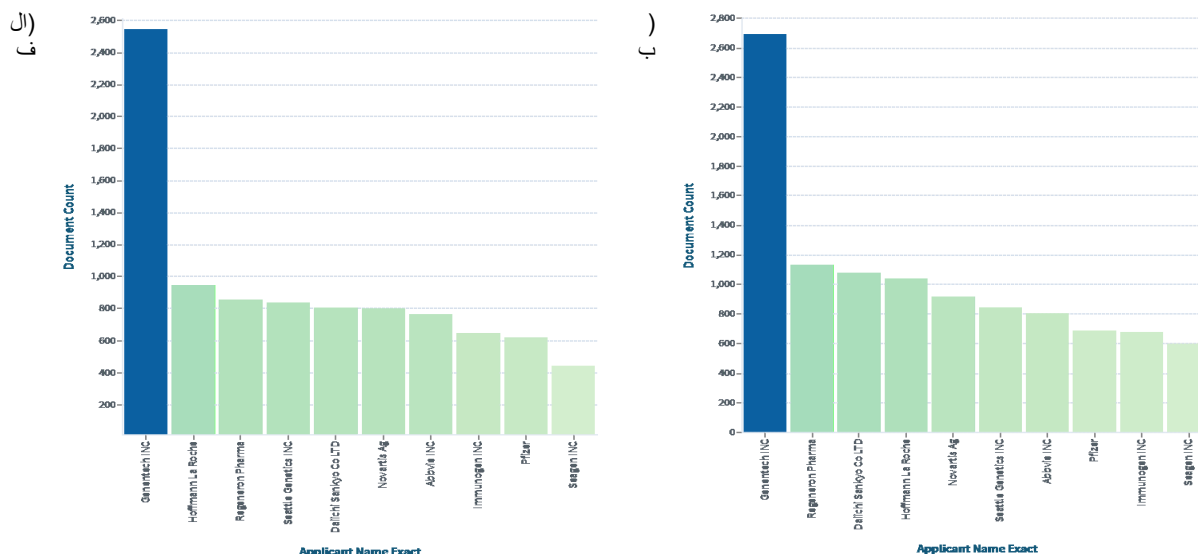
فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Kymera Therapeutics Inc. به‌طور مستقیم در حوزه‌ی توسعه سنتی واکسن‌های سرطان فعالیت نمی‌کند، اما فناوری منحصربه‌فرد این شرکت—یعنی Targeted Protein Degradation - نقشی غیرمستقیم و مکمل در مسیر طراحی درمان‌های ایمنی محور از جمله واکسن‌های سرطانی ایفا می‌کند. فناوری TPD مبتنی بر پروتئین‌های E3 ligase است که با استفاده از مولکول‌هایی به نام degraders، پروتئین‌های بیماری‌زا یا سرکوب‌کننده ایمنی را به‌صورت انتخابی نشانه‌گذاری کرده و برای تخریب به مسیر یوبیکوئیتین-پروتئازوم می‌فرستند. در زمینه سرطان، این امکان فراهم می‌شود که پروتئین‌هایی که به سیستم ایمنی اجازه تشخیص سلول سرطانی را نمی‌دهند (مانند STAT3 یا IRAK4)، از بین بروند و تومور برای سیستم ایمنی قابل تشخیص‌تر شود. به همین دلیل، فناوری Kymera با وجود اینکه واکسن سرطانی کلاسیک تولید نمی‌کند، می‌تواند به‌عنوان پیش‌درمان یا تقویت‌کننده واکسن‌ها و ایمونوتراپی‌ها عمل کند. به‌طور خاص، TPD می‌تواند محیط ایمنی تومور را بازبرنامه‌ریزی کرده، عوامل سرکوبگر ایمنی را حذف کند، و باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی ناشی از واکسن‌های سرطانی شود. Kymera در حال بررسی این فناوری در ترکیب با checkpoint inhibitors و درمان‌های ایمنی دیگر است، که می‌تواند بخشی از استراتژی آینده برای ترکیب TPD با واکسن‌های شخصی‌سازی‌شده یا مبتنی بر neoantigen در درمان سرطان باشد. بنابراین، نقش Kymera در حوزه واکسن‌های سرطان، غیرمستقیم، مکمل و مبتنی بر تنظیم محیط ایمنی است تا بستر پاسخ مؤثر ایمنی را فراهم کند.

۳-۶-۳ نتایج مربوط به جست‌وجوی کلیدواژه ("Antibody drug conjugate")



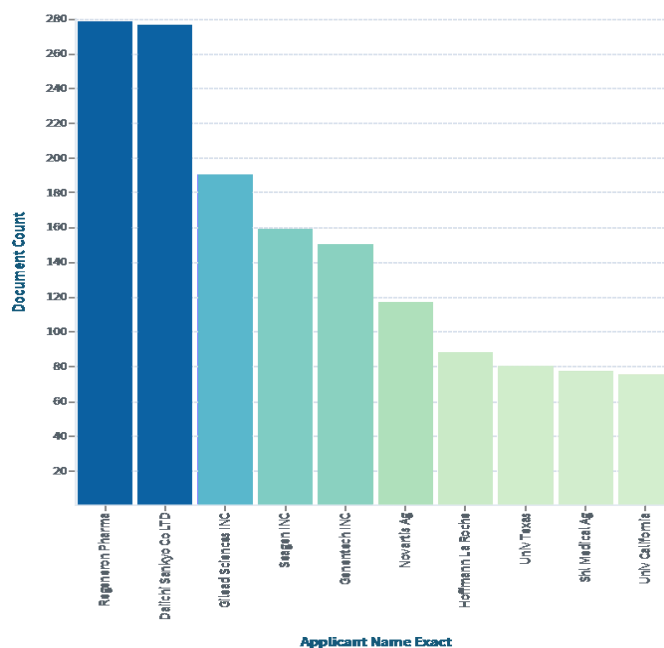
شکل ۳-۶۳: روند ثبت پتنت‌های مربوط Antibody drug conjugate از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۳-۶۴) نمایش داده شده است.



شکل ۳-۶۴: ده شرکت برتر ثبت‌کننده پتنت‌های حوزه Antibody drug conjugate در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۳-۶۵: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده مربوط به حوزه Antibody drug conjugate در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۳-۶-۳ شرکت Daiichi Sankyo Co., Ltd.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Daiichi Sankyo در توسعه داروهای ضد سرطان از فناوری پیشرفته‌ی DXd ADC بهره می‌برد. این فناوری شامل ترکیب آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با داروهای سیتوتوکسیک از طریق لینک‌های قابل تجزیه است که به‌طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد. از جمله داروهای توسعه‌یافته با این فناوری می‌توان به Enhertu و Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) اشاره کرد.

حوزه‌های پیشرو: این شرکت در توسعه درمان‌های هدفمند برای تومورهای جامد، به‌ویژه سرطان‌های پستان، ریه و معده، پیشرو است. Enhertu برای درمان سرطان‌های HER2 مثبت و Dato-DXd برای تومورهای TROP2 مثبت طراحی شده‌اند. تمرکز فعلی Daiichi Sankyo بر گسترش کاربرد ADC ها در درمان‌های ترکیبی است. به‌عنوان مثال، Dato-DXd در ترکیب با مهارکننده‌های PD-1 مانند Pembrolizumab برای درمان سرطان ریه در حال بررسی است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Daiichi Sankyo Co., Ltd. یکی از پیشروترین شرکت‌های جهانی در توسعه و به‌کارگیری فناوری Antibody-Drug Conjugates (ADCs) است. فناوری اختصاصی این شرکت با نام DXd ADC technology شناخته می‌شود که در آن، یک آنتی‌بادی مونوکلونال هدفمند به یک داروی شیمی‌درمانی بسیار قوی (payload) متصل می‌شود؛ این اتصال از طریق لینک‌های قابل‌برش (cleavable linkers) صورت می‌گیرد که در محیط درون‌سلولی تومور فعال می‌شوند. ADC های ساخته‌شده با فناوری DXd به‌صورت بسیار دقیق به آنتی‌ژن خاص سطح سلول سرطانی متصل شده و پس از ورود به سلول، داروی سمی را آزاد می‌کنند تا سلول را از درون نابود کنند. ویژگی منحصربه‌فرد فناوری Daiichi Sankyo، نفوذپذیری بالای payload به سلول‌های مجاور (bystander effect) است که به نابودی تومورهای ناهمگون نیز کمک می‌کند. محصولات برجسته‌ی این فناوری شامل Enhertu® (trastuzumab deruxtecan) برای درمان سرطان پستان HER2 مثبت و Dato-DXd (datopotamab deruxtecan) برای تومورهای دارای آنتی‌ژن TROP2 است. این داروها نه‌تنها در درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته بسیار موفق عمل کرده‌اند، بلکه پایه‌گذار نسل جدیدی از ADC ها شده‌اند که اثربخشی بالایی با سمیت قابل‌مدیریت دارند. Daiichi Sankyo همچنین در حال گسترش پلتفرم خود با هدف آنتی‌ژن‌های دیگر مانند HER3، B7-H3 و غیره است و با شرکت‌هایی مانند AstraZeneca همکاری نزدیکی دارد تا از ADC ها در ترکیب با checkpoint inhibitors برای بهبود نتایج درمانی بهره‌برداری کند. در مجموع، فناوری ADC این شرکت یکی از دقیق‌ترین و مؤثرترین رویکردها در هدف‌گیری سلول‌های سرطانی است.

Seagen Inc. ۳-۶-۳-۲

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Seagen، پیشگام در توسعه ADCها، مانند Brentuximab Vedotin (Adcetris) و Enfortumab Vedotin است. این ADCها با هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های خاص بر روی سلول‌های سرطانی، داروهای سمی را به‌طور مستقیم به تومورها منتقل می‌کنند.

حوزه‌های پیشرو: Seagen در درمان سرطان‌های خون مانند لنفوم هوچکین و همچنین تومورهای جامد مانند سرطان مثانه و ریه پیشرو است. Adcetris برای درمان لنفوم هوچکین و Enfortumab Vedotin برای سرطان مثانه تأیید شده‌اند. تمرکز فعلی Seagen بر گسترش کاربرد ADCها در ترکیب با ایمونوتراپی‌ها است. به‌عنوان مثال، ترکیب Adcetris با مهارکننده‌های PD-1 مانند Nivolumab در درمان لنفوم هوچکین در حال بررسی است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: لینکرهای Seagen با دقت بالا توسعه یافته‌اند تا از آزادسازی زودهنگام دارو در جریان خون جلوگیری کنند و تنها در محیط داخل سلولی فعال شوند، که این ویژگی باعث افزایش ایمنی و اثربخشی می‌شود. این شرکت همچنین از فناوری cleavable linkers و non-cleavable linkers بهره می‌برد که بسته به نوع سرطان و داروی موردنظر انتخاب می‌شوند. از محصولات برجسته‌ی این شرکت می‌توان به Adcetris® (brentuximab vedotin) اشاره کرد که برای درمان لنفوم هوچکین و لنفوم سیستم ایمنی تأیید شده و یکی از اولین ADCهای موفق در بازار است. دیگر داروی موفق آن، Padcev® (enfortumab vedotin)، در درمان سرطان پیشرفته مثانه به‌کار می‌رود و با هدف قرار دادن آنتی‌ژن Nectin-4 عمل می‌کند. Seagen همچنین Tukysa® و Tivdak® را با مشارکت دیگر شرکت‌ها توسعه داده و در حال گسترش کاربرد ADCها به سایر تومورهای جامد مانند ریه، پستان و دهانه رحم است. این شرکت با تکیه بر توان تحقیقاتی قوی و همکاری با شرکای بین‌المللی مانند Merck و Pfizer، به دنبال نسل بعدی ADCهایی است که دارای اثربخشی بیشتر، نفوذپذیری بهتر، و سمیت کمتر باشند. فناوری‌های Seagen نقشی کلیدی در تبدیل ADC از یک ایده تجربی به درمان‌های مؤثر بالینی ایفا کرده‌اند.

Novartis AG ۳-۶-۳-۳

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Novartis از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند CAR-T سل تراپی و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی بهره می‌برد. داروی Kymriah به‌عنوان اولین درمان CAR-T تأییدشده برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد شناخته می‌شود.

حوزه‌های پیشرو: Novartis در درمان سرطان‌های خون مانند لوسمی و لنفوم، و همچنین در توسعه درمان‌های هدفمند برای تومورهای جامد پیشرو است. همکاری با شرکت‌هایی مانند Aduro Biotech برای توسعه ایمونوتراپی‌های جدید نیز از جمله فعالیت‌های این شرکت است. تمرکز فعلی Novartis بر گسترش پلتفرم-CAR T و توسعه درمان‌های ترکیبی با ایمونوتراپی‌ها است. همچنین، این شرکت در حال بررسی کاربردهای جدید برای داروهای موجود در درمان تومورهای جامد است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Novartis AG یکی از بازیگران فعال در حوزه Antibody-Drug Conjugates (ADCs) است، هرچند در مقایسه با شرکت‌هایی مانند Seagen یا Daiichi Sankyo، استراتژی متفاوتی دارد و بیشتر بر ترکیب ADC با سایر فناوری‌های درمانی تمرکز دارد. یکی از ADCهای اصلی توسعه‌یافته در Novartis، ترکیبی است که آنتی‌ژن‌های خاص تومور مانند HER2، HER3 و c-Met را هدف قرار می‌دهد. این ترکیبات معمولاً از پروتئین‌های سمی با قدرت بالا (مانند auristatins یا maytansinoids) به‌عنوان عامل کشنده بهره می‌برند و با دقت بالایی فقط درون سلول‌های سرطانی فعال می‌شوند. Novartis همچنین به‌جای رقابت مستقیم با شرکت‌های تخصصی ADC، رویکردی ترکیبی اتخاذ کرده و ADCها را در کنار فناوری‌های پیشرفته دیگر از جمله Radioligand Therapy (RLT)، CAR-T cell therapy و checkpoint inhibitors قرار داده است. یکی از مسیرهای تحقیقاتی مهم این شرکت بررسی ADCها در کنار ایمونوتراپی‌ها و مهارکننده‌های مسیر PI3K/AKT/mTOR برای درمان تومورهای مقاوم است. علاوه بر این، Novartis در زمینه پلتفرم‌های بایوکانژوگه چندگانه و سیستم‌های تحویل نانوذره‌ای نیز فعالیت می‌کند که امکان ساخت ADCهای با دقت و نیمه‌عمر بالا را فراهم می‌کنند. به‌طور کلی، نوآوری‌های Novartis در زمینه ADC، مکمل استراتژی گسترده‌تر این شرکت در طراحی درمان‌های چندلایه و شخصی‌سازی شده برای سرطان‌های پیچیده است.

۴-۳-۶ شرکت Hoffmann-La Roche

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Roche از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی و واکسن‌های سرطان بهره می‌برد. داروهایی مانند Atezolizumab (Tecentriq) برای درمان سرطان‌های مختلف توسعه یافته‌اند.

حوزه‌های پیشرو: Roche در درمان سرطان‌های ریه، پستان و مثانه پیشرو است. همچنین، این شرکت در توسعه درمان‌های شخصی‌سازی شده بر اساس پروفایل ژنتیکی بیماران فعالیت می‌کند. تمرکز فعلی Roche بر توسعه

درمان‌های ترکیبی با ایمونوتراپی‌ها و داروهای هدفمند است. همچنین، این شرکت در حال بررسی کاربردهای جدید برای داروهای موجود در درمان تومورهای جامد است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Hoffmann-La Roche یکی از شرکت‌های پیشرو در توسعه فناوری‌های Antibody-Drug Conjugates (ADCs) است و سهم مهمی در طراحی و تجاری‌سازی این دسته از داروهای هدفمند ضدسرطان دارد. Roche در طراحی ADC ها از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بسیار اختصاصی، linkerهای پایدار و قابل‌برش، و داروهای سمی بسیار قوی (مانند maytansinoid ها) بهره می‌برد. یکی از نمونه‌های موفق آن، داروی معروف Kadcyła® (trastuzumab emtansine) است که برای درمان سرطان پستان HER2-positive استفاده می‌شود. در این دارو، آنتی‌بادی trastuzumab به داروی DM1 از طریق لینکر غیربرشی (non-cleavable linker) متصل شده که تنها پس از ورود به سلول سرطانی فعال می‌شود، و اثربخشی هدفمند همراه با سمیت پایین‌تری نسبت به شیمی‌درمانی فراهم می‌کند. علاوه بر Kadcyła، Roche و Genentech چندین ADC دیگر را در مراحل مختلف توسعه دارند، مانند polatuzumab vedotin که برای درمان لنفوم‌های سلول B طراحی شده و آنتی‌ژن CD79b را هدف قرار می‌دهد. Roche همچنین به‌طور فعال بر روی بهینه‌سازی نسل جدید ADC ها کار می‌کند که شامل تغییر در نوع linker ها، افزایش نفوذپذیری دارو، بهبود نسبت دارو به آنتی‌بادی (DAR) و حتی استفاده از payload های ایمونومدولاتور است. این شرکت در تلاش است ADC ها را نه فقط به‌عنوان داروی تکی، بلکه در درمان‌های ترکیبی با checkpoint inhibitors و ایمونوتراپی‌های دیگر به کار گیرد تا اثربخشی در تومورهای مقاوم و میکرو محیط ایمنی سرکوب‌گر افزایش یابد. رویکرد Roche در ADC ها، ترکیبی از دقت هدف‌گیری مولکولی، مهندسی شیمیایی، و ادغام با درمان‌های ایمنی‌محور است که آن را در خط مقدم نوآوری‌های درمان سرطان قرار داده است.

SHL Medical AG ۳-۶-۳-۵

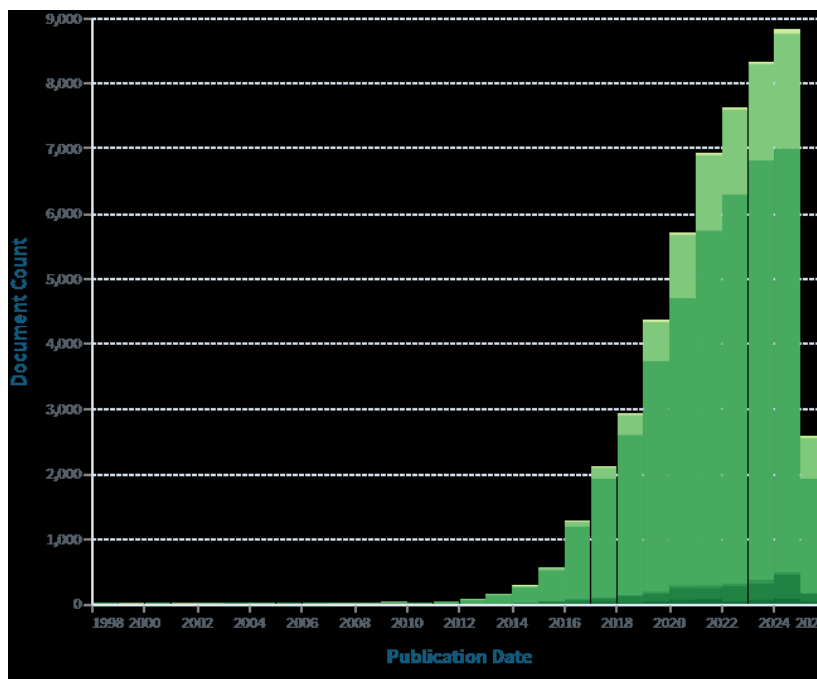
تکنولوژی‌های مورد استفاده: SHL Medical در طراحی و تولید دستگاه‌های تزریق خودکار مانند pen injectors و autoinjectors تخصص دارد. این دستگاه‌ها برای تسهیل تزریق داروهای بیولوژیک و افزایش راحتی بیماران طراحی شده‌اند.

حوزه‌های پیشرو: SHL Medical در توسعه دستگاه‌های تزریق برای درمان‌های بیولوژیک، به‌ویژه در زمینه‌های ایمونوتراپی و بیماری‌های مزمن، پیشرو است. همکاری با شرکت‌هایی مانند MoonLake Immunotherapeutics برای توسعه دستگاه‌های تزریق برای داروهای خاص از جمله فعالیت‌های این شرکت است. SHL Medical در

حال حاضر تمرکز خود را بر طراحی و بهینه‌سازی دستگاه‌های خودتزریق با قابلیت تنظیم دوز و یکپارچه‌سازی با فناوری‌های دیجیتال قرار داده است. این شرکت با استفاده از داده‌برداری و حسگرهای هوشمند، قصد دارد دستگاه‌هایی توسعه دهد که از راه دور بتوانند با پزشک و پلتفرم‌های درمانی یکپارچه شوند. هدف آن‌ها کاهش بار روی سیستم سلامت و افزایش استقلال بیمار است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت SHL Medical AG برخلاف شرکت‌هایی که مستقیماً در توسعه داروهای Antibody-Drug Conjugates فعالیت می‌کنند، تمرکز خود را بر طراحی و تولید دستگاه‌های تزریق خودکار (autoinjectors) و سیستم‌های تحویل داروهای بیولوژیک گذاشته است. با این حال، SHL Medical نقش مهم و غیرمستقیمی در زنجیره درمان ADC ایفا می‌کند، زیرا بسیاری از ADC ها و داروهای تزریقی مرتبط با سرطان یا بیماری‌های ایمنی نیاز به تحویل دقیق، ایمن و کاربرپسند دارند. فناوری‌های SHL برای فراهم‌سازی تزریق زیرجلدی پایدار و کنترل‌شده طراحی شده‌اند، که برای داروهایی با ویسکوزیته بالا مانند ADC ها بسیار حیاتی است. این شرکت با توسعه سیستم‌های wearable injectors و connected autoinjectors به بهبود تجربه بیمار، افزایش دقت تزریق، و کاهش وابستگی به تزریق‌های بیمارستانی کمک می‌کند. در زمینه همکاری با شرکت‌های دارویی فعال در حوزه ADC، SHL Medical پلتفرم‌هایی را ارائه می‌دهد که سازگار با فرمولاسیون‌های پیچیده و حساس داروهای نوین هستند. از جمله ADC ها که ممکن است نسبت به دما، فشار، یا زمان تزریق حساس باشند. این شرکت همچنین در حال توسعه فناوری‌های دیجیتال و ابزارهای هوشمند است که اطلاعات مربوط به دوز، زمان، و کارایی تزریق را ثبت کرده و با تیم درمانی به اشتراک می‌گذارند. بنابراین، هرچند SHL Medical به‌طور مستقیم ADC تولید نمی‌کند، اما با ارائه زیرساخت تزریق و تحویل مناسب، نقش کلیدی در قابل‌استفاده کردن بالینی ADC ها، به‌ویژه در محیط‌های خانگی یا سرپایی، ایفا می‌کند.

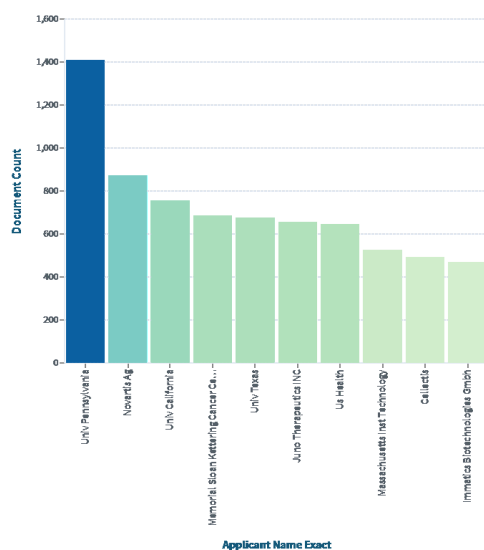
۳-۶-۴ نتایج مربوط به جست و جوی کلیدواژه "chimeric antigen receptor"



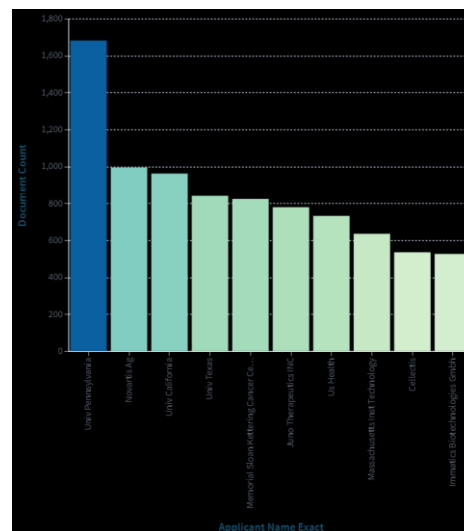
شکل ۳-۶۶: روند ثبت پتنت‌های مربوط CAR-T از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۳-۶۷) نمایش داده شده است.

(الف)

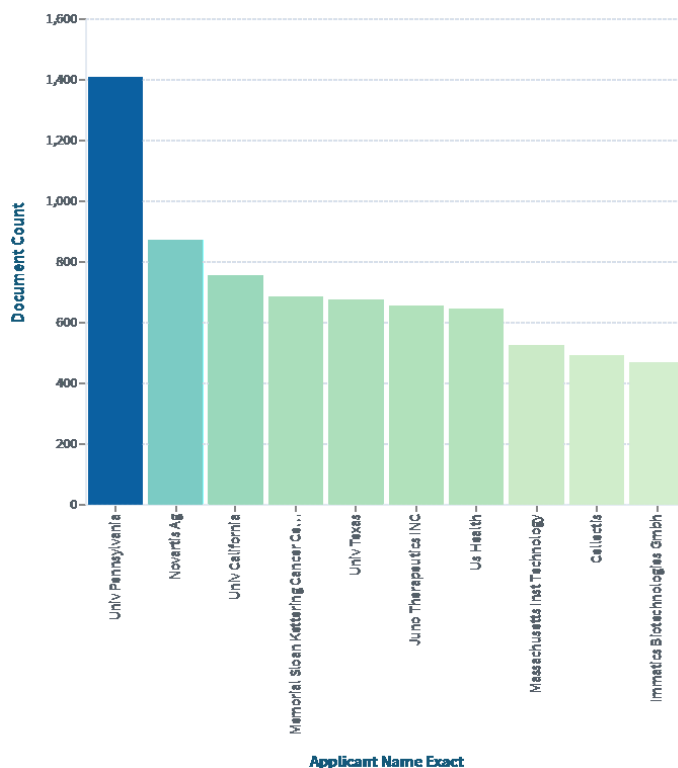


(ب)



شکل ۳-۶۷: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت‌های حوزه CAR-T در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۳-۶۸: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده مربوط به حوزه CAR-T در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۴-۳ شرکت 10x Genomics Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: 10x Genomics از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند RNA-Seq تک‌سلولی و مولتی‌اومیکس فضایی بهره می‌برد. این فناوری‌ها امکان تحلیل دقیق‌تر از بیان ژن‌ها و تعاملات سلولی در محیط‌های پیچیده مانند تومورها را فراهم می‌کنند.

حوزه‌های پیشرو: این شرکت در زمینه‌های ایمونولوژی، ایمونوآنکولوژی و توسعه واکسن‌ها پیشرو است. فناوری‌های Genomics به محققان امکان می‌دهد تا پاسخ‌های ایمنی را در سطح سلولی بررسی کرده و اهداف درمانی جدیدی را شناسایی کنند. تمرکز فعلی Genomics بر توسعه فناوری‌های مولتی‌اومیکس فضایی و تحلیل‌های تک‌سلولی است. این فناوری‌ها به محققان کمک می‌کنند تا درک بهتری از مکانیسم‌های مقاومت به درمان و پاسخ‌های ایمنی در برابر تومورها داشته باشند.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت 10x Genomics Inc. به‌طور مستقیم فناوری Chimeric Antigen Receptor (CAR) را توسعه نمی‌دهد، اما نقشی بسیار مهم و تخصصی در تحقیق، بهینه‌سازی، و ارزیابی عملکرد سلول‌های CAR-T ایفا می‌کند. این شرکت با پلتفرم‌های تحلیل تک‌سلولی (Single Cell Analysis) و مولتی‌اومیکس فضایی (Spatial Multiomics)، امکان بررسی دقیق رفتار سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده‌های CAR را فراهم می‌کند. به کمک فناوری‌هایی مانند Chromium Single Cell Immune Profiling، پژوهشگران می‌توانند توزیع فنوتیپی، کلونالیتی، و بیان ژنی سلول‌های CAR-T را در سطح تک‌سلولی بررسی کنند و درک دقیق‌تری از عملکرد آن‌ها در میکرو محیط توموری به‌دست آورند. همچنین با ارائه پلتفرم‌های فضایی مانند Visium Spatial Gene Expression به محققان این امکان را می‌دهد که جایگاه دقیق سلول‌های CAR-T را در بافت‌های توموری مشخص کرده و تعاملات آن‌ها با سلول‌های ایمنی دیگر یا سلول‌های سرکوب‌گر توموری را شناسایی کنند. این اطلاعات برای بهینه‌سازی طراحی CAR، پیش‌بینی عوارض جانبی، و شناسایی دلایل موفقیت یا شکست درمان بسیار حیاتی است.

۲-۴-۶-۳ شرکت Juno Therapeutics Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: Juno Therapeutics در توسعه درمان‌های CAR-T و TCR تخصص دارد. این شرکت از فناوری‌های مهندسی ژنتیک برای طراحی سلول‌های T مهندسی‌شده استفاده می‌کند که می‌توانند سلول‌های سرطانی را شناسایی و نابود کنند.

حوزه‌های پیشرو: Juno در درمان سرطان‌های خون مانند لنفوم سلول بزرگ B و لوسمی لنفوبلاستیک حاد پیشرو است. داروی Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) یکی از محصولات موفق این شرکت است که برای درمان لنفوم سلول بزرگ B تأیید شده است. تمرکز فعلی Juno بر توسعه درمان‌های CAR-T با ایمنی و اثربخشی بالاتر است. این شرکت همچنین به دنبال توسعه درمان‌های ترکیبی با ایمونوتراپی‌ها برای افزایش اثربخشی در بیماران مقاوم به درمان است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: شرکت Juno Therapeutics Inc. یکی از پیشگامان اصلی در توسعه فناوری Chimeric Antigen Receptor (CAR) است و به‌طور تخصصی روی ساخت و بهینه‌سازی سلول‌های CAR-T برای درمان سرطان‌های خونی تمرکز دارد. Juno با استفاده از مهندسی ژنتیک، سلول‌های T بیماران را به گیرنده‌های کایمیریک مجهز می‌کند که قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌های خاص سطح سلول‌های سرطانی—مانند

CD19 در لوسمی و لنفوم—هستند. این شرکت با توسعه نسل‌های مختلف CAR-T (از نسل اول تا نسل سوم)، ویژگی‌هایی نظیر قدرت فعال‌سازی، پایداری، و کاهش سمیت را بهبود بخشیده است. یکی از محصولات شاخص Juno، lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) است که برای درمان لنفوم سلول B تأیید شده و در چندین کشور مورد استفاده بالینی قرار دارد. علاوه بر طراحی گیرنده‌ها، Juno در بهبود فناوری‌های انتقال ژن به سلول‌های T (مانند استفاده از ویروس لنتی‌ویروس یا رتروویروس)، انتخاب بهترین زیرمجموعه‌های سلولی (مثلاً CD8+ TCM یا Tscm)، و کنترل سمیت‌های ایمنی مانند Cytokine Release Syndrome (CRS) نیز نوآوری داشته است. این شرکت همچنین روی نسل‌های پیشرفته CAR-T کار می‌کند که قابلیت‌های تنظیم‌شونده یا «خاموش/روشن» دارند و پاسخ ایمنی را دقیق‌تر و ایمن‌تر هدایت می‌کنند.

Kite Pharma Inc. ۳-۶-۴-۳

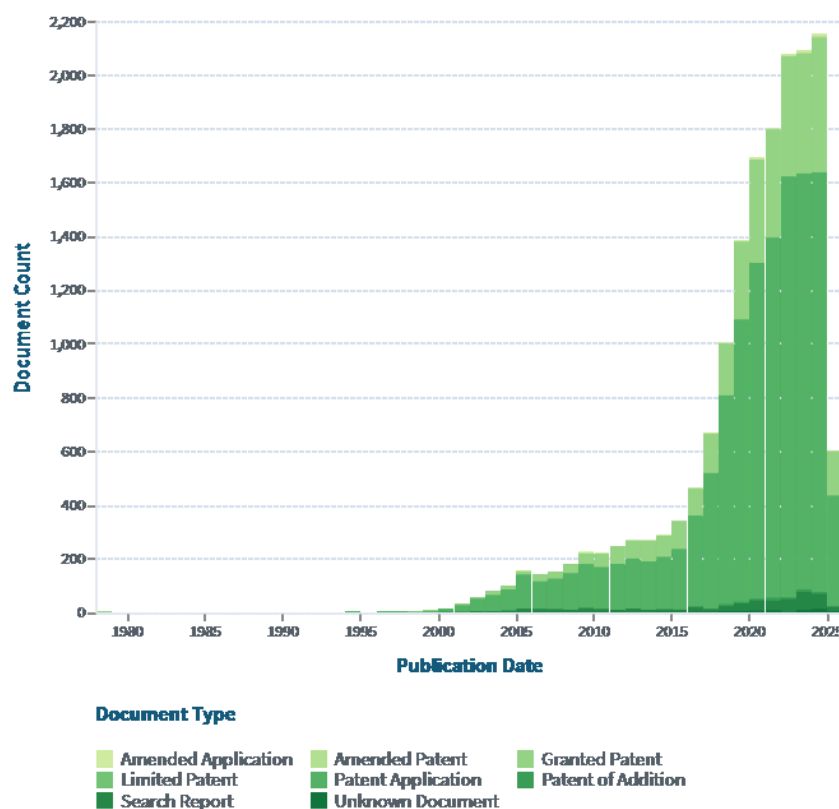
تکنولوژی‌های مورد استفاده: Kite Pharma در توسعه درمان‌های CAR-T تخصص دارد. این شرکت از فناوری‌های مهندسی ژنتیک برای طراحی سلول‌های T مهندسی‌شده استفاده می‌کند که می‌توانند آنتی‌ژن‌های خاصی مانند CD19 را در سلول‌های سرطانی شناسایی کنند.

حوزه‌های پیشرو: Kite در درمان سرطان‌های خون مانند لنفوم سلول B بزرگ پیشرو است. داروی Yescarta (axicabtagene ciloleucel) یکی از محصولات موفق این شرکت است که برای درمان لنفوم سلول B بزرگ تأیید شده است. تمرکز فعلی Kite بر توسعه درمان‌های CAR-T برای تومورهای جامد و همچنین بهبود فرآیندهای تولید و تحویل این درمان‌ها است. این شرکت همچنین به دنبال توسعه درمان‌های ترکیبی با ایمونوتراپی‌ها برای افزایش اثربخشی در بیماران مقاوم به درمان است.

فناوری‌های ایمونوتراپی: تمرکز اصلی Kite بر طراحی سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده‌های کایمیریک است که قادرند به‌طور خاص آنتی‌ژن‌هایی مانند CD19 و CD22 را روی سلول‌های سرطانی شناسایی و نابود کنند. محصول برجسته‌ی این شرکت، Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)، نخستین CAR-T تأییدشده برای درمان لنفوم‌های سلول B بزرگ و سایر سرطان‌های خونی در بسیاری از کشورهاست. Kite از فناوری‌های پیشرفته‌ی وکتورهای ویروسی، ساختار نسل دوم CARها با نواحی costimulatory مانند CD28 و ۴-۱BB، و بهینه‌سازی فرآیند انبساط سلولی در محیط کشت بهره می‌برد. در کنار نوآوری در طراحی گیرنده، Kite بر ارتقاء فرآیند تولید سریع، ایمن و قابل توسعه تمرکز دارد تا درمان‌های CAR-T را در دسترس‌تر کند. این شرکت همچنین روی گسترش محدوده درمان به تومورهای جامد کار می‌کند و با به‌کارگیری فناوری‌های جدید مانند شناسایی

هدف چندگانه (dual-targeting CARs)، CARهای تنظیم‌پذیر و ترکیب با checkpoint inhibitors در حال پیشبرد نسل بعدی درمان‌های ایمنی شخصی‌سازی شده است. Kite همچنین یکی از محدود شرکت‌هایی است که زیرساخت کامل تولید سلول درمانی در مقیاس تجاری را توسعه داده است.

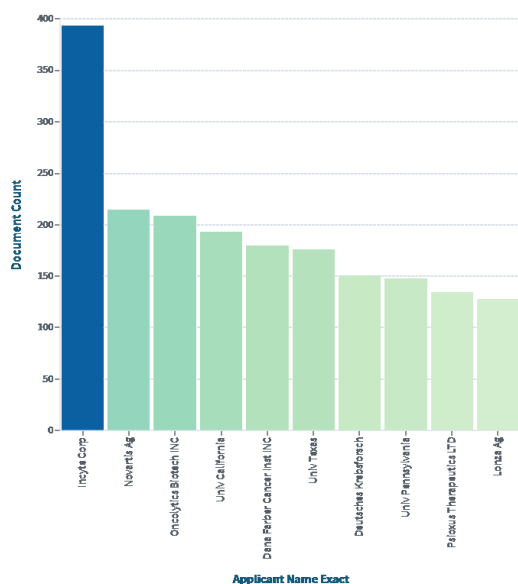
۳-۶-۵ نتایج مربوط به جست‌وجوی کلیدواژه ("Oncolytic virus*") OR ("Oncolytic Adenovirus*") OR (Virotherapy) Virotherap*")) OR ("Oncolytic virus*"))



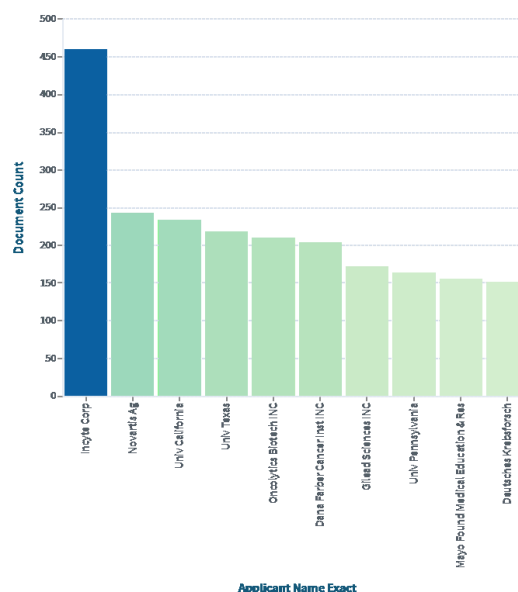
شکل ۳-۶۹: روند ثبت پتنت‌های مربوط Oncolytic از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۳-۷۰) نمایش داده شده است.

(الف)

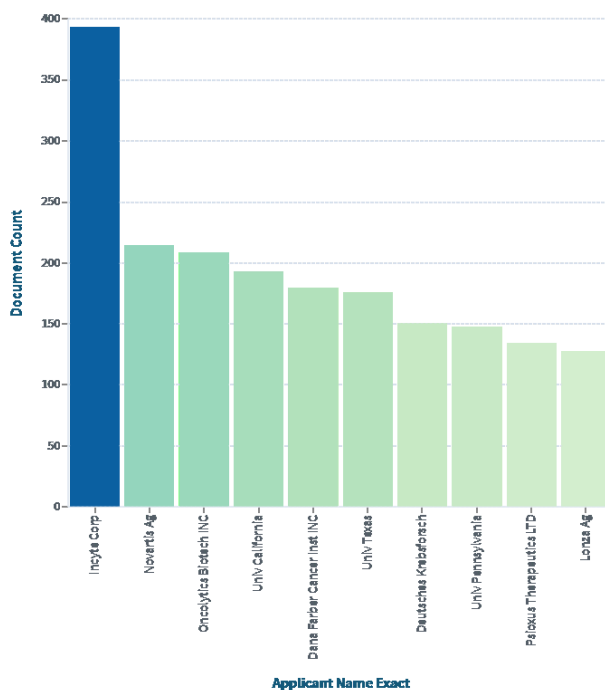


(ب)



شکل ۷۰-۳: ده شرکت برتر ثبت کننده ی پتنت های حوزه Oncolytic در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت های ثبت شده در بین دو بازه تاریخی بالا می پردازیم.



شکل ۷۱-۳: شرکت های دارای بیشترین پتنت های ثبت شده مربوط به حوزه Oncolytic در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا

۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۵-۶-۳ شرکت KaliVir Immunotherapeutics Inc.

تکنولوژی‌های مورد استفاده: KaliVir Immunotherapeutics از فناوری پیشرفته‌ای به نام Vaccinia Enhanced Template (VET™) بهره می‌برد. این پلتفرم بر پایه ویروس واکسینیا طراحی شده و شامل تغییرات ژنتیکی متعددی است که امکان تحویل سیستمیک و بیان هدفمند ترانسژن‌های درمانی در تومورها را فراهم می‌کند. VET™ با استفاده از ظرفیت بالای ترانسژن ویروس واکسینیا، درمان‌هایی را ارائه می‌دهد که با فوتیپ‌های ایمنی تومور مطابقت دارند و سیستم ایمنی بیماران را تحریک می‌کنند.

حوزه‌های پیشرو: KaliVir در توسعه ایمونوتراپی‌های ویروسی برای درمان سرطان‌های پیشرفته، به‌ویژه تومورهای جامد، پیشرو است. این شرکت با استفاده از پلتفرم VET™، ویروس‌های آنکولیتیک واکسینیا را طراحی می‌کند که با تغییرات ژنتیکی خاص، توانایی تحویل سیستمیک و بیان ترانسژن‌های درمانی در تومورها را دارند. تمرکز فعلی KaliVir بر توسعه و پیشبرد کاندیداهای درمانی مبتنی بر پلتفرم VET™ است. این شرکت در حال حاضر دو محصول در مرحله کارآزمایی بالینی فاز ۱ دارد: VET3-TGI و VET3-TGI.ASP1012. یک ایمونوتراپی آنکولیتیک است که برای درمان تومورهای جامد پیشرفته طراحی شده و در حال حاضر در کارآزمایی بالینی STEALTH-001 مورد بررسی قرار دارد.

فناوری‌های ایمونوتراپی: پلتفرم اختصاصی این شرکت با نام VET™ (Vaccinia Enhanced Template) مبتنی بر ویروس واکسینیا مهندسی شده است که قابلیت تحویل سیستمیک (تزریق وریدی) به تومورهای جامد را دارد. VET™ به‌گونه‌ای طراحی شده که بتواند ترانسژن‌های درمانی بزرگ و چندگانه (مانند IL-12، مهارکننده‌های TGF-β، یا فاکتورهای تحریک ایمنی دیگر) را در محیط تومور بیان کند. در نتیجه هم سلول‌های سرطانی را مستقیماً لیز کند و هم میکرو محیط تومور را به نفع پاسخ ایمنی بازبرنامه‌ریزی نماید. این فناوری توانایی غلبه بر محدودیت‌های ویروس‌های آنکولیتیک سنتی را دارد که معمولاً نفوذ سیستمیک و ظرفیت ترانسژن پایین‌تری دارند. KaliVir از VET™ برای توسعه چندین محصول درمانی استفاده کرده که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به VET3-TGI اشاره کرد، که در حال حاضر در فاز اول کارآزمایی بالینی برای درمان تومورهای جامد پیشرفته قرار دارد. این ویروس‌ها به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند که در ترکیب با immune checkpoint inhibitors استفاده شوند تا تومورهای «سرد» را به «گرم» تبدیل کرده و پاسخ ایمنی را تقویت کنند. طراحی باز و قابل مهندسی VET™ همچنین به KaliVir اجازه می‌دهد درمان‌هایی تولید کند که کاملاً با نیاز ایمونولوژیک هر نوع سرطان سازگار باشند. در مجموع، فناوری ویروس‌های آنکولیتیک این شرکت، ترکیبی از تحویل سیستمیک، تنظیم



میکرو محیط تومور، و تحریک پاسخ ایمنی قوی است که آن را در خط مقدم نسل جدید درمان‌های ایمنی ضد سرطان قرار می‌دهد.

۴ فصل چهارم: ژن درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

۴-۱ کلان روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی

۴-۱-۱ روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی

برای احصاء روندهای پژوهشی در حوزه ژن درمانی از پایگاه داده اسکوپوس استفاده شد. پس از چند جستجوی مقدماتی در هر حوزه، مجموعه کلمات کلیدی که نماینده آن حوزه بودند شناسایی شدند و سپس اطلاعات و آمار هر حوزه علمی در قالب یک خروجی اکسل از پایگاه داده دریافت شد. تمام رشته‌های جستجو شده در جدول پیش رو آمده است.

جدول ۲-۲: رشته جستجوهای استفاده شده برای علم سنجی حوزه ژن درمانی

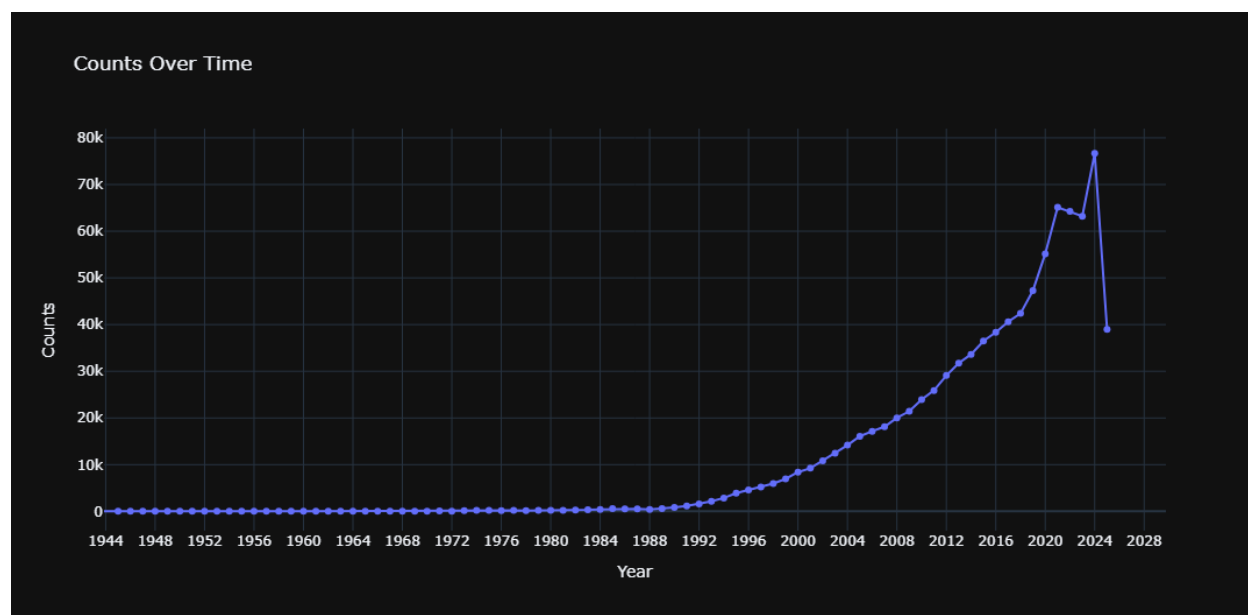
شماره	حوزه	رشته
۱	ژن درمانی	(TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*"))))
۲	سیستم‌های انتقال ژن	(TITLE-ABS-KEY ((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*")))) AND (TITLE-ABS-KEY (transf*) OR TITLE-ABS-KEY (delivery)))
۳	کل مقالات	PUBYEAR > 1
۴	کل مقالات علوم زیستی	(ALL(A*) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"BIOC") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"AGRI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"ENVI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"PHAR") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"IMMU") OR LIMIT-TO (SUBJAREA,"NEUR")))
۵	وکتورهای ویروسی استفاده شده در ژن درمانی	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND(("virus") OR "viral vector"))

شماره	حوزه	رشته
۶	adeno associated virus	(TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (AAV OR "adeno associated virus"))))
۷	adenovirus	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("adenovirus" OR "adenoviral vector"))
۸	herpes simplex virus	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("herpes simplex virus" OR "hsv") OR "herpes vir*"))
۹	Retrovirus	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("retrovirus" OR "retroviral vector"))
۱۰	vaccinia	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("vaccinia"))
۱۱	lentivirus	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (lentivirus OR "lentiviral"))
۱۲	نانوذرات لیپیدی و لیپوزوم ها	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"))
۱۳	الکتروپوریشن	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (electroporation OR electrotransfection))
۱۴	داروهای نوکلئیک اسیدی بجز mRNA	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("sirna" OR "mirna" OR "micro RNA" OR "microRNA" OR " antisense oligonucleotid*"))
۱۵	mRNA	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND ("mrna" OR "messenger RNA" OR "messengerRNA"))
۱۶	CRISPR	TITLE-ABS-KEY(((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (("CRISPR*") OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat"))
۱۷	سلول درمانی با سلول های مهندسی شده ژنتیکی	TITLE-ABS-KEY((((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND "therap*") OR ("nucleic acid drug*")) AND "cell therap*"))

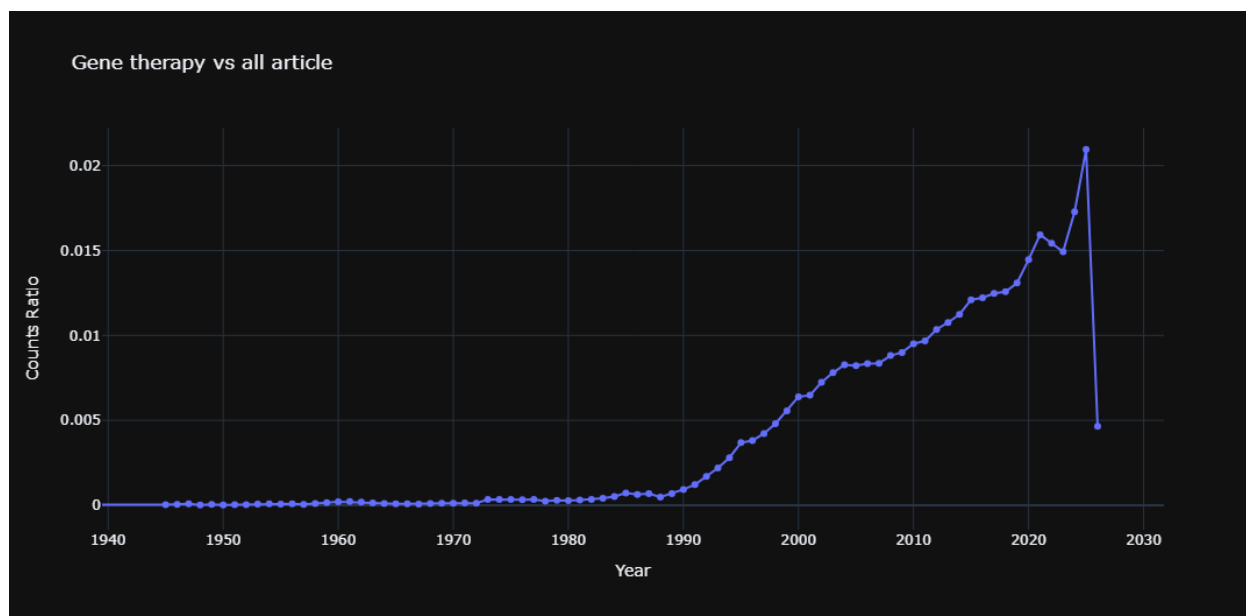
براساس نتایج به دست آمده از جست و جوی انجام شده در رشته شماره ۱، حوزه ژن درمانی در سال های اخیر با سرعتی قابل توجه در حال توسعه است. نمودار ارائه شده در شکل ۱-۴، روند انتشار مقالات علمی مرتبط با این

حوزه را در فاصله سال‌های ۱۹۴۴ تا ۲۰۲۴ نمایش می‌دهد. از سال ۱۹۹۲ به بعد، افزایش چشمگیری در تعداد مقالات منتشرشده در این زمینه مشاهده می‌شود که بیانگر رشد سریع و فزاینده تحقیقات در حوزه ژن‌درمانی است. این افزایش در سال ۲۰۱۷ سرعت بیشتری گرفت اما تحت تاثیر پاندمی کرونا بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳ قرار گرفت و سرعت رشد مقالات کاهش یافت. با فروکش کردن پاندمی کرونا این حوزه رشد خود را دوباره آغاز کرده‌است.

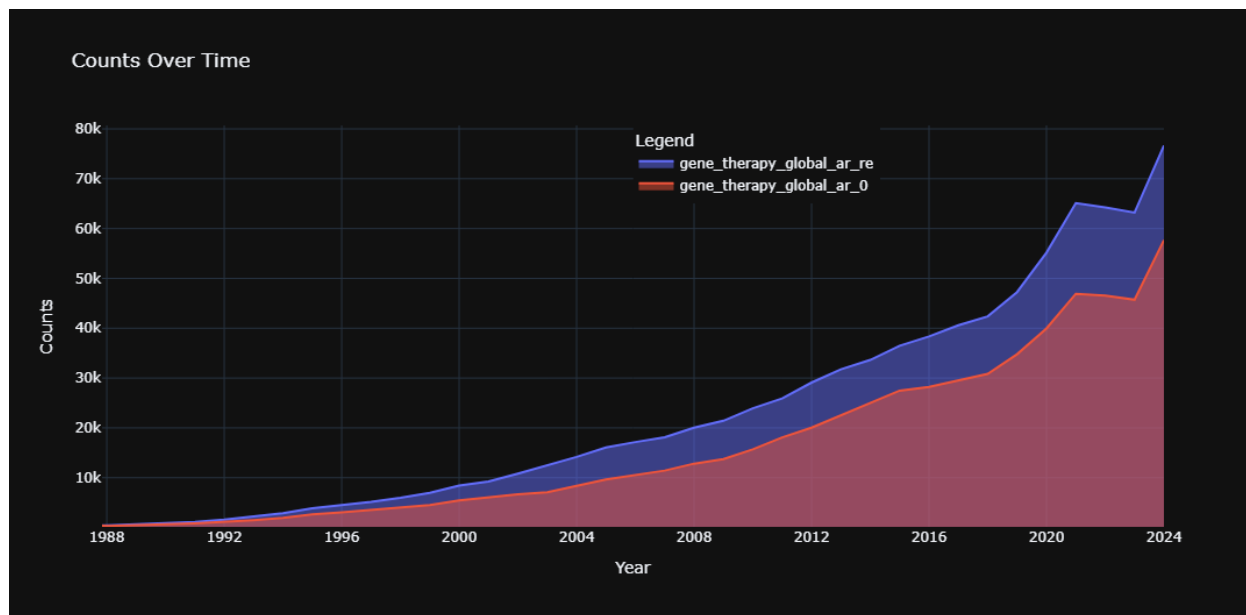
لازم به ذکر است به طور کلی، تعداد کل مقالات علمی منتشرشده در تمام حوزه‌ها، به‌ویژه علوم زیستی، نیز روندی صعودی داشته‌اند. به‌منظور سنجش دقیق‌تر میزان رشد ایمونوتراپی در قیاس با کل تولیدات علمی، نسبت تعداد مقالات مرتبط با این حوزه به مجموع مقالات منتشرشده در هر سال مورد محاسبه قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحلیل در شکل ۲-۴ ارائه شده و نشان‌دهنده افزایش سهم نسبی ژن‌درمانی در میان تولیدات علمی سالانه است.



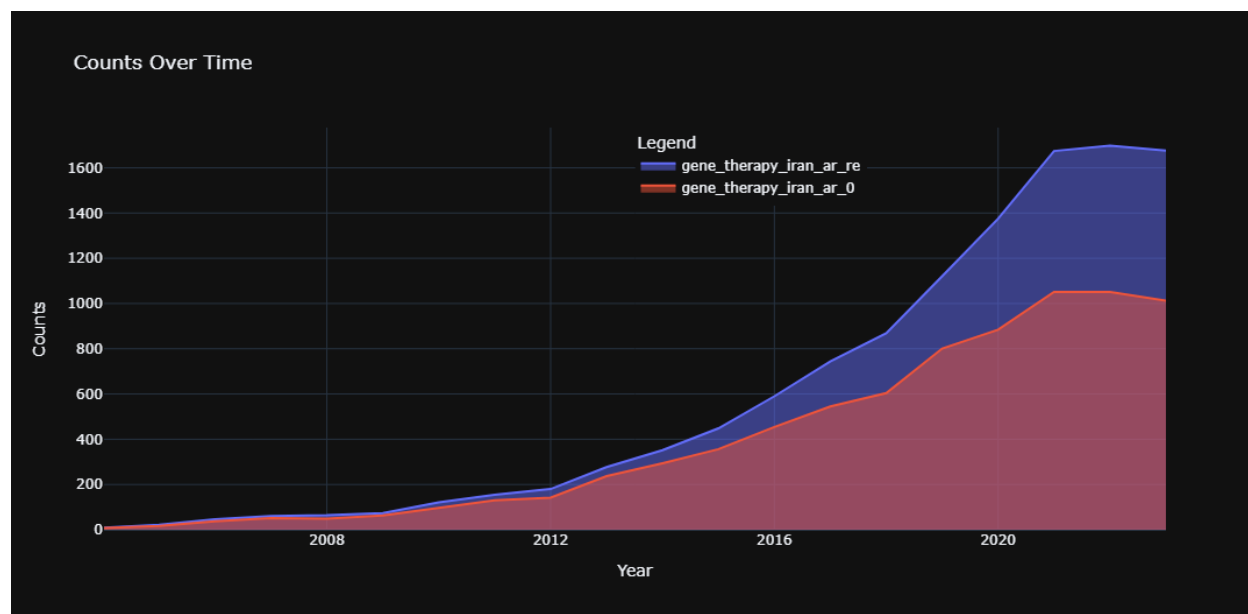
شکل ۱-۴: تعداد کل مقالات حوزه ژن‌درمانی در جهان



شکل ۲-۴: نسبت مقالات ژن‌تراپی در جهان به کل مقالات جهان

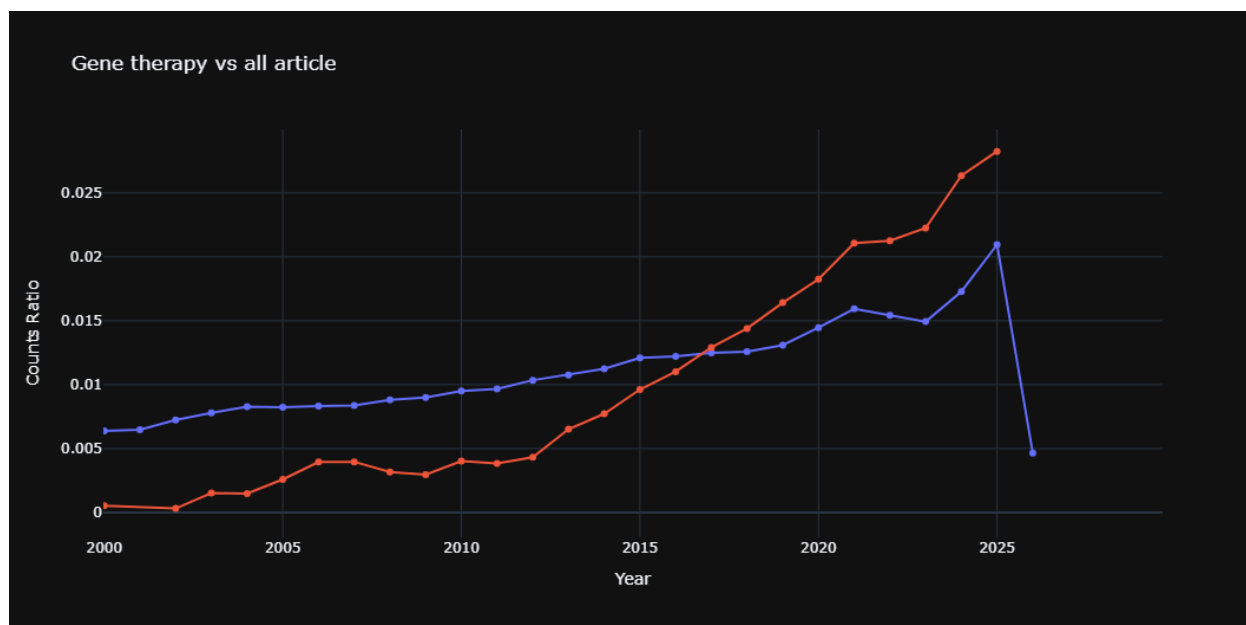


شکل ۳-۴: تعداد کل مقالات ژن‌درمانی و مقالات پژوهشی حوزه ژن‌درمانی در جهان

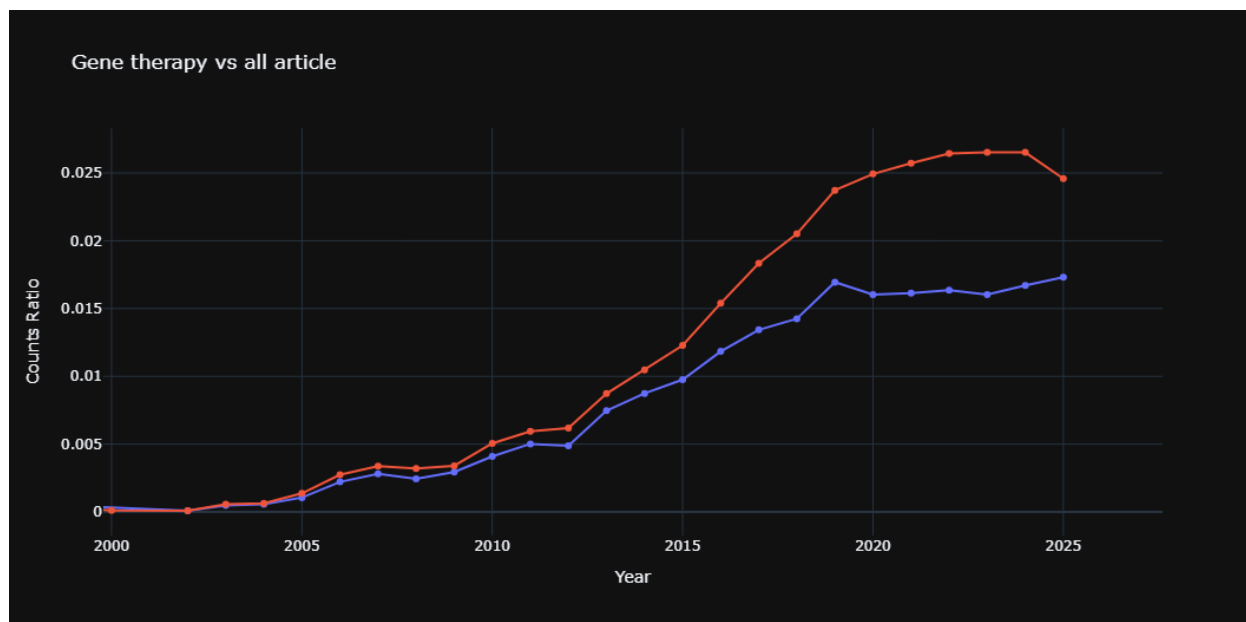


شکل ۴-۴: تعداد کل مقالات ژن درمانی ایران (آبی) و کل مقالات پژوهشی ژن درمانی ایران (نارنجی)

تا پایان خرداد ۱۴۰۴ سهم ایران از کل مقالات این حوزه ۱,۶۱ درصد است و رتبه ۱۶ ام در جهان را داراست. با محدود کردن اسناد علمی به مقالات پژوهشی رتبه ایران به ۱۷ ام دنیا نزول می کند و سهم ایران ۱,۵۳ درصد می شود. Error! Reference source not found. روند صعودی تعداد مقالات این حوزه در ایران را نمایش می دهد. این نمودار نشان دهنده رشد اسناد علمی ایران نسبت به جهان در حوزه ژن درمانی به ویژه از سال ۲۰۱۲ می باشد. شتاب رشد تولید اسناد علمی حوزه ژن درمانی ایران در سال ۲۰۱۷ از جهان پیشی گرفته است. حتی در سال ۲۰۲۱ که روند مقالات در جهان کاهش یافته است، در ایران روند رشد متوقف نشده است. سرعت رشد مقالات پژوهشی از سال ۲۰۱۹ تقریباً برابر با سرعت رشد جهانی شده است، در حالیکه قبل از آن انتشار مقالات پژوهشی ایران با سرعت بالاتری نسبت به جهان در حال صعود بوده است. این در حالی است که سرعت رشد کل مقالات ایران نسبت به جهان از سال ۲۰۱۹ همچنان صعودی است. هم چنین کشور در بازه سال ۲۰۱۸ تا ۲۰۱۹ بیشترین شتاب را در رشد تعداد مقالات پژوهشی و غیر پژوهشی نسبت به جهان داشته است. نتایج حاکی از آن است که سرعت رشد مقالات پژوهشی کشور از سال ۲۰۱۹ نسبت به جهان تقریباً ثابت شده است اما سرعت نسبی رشد مقالات پژوهشی و غیر پژوهشی در کشور همچنان از جهان بیشتر است.

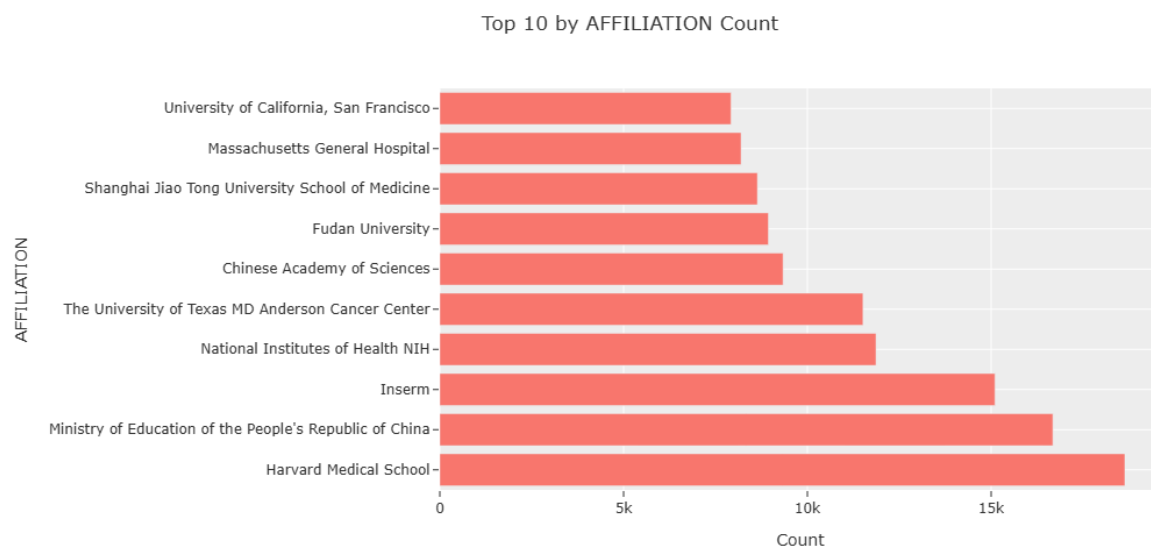


شکل ۴-۵: نسبت کل مقالات در حوزه ژن درمانی جهان به کل مقالات جهان (آبی) و نسبت کل مقالات در حوزه ژن درمانی ایران به کل مقالات ایران (نارنجی)

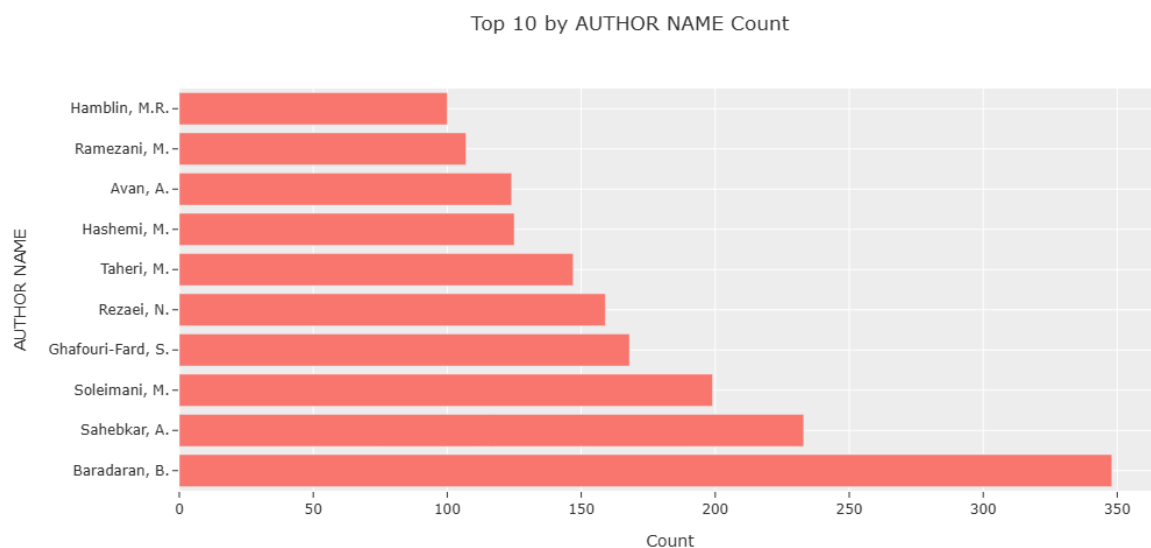


شکل ۴-۶: نسبت مقالات پژوهشی حوزه ژن درمانی در ایران به کل مقالات ژن درمانی در جهان (آبی) نسبت کل مقالات حوزه ژن درمانی در ایران به کل مقالات ژن درمانی در جهان (نارنجی)

۴-۱-۱-۱ نمودار افراد برتر ایران و مراکز برتر جهان



شکل ۴-۷: برترین مراکز تحقیقاتی در حوزه ژن درمانی در جهان



شکل ۴-۸: برترین پژوهشگران ایرانی حوزه ژن درمانی بر اساس مجموع مقالات پژوهشی و مروری منتشر شده

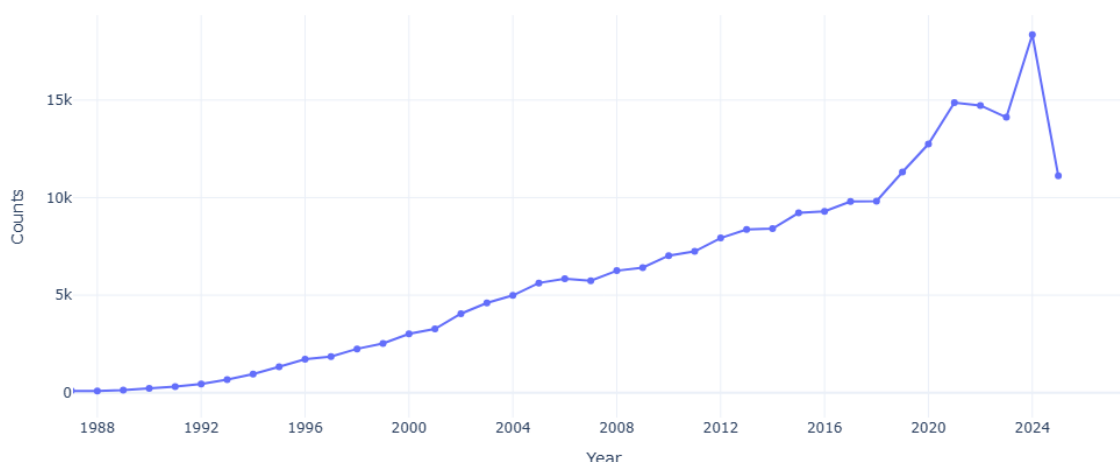
مؤسسات برتر کشور در این حوزه عبارتند از: دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی، تبریز و دانشگاه تربیت مدرس. دکتر بهزاد برادران از دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دکتر مسعود سلیمانی، دکتر حسین بهاروند از پیشگامان تحقیقات مربوط به ژن‌درمانی در ایران هستند.

۴-۱-۲ بررسی روندهای پژوهشی ژن‌درمانی به تفکیک هر حوزه در جهان و ایران

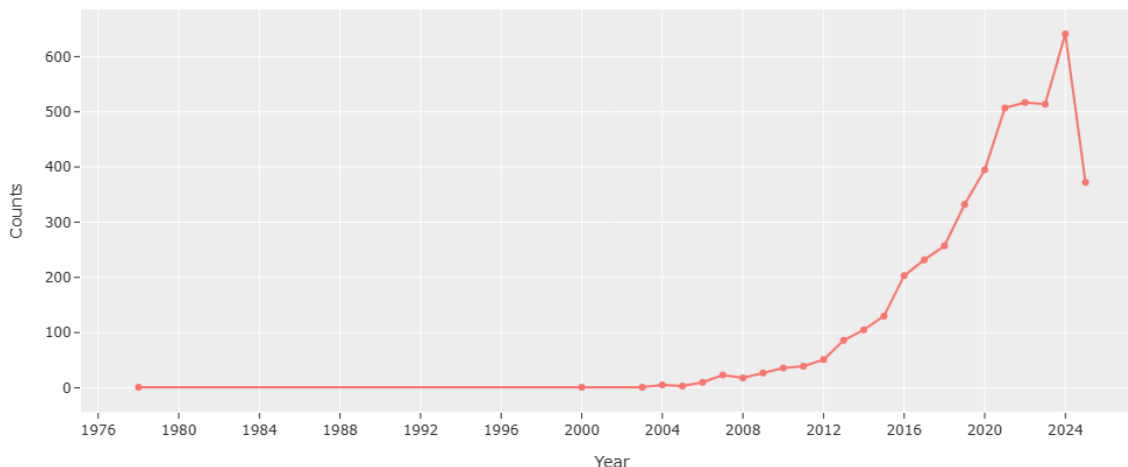
در ادامه کلیدواژه‌های اختصاصی هر زیرحوزه انتخاب شدند و روند رشد اسناد علمی هر کدام با استفاده از پایگاه داده اسکوپوس بررسی شد. ابتدا کل سیستم‌های انتقال ژن به طور مجزا بررسی شد. سپس وکتورهای ویروسی به طور کلی و نیز هر ویروس به طور مجزا، روش الکتروپوریشن، روش استفاده از نانوذرات لیپیدی و لیپوزوم‌ها، داروهای نوکلئیک اسیدی شامل siRNA، miRNA و آنتی سنس الیگو نوکلئوتید (ASO)، فناوری استفاده از mRNA، اصلاح ژنوم با استفاده از CRISPR و نیز سلول‌درمانی با سلول‌های مهندسی شده به تفکیک سال بررسی شدند. در ادامه تعداد مقالات هر کدام از حوزه‌های ذکر شده در جهان و وضعیت آن حوزه در ایران آورده می‌شود.

۴-۱-۳ سیستم‌های انتقال ژن

از حدود ۲۳۰ هزار مقاله منتشر شده در این زمینه ۴۵۰۰ مورد مربوط به ایران بوده‌است. همان طور که در شکل ۴-۹ روند رشد انتشار مقالات در این حوزه تا سال ۲۰۲۱ ادامه داشته است، از این سال به بعد شاهد روند کاهشی جزئی هستیم که بیشتر به علت پاندمی کرونا می‌باشد، و در ادامه در سال ۲۰۲۳ به روند رشد خود باز می‌گردد. در ایران روند رشد سرعت بیشتری نسبت به دنیا را نشان می‌دهد (شکل ۴-۱۰).

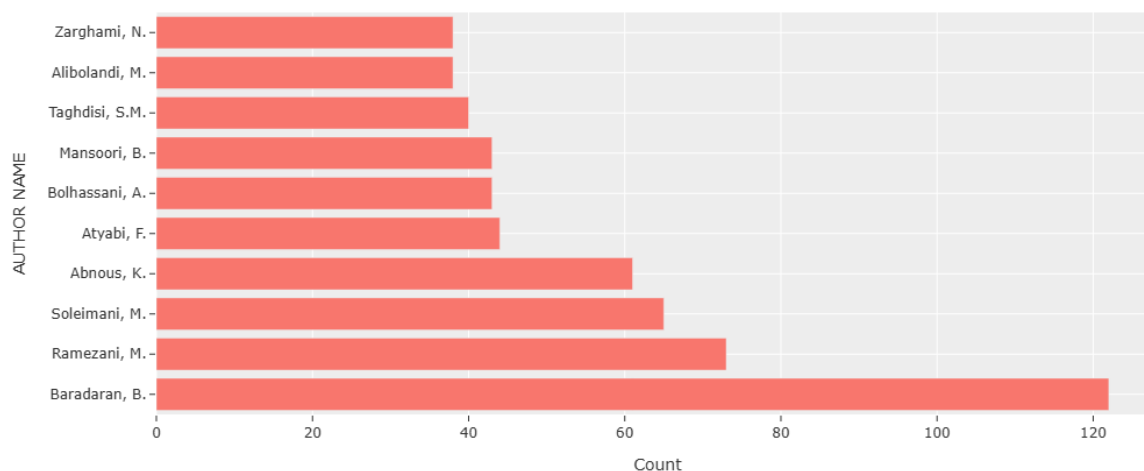


شکل ۴-۹: روند تعداد کل مقالات سیستم‌های انتقال ژن در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۴-۱۰: روند تعداد کل مقالات سیستم‌های انتقال ژن در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

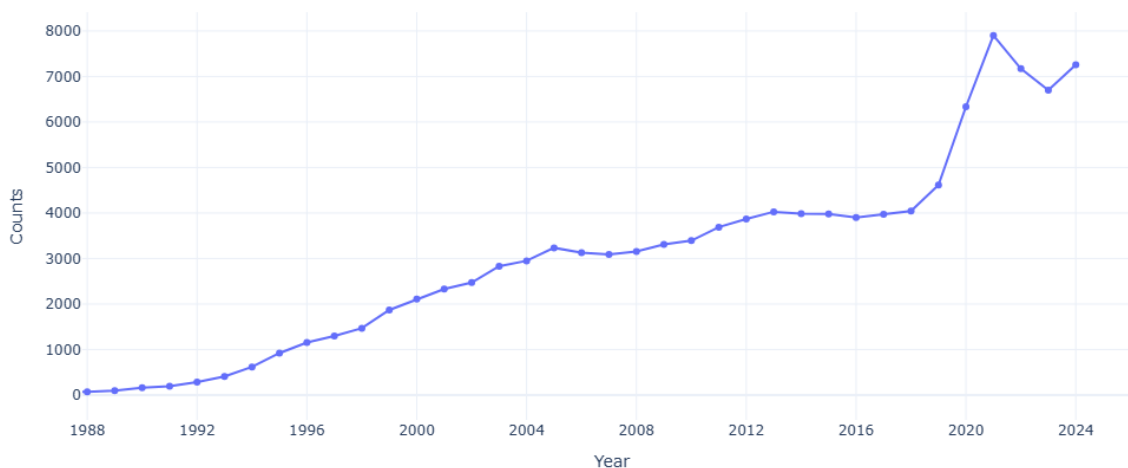
دانشگاه علوم پزشکی تهران و تبریز در ایران بیشترین پژوهش مربوط به سیستم‌های انتقال ژن را انجام داده‌اند. دکتر برادران در این زمینه ۱۲۲ مقاله پژوهشی نوشته است، که بیشترین تعداد در بین اساتید ایرانی می‌باشد.



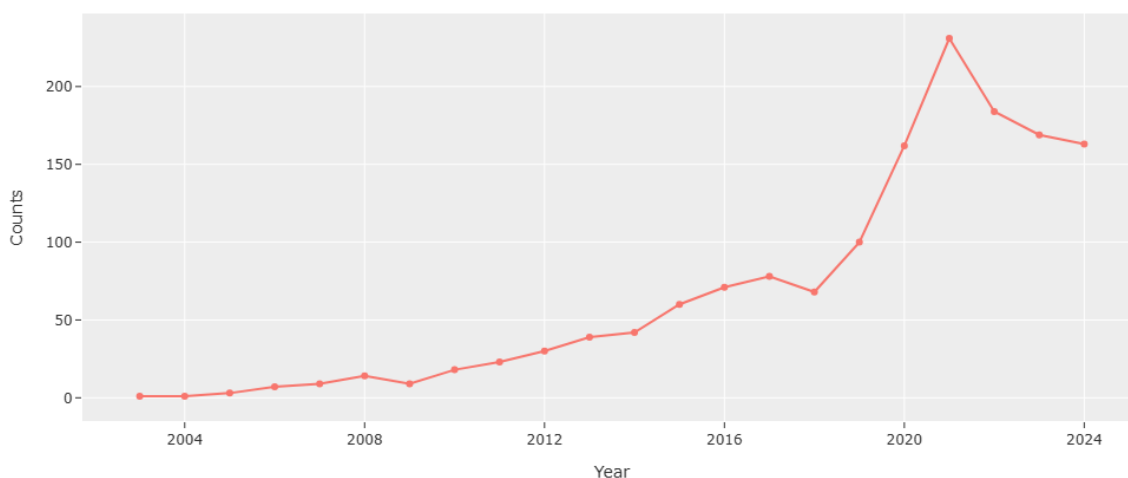
شکل ۴-۱۱: اساتید فعال ایرانی حوزه سیستم‌های انتقال ژن بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۳-۱ ناقل ویروسی

مطابق با شکل ۴-۱۲ تعداد مقالات منتشر شده با موضوع ناقل‌های ویروسی در حوزه ژن‌درمانی سیر صعودی را طی کرده است. این افزایش تعداد در سال ۲۰۱۹ رشد چشمگیری را تجربه کرده است، در حالی که در سال ۲۰۲۱ دچار کاهش روند شده است. در میان ویروس‌هایی که به عنوان ناقل مورد استفاده قرار گرفته‌اند روند رشد مقالات در ویروس‌های مرتبط با آدنو، لنتی‌ویروس و HSVs مشاهده می‌شوند، در حالی که در آدنوویروس و رتروویروس این روند تقریباً از سال ۲۰۰۴ کاهش یافته‌اند.

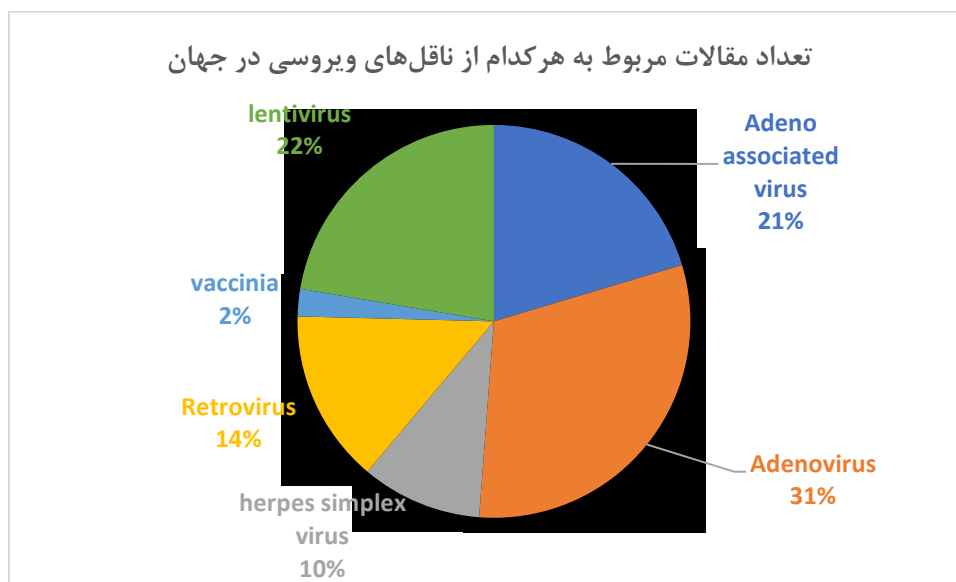


شکل ۴-۱۲: روند تعداد کل مقالات ناقل ویروسی در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

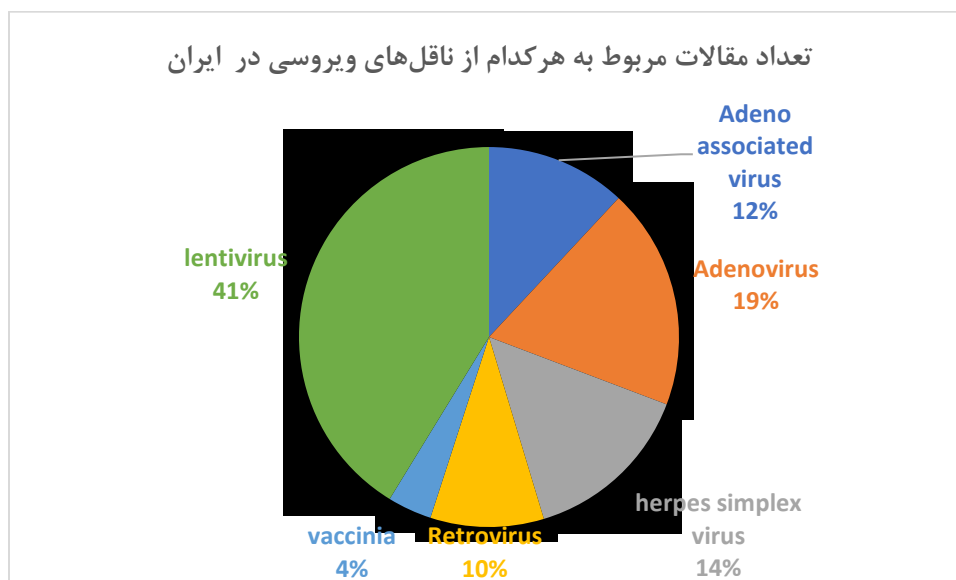


شکل ۴-۱۳: روند تعداد کل مقالات ناقل ویروسی در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

درصد استفاده هر کدام از ناقل‌های ویروسی در شکل ۴-۱۴ قابل مشاهده است. آدنوویروس پرتکرارترین ناقل ویروسی در مطالعات حوزه ژن‌درمانی است. سپس لنتی‌ویروس و ویروس مرتبط با آدنو قرار دارند. در ایران بیشترین ویروس ناقل مورد مطالعه با ۲۵۲ مقاله اعم از پژوهشی و مروری، لنتی‌ویروس می‌باشد. نشان دهنده درصد مطالعات مربوط به هر کدام از ناقل‌های ویروسی در ایران است.



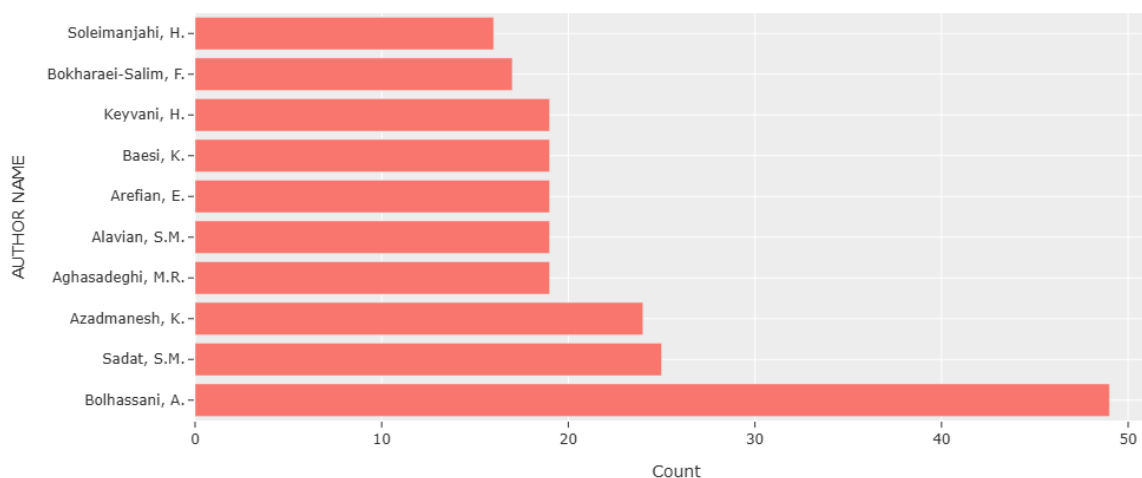
شکل ۴-۱۴: انواع ناقل‌های ویروسی و درصد استفاده از آنها در مطالعات جهان



شکل ۴-۱۵: انواع ناقل‌های ویروسی و درصد استفاده از آنها در مطالعات ایران

در ایران دکتر برادران با اختلاف بالا بیشترین مقالات پژوهشی را در حوزه ناقل‌های ویروسی به نگارش درآورده‌اند. دکتر سادات و آزادمش به ترتیب در رتبه دوم و سوم نگارش مقالات پژوهشی در این حوزه هستند. مراکز تحقیقاتی پیشرو در این زمینه در کشور دانشگاه علوم پزشکی تهران، انستیتو پاستور و دانشگاه تربیت مدرس می‌باشد.

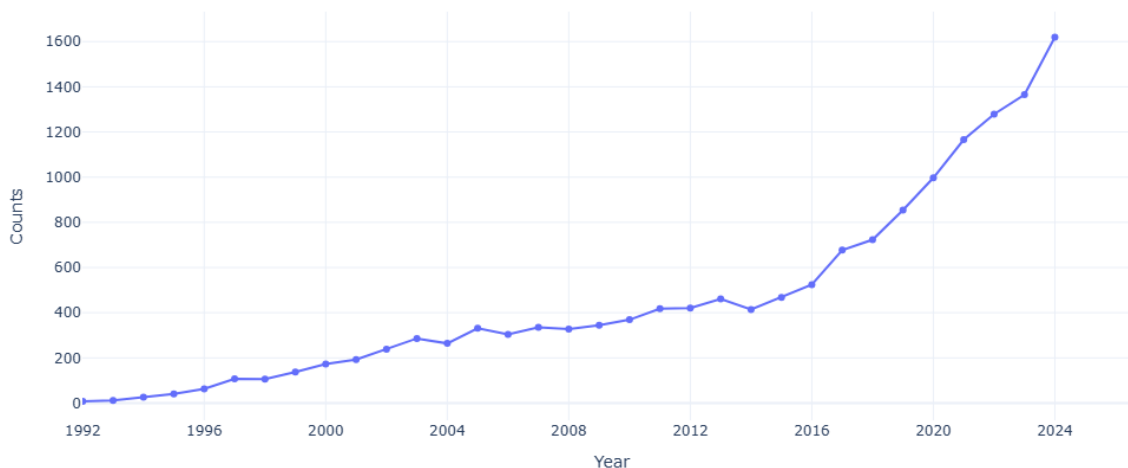
Top 10 by AUTHOR NAME Count



شکل ۱۶-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه ناقل ویروسی اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

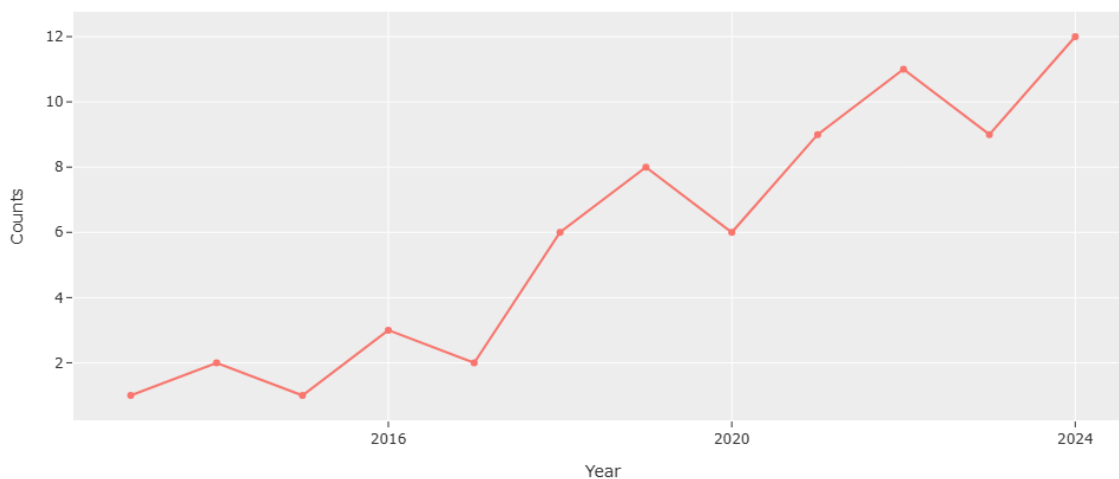
۲-۳-۱-۴ ویروس‌های مرتبط با آدنو (AAV)

با توجه به روند رشد مطالعات این ناقل به نظر می‌رسد در میان ناقل‌های ویروسی آینده روشن‌تری در انتظار آن است. بر اساس شکل ۱۷-۴ روند شد این ویروس که در سال ۲۰۱۸ رشد خوبی را شروع کرده است، در سال ۲۰۲۴ میلادی شدیدتر شده است.

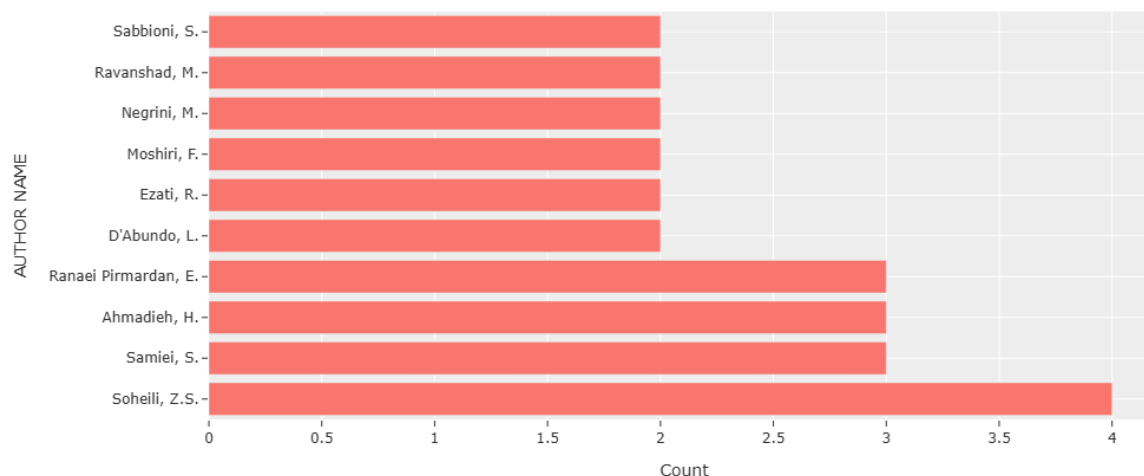


شکل ۱۷-۴: روند تعداد کل مقالات AAV در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

در ایران روند رشد ویروس‌های مرتبط با آدنو به صورت کلی رو به رشد ارزیابی می‌شود. خانم دکتر سهیلی از پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک بیشتر مقاله پژوهشی مربوط به این ناقل ویروسی را به نگارش درآورده‌اند. دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و علوم پزشکی شهید بهشتی از مراکز فعال این حوزه هستند.



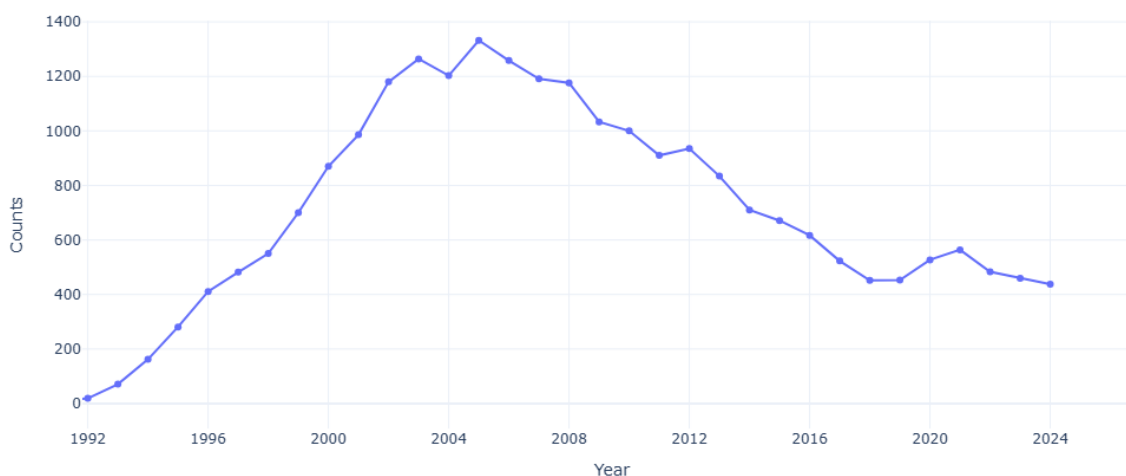
شکل ۱۸-۴: روند تعداد کل مقالات AAV در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



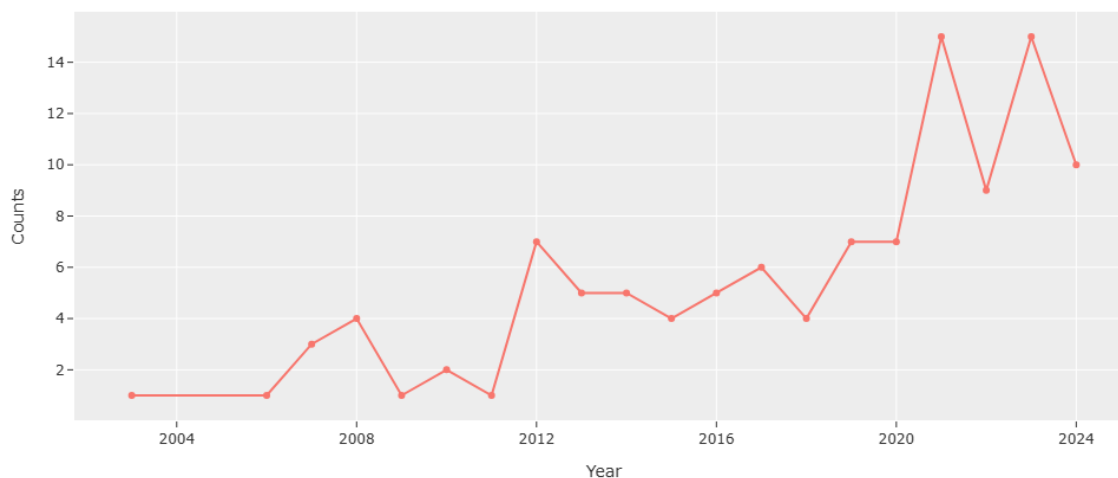
شکل ۱۹-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه AAV بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۳-۳-۱-۴ آدنووایروس

بیشترین ناقل ویروسی مورد استفاده در مطالعات ژن درمانی آدنووایروس است. در سال‌های اخیر روند مطالعات این ناقل ویروسی رو به کاهش گذاشته است. روند مقالات مربوط به این ناقل ویروسی در ایران به دلیل تعداد کم قابل تفسیر نیست و نمی‌توان از آن نتیجه‌گیری خاصی کرد.



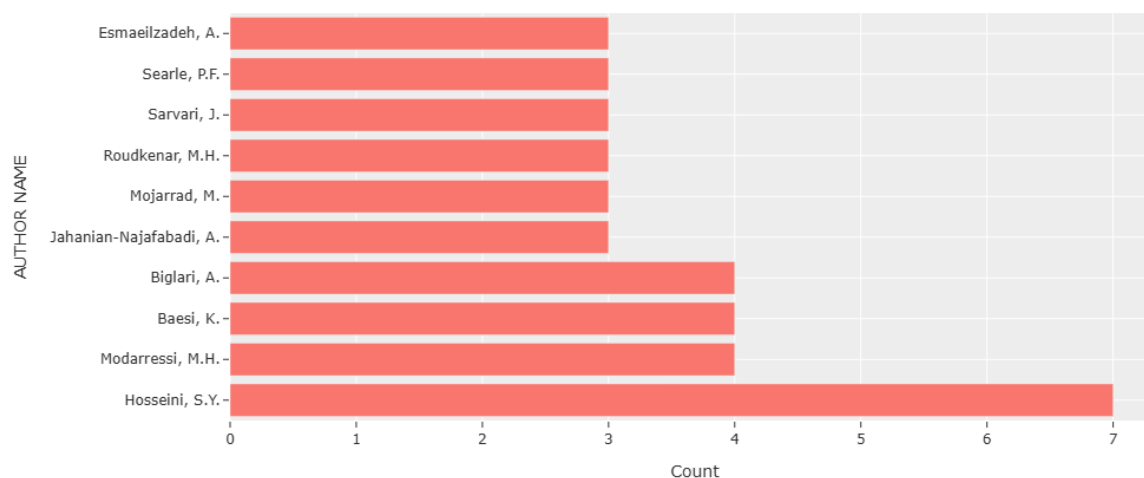
شکل ۲۰-۴: روند تعداد کل مقالات آدنووایروس در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۲۱-۴: روند تعداد کل مقالات آدنووایروس در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دکتر حسینی از دانشگاه علوم پزشکی زنجان بیشتر مقاله پژوهشی در رابطه با آدنووایروس در حوزه زن درمانی را نوشته است.

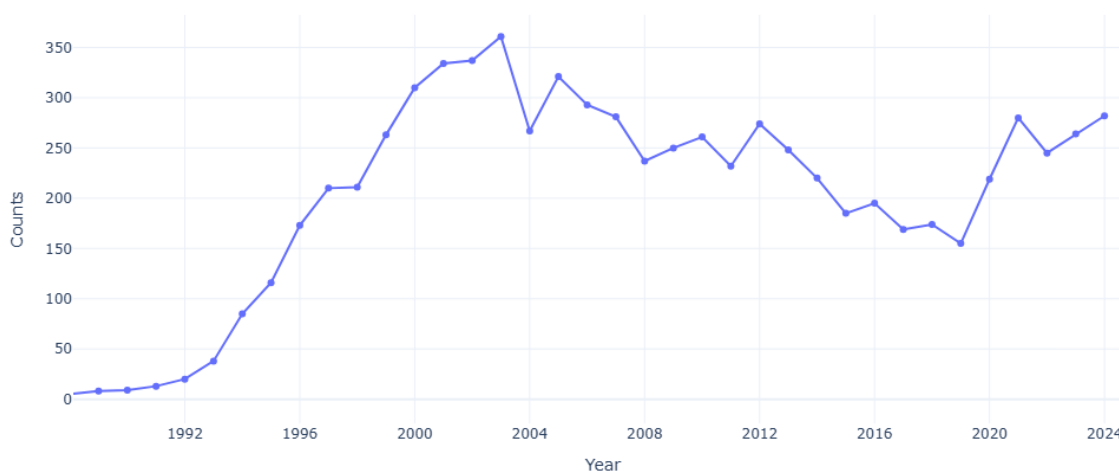
Top 10 by AUTHOR NAME Count



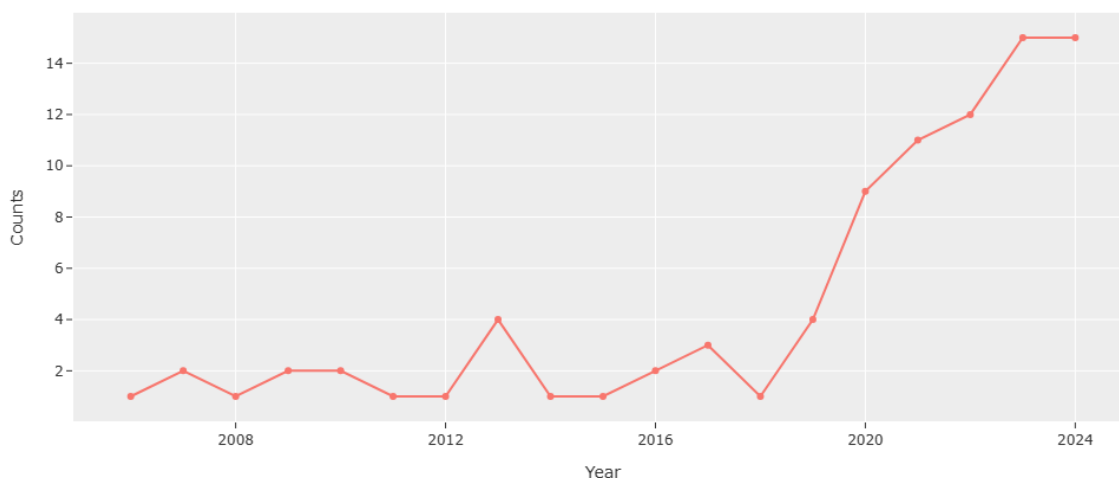
شکل ۲۲-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه آدنووایروس بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۳-۴ ویروس هرپس سیمپلکس

تاکنون در جهان چیزی در حدود ۸ هزار مقاله در حوزه ژن درمانی از ویروس هرپس سیمپلکس در تحقیقات خود استفاده کرده‌اند. در دنیا تا سال ۲۰۱۹ روند پژوهش‌های مربوط به این ناقل ویروسی، روندی کاهشی بوده اما از سال ۲۰۲۰ شاهد رشد استفاده این ناقل در مطالعات ژن درمانی هستیم. در بررسی روند این ناقل در ایران نیز پررنگ شدن نقش این ناقل ویروسی از ۲۰۱۹ تا سال‌های اخیر هستیم.



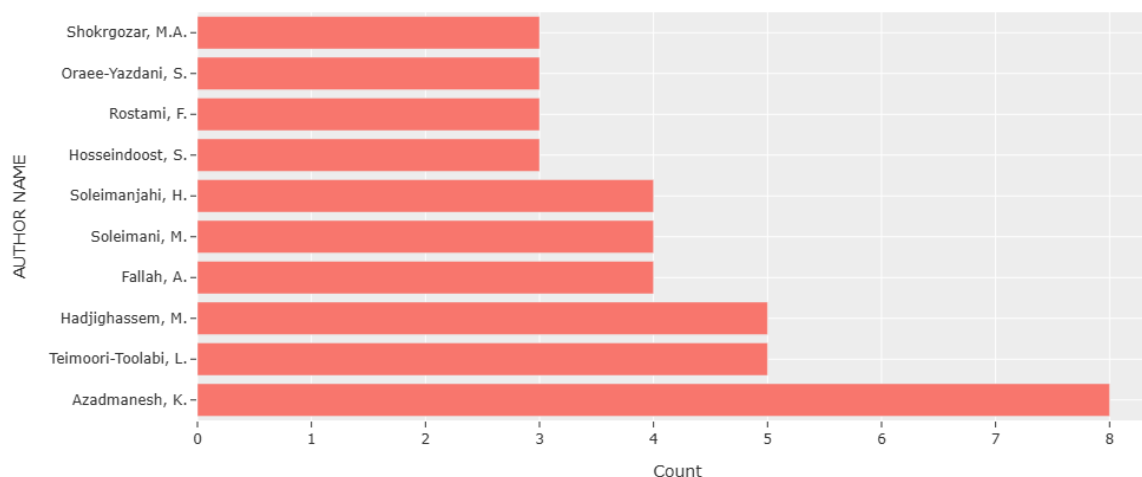
شکل ۴-۲۳: روند تعداد کل مقالات ویروس هرپس سیمپلکس در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۴-۲۴: روند تعداد کل مقالات ویروس هرپس سیمپلکس در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دکتر کیهان آزادمنش از انستیتو پاستور بیشترین مقاله پژوهشی در رابطه با ویروس هرپس سیمپلکس را دارا می‌باشد. انستیتو پاستور و دانشگاه‌های تربیت مدرس و علوم پزشکی تهران به ترتیب جایگاه اول تا سوم مقالات این ناقل ویروسی را به خود اختصاص داده‌اند.

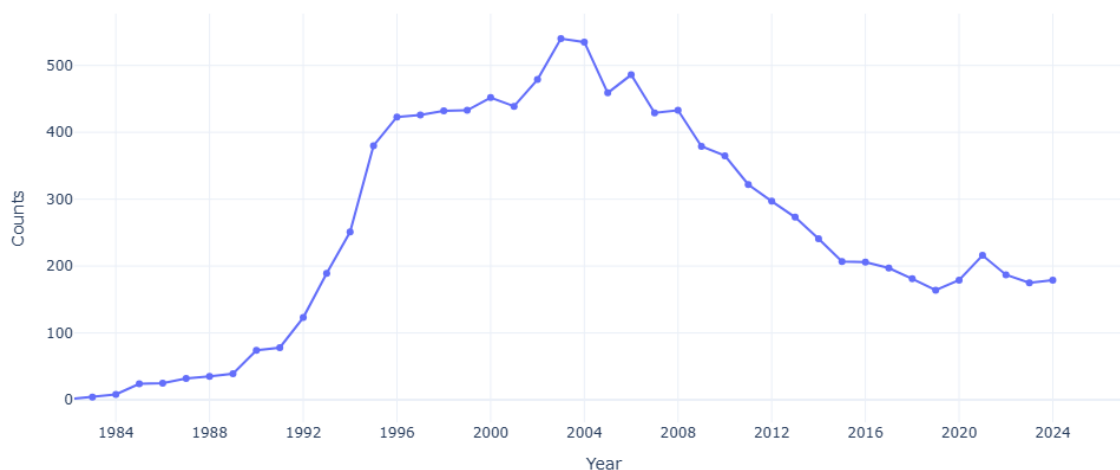
Top 10 by AUTHOR NAME Count



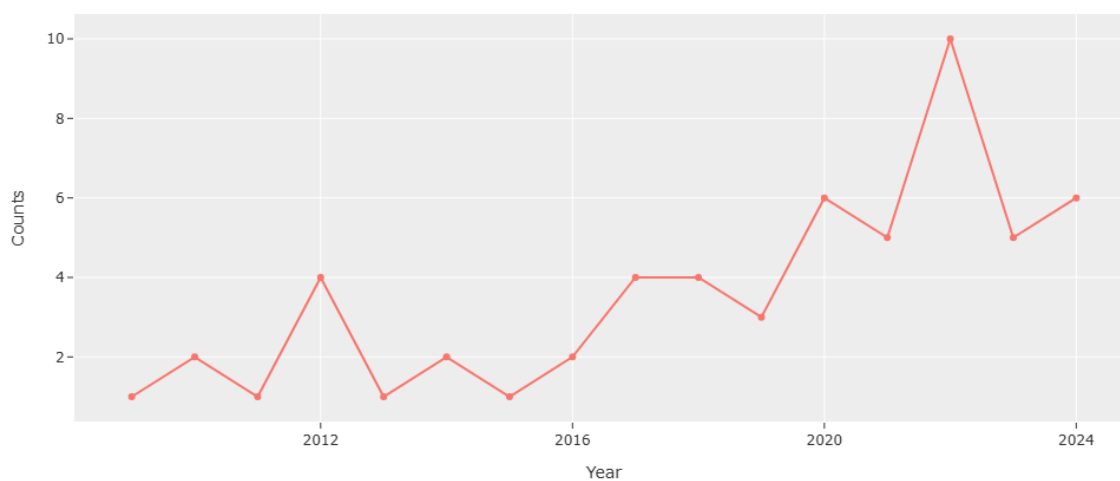
شکل ۲۵-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه ویروس هرپس سیمپلکس بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۵-۳-۱-۴ رتروویروس

با توجه به شکل ۲۶-۴ استفاده از رتروویروس به عنوان ناقل ویروسی در مطالعات ژن درمانی در سال‌های اخیر کاهش داشته است. در بازه سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ رشد کوچکی قابل مشاهده می‌باشد ولی دوباره روند کاهشی در مقالات این ناقل ویروسی مشاهده شده است. در ایران مجموعاً ۵۹ مقاله از حوزه ژن درمانی از این ناقل ویروسی استفاده کرده‌اند. با توجه به تعداد نسبتاً پایین مقالات رتروویروس نمی‌توان نتیجه‌گیری دقیقی از نمودار شکل ۲۷-۴ بدست آورد.

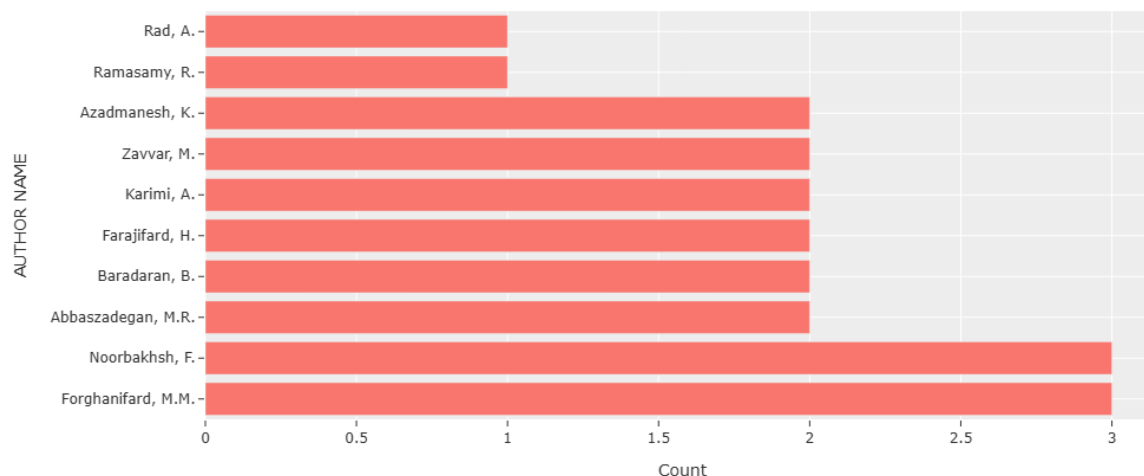


شکل ۲۶-۴: روند تعداد کل مقالات رتروویروس در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۲۷-۴: روند تعداد کل مقالات رتروویروس در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

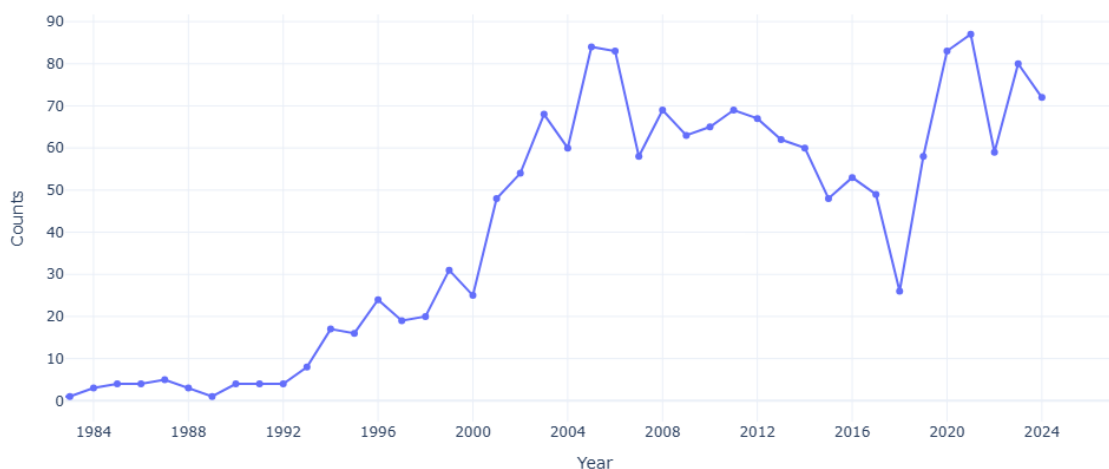
دکتر فروغی و نوربخش هر کدام با سه مقاله پژوهشی، از پشگامان این استفاده از این ناقل در تحقیقات ژن درمانی هستند. دانشگاه علوم پزشکی تهران با ۱۶ مقاله در بین مراکز تحقیقاتی کشور در رتبه اول قرار دارد.



شکل ۴-۲۸: اساتید فعال ایرانی حوزه رتروویروس بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۳-۶ ویروس واکسینا

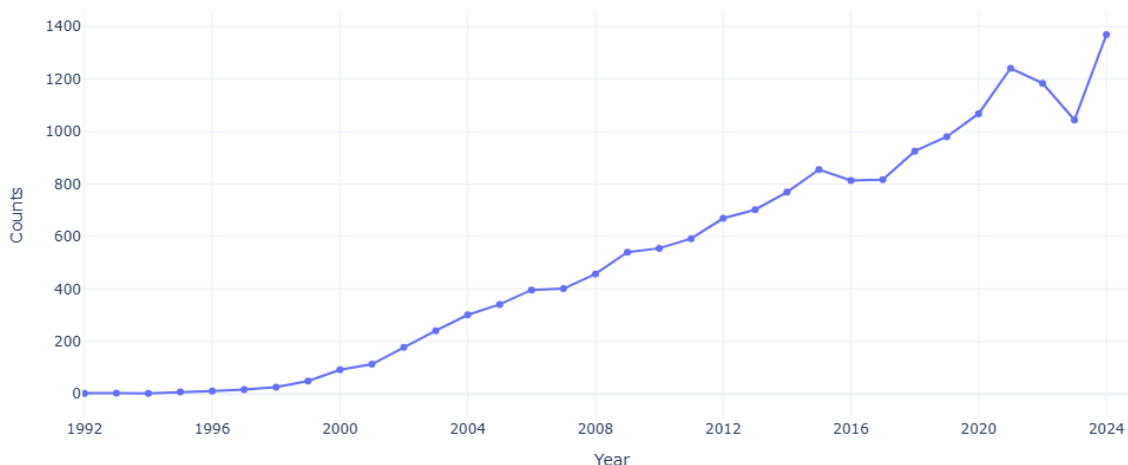
مجموع مقالات چاپ شده در دنیا در رابطه با ویروس واکسینا در حوزه زن درمانی ۱۷۵۰ عدد می باشد. روند کلی مقالات این ناقل، در شکل ۴-۲۹ به تصویر درآمده است. با توجه به نمودار در سال ۲۰۱۸ افزایش قابل توجه در روند نگارش مقالات این ناقل مشاهده می شود. در ایران مجموعاً ۲۳ مقاله به بررسی ویروس واکسینا به عنوان ناقل ویروسی پرداخته اند که از این تعداد ۵ مورد از آنها پژوهشی می باشد.



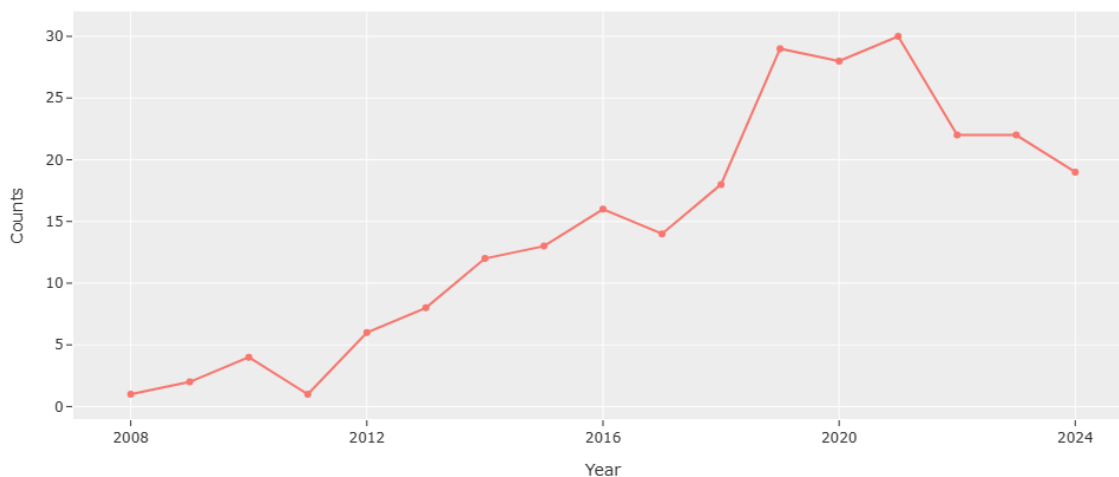
شکل ۴-۲۹: روند تعداد کل مقالات ویروس واکسینا در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۷-۳-۱-۴ لنتی ویروس

لنتی ویروس در میان ناقل‌های مورد استفاده در مطالعات ژن درمانی سهم بیشتری نسبت به سایر ناقلین دارد (شکل ۴-۱۴). در ایران نیز لنتی ویروس پرکاربردترین ناقل می باشد. درصد استفاده از ناقلین حوزه ژن درمانی در مطالعات ایران در شکل ۴-۱۵ قابل مشاهده است. در دنیا تاکنون ۱۷۴۸۳ مقاله در رابطه با لنتی ویروس منتشر شده است. به طور کلی روند انتشار مقالات در این زمینه رو به افزایش می باشد. در ایران ۲۵۴ مقاله منتشر شده است. از سال ۲۰۲۱ روند افزایش استفاده از این ناقل در ایران متوقف و روند کاهشی آن آغاز شده است (شکل ۴-۳۱).

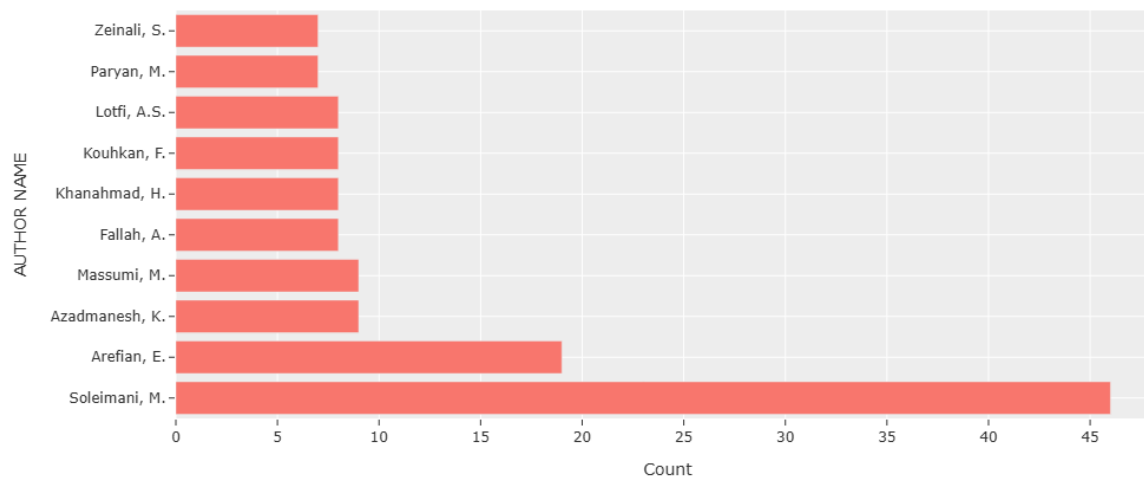


شکل ۴-۳۰: روند تعداد کل مقالات لنتی ویروس در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۴-۳۱: روند تعداد کل مقالات لنتی ویروس در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

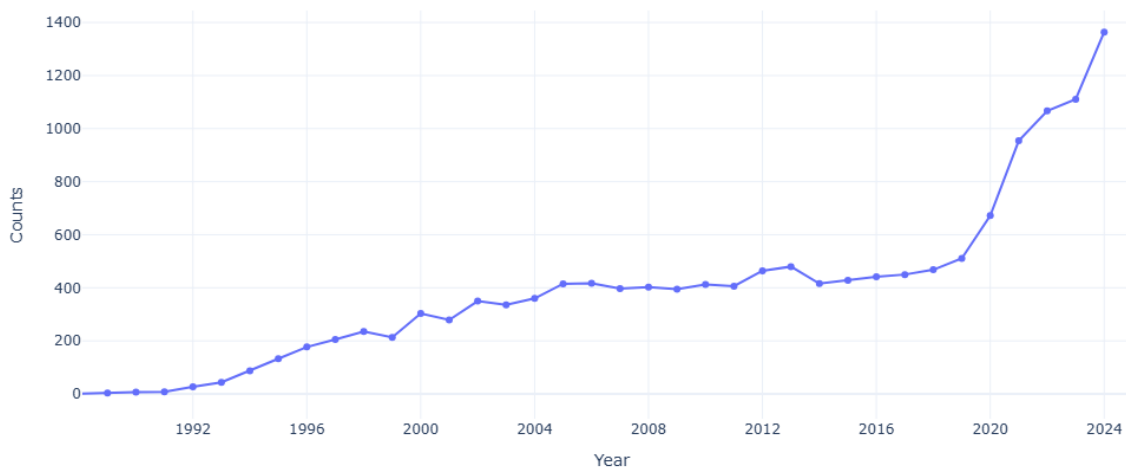
دانشگاه تربیت مدرس و علوم پزشکی تهران بیشترین انتشارات مربوط به ناقل لنتی ویروس را در کشور دارند.



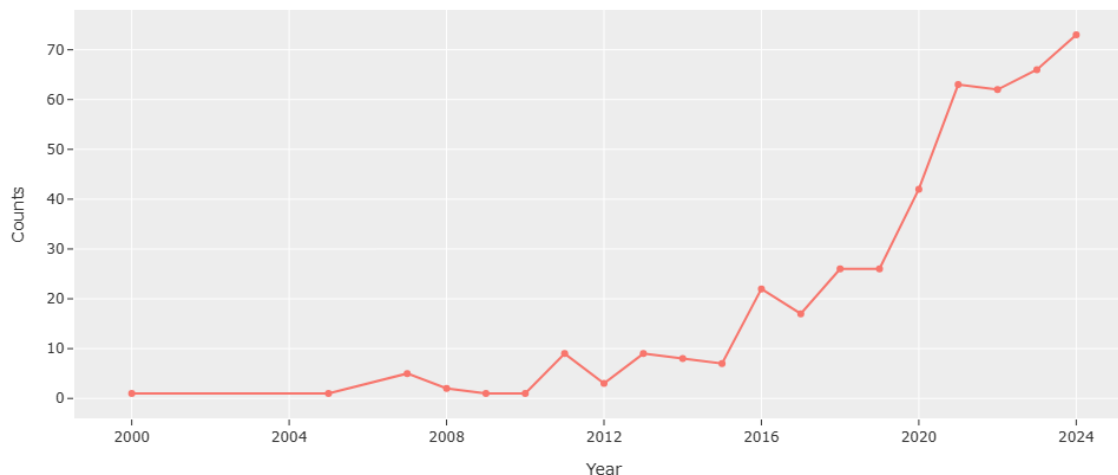
شکل ۴-۳۲: اساتید فعال ایرانی حوزه لنتی ویروس بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۴ نانوذرات لیپیدی / (LNP) لیپوزوم

تاکنون در جهان چیزی در حدود ۱۵ هزار مقاله در حوزه ژن درمانی از نانوذرات لیپیدی در تحقیقات خود استفاده کرده‌اند. روند رشد مقالات این زمینه در سال ۲۰۱۹ رشد زیادی را تجربه کرده است و در سال ۲۰۲۴ نیز دوباره رشدی با همان شدت در شکل ۴-۳۳ قابل مشاهده است. در بررسی روند این ناقل در ایران نیز پررنگ شدن نقش این ناقل ویروسی از ۲۰۱۹ تا سال‌های اخیر هستیم.



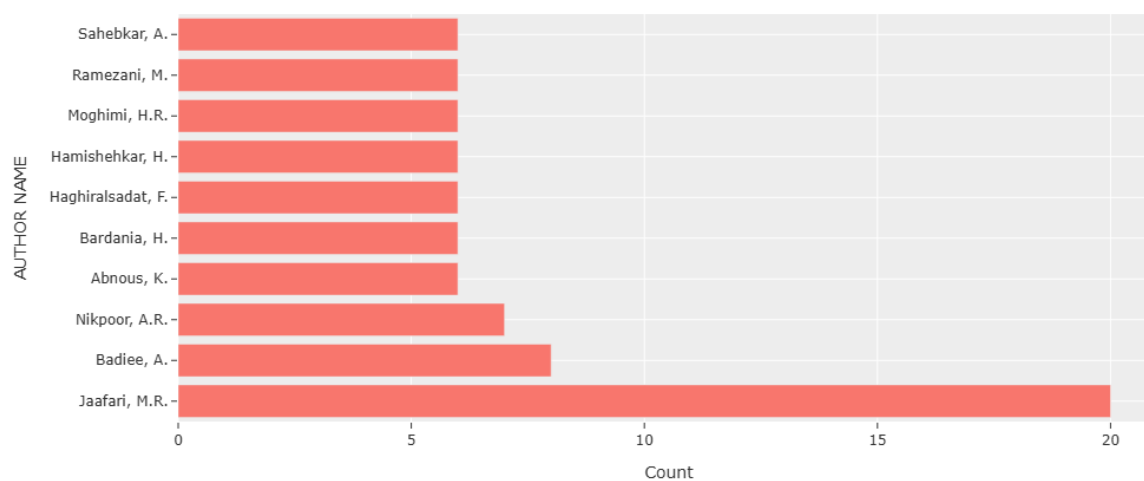
شکل ۴-۳۳: روند تعداد کل مقالات نانوذرات لیپیدی در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۳۴-۴: روند تعداد کل مقالات نانوذرات لیپیدی در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دکتر جعفری با ۲۰ مقاله پژوهشی در حوزه نانوذرات لیپیدی در جایگاه اول در کشور قرار دارد. دانشگاه‌های علوم پزشکی مشهد و دانشگاه تربیت مدرس به ترتیب با ۳۰ و ۲۰ مقاله، در این حوزه پیش‌تاز هستند.

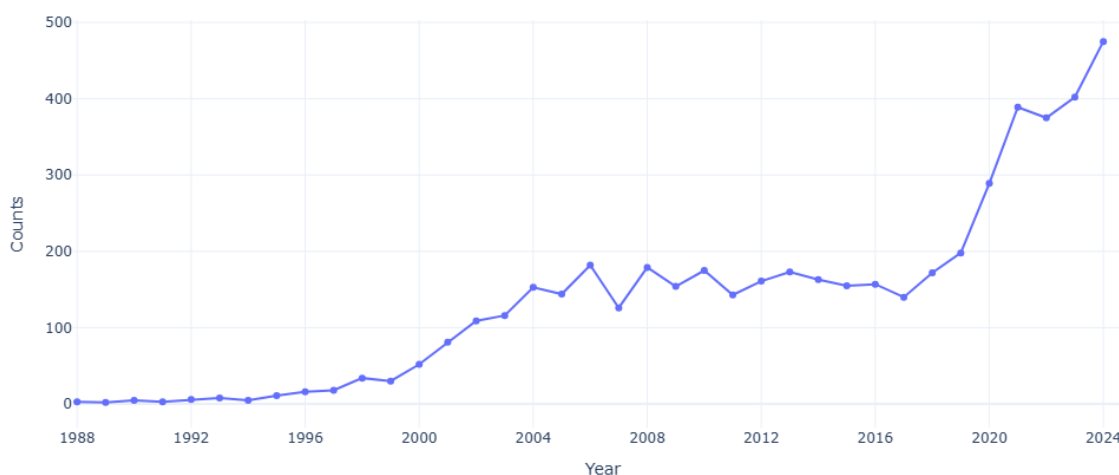
Top 10 by AUTHOR NAME Count



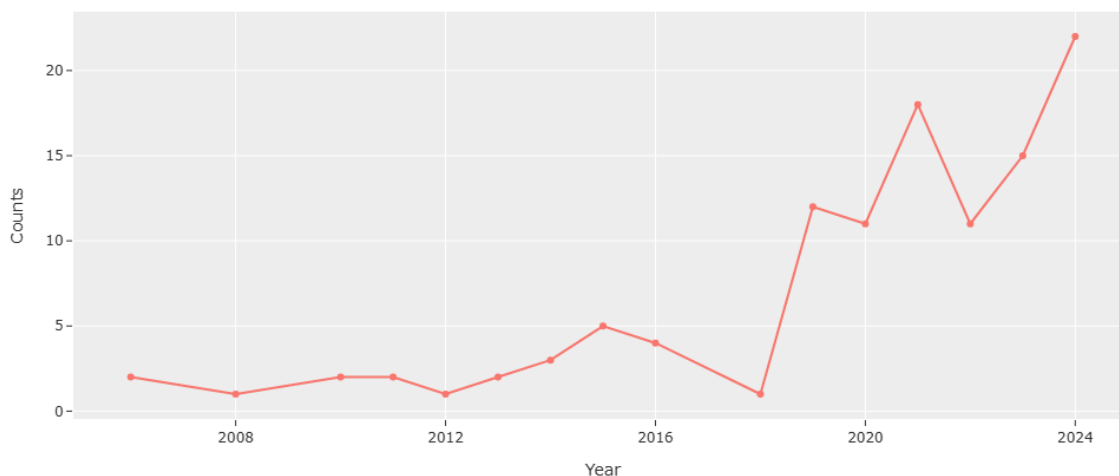
شکل ۳۵-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه نانوذرات لیپیدی بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۵ الکتروپوریشن

با توجه به شکل ۳۶-۴ تا قبل از سال ۲۰۱۷ میزان انتشار مقالات با در حوزه الکتروپوریشن در ژن درمانی روندی ثابت را طی کرده است، اما از سال ۲۰۱۷ به عد این روند با سرعت نسبتا بالایی رشد داشته است. تاکنون مجموعا حدود ۵۰۰۰ مقاله در جهان منتشر شده است. در ایران ۱۱۹ عدد مقاله در این زمینه منتشر شده است.

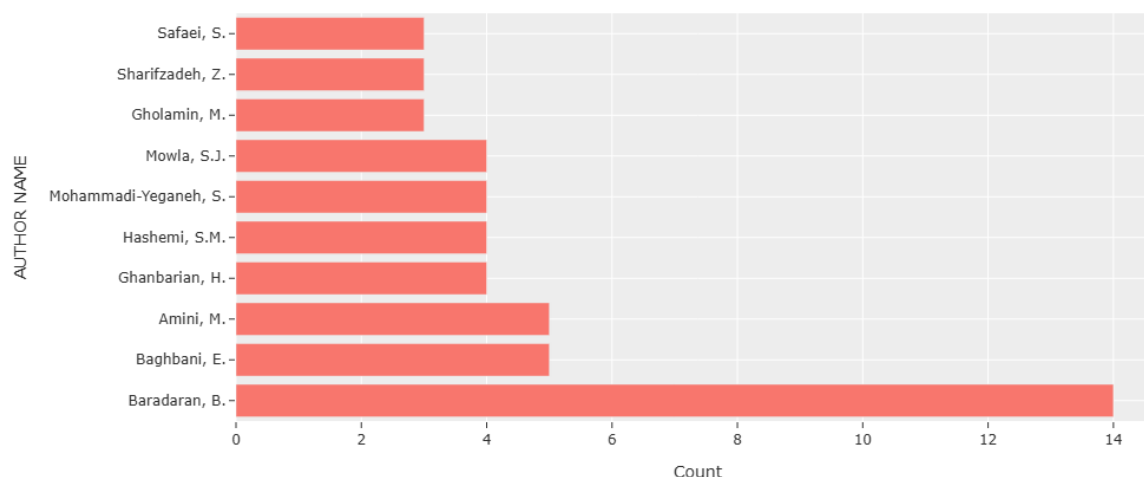


شکل ۳۶-۴: روند تعداد کل مقالات الکتروپوریشن در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۳۷-۴: روند تعداد کل مقالات الکتروپوریشن در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

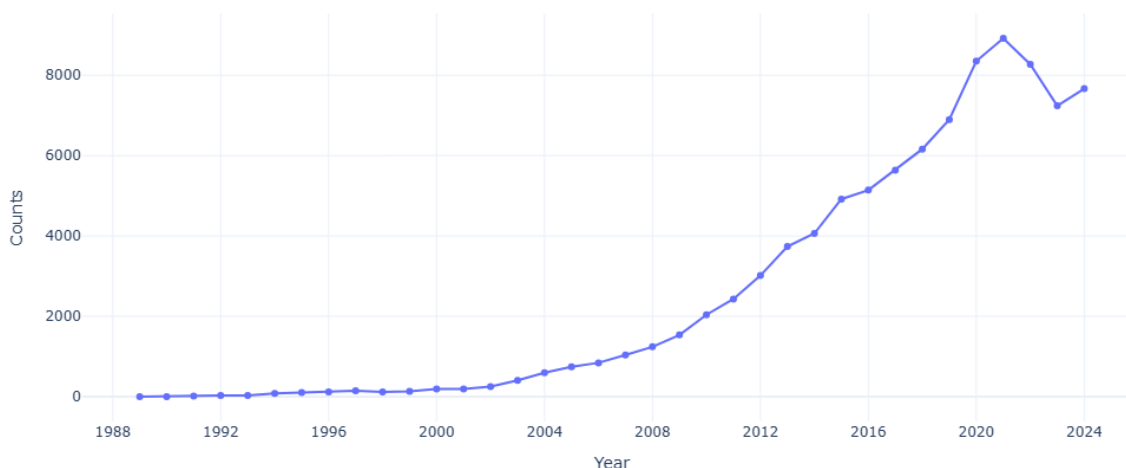
دانشگاه تربیت مدرس و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از دانشگاه‌های پیشرو در این حوزه می‌باشند. دکتر برادران بیشترین مقاله پژوهشی را در این حوزه منتشر کرده است.



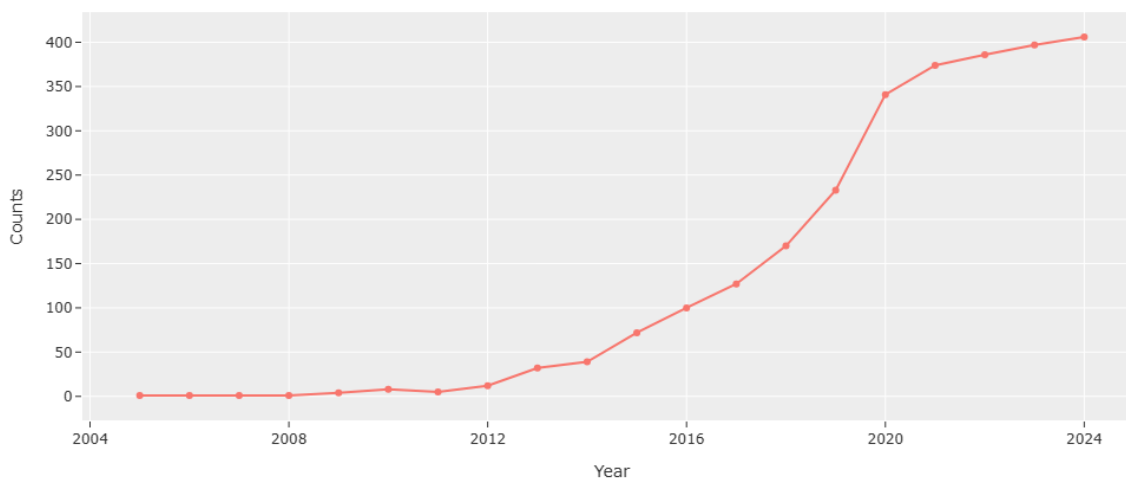
شکل ۳۸-۴: اساتید فعال ایرانی حوزه الکتروپوریشن بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۴-۱-۶ داروی نوکلئیک اسیدی

تا به امروز کمی کمتر از ۱۰۰ هزار مقاله در این حوزه منتشر شده است. این عدد در ایران در حدود ۳ هزار تا می‌باشد. روند رو به رشد مقالات این حوزه از سال ۲۰۲۱ کاهش داشته است، اما در سال ۲۰۲۴ نسبت به سال گذشته خود افزایشی را تجربه کرده است.



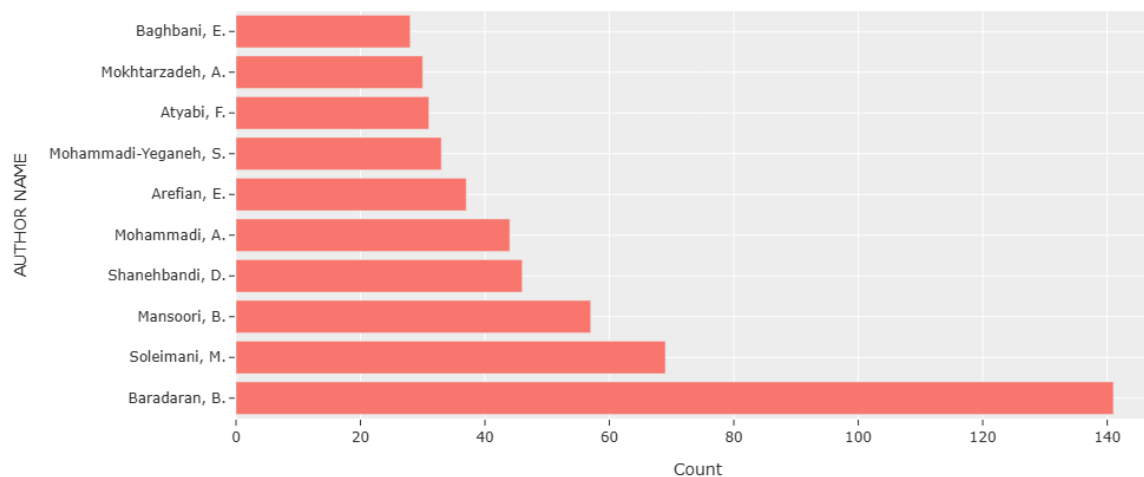
شکل ۳۹-۴: روند تعداد کل مقالات داروی نوکلئیک اسیدی در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۴۰- روند تعداد کل مقالات داروی نوکلئیک اسیدی در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران به ترتیب بیشترین مقاله در حوزه داروهای نوکلئیک اسید را منتشر کرده‌اند. دکتر برادران از دانشگاه علوم پزشکی تبریز با ۱۴۰ مقاله پژوهشی در این حوزه پیش‌تاز است.

Top 10 by AUTHOR NAME Count



شکل ۴۱- اساتید فعال ایرانی حوزه داروی نوکلئیک اسیدی بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۲-۴ مطالعات بازار

۱-۲-۴ نرخ رشد مرکب سالانه و حجم بازار ژن درمانی

بررسی گزارش مطالعات بازار از سایت‌های Mordor Intelligence, precedenceresearch, allied market research, grand view research, Global market insight و fortune business insights نشان می‌دهد میانگین حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۹,۱۵ میلیارد دلار بوده و با میانگین نرخ رشد سالانه ۲۱,۷، انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به طور میانگین به ۳۵,۴۸ میلیارد دلار برسد.

جدول ۴-۱: نرخ رشد سالانه ژن درمانی در منابع مختلف

منبع	CAGR	بازه زمانی	اندازه بازار در سال ابتدایی	اندازه بازار در سال ۲۰۳۰	
Mordor Intelligence	۲۸٪	۲۰۲۵-۲۰۳۰	۷,۱۸ میلیارد دلار	۳۱,۵۸ میلیارد دلار	۱
alliedmarketresearch	۲۲,۸٪	۲۰۲۱-۲۰۳۰	۱۱,۱۱ میلیارد دلار	۴۶,۵ میلیارد دلار	۲
precedenceresearch	۱۹,۶۰٪	۲۰۲۴-۲۰۳۴	۹,۲۶ میلیارد دلار	۲۷,۱۷ میلیارد دلار	۳
grandviewresearch	۱۸,۸۸٪	۲۰۲۳-۲۰۳۰	۶,۵ میلیارد دلار	۱۸,۷۵ میلیارد دلار	۴
Global market insight	۱۹,۴٪	۲۰۲۴-۲۰۳۲	۹ میلیارد دلار	۲۶,۱۴ میلیارد دلار	۵
fortunebusinessinsights	۳۳,۶٪	۲۰۲۰-۲۰۲۷	۱۱,۴۷ میلیارد دلار	۶۴,۶۰ میلیارد دلار	۶

مقایسه جدول گزارش کنونی و گزارش قبل حاکی از این است که سایت precedenceresearch و grandviewresearch در گزارش جدید خود به ترتیب کاهش ۰,۶ و ۰,۲۲ درصدی برای میانگین نرخ رشد سالانه تا سال ۲۰۳۰ را پیش‌بینی کرده‌اند. بقیه گزارش بازارهای بررسی شده در این دو گزارش، تغییری در CAGR از خود نشان نداده‌اند. هم‌چنین سایت grandviewresearch یک کاهش ۲ میلیارد دلاری برای حجم بازار در سال ۲۰۲۳ نشان می‌دهد.

Gene Therapy Market Size 2024 to 2034 (USD Billion)



Source: <https://www.precedenceresearch.com/gene-therapy-market>

شکل ۴-۴: حجم بازار ژن درمانی در جهان در بازه زمانی ۲۰۲۴-۲۰۳۴ (برحسب میلیون دلار)^۱

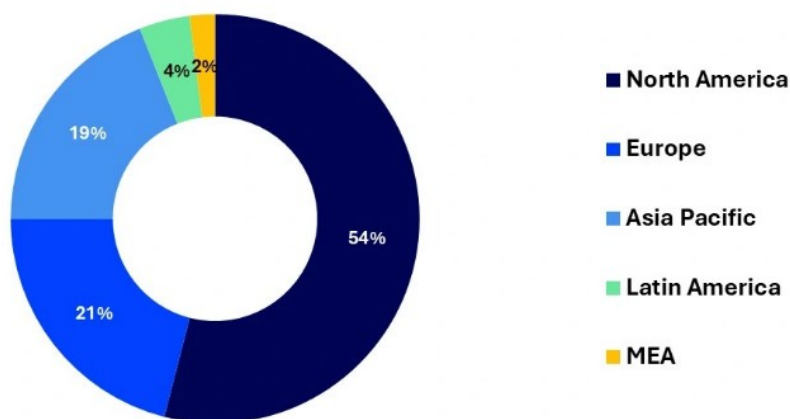
۴-۲-۲ حجم بازار در مناطق مختلف جهان

گزارش سایت precedenceresearch نشان می‌دهد آمریکای شمالی ۵۴٪ از حجم بازار را در سال ۲۰۲۴ در اختیار داشت است و تخمین زده می‌شود که این تسلط را در ادامه نیز حفظ کند. درمیان داروها نیز، داروی ژن درمانی آتروفی عضلانی نخاعی بیشترین آورده مالی را در بازار داشته است. انتظار می‌رود ژن درمانی مربوط به بتا تالاسمی و کم‌خونی داسی شکل بیشترین میزان رشد سالانه را در سال آینده داشته باشد.

۴-۲-۳ حجم بازار زیر فناوری‌های مهم حوزه

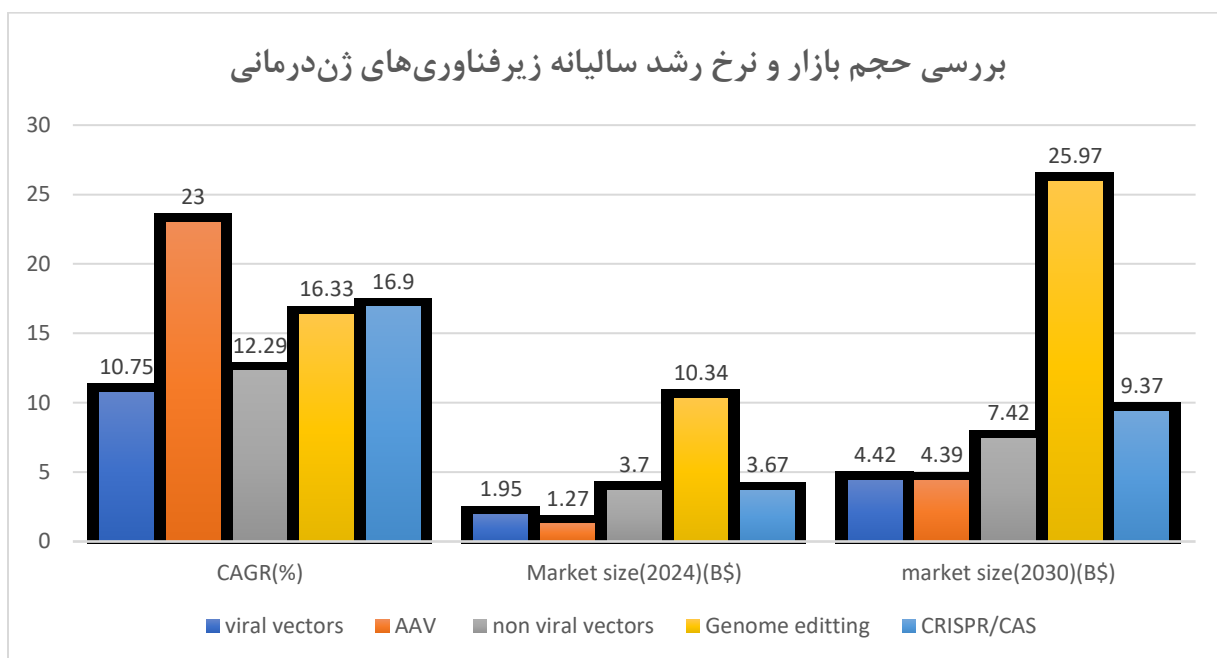
در این بخش به بررسی زیرفناوری‌های حوزه ژن درمانی می‌پردازیم که نقش عظیمی در توسعه، پیشبرد و تجاری‌سازی محصولات این حوزه دارند. این زیرفناوری‌ها شامل استفاده از وکتورهای ویروسی و غیر ویروسی و همچنین سیستم‌های ویرایش ژن مانند کریسپر هستند. خلاصه‌ای از بررسی‌ها و مقایسه‌های انجام‌شده در نمودار زیر ارائه شده است و در ادامه مطالعات بازار هر حوزه توضیح داده خواهد شد.

^۱ <https://www.precedenceresearch.com/gene-therapy-market>



Source: <https://www.precedenceresearch.com/gene-therapy-market>

شکل ۴۳- سهم مناطق مختلف جهان از بازار ژن درمانی در سال ۲۰۲۴ به درصد



شکل ۴۴- حجم بازار و CAGR برخی از حوزه های ژن درمانی

۱-۳-۲-۴ بازار وکتورهای استفاده شده در ژن درمانی

براساس گزارش سایت تجارت استراتژیک جهانی مربوط به سیستم‌های انتقال ژن (شامل وکتورهای ویروسی و غیر ویروسی)، بازار جهانی این حوزه در سال ۲۰۲۳ به ۴,۰ میلیارد دلار رسید و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۶,۲ میلیارد دلار برسد و از سال ۲۰۲۳ تا ۲۰۳۰ با نرخ رشد سالانه ۶,۵ درصد رشد کند.

سیستم‌های انتقال ژن ابزارهای حیاتی در زمینه بیوتکنولوژی و پزشکی هستند که امکان ورود مواد ژنتیکی به سلول‌ها را برای درمان بیماری‌های مختلف در سطح مولکولی فراهم می‌کنند. این سیستم‌ها نقش مهمی در ژن‌درمانی، پزشکی بازساختی و توسعه واکسن ایفا می‌کنند و شرایطی مانند سرطان، اختلالات ژنتیکی و بیماری‌های عفونی را مورد توجه قرار می‌دهند.

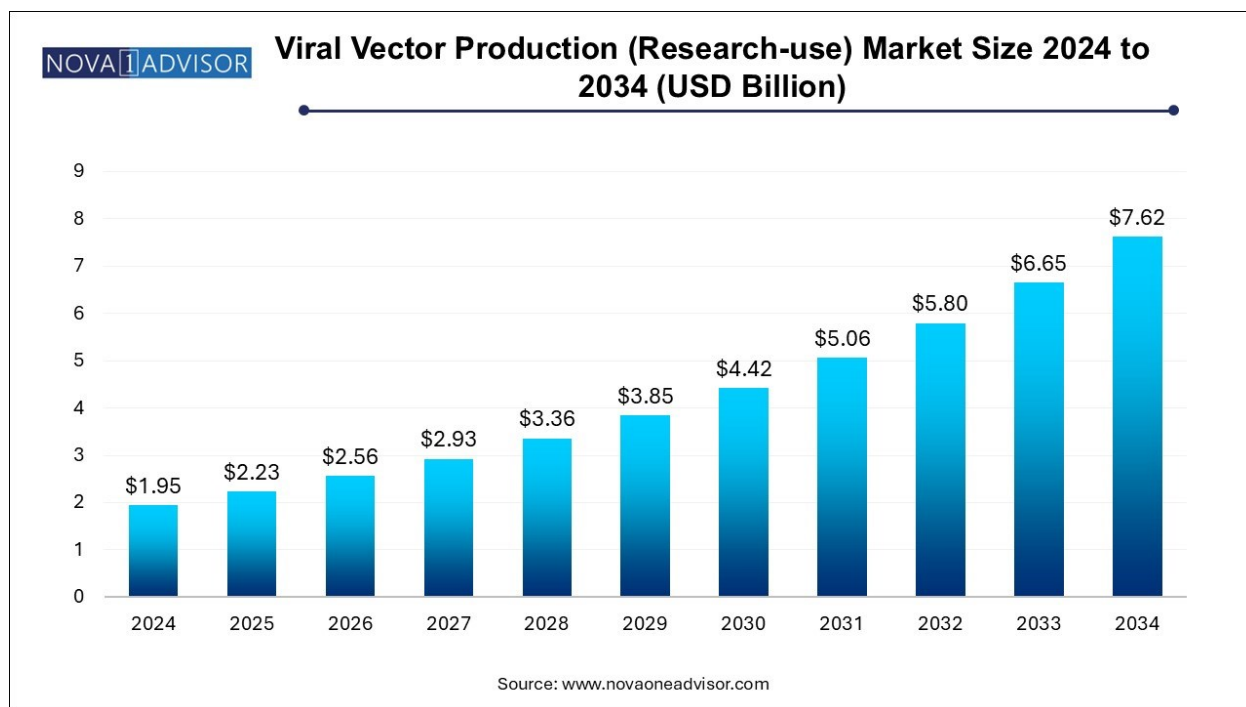
علاوه بر این، تاکید بر پزشکی دقیق، سیستم‌هایی را می‌طلبد که امکان مداخلات ژنتیکی خاص و کنترل شده متناسب با بیماران را فراهم کند. در مجموع این عوامل، بازار سیستم‌های انتقال ژن را به جلو می‌برند، زیرا به یکی از ارکان اصلی در پزشکی مدرن تبدیل می‌شود.

۴-۲-۳-۱ بازار وکتورهای ویروسی

گزارش سایت researchandmarkets نشان می‌دهد، سیر رشد قابل توجه بخش انتقال ژن ویروسی به گونه‌ای است که با نرخ رشد سالانه ۶,۹ درصد، انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ حجم بازار به ۴,۱ میلیارد دلار برسد. بخش انتقال ژن غیر ویروسی نیز با نرخ رشد سالانه ۶,۲ درصد رشد خواهد کرد.

هم‌چنین گزارش منبع Nova One Advisor حجم بازار وکتورهای ویروسی در سال ۲۰۲۴ را برابر ۱,۹۵ میلیارد دلار اعلام کرده است. این منبع نرخ رشد سالیانه وکتورهای ویروسی را ۱۴,۶ درصد اعلام کرده و پیش‌بینی می‌کند حجم بازار این وکتورها تا سال ۲۰۳۴ به ۷,۶۲ میلیارد دلار برسد.

در بین داروهای سلول و ژن‌درمانی که طی سال‌های ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۵ در جهان تاییدیه دریافت کرده‌اند، سه دارو به نام‌های Inaticabtagene autoleucel, zevorcabtagene autoleucel و Tecelra از وکتور لنتی ویروسی استفاده می‌کنند.



شکل ۴-۴۵: حجم بازار وکتورهای ویروسی در سال‌های ۲۰۲۴-۲۰۳۴

در سال ۲۰۲۴، بخش ناقل ویروسی به دلیل توانایی خود در هدف قرار دادن سلول‌های خاص با دقت، حدود ۸۵ درصد از سهم بازار را به خود اختصاص داد. ناقل‌های ویروسی دارای نرخ انتقال بالایی هستند و آنها را برای انتقال ژن‌ها به داخل سلول‌های هدف مناسب می‌سازد. افزایش تقاضا برای سیستم‌های تحویل هدفمند، این بخش را بیشتر تقویت کرد. علاوه بر این، آنها در انتقال مواد ژنتیکی به سلول‌های میزبان موثر هستند و آنها را برای ژن‌درمانی مناسب می‌سازند.

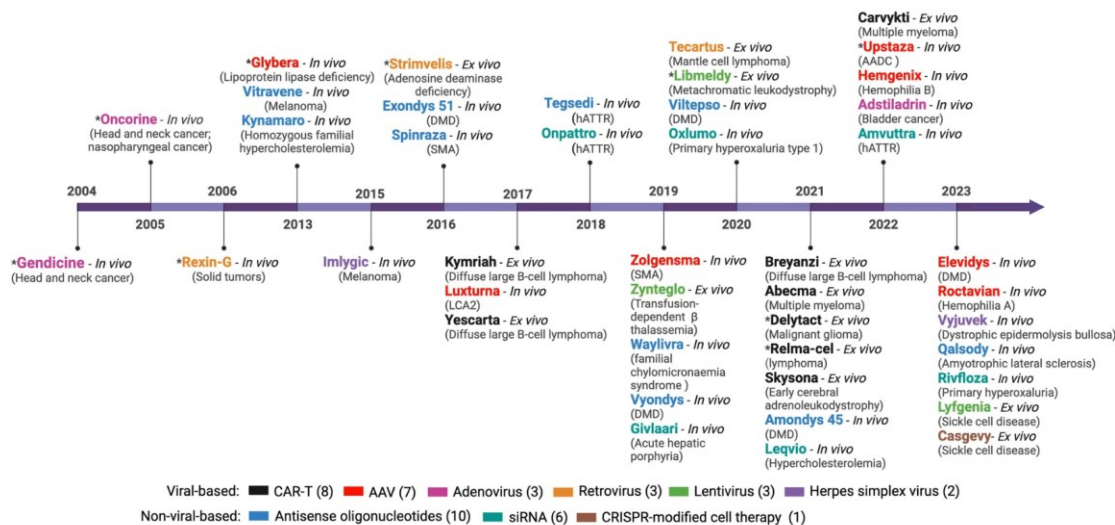
از بین انواع ناقل‌های ویروسی، وکتورهای AAV، ۲۳٫۶ درصد از حجم بازار وکتورهای ویروسی را به خود اختصاص داده‌اند که نشان‌دهنده جایگاه پیشرو در میان انواع وکتورهای ویروسی است. در سال ۲۰۲۲ این جایگاه متعلق به رتروویروس‌ها بود.

وکتورهای AAV به دلیل ایمنی بالا، توانایی انتقال ژن به سلول‌های تقسیم‌نشده (مانند نورون‌ها و سلول‌های کبدی)، و پایداری طولانی‌مدت بیان ژن، محبوبیت زیادی در ژن‌درمانی دارند. این جایگاه پیشرو می‌تواند ناشی از موفقیت‌های اخیر درمان‌های تأییدشده با AAV (مثل Zolgensma برای SMA و Luxturna برای LCA) باشد.

۴-۲-۱-۳-۲ وکتورهای AAV و کاربردشان

گزارش سایت precedenceresearch درباره بازار جهانی وکتورهای AAV، حجم بازار را در سال ۲۰۲۳، ۱,۰۳ میلیارد دلار نشان می‌دهد که نسبت به سال گذشته افزایش ۲۶۰ میلیون دلاری داشته است. هم‌چنین میانگین نرخ رشد سالانه این وکتورها را ۲۳ درصد ارزیابی کرده و پیش‌بینی می‌شود حجم بازار در سال ۲۰۳۴ به ۱۰,۰۷ میلیارد دلار برسد.

تا سال ۲۰۲۳، سازمان غذا و دارو آمریکا ۱۴ ژن‌درمانی برون تنی و ۲۹ ژن‌درمانی درون تنی را تایید کرده است که از این میان ۱۷ محصول از وکتورهای غیر ویروسی و ۲۶ محصول از وکتورهای ویروسی استفاده کرده‌اند. در محصولات مبتنی بر وکتورهای ویروسی شامل، آدنو ویروس، لنتی ویروس، رترو ویروس و ویروس herpes simplex، وکتورهای AAV با ۷ محصول جایگاه بالاتری نسبت به بقیه وکتورها دارند.

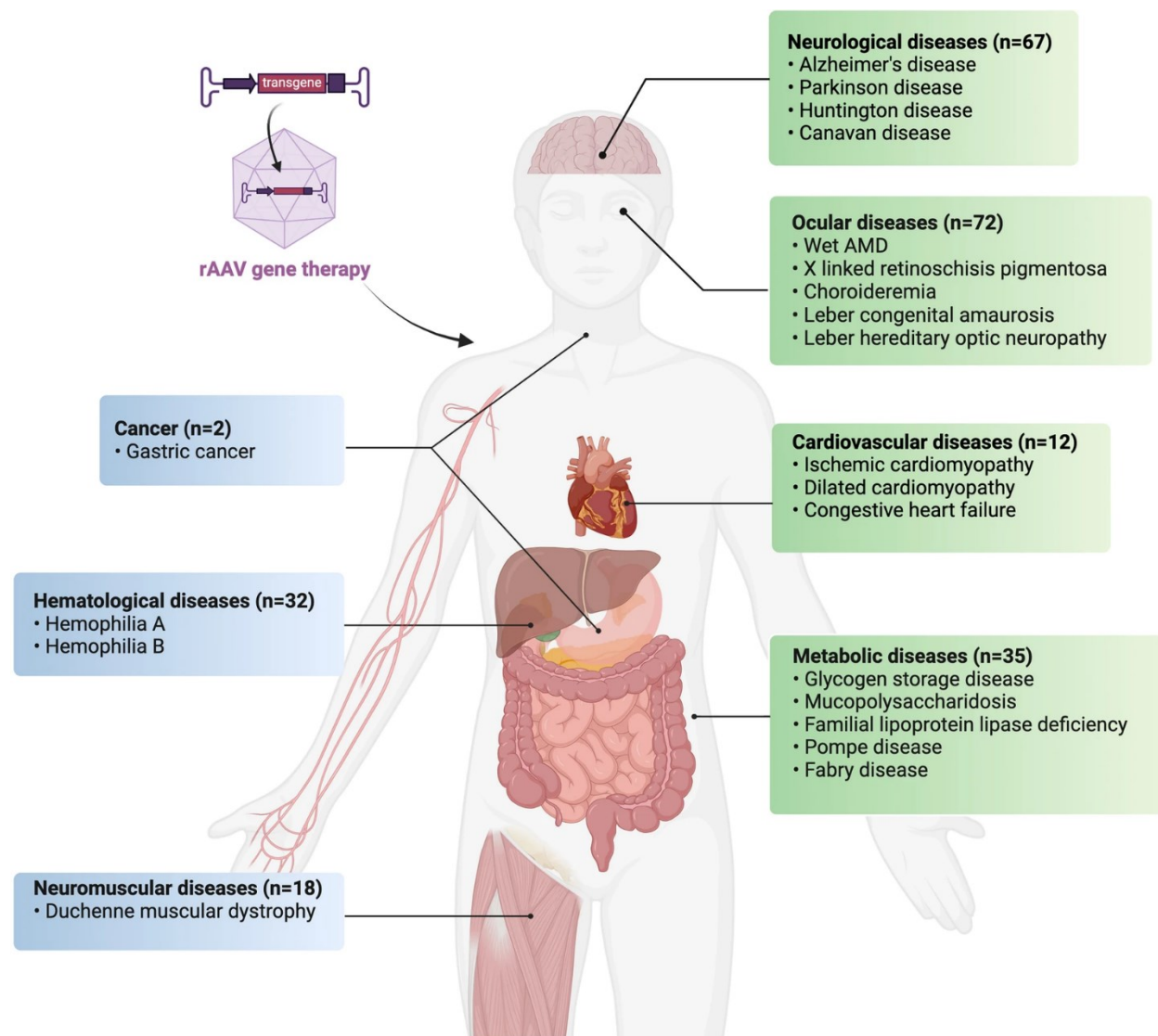


شکل ۴-۴۶: ژن‌درمانی‌های تایید شده تا سال ۲۰۲۳ و وکتورهای مورد استفاده آن‌ها

در چند دهه گذشته، پیشرفت‌های قابل توجهی در استفاده بالینی از rAAV (وکتورهای AAV نوترکیب) رخ داده است، که پتانسیل عظیم آن را در ژن‌درمانی برای طیف گسترده‌ای از بیماری‌های ژنتیکی و اکتسابی برجسته می‌کند. در حقیقت، از زمان تأیید داروی Luxturna توسط FDA (در سال ۲۰۱۷ برای درمان Leber congenital amaurosis)، در یک بازه زمانی نسبتاً کوتاه، پنج محصول ژن‌درمانی مبتنی بر rAAV دیگر به بازار معرفی شده‌اند. اگرچه درمان‌های مبتنی بر rAAV در برخی کارآزمایی‌های بالینی نتایج چشمگیری نشان داده‌اند، جنبه‌های

متعددی نیاز به بررسی بیشتر دارند، از جمله ایمونوژنیسیته (پاسخ ایمنی به وکتور)، بهینه‌سازی دوز، و ایمنی طولانی‌مدت.

از این وکتورها در درمان بیماری‌هایی همچون بیماری‌های چشمی، عصبی، متابولیک، خونی، عضلانی-عصبی، قلبی-عروقی، و سرطان استفاده می‌شود. جدول زیر که ۲۳۸ کارآزمایی بالینی مبتنی بر ژن‌درمانی rAAV و بیماری هدف قرار گرفته را به طور خلاصه ارائه می‌کند.



شکل ۴-۴۷: خلاصه اطلاعات مربوط به ۲۳۸ کارآزمایی بالینی مبتنی بر ژن‌درمانی با rAAV

به طور کلی این حوزه در حال حاضر شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی است که با موفقیت‌های آکادمیک و صنعتی مشخص می‌شود. موفقیت‌های اولیه در درمان بیماری‌های مونوژنیک (یک‌ژنی) ایمنی و اثربخشی ژن درمانی مبتنی بر rAAV را نشان داده‌اند. با این حال، چالش‌هایی وجود دارد که باید برای طیف گسترده‌تری از بیماری‌ها برطرف شوند.

استراتژی‌هایی برای دستیابی به بیان طولانی‌مدت ترانس‌ژن، از جمله اجتناب از سیستم ایمنی یا رژیم‌های سرکوب‌کننده ایمنی، می‌تواند فواید درمانی را افزایش داده و نیاز به مداخلات تکراری را کاهش دهد. تطبیق درمان‌های مبتنی بر rAAV با نیازهای خاص بیماری، مانند سفارشی‌سازی پروموتورهای خاص بافت، سلول، و ژن، بهینه‌سازی طراحی ترانس‌ژن، و مهندسی واریانت‌های کپسیدی با تروپیزم بافت خاص، از جمله مواردی هستند که پیشرفت و کاربرد این وکتورهای ویروسی را تضمین می‌کنند. همچنین ادغام rAAV با ابزارهای مبتنی بر CRISPR، با پیشرفت فناوری‌های ویرایش ژن، پتانسیل شگفت‌انگیزی برای تغییرات ژنتیکی دقیق و هدفمند ارائه می‌دهد.

۴-۲-۳-۱ بازار وکتورهای غیر ویروسی

طبق گزارش grandviewresearch مربوط به حجم بازار سیستم‌های انتقال ژن غیر ویروسی، حجم این بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۳,۷ میلیارد دلار بوده است و پیش‌بینی می‌شود با میانگین نرخ رشد سالیانه ۱۲,۲۹٪ از سال ۲۰۲۵ تا سال ۲۰۳۰ رشد کند.

صنعت جهانی فناوری‌های تحویل ژن غیرو ویروسی به‌طور قابل توجهی توسط پیشرفت‌های مداوم در فناوری‌های ویرایش ژنوم و افزایش تقاضا برای پزشکی شخصی‌سازی شده^۱ هدایت می‌شود. ادغام موفق سیستم‌های غیرو ویروسی، به‌ویژه نانوذرات لیپیدی^۲ و وکتورهای مبتنی بر پلیمر، در پلتفرم‌های ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas9، راه را برای درمان‌های هدفمند اختلالات ژنتیکی پیچیده هموار کرده است. این موضوع رشد بازار را تسریع می‌کند، زیرا درمان‌هایی برای بیماری‌های ژنتیکی نادر به سرعت در حال توسعه هستند، جایی که وکتورهای غیرو ویروسی مزایایی مانند سهولت اصلاح و مقیاس‌پذیری نسبت به وکتورهای ویروسی ارائه می‌دهند. علاوه بر این، آنها خطر جهش‌زایی درج شده را کاهش می‌دهند و آنها را به گزینه ای امن تر برای بیماران تبدیل

^۱ Personalized Medicine

^۲ LNPs

می‌کنند. در بین داروهای سلول و ژن درمانی که طی سال‌های ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۵ در جهان تاییدیه دریافت کرده‌اند، یک محصول به نام Encelto از وکتور غیرویروسی استفاده می‌کند.

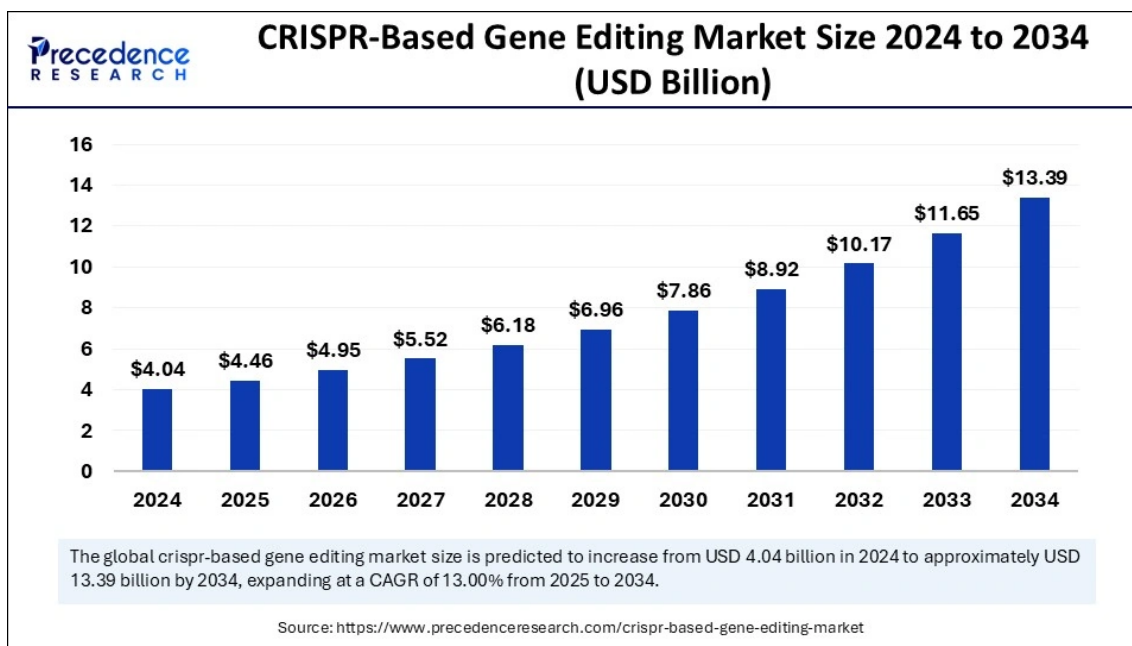
پیش بینی می‌شود که بخش ناقل غیر ویروسی، سودمندترین بخش در دوره پیش بینی شده باشد. این به دلیل در دسترس بودن گسترده درمان‌های ژنی ناقل غیر ویروسی است. در ژن درمانی، ناقل‌های غیر ویروسی به دلیل سهولت تولید و مشخصات ایمنی بهتر، نسبت به ناقل‌های ویروسی ترجیح داده می‌شوند.

۴-۱-۳-۲-۴ بازار وکتورهای ژن درمانی در نقاط مختلف جهان

آمریکا در هر دو دسته وکتورهای ویروسی و غیر ویروسی در بازار پیشرو است.

۴-۲-۳-۲-۲ بازار سیستم‌های ویرایش ژنوم

بررسی گزارش مطالعات بازار grandviewresearch و precedenceresearch نشان می‌دهد میانگین حجم بازار سیستم‌های ویرایش ژنوم در سال ۲۰۲۴ برابر ۱۰,۳۴ میلیارد دلار بوده است و انتظار می‌رود با میانگین نرخ رشد سالیانه ۱۶,۳۳ درصد، میانگین حجم بازار در سال ۲۰۳۰ به ۲۵,۹۷ میلیارد دلار برسد. از میان سیستم‌های ویرایش ژنوم، کریسپر حجم بازاری معادل ۳,۶۷ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۴ داشته است و انتظار می‌رود با نرخ رشد ۱۶,۹ درصد تا سال ۲۰۳۴، حجم بازار این فناوری به ۱۶,۵۵ میلیارد دلار برسد. اندازه این بازار در سال ۲۰۲۲ حدود ۲,۵۷ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده بود و انتظار می‌رفت با CAGR معادل ۱۹ درصد تا سال ۲۰۳۲ رشد کند که در سال ۲۰۲۴ به هدف خود رسیده و به همین منوال رشد کرده است.



شکل ۴-۴۸: حجم بازار سیستم کریسپر از سال ۲۰۲۴ تا ۲۰۳۴

۱-۲-۳-۴ بازار سیستم‌های ویرایش ژنوم در نقاط مختلف جهان

آمریکای شمالی در سال ۲۰۲۴ بیشترین سهم را از بازار جهانی ویرایش ژنوم به خود اختصاص داده است. این حجم بازار و رشد می‌تواند به دلیل پشتیبانی نهادهای دولتی و نیز بودجه‌هایی از NIH و سازمان‌های فدرال مثل BRAIN Initiative باشد. افزون بر این حضور سیستم‌های پیشرفته درمانی و تحقیقاتی مثل Mayo Clinic و Broad Institute بازار را تقویت کرده است.

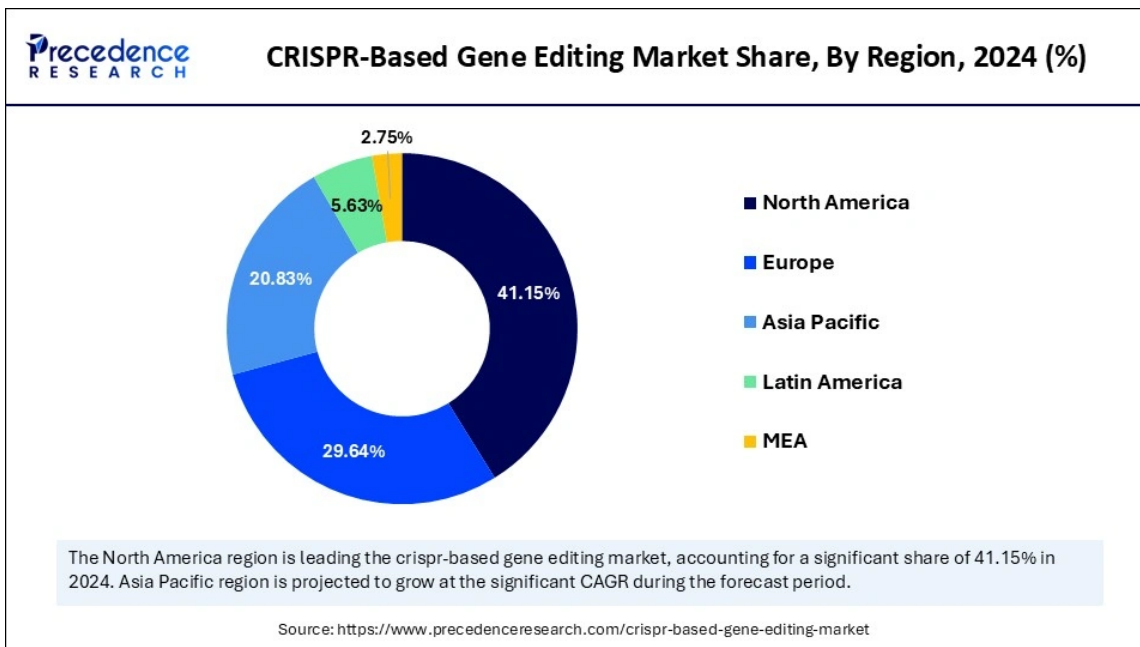
انتظار می‌رود در دوره پیش‌بینی منطقه آسیا-اقیانوسیه با نرخ رشد مرکب سالانه قابل توجهی در بازار ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR رشد کند. چین بزرگ‌ترین بازار برای فناوری ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR در منطقه آسیا-اقیانوسیه است. چین به سرعت به عنوان یک رهبر جهانی در تحقیقات CRISPR در حال ظهور است و رقابتی تنگاتنگ با ایالات متحده دارد. صنعت بیوتکنولوژی بزرگ و در حال گسترش، حضور فروشندگان کلیدی، اکوسیستم نظارتی مطلوب، و حمایت و بودجه دولتی برای نوآوری و توسعه ویرایش ژن CRISPR از عوامل مهم در رشد بازار هستند. صنایعی مانند بیوتکنولوژی، داروسازی، و کشاورزی از پذیرندگان اصلی فناوری ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR در چین هستند.

از سمتی اروپا به دلیل وجود مؤسسات تحقیقاتی قوی و همکاری بین تحقیقات، دانشگاه‌ها، و شرکت‌های دارویی، شاهد رشد قابل توجهی در بازار جهانی ویرایش ژن مبتنی بر CRISPR است. محیط نظارتی مطلوب، حمایت‌های

دولتی، و بودجه برای تحقیق و توسعه از عوامل کلیدی در رشد بازار هستند. اروپا فعالیت‌های مهمی را برای تسهیل تأیید درمان‌های ویرایش ژن و ایجاد فضای فرصت بیشتر برای بازار انجام می‌دهد. آلمان با تمرکز فزاینده این کشور بر پزشکی دقیق، بازار را رهبری می‌کند.

۴-۲-۴ نرخ رشد مرکب سالیانه و حجم بازار داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

بررسی گزارش بازار سایت‌های Grand View Research، Mordor Intelligence، precedenceresearch، Transparency Market Research و Data Bridge Market Research نشان می‌دهد، میانگین حجم بازار جهانی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید در سال ۲۰۲۴، معادل ۵,۵ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده است و انتظار می‌رود طی سال‌های ۲۰۲۵-۲۰۳۴، با میانگین نرخ رشد سالانه ۱۲,۸۸٪ رشد کند. افزایش روزافزون تعداد مبتلایان به دیابت در سراسر جهان، از عوامل رشد بازار داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید است. صنعت داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید که شامل RNAi، siRNAs و antisense oligonucleotide است به سرعت در حال پیشرفت است و طبق گزارش mordorintelligence در حال حاضر در جهان ۴۰۰ پروژه RNA درمانی در حال توسعه است و تمرکز این حوزه روی سیستم‌های انتقال دارویی است که کارایی بهتر و عوارض جانبی کمتری داشته باشند.



شکل ۴۹-۴: سهم کشورهای مختلف از بازار جهانی ویرایش ژنوم

جدول ۲-۴: نمودار حجم بازار داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

منبع	اندازه بازار در سال ۲۰۲۴ (میلیارد دلار)	اندازه بازار در سال ۲۰۳۰ (میلیارد دلار)	CAGR (%)	بازه زمانی
Mordor Intelligence	۵,۵۹	۱۲,۳۹	۱۴,۲۹	۲۰۲۳-۲۰۲۸
Grand View Research	۱۳,۸۰	۳۴,۸۰	۱۷,۰۵	۲۰۲۳-۲۰۳۰
Allied Market Research	۵,۶۹	۱۰,۹۶	۱۱,۶	۲۰۲۱-۲۰۳۱
Precedence Research	۵,۷۷	۱۰,۹۹	۱۱,۴۲	۲۰۲۴-۲۰۳۴
Transparency Market Research	۶	۱۲,۲۰	۱۲,۸	۲۰۲۴-۲۰۳۴
Data Bridge Market Research	۴,۳۲	۱۲,۴۷	۱۴,۲۹	۲۰۲۳-۲۰۳۰

توضیح: گزارش سایت Grand View Research فقط برای mRNA therapeutics است.

محصولاتی که نقش اصلی در افزایش حجم بازار داشته اند، RNAi و siRNAs را شامل می‌شوند. هم‌چنین انتظار می‌رود در این بازه زمانی، antisense oligonucleotide ها و اپتامرهای DNA، بیش‌ترین رشد را داشته باشند.

۱-۴-۲-۴ بررسی مالی و فنی شرکت‌ها و استارت‌آپ‌های داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

گزارش بازار منابع مختلف نشان از سرمایه‌گذاری‌های قابل توجه و مشارکت شرکت‌ها در پروژه‌های RNA درمانی می‌دهد، که بیانگر افزایش اعتماد به روش‌های درمانی بر پایه نوکلئیک اسید است. یک نمونه، سرمایه‌گذاری قابل توجه ۷۲۵ میلیون دلاری Agilent Technologies در ژانویه ۲۰۲۳ برای دو برابر کردن ظرفیت تولید خود برای درمان‌های بر پایه اسیدهای نوکلئیک است که تعهد قوی به برآوردن تقاضای رو به رشد بازار را نشان می‌دهد. در حال حاضر این صنعت تحت کنترل چند شرکت از جمله Genzyme، Sanofi، Piezo Therapeutics، Transcode Therapeutics، NOVARTIS AG، Aldevron و Switch Therapeutics است. فعالیت‌های تحقیق و توسعه در این بخش در حال افزایش است و تمرکز ویژه‌ای بر گسترش کاربردهای درمانی و بهبود مکانیسم‌های تحویل دارد. جذب موفقیت آمیز ۵۲ میلیون دلار بودجه سری A توسط Switch

Therapeutics در مارس ۲۰۲۳، نمونه ای از علاقه شدید سرمایه گذاران به توسعه فناوری‌های درمانی RNAi نوآورانه است.

در ادامه این بخش با مطالعه پایپ‌لاین و گزارش سالیانه مالی شرکت‌های بزرگ حوزه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، پیشرفت‌های اخیر این شرکت‌ها را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

۱-۴-۲-۴ شرکت Alnylam

شرکت Pharmaceutical Alnylam در سال ۲۰۰۲ در ماساچوست آمریکا تاسیس شد. این شرکت از زمان تاسیس خود در استفاده از فناوری SiRNA برای درمان بیماری‌های مختلف پیشگام بوده است. این بیماری‌ها شامل ناهنجاری‌های ژنتیکی، متابولیک قلبی، بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی/چشمی و بیماری‌های عفونی می‌شود. نتایج پانزده سال تحقیق و توسعه در درمان مبتنی بر RNA منجر به تایید نخستین درمان RNAi در سال ۲۰۱۸ به نام ONPATRO (patisirán) و متعاقب آن GIVLAARI (givosiran)، OXLUMO (lumasiran) و AMVUTTRA (vutrisiran) شده است.

شرکت Alnylam درآمد خالص خود در سه ماهه سوم سال ۲۰۲۴ را ۴۲۰ میلیون دلار اعلام کرد که نشان از رشد ۳۴ درصدی در همین بازه در سال گذشته می‌دهد. این رشد عمدتاً ناشی از داروهای درمان TTR این شرکت شامل ONPATRO و AMVUTTRA می‌باشد که به تنهایی ۳۰۷ میلیون دلار در سه ماهه دوم سال ۲۰۲۴ برای این شرکت به ارمغان آوردند. داروی AMVUTTRA در سال ۲۰۲۲ در فاز سوم کارآزمایی بالینی قرار داشت. RNA درمانی‌های این شرکت برای بیماری‌های نادر نیز که شامل GIVLAARI و OXLUMO می‌شوند نیز عملکرد خوبی داشتند و در سال ۲۰۲۴ در مقایسه با سال ۲۰۲۳، رشد ۲۵ درصدی داشتند.

همچنین این شرکت دو محصول جدید به نام‌های ALN-6400 و Mivelsiran به پایپ‌لاین خود اضافه کرده است. داروی ALN-6400 یک RNAi است که با هدف قرار دادن پلاسمینوژن تولیدشده توسط کبد، می‌تواند به عنوان یک عامل هموستاتیک (کنترل‌کننده خونریزی) برای درمان اختلالات خونریزی^۱ و بدون خطر ایجاد ترومبوز (لخته شدن خون) عمل کند.

داروی Mivelsiran نیز مانند دیگر محصولات این شرکت نوعی RNAi است و هدف آن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) است. این دارو طراحی شده است تا mRNA پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید را در سیستم عصبی مرکزی

^۱ bleeding disorders

کاهش دهد و به این ترتیب ممکن است سنتز پروتئین APP و تمام محصولات شکسته شده ناشی از آن (چه در داخل سلول و چه در خارج از آن)، از جمله آمیلوئید بتا، را کاهش دهد.

در ادامه جدول محصولات در حال توسعه این شرکت که در فاز یک قرار دارند، آورده شده است.

جدول ۳-۴: محصولات شرکت که در فاز ۱ توسعه قرار دارند و فناوری مورد استفاده در تولید و انتقال آنها

نام دارو	بیماری	فاز	فناوری
ALN-TTRsc04	آمیلوئیدوز ATTR	۱	siRNA با فناوری IKARIA و انتقال زیرجلدی (SC)
ALN-KHK	دیابت نوع ۲ (T2DM)	۱	siRNA با کنژوگه های GalNAc و انتقال زیرجلدی (SC)
ALN-APP	آلزایمر و CAA	۱	siRNA با کنژوگه های C16 و انتقال داخل نخاعی (Intrathecal)
ALN-BCAT	سرطان کبد (HCC)	۱	siRNA با لیپید نانوذرات پیشرفته (reLNP) و انتقال داخل وریدی (IV)
ALN-HTT02	هانتینگتون	۱	siRNA با روش انتقال داخل نخاعی (Intrathecal) (جزئیات دقیق در دسترس نیست)
ALN-6400	اختلالات خونریزی	۱	siRNA (جزئیات روش انتقال در دسترس نیست)

۲-۱-۴-۲ شرکت sarepta therapeutics

شرکت Sarepta Therapeutics یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که سال ۱۹۸۰ در ماساچوست، ایالت متحده تأسیس شده است. سرمایه کسب شده برابر ۴/۱ میلیارد دلار می باشد. این شرکت با استفاده از سه فناوری زیر فعالیت می کند:

۱. درمان هدفمند مبتنی بر RNA با کمک PPMO

۲. ژن درمانی

۳. ویرایش ژن برای درمان بیماری های دیستروفی عضلانی دوشن، دیستروفی عضلانی لیمب گیردل (LGMD)، و شارکو-ماری-توت (CMT)

درآمد خالص حاصل از محصولات شرکت sarepta therapeutics در سه ماهه اول سال ۲۰۲۵ برابر ۷۴۴،۹ میلیون دلار بوده که افزایش ۷۰ درصدی در مقایسه با همین بازه زمانی در سال گذشته از خود نشان می دهد. درآمد خالص داروی ژن درمانی این شرکت ELEVIDYS، برای بیماران دوشن در سه ماهه چهارم سال ۲۰۲۴ برابر ۳۸۴،۲ میلیون دلار بوده است. این شرکت پیش بینی درآمد ۲،۹-۳،۱ میلیارد دلاری تا سال ۲۰۲۵ را انتظار دارد که به معنای ۷۰ درصد رشد سالانه است.

در جدول زیر محصولاتی که این شرکت به تازگی به پایپ لاین خود اضافه کرده است، آورده شده است.
جدول ۴-۴: محصولات شرکت که در فاز پیش بالینی قرار دارند و فناوری مورد استفاده در تولید و انتقال آنها

نام دارو	بیماری	فاز	فناوری
SRP-1001 (ARO-DUX4)	دیستروفی عضلانی فاسیواسکاپولوهومرال نوع ۱ (FSHD1)	پیش بالینی	siRNA با LNP
SRP-1003 (ARO-DM1)	دیستروفی میوتونیک نوع ۱ (DM1)	پیش بالینی	siRNA با لیپید نانوذرات LNP
SRP-1004 (ARO-ATXN2)	آتاکسی مخچه‌ای نخاعی نوع ۲ (SCA2)	پیش بالینی	siRNA با کنژوگه‌های خاص برای CNS
SRP-1002 (ARO-MMP7)	فیبروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF)	پیش بالینی	siRNA با نانوذرات

۳-۱-۴-۲-۴ شرکت Ionis Pharmaceuticals

شرکت Pharmaceuticals Ionis یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است، که در سال ۱۹۸۹ در کالیفرنیا، ایالت متحده تأسیس شده است. این شرکت از فناوری آنتی سنس اولیگونوکلوئوتید (Antisense Oligonucleotide) در درمان بیماری‌های عصبی، قلبی-عروقی، نادر، و سایر بیماری‌ها (مانند هپاتیت) استفاده می‌کند.

شرکت Ions Therapeutics در سال ۲۰۲۴، درآمدی برابر ۷۰۵ میلیون دلار داشته است. در سال ۲۰۲۳، Ionis پیشرفت چشمگیری در پیشبرد روند پیوسته داروها برای افراد مبتلا به بیماری‌های جدی، از جمله تاییدیه ایالات متحده برای WAINUA™ (eplontersen) برای درمان پلی نوروپاتی آمیلوئیدوز ارثی با واسطه ترانس تیرتین^۱ و تاییدیه تسریع شده QALSODY® (tofersen) برای اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) SOD-1 به دست آورد.

Ionis همچنین نتایج مثبت کارآزمایی فاز ۳ را برای WAINUA و olezarsen تحقیقاتی در سندرم شیلومیکرونمی خانوادگی (FCS)، یک بیماری نادر و تهدید کننده زندگی که با افزایش شدید تری گلیسیرید مشخص می‌شود، به اشتراک گذاشت. olezarsen همچنین در یک برنامه فاز ۳ در حال انجام برای هاپرتری گلیسیریدمی شدید مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. خط تولید Ionis در مراحل پایانی توسعه، اکنون شامل نه دارو در کارآزمایی‌های فاز ۳ برای یازده نشانه‌ی بالقوه است. این شرکت همچنین نتایج مثبتی از داده‌های تکمیلی گزارش کرده و پیشرفت‌های

^۱ ATTRv-PN

مهمی در پلتفرم فناوری پیشرفته‌ی خود داشته است؛ پلتفرمی که اکنون چندین روش مبتنی بر RNA و ویرایش ژن را برای پشتیبانی از موج بعدی داروها در بر می‌گیرد.

در ادامه محصولات جدیدی که این شرکت در پایپ‌لاین خود اضافه کرده است آورده شده است.

جدول ۴-۵: محصولات اضافه شده به پایپ‌لاین شرکت Ionis Pharmaceuticals طی سال‌های ۲۰۲۳-۲۰۲۵

نام دارو	بیماری	فاز	فناوری
ION269	آلزایمر (ابتدا در سندرم داون)	۲b/۱	(ASO) با تزریق داخل نخاعی (Intrathecal)
ION455	استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)	پیش‌بالینی	(ASO)
ION717	بیماری پریون (PrD)	a۱-۲	(ASO) با تزریق داخل نخاعی (Intrathecal)

۴-۱-۴-۲-۴ شرکت Intellia Therapeutics

شرکت Intellia Therapeutic یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که در سال ۲۰۱۴ در ایالت متحده تأسیس شده است. این شرکت از فناوری CRISPR-Cas9 در برنامه‌های تحقیقاتی و درمانی خود استفاده می‌کند. برنامه پژوهشی این شرکت در دو فاز *Ex Vivo* و *In Vivo* انجام می‌شود.

تمرکز Intellia Therapeutic در سال ۲۰۲۵ بر روی محصول NTLA-2002 و تجاری کردن آن است. به همین خاطر این شرکت محصول NTLA-3001 خود را که برای درمان بیماری‌های ریوی مربوط به کمبود alpha-1 antitrypsin است را متوقف کرده است. داروی NTLA-2002 در ژانویه ۲۰۲۵ وارد فاز سوم کارآزمایی‌های بالینی شده و برای درمان Hereditary Angioedema مورد استفاده قرار می‌گیرد. NTLA-2002 دومین درمان درون تنی مبتنی بر سیستم کریسپر است که وارد فاز سوم مطالعات بالینی شده است. اولویت دیگر این شرکت داروی Nex-z بوده که در فاز سوم مطالعات بالینی و برای درمان آمیلوئیدز به واسطه ترنس ترتین^۱ مورد استفاده قرار می‌گیرد.

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، داروهای این شرکت مبتنی بر فناوری CRISPR/Cas9 هستند. داروی NTLA-2002 که استفاده از نانوذرات لیپیدی منتقل می‌شود، با سیستم کریسپر ژن kallikrein B1 را که پروتئین prekallikrein را کد می‌کند، غیرفعال می‌کند و حملات التهابی را متوقف می‌کند. این دارو به صورت *In vivo* و تک دوز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

^۱ ATTR

داروی Nex-z نیز بر مبنای کریسپر است و با استفاده از همین سیستم، ژن TTR را که پروتئینی به همین نام را کد می‌کند، غیرفعال می‌کند. این دارو به صورت *In vivo* و در یک دوز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۵-۱-۴-۲-۴ شرکت Ultragenyx

شرکت Pharmaceutical Ultragenyx یک شرکت بیوتکنولوژی آمریکایی است که در سال ۲۰۱۰ در نیواورلئانز، کالیفرنیا تأسیس شده است.

جدول ۴-۶: محصولات شرکت Ultragenyx جدیداً به پایپ لاین خود افزوده

نام دارو	فناوری	فاز	بیماری
UX111	ژن‌درمانی با وکتور AAV9 که باعث کاهش پایدار میزان هپاران سولفات در مایع مغزی نخاعی می‌شود.	فاز ۳	Sanfilippo syndrome type A
DTX401	ژن‌درمانی با وکتور AAV8 که به انتقال پایدار ژن گلوکوز ۶ فسفاتاز α می‌پردازد.	فاز ۳	lycogen Storage Disease Type Ia
DTX301	ژن‌درمانی با وکتور AAV8 که به انتقال پایدار ژن اورنیتین ترنس کربومیلز می‌پردازد.	فاز ۳	Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency
UX701	ژن‌درمانی با وکتور AAV9، بیان پایدار پروتئین ATP7B	فاز ۱/۲/۳	Wilson Disease
GTX-102	ASO که از بیان UBE3A-ATS جلوگیری می‌کند تا مانع خاموش شدن نسخه پدری ژن UBE3A شود و کمبود پروتئین حاصله جبران شود.	فاز ۳	Angelman syndrome

۴-۲-۵ تراکنش‌های مالی مهم

در این بخش با مطالعه گزارشات سایت Biospace به بررسی برخی تراکنش‌های مالی مهم شرکت‌های فعال در حوزه ژن و سلول‌درمانی پرداخته و به تفصیل به توضیح درباره فناوری که باعث جذب سرمایه مدنظر و یا خریداری شرکت توسط شرکت‌های بزرگ‌تر شده، می‌پردازیم.

شرکت ایتالیایی Genespire که داروی ژن درمانی برای متیل مالونیل اسیدمیا را در کارازمایی بالینی دارد، ۵۲ میلیون دلار سرمایه جذب کرده است. این دارو که GENE202 نام دارد از پلتفرم اختصاصی Genespire به نام Immune Shielded Lentiviral Vector (ISLV) استفاده می کند. این وکتورهای لنتی ویروسی به گونه ای طراحی شده اند که از پروتئین پوششی GP64 (مشتق از باکولوویروس) استفاده می کنند که به طور خاص کبد را هدف قرار می دهد. این پروتئین پوششی به کاهش تعامل غیر ضروری با سلول های ایمنی کمک می کند و در نتیجه احتمال شناسایی توسط سیستم ایمنی را کاهش می دهد.

همچنین این وکتورها میزان بیان MHC I را در سلول های هدف کاهش می دهند تا سلول های ایمنی آن ها را شناسایی نکرده و در عملکردشان اختلال به وجود نیاورد. GENE202 ژن MMUT را به کبد می رساند تا آنزیم متیل مالونیل کوآ موتاز تولید شود. این آنزیم مسئول تبدیل متیل مالونیل کوآ به سوکسینیل کوآ است، که در متابولیسم اسیدهای آمینه و چربی ها نقش دارد. کمبود این آنزیم باعث تجمع اسید متیل مالونیک و آسیب به اندام ها می شود.

شرکت انگلیسی Purespring که محصول ژن درمانی اش متمرکز برای درمان بیماری نفروپاتی IgA که حاصل از تجمع این ایمونوگلوبین در کلیه است نیز ۱۰۵ میلیون دلار سرمایه جذب کرده است. سرمایه گذار: Sofinnova Partners, Gilde Healthcare. این ژن درمانی که PS-002 نام دارد، با هدف گیری سلول های خاص در کلیه به نام پودوسیت ها^۱ عمل می کند. پودوسیت ها بخش مهمی از سد فیلتراسیون گلومرولی هستند و در بیشتر بیماری های کلیوی، از جمله IgAN، آسیب می بینند. PS-002 از طریق تنظیم فعال سازی کمپلمان ها^۲ در پودوسیت ها، تجمع آن ها را کاهش می دهد و آسیب های ساختاری کلیه را بهبود می بخشد. چرا که در نفروپاتی IgAN، فعال سازی غیرطبیعی سیستم کمپلمان (به ویژه مسیر جایگزین یا کلاسیک) به تجمع IgA و التهاب منجر می شود. بنابراین، ژن منتقل شده باید بتواند این فرآیند را مهار کند.

این محصول از وکتورهای AAV استفاده می کند که ژن های درمانی را به پودوسیت ها منتقل می کنند. این وکتورها به طور خاص برای نفوذ به سلول های کلیوی و انتقال ژن های تنظیم کننده طراحی شده اند.

^۱ Podocytes

^۲ Complement Activation

شرکت AvenCell یک محصول مبتنی بر درمان با CAR-T cell دارد که VC-101 نام دارد. این محصول در فاز ۱ مطالعات بالینی است و برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد^۱ استفاده می‌شود. تکنولوژی مورد استفاده در این محصول Universal Switchable CAR است.

در روش‌های کلاسیک CAR-T، سلول‌های T بیمار با گیرنده‌های CAR مهندسی می‌شوند که به‌طور دائمی به یک آنتی‌ژن خاص مثل CD19 متصل شوند. این روش مؤثر است، اما کنترل کمی بر فعالیت سلول‌ها وجود دارد و عوارض جانبی مثل سندرم آزادسازی سایتوکاین^۲ یا سمیت خارج از هدف^۳ ممکن است رخ دهد.

درحالی‌که در این پلتفرم، سلول‌های آلوژن T با یک گیرنده CAR مهندسی می‌شوند که به‌تنهایی به آنتی‌ژن هدف متصل نمی‌شود، بلکه برای فعال‌سازی نیاز به یک ماژول هدف‌گیری^۴ جداگانه دارد. این ماژول به‌عنوان یک سوئیچ عمل می‌کند که می‌تواند روشن یا خاموش شود، و به این ترتیب کنترل دقیقی بر عملکرد سلول‌ها فراهم می‌کند. در این حالت سلول‌های T با یک گیرنده CAR سوئیچ‌پذیر مهندسی می‌شوند که حاوی یک ناحیه اتصال^۵ که به ماژول هدف‌گیری واکنش نشان می‌دهد، نه مستقیماً به آنتی‌ژن تومور است. این ناحیه معمولاً از یک Fit protein یا آنتی‌بادی بی‌ارتباط با آنتی‌ژن تومور، مثل FITC یا بیوتین استفاده می‌کند.

ماژول هدف‌گیری یک مولکول تزریقی جداگانه است که یک سر آن به گیرنده CAR متصل می‌شود و سر دیگری به آنتی‌ژن خاص تومور (مثل CD123 در VC-101) متصل است. این ماژول می‌تواند به‌صورت تزریق وریدی در دوزهای کنترل‌شده وارد بدن شود و CAR-T‌ها را فعال کند. بخشی از ماژول که به گیرنده CAR روی سلول‌های T متصل می‌شود، معمولاً از یک مولکول یا پروتئین خاص مثل Fit protein، بیوتین، یا یک آنتی‌بادی کوچک، تشکیل شده که با ناحیه اتصال سوئیچ‌پذیر روی CAR (مثلاً یک پروتئین فیتیش یا آنتی‌ژن بی‌ارتباط) سازگار است. بخشی که به‌طور خاص به آنتی‌ژن موردنظر روی سلول‌های سرطانی مثل CD123، CD19 یا هر آنتی‌ژن دیگر متصل می‌شود، این ناحیه معمولاً یک scFv یا یک پپتید است.

از مزایای این پلتفرم این است که با تنظیم دوز یا قطع تزریق ماژول هدف‌گیری، می‌توان فعالیت CAR-T‌ها را کنترل کرد. اگر عوارض جانبی رخ دهد، قطع ماژول فعالیت سلول‌ها را متوقف می‌کند. به علاوه با تغییر ماژول

^۱ ALL

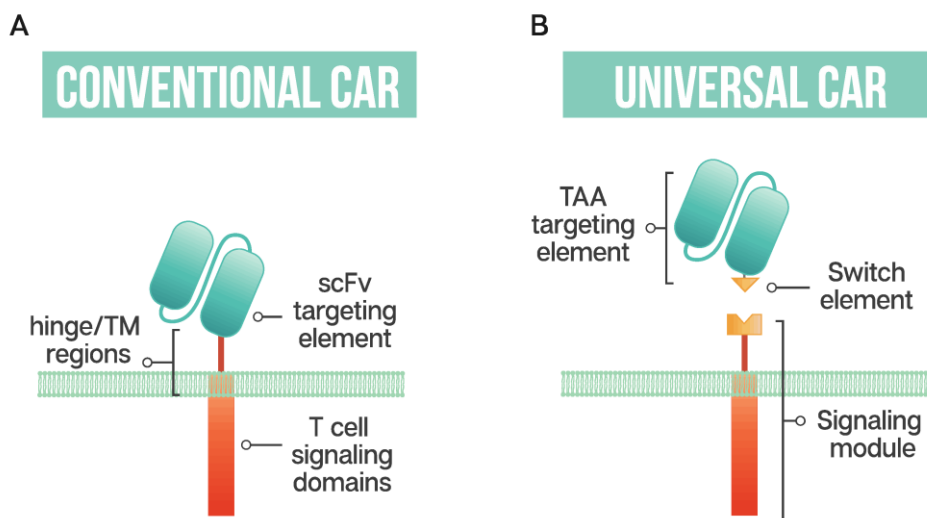
^۲ CRS

^۳ Off-Target Toxicity

^۴ Targeting Module

^۵ Binding Domain

هدف‌گیری، می‌توان CAR-T ها را برای هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های مختلف، مثلاً از CD123 به CD19 تنظیم کرد، که انعطاف‌پذیری را افزایش می‌دهد.



شکل ۵۰-۴: مقایسه CAR معمولی و CAR universal

شرکت AvenCell با این محصول ۱۱۲ میلیون دلار جذب سرمایه کرده است که در راس سرمایه‌گذاران هلدینگ Novo قرار دارد.

شرکت بیوتکنولوژی Capstan محصولی در حوزه in vivo CAR-T cell therapy، به نام CPTX2309 (CD19)، دارد که برای درمان بیماری‌های خودایمنی طراحی شده است. این محصول از پلتفرم اختصاصی CellSeeker™ شرکت Capstan استفاده می‌کند و با استفاده از نانوذرات لیپیدی هدفمند^۱ یک mRNA را منتقل می‌کند که کدکننده CAR ضد CD19 است.

این روش به‌طور خاص سلول‌های T سیتوتوکسیک CD8 را هدف قرار می‌دهد و آن‌ها را به سلول‌های CAR-T تبدیل می‌کند که علیه سلول‌های B که CD19 را بیان می‌کنند عمل می‌کنند.

در بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE)، آرتریت روماتوئید (RA)، مولتیپل اسکلروزیس (MS)، و اسکلرودرما، سلول‌های B به‌طور غیرطبیعی فعال می‌شوند و آنتی‌بادی‌های خودکار^۲ تولید می‌کنند که به بافت‌های بدن حمله می‌کنند.

^۱ tLNP

^۲ Autoantibodies

این سلول‌های B مسئول التهاب مزمن، آسیب بافتی، و پیشرفت بیماری هستند. حذف آن‌ها می‌تواند سیستم ایمنی را "ریست" کند و التهاب را کاهش دهد. این محصول می‌تواند سلول‌های B را به‌طور عمیق و سریع در خون و بافت‌های لنفاوی (مثل طحال و غدد لنفاوی) حذف کند. این حذف عمیق (Deep B-Cell Depletion) می‌تواند به کاهش تولید آنتی‌بادی‌های خودکار و توقف پیشرفت بیماری‌های خودایمنی کمک کند.

این محصول که به تازگی وارد فاز اول مطالعات بالینی شده است، ۱۷۵ میلیون دلار سرمایه جذب کرده است که در راس این سرمایه‌گذاران شرکت‌های Eli Lilly and Company، Johnson & Johnson، Pfizer Ventures، Novartis Venture Fund و Bayer هستند.

شرکت Neurona Therapeutics نیز داروی سلول‌درمانی NRTX-1001 که از سلول‌های بنیادی جنینی گرفته شده و برای درمان اپیلپسی مقاوم به دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد را در فاز دوم مطالعات بالینی دارد. این دارو در محل تشنج تزریق شده و انتقال دهنده‌های عصبی مهاری گابا را ترشح می‌کند. این دارو ۱۲۰ میلیون دلار سرمایه جذب کرده است.

در جدول زیر خلاصه موارد اشاره شده آورده شده است.

جدول ۷-۴: شرکت‌ها و میزان سرمایه جذب شده

نام شرکت	نام دارو	مقدار سرمایه جذب شده (میلیون دلار)	شرکت‌های سرمایه‌گذار	نوع محصول
Genespire	GENE202	52	XGEN Venture، Sofinnova Partners، Indaco SGR، CDP Venture Capital	ژن‌درمانی (ISLV)
Purespring	PS-002	105	Gilde Healthcare، Sofinnova Partners	ژن‌درمانی (AAV)
AvenCell	AVC-101	112	Novo Holdings	سلول‌درمانی (CAR-T)
Capstan Therapeutics	CPTX2309	175	Pfizer، Eli Lilly، Johnson & Johnson، Novartis Venture Fund، Ventures، Bayer	سلول‌درمانی (Vivo CAR-T)
Neurona Therapeutics	NRTX-1001	۱۲۰	نامشخص	سلول‌درمانی

۴-۲-۶ خریدهای بزرگ حوزه سلول و ژن درمانی در سال ۲۰۲۴

شرکت AbbVie در جولای ۲۰۲۵ اقدام به خرید شرکت Capstan Therapeutics که در زمینه CAR-T های درون تنی فعالیت می کند با قیمت ۲,۱ میلیارد دلار کرد. وجه تمایز شرکت Capstan، تمرکز بر CAR-T درون تنی برای سرطان و بیماری های خودایمنی و انتقال mRNA سازه CAR از طریق tLNP است.

شرکت Eli Lilly نیز در جولای ۲۰۲۵ اقدام به خرید شرکت Verve Therapeutics که در حوزه ژن درمانی بیماری های قلبی فعالیت می کند با ارزش ۱,۳ میلیارد دلار کرد. محصول اصلی این شرکت VERVE-102 است و روی ژن PCSK9 کار می کند که میزان کلسترول را کنترل می کند و برای درمان هایپرکلسترومیای خانوادگی مورد استفاده قرار می گیرد. این محصول ژن درمانی درون تنی است و از LNP برای انتقال ژن استفاده می کند. این دو شرکت قبل تر و در سال ۲۰۲۳ نیز با هم همکاری داشته اند که Eli Lilly، ۶۰ میلیون دلار برای یکی از محصولات ژن درمانی این شرکت سرمایه گذاری کرده بود.

نواآرتیس بالغ بر ۱,۱ میلیارد دلار برای خرید شرکت Kate Therapeutics و پلتفرم مهندسی اش به اسم DELIVER که نوعی کپسید AAV است که به صورت درون تنی Transgene RNA را بیان می کند، هزینه کرد. شرکت Roche نیز با پرداخت ۱,۵ میلیون دلار اقدام به خریداری Poseida Therapeutics کرد. این شرکت در حوزه توسعه روش های درمانی مبتنی بر گیرنده سلول های T آلوزن فعالیت می کند.

در اواخر سال ۲۰۲۲، واحد سلول درمانی شرکت گیلیاد، کایت فارما، شرکت Tmunity Therapeutics را که در حوزه تولید پلت فرم های CAR-T اوتولوگ فعالیت می کند به قیمت ۳۰۰ میلیون دلار خرید. هم چنین در صورت دستاوردهای آتی، یک میلیارد دلار نیز بالقوه پرداخت خواهد شد.

علاوه بر این شرکت Lilly در سال ۲۰۲۳، شرکت Sigilon Therapeutics که بر درمان دیابت نوع ۱ به روش سلول درمانی متمرکز بود، را با قیمت ۳۱۰ میلیون دلار خریداری کرد.

شرکت دارویی Vertex بزرگترین خرید تاریخ ۳۵ ساله خود را با خرید کمپانی ۹ ساله Alpine Immune Sciences که بر توسعه ایمونوتراپی مبتنی بر پروتئین برای سرطان و بیماری های التهابی کار می کند به قیمت ۴,۹ میلیارد دلار خرید. از مهم ترین محصولات شرکت آلاین، povetacicept است که یک آگونیست سایتوکاین بوده و فاکتور فعال کننده سلول B (BAFF) و لیگاند القا کننده تکثیر (APRIL) را هدف قرار می دهد.

۴-۲-۷ بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم

براساس گزارش سایت Biotech Careers، ۵۰۲ شرکت در سراسر جهان در حوزه ژن و سلول‌درمانی فعالیت می‌کنند. این تعداد شامل شرکت‌های بیوتکنولوژی کوچک و متوسط همچنین بسیاری از شرکت‌های بزرگ داروسازی می‌باشند. نمونه‌هایی از شرکت‌های دارویی اروپایی که در زمینه ژن‌درمانی کار می‌کنند عبارتند از: شرکت فرانسوی Sanofi، شرکت‌های سوئیسی Roche و Lonza، شرکت بریتانیایی GlaxoSmithKline، شرکت آلمانی Merck، و شرکت ایتالیایی Chiesi. چند نمونه از شرکت‌های بزرگ داروسازی خارج از اروپا عبارتند از شرکت‌های آمریکایی Bristol-Myers Squibb و Behring CSL، و شرکت‌های چندملیتی ژاپنی Pharma Takeda و Astellas.

در این بخش به بررسی مالی برخی تراکنش‌های شرکت‌های حوزه ژن‌درمانی می‌پردازیم. شرکت Ori Biotech که در ژانویه ۲۰۲۲، بودجه ۱۰۰ میلیون دلاری دریافت کرده بود، در می ۲۰۲۴ از پلتفرم IRO خود که در اتوماتیک کردن فرایند سلول و ژن‌درمانی نقش دارد، پرده‌برداری کرد. این پلت فرم با کاهش نیروی کار مورد نیاز، کاهش قیمت محصول نهایی و تسریع فرایند تولید قابلیت اسکیل‌آپ خوبی با رعایت اصول GMP برای درمان‌های مبتنی بر سلول یا ژن‌درمانی فراهم می‌آورد. اولین نمونه این دستگاه نیز در ژانویه ۲۰۲۵ به خریدار تحویل داده شده است.



شکل ۵۱-۴: پلتفرم IRO

شرکت Askbio که در زمان خریدش توسط Bayer، فقط دو محصول در فاز کارآزمایی بالینی داشت، در سال‌های ۲۰۲۳ و ۲۰۲۴، سه محصول دیگر خود را نیز وارد فاز کارآزمایی بالینی کرده است. این محصولات در درمان بیماری‌های پارکینسون^۱، بیماری پمپه^۲ و دیستروفی عضلانی لیمب گیریدل^۳ هستند کاربرد دارند.

محصول AAV2-GDNF این شرکت، که در ژانویه ۲۰۲۴ وارد فاز ۲ کارآزمایی بالینی شد، یک ژن درمانی برای بیماری پارکینسون است. این محصول یک وکتور AAV2 است که ژن GDNF (فاکتور نروتروفیک مشتق شده از سلول‌های گلایا) را منتقل می‌کند. این فاکتور پروتئینی به بقا و تمایز نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش میل به جذب دوپامین آن‌ها کمک می‌کند. در پارکینسون نورون‌های دوپامینرژیک به سرعت دچار تخریب می‌شوند. کارآزمایی دیگر این شرکت که در سال ۲۰۲۳ وارد فاز ۱ کارآزمایی بالینی شد نیز یک وکتور AAV2 با قابلیت انتقال ژن GDNF است و برای درمان آتروفی سیستم چندگانه^۴ مورد بررسی قرار گرفته است.

محصول دیگر این شرکت AB-1003، مربوط به ژن درمانی بیماری دیستروفی عضلانی لیمب گیریدل (LGMD2I/R9) است که منجر به تحلیل رفتن عضلات دست و پا، اختلال در حرکت و مشکلات تنفسی می‌شود. در این بیماری ژن FKRP دچار جهش شده و پروتئین حاصل از این ژن به درستی تولید نشده و بدن با کمبود آن مواجه می‌شود. در ژن درمانی این دیستروفی عضلانی، ژن سالم FKRP از طریق AAV به بیمار منتقل می‌شود تا کمبود پروتئین مدنظر را جبران کند.

یکی از تراکنش‌های مالی مهم مذکور در گزارش قبل خریداری شرکت AveXis توسط Novartis به قیمت ۸٫۷ میلیارد دلار بود. شرکت Novartis بعد از خرید AveXis به علت اهمیت روزافزون توسعه داروهای ژن درمانی، نام آن را به Novartis Gene Therapies تغییر داد. شرکت Novartis Gene Therapies با تغییر نام و ساختار خود، گامی مؤثر برای گسترش جهانی ژن درمانی برداشته است. این تغییر به هدف توزیع گسترده‌تر داروی Zolgensma و توسعه محصولات پیشرفته ژن درمانی مبتنی بر ویروس AAV برای درمان بیماری‌های نادر ژنتیکی مانند سندرم

^۱ Parkinson's disease

^۲ Pompe disease

^۳ Limb-girdle muscular dystrophy

^۴ Multiple System Atrophy

رت^۱، نوع ژنتیکی اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS) و آتاکسی فردریش (Friedreich's ataxia) صورت گرفته است.

این تحول همچنین یکپارچگی و شفافیت بیشتری را در ارائه خدمات و محصولات این شرکت در بازارهای جهانی به همراه دارد. به جای استفاده از برندهای جداگانه AveXis و Novartis در کشورهای مختلف، شرکت اکنون تحت یک برند واحد و قدرتمند به فعالیت خود ادامه می‌دهد، که این امر به تحکیم حضور بین‌المللی و پیشبرد اهداف نوآورانه در زمینه ژن‌درمانی کمک می‌کند.

در دسامبر ۲۰۲۴ شرکت Spark Therapeutics که در سال ۲۰۱۹ توسط Roche خریداری شده بود، محصول ژن‌درمانی بیماری هموفیلی خود را، SPK-8011، که وارد فاز سوم کارآزمایی بالینی شده بود از لیست کارآزمایی‌ها خارج کرد. شرکت Roche اعلام کرده است دیگر توسعه و کار روی این محصول را ادامه نخواهد داد چرا که محصول ژن‌درمانی دیگری با عملکرد فاکتور ۸ بالاتر، به پایپ‌لاین خود اضافه خواهد کرد. هنوز از لیست پایپ‌لاین‌های شرکت خارج نشده است.

سال گذشته، Roche مجبور شد ارزش SPK-8011 را که اکنون متوقف شده است، کاهش دهد و به دلیل تجدید نظر در پیش‌بینی‌های فروش پیرامون این کاندید دارویی، متحمل هزینه‌ای بالغ بر ۶۰۶ میلیون دلار در آن زمان شود.

در ماه جولای نیز، Roche ژن‌درمانی مربوط به بیماری پمپه^۲ شرکت Spark را، SPK-3006، نیز از پایپ‌لاین حذف کرده است و علت این کار را اولویت بندی استراتژیک سبد محصولات در این شرکت اعلام کرده است. شرکت Astellas که در سال ۲۰۲۰ اقدام به خریداری شرکت Audentes کرده بود، محصول ژن‌درمانی این شرکت به نام، AT132، که برای درمان بیماری نادر عضلانی XLMTM توسعه پیدا کرده بود، را به علت نگرانی‌های ایمنی به حالت تعویق درآورد. چرا که در کارآزمایی بالینی این محصول ۴ کودک جان خود را از دست دادند.

۴-۲-۸ استارت‌آپ‌هایی شاخص حوزه سلول و ژن درمانی

با بررسی گزارش سایت BioSpace که به بررسی استارت‌آپ‌های زیستی شاخص پرداخته است، شرکت‌هایی که در حوزه ژن و سلول درمانی فعالیت می‌کردند جدا شده و در جدول زیر به همراه فناوری و میزان جذب سرمایه‌شان لیست شده‌اند.

^۱ Rett syndrome

^۲ Pompe disease

جدول ۸-۴: استارت‌آپ‌های شاخص حوزه سلول و ژن درمانی

شرکت	تاریخ راه‌اندازی	محل	جذب سرمایه	نکات برجسته	فناوری	موارد دیگر
۱ Avera Therapeutics	۵ تیر ۱۴۰۳	Boston, MA	\$82M Series A	تال زاکس (مدیر ارشد پزشکی سابق مدرنا) رئیس و مدیرعامل موقت بود؛ در ژانویه ۲۰۲۵ با تام بارنز جایگزین شد.	فعال در حوزه ژن درمانی. استفاده از mRNA (انتقال با LNP) برای درج ژن در سلول‌ها که امکان تجویز دارو در فواصل مشخص را می‌دهد. استفاده در بیماری‌های ژنتیکی، سرطان و بیماری‌های خودایمنی.	فرآیند تولید با استفاده از containers هایکوچک‌تر که هزینه‌ها را کاهش می‌دهد.
۲ Clasp Therapeutics	۱ فروردین ۱۴۰۳	Rockville, MD; Cambridge, MA	\$150M Series A	توسط برت ووگلستاین و درو پارمول از جانز هاپکینز تأسیس شد.	توسعه T cell engager ^۱ آلون که با توجه به HLA افراد، شخصی‌سازی شده	توسط Novo Holdings پشتیبانی می‌شود.
۳ Diagonal Therapeutics	۱۵ فروردین ۱۴۰۳	Cambridge, MA	\$128M Series A	توسعه آنتی‌بادی برای بیماری‌های نادر همچون تِلانژیکتازی خونریزی‌دهنده ارثی ^۲	برخلاف آنتی‌بادی‌های رایج که پروتئین خاصی را هدف گرفته و آن را مهار می‌کنند، این‌ها یک مسیر سیگنالینگ معیوب را فعال می‌کنند.	توسط مدیرعامل لوگوفسکوی تأمین مالی اولیه شد.
۴ Firefly Bio	۲۷ بهمن ۱۴۰۲	South San Francisco, CA	\$94M Series A	توسط کارولین برتوزی، برنده جایزه نوبل، تأسیس شد.	ترکیب آنتی‌بادی-کنژوگه شده با تخریب‌کننده‌های پروتئین برای درمان‌های دقیق سرطان.	توسط Eli Lilly پشتیبانی می‌شود.

^۱ این مولکول‌ها مثل یک پل، سلول T را به سلول سرطانی نزدیک می‌کنند. وقتی سلول T به سلول سرطانی متصل می‌شود، فعال شده و مواد سمی (مثل گرانزیم یا پرفورین) آزاد می‌کند که سلول سرطانی را نابود می‌کنند.

^۲ hereditary hemorrhagic telangiectasia

شرکت	تاریخ راه اندازی	محل	جذب سرمایه	نکات برجسته	فناوری	موارد دیگر
۵	GC Therapeutics	۲۹ شهریور ۱۴۰۳	Cambridge, MA	\$65M Series A	توسعه درمان سلول های بنیادی پرتوان القایی (iPSC) با استفاده از سینتتیک با یولوژی، ویرایش ژن، مهندسی سلول و یادگیری ماشین	روش برنامه ریزی دوباره سلولی این شرکت، امکان تبدیل سلول های بنیادی القایی به هر نوع سلولی، در یک مرحله و طی ۴ روز فراهم می کند. این کار از طریق فاکتورهای رونویسی انجام می شود
۶	Kenai Therapeutics	۱۴۰۱	San Diego, CA	\$82M Series A	سلول درمانی آلوژم پارکینسون با استفاده از iPSC (RNDP-001) در سال ۲۰۲۴ وارد فاز اول می شود.	کمک مالی ۴ میلیون دلاری از California Institute for Regenerative Medicine دریافت کرد.
۷	Latus Bio	۱۳ اردیبهشت ۱۴۰۳	Philadelphia, PA	\$54M Series A	توسعه روش های ژن درمانی برای سیستم عصبی مرکزی	پیدا کردن کپسیدهای AAV جدید در پرمات های غیر انسانی برای اختلالات CNS مانند هانتینگتون و CLN2
۸	Metsera	۳۰ فروردین ۱۴۰۳	New York, NY	\$290M Series A + \$215M Series B	داروی GLP-1 (MET-097) در فاز اول کاهش ۷.۵٪ وزن بدن در ۳۶ روز نشان داد.	قرارداد تولید با Amneal Pharmaceuticals امضا کرد.
۹	OnCusp Therapeutics	۱۳ فروردین ۱۴۰۰	New York, NY	\$25M Seed + \$100M Series A	مطالعه فاز اول برای CUSP06 در سرطان تخمدان و تومورهای جامد پیشرفته	توسط Novo Holdings پشتیبانی می شود.

شرکت	تاریخ راه اندازی	محل	جذب سرمایه	نکات برجسته	فناوری	موارد دیگر
					کاهش Bystander Effect ^۱ برای مقابله با مقاومت دارویی	
۱۰	OrsoBio	۱۶ آبان ۱۴۰۲	Palo Alto, CA	\$60M Series A + \$67M Series B	توسط Eli Lilly پشتیبانی شد؛ کاندیدای اصلی TLC-6740 در فاز Ib برای درمان چاقی.	پروتونوفورهای میتوکندریایی در OrsoBio مطالعات پیش بالینی نشان داده اند که می توانند وزن را کاهش دهند در حالی که عضله بدون چربی را حفظ کنند.
۱۱	Shinobi Therapeutics	آذر ۱۴۰۲	South San Francisco, CA; Kyoto, Japan	\$51M Series A	کارل جون، پیشگام CAR T cell درمانی و برنده جایزه Breakthrough 2025. در هیئت مشاوره علمی حضور دارد	توسعه سلول درمانی آلوزن، برای درمان سرطان هایی غیر از سرطان خون و بیماری های خود ایمنی
۱۲	Tr1X	دی ۱۴۰۲	San Diego, CA	\$75M Series A	محصول این شرکت به نام TRX103 برای بیماری کرون تأیید شد.	توسعه روش های درمانی بیماری های ایمنی و التهابی با مهندسی کردن سلول های T تنظیم کننده (Treg) و گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR-Treg)

^۱ در درمان های سرطان، به ویژه در روش هایی مثل ADC، به وضعیتی گفته می شود که داروی سمی نه تنها سلول های سرطانی هدف را نابود می کند، بلکه به سلول های مجاور (که ممکن است مستقیماً هدف دارو نباشند) نیز آسیب می رساند.

^۲ این عضلات برای قدرت بدنی، متابولیسم و سلامت کلی مهم هستند

^۳ مولکول هایی هستند که می توانند غشای داخلی میتوکندری را نفوذپذیر کنند و باعث انتقال پروتون ها (H^+) از یک طرف غشا به طرف دیگر شوند، بدون اینکه از مسیرهای معمول تولید انرژی (مثل زنجیره انتقال الکترون) عبور کنند.

۳-۴ محصولات مجوزدار

در این بخش محصولاتی از حوزه ژن و سلول درمانی که طی سال‌های ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۵ تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت کرده‌اند مورد بررسی قرار می‌گیرد. محصولات مجوزدار از آخرین گزارشات انجمن‌های ژن درمانی و سلول درمانی استخراج شد. در جدول ۲-۴، نام داروهای مجوز دار، نام شرکت تولید کننده دارو، سال اخذ مجوز، بیماری هدف و تکنولوژی مورد استفاده به اختصار ذکر شده است. همان طور که مشاهده می‌شود طی سال‌های ۲۰۲۴ و ۲۰۲۵، چهار محصول zevorcabtagene autoleucel، Tecelra، Beqvez و Encelto مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت کرده‌اند. هم‌چنین شرکت فایزر که توسعه دهنده محصول Beqvez بوده این محصول مجوز گرفته را از پایپ‌لاین محصولات خود خارج کرده است. در ادامه توضیح مختصری از هر کدام از داروهای ذکر شده داده خواهد شد.

جدول ۴-۹: درمان‌های مبتنی بر سلول و ژن درمانی که در سال‌های ۲۰۲۴ و ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵ در جهان تاییدیه گرفته اند طبق گزارش ASCGT

نام محصول	نام تجاری	سال اولین تایید	بیماری(ها)	مکان تایید شده	شرکت مبدا
Elevidys	delandistrogene moxeparvovec	۲۰۲۳	دیستروفی عضلانی دوشن	آمریکا	Sarepta Therapeutics
Vyjuvek	beremagene geperpavec	۲۰۲۳	اپیدرمولیز بولوزا دیستروفیک	آمریکا	Krystal Biotech
Fucaso	equecabtagene autoleucel	۲۰۲۳	میلوم متعدد	چین	Nanjing IASO Biotechnology
Casgevy	exagamglogene autotemcel	۲۰۲۳	کم خونی سلول داسی شکل؛ تالاسمی	آمریکا، انگلستان، بحرین، عربستان سعودی، اتحادیه اروپا، کانادا	CRISPR Therapeutics
Inaticabtagene	inaticabtagene autoleucel	۲۰۲۳	لوسمی لنفوسیتی حاد	چین	Juventas Cell Therapy
Lyfgenia	lovotibeglogene autotemcel	۲۰۲۳	کم خونی سلول داسی شکل	آمریکا	bluebird bio
zevorcabtagene autoleucel	zevorcabtagene autoleucel	۲۰۲۴	میلوم متعدد عود کننده یا مقاوم به درمان	چین	CARsgen Therapeutics
Beqvez	fidanacogene elaparvovec	۲۰۲۴	هموفیلی B	کانادا، آمریکا، اتحادیه اروپا	Pfizer
Tecelra	afamitresgene autoleucel	۲۰۲۴	سارکوم سینوویال	آمریکا	Adaptimmune
Encelto	revakinagene taroretcel	۲۰۲۵	Macular Telangiectasia Type 2	آمریکا	Neurotech

۱-۳-۴ Inaticabtagene

این یک درمان اتولوگ سلولی مبتنی بر CAR-T است که توسط شرکت‌های CASI و Juventas Cell Therapy و Pharmaceuticals توسعه یافته و برای درمان بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد نوع B عودکننده یا مقاوم^۱ در بزرگسالان استفاده می‌شود.

در این درمان، سلول‌های T بیمار جمع‌آوری شده و با یک وکتور لنتی‌ویروسی حاوی گیرنده CAR که با استفاده از scFv اختصاصی این شرکت به نام HI19 α ، گیرنده CD19 سلول سرطانی را هدف قرار می‌دهد، اصلاح می‌شوند. پس از تزریق، این سلول‌ها سلول‌های سرطانی CD19⁺ را شناسایی و نابود می‌کنند. در حال حاضر این دارو در چین در دسترس است و کارآزمایی‌ها در آمریکا ادامه دارد.

۲-۳-۴ zevorcabtagene autoleucl

نوعی CAR T cell درمانی اتولوگ است که گیرنده هدفش BCMA است و برای درمان میلومای چندگانه استفاده می‌شود. در این روش درمانی ابتدا سلول‌های T بیمار جمع‌آوری شده و با استفاده از یک وکتور لنتی‌ویروسی مهندسی می‌شوند تا گیرنده‌های CAR^۲ را بیان کنند که آنتی‌ژن BCMA را روی سطح سلول‌های سرطانی شناسایی می‌کنند.

ساختار CAR شامل یک scFv کاملاً انسانی (25C2) خاص BCMA، ناحیه لولای CD8 α ، حوزه ترانس‌ممبران CD8 α ، و دومین فعال‌سازی ۳-CD3 است. پس از تزریق به بیمار، سلول‌های T مهندسی‌شده، سلول‌های توموری بیان‌کننده BCMA را شناسایی کرده آن‌ها را از بین می‌برند.

Zevorcabtagene Autoleucl در چین تجاری‌سازی شده و کارآزمایی‌های فاز ۲ در آمریکای شمالی ادامه دارد.

۳-۳-۴ Tecelra

این محصول، یک داروی ایمونوتراپی مبتنی بر سلول‌های T است که توسط شرکت Adaptimmune Therapeutics توسعه یافته و در تاریخ ۱ آگوست ۲۰۲۴ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تحت مسیر تأیید تسریع‌شده (Accelerated Approval) تأیید شده است. دارو Tecelra اولین درمان مبتنی بر TCR است که وارد بازار می‌شود. این دارو اولین ایمونوتراپی سلولی مهندسی‌شده برای درمان تومورهای جامد در آمریکا و اولین گزینه درمانی جدید برای سارکوم سینوویال (Synovial Sarcoma) در بیش از یک دهه است.

^۱ Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia

^۲ Chimeric Antigen Receptor

سارکوم سینوویال یک سرطان نادر است که در بافت‌های نرم (مانند عضلات یا تاندون‌ها) ایجاد می‌شود. این بیماری سالانه حدود ۱,۰۰۰ نفر را در آمریکا تحت تأثیر قرار می‌دهد و بیشتر در مردان جوان (زیر ۳۰ سال) دیده می‌شود. میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به این بیماری تنها ۳۶٪ است.

در این روش، سلول‌های T بیمار جمع‌آوری شده، و با استفاده از یک وکتور لنتی‌ویروسی مهندسی می‌شوند تا گیرنده‌های سلول T خاصی را بیان کنند که پروتئین MAGE-A4 را روی سطح سلول‌های سرطانی شناسایی می‌کنند. سلول‌های مهندسی‌شده (Tcelra) پس از تکثیر و آماده‌سازی، از طریق تزریق وریدی به بیمار بازگردانده می‌شوند.

سپس با شناسایی سلول‌های سرطانی بیان‌کننده MAGE-A4 با آزادسازی سایتوکاین‌ها و مکانیسم‌های کشنده، آن‌ها را نابود می‌کنند.

Amtagvi Iovance ۴-۳-۴

این دارو از لنفوسیت‌های نفوذی تومور (TILs) تهیه شده و برخلاف درمان‌های سلولی CAR-T که از خون در گردش بیمار جمع‌آوری می‌شوند، این سلول‌درمانی نیز برای تومور جامد مورد استفاده قرار می‌گیرد که ۹۰٪ تومورها را شامل می‌شود. این دارو که پس از بیش از ۳۰ سال توسعه به دست آمد، نخستین درمان سرطان با استفاده از لنفوسیت‌های نفوذی تومور (TILs) و همچنین اولین سلول‌درمانی تایید شده برای یک تومور جامد به شمار می‌رود.

Encelto ۵-۳-۴

یک نوع سلول‌درمانی آلوژن است که برای درمان بیماری تخریب نورودجنریتیو شبکیه، macular telangiectasia type 2 استفاده می‌شود، همچنین اولین و تنها محصولی است که برای درمان این بیماری تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت کرده است. تخریب شبکیه بیماری پیش‌رونده‌ای است که وقتی تعداد رگ‌های خونی در لکه زرد از حالت طبیعی خارج شود رخ داده و باعث از دست رفتن بینایی می‌شود. در این روش درمانی سلول‌های اپیتلیوم رنگی شبکیه که به گونه‌ای مهندسی شده‌اند که دائماً ciliary neurotrophic factor (CNTF) را در لکه زرد تولید کنند، در زجاجیه چشم تزریق می‌شوند. فاکتور CNTF بقای گیرنده‌های نوری را تقویت می‌کند و باعث کاهش سرعت تخریب سلول‌ها شده و بینایی را نیز بهبود می‌بخشد.

محصول Encelto از پلتفرم انحصاری درمان سلولی کپسوله شده یا Encapsulated Cell Therapy بهره می‌گیرد. در این پلتفرم سلول‌های زنده درون یک غشاء پلیمری نیمه تراوا قرار می‌گیرند تا از حمله احتمالی سیستم ایمنی

در امان باشند. پس از کاشت در چشم، غشای کپسولی اجازه عبور عوامل درمانی به بیرون و ورود اکسیژن و مواد مغذی به داخل را می‌دهد. اجزای سیستم ایمنی قادر به عبور از این سد نیستند، بنابراین هیچ پاسخ ایمنی آغاز نمی‌شود. سپس این سلول‌ها، دوزهای درمانی پروتئین فاکتور نوروتروفیک را به طور مداوم مستقیماً به شبکه بیمار می‌رسانند، که به نوبه خود انتظار می‌رود تخریب لکه زرد را کند کند.

۴-۴ کارآزمایی‌های بالینی

۴-۴-۱ روش کار

در این مطالعه، با هدف بررسی روند توسعه درمان‌های نوین در حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، داده‌های مربوط به کارآزمایی‌های بالینی از پایگاه‌های معتبر جمع‌آوری و تحلیل شد. برای گردآوری اطلاعات، از پایگاه بین‌المللی ClinicalTrials.gov و همچنین در مورد مطالعات انجام‌شده در ایران از سامانه IRCT (<https://irct.behdasht.gov.ir>) استفاده شد. رشته‌های جستجو برای هر حوزه به تفکیک و با استفاده از کلیدواژه‌های تخصصی انتخاب گردید و نتایج بر اساس تعداد کل مطالعات، مرحله بالینی (فاز ۱ تا ۴) و سایر مشخصه‌های موجود دسته‌بندی شدند. در ادامه، داده‌ها به کمک نرم‌افزارهای آماری پردازش و به‌صورت نمودار و جدول ارائه شدند تا امکان تحلیل مقایسه‌ای و استخراج اولویت‌ها فراهم گردد. داده‌های این پژوهش در تاریخ ۱۴۰۴/۰۲/۱۳ جمع‌آوری شد.

۴-۴-۲ کارآزمایی‌های بالینی خارجی

برای شناسایی و تحلیل دقیق روندهای تحقیقاتی در حوزه ژن‌درمانی، مجموعه‌ای از رشته‌های جستجوی تخصصی در پایگاه ClinicalTrials.gov جستجو شد. این کلیدواژه‌ها نماینده رویکردهای متنوع و فناوری‌های مختلف در حوزه ژن‌درمانی بودند و به‌گونه‌ای انتخاب شدند که گستره وسیعی از روش‌های رایج و نوظهور را پوشش دهند. رشته‌های جستجو شامل تکنولوژی‌هایی نظیر ویرایش ژن با CRISPR، مداخلات مبتنی بر RNA (مانند siRNA، RNAi، miRNA)، آنتی‌سنس اولیگونوکلوئوتیدها (antisense oligonucleotides)، آپتامرها، درمان‌های مبتنی بر mRNA، و انواع وکتورهای ویروسی مورد استفاده در ژن‌درمانی بودند (جدول ۱-۴). بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، عبارت کلی "gene therapy" ۱۰۳۷ کارآزمایی بالینی را به خود اختصاص داد که از این میان ۶۴۳ مطالعه در فاز ۱ و ۸۲ مطالعه در فاز ۳ قرار داشتند. این عدد نشان‌دهنده‌ی گستردگی و پیشرفت بالای این حوزه در کارآزمایی‌های انسانی است.

در میان فناوری‌های مبتنی بر RNA، جستجوی ترکیبی شامل "siRNA"، "miRNA"، "antisense"، "oligonucleotide"، "aptamer"، "RNAi" و "CRISPR" منجر به بازایی ۱۰۵۹ مطالعه شد که از این میان ۲۷۶ مورد در فاز اول و ۲۰۰ مورد در فاز دوم قرار داشتند. این آمار نشان می‌دهد که بخش عمده‌ای از این فناوری‌ها هنوز در مراحل اولیه توسعه بالینی قرار دارند و تنها تعداد محدودی به فازهای نهایی رسیده‌اند. همچنین درمان‌های مبتنی بر mRNA نیز سهم قابل توجهی را به خود اختصاص داده‌اند، به گونه‌ای که جستجوی واژه "mRNA" به تنهایی منجر به شناسایی ۸۳۰ مطالعه شد که از این میان ۲۶۵ مورد در فاز ۱ و ۸۱ مورد در فاز ۳ قرار داشتند. این نتایج احتمالاً بازتابی از رشد شتابان این تکنولوژی در پی موفقیت واکسن‌های RNA در دوران پاندمی کرونا هستند.

در زمینه‌ی ناقل‌های ژنی، نتایج نشان داد که استفاده از وکتورهای ویروسی در مطالعات ژن‌درمانی بسیار رایج است. به‌طور خاص، جستجو برای عبارت "gene therapy" همراه با "AAV" یا "Adeno Associated Virus" منجر به یافتن ۲۵۱ مطالعه شد که بیش از نیمی از آن‌ها در فاز ۱ یا ۲ قرار دارند. همچنین استفاده از سایر ناقل‌ها مانند رتروویروس، آدنوویروس، HSV، و لنتی‌ویروس نیز با فراوانی قابل توجهی در کارآزمایی‌ها مشاهده شد؛ به‌ویژه لنتی‌ویروس که در ۱۲۰ مطالعه دیده شده است و عمدتاً در مراحل اولیه کارآزمایی قرار دارد.

در نهایت، بررسی‌ها نشان داد که برخی مفاهیم جدیدتر مانند "genetically modified cell therapy" و "exosome-based delivery" نیز در حال ورود به عرصه‌ی مطالعات بالینی هستند. این مفاهیم به ترتیب در ۱۹۳ و ۲۷۱ مطالعه مشاهده شدند، که اغلب آن‌ها نیز در مراحل اولیه آزمایش قرار دارند. به‌طور کلی، تحلیل این داده‌ها امکان درک دقیق‌تری از توزیع مطالعات ژن‌درمانی در فازهای مختلف و همچنین اولویت‌های تحقیقاتی جهانی را فراهم می‌سازد. علاوه بر این، می‌توان از این اطلاعات برای ترسیم مسیرهای آینده تحقیق و سرمایه‌گذاری در فناوری‌های پیشرفته ژنتیکی بهره گرفت.

جدول ۱۰-۴: عبارت مورد استفاده برای جستجو در سایت clinicaltrial.gov در حوزه ژن درمانی

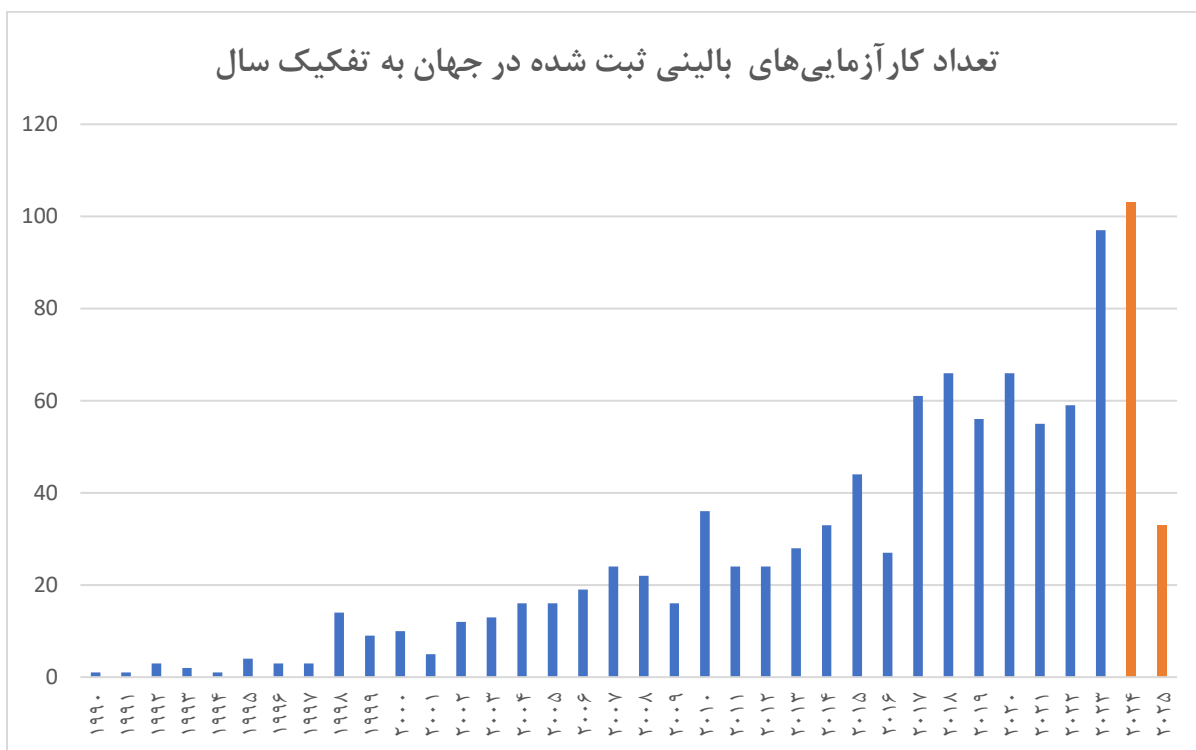
ردیف	رشته جستجو	تعداد نتایج ۱	فاز ۱	فاز ۲	فاز ۳	فاز ۴
۱	siRNA OR mirna OR "antisense oligonucleotide" OR aptamer OR RNAi OR crispr	۱۰۵۹	۲۶۷	۲۰۰	۶۹	۱۸
۲	"gene therapy"	۱۰۳۸	۶۴۳	۴۶۹	۸۳	۹
۳	"siRNA"	۱۳۰	۶۹	۴۲	۲۲	۲
۴	galnac-siRNA	۱۱	۷	۲	۲	۰
۵	mirna OR "micro RNA"	۶۲	۲۶	۳۷	۳	۱۵
۶	"antisense oligonucleotide"	۱۳۷	۸۳	۷۱	۱۹	۰
۷	Aptamer	۴۱	۱۹	۱۳	۷	۱
۸	RNAi	۶۳	۲۹	۲۱	۱۵	۰
۹	CRISPR	۹۸	۶۰	۲۳	۸	۰
۱۰	mRNA	۸۳۰	۲۶۵	۲۲	۸۱	۳۸
۱۱	"lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle"	۷۹	۵۰	۳۰	۱۴	۳
۱۲	Exosome	۲۷۱	۶۴	۴۱	۶	۰
۱۳	genetically modified cell therapy	۱۹۳	۱۵۶	۷۶	۳	۰
۱۴	"gene therapy" AND (retrovirus OR "retroviral vector")	۹۴	۶۳	۴۹	۱	۲
۱۵	"gene therapy" AND ("adeno associated virus" OR "AAV")	۲۵۱	۱۷۰	۱۲۹	۲۸	۰
۱۶	"gene therapy" AND (adenovirus OR "adenoviral vector")	۸۵	۶۰	۳۰	۵	۰
۱۷	"gene therapy" AND ("herpes simplex virus" OR "hsv")	۱۹	۱۰	۱۱	۰	۰
۱۸	gene therapy AND (lentivirus OR "lentiviral")	۱۲۰	۸۲	۶۲	۹	۰
۱۹	"gene therapy" AND ("vaccinia")	۳	۱	۳	۰	۰

کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با ژن درمانی، با استفاده از عبارت جستجوی "gene therapy" در پایگاه داده clinicaltrials.gov، در تاریخ ۱۴۰۴/۰۲/۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد کل کارآزمایی‌های بالینی شناسایی شده در سطح جهان با کلیدواژه مذکور، تا تاریخ یاد شده، ۱۰۳۷ مورد بود. از این تعداد، ۶۴۳ کارآزمایی در فاز ۱، ۴۶۹ کارآزمایی در فاز ۲، ۸۲ کارآزمایی در فاز ۳ و ۹ کارآزمایی در فاز ۴ قرار داشتند.

^۱ برخی از کارآزمایی‌های بالینی همزمان در دو فاز در حال بررسی هستند، به همین دلیل تعداد کل نتایج از مجموع ۴ فاز کمتر است.

شکل ۴-۵۲، کماکان نمایانگر سیر صعودی تعداد کارآزمایی‌های بالینی در زمینه ژن‌درمانی است، به ویژه پس از سال ۲۰۱۷ که شاهد شتاب چشمگیری در این روند بوده‌ایم. در دوره زمانی پس از ورود رسمی ژن‌درمانی به عرصه بالین در سال ۱۹۹۰، تعداد کارآزمایی‌های بالینی برای حدود یک دهه نسبتاً محدود بود. با این حال، نمودار ترسیم شده، گویای یک رشد تدریجی در دهه نخست قرن بیست و یکم است. این روند رو به رشد در دهه دوم قرن بیست و یکم نیز تداوم یافت، به گونه‌ای که میانگین تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده در این بازه زمانی، تقریباً سه برابر میانگین دهه قبل بود.

در دهه سوم قرن بیست و یکم، آهنگ رشد این حوزه حتی از دهه پیشین نیز فراتر رفته است. به عنوان مثال، در بازه زمانی ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳ میلادی، ۲۱۱ کارآزمایی بالینی جدید به ثبت رسیده است. با افزودن داده‌های سال ۲۰۲۴، شاهد یک افزایش قابل ملاحظه در تعداد کارآزمایی‌های ثبت شده هستیم، به طوری که در این سال به تنهایی ۱۰۳ مورد جدید به ثبت رسیده است. اگرچه آمار مربوط به سال ۲۰۲۵ هنوز به طور کامل جمع‌آوری نشده است، لیکن تا تاریخ نگارش این گزارش، ۳۳ کارآزمایی به ثبت رسیده است. این افزایش چشمگیر در سال‌های اخیر، به ویژه در سال ۲۰۲۴، مؤید آن است که فناوری ژن‌درمانی در سطح جهانی همچنان در فاز رشد فزاینده خود قرار دارد.

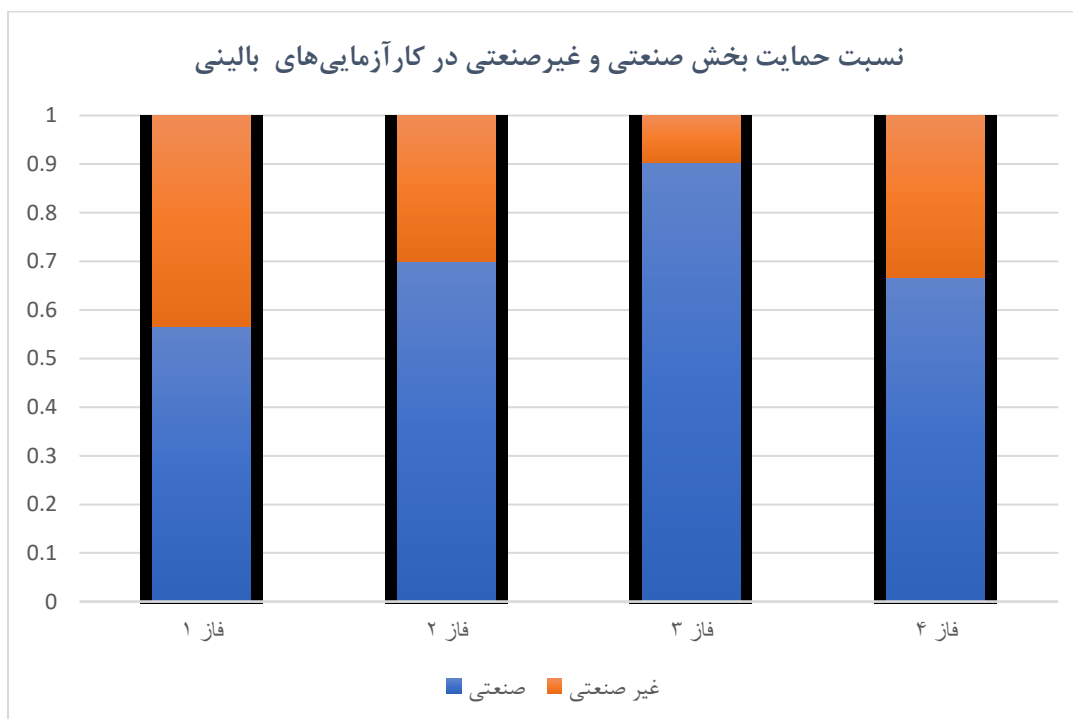


شکل ۵۲-۴: روند افزایشی تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده در جهان از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴

بررسی حامیان مالی کارآزمایی‌ها در فازهای مختلف (شکل ۵۳-۴) نشان از اهمیت نقش صنعت در پیشبرد روش‌های درمانی در حوزه ژن‌درمانی دارد. نسبت حمایت بخش صنعتی در فاز ۱ کمی کمتر از ۰,۶ است و با رسیدن به فاز ۳ این عدد به ۰,۹ می‌رسد. سیر رشد حمایت صنعت از فاز ۱ تا ۳ نشان از اهمیت این روش درمانی برای سرمایه‌گذاری صنعتی می‌باشد. این روند تا سال ۲۰۲۳ در فاز ۴ وجود داشته اما به دلیل اضافه شدن ۲ کارآزمایی بالینی با حمایت غیر صنعتی شاهد افزایش نسبت حمایت غیر صنعتی هستیم. در فاز ۴ از ۹ کارآزمایی بالینی انجام شده، ۶ عدد حمایت غیر صنعتی و ۳ عدد از حمایت صنعتی برخوردار هستند.

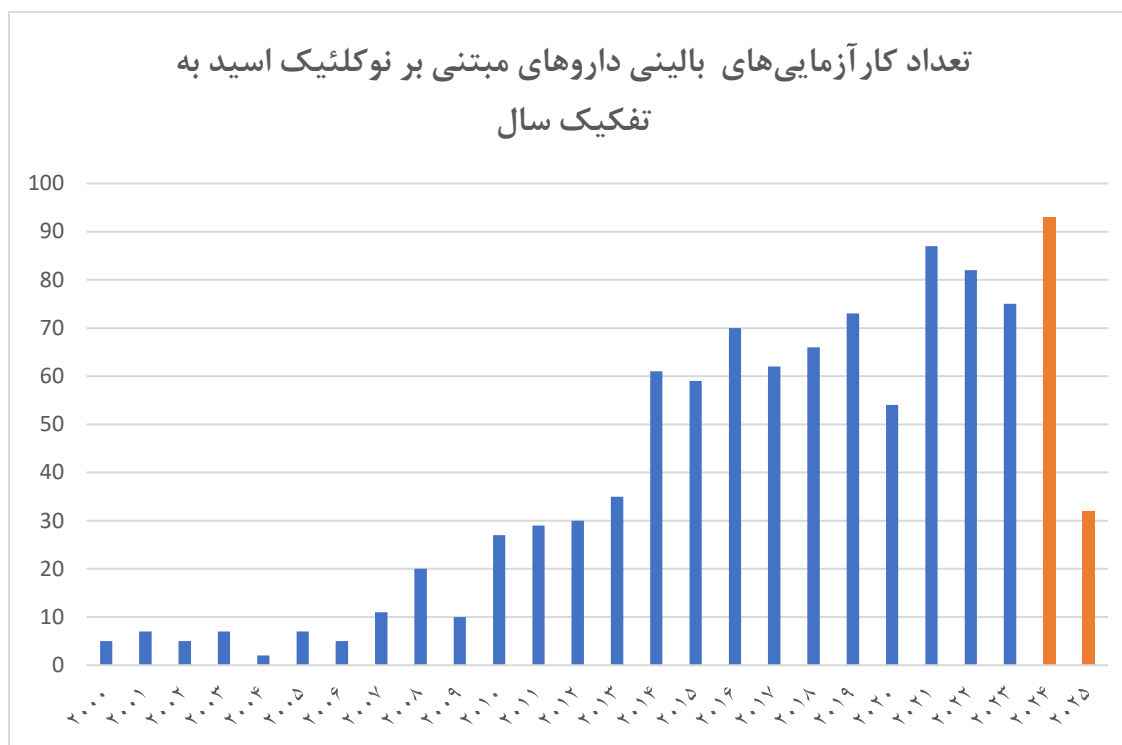
جهت بررسی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید رشته جستجوی ردیف یک جدول استفاده شد. این عبارت به گونه‌ای انتخاب شده است تا حداکثر نتایج مرتبط با داروهای نوکلئیک اسید را پیدا کند. بررسی روند این کارآزمایی‌ها از سال ۲۰۰۰ میلادی تاکنون، نمایانگر یک رشد پیوسته و تدریجی در این حوزه بوده است. نتایج بدست آمده در شکل ۵۴-۴ قابل مشاهده است. پس از یک دوره نسبتاً آرام در دهه اول قرن بیست و یکم، شاهد یک روند صعودی در تعداد کارآزمایی‌های ثبت شده از سال ۲۰۱۰ به بعد هستیم. این رشد در دهه دوم قرن

بیست و یکم شتاب بیشتری به خود گرفته و بعد از یک افول نسبی از سال ۲۰۲۱، به اوج خود در سال ۲۰۲۴ رسیده است. به طور خاص، سال ۲۰۲۴ شاهد یک افزایش چشمگیر در تعداد کارآزمایی‌های بالینی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید بوده است، به طوری که تعداد کارآزمایی‌های ثبت شده در این سال به ۹۳ مورد رسیده است. این افزایش، نشان دهنده توجه و سرمایه‌گذاری فزاینده در این دسته از داروها است. علاوه بر این، نمودار حاضر داده‌های مربوط به سال ۲۰۲۵ را نیز شامل می‌شود. بر اساس داده‌های موجود تا به امروز، تعداد کارآزمایی‌های ثبت شده در این سال ۳۲ مورد است. لازم به ذکر است که این آمار ممکن است با گذشت زمان و تکمیل داده‌ها تغییر کند.



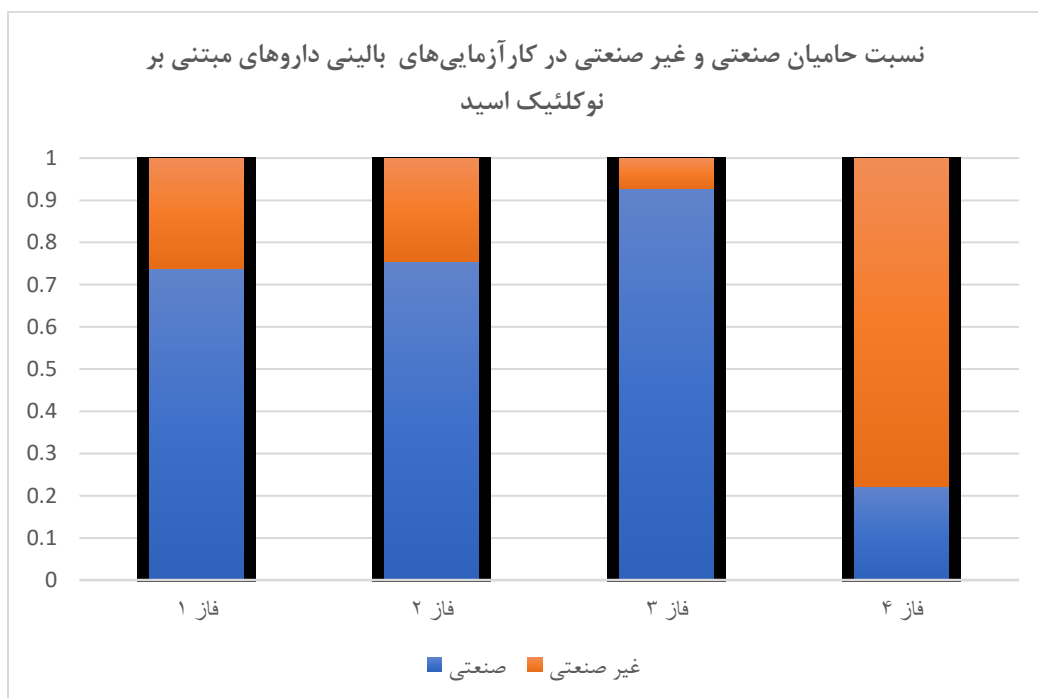
شکل ۵۳-۴: حمایت صنعتی و غیر صنعتی در کارآزمایی بالینی حوزه ژن درمانی

روند کلی حاکم بر این نمودار، مشابه روند مشاهده شده در کارآزمایی‌های ژن درمانی، حاکی از پویایی و رشد قابل توجه در زمینه توسعه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید در سطح جهانی است. جهش ناگهانی در سال ۲۰۲۴ می‌تواند ناشی از پیشرفت‌های علمی اخیر، افزایش سرمایه‌گذاری یا تغییرات در ضوابط و مقررات این حوزه باشد که نیازمند بررسی دقیق‌تر است.



شکل ۴-۵۴: روند افزایشی تعداد کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید در جهان از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴

شکل ۴-۵۵ نشان می‌دهد که در مراحل اولیه کارآزمایی‌های بالینی داروهای نوکلئیک اسید (فاز ۱ و ۲)، حمایت مالی عمدتاً توسط بخش صنعت صورت می‌گیرد و برتری نسبی حمایت صنعتی در فاز ۳ نیز همچنان حفظ می‌شود؛ با این حال، با پیشرفت کارآزمایی‌ها به فاز ۴ (پس از ورود دارو به بازار)، نقش حامیان غیر صنعتی شامل سازمان‌های دولتی، دانشگاه‌ها و موسسات تحقیقاتی غیرانتفاعی به طور چشمگیری افزایش یافته و از حمایت صنعتی پیشی می‌گیرد. از میان ۱۸ کارآزمایی بالینی ثبت شده، تنها ۴ عدد حامی صنعتی دارند و مابقی کارآزمایی‌ها از حمایت غیر صنعتی برخوردار هستند.

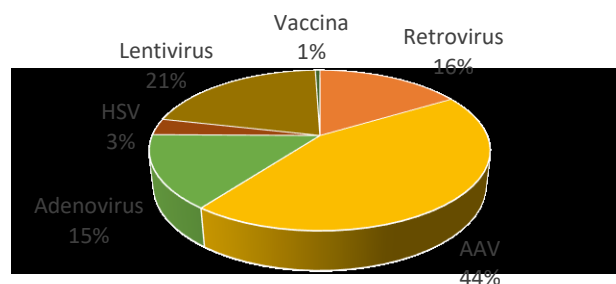


شکل ۴-۵۵: حمایت صنعتی و غیر صنعتی در کارآزمایی بالینی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید

برای بررسی میزان استفاده از وکتورهای ویروسی در کارآزمایی‌های بالینی جستجو شده از کلیدواژه‌های ۱۴ تا ۱۹ جدول شماره ۴ استفاده شد. نتایج این بررسی در شکل ۴-۵۶ قابل مشاهده است. همانطور که در گزارش پیشین نیز مشاهده شد، ویروس adeno-associated (AAV) کماکان بیشترین تعداد را در میان موارد جستجو شده به خود اختصاص داده است. ویروس هرپس و واکسینیا کمترین استفاده را در کارآزمایی‌های یافت شده ژن‌درمانی دارند.

تفاوت استفاده از ویروس‌ها در روش‌های ژن‌درمانی در ۲ سال اخیر در شکل ۴-۵۷ قابل مشاهده است. این نمودار به مقایسه تعداد کارآزمایی‌های بالینی هر کدام از ویروس‌ها در دو بازه تا سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵ پرداخته است. در فاصله بین سال‌های ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۵، تعداد کارآزمایی بالینی جدید با استفاده از AAV انجام شده است که بیشترین افزایش بین سایر وکتورهای ویروسی را داشته است. همچنین Lentivirus ها با ۱۶ کارآزمایی بالینی جدید در رتبه دوم قرار دارند. وکتور HSV و Vaccina بدون تغییر بودند، به این معنا که کارآزمایی بالینی جدیدی در این دو سال بر روی این وکتورها انجام نشده است.

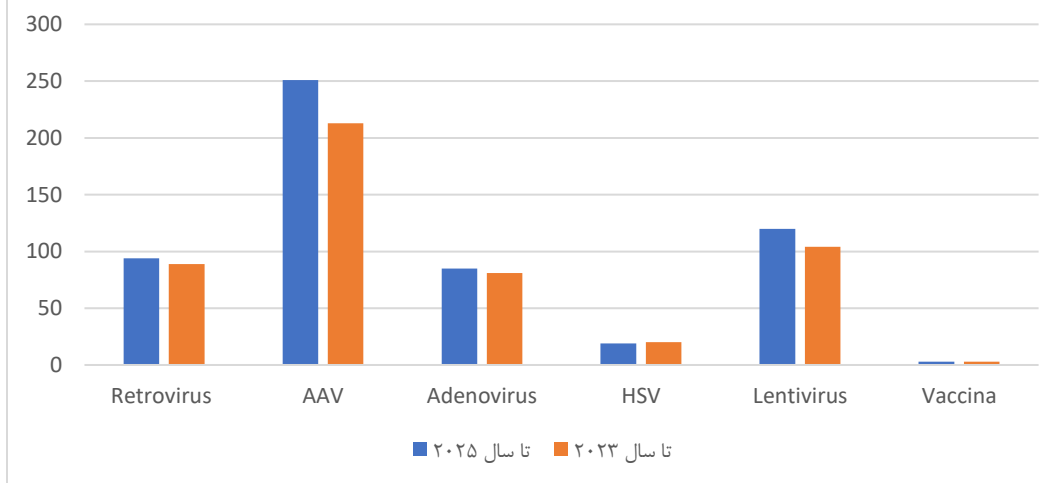
درصد وکتورهای ویروسی استفاده شده در کارآزمایی‌های بالینی ژن درمانی



Retrovirus AAV Adenovirus HSV Lentivirus Vaccina

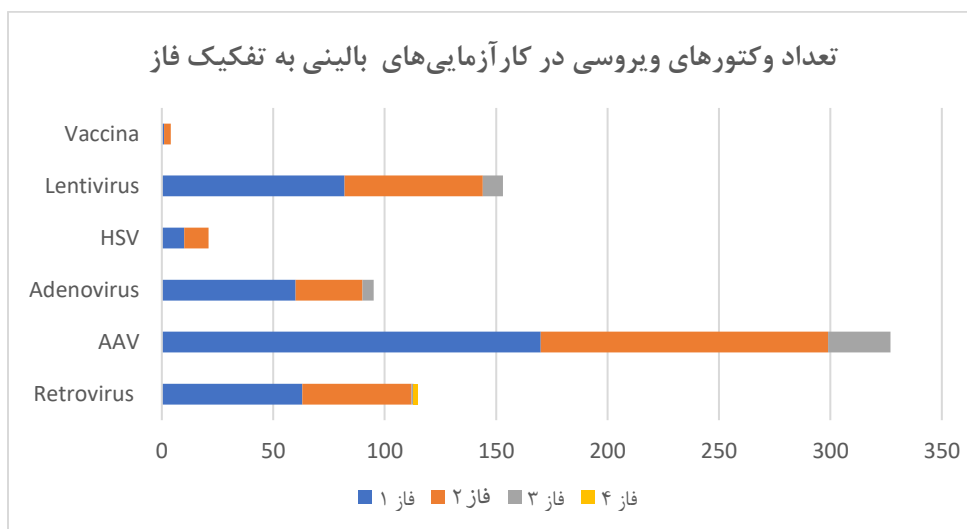
شکل ۴-۵۶: تفکیک کارآزمایی‌های بالینی بر اساس وکتورهای ویروسی استفاده شده

مقایسه وکتورهای ویروسی در ژن درمانی (تا سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵)



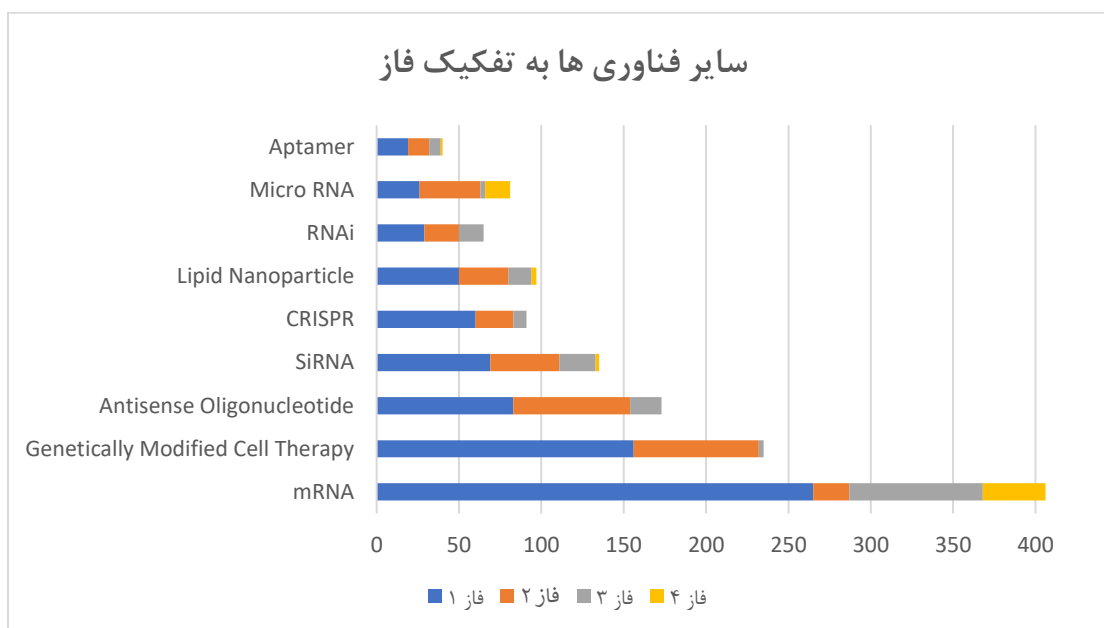
شکل ۴-۵۷: مقایسه وکتورهای ویروسی مورد استفاده در کارآزمایی‌های بالینی مربوط به ژن درمانی تا سال ۲۰۲۳ و ۲۰۲۵

شکل ۴-۵۸: زیر نیز موارد فوق را به تفکیک فاز کارآزمایی نشان می‌دهد. تعداد کارآزمایی‌های بالینی هر سه فاز در ویروس AAV بیشترین است.



شکل ۴-۵۸: تفکیک وکتورهای ویروسی مورد استفاده در کارآزمایی‌های بالینی بر اساس فاز

شکل ۴-۵۹ نیز سایر فناوری‌های جستجو شده را به تفکیک فاز نشان می‌دهد. مطالعات بالینی که با جستجوی mRNA در بخش intervention به دست آمده است، بیشترین تعداد مطالعات را به خود اختصاص داده است. پس از آن سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی بیشترین کارآزمایی را دارند. آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها در رتبه سوم قرار گرفته‌اند. همچنین اپتامرها کمترین تعداد کارآزمایی‌های بالینی را دارند.



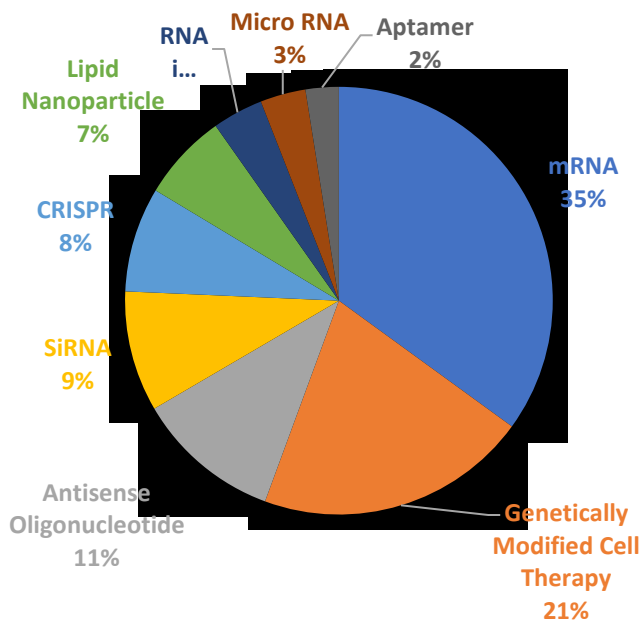
شکل ۴-۵۹: سایر فناوری‌های مورد استفاده در ژن‌درمانی به تفکیک فاز

بر اساس داده‌های موجود از توزیع فناوری‌های ژن درمانی در سه فاز مختلف کارآزمایی بالینی (شکل ۶۰-۴ تا شکل ۶۲-۴)، می‌توان به روندهای مهمی در مسیر توسعه این حوزه پی برد. در فاز اول، فناوری mRNA با ۳۵ درصد بیشترین سهم را به خود اختصاص داده است. این موضوع نشان می‌دهد که بسیاری از پروژه‌ها در مرحله تست‌های اولیه ایمنی و دوز، از این فناوری استفاده می‌کنند که احتمالاً به دلیل سرعت بالا در طراحی و تولید، و همچنین موفقیت‌های اخیر mRNA در واکسن‌های ویروسی مانند کروناست. پس از آن، سلول درمانی‌های مهندسی‌شده (Genetically Modified Cell Therapy) با ۲۱ درصد در جایگاه دوم قرار دارند، که نشان‌دهنده علاقه بالا به این رویکردهای پیشرفته است.

در فاز دوم، شاهد تغییراتی هستیم. فناوری سلول درمانی مهندسی‌شده با سهم ۲۳ درصدی پیش‌تاز است و این نشان می‌دهد که بسیاری از آن‌ها توانسته‌اند از فاز اول عبور کنند. آنتی‌سنس الیگونوکلوئوتیدها (Antisense Oligonucleotide) نیز با سهم ۲۱ درصد، جایگاه مهمی دارند. فناوری‌های دیگری مانند siRNA، MicroRNA و CRISPR نیز به‌طور متوسط در حال پیشروی هستند و در این مرحله، تمرکز بیشتری بر اثربخشی درمانی آن‌ها شده است. در این فاز، سهم mRNA به ۷ درصد کاهش یافته، که می‌تواند ناشی از فیلتر شدن پروژه‌های ناکارآمد یا تمرکز روی فناوری‌های دیگر برای اثبات اثر باشد.

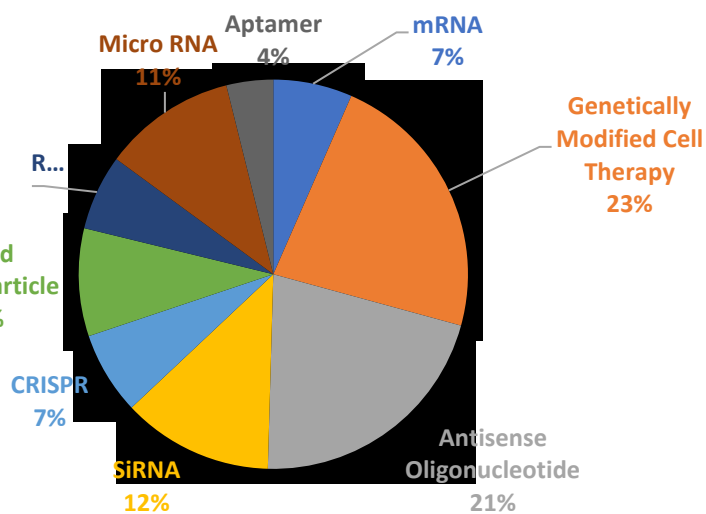
اما در فاز سوم، الگوی بسیار جالبی دیده می‌شود. فناوری mRNA با جهشی چشمگیر به ۴۷ درصد رسیده و عملاً سلطه خود را در فاز نهایی آزمایش‌های بالینی تثبیت کرده است. این افزایش نشان می‌دهد که پروژه‌های mRNA که از فاز اول و دوم عبور کرده‌اند، عملکرد موفقی داشته‌اند و اکنون در آستانه ورود به بازار هستند. در مقابل، فناوری سلول درمانی با سلول مهندسی شده که در فاز دوم در اوج بود، در فاز سوم تنها ۲ درصد سهم دارد، که می‌تواند ناشی از موانع ایمنی، پیچیدگی فرآیند تولید یا هزینه‌های بالا باشد یا صرفاً بیانگر نوظهور بودن این فناوری است. فناوری‌های پایدار دیگری مانند siRNA و Antisense Oligonucleotide نیز حضور مداومی در تمامی فازها دارند، که نشانه‌ای از قابلیت اطمینان و اثربخشی مستمر آن‌هاست. فناوری‌هایی نظیر RNAi و CRISPR هنوز در مراحل ابتدایی باقی مانده‌اند و سهم پایینی در فاز سوم دارند، اما رشد تدریجی آن‌ها می‌تواند نویددهنده آینده‌ای موفق باشد. در مقابل، فناوری MicroRNA در فاز سوم افت محسوسی داشته که می‌تواند ناشی از چالش‌های اثربخشی یا ایمنی باشد. در نهایت، نانوذرات لیپیدی (Lipid Nanoparticles) در همه فازها سهم نسبتاً ثابتی (۷ تا ۹ درصد) دارند، که به‌عنوان فناوری مکمل جهت انتقال مؤثر ژن یا RNA نقش مهمی در فرآیند درمان ایفا می‌کنند.

تعدد فناوری‌های مختلف در کارآزمایی بالینی فاز ۱ ژن درمانی

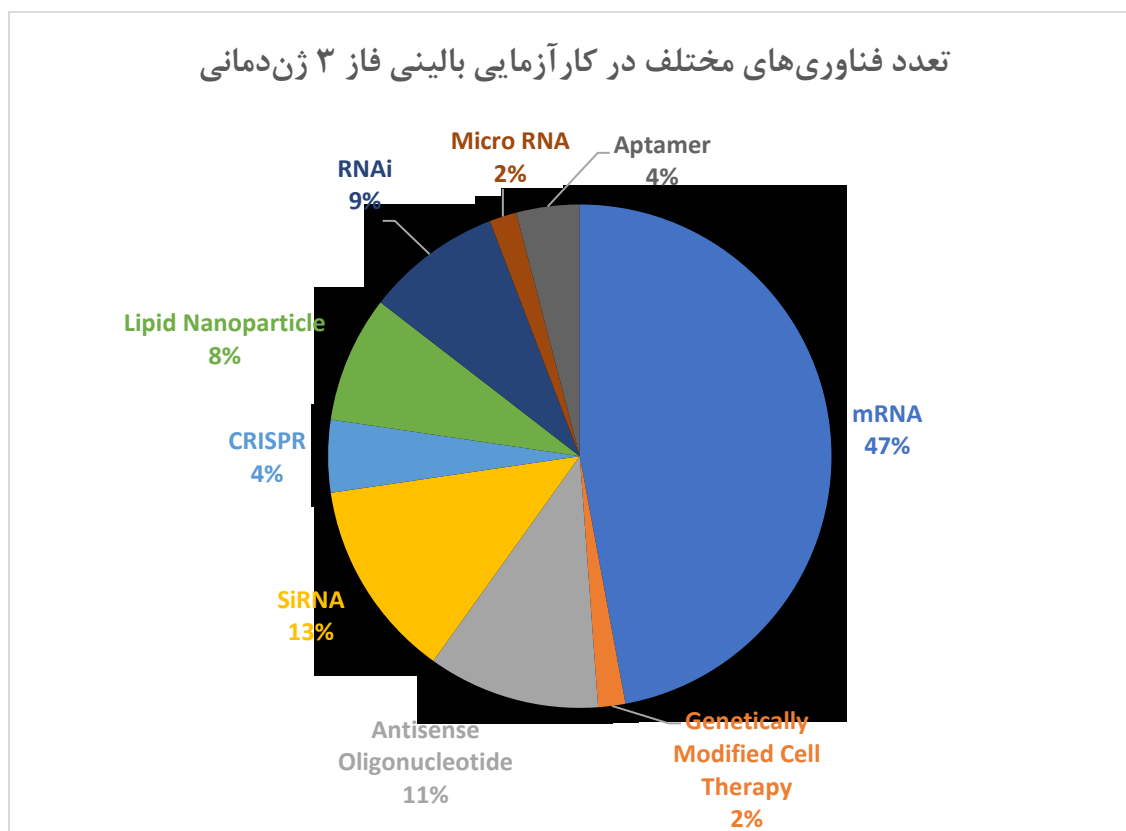


شکل ۴-۶۰: سهم فناوری‌های مورد استفاده در فاز ۱ کارآزمایی‌های بالینی ژن درمانی

تعدد فناوری‌های مختلف در کارآزمایی بالینی فاز ۲ ژن درمانی



شکل ۴-۶۱: سهم فناوری‌های مورد استفاده در فاز ۲ کارآزمایی‌های بالینی ژن درمانی



شکل ۴-۶۲: سهم فناوری‌های مورد استفاده در فاز ۳ کارآزمایی‌های بالینی ژن‌درمانی

۴-۴-۳ کارآزمایی‌های بالینی ایران

برای بررسی کارآزمایی‌های بالینی مبتنی بر داروهای نوکلئیک اسیدی از کلیدواژه‌های جدول زیر استفاده شد. تعداد نتایج کلی در جستجوی انجام شده در وبسایت irct.behdasht.gov.ir در هر ستون مشخص شده است. سپس هر یک از موارد یافت شده به تفصیل بررسی شدند تا ارتباط آن‌ها با موارد تعریف شده تحت عنوان ژن‌درمانی در این مطالعه مشخص گردد. در ستون سوم تعداد نتایج مرتبط با حوزه‌های ژن‌درمانی که در دو سال اخیر در وبسایت قرار گرفته اند، مشخص شده است.

جدول ۴-۱۱: عبارتهای مورد استفاده برای جست و جو در سایت irct.behdasht.gov.ir در حوزه ژن درمانی

نتایج مرتبط جدید	تعداد نتایج مرتبط	تعداد نتایج	رشته جستجو
۲	۳	۱۰	"gene therapy"
۰	۰	۰	(((nucleic acid drug) OR nucleic acid therapy) OR oligonucleotide therapy) AND "oligonucleotide drug"
۰	۰	۴۵	"sirna" OR "mirna" OR "micro RNA" OR "microRNA"
۰	۰	۰	"antisense oligonucleotide"
۰	۲	۲۵	"mRNA"
۰	۰	۱	"CRISPR" OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat"
۰	۱	۴	"lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"
۰	۰	۰	"adeno associated virus" OR "AAV"
۰	۰	۹	adenovirus OR "adenoviral vector"
۰	۲	۲۴	"herpes simplex virus" OR "hsv"
۰	۰	۱	retrovirus OR "retroviral vector"
۰	۲	۲	lentivirus OR "lentiviral"
۰	۰	۰	"vaccinia"

نتایج جستجوهای جدول ۴-۱۱ بررسی شدند. کارآزماییهای بالینی مرتبط به همراه اطلاعات مختصری از آنها در جدول ۴-۱۲ قابل مشاهده هستند. در دو سال اخیر دو کارآزمایی (شماره ۸ و ۹) جدید در حوزه ژن درمانی در وبسایت irct.behdasht.gov.ir بارگذاری شده است. این نتایج با جستجوی رشته اول یعنی "gene therapy" بدست آمدند. یکی از نتایج با عنوان «ارزیابی بالینی درمان کمکی ایمنی‌زا با سلول‌های دندریتیک بارگذاری‌شده با mRNA تومور اتولوگ در بیماران مبتلا به سرطان معده» به بررسی بالینی یک روش درمانی کمکی نوین در بیماران مبتلا به سرطان معده می‌پردازد. در این روش درمانی از سلول‌های دندریتیک بارگذاری‌شده با mRNA تومور خود بیمار (اتولوگ) استفاده می‌شود؛ هدف این درمان، تحریک سیستم ایمنی برای شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانی باقی‌مانده پس از درمان اصلی مانند جراحی است و در نتیجه می‌تواند احتمال عود سرطان را

کاهش دهد. کارآزمایی بالینی دیگر با عنوان «مطالعه تک‌دسته‌ای فاز I/II برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی سلول‌های CAR T هدف‌گیرنده CD19 در بیماران کودکی مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد نوع B عودکننده یا مقاوم به درمان (r/r B-ALL)» به بررسی ایمنی و اثربخشی درمان با سلول‌های CAR-T هدف‌گیرنده‌ی CD19 در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد نوع B (B-ALL) می‌پردازد که بیماری آن‌ها عود کرده یا به درمان‌های قبلی مقاوم بوده است؛ این مطالعه در قالب یک کارآزمایی بالینی فاز I/II و به‌صورت تک‌دسته‌ای (بدون گروه کنترل) انجام شده تا مشخص شود این نوع درمان نوین تا چه حد در کنترل بیماری و ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر و ایمن است.

جدول ۱۲-۴: کارآزمایی‌های بالینی مرتبط بدست آمده از جستجو در وب سایت irct.bahdasht.gov.ir

ردیف	عنوان	نوع	دارو	فناوری	بیماری	سرمایه گذار		تاریخ ثبت	مکان
						صنعت	دانشگاه		
۱	Safety and feasibility of suicide gene therapy using allogeneic mesenchymal stem cell carriers in recurrent glioblastoma	1	suicide gene therapy using allogeneic mesenchymal stem cell carriers	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1401/08/06	بیمارستان شهدای تجریش
۲	Study of safety and efficacy of allogeneic NK cells in patients with COVID-19 pneumonia	1/2	allogeneic NK cells	cell therapy	COVID-19 pneumonia	Middle East Gene Therapy corporation		1399/02/05	بخش عفونی بیمارستان امام خمینی
۳	Intracerebral Administration of Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle for Treatment of Glioblastoma: Safety and Feasibility Assessment	1	Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1399/07/17	بیمارستان شهدای تجریش
۴	Intracerebral Administration of Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle to Treatment of Glioblastoma: Clinical Trial Phase II	2	Allogeneic/Autologous Mesenchymal Stem Cells as HSV-TK Gene Vehicle	GMCT	glioblastoma		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1399/07/22	بیمارستان شهدای تجریش
۵	Evaluation of efficacy and safety of allogeneic activated Natural Killer cells in adult patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia.	2	allogeneic activated Natural Killer cells	cell therapy	AML (acute myeloid leukemia)	Middle East Gene Therapy corporation		1401/11/05	بیمارستان طالقانی

ردیف	عنوان	تعداد	دارو	فناوری	بیماری	سرمایه گذار		تاریخ ثبت	مکان
						صنعت	دانشگاه		
۶	Evaluation of the safety and efficacy of allogeneic activated Natural killer cells in metastatic Colon Adenocarcinoma	1-2	allogeneic activated Natural Killer cells	cell therapy	metastatic Colon Adenocarcinoma	Middle East Gene Therapy corporation		1402/08/01	بیمارستان طالقانی
۸	Evaluating overall survival and the rate of GVHD in children and adolescents receiving antithymocyte globulin as an immunosuppressant during hematopoietic stem cell transplantation	3	antithymocyte globulin	antibody as immunosuppressant	HSC transplantation	Kowsar Biotechnology company		1400/12/09	بیمارستان ن مرکز طبی کودکان
۸	Novel gene therapy and respiratory function in SMA patients under 18 years old non dependent on ventilator	2	Nusinersen and Risdiplam	GMCT	SMA		دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	1402/12/01	بیمارستان ن مفید
۹	A phase I/II single arm study, Safety and Efficacy assessment of the CD19 CAR T cell on pediatric patients with relapsing or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL)	1-2	CAR-T cell	cell therapy	r/r B-ALL	شرکت کارایاخته تجهیز آزما		1403/03/15	مرکز تحقیقات سلول و ژن درمانی کودکان
۱۰	Phase I, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Study of the Safety and Immunogenicity of mRNA-based COVID-19 Vaccine (CReNAPCIN) Produced by ReNAP Co. as Booster Dose in Healthy Population Aged 18-50 Years	1	CReNAPCIN	GMCT	COVID-19	شرکت رناپ		1401/11/18	کلینیک مهدی

در جستجوی سایر رشته‌ها موارد جدید مشاهده شدند اما هیچ کدام به حوزه ژن درمانی مرتبط نبودند.

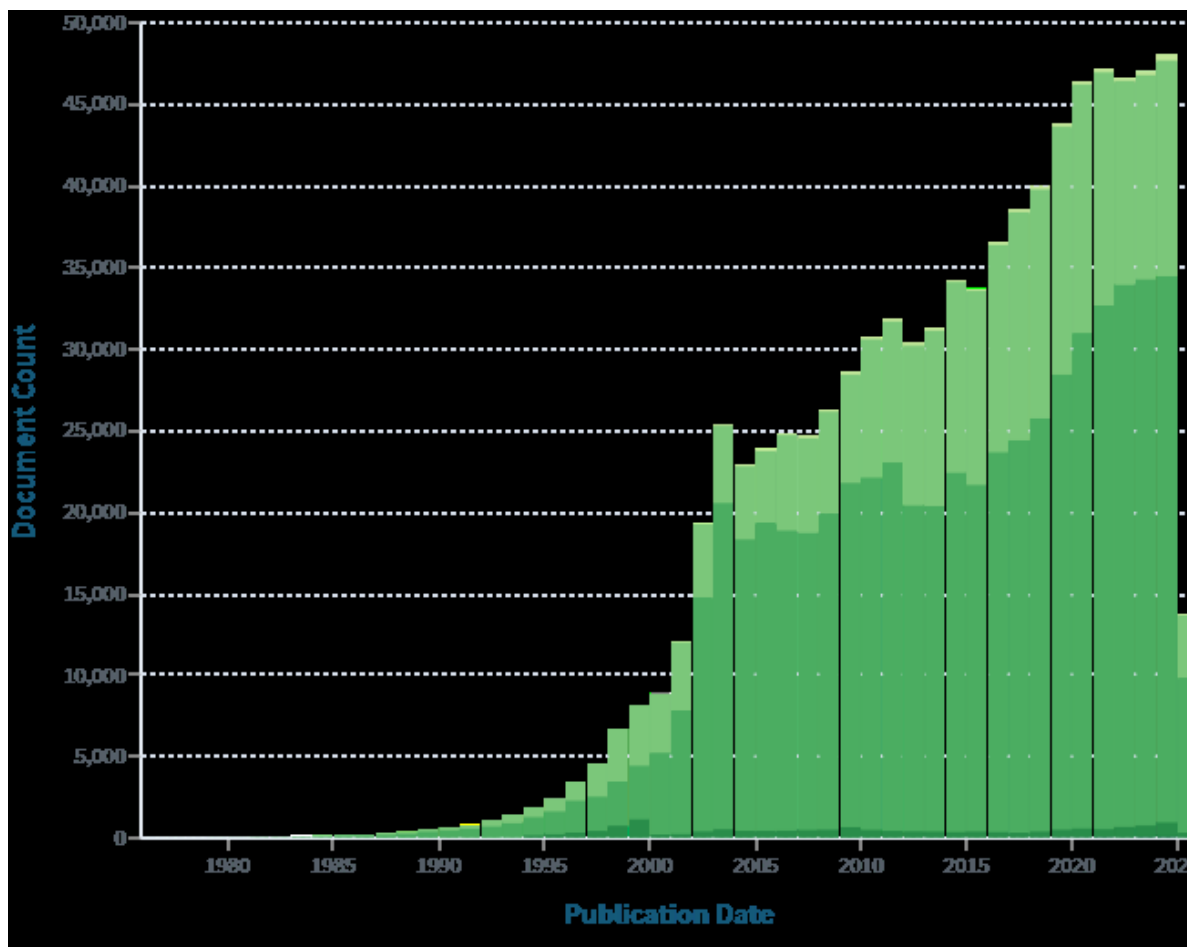
۴-۵ روند ثبت اختراعات

برای بررسی روند ثبت پتنت‌های جهانی در حوزه ژن‌درمانی و داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، از پایگاه داده www.lens.org استفاده شد. کلیدواژه‌های اصلی ("nucleic acid drug" OR "nucleic acid و gene therapy" ("medicine") بودند که در تاریخ ۱۴۰۴/۰۲/۱۴ در این وبسایت جستجو شدند. نتایج به‌دست‌آمده شامل نمودارهایی از تعداد پتنت‌ها در طول زمان و فهرست مؤسسات پیشرو در این حوزه‌ها هستند.

تعداد پتنت‌های ثبت‌شده در زمینه ژن‌درمانی تا این تاریخ به ۲۹۵۸۳۹ مورد رسیده است که نسبت به گزارش پیشین حدود ۱۸۰۰۰ پتنت افزایش داشته است. همچنین، تعداد پتنت‌های مربوط به داروهای نوکلئیک اسیدی با رشدی ۹ درصدی نسبت به گزارش قبل، به ۲۱۷۰۲ مورد رسیده است. شرکت Genentech با بیش از ۶۵۰۰ پتنت، همچنان پیشتاز حوزه ژن‌درمانی است. در مقابل، در حوزه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید، شرکت ModernaTX اکنون بیشترین تعداد پتنت‌های ثبت‌شده را در اختیار دارد و از شرکت Alnylam Pharmaceuticals که در گزارش قبلی پیشگام بود، پیشی گرفته است.

در ادامه، کلیدواژه‌های مرتبط با ژن‌درمانی، داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید و برخی زیرفناوری‌های مرتبط، به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند و نمودارهای مربوط به آن‌ها تحلیل شدند. همچنین، تفاوت تعداد پتنت‌های ثبت‌شده در دو سال گذشته تحلیل شده و شرکت‌هایی که نسبت به گزارش قبلی در ثبت پتنت پیشرفت چشمگیری داشته‌اند، از داده‌های به‌دست‌آمده از پایگاه لنز استخراج و فناوری‌های اصلی آن‌ها بررسی شدند. در ادامه به تحلیل نمودارها و بررسی به‌روزرسانی‌های شرکت‌های برتر نسبت به گزارش پیشین خواهیم پرداخت.

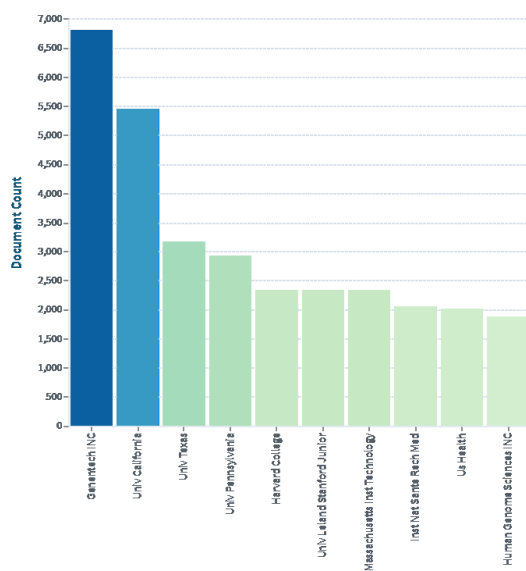
۴-۵-۱ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه “gene therapy”



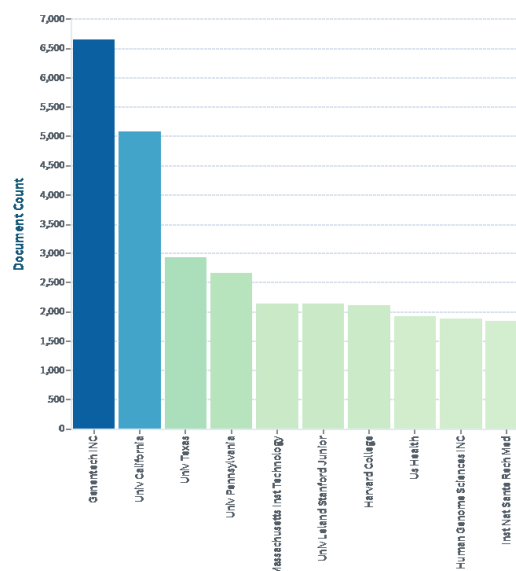
شکل ۴-۶۳: روند ثبت پتنت‌های مربوط gene therapy از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۴-۶۴) نمایش داده شده است

(الف)

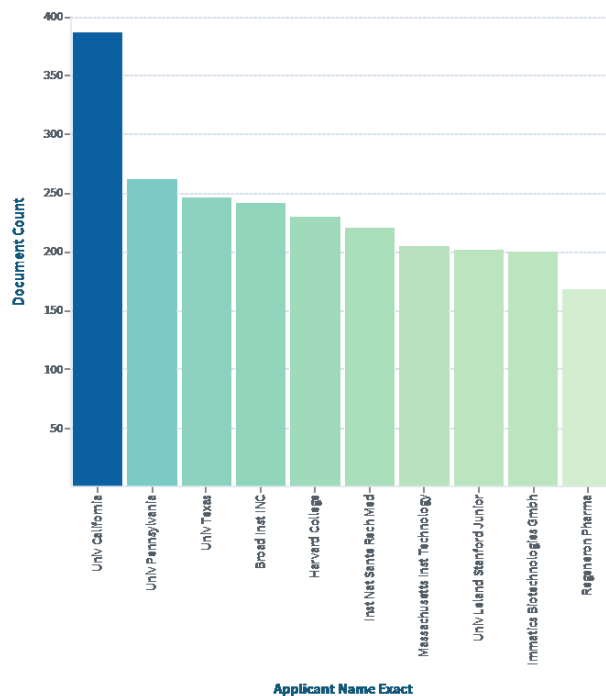


(ب)



شکل ۴-۶۴: ده شرکت برتر ثبت کننده ی پتنت های حوزه ژن درمانی در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت های ثبت شده در بازه زمانی بین این دو تاریخ می پردازیم



شکل ۴-۶۵: شرکت های دارای بیشترین پتنت های ثبت شده مربوط به حوزه ژن درمانی در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

بر اساس شکل ۴-۶۴، مشاهده می‌شود که دو شرکت در این بازه زمانی توانسته‌اند در میان ده مؤسسه برتر ثبت‌کننده پتنت قرار بگیرند. در ادامه، به معرفی مختصر این دو شرکت و فناوری‌های اصلی آن‌ها پرداخته می‌شود.

۱-۱-۵-۴ شرکت Immatics Biotechnologies GmbH:

فناوری‌های مورد استفاده:

این شرکت از سه پلتفرم فناورانه اصلی بهره می‌برد:

- **XPRESIDENT®**: برای شناسایی آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور
- **XCEPTOR®**: برای طراحی و توسعه گیرنده‌های سلول T با دقت بالا
- **XCUBE®**: برای تحلیل داده‌های زیستی و پیش‌بینی تعاملات دارویی

این پلتفرم‌ها در کنار یکدیگر، امکان توسعه درمان‌های نوآورانه مبتنی بر سلول‌های T را فراهم می‌کنند. حوزه‌های پیشرو:

شرکت Immatics در زمینه درمان‌های مبتنی بر سلول‌های T برای تومورهای جامد پیشگام است. این شرکت دو رویکرد درمانی اصلی را دنبال می‌کند:

- **ACTengine®**: درمان‌های شخصی‌سازی‌شده با استفاده از سلول‌های T خود بیمار
- **ACTallo®**: درمان‌های آلوژنیک با استفاده از سلول‌های T اهدایی

از دیگر فعالیت‌های این شرکت، توسعه گیرنده‌های سلول T دواختصاصی (TCER®) برای هدف‌گیری دقیق‌تر تومورها است.

جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت:

تمرکز اصلی Immatics بر توسعه درمان‌های مبتنی بر گیرنده‌های سلول T برای تومورهای جامد است. آن‌ها در حال حاضر پروژه‌هایی مانند IMA203 و IMA402 را در دست اجرا دارند که به ترتیب آنتی‌ژن‌های PRAME و MAGE-A4 را هدف‌گیری می‌کنند.

فناوری‌های ژن درمانی مورد استفاده:

Immatics در همکاری با شرکت Editas Medicine در حال توسعه درمان‌های نسل جدید TCR-T و CAR-T است که از فناوری‌های ویرایش ژن برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی بهره می‌برند.

۲-۱-۵-۴ شرکت Regeneron Pharmaceuticals:

فناوری‌های مورد استفاده:

Regeneron از مجموعه فناوری‌های **VelociSuite®** بهره می‌برد که شامل موارد زیر است:

- **VelociGene®**: برای تولید مدل‌های حیوانی با ویرایش ژنتیکی

- **VelociImmune®**: برای تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی

- **VelociMab®**: برای توسعه و ارزیابی مقیاس بالای آنتی‌بادی‌ها در مدت زمان کوتاه

همچنین، این شرکت از فناوری‌های ویرایش ژن مانند CRISPR در همکاری با شرکت‌هایی همچون Mammoth Biosciences استفاده می‌کند.

حوزه‌های پیشرو:

Regeneron در زمینه‌های مختلفی فعالیت دارد:

- درمان‌های ژنتیکی: توسعه درمان‌های مبتنی بر ویرایش ژن برای بیماری‌هایی مانند هموفیلی B و بیماری

Pompe

- درمان‌های چشمی و شنوایی: توسعه درمان‌های ژنی برای اختلالات شنوایی مانند DB-OTO

- درمان‌های سلولی: توسعه درمان‌های مبتنی بر سلول برای بیماری‌های مختلف

جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت:

یکی از پروژه‌های برجسته این شرکت، توسعه درمان ژنی DB-OTO برای کودکان مبتلا به ناشنوایی ژنتیکی است.

این درمان با استفاده از ویروس‌های AAV برای انتقال ژن OTOF به سلول‌های گوش داخلی طراحی شده است.

نتایج اولیه نشان‌دهنده بهبود شنوایی در بیماران است.

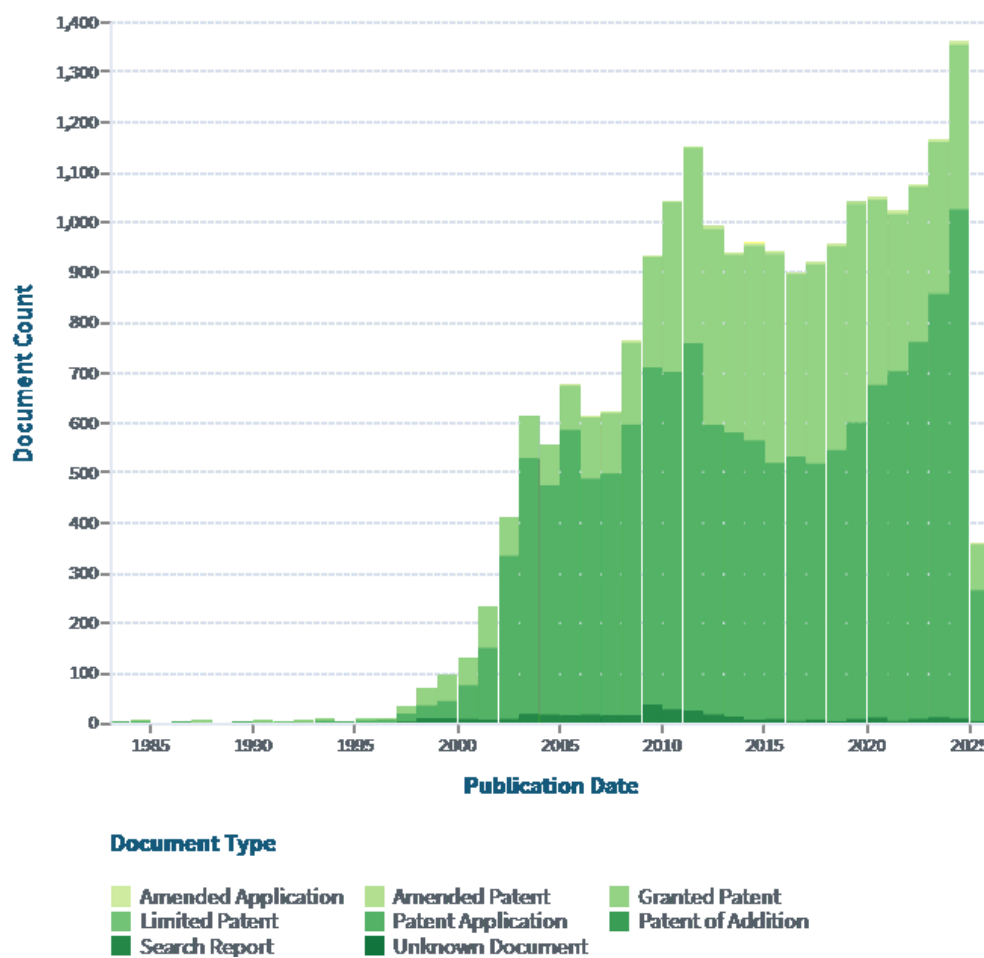
فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی مورد استفاده:

Regeneron از ترکیب فناوری‌های انتقال ژن با استفاده از ویروس‌های AAV و ویرایش ژن با استفاده از CRISPR

برای توسعه درمان‌های ژنتیکی بهره می‌برد. همکاری آن‌ها با Mammoth Biosciences نیز به توسعه درمان‌هایی

با هدف‌گیری دقیق‌تر کمک می‌کند.

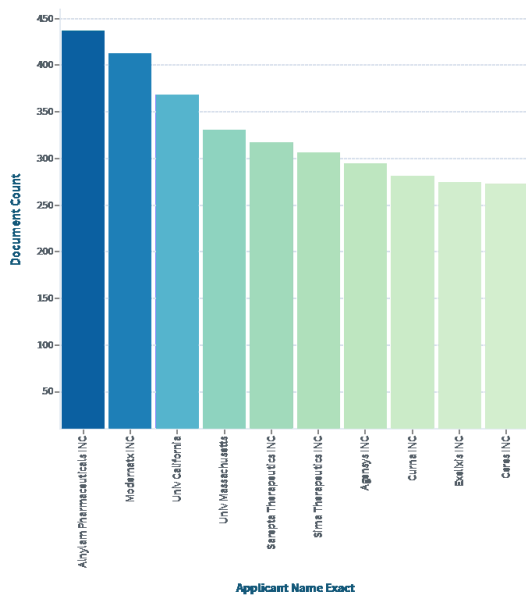
۴-۵-۲ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "nucleic acid OR ("nucleic acid drug") :
 ("medicine")



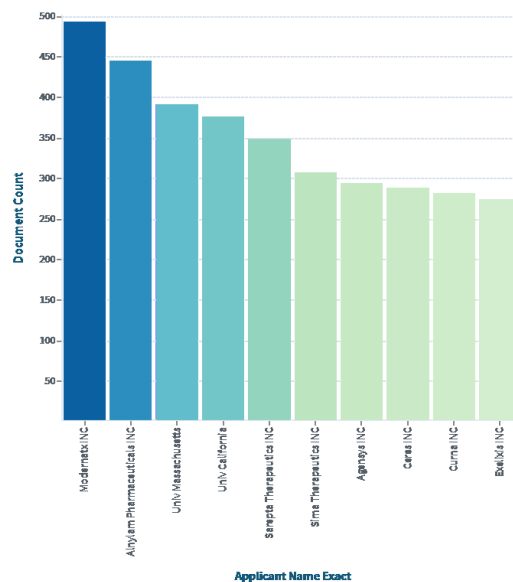
شکل ۴-۶۶: روند ثبت پتنت‌های مربوط nucleic acid drug از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۴-۶۷) نمایش داده شده است.

(الف)

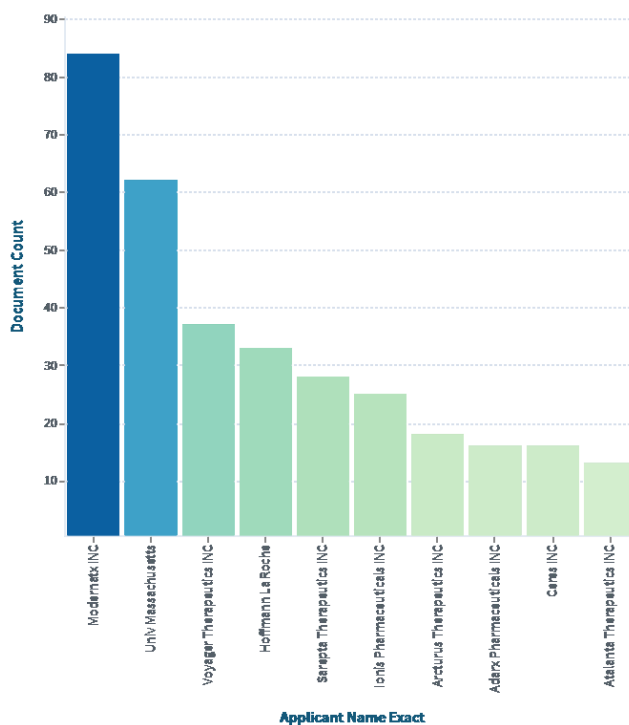


(ب)



شکل ۴-۶۷: ده شرکت برتر ثبت کننده ی پتنت های داروهای نوکلئیک اسید در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت های ثبت شده در بین دو بازه تاریخی بالا می پردازیم.



شکل ۴-۶۸: شرکت های دارای بیشترین پتنت های ثبت شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

بر اساس شکل ۴-۶۸، متوجه می‌شویم که در یک سال اخیر، هفت شرکت در بین بیشترین موسسه‌های ثبت‌کننده پتنت قرار گرفته‌اند. در ادامه به توضیح مختصری درباره‌ی آن‌ها می‌پردازیم.

۱-۲-۵-۴ شرکت Moderna Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده: این شرکت پیشگام در توسعه داروها و واکسن‌های مبتنی بر فناوری mRNA برای پیشگیری یا درمان بیماری‌ها می‌باشد.
- حوزه‌های پیشرو: شرکت Moderna در زمینه واکسن‌های mRNA برای بیماری‌های عفونی مانند COVID-19، آنفلوآنزا و ویروس RSV فعالیت دارد. همچنین این شرکت در حال توسعه واکسن‌های شخصی‌سازی‌شده برای سرطان و درمان‌های ژنتیکی برای بیماری‌های نادر است.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: یکی از پروژه‌های برجسته Moderna، توسعه واکسن-mRNA 4157/V940 برای درمان ملانومای پیشرفته است. این واکسن در ترکیب با داروی ایمونوتراپی پمبرولیزومب (Keytruda) استفاده شده و در فاز ۲ کارآزمایی بالینی، کاهش قابل توجهی در خطر عود بیماری نشان داده است.
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن‌درمانی مورد استفاده: این شرکت از فناوری‌های ویرایش ژن مانند base editing در ترکیب با پلتفرم mRNA خود برای توسعه درمان‌های ژنتیکی بهره می‌برد.

۲-۲-۵-۴ شرکت F. Hoffmann-La Roche AG

- فناوری‌های مورد استفاده: Roche از فناوری‌هایی مانند ویرایش ژن، سلول‌درمانی، و توالی‌یابی نسل جدید (NGS) بهره می‌برد. همچنین با همکاری با شرکت‌هایی نظیر Dyno Therapeutics و D Molecular Therapeutics در حال توسعه وکتورهای AAV نسل جدید برای هدف‌گیری دقیق‌تر بافت‌ها می‌باشد.
- حوزه‌های پیشرو: Roche در درمان بیماری‌های ژنتیکی نادر، بیماری‌های چشمی و سرطان‌ها فعالیت گسترده‌ای دارد. سرمایه‌گذاری در Spark Therapeutics نیز موقعیت Roche را در زمینه ژن‌درمانی تقویت کرده است.

- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: یکی از پروژه‌های برجسته این شرکت، توسعه درمان‌های ژنی برای بیماری‌های عصبی است که با همکاری Dyno Therapeutics و از طریق وکتورهای AAV نسل جدید صورت می‌گیرد.
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی مورد استفاده: Roche نخست از پلتفرم ژن درمانی AAV شرکت Spark Therapeutics بهره می‌گیرد که با وکتورهای مهندسی‌شده AAV ژن سالم را به بافت‌های هدف می‌رساند و برای بیماری‌های ارثی شبکه‌ای و هموفیلی در فاز بالینی است. در کنار آن، «RNA Hub» در بازل یک مرکز میان‌رشته‌ای برای طراحی و بهینه‌سازی آنتی‌سنس‌ها، siRNA و saRNA است تا بر اساس زیست‌شناسی RNA، شیمی دارویی و یادگیری ماشین به «داروهای برنامه‌پذیر» با ایمنی و توزیع بهتر برسد؛ همین زیرساخت پایه همکاری‌های بلندمدت با Ionis را می‌سازد، جایی که ترکیب دانش آنتی‌سنس آیونیس و ظرفیت توسعه بالینی Roche روی بیماری‌های عصبی متمرکز شده است. در لایه بعد، Roche با Ascidian سراغ «ویرایش اگزونی RNA» رفته تا اگزون‌های جهش‌یافته را در سطح RNA با توالی سالم جایگزین کند و اثر بلندمدتی مشابه ژن درمانی بدون دستکاری DNA به دست آورد. همکاری با Remix Therapeutics نیز روی کوچک‌مولکول‌هایی تمرکز دارد که بر برش و اتصال RNA یا مراحل دیگر پردازش آن اثر می‌گذارند و در عمل بیان ژن را بازبرنامه‌ریزی می‌کنند. برای پاسخ به نیازهای تولیدی، بخش Custom Biotech، Roche آنزیم‌ها، ريجنت‌ها و رویه‌های GMP برای سنتز mRNA برون‌سلولی و فرمولاسیون LNP فراهم می‌کند و زنجیره ارزش «از ريجنت تا مقیاس صنعتی» را کامل می‌سازد؛ بدین ترتیب، Roche در ژن درمانی ویروسی، آنتی‌سنس RNAi، ویرایش RNA و حتی تأمین مواد خام mRNA سبکی چندلایه از فناوری‌های اسید نوکلئیک در اختیار دارد.

۳-۲-۴ شرکت Ionis Pharmaceuticals Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده Ionis: در توسعه داروهای آنتی‌سنس الیگونوکلیوتید (ASO) پیشگام است. این مولکول‌ها به RNA هدف متصل می‌شوند و بیان ژن را تنظیم می‌کنند.
- حوزه‌های پیشرو: Ionis در درمان بیماری‌های عصبی (مانند ALS و آلزایمر)، قلبی، و بیماری‌های نادر فعالیت دارد.

- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: یکی از پروژه‌های مهم Ionis، توسعه داروی Tryngolza (olezarsen) برای درمان سندرم چیلومیکرونی خانوادگی (FCS) است که مورد تأیید FDA قرار گرفته است.
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن‌درمانی مورد استفاده: Ionis از فناوری ASO برای تنظیم بیان ژن استفاده می‌کند. همچنین با شرکت Metagenomi در زمینه تلفیق فناوری ویرایش ژن در پلتفرم خود همکاری دارد.

۴-۲-۵-۴ شرکت Arcturus Therapeutics Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده: Arcturus از دو فناوری کلیدی استفاده می‌کند:
 - LUNAR®: سیستم تحویل نانوذرات لیپیدی برای mRNA و RNA
 - STARR® (Self-Transcribing & Replicating RNA): به‌جای اینکه مانند mRNA های معمولی فقط پیام تولید پروتئین آنتی‌ژنی را حمل کند، توالی ژن‌های nsP1-4 ویروس آلفا (به‌عنوان موتور رپلیکاز) را هم در خود دارد؛ پس از ورود به سلول، ابتدا همین رپلیکاز ساخته می‌شود و سپس RNA بارها کپی می‌شود و بیان پروتئین هدف برای مدت طولانی‌تری ادامه می‌یابد.
- در نوامبر ۲۰۲۲ Arcturus امتیاز جهانی فناوری STARR و LUNAR را در معامله‌ای تا ۴٫۳ میلیارد دلار به CSL Seqirus واگذار کرد تا واکسن‌های آنفلوآنزا، COVID-19 و سه پاتوژن تنفسی دیگر را توسعه دهند. حوزه‌های پیشرو: این شرکت در زمینه واکسن‌های mRNA برای بیماری‌های عفونی مانند COVID-19 و آنفلوآنزا و درمان‌های ژنتیکی برای بیماری‌هایی مانند نقص OTC و فیبروز کیستیک فعالیت دارد.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: توسعه واکسن ARCT-154 برای COVID-19 با استفاده از فناوری STARR® که در مراحل مختلف آزمایش‌های بالینی قرار دارد.
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن‌درمانی مورد استفاده: فناوری‌های LUNAR® و STARR® برای تولید و تحویل mRNA به سلول‌ها جهت تحریک پاسخ ایمنی و درمان بیماری‌ها استفاده می‌شوند.

۴-۵-۲-۵ شرکت ADARx Pharmaceuticals Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده: این شرکت سه پلتفرم به هم پیوسته را شکل داده است **MST™**: که با مهندسی شیمی و توالی **siRNA**، خاموشی عمیق و پایدار mRNA بیماری‌زا را پس از درگیری کارآمد با **RISC** فراهم می‌کند؛ **EditR™** که از آنزیم‌های درون‌زاد **ADAR** برای ویرایش دقیق **A→I** در RNA و ترمیم جهش‌ها بدون دستکاری DNA بهره می‌برد؛ و **CTD™** که با لیگاندهای بافت‌گزین همان اولیگونکلئوتیدها را دقیقاً به سلول هدف می‌رساند. این فناوری به شرکت اجازه داده است لوله‌ای بالینی در بیماری‌های کمپلمان و قلبی-عروقی بسازد و در مه ۲۰۲۵ قرارداد ۳۳۵ میلیون دلاری با **AbbVie** برای توسعه **siRNA**های نسل بعد در اعصاب، ایمنی و سرطان امضا کند.
- حوزه‌های پیشرو: درمان بیماری‌های نادر، قلبی-متابولیک و بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و **ALS**.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: توسعه داروی **ADX-324** برای درمان آنژیوادم ارثی (**HAE**) با استفاده از فناوری **siRNA** که در فاز اول آزمایش‌های بالینی قرار دارد.

۴-۵-۲-۶ شرکت Atalanta Therapeutics Inc.

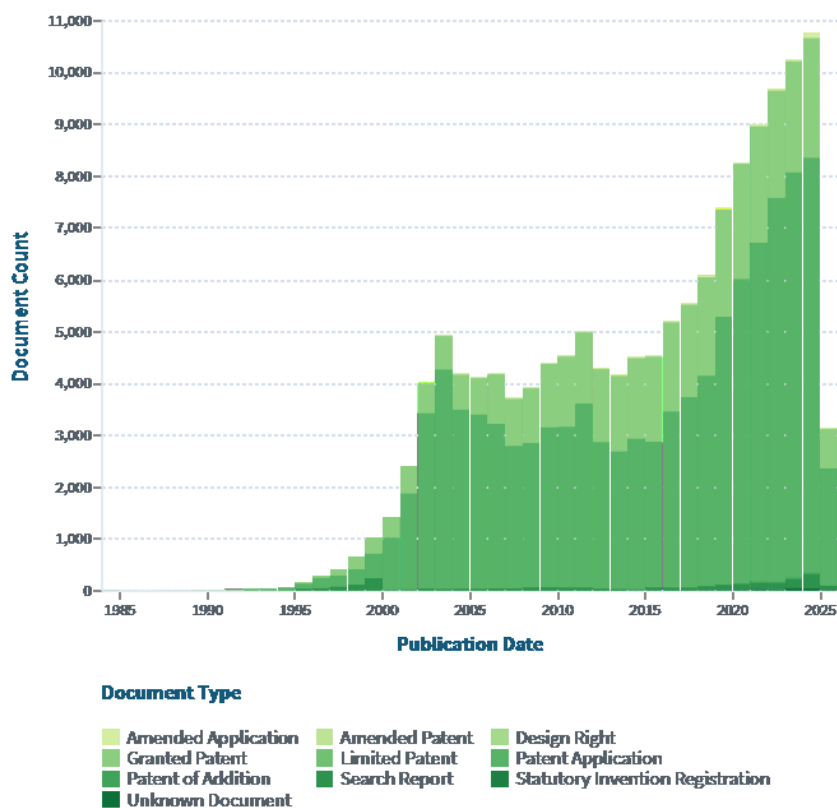
- فناوری‌های مورد استفاده **Atalanta** از فناوری **RNAi** و ساختار خاص **di-siRNA** برای توزیع گسترده در مغز و نخاع استفاده می‌کند.
- حوزه‌های پیشرو: درمان بیماری‌های عصبی مانند هانتینگتون، صرع ژنتیکی، آلزایمر و بیماری‌های حرکتی.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: توسعه داروی **ATL-201** برای درمان صرع ناشی از جهش ژن **KCNT1** که در مراحل پیش‌بالینی قرار دارد. **ATL-201** متشکل از **siRNA**-ی دوظرفیتی است که از دو دابلکس **siRNA** کاملاً یکسان تشکیل شده و به‌صورت کووالانسی به هم متصل شده‌اند؛ این آرایش حجیم و متقارن، پایایی در مایع مغزی-نخاعی را بالا می‌برد، بدون نیاز به لیپیدها یا لیگاندهای اضافه در سراسر مغز و نخاع پخش می‌شود و پس از ورود به سلول با کمپلکس **RISC** جفت می‌شود تا رونوشت **KCNT1** را خاموش کند. در موش‌های حامل جهش **KCNT1**، یک تزریق داخل **CSF** از **ATL-201** نه تنها تراپی mRNA و جریان پتاسیمی کانال را $>90\%$ کاهش داد، بلکه تشنجه‌ها را تا شش ماه تقریباً صفر کرد و رفتار لانه‌سازی را به حالت طبیعی برگرداند؛ این اثربخشی بادوام ناشی از قدرت پلتفرم **di-siRNA** آتالانتا است که برای نخستین بار توزیع وسیع و طولانی‌مدت **RNAi** در

- CNS را ممکن می‌کند و به درمان‌های فصلی یا نیم‌ساله برای صرع‌های ژنتیک KCNT1 چشم دارد، به‌طوری‌که شرکت قصد دارد در سال ۲۰۲۵ پرونده IND را به FDA ارائه کند
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن‌درمانی مورد استفاده: فناوری RNAi به‌ویژه با ساختار di-siRNA، برای سرکوب ژن‌های مضر در سیستم عصبی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۷-۲-۴ شرکت Ceres Nanosciences Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده: این شرکت از فناوری Nanotrap® برای تغلیظ و استخراج آنالیت‌ها از نمونه‌های زیستی جهت بهبود دقت و حساسیت در روش‌های تشخیصی بهره می‌برد. Nanotrap® ذرات هیدروژلی مغناطیسی و متخلخلی است که با «طعمه‌های» شیمیایی پرمیل (affinity baits) پوشانده شده‌اند و می‌توانند انواع آنالیت‌های کم‌مقدار—شامل پروتئین، اسید نوکلئیک یا حتی ویروس کامل—را از ماتریس‌های پیچیده مثل پلاسما، سواب بالینی یا فاضلاب در چند دقیقه به دام بیندازند، غلیظ کنند و از عوامل تخریب محافظت نمایند؛ ساختار هیدروژل تبادل سریع با نمونه را ممکن می‌کند و لایه مغناطیسی بازیابی ساده و اتوماسیون با روبات‌های KingFisher را فراهم می‌سازد. این غلظت-دهی باعث شده در آزمون‌های مولکولی، مثل توالی‌یابی نانوپور SARS-CoV-2، تا ۴۰ برابر افزایش «reads» و ۲۰-۸۰٪ بهبود پوشش ژنومی ثبت شود و آستانه Ct در RT-PCR به‌طور معنی‌داری کاهش یابد؛ ذرات در دمای اتاق بیش از شش سال پایدار می‌مانند و تاکنون در بیش از ۸۰ مقاله و ۱۴ پتنت به‌عنوان ماژول «به‌دام‌انداز و رهاساز» برای تشخیص زودهنگام و پایش اپیدمیولوژیک گزارش شده‌اند.
- حوزه‌های پیشرو: تشخیص بیماری‌های عفونی مانند COVID-19 و نظارت بر مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق نمونه‌های فاضلاب.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: توسعه روش‌های تشخیص بیماری‌های عفونی از طریق تجزیه نمونه‌های فاضلاب با همکاری Ginkgo Bioworks.
- فناوری‌ها و فرایندهای ژن‌درمانی مورد استفاده: در حوزه ژن‌درمانی فعالیت ندارد و تمرکز آن بر توسعه فناوری‌های تشخیصی است.

۴-۵-۳ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "Adeno associated Virus":

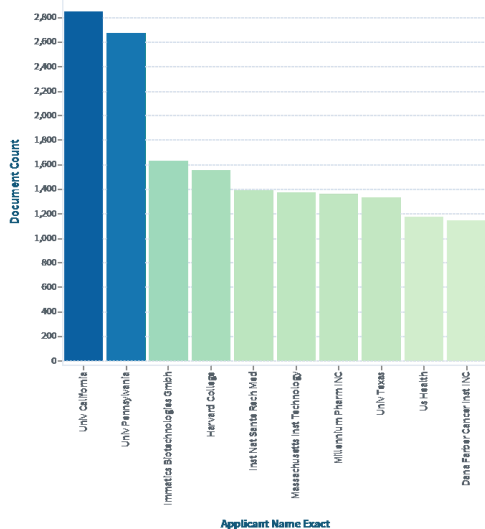


شکل ۴-۶۹: روند ثبت پتنت‌های مربوط Adeno associated Virus از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

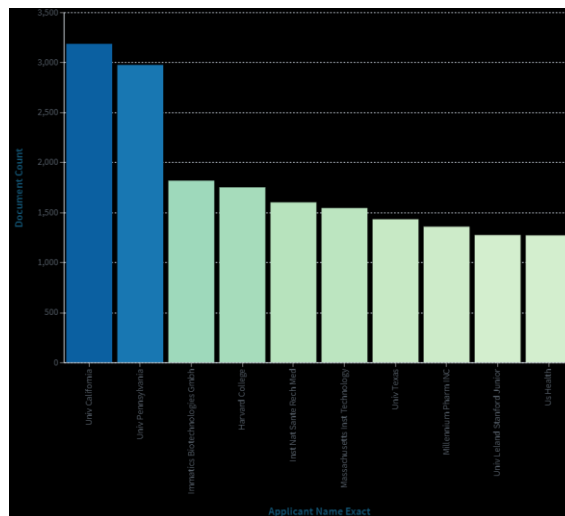
شکل ۴-۶۹، روند صعودی را در ثبت فناوری در این حوزه نشان می‌دهد. از اوایل دهه ۲۰۰۰ روند صعودی آغاز شده و با وجود نوساناتی در سال‌های میانی، از حدود سال ۲۰۱۵ به بعد این رشد با شیب بیشتری ادامه یافته است. بیشترین افزایش در فاصله‌ی سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۵ دیده می‌شود، به گونه‌ای که در سال ۲۰۲۴ تعداد اسناد به اوج تاریخی خود رسیده است. این رشد چشمگیر بازتابی از گسترش نوآوری، فعالیت‌های تحقیقاتی، و ثبت مالکیت فکری در سطح جهانی طی سه دهه‌ی اخیر است.

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۴-۷۰) نمایش داده شده است.

(الف)

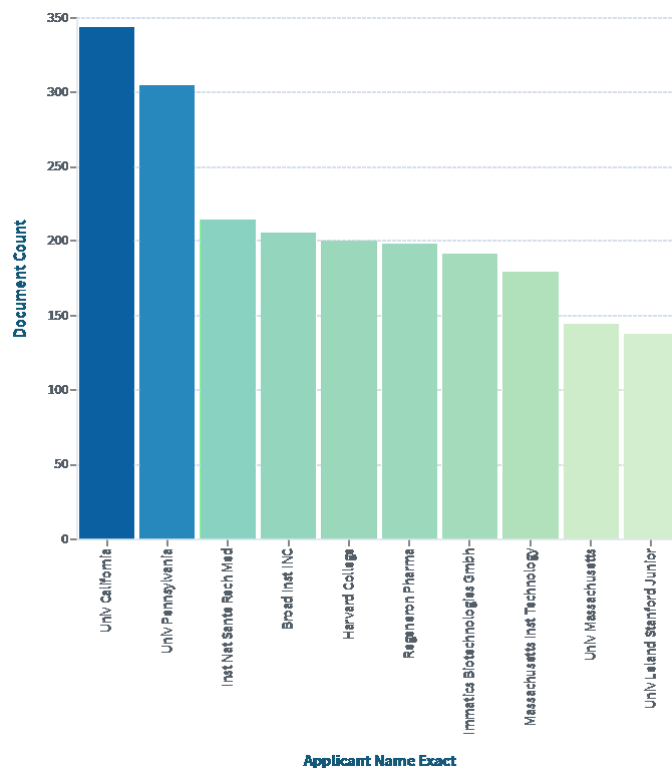


(ب)



شکل ۷۰-۴: ده شرکت برتر ثبت کننده ی پتنت های حوزه AAV در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت های ثبت شده در بین دو بازه تاریخی بالا می پردازیم.

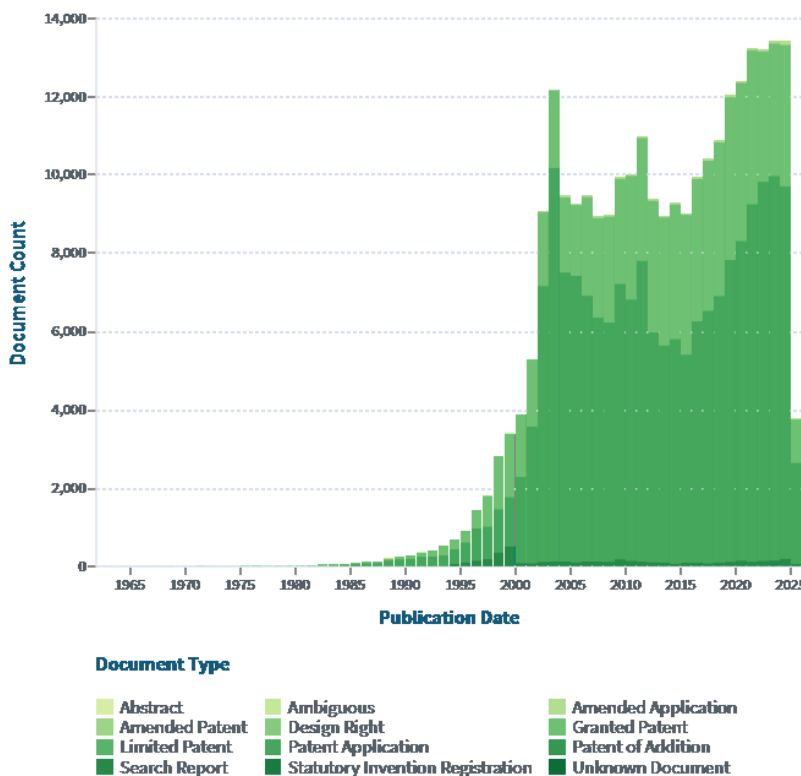


شکل ۷۱-۴: شرکت های دارای بیشترین پتنت های ثبت شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۳-۵-۴ شرکت Broad Institute Inc.

- فناوری‌های مورد استفاده: Broad Institute یکی از مراکز پیشروی جهانی در زمینه زیست‌شناسی سامانه‌ای و ژن‌درمانی است. این مؤسسه با همکاری با مؤسساتی چون MIT و Harvard، از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند ویرایش ژن با CRISPR-Cas9، فناوری base editing و prime editing، تکنیک‌های توالی‌یابی نسل جدید (NGS) و تجزیه و تحلیل داده‌های بیوانفورماتیکی استفاده می‌کند.
- حوزه‌های پیشرو: Broad Institute در خط مقدم توسعه فناوری‌های ویرایش ژن، به‌ویژه در همکاری با Emmanuelle Charpentier و Feng Zhang، قرار دارد. حوزه‌های اصلی فعالیت آن شامل ژنتیک سرطان، بیماری‌های نادر ژنتیکی، نوروساینس و روان‌پزشکی ژنتیکی، زیست‌شناسی تک‌سلولی و توالی‌یابی RNA است.
- جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: Broad Institute با شرکت‌هایی مانند Beam Therapeutics و Verve Therapeutics همکاری دارد تا فناوری‌های base editing و epigenome editing را به کاربردهای درمانی برساند. این مؤسسه در زمینه توسعه و بهینه‌سازی وکتورهای ژنی، به‌ویژه وکتورهای وابسته به آدنو (AAV)، فعالیت‌های گسترده‌ای دارد. این وکتورها برای انتقال ژن به بافت‌های خاص مانند مغز و عضلات توسعه یافته‌اند. به عنوان مثال، Broad Institute وکتورهایی مانند PAL و MyoAAV را توسعه داده است که توانایی عبور از سد خونی-مغزی و هدف‌گیری بافت‌های عضلانی را دارند.

۴-۵-۴ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه "Adenovirus" :

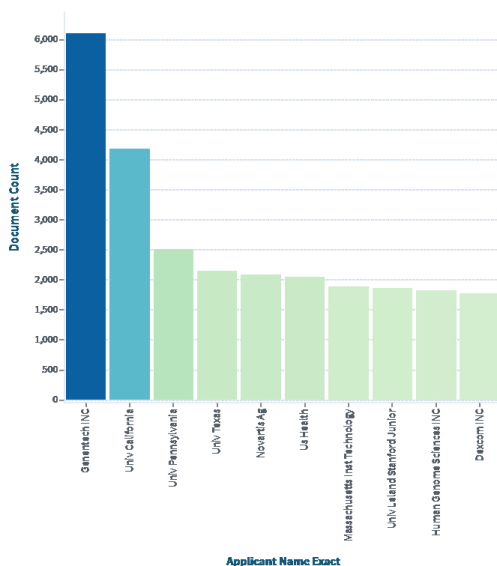


شکل ۴-۷۲: روند ثبت پتنت‌های مربوط Adenovirus از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

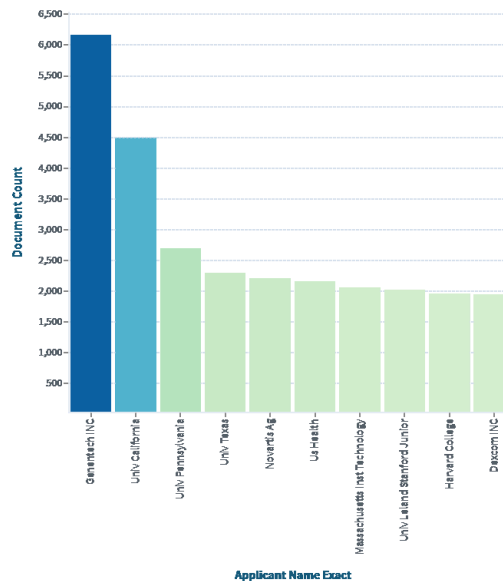
شکل ۴-۷۲، روندی افزایشی را در حوزه ثبت پتنت در زمینه آدنوویروس نشان می‌دهد. این افزایش از سال ۲۰۰۰ شدت بیشتری گرفته و با نوساناتی جزئی، تا سال ۲۰۲۵ ادامه یافته است. از حدود سال ۲۰۱۰ به بعد، تعداد اسناد هر سال به‌طور مداوم در سطح بالایی باقی مانده و حتی در سال‌های نزدیک به ۲۰۲۵ به بیشترین مقدار خود رسیده است. این روند کلی نشان‌دهنده رشد مداوم فعالیت‌های تحقیق و توسعه، افزایش نوآوری، و توجه جهانی به ثبت مالکیت فکری در دهه‌های اخیر است.

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۴-۷۳) نمایش داده شده است.

(الف)

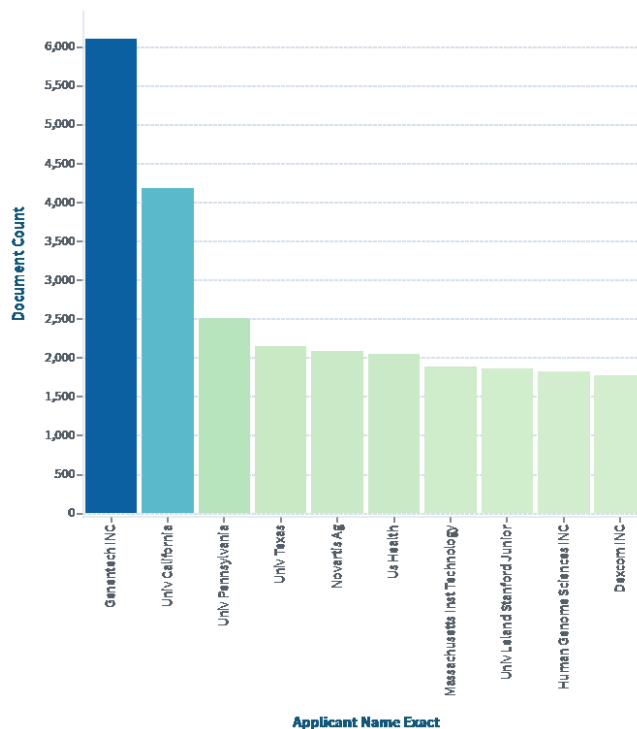


(ب)



شکل ۴-۷۳: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



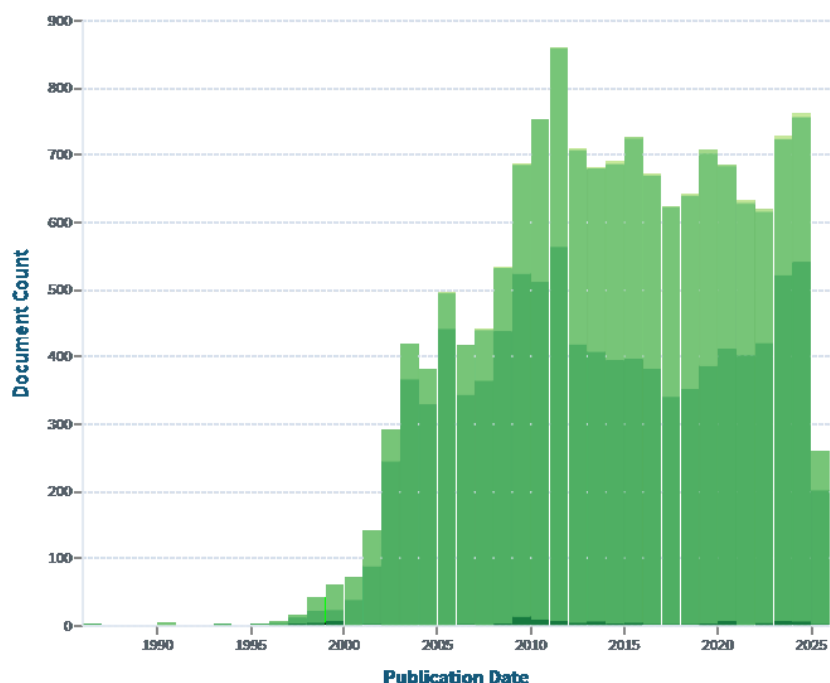
شکل ۴-۷۴: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (شکل سمت راست) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل سمت چپ)

بر اساس شکل ۴-۷۴ بالا متوجه می‌شویم که چند شرکت در این بازه زمانی توانسته‌اند در بین ده موسسه برتر ثبت‌کننده پتنت قرار بگیرند. در ادامه به توضیح مختصری درباره‌ی آن‌ها می‌پردازیم.

۱-۴-۵- شرکت Genentech Inc:

- **فناوری‌های مورد استفاده:** Genentech از فناوری‌های پیشرفته‌ای برای توسعه داروهای نوین بهره می‌برد، از جمله: مهندسی پروتئین برای تولید فرآورده‌های بیولوژیک پیچیده مانند آنتی‌بادی‌های دوگانه (bispecifics) که امکان اتصال همزمان به دو هدف را فراهم می‌کنند، هوش مصنوعی و یادگیری ماشین برای تسریع در کشف و طراحی داروهای جدید، از جمله همکاری با NVIDIA برای استفاده از مدل‌های زبانی زیستی (BioNeMo) در کشف دارو و فناوری‌های ژن درمانی و ویرایش ژن در توسعه درمان‌های نوین، از جمله واکسن‌های mRNA شخصی‌سازی‌شده برای سرطان، مانند Autogene cevumeran که با همکاری BioNTech توسعه یافته است.
- **حوزه‌های پیشرو:** Genentech در زمینه‌های انکولوژی، توسعه داروهای هدفمند برای انواع سرطان‌ها، از جمله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مانند Herceptin و Avastin، بیماری‌های خودایمنی و التهابی، درمان‌هایی برای بیماری‌هایی مانند آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس و بیماری‌های عصبی، توسعه داروهای برای بیماری‌های عصبی مانند مالتیپل اسکلروزیس، پیشرو است.
- **فناوری‌های مرتبط با ژن درمانی:** شرکت Genentech، زیرمجموعه‌ای از گروه Roche، به‌طور فعال در حال توسعه و بهینه‌سازی فناوری‌های مبتنی بر وکتورهای وابسته به آدنو (AAV) است. به‌عنوان مثال، تیم‌های تحقیقاتی Genentech اخیراً روشی نوین برای اندازه‌گیری توزیع زیستی و ترانسداکشن وکتورهای AAV با استفاده از رادیولیبلیگ توسعه داده‌اند که امکان تحلیل دقیق‌تر در مطالعات پیش‌بالینی را فراهم می‌کند. همچنین، Genentech از طریق شرکت تابعه خود، Spark Therapeutics، در حال توسعه درمان‌های ژنی مبتنی بر AAV برای هموفیلی A است. در این زمینه، داده‌های امیدوارکننده‌ای از کارآزمایی‌های بالینی فاز I/II ارائه شده است.

۴-۵-۵ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND ("lipid nanoparticle" OR "LNP" OR "lipid-nanoparticle" OR "liposome"))



Document Type

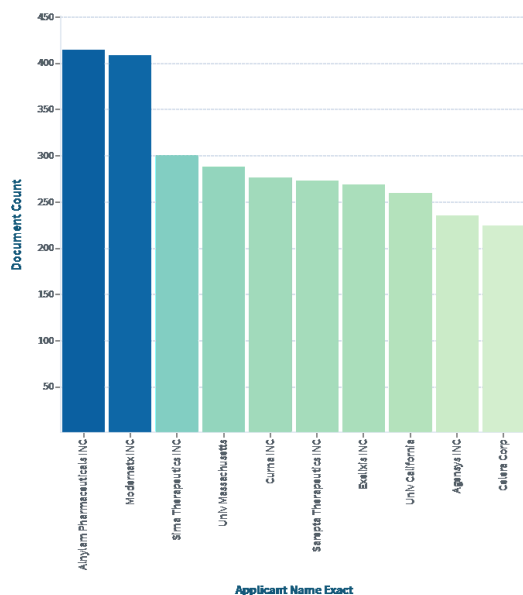
■ Amended Application ■ Amended Patent ■ Granted Patent
■ Patent Application ■ Patent of Addition ■ Search Report

شکل ۷۵-۴: روند ثبت پتنت‌های مربوط LNP از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

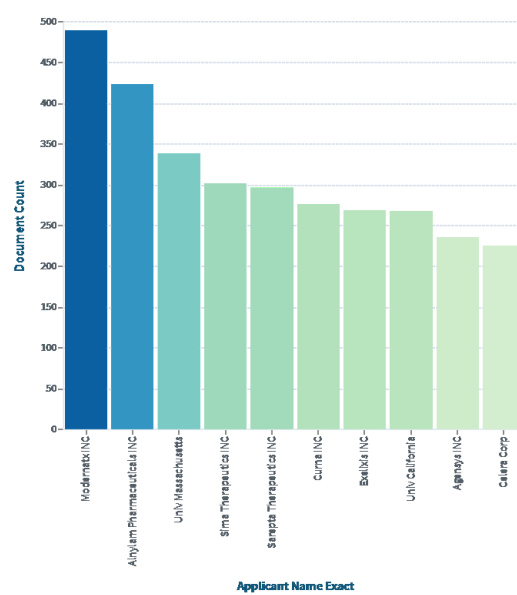
این کلیدواژه روند ثبت پتنت در مورد نانوذرات لیپیدی استفاده شده در ژن درمانی یا داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید را نمایش می‌دهد.

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۷۶-۴) نمایش داده شده است.

(الف)

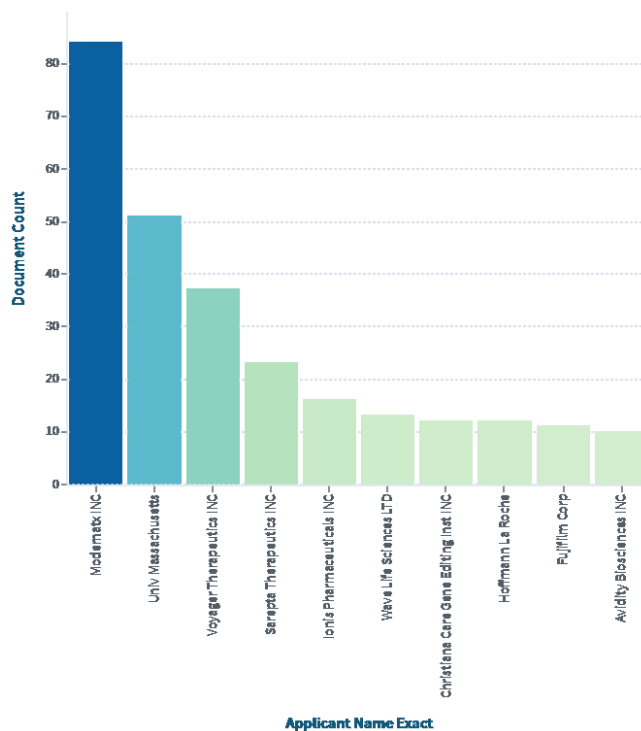


(ب)



شکل ۷۶-۴: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۷۷-۴: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴



۱-۵-۴ شرکت Wave Life Sciences Ltd.

فناوری‌های مورد استفاده: Wave Life Sciences از پلتفرم PRISM برای توسعه داروهای مبتنی بر RNA استفاده می‌کند. این پلتفرم شامل فناوری‌هایی مانند ویرایش RNA، تنظیم اسپلیسینگ، RNAi و آنتی‌سنس است. همچنین، این شرکت از فناوری GalNac برای هدف‌گیری دقیق به بافت‌های خاص بهره می‌برد.

حوزه‌های پیشرو: Wave در توسعه درمان‌های ژنتیکی برای بیماری‌های نادر مانند دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)، بیماری هانتینگتون و کمبود آلفا-۱ آنتی‌تریپسین (AATD) پیشرو است. این شرکت همچنین در حال توسعه درمان‌هایی برای بیماری‌های قلبی-متابولیک مانند چاقی است.

جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: یکی از پروژه‌های برجسته Wave، توسعه داروی WVE-006 برای درمان AATD است که با همکاری GSK در حال انجام است. همچنین، داروی WVE-N531 برای درمان DMD با موفقیت در فاز میانی آزمایش‌های بالینی قرار دارد.

فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی: Wave از فناوری‌های ویرایش RNA و آنتی‌سنس برای توسعه درمان‌های ژنتیکی استفاده می‌کند. همچنین، این شرکت از فناوری GalNac برای هدف‌گیری دقیق به بافت‌های خاص بهره می‌برد.

۴-۵-۱ ChristianaCare Gene Editing Institute Inc.

فناوری‌های مورد استفاده: این مؤسسه از فناوری CRISPR برای توسعه درمان‌های ژنتیکی استفاده می‌کند. همچنین، ابزارهایی مانند CRISPR in a Box™ را برای آموزش و توسعه فناوری‌های ویرایش ژن طراحی کرده است.

حوزه‌های پیشرو: ChristianaCare در توسعه درمان‌های ژنتیکی برای سرطان، به ویژه سرطان ریه، پیشرو است. همچنین، این مؤسسه در آموزش و توسعه فناوری‌های ویرایش ژن نقش مهمی ایفا می‌کند.

جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت: یکی از پروژه‌های برجسته این مؤسسه، توسعه درمان‌های ژنتیکی برای سرطان ریه با استفاده از فناوری CRISPR است. همچنین، ابزار آموزشی CRISPR in a Box™ به عنوان یکی از نوآوری‌های برتر سال ۲۰۲۴ شناخته شده است.

فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی: ChristianaCare از فناوری CRISPR برای توسعه درمان‌های ژنتیکی استفاده می‌کند. همچنین، این مؤسسه در توسعه ابزارهای آموزشی و تحقیقاتی برای ویرایش ژن نقش مهمی دارد.

۲-۵-۴ شرکت Avidity Biosciences Inc.

فناوری‌های مورد استفاده

Avidity از پلتفرم AOC (Antibody Oligonucleotide Conjugates) برای توسعه داروهای مبتنی بر RNA استفاده می‌کند. این فناوری ترکیبی از آنتی‌بادی‌ها و الیگونوکلوئوتیدها است که امکان هدف‌گیری دقیق به بافت‌های خاص را فراهم می‌کند.

حوزه‌های پیشرو

Avidity در توسعه درمان‌های ژنتیکی برای بیماری‌های عضلانی نادر مانند دیستروفی عضلانی میوتونیک نوع ۱ (DM1)، دیستروفی عضلانی فاسیوسکاپولوهومرال (FSHD) و دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) پیشرو است. همچنین، این شرکت در حال توسعه درمان‌هایی برای بیماری‌های قلبی ژنتیکی است.

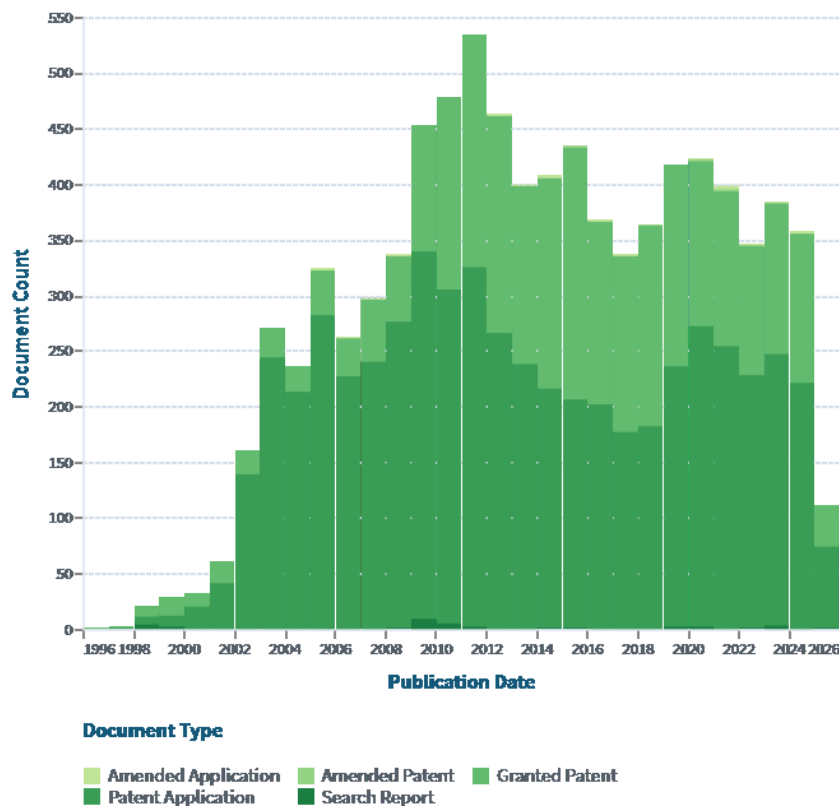
جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت

یکی از پروژه‌های برجسته Avidity، توسعه داروی AOC 1001 برای درمان DM1 است که در فاز ۳ آزمایش‌های بالینی قرار دارد. همچنین، داروی delpacibart etedesiran برای درمان FSHD در حال توسعه است.

فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی

Avidity از فناوری AOC برای توسعه درمان‌های ژنتیکی استفاده می‌کند. این فناوری امکان تحویل دقیق الیگونوکلوئوتیدها به بافت‌های خاص را فراهم می‌کند و برای درمان بیماری‌های عضلانی و قلبی ژنتیکی کاربرد دارد.

۴-۵-۶ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه (((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND ("therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (electroporation OR electrotransfection))

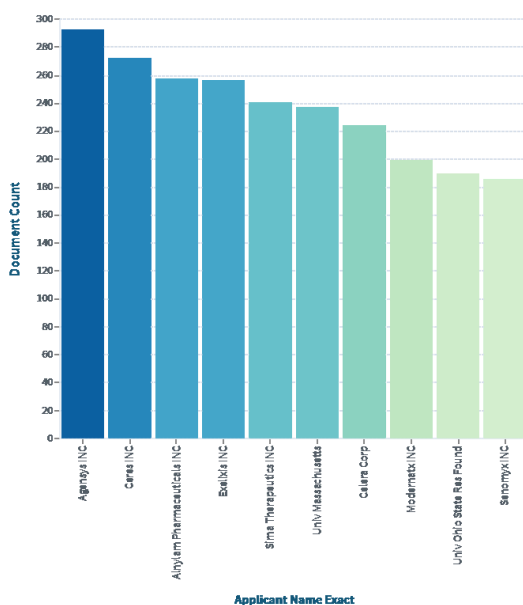


شکل ۷۸-۴: روند ثبت پتنت‌های مربوط به electroporation از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

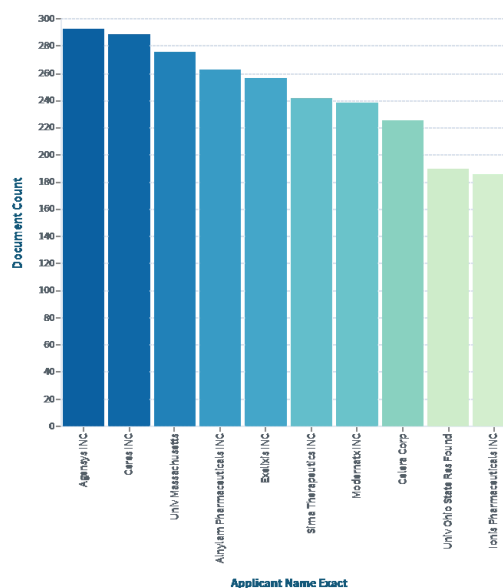
این کلیدواژه روند ثبت پتنت در مورد استفاده از روش الکتروپوریشن در ژن درمانی یا داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید را نمایش می‌دهد.

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۷۹-۴) نمایش داده شده است.

(الف)

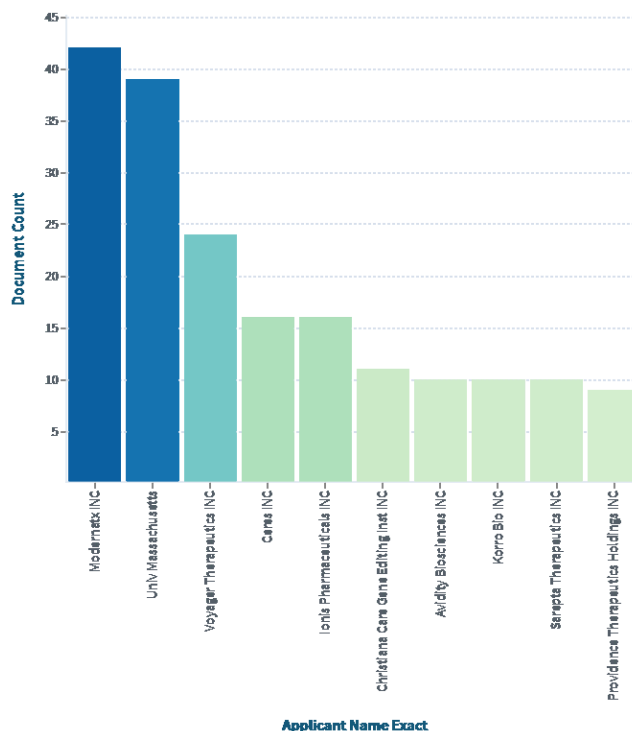


(ب)



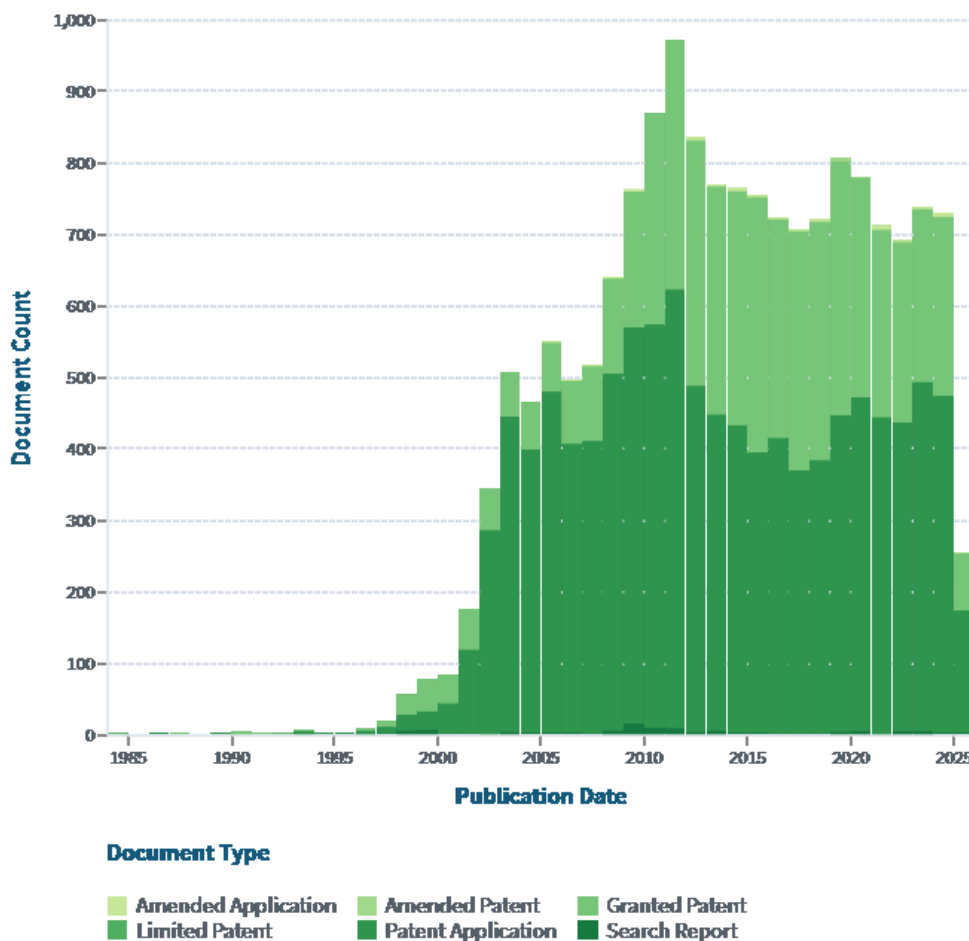
شکل ۷۹-۴: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۸۰-۴: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

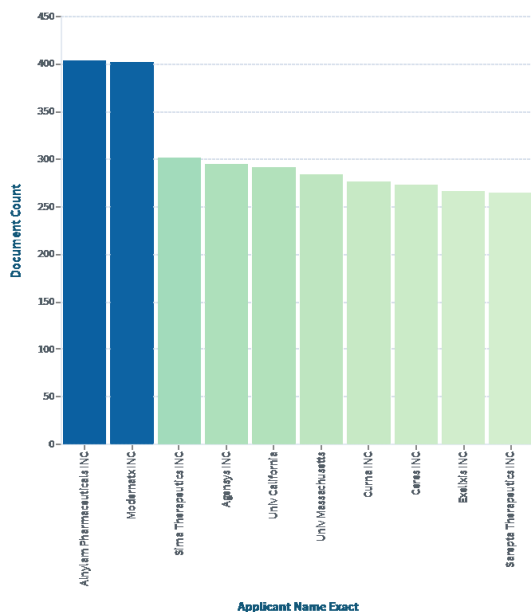
۴-۵-۷ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND ("therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND(("virus") OR "viral vector") :



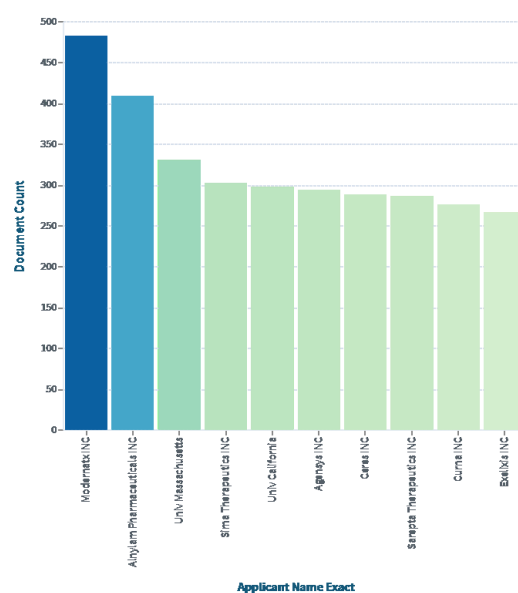
شکل ۴-۸۱: روند ثبت پتنت‌های مربوط gene therapy از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

این کلیدواژه روند ثبت پتنت در مورد وکتورهای ویروسی استفاده شده در ژن درمانی یا داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید را نمایش می‌دهد. در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۴-۸۲) نمایش داده شده است.

(الف)

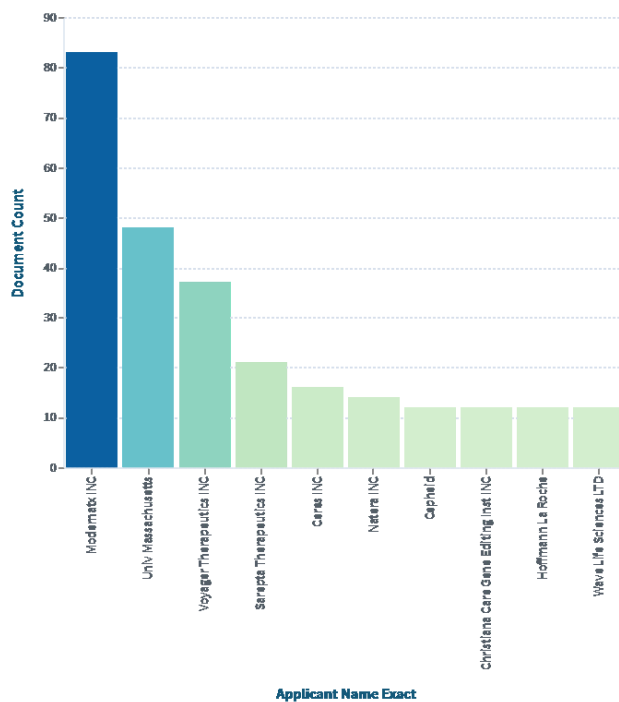


(ب)



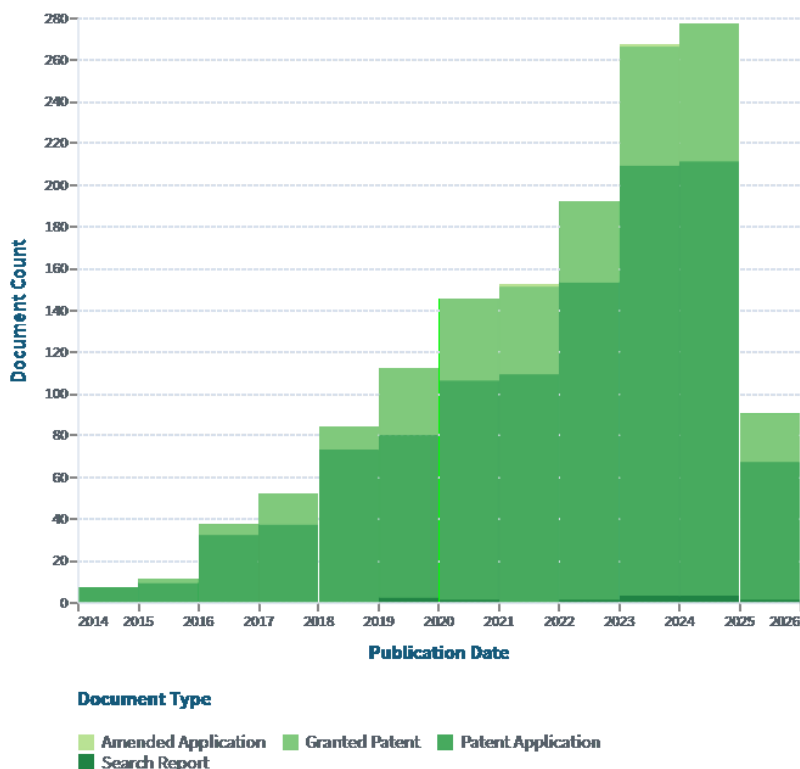
شکل ۴-۸۲: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۴-۸۳: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

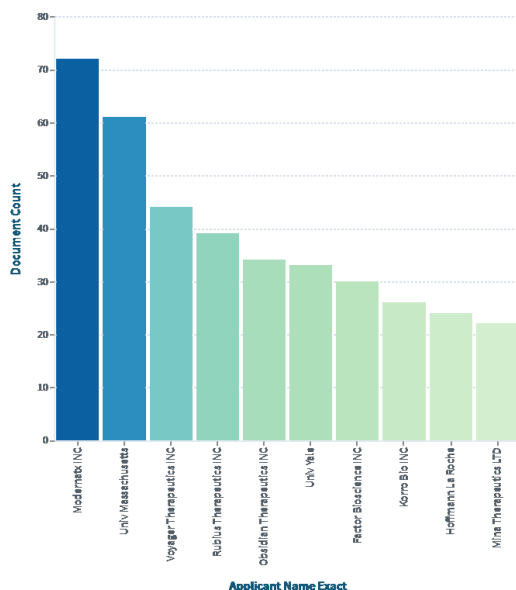
۴-۵-۸ نتایج مربوط به جستجوی کلیدواژه ((gene OR ("nucleic acid") OR (nucleotide)) AND ("therap*") OR ("nucleic acid drug*") AND (("CRISPR*") OR "Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat")



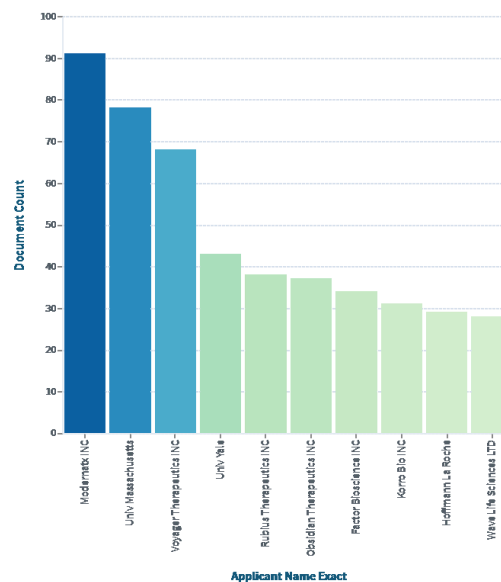
شکل ۸۴-۴: روند ثبت پتنت‌های مربوط CRISPR از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۵

در ادامه، تعداد پتنت‌های ثبت‌شده توسط ده دانشگاه و شرکت برتر برای این کلیدواژه‌ها در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (شکل ۸۵-۴) نمایش داده شده است.

(الف)

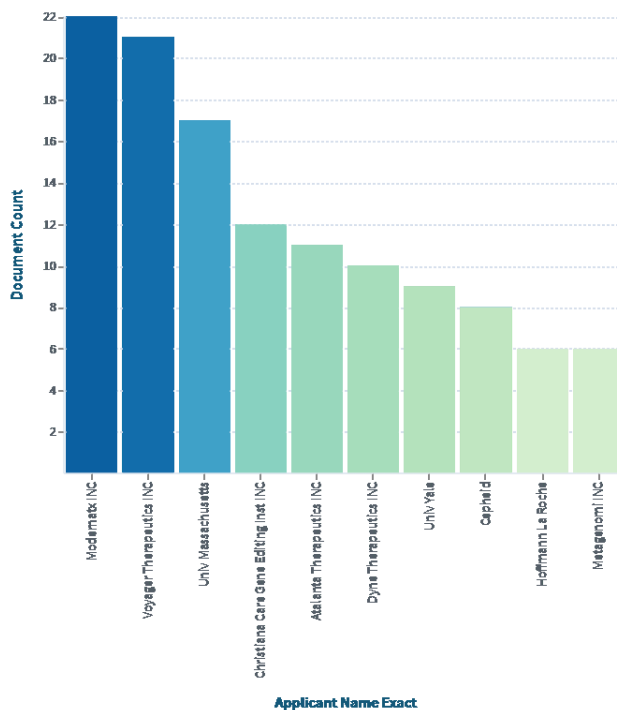


(ب)



شکل ۸۵-۴: ده شرکت برتر ثبت‌کننده‌ی پتنت‌های حوزه CRISPR در دو تاریخ ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ (ب) و ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴ (الف)

در این بخش، به بررسی بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بین دو بازه تاریخی بالا می‌پردازیم.



شکل ۸۶-۴: شرکت‌های دارای بیشترین پتنت‌های ثبت‌شده در بازه زمانی بین ۱۲ بهمن ۱۴۰۲ تا ۱۴ اردیبهشت ۱۴۰۴

۱-۸-۵-۴ Dyne Therapeutics

فناوری‌های مورد استفاده

Dyne Therapeutics از پلتفرم اختصاصی خود به نام FORCE™ بهره می‌برد. این پلتفرم از آنتی‌بادی‌های هدف‌گیرنده گیرنده ترانسفرین ۱ (TfR1) برای تحویل دقیق داروها به بافت‌های عضلانی و سیستم عصبی مرکزی استفاده می‌کند. این طراحی ماژولار امکان اتصال به انواع بارهای درمانی مانند الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس، PMO، siRNA و آنزیم‌ها را فراهم می‌سازد.

حوزه‌های پیشرو

این شرکت در توسعه درمان‌های هدفمند برای بیماری‌های عضلانی نادر ژنتیکی مانند دیستروفی عضلانی دوشن (DMD)، دیستروفی میوتونیک نوع ۱ (DM1)، دیستروفی عضلانی فاسیوسکاپولوهومرال (FSHD) و بیماری پومپه پیشرو است.

جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت

محصول برجسته Dyne، DYNE-251 برای درمان DMD است که در فاز ۲/۱ آزمایش‌های بالینی قرار دارد و نتایج امیدوارکننده‌ای در افزایش سطح دیستروفین و بهبود عملکرد عضلانی نشان داده است.

فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی

Dyne از فناوری‌های پیشرفته‌ای مانند الیگونوکلوئوتیدهای آنتی‌سنس و PMO برای اصلاح بیان ژن‌های معیوب استفاده می‌کند.

۲-۸-۵-۴ شرکت Metagenomi

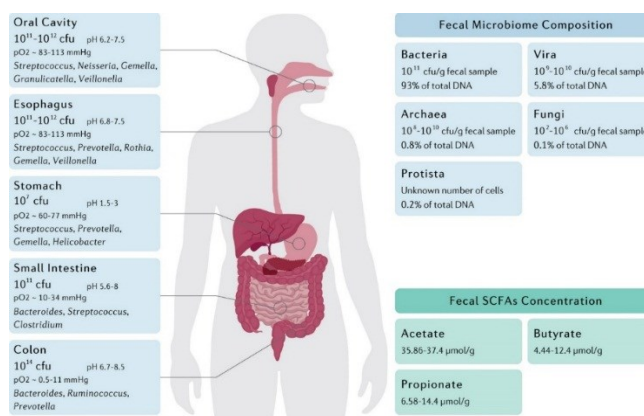
- **فناوری‌های مورد استفاده:** Metagenomi از پلتفرم متاژنومیکس برای کشف و توسعه ابزارهای ویرایش ژن جدید بهره می‌برد. این ابزارها شامل نوکلئازهای برنامه‌پذیر، ویرایشگرهای باز، سیستم‌های ادغام RNA و DNA و سیستم‌های ترانسپوزاز مرتبط با CRISPR (CAST) هستند.
- **حوزه‌های پیشرو:** Metagenomi در توسعه درمان‌های ژنتیکی برای بیماری‌هایی مانند هموفیلی A، آمیلوئیدوز ترانس تیرتین (TTR) و فشار خون مقاوم پیشرو است.

- **جدیدترین و اصلی‌ترین حوزه فعالیت:** محصول اصلی Metagenomi، MGX-001 برای درمان هموفیلی A است که در مطالعات پیش‌بالینی نتایج امیدوارکننده‌ای در افزایش سطح فاکتور VIII نشان داده است.
- **فناوری‌ها و فرایندهای ژن درمانی:** شرکت Metagenomi Inc. با بهره‌گیری از متاژنومیکس و هوش مصنوعی، مجموعه‌ای نوآورانه از فناوری‌های ویرایش ژن توسعه داده است. این فناوری‌ها شامل نوکلئازهای CRISPR نسل جدید (نوع II و V) با اندازه کوچک و کارایی بالا، ویرایشگرهای باز (base editors) برای اصلاح دقیق تک‌نوکلئوتیدها و سیستم‌های ادغام (RIGS) RNA/DNA برای حذف، درج یا بازنویسی توالی‌های ژنی هستند. همچنین، Metagenomi پیشرو در توسعه ترانسپوزازهای مرتبط با CRISPR (CAST) مانند Cas12k است که قابلیت ادغام ژن‌های بزرگ با دقت بالا و از طریق فرمولاسیون mRNA تک‌جزئی را فراهم می‌کنند. این فناوری‌ها، که از منابع میکروبی طبیعی استخراج و توسط یادگیری ماشین بهینه شده‌اند، به شرکت امکان داده‌اند تا درمان‌های ژنتیکی پیشرفته‌ای برای بیماری‌های نادر، کبدی، عصبی و قلبی توسعه دهد.

۵ فصل پنجم: میکروبیوم

۵-۱ میکروبیوم و درمان‌های مبتنی بر آن

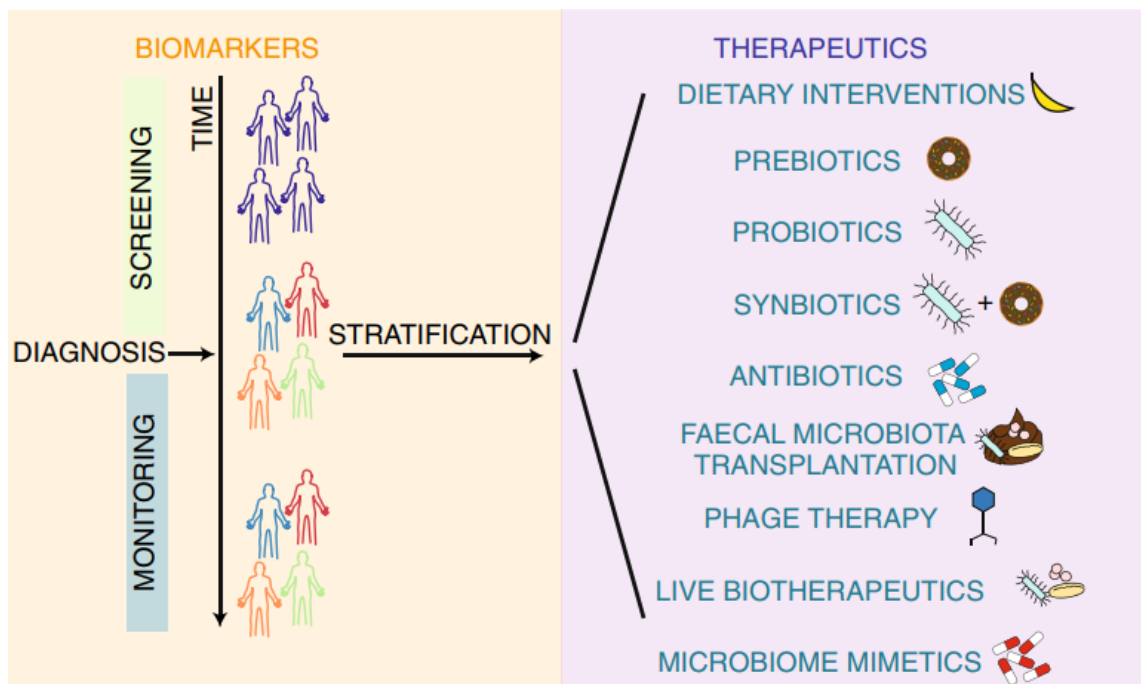
میکروبیوم گوارشی (GI) نقش مهمی در هموستاز کلی دارد. با این حال، تغییرات می‌تواند منجر به توسعه و پیشرفت بیماری شود. این جوامع پیچیده شامل بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه باکتری است که همگی توانایی تعامل با میزبان را به روش‌های مختلف دارند. مفهوم تغییر میکروبیوم دستگاه گوارش برای بهبود نتایج سلامت اکنون در پزشکی مدرن به خوبی تثبیت شده است.



شکل ۵-۱: مجموعه‌ای از گونه‌های میکروبی در بدن انسان

داروهای مبتنی بر میکروبیوم را می‌توان به دو دسته، نشانگرهای زیستی مبتنی بر میکروبیوم و داروهای درمانی تقسیم کرد (شکل ۵-۲). اگرچه برخی از مداخلات غذایی، پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و پیوند میکروبیوتای مدفوعی (FMT) درمان‌های ثابت‌شده‌ای هستند، کار اخیر امکان بیوتراپی‌های زنده و فاژتراپی را برای مدیریت و درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها افزایش داده است. (شکل ۵-۲). با گسترش درمان‌های متنوع

هدفمند میکروبی، همراه با افزایش دسترسی به پروفایل متاژنومی روده، ارزیابی انتقادی قابلیت‌های فعلی و تعیین حوزه‌های اساسی که بر روی تحقیقات آینده تمرکز می‌شود، به موقع است.

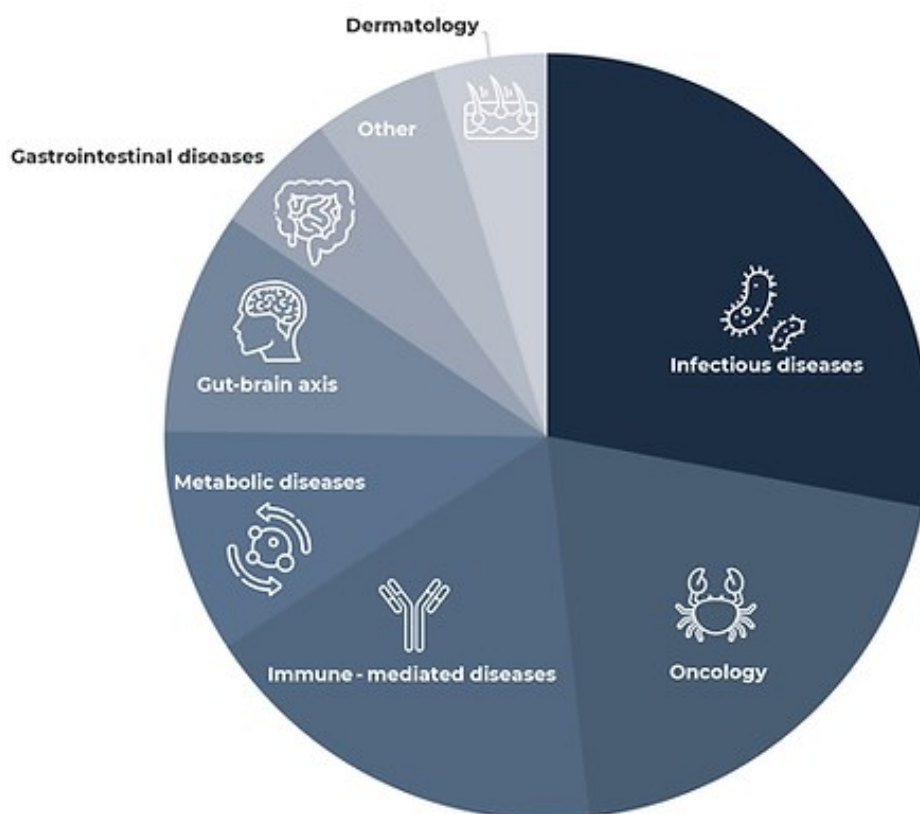


شکل ۲-۵: مروری بر کاربردهای مختلف میکروبیوم برای پزشکی. موارد استفاده میکروبیوتا شامل نشانگرهای زیستی (جعبه نارنجی)، که در آن بیماران غربالگری می‌شوند و طبقه‌بندی می‌شوند، و درمان‌ها (جعبه بنفش)، که در حال حاضر از درمان وجود دارد: رژیم غذایی، مداخلات، پری بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها، سین بیوتیک‌ها، آنتی بیوتیک‌ها، پیوند میکروبی مدفوع، فاژ درمانی، بیوتراپی زنده و تقلید میکروبیوم.

کاربردهای درمانی برنامه تحقیقاتی، شامل:

- پیوند مدفوع (FMT): این رویکرد شامل انتقال مواد میکروبیوم مدفوع کم و بیش فراآوری شده از یک اهداکننده سالم به یک فرد بیمار است.
- کنسرسیون‌های تعریف شده: مبتنی بر درمان بیمار با کنسرسیون‌های از چندین گونه میکروبی. در حالی که برخی از این محصولات از پردازش و اصلاح بیشتر FMT پدید آمده‌اند، برخی دیگر با توجه به خواص اکولوژیکی، ظرفیت‌های متابولیکی یا سایر ویژگی‌ها به صورت منطقی طراحی شده‌اند.
- گونه واحد (سویه): یک نوع میکروارگانیسم برای ایجاد اثر مفید تجویز می‌شود.

- فاژها و ویروس‌ها: استفاده از باکتریوفاژها برای کشتن باکتری‌ها و/یا تعدیل ترکیب یا فعالیت میکروبیوم، یا کاوش ویروس‌های انسانی برای یافتن ابزارهای جدید برای ژن درمانی انسان (اگرچه خود ژن درمانی‌ها از محدوده LBPها مستثنی هستند). برخی از ویروس‌ها بومی هستند و برخی دیگر مهندسی شده‌اند. ارگانیسم‌های اصلاح‌شده ژنتیکی (GMOs): مهندسی میکروب‌ها برای تبدیل آنها به سیستم‌های دارورسانی طولانی‌مدت، یا برای گسترش یا تقویت فعالیت متابولیکی آنها.

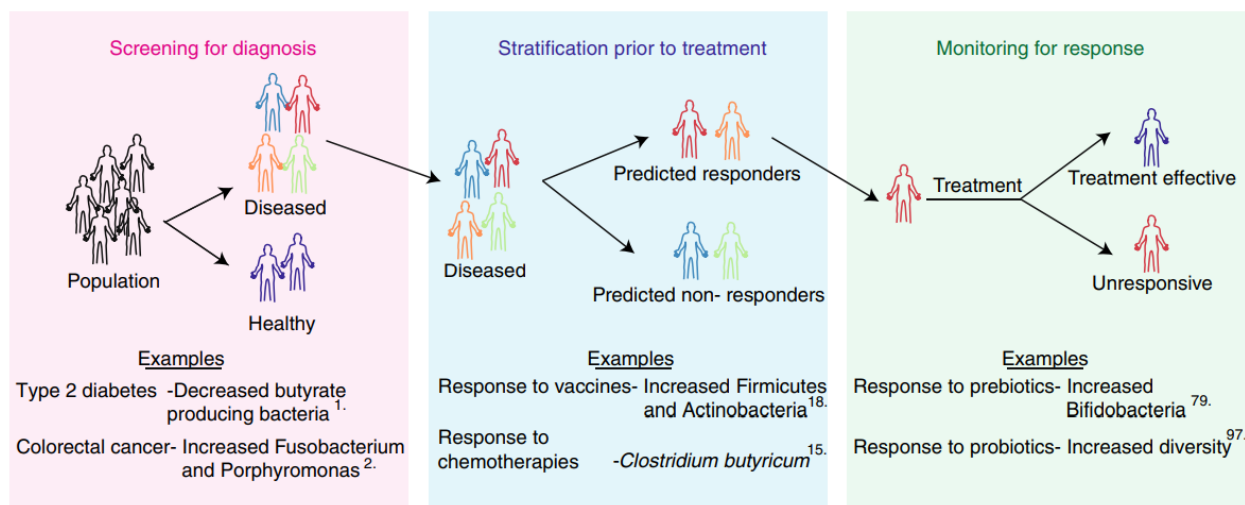


شکل ۳-۵: حوزه‌های درمانی میکروبیوم: بیماری‌های عفونی: کلستریدیوم دیفیسیل، داروهای ضد میکروبی بسیار انتخابی علیه پاتوژن‌های خاص، عفونت‌های دستگاه ادراری، عفونت‌های مرتبط با ایمپلنت. محور روده-مغز: بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، اوتیسم، افسردگی. انکولوژی: درمان مستقل یا کمکی برای سرطان، و همچنین مراقبت‌های حمایتی برای عوارض جانبی درمان انکولوژی. بیماری‌های ایمنی: بیماری‌های التهابی، بیماری‌های خودایمنی، ام‌اس، آلرژی‌ها، پسوریازیس. بیماری‌های متابولیک: چاقی، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، خطاهای مادرزادی متابولیسم. بیماری‌های دستگاه گوارش: بیماری روده تحریک‌پذیر، رفلاکس و بیماری رفلاکس معده به مری، بیماری سلیاک. پوست: درماتیت آتوپیک، آکنه. سایر: سلامت زنان، بیماری‌های مقاربتی، بیماری‌های نادر، باروری.

- مولکول‌های میکروبیوم (که پست‌بیوتیک نیز نامیده می‌شوند): مولکول‌هایی (مولکول‌های کوچک، اما همچنین برخی از مواد بیولوژیکی) که در ابتدا از میکروبیوم استخراج شده و به عنوان مواد فعال درمانی، با یا بدون اصلاح قبلی، به کار می‌روند.
- مولکول‌های میکروبیوم: مواد شیمیایی خارجی (عمدتاً مولکول‌های کوچک، اما همچنین برخی از مواد بیولوژیکی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال) که برای تغییر درمانی فعالیت میکروبی و/یا ترکیب در میکروبیوم به کار می‌روند.
- تشخیص همراه و فناوری‌های نظارت بر بیماری: امضاها و نشانگرهای زیستی میکروبی با خطر ابتلا به یک بیماری یا با پیش‌آگهی آن مرتبط بوده‌اند.

۵-۱-۱ میکروبیوم به عنوان بیومارکرها برای تشخیص و درمان

میکروبیوم، به ویژه میکروبیوم روده، رابط گسترده‌ای با سیستم ایمنی میزبان دارد که آن را به یک کاندید عالی برای توسعه نشانگرهای زیستی تبدیل می‌کند. پیشرفت‌ها در فن‌آوری‌های توالی‌یابی متاژنومی، توصیف جوامع میکروبی را بهبود بخشیده و ارتباطی با فنوتیپ‌های بیماری ایجاد کرده است. این امر شناسایی بیومارکرها بالقوه بیماری میکروبی را در دیابت نوع ۲، سرطان کولورکتال، سیروز کبدی و کارسینوم کبدی تسهیل کرده است. به عنوان مثال، کاهش فراوانی باکتری‌های تولیدکننده بوتیرات نشان‌دهنده دیابت نوع ۲ است و افزایش فوزوباکتریوم و پورفیروموناس یک نشانگر زیستی برای سرطان کولورکتال است. علاوه بر شناسایی نشانگرهای زیستی برای تشخیص بیماری، نشانگرهای زیستی میکروبی برای طبقه‌بندی گروه‌های بیماران قبل از درمان برای اطمینان از دریافت بهترین درمان برای بیماران در حال توسعه هستند. علاوه بر این، نشانگرهای زیستی را می‌توان برای نظارت بر بیماران پس از درمان برای اطمینان از اثربخشی درمان استفاده کرد (شکل ۴-۵). در حال حاضر، رابطه علی بین میکروبیوم و این حالات بیماری ناشناخته است. با توجه به پیچیدگی این تعاملات میکروبیوم-بیماری، نشانگرهای زیستی آینده ممکن است به امضاها یا میکروبی متشکل از چندین باکتری یا عملکرد باکتری به عنوان نشانگرهای زیستی بیماری نیاز داشته باشند. علاوه بر این، شناسایی و اعتبارسنجی گونه‌ها یا عملکردهای کلیدی ممکن است نیاز به اسکن‌های گران‌قیمت و بیوپسی‌های تهاجمی را برای بیماران تکمیل یا کاهش دهد.



شکل ۴-۵: طبقه بندی نشانگرهای زیستی مبتنی بر میکروبیوم برای بیماری. نشانگرهای زیستی مبتنی بر میکروبیوم را می توان به عنوان ابزاری برای غربالگری تشخیص (جعبه صورتی)، طبقه بندی قبل از درمان (جعبه آبی) و نظارت بر پاسخ به درمان (جعبه سبز) طبقه بندی کرد.

درک تعاملات بین میکروبیوم و پاسخ درمانی فرصتی را برای مداخلات مناسب برای دستیابی به نتایج بهینه یا اجتناب از واکنش های نامطلوب فراهم می کند. در این زمینه، طبقه بندی بیمار مبتنی بر میکروبیوم برای هدف قرار دادن مناسب درمان های موجود برای بیماران خاص و برای تعریف پاسخ به واکسن ها و سایر درمان ها، نشان دهنده دو حوزه در حال ظهور برای کاربرد فناوری های مبتنی بر میکروبیوم است. اهمیت تنوع میکروبیوم بر پاسخ واکسن با مطالعات در گروه های کودکان نشان داده شده است. این مطالعات نشان می دهد که تنوع باکتریایی بیشتر در دستگاه گوارش با افزایش پاسخ ایمنی به انواع واکسن ها، از جمله واکسن های روتاویروس خوراکی و فلج اطفال، واکسن هیپاتیت B داخل عضلانی و واکسن های BCG داخل جلدی وابسته است. همچنین تفاوت در میکروبیوم با اثربخشی کمتر این واکسن ها مرتبط است.

به طور خاص، مطالعات نشان داده اند که افزایش فراوانی باکتری های Firmicutes یا Actinobacteria phyla با تولید بیشتر آنتی بادی ها در پاسخ به واکسن ها مرتبط است. علاوه بر این، بیماری که فراوانی نسبی بالاتری از پروتئوباکتری ها و باکتری ها داشتند، پس از ایمن سازی، تیترا آنتی بادی کمتری داشتند. این با مطالعات قبلی که میکروبیوم دستگاه گوارش را با توسعه ایمنی، تحمل و پرایمینگ مرتبط می کند، مطابقت داشت. در این زمینه، میکروبیوم از طریق اثرات ضد التهابی متابولیت های میکروبی مانند اسیدهای چرب با زنجیره بلند و کوتاه (SCFAs) با کاهش ایجاد آلرژی مرتبط است. اگرچه درک نسبت فیلاهای باکتریایی خاص در میکروبیوم ممکن است اولین

گام در پیش‌بینی پاسخ بیمار به واکسن باشد، یک طبقه‌بندی با وضوح بالاتر ممکن است با توجه به گونه‌ها و تفاوت‌های عملکردی سطح سویه مهم باشد. تعیین گونه‌ها و تنوع در سطح سویه می‌تواند امکان تعیین علت را فراهم کند و به گزینه‌های درمانی میکروبی شخصی‌سازی شده با افزایش کارایی منجر شود.

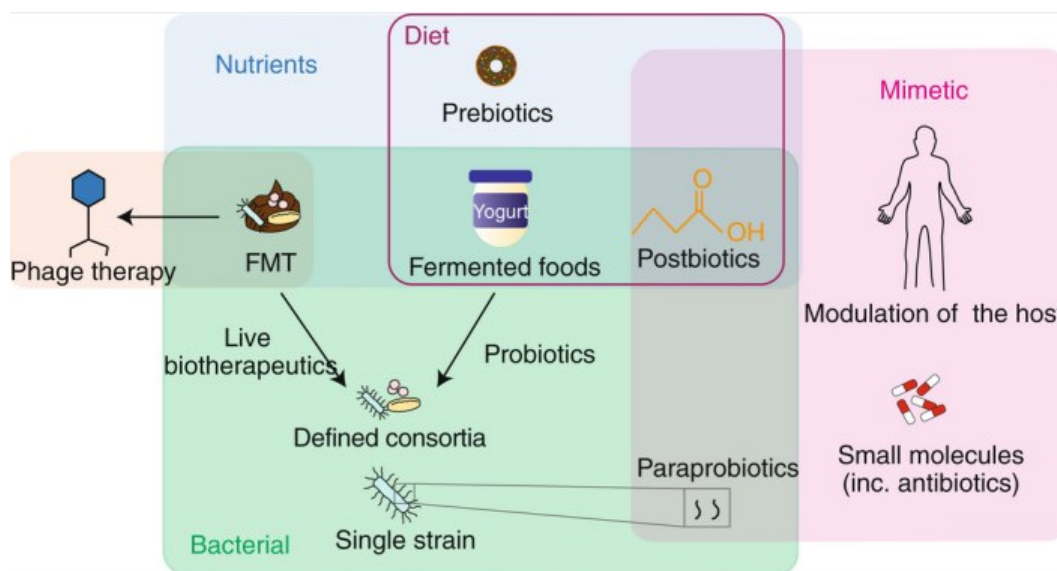
پاسخ‌های بهبود یافته بیماران به شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمنی‌درمانی با میکروبیوم گوارشی متنوع‌تر و گونه‌های باکتریایی کلیدی مرتبط است. کاهش تنوع میکروبیوم از طریق یک کوکتل آنتی‌بیوتیک، قبل از شیمی‌درمانی با اگزالیلاتین یا سیس‌پلاتین برای لنفوم زیر جلدی در مدل موش ناشی از لنفوم سلول T، اثربخشی هر دو درمان را کاهش داد. علاوه بر این، کاهش تنوع میکروبیوم از طریق درمان آنتی‌بیوتیکی مشاهده شده است که پاسخ بیمار را به مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، مانند پروتئین ضد برنامه‌ریزی شده مرگ سلولی ۱ (PD-۱)، مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی (ضد-PD-۱) و T-سیتوتوکسیک، پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت (CTLA-۴) کاهش می‌دهد. اگرچه رابطه بین از دست دادن کلی تنوع و پیامدهای نامطلوب واضح است، شناسایی میکروب‌های کلیدی به عنوان نشانگرهای زیستی نیاز به تجزیه و تحلیل دقیق‌تری دارد.

شواهد نوظهور روابط کلیدی بین سویه‌های *Ruminococcaceae/Faecalibacterium* و *Akkermansia muciniphila* با برخی از ایمونوتراپی‌ها، *Clostridium butyricum* با شیمی‌درمانی و *Lactobacillus rhamnosus* GG با پرتودرمانی را شناسایی کرده‌اند.

ارتباط سویه‌های *Ruminococcaceae/Faecalibacterium* با بهبود نتایج بیماران ملانوم متاستاتیک پس از درمان با ضد PD-۱ مشخص شد. علاوه بر این، هنگامی که *A. Muciniphila* از طریق پنج گاوژ خوراکی به موش‌ها تزریق می‌شود، اثربخشی درمان anti-PD-۱ افزایش یافته و با افزایش تنوع میکروبیوتا با افزایش خاصی در *A. muciniphila* همراه بود. به طور مشابه، تجویز *C. Butyricum* در بیماران تحت شیمی‌درمانی برای سرطان ریه و *L. rhamnosus* GG در بیماران تحت پرتودرمانی نشان داده شده است که اسهال و اختلالات مخاطی روده را کاهش می‌دهد. این با کاهش عوارض جانبی مربوط به قطع درمان مرتبط است. این نتایج با مطالعات موش نشان می‌دهد که تجویز *L. Rhamnosus* GG از طریق گیرنده Toll-like ۲ و ترشح پروستاگلاندین E₂ با واسطه سیکلواکسیژناز-۲ که آسیب سلولی روده را کاهش می‌دهد، محافظت در برابر پرتودرمانی است. از آنجایی که بیشتر شواهد برای استفاده از میکروبیوتا به عنوان نشانگرهای زیستی در مطالعات موش شناسایی شده است، توجه به این نکته مهم است که این نشانگرهای زیستی ممکن است برای انسان قابل استفاده نباشند.

در واقع، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تنها ۲،۵۸ درصد از گونه‌های باکتریایی در میکروبیوم دستگاه گوارش انسان و موش یافت می‌شود. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای اطمینان از شناسایی بیومارکرهای عملکردی معادل

در انسان مورد نیاز است. با وجود این چالش‌ها، در آینده نزدیک غربالگری مبتنی بر میکروبیوم قبل از شروع برخی درمان‌های سرطان ممکن است فرصتی برای تکمیل جوامع میکروبی در بیماران برای بهبود پاسخ‌ها و نتایج بالقوه فراهم کند. به طور مشابه، بسیاری از مداخلات درمانی می‌توانند ترکیب میکروبیوم بیمار را تغییر دهند. این فرصت را برای توسعه نشانگرهای زیستی برای نظارت بر پیشرفت و موفقیت درمان فراهم می‌کند. به دنبال درمان بیماری‌هایی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و بیماری‌های التهابی روده (IBDs)، میکروبیوم می‌تواند برای تغییرات، از جمله افزایش تنوع یا فراوانی گونه‌های کلیدی، نظارت شود. بنابراین، نشانگرهای زیستی را می‌توان قبل از درمان برای تعیین اثربخشی بالقوه و پس از درمان برای نظارت بر نتایج استفاده کرد.



شکل ۵-۵: طبقه بندی درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم. درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم را می‌توان به عنوان مواد مغذی (جعبه آبی)، باکتریایی (جعبه سبز)، یا تقلید کننده میکروبیوم (جعبه صورتی) طبقه بندی کرد. بسیاری از داروهای درمانی را می‌توان در رژیم غذایی (جعبه بنفش) یافت، اما از اجزای مغذی، باکتریایی و تقلیدی تشکیل شده است.

بر خلاف بیومارکرهای پیش‌آگهی، که ممکن است یک رابطه علی داشته باشند یا نشان دهند، مداخله درمانی به یک رابطه علی بین میکروب‌ها و حالات بیماری نیاز دارد. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد مبنی بر اینکه تغییرات در ترکیب میکروبیوم، به ویژه از دست دادن تنوع و کاهش بار باکتری در سیستم GI، ممکن است با اثرات مضر بر میزبان مرتبط باشد. این پدیده معمولاً به عنوان دیس‌بیوز شناخته می‌شود و با بسیاری از بیماری‌های گوارشی و متابولیک از جمله اسهال، عفونت کلوستریدیوئید دیفیسیل (CDI) و دیابت نوع ۲ مرتبط است. درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم شامل مداخلات غذایی، پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها، آن‌تی‌بیوتیک‌ها، فاژ درمانی، FMT،

بیوترایی زنده و تقلیدهای میکروبیومی است (شکل ۵-۵، جدول ۵-۱)، که هدف هر کدام اصلاح میکروبیوم برای درمان بیماری‌ها است.

جدول ۵-۱: مزایا، معایب و جهت‌گیری/پایاده‌سازی‌های آینده برای درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم

Therapeutic	Advantages	Disadvantages	Future directions/implications
Dietary interventions	• Safe • Easily manipulated	• Variable components in each food item • Insufficient dose for therapeutic benefit • Temporary therapeutic response	Further work required to identify key components of diet that can be altered to allow for a therapeutic response
Prebiotics	• Safe • Components of food • Easily administered	• Dependent on specific microbe colonisation • Dependent on gut microenvironment • Therapeutic response temporary • Potential adverse responses (e.g. bloating)	Potential in prevention of paediatric immune diseases (e.g. respiratory disease and allergy). Prebiotics should be examined for their treatment of other conditions
Probiotics	• Relatively safe • Readily available as standardised mix	• Not targeted to a disease or patient • Dependent on specific microbe colonisation • Dependent on gut microenvironment • Therapeutic response temporary • Viability not requirement of regulator	Efficacious following antibiotics and in the prevention of NEC. Potential as non-specific treatments to increase bacterial diversity
Synbiotics	• Relatively safe • Includes all components for efficacy	• Therapeutic response temporary • Require a specific gut microenvironment • Potential adverse responses (e.g. post antibiotics)	Efficacious in the treatment of metabolic diseases. Further combinations should be explored for the treatment of other diseases
Antibiotics	• Safe • Cheap • Approved medication • Existing regulatory framework	• Potential off-target effects (antibiotic resistance, disruption of colonisation resistance) • Limited to disruption of the microbiota	Examination for use in targeted microbiome manipulation; however, caution is required to avoid off-target, adverse effects
Phage therapy	• Highly specific	• Limited to disruption of the microbiota • Targets require specific development • Emerging therapy	Examination for use in altering microbiome structure due to their highly specific nature
FMT	• Contains all microbes and nutrients • Proven efficacious for <i>Clostridioides difficile</i> treatment	• Donor variability • Requires rigorous pre-screening • Efficacy only seen for some conditions • Some administration costly • Inability to standardise composition	Further work is required to determine causality in FMT treatment. This will allow for FMT to be considered for the treatment of other diseases
Live biotherapeutics	• Approved for specific indications	• Requires maintenance of bacterial viability • Potential adverse long-term health effects • Difficulty determining causal relationship	Determination of causality required to allow for development
Microbiome mimetics	• Not reliant on current microbiome state	• Limited research to develop mimetics	More research required to identify candidates as mimetics and mechanisms of delivery, including diet should be explored

۵-۱-۲ میکروبیوم به عنوان درمان بیماری‌ها

۵-۱-۲-۱ مداخلات غذایی

رژیم غذایی نقش اساسی در سلامتی و بیماری ایفا می‌کند، زیرا دریافت فیبرهای غذایی از غذاها، مانند غلات کامل، نشاسته مقاوم و میوه‌ها، به وضوح برای توسعه یک میکروبیوم متنوع مفید است. نشان داده شده است که تغییر رژیم غذایی برای بیماران مبتلا به IBS مهم است، جایی که برای برخی از بیماران توصیه می‌شود مصرف الیگو، دی، مونوساکاریدها و پلی‌ال‌های قابل تخمیر (FODMAPs) را کاهش دهند. FODMAPها به صورت ضعیف هضم می‌شوند اما به آسانی توسط میکروبیوم تخمیر می‌شوند، بنابراین یک رژیم غذایی کم FODMAP (LFD) فرصتی را برای افزایش در دسترس بودن مواد مغذی برای تغییر جامعه میکروبیوم فراهم می‌کند. این امر با کاهش مقدار گاز تولید شده توسط تخمیر و در نتیجه کاهش علائم نفخ به دست می‌آید. LFDها همچنین با کاهش میزان بیفیدوباکتری موجود در بیماران مبتلا به IBS مرتبط است. به این ترتیب، LFD طولانی‌مدت در بیماران مبتلا به IBS، با توجه به پتانسیل پیامدهای سلامتی طولانی‌مدت ناشی از ایجاد و تداوم دیس‌بیوز توصیه نمی‌شود. مداخلات غذایی به طور گسترده برای درمان IBD با رژیم‌های غذایی متنوعی که برای استفاده در بیماری کرون (CD) یا کولیت اولسراتیو (UC) مورد بررسی قرار گرفته است، بررسی شده است. این رژیم‌ها شامل، تغذیه انحصاری روده‌ای (EEN) رژیم غذایی محرومیت از بیماری کرون (CDED) رژیم کربوهیدراتی خاص (LFD)، رژیم مدیترانه‌ای (MD) درمان بیماری کرون با رژیم غذایی (CD) است.

تنها دو مورد از این رژیم‌ها دارای اثربخشی بالینی در درمان CD و شواهدی برای نشان دادن تأثیر آنها بر میکروبیوم دستگاه گوارش، EEN و CDED هستند. تغذیه انحصاری روده‌ای شامل جایگزینی همه غذاها و نوشیدنی‌ها با یک وعده غذایی مایع است که می‌تواند در ۸۰ تا ۸۵ درصد بیماران مبتلا به CD باعث بهبودی شود. مکانیسم اثر پیشنهادی نشان می‌دهد که عوامل رژیم غذایی التهابی با میکروبیوم، سیستم ایمنی میزبان و محیط GI در تعامل هستند. بنابراین، حذف این محصولات باعث کاهش التهاب و علائم مرتبط با CD می‌شود. پس از موفقیت EEN، CDED ایجاد شد تا به بیماران اجازه دهد غذاهای کامل بخورند، در حالی که مصرف عوامل رژیم غذایی التهابی مانند غذاهای فرآوری‌شده، گلوتن، لبنیات و افزودنی‌های غذایی را محدود می‌کرد. بیماران مبتلا به CDED نرخ بهبودی ۷۰ تا ۷۵ درصد را نشان داده‌اند و تغییراتی در ترکیب میکروبیوم آنها، مشابه آنچه که با EEN دیده می‌شود، شناسایی شده است. هر دو EEN و CDED به طور گسترده افزایش در فراوانی باکتری‌ها از شاخه Firmicutes و کاهش در باکتری‌های پروتئوباکتريا و اکتینوباکتريا فیلا را شناسایی کردند. به طور خاص، درمان

EEN منجر به افزایش فراوانی باکتری از خانواده Veillonellaceae و کاهش مقدار Faecalibacterium prausnitzii شد.

تغییرات در سطح خانواده یا گونه هنوز به دنبال CDED مشخص نشده است. با این حال، فراوانی باکتری‌ها از کلاس Clostridiales افزایش، در حالی که تعداد باکتری‌های Gammaproteobacteria کاهش یافت. در حال حاضر، رابطه علی بین این مداخلات و تغییرات میکروبی مشخص نیست. با این حال، واضح است که EEN و CDED رژیم‌های غذایی موثر برای درمان CD هستند. علاوه بر این، CDED نمونه‌ای از توانایی تولید داروهای هدفمندتر است که ممکن است ساختار و عملکرد میکروبیوم را تغییر دهد.

۲-۱-۵ پری بیوتیک‌ها

بسیاری از فیبرهای غذایی به عنوان پری بیوتیک عمل می‌کنند، اجزای موجود در مواد غذایی که توسط میکروبیوم استفاده می‌شود، برای سلامتی مفید هستند، به راحتی تجویز می‌شوند و تعداد زیادی از باکتری‌های مفید را پشتیبانی می‌کنند. در حال حاضر، پنج دسته اصلی از پری بیوتیک‌ها وجود دارد: (۱) فیبر غذایی قابل تخمیر، (۲) فنولیک و فیتوکمیکال، (۳) الیگوساکارید شیر انسان، (۴) الیگوساکارید دیگر به عنوان مثال، فروکتولیگوساکاریدها، fructooligoacs، گالاکتولیگوساکارید GOS و اینولین و (۵) اسید لینولئیک مزدوج و اسید چرب غیراشباع چندگانه.

اگرچه همه پری بیوتیک‌های ذکر شده در مدیریت بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما FOS و GOS به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند که با افزایش بیفیدوباکتری‌ها در روده مرتبط هستند. FOS و GOS در مدیریت بیماری‌های متابولیک، مانند پیش‌دیابت و چاقی و بیماری‌های دستگاه گوارش، از جمله IBS نشان داده‌اند. با این حال، اشاره شده است که حتی دوزهای کوچک پری بیوتیک‌ها می‌تواند عوارض جانبی مانند اسهال، نفخ و باد شکم ایجاد کند که ممکن است برخی از شرایط تحت درمان را تشدید کند. این عوارض جانبی به تغییرات اسمزی ناشی از پری بیوتیک در دستگاه گوارش یا گازهای تولید شده از تخمیر سریع پری بیوتیک در روده کوچک نسبت داده شده است. بنابراین، اثربخشی پری بیوتیک‌ها بر روی بیمار و بیماری خاص برجسته کردند. در حال حاضر، پری بیوتیک‌های GOS و فروکتان‌ها به طور معمول از طریق شیر خشک برای نوزادان تجویز می‌شوند. این پری بیوتیک‌ها فراوانی بیفیدوباکتری‌ها و لاکتوباسیل‌ها را در میکروبیوم دستگاه گوارش افزایش می‌دهند و این با کاهش احتمال عفونت‌های تنفسی و پاسخ‌های آلرژیک مرتبط است. بنابراین، GOS و فروکتان‌ها می‌توانند برای

بهبود نتایج نوزاد از طریق افزایش تنوع میکروبیوتا استفاده شوند. با این حال، بسیاری از پریبیوتیک‌های دیگر آنقدر موفق نیستند. همان‌طور که در مورد سایر درمان‌ها مشاهده شد، یک زیرگروه از بیماران تحت درمان با پریبیوتیک‌ها "بدون پاسخ" خواهند بود. یکی از عواملی که باعث می‌شود بیماران «پاسخگو نباشند» می‌تواند اتکا به باکتری‌هایی باشد که می‌توانند درمان را متابولیزه کنند.

این در مورد فروکتان پریبیوتیک مشاهده شد، جایی که می‌تواند مقدار بیفیدوباکتری را در دستگاه گوارش افزایش دهد، اما این افزایش متناسب با مقدار بیفیدوباکتری موجود قبل از درمان است. بنابراین، اگر یک بیمار فقط مقدار کمی بیفیدوباکتری قبل از درمان داشته باشد، افزایش فراوانی در مقایسه با بیماری که با مقدار بیشتری شروع کرده است، کمتر است یا وجود ندارد. علاوه بر این، عوامل دیگری مانند تفاوت در ریزمحیط‌های میزبان و روده نیز می‌توانند به تنوع مشابه در پاسخ درمانی منجر شوند. در این زمینه، وضعیت میکروبیوم و روده بیماران قبل از درمان ظرفیت تأثیرگذاری بر اثربخشی پریبیوتیک‌ها را دارد. بنابراین، تکمیل تهیه پریبیوتیک‌ها برای تغذیه جمعیت میکروبیوتای فعلی، با درمان‌هایی که مستقیماً باکتری‌های مفید را برای روده فراهم می‌کند، ممکن است نتایج بیمار را بهبود بخشد.

۳-۲-۱-۵ پروبیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها

سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد و سازمان بهداشت جهانی پروبیوتیک‌ها را به عنوان "میکروارگانیسم‌های زنده‌ای که در صورت مصرف به مقدار کافی برای میزبان مفید است" تعریف می‌کنند. پروبیوتیک‌ها برای حداقل ۱۰۰۰ سال مصرف شده‌اند، که در طول تاریخ جزء مواد غذایی مانند ماست و شیر تخمیر شده بوده‌اند. مشخص شد که این غذاهای تخمیر شده معمولاً حاوی ترکیبی از لاکتوباسیل‌ها، بیفیدوباکتری‌ها یا دیگر سویه‌های باکتریایی تولیدکننده اسید لاکتیک هستند که در شرایط خاص می‌تواند مفید باشد. این کشف منجر به توسعه پروبیوتیک‌های مدرنی شده است که می‌توانند در دوزهای کنترل‌شده از باکتری‌های زنده و خالص‌شده استفاده شوند.

پروبیوتیک‌ها با کلونی یا حضور گذرا در یک محل مشخص بدن عمل می‌کنند، جایی که برای سلامتی مفید هستند. این مزایا شامل افزایش مقاومت کلنی توسط مهار رشد و کلونیزاسیون پاتوژن‌ها از طریق رقابت برای مواد مغذی و کشتن مستقیم توسط ضد میکروبی‌هایی مانند باکتریوسین‌ها است.

باکتری‌های داخل لومن بیشتر از باکتری‌های مرتبط با مخاط با پروبیوتیک‌ها تعامل دارند. بنابراین، استفاده از آنها به عنوان یک درمان در بیماری‌های مرتبط با باکتری‌های مخاطی مانند IBD ممکن است محدود باشد.

پروبیوتیک‌ها همچنین می‌توانند عملکردهای ایمنی ذاتی و سازگار میزبان را از طریق تعامل با سلول‌های اپیتلیال یا دندریتیک تنظیم کنند. این فعل و انفعالات منجر به پاسخ‌های ایمنی ضد التهابی از ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T و B می‌شود. علاوه بر این، آنها می‌توانند تولید موسین را افزایش دهند، در نتیجه یکپارچگی سد مخاطی در روده را از طریق تولید SCFAs بهبود می‌بخشند. در حال حاضر، پروبیوتیک‌ها در اکثر حوزه‌های حقوقی، محصولات غذایی در نظر گرفته می‌شوند. به این ترتیب استانداردسازی زنده بودن یا کارایی محدود است. برای مبارزه با این موضوع، انجمن گوارش آمریکا دستورالعمل را برای استفاده از پروبیوتیک‌ها در انسان تهیه کرده است. اینها در حال حاضر از استفاده از پروبیوتیک‌ها برای درمان یا پیشگیری از CDI، CD، UC یا IBD پشتیبانی نمی‌کنند. با این حال، شواهد اولیه از استفاده از پروبیوتیک‌ها برای بیمارانی که به دنبال درمان آنتی‌بیوتیکی یا مبتلا به پوچیت (پوچیت التهابی است که در پوشش کیسه‌ای ایجاد می‌شود که در طی جراحی برای درمان کولیت اولسراتیو یا برخی بیماری‌های دیگر ایجاد می‌شود)، هستند، حمایت می‌کند. با این حال، استفاده از آنها در پوچیت بحث‌برانگیز است.

علاوه بر این، شواهد قوی برای استفاده از پروبیوتیک در نوزادان نارس با وزن کم هنگام تولد برای جلوگیری از انتروکولیت نکروزان (NEC) وجود دارد. برعکس، شواهد علیه استفاده از پروبیوتیک برای کودکان مبتلا به گاستروانتریت حاد وجود دارد. با توجه به شکاف دانش زیاد برای استفاده از پروبیوتیک‌ها، واضح است که آزمایشات بیشتری برای تعیین اینکه آیا پروبیوتیک‌ها باید برای هر یک از نشانه‌های بالا استفاده شوند یا خیر، مورد نیاز است.

پروبیوتیک‌ها همچنین می‌توانند به صورت هم‌افزایی با پری‌بیوتیک‌های انتخابی ترکیب شوند و این درمان‌ها سین‌بیوتیک نامیده می‌شوند. در سین‌بیوتیک‌ها، دو زیرگروه وجود دارد: سین‌بیوتیک‌های هم‌افزایی، که در آنها پری‌بیوتیک با تأمین مواد مغذی برای پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌های مکمل عمل می‌کند، که در آن جزء پری‌بیوتیک از رشد و بقای سایر باکتری‌های موجود در میکروبیوتا حمایت می‌کند. به عنوان مثال، در ترکیب هم‌افزایی سین‌بیوتیک FOS با *Bifidobacterium longum*، *B. Breve* یا *B. Bifidum*، بیفیدوباکتری‌ها ترجیحاً FOS را متابولیزه می‌کنند و در نتیجه تعداد باکتری‌ها را افزایش می‌دهند.

مقادیر بالاتر بیفیدوباکتری در میکروبیوتا با کاهش شانس ابتلا به اسهال مرتبط با آنتی‌بیوتیک (AAD CDI)، NEC کاهش علائم مرتبط با IBS مرتبط است. ترکیبات سین‌بیوتیک همچنین امکان توسعه شبکه‌های تغذیه متقابل مفید را فراهم می‌کند. این اتفاق زمانی رخ می‌دهد که سین‌بیوتیک توسط سویه‌های پروبیوتیک متابولیزه می‌شود و محصولات جانبی می‌توانند برای تغذیه باکتری‌های مفید استفاده شوند. تغذیه متقاطع در سویه‌های

پروبیوتیک لاکتوباسیلوس مشاهده شده است که در آن *L. Salivarius* W57 نمی‌تواند به طور کامل از فروکتان‌های نوع اینولین استفاده کند. با این حال، زمانی که با *L. paracasei* subsp. *paracasei* W20، یک آنزیم خارج سلولی از *L. paracasei* امکان تجزیه فروکتان را فراهم می‌کند تا بتوان از آن توسط *L. salivarius* استفاده کرد. ترکیبات سین‌بیوتیک در انسان برای درمان بیماری کبد چرب غیر الکلی با استفاده از ترکیبی از سویه‌های لاکتوباسیلوس، استرپتوکوک و بیفیدوباکتریوم و *FOS*، *IBS* با استفاده از *Bacillus coagulans* و *FOS*، اسهال با استفاده از *B. Lactis* B94 و اینولین و دیابت نوع ۲ با *L. sporogenes* و اینولین نشان داده شده است.

دیابت نوع ۲ پیش‌ساز بسیاری از بیماری‌های دیگر از جمله سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بیماری‌های قلبی عروقی است، بنابراین درمان‌های سین‌بیوتیک که با موفقیت دیابت نوع ۲ را هدف قرار می‌دهند ممکن است پیشرفت سایر بیماری‌های متابولیک را نیز به تأخیر بیندازند.

همان‌طور که در مورد پری‌بیوتیک‌ها مشاهده می‌شود، دریافت‌کنندگان پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها به دلیل عواملی مانند زمان درمان، پیشرفت بیماری و ترکیب میکروبیوم قبل از درمان، شامل گروه‌هایی از "غیر پاسخ‌دهندگان" هستند. اگرچه سویه‌های باکتریایی موجود در پروبیوتیک‌ها و سین‌بیوتیک‌ها می‌توانند در مدیریت برخی بیماری‌ها مؤثر باشند، اما این سویه‌ها قادر به درمان تمام بیماری‌های مرتبط با ترکیب میکروبیوم نیستند و می‌توانند در برخی شرایط از جمله پس از درمان آنتی‌بیوتیکی مضر باشند. در نهایت، ماهیت گذرا درمان با پروبیوتیک ممکن است در بیماری‌هایی که نیاز به بازسازی دائمی و اساسی‌تر جامعه باکتریایی دارند، کافی نباشد.

۴-۲-۱-۵ آنتی بیوتیک‌ها

از زمان کشف پنی‌سیلین در سال ۱۹۲۸ و تأیید آن برای استفاده بالینی در سال ۱۹۴۵، بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها کشف و با موفقیت برای درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. آنتی‌بیوتیک‌ها نیز معمولاً به صورت پیشگیرانه برای کاهش خطر عفونت‌های بعد از عمل تجویز می‌شوند. اخیراً نشان داده شده است که تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها قبل از ارائه درمان‌های میکروبی، اثربخشی درمان را در برخی تنظیمات، احتمالاً با باز کردن سوله‌های اکولوژیکی و امکان کلنی افزایش می‌دهد. اگرچه این رویکردها کاهش مرتبط با آنتی‌بیوتیک در تعداد و تنوع باکتری‌ها ممکن است مقاومت کلونیزاسیون را کاهش دهد یا آسیب‌شناسی‌های دیگر را القا کند.

سویه‌های بیماری‌زا، از جمله *C. Difficile* مقاوم به چند دارو، *Escherichia coli*، *Enterococcus faecium* و *Klebsiella Pneumoniae* می‌توانند از این کلنی استفاده کرده و روده عامل AAD را آلوده کنند. این بیماری‌ها می‌توانند با استفاده بیشتر از آنتی‌بیوتیک‌ها تشدید شوند که می‌تواند منجر به ایجاد مقاومت شود. به طور خاص،

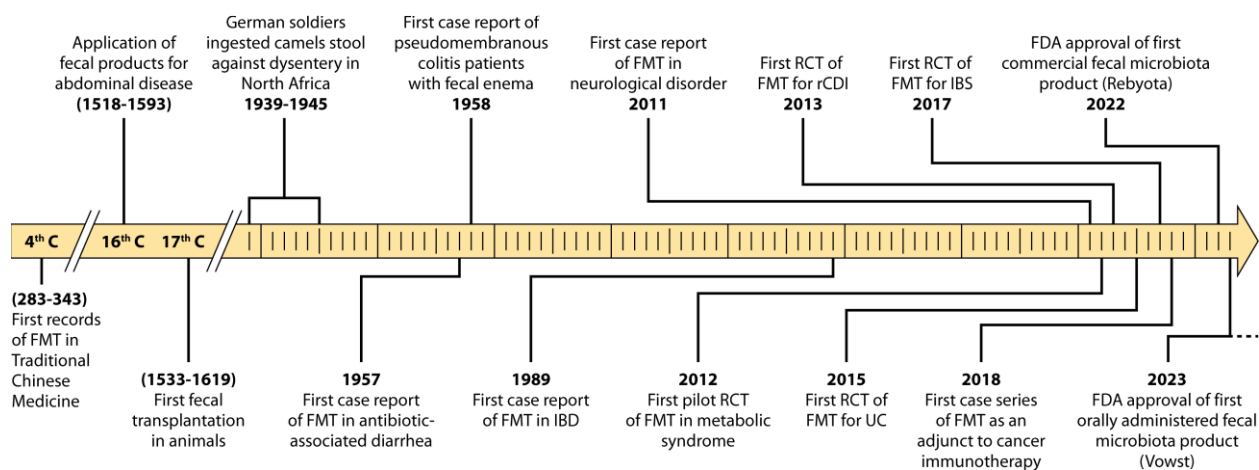
«سوپر باگ» مقاوم به آنتی‌بیوتیک می‌تواند ایجاد شود که منجر به عفونت‌های غیرقابل درمان در بیماران شود. اگرچه تا حد زیادی ناشناخته است، اصلاح میکروبیوتا از طریق تجویز انتخابی آنتی‌بیوتیک‌ها نشان‌دهنده یک مکانیسم بالقوه برای تغییر جامعه هدفمند است. با این حال، چنین مداخلاتی به طراحی دقیق برای به حداقل رساندن اثرات نامطلوب یا خارج از هدف نیاز دارد، اما ممکن است یک جزء حیاتی از درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم در آینده را تشکیل دهد.

۵-۱-۲-۵ فاز درمانی

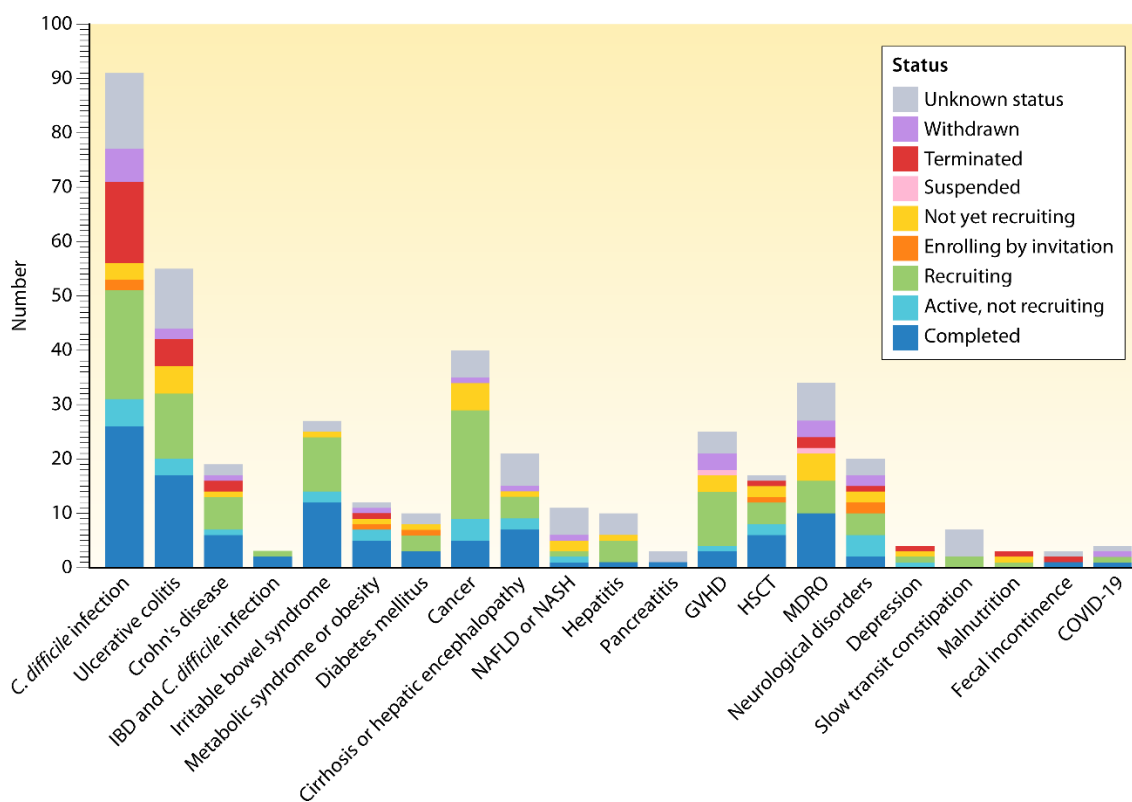
باکتریوفاژها (فاژها)، ویروس‌هایی که منحصراً سلول‌های باکتریایی را آلوده می‌کنند، بیش از ۱۰۰ سال است که به عنوان تک درمانی ضد باکتری برای درمان عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کارآزمایی‌های بالینی کوکتل‌های فاژ که درمان دشوار عفونت‌های *E. Coli*، *Staphylococcus aureus* و *Pseudomonas aeruginosa* و عفونت‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو از جمله *S. aureus* مقاوم به متی‌سیلین *Acinetobacter Baumannii* را هدف قرار می‌دهند، نشان داده‌اند. در پیوندهای مدفوع نشان داده شده است که فاژها میزبان را پس از درمان کلونیزه می‌کنند و ممکن است مسئول بخشی از اثرات مفید به دست آمده باشند. فرض بر این است که کارایی فیلتر استریل FMT نشان داده شده در گروه کوچکی از بیماران مبتلا به CDI ممکن است تا حدی به فاژ نسبت داده شود. فاژ فرصتی را برای کاهش هدفمند باکتری و بازسازی میکروبیوتا به عنوان یک مداخله درمانی فراهم می‌کند. این درمان‌ها همراه با درمان آنتی‌بیوتیکی با دامنه وسیع، اختلال میکروبیوم بسیار کنترل‌شده را ممکن می‌سازد.

۵-۱-۲-۶ پیوند میکروبیوتای مدفوع

برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها و فاژ درمانی‌ها، FMT می‌تواند تنوع باکتریایی و عملکردهای مرتبط با سلامت مانند مقاومت به کلونیزاسیون را با معرفی میکروبیوتای مرتبط با مدفوع از یک فرد سالم بازیابی کند. FMT همچنین تنوعی از ترکیبات فعال زیستی و میکروب‌های دیگر مانند فاژ را فراهم می‌کند. این اجزا با هم یک جامعه سین‌بیوتیکی کارآمد هستند که امکان کلنی بهتر در دستگاه گوارش را فراهم می‌کند. به طور سنتی، FMT در چین باستان و فرهنگ بومی استرالیا کاربرد دارویی داشت، اما پتانسیل آن به عنوان یک داروی مدرن تنها در ۲۰ تا ۳۰ سال گذشته شناسایی شد.



شکل ۵-۶: جدول زمانی تکامل FMT در عمل و تحقیقات بالینی



شکل ۵-۷: آزمایشات بالینی ثبت شده برنامه FMT از جولای ۲۰۲۳

برای درمان CDI عودکننده، FMT بسیار موثر بوده است و با اثربخشی ۸۵٪ - ۹۵٪ گزارش شده است. تصور می‌شود که افزایش تنوع و فراوانی باکتری‌هایی که FMT برای دستگاه گوارش فراهم می‌کند، بر *C. Difficile* برتری دارد و از عفونت مجدد جلوگیری می‌کند. از آنجایی که FMT در درمان CDI موفق بوده است، اکنون از نظر اثربخشی در سایر بیماری‌های دستگاه گوارش مورد بررسی قرار می‌گیرد. پیوند میکروبیوتای مدفوع در درمان بیماری‌های غیر GI، از جمله مقاومت به انسولین، بیماری‌های کبدی و اختلالات طیف اوتیسم، نویدبخش بوده است و با موفقیت برای القای بهبودی در UC مورد استفاده قرار گرفته است. متاآنالیز نشان داده است که اشکال متعدد تجویز FMT می‌تواند باعث بهبودی در UC شود. با این حال، این مورد برای همه بیماری‌ها نیست، که منجر به فراخوانی برای روش‌های استاندارد آماده‌سازی یا تجویز شده است.

۵-۱-۲-۶-۱ مروری مختصر بر حجم بازار پیوند میکروبیوتا

بازار این موضوع بخش رو به رشدی است که بر کاربرد درمانی میکروبیوتای مدفوع برای درمان اختلالات گوارشی و متابولیکی تمرکز دارد. این رویکرد نوآورانه به دلیل توانایی بازگرداندن تعادل طبیعی میکروبیوتای روده، به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند عفونت کلستریدیوم دیفیسیل، مورد توجه قرار گرفته است. سالانه حدود ۲۹۰۰۰ مرگ در آمریکا به دلیل CDI رخ می‌دهد که نیاز فوری به گزینه‌های درمانی مؤثر را نشان می‌دهد. پیش‌بینی می‌شود این بازار تا سال ۲۰۲۵ با افزایش آگاهی و پذیرش FMT در میان ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و بیماران، به بیش از ۱ میلیارد دلار برسد.

سازمان بهداشت جهانی گزارش می‌دهد که از هر ۴ بزرگسال، ۱ نفر دچار مشکلات گوارشی است که این امر تقاضا برای درمان‌های نوآورانه مانند FMT را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، پیشرفت در تکنیک‌های پردازش و تأییدیه‌های نظارتی، ایمنی و اثربخشی FMT را بهبود بخشیده و رشد بازار را تقویت می‌کند.

کاوش در کاربردهای درمانی جدید برای FMT فراتر از عفونت کلستریدیوم دیفیسیل، مانند بیماری التهابی روده (IBD) و اختلالات متابولیکی، مسیری امیدوارکننده برای گسترش ارائه می‌دهد. تحقیقات به‌طور فزاینده‌ای بر درک محور روده-مغز متمرکز شده و نشان‌دهنده فواید بالقوه FMT در درمان بیماری‌های عصبی است. علاوه بر این، پیشرفت‌های فناوری، مانند محصولات کپسوله‌شده FMT و داروهای متمرکز بر میکروبیوم، در حال تحول روش ارائه و دریافت FMT هستند. علاقه رو به رشد شرکت‌های زیست‌فناوری و مؤسسات تحقیقاتی نیز فرصت‌های موجود در این حوزه رو به رشد را تقویت می‌کند.

بررسی گزارش‌های بازار مربوط به پیوند میکروبیوتا نشان می‌دهد میانگین حجم بازار در سال ۲۰۲۴ برابر ۰.۵۳ میلیارد دلار بوده و با میانگین نرخ رشد سالیانه ۸.۲۷ درصد تا سال ۲۰۳۳ رشد خواهد کرد.

۵-۱-۲-۶-۲ مقدمه ای بر بررسی مالی و فنی شرکت‌های مهم حوزه پیوند میکروبیوتا

شرکت Ferring Pharmaceuticals که دفتر مرکزی آن در سوئیس است، بر درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم تمرکز دارد. محصول این شرکت به نام Rebyota که اولین و تنها درمان مبتنی بر میکروبیوتای مدفوعی است و برای جلوگیری از عود عفونت ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل تولید شده، از FDA مجوز دریافت کرده است. محصول Rebyota شامل میکروبیوتای زنده اهداکنندگان سالم است که از طریق فرآیندی دقیق غربالگری و آماده‌سازی می‌شود. این محصول با بازگرداندن تعادل میکروبیوتای روده، که اغلب به دلیل مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها مختل می‌شود، به درمان می‌پردازد. عفونت C. difficile معمولاً پس از درمان‌های آنتی‌بیوتیکی رخ می‌دهد که میکروبیوم طبیعی روده را از بین می‌برند و به این باکتری اجازه تکثیر و تولید سموم را می‌دهند، که منجر به اسهال شدید، التهاب روده و در موارد شدید، مرگ می‌شود.

شرکت Rebiotix یک شرکت زیست‌فناوری است که بر توسعه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم برای بیماری‌های گوارشی تمرکز دارد و توسط شرکت Ferring Pharmaceuticals خریداری شده است.

شرکت Seres Therapeutics در زمینه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم پیشرو بوده و به‌عنوان یکی از پیشگامان این حوزه شناخته می‌شود. اصلی‌ترین محصول این شرکت VOWST است که به‌صورت کپسول‌های خوراکی تجویز می‌شود و با بازگرداندن تعادل میکروبیوم روده، از عود عفونت ناشی از کلوستریدیوم دیفیسیل جلوگیری می‌کند و تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را نیز دریافت کرده است. این شرکت محصولات مبتنی بر میکروبیوم دیگری نیز دارد که برای مواردی مانند جلوگیری از عفونت در افراد دریافت‌کننده سلول‌های بنیادی خونی، بیماری‌های التهابی و کولیت اولسراتیو طراحی شده‌اند و هنوز در مرحله مطالعات بالینی هستند.

شرکت Finch Therapeutics مستقر در ایالات متحده نیز در تلاش برای توسعه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم است. از محصولات این شرکت می‌توان به CP101 اشاره کرد که یک کنسرسیون کامل میکروبیوم است که از مدفوع اهداکنندگان سالم تهیه شده و به‌صورت کپسول خوراکی برای پیشگیری از عود عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل تجویز می‌شود. این محصول هنوز تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را برای استفاده عمومی دریافت نکرده است. یکی از محصولات این شرکت که کار بر روی آن متوقف شده، استفاده از کنسرسیون میکروبی حاصل از مدفوع افراد سالم برای رسیدگی به علائم گوارشی و رفتاری در کودکان مبتلا به اوتیسم بود. مطالعات نشان

داده‌اند که تا ۷۰٪ کودکان مبتلا به ASD مشکلات گوارشی مانند یبوست، اسهال و درد شکمی را تجربه می‌کنند. تحقیقات اخیر ارتباط قوی بین دیسبایوزیس میکروبیوم روده و علائم ASD، از جمله مشکلات گوارشی و رفتاری، را نشان داده است. این ارتباط، که اغلب به‌عنوان محور روده-مغز شناخته می‌شود، شامل تعاملات بین میکروبیوم روده، سیستم ایمنی و سیستم عصبی مرکزی است.

شرکت OpenBiome که توسط دو دانشجوی دانشگاه MIT تأسیس شد، به درمان عفونت‌های مختلفی مانند عفونت کلستریدیوم دیفسیل با استفاده از میکروبیوتای مدفوع می‌پردازد. یکی دیگر از مواردی که این شرکت در حال انجام تحقیقات است، بررسی اثر میکروبیوتای مدفوع بر سوءتغذیه است. تحقیقات اخیر نشان داده است که دیسبایوزیس میکروبیوم روده (عدم تعادل در ترکیب میکروبی روده) نقش مهمی در سوءتغذیه ایفا می‌کند، زیرا میکروبیوم روده در هضم مواد مغذی، تنظیم ایمنی و رشد کلی نقش دارد.

۷-۲-۱-۵ بیوتراپی زنده

برای ارائه مداخله هدفمندتر و غلبه بر خطرات مرتبط با انتقال پاتوژن، تلاش‌های تحقیق و توسعه قابل توجهی بر روی تعیین سویه‌های باکتریایی متمرکز شده است که می‌توانند به عنوان درمان استفاده شوند. این درمان‌ها توسط FDA به‌عنوان یک محصول بیولوژیکی که (۱) حاوی ارگانیسم‌های زنده مانند باکتری‌ها است، (۲) برای پیشگیری، درمان یا معالجه بیماری یا وضعیت انسان قابل استفاده است و (۳) واکسن نیست، تعریف شده است. اینها از پروبیوتیک‌ها متمایز هستند زیرا میکروب‌هایی هستند که ممکن است روده را مستعمره کنند و مزایای بالینی ثابتی برای درمان یک بیماری خاص داشته باشند. بیوتراپی‌های زنده ممکن است از یک گونه باکتری منفرد یا ترکیبات انتخابی تشکیل شده باشند که به صورت هم‌افزایی عمل می‌کنند.

تا به امروز، مطالعات بسیار کمی علت مستقیم بین گونه‌های باکتریایی و بیماری را تعیین کرده‌اند که به دلیل پیچیدگی تعاملات میکروبیوم و محدودیت‌های مدل‌های تجربی موجود است. در مورد CDI‌ها، از طریق مطالعات موش و بالینی در انسان، محققان *C. Scindens* را به عنوان ارتباط معکوس با ایجاد CDI شناسایی کرده‌اند. در نتیجه مشخص شد که تجویز *C. Scindens* می‌تواند بار باکتری *C. difficile* را در موش‌ها از طریق هیدروکسیلاسیون اسید صفراوی، که یک محصول جانبی سمی برای *C. Difficile* تولید می‌کند، کاهش دهد. اگرچه *C. Scindens* سطوح *C. Difficile* را کاهش داد، مقاومت کلونیزاسیون بازسازی نشد. با این حال، دو مطالعه بر روی موش‌ها، کنسرسیون‌هایی از چهار سویه و شش باکتری را شناسایی کردند که قادر به افزایش مقاومت در برابر CDI بودند، با کنسرسیون‌های متشکل از شش جدایه باکتری که قادر به جلوگیری از عفونت مکرر

بودند. این مطالعات پتانسیل بیوتراپی‌های زنده انتخاب‌شده را برای کلونیزاسیون روده و ارائه نتایج مفید برای سلامتی نشان می‌دهد.

محققان شروع به توسعه درمان اختصاصی‌تری برای UC با استفاده از اسپورهای Firmicutes مشتق شده از مدفوع اهدایی انسان شوک‌شده با اتانول کردند که SER-287 نامیده می‌شود. این درمان می‌تواند باعث بهبودی در بیماران شود و تصور می‌شود که برتر از FMT باشد زیرا خطر کمتری برای انتقال باکتری‌های مضر به بیماران وجود دارد. پیشنهاد شده است که SER-287 موثر است زیرا نسبت متابولیت‌های داخل روده به تغییر پس از درمان مشاهده می‌شود، با این حال، یک علت مستقیم شناسایی نشده است. متأسفانه، SER-287 نتوانست نقطه پایانی اولیه خود را در یک کارآزمایی بالینی فاز b۲ برآورده کند، و این محصول دیگر با Seres Therapeutics در حال توسعه نیست.

از آنجایی که بیشتر توسعه بیوتراپی در مراحل اولیه است، اطلاعات کمی در مورد اینکه آیا کلونیزاسیون مداوم طولانی‌مدت با این درمان‌ها ممکن است بر سلامتی یا شرایط مزمن تأثیر بگذارد، معلوم نیست. به طور خاص، بیوتراپی‌های زنده برای درمان بیماری‌های کودکان، مانند IBD کودکان، در حال توسعه هستند، بنابراین ارزیابی نه تنها اثر باکتری، بلکه دوز، دفعات درمان و نحوه تحویل برای اطمینان از ایمن‌ترین درمان مهم است. کمترین پیامدهای نامطلوب سلامتی در آینده این نگرانی‌ها یکی از دلایلی است که محققان اکنون به تقلیدهای میکروبیومی نیز توجه می‌کنند.

۸-۲-۱-۵ مقلدهای میکروبیومی

تقلیدهای میکروبیوم هر مداخله‌ای را توصیف می‌کند که تعامل بین میکروبیوم و میزبان را تکرار می‌کند، که از نظر درمانی نتیجه مفیدی را به همراه دارد. این می‌تواند شامل محصولات مشتق شده از باکتری، مولکول‌های کوچک، درمان‌های مرسوم یا محصولات مشتق از میزبان باشد. اکثر تحقیقات بر روی پست‌بیوتیک‌ها متمرکز شده‌اند، که مولکول‌ها یا اجزای باکتری هستند که برای سلامتی مفید هستند. در پست‌بیوتیک‌ها دو دسته اصلی وجود دارد: پاراپروبیوتیک‌ها و شیر خشک‌های تخمیری برای نوزادان (FIF). پاراپروبیوتیک‌ها اجزای غیرقابل زنده‌ماندن باکتری‌ها از جمله پروتئین‌های باکتریایی و پلی‌ساکاریدها هستند. در همین حال، FIFها محصولات خالص‌شده‌ای هستند که پس از تخمیر شیر خشک توسط باکتری‌ها تولید می‌شوند. تحقیق در مورد این محصولات در حال حاضر با هدف تعیین اینکه کدام مولکول‌های باکتری فواید سلامتی را ارائه می‌دهند، انجام می‌شود. این را می‌توان از طریق طیف‌سنجی جرمی رویی باکتری‌ها و خالص‌سازی هدفمند این متابولیت‌ها برای استفاده به

دست آورد. برجسته‌ترین کاندید برای استفاده به عنوان پست‌بیوتیک‌ها SCFAها هستند. اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه ترکیباتی مانند بوتیرات، پروپیونات و استات هستند که از تخمیر باکتریایی فیبرهای پری‌بیوتیک یا رژیمی و نشاسته‌های مقاوم تولید می‌شوند و منبع انرژی اولیه کلونوسیت‌ها هستند. علاوه بر این، SCFAها اثرات مفیدی بر سیستم ایمنی مخاطی دارند، از جمله اثرات ضد التهابی از طریق مسدود کردن تولید سیتوکین‌های التهابی، افزایش تولید مخاط، ارتقاء تحمل ایمنی از طریق سلول‌های T تنظیمی (Treg) و ترویج ترمیم بافت است. در حالی که بیماران مبتلا به UC سطوح SCFA را کاهش داده‌اند، کارآزمایی تنقیه بوتیرات ناموفق بوده است که احتمالاً به دلیل اختلال در عملکرد کلونوسیت‌ها و کاهش توانایی آنها در متابولیز کردن بوتیرات به عنوان منبع انرژی در این بیماری است. SCFA همچنین تولید موسین روده را افزایش می‌دهد و سندرم روده نشستی را در بیماران انسانی مبتلا به دیابت نوع ۱ کاهش می‌دهد. در نتیجه، SCFAها در به تأخیر انداختن شروع دیابت نوع ۱ در موش‌ها کارایی نشان داده‌اند. بنابراین، اگرچه پست‌بیوتیک‌ها ممکن است برای مدیریت و درمان بیماری‌ها بدون نیاز به وجود گونه‌های باکتریایی خاص در میکروبیوم بیماران مورد استفاده قرار گیرند، اما هنوز هم ممکن است نیاز به آماده‌سازی سیستم ایمنی بدن برای پاسخ مؤثر داشته باشند. جالب اینجاست که پست‌بیوتیک‌هایی مانند SCFAs را می‌توان در غذاهای تخمیر شده مانند پنیر و ماست و نوشیدنی‌هایی مانند آبجو و کامبوچا نیز یافت. پست‌بیوتیک‌ها در دوزهای پایین‌تر در این غذاها رخ می‌دهند. بنابراین، این فرضیه وجود دارد که دوزهای بالاتر مورد استفاده در پست‌بیوتیک‌ها احتمالاً برای اثربخشی درمانی مورد نیاز است. بنابراین، درمان‌های تقلیدی میکروبیوم در آینده ممکن است مداخلات غذایی را با هدف تکرار اثرات مفید ارائه‌شده توسط میکروبیوتا ترکیب کنند.

جدول ۲-۵: مقایسه بین درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم

	Therapeutic	Advantages	Disadvantages	Future directions/ implications
Probiotics	Live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host	Relatively safe Readily available as standardised mix	Not targeted to a disease or patient Dependant on specific microbe colonisation Dependant on gut micro-environment Therapeutic response temporary Viability not requirement of regulator	Efficacious following antibiotics and in the prevention of NEC. Potential as non-specific treatments to increase bacterial diversity
Synbiotics	Probiotics that are synergistically combined with prebiotics (components in food supporting beneficial bacteria)	Relatively safe Includes all components for efficacy	Therapeutic response temporary Require a specific gut micro-environment Potential adverse responses (e.g. post-antibiotics)	Efficacious in the treatment of metabolic diseases. Further combinations should be explored for the treatment of other diseases
Antibiotics	Substances that destroy or slow down growth of bacteria	Safe, Cheap Approved medication Existing regulatory framework	Potential off-target effects (antibiotic resistance, disruption of colonisation resistance) Limited to disruption of the microbiota	Examination for use in targeted microbiome manipulation; however, caution is required to avoid off-target, adverse effects
Phage therapy	Viruses that exclusively infect bacterial cells	Highly specific	Limited to disruption of the microbiota Targets require specific development Emerging therapy	Examination for use in altering microbiome structure due to their highly specific nature
FMT	FMT (faecal microbiota transplantation) can restore bacterial diversity and health-associated functions such as colonization resistance by introducing a faecal-associated microbiota from a healthy individual	Contains all microbes and nutrients Proven efficacious for Clostridioides difficile treatment	Donor variability Requires rigorous pre-screening Efficacy only seen for some conditions Some administration costly Inability to standardise composition	Further work is required to determine causality in FMT treatment. This will allow for FMT to be considered for the treatment of other diseases
Live biotherapeutics	Live organisms (such as bacteria) that are applicable to prevention, treatment or cure of a disease	Approved for specific indications	Requires maintenance of bacterial viability Potential adverse long-term health effects Difficulty determining causal relationship	Determination of causality required to allow for development
Microbiome mimetics	Microbiome mimetics describes any intervention that replicates the interaction between the microbiome and the host, that yields a therapeutically beneficial outcome. This can include bacterial derived products, small molecules, conventional therapeutics or host derived products	Not reliant on current microbiome state	Limited research to develop mimetics	More research required to identify candidates as mimetics and mechanisms of delivery, including diet, should be explored

۵-۱-۳ از آزمایشگاه تا کلینیک

پیشرفت در فناوری توالی‌یابی، مطالعه میکروبیوم را متحول کرده است. با این حال، شناسایی گونه‌های باکتریایی کلیدی درگیر در سلامت و بیماری یک چالش باقی‌مانده است. علی‌رغم شیوع نمونه‌برداری میکروبیوم و شواهدی که نشان می‌دهد زمان نگهداری، دما و محیط ذخیره‌سازی می‌تواند روی سویه‌های باکتریایی تأثیر بگذارد، هیچ روش استاندارد برای جمع‌آوری نمونه، ذخیره‌سازی، تجزیه و تحلیل داده‌ها یا محاسبه دوز وجود ندارد. برای بسیاری از داروهای مبتنی بر میکروبیوم، آزمایش ایمنی پیش‌بالینی ممکن است مورد نیاز نباشد زیرا این دارو ممکن است قبلاً برای استفاده در انسان توسط FDA یا سایر مقامات نظارتی سخت‌گیرانه تأیید شده باشد. اینها شامل غذاهای معمولی مصرفی می‌شوند که ممکن است حاوی پری‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها یا پست‌بیوتیک‌ها و سایر داروهایی باشند که به عنوان مقلد میکروبیوم تغییر کاربری داده شده‌اند.

نکته مهم، آزمایش اثربخشی درمانی خاص بیماری هنوز مورد نیاز است. تست‌های پیش‌بالینی و پروفایل‌های ایمنی FMT اکنون به خوبی تثبیت شده است، اگرچه طبقه‌بندی و تنظیم درمان از یک عامل بیولوژیکی به شدت تنظیم‌شده در برخی کشورها (ایالات متحده آمریکا، کانادا، استرالیا) به یک محصول دارویی یا درمان با مقررات متغیر (بریتانیا، فرانسه، آلمان، سوئیس)، بدون مقررات (اتریش، دانمارک، سوئد، فنلاند)، متفاوت است. برای بهبود انتخاب کاندیداهای درمانی لازم است روش‌های قابل قبولی برای اولویت‌بندی نامزدها و تست‌های ایمنی و اعتبار پیش‌بالینی ایجاد شود. اگرچه مدل‌های حیوانی می‌توانند نقش مهمی در آزمایش‌های ایمنی اولیه ایفا کنند، محدودیت‌های مدل‌های موش در تکرار تعاملات میکروبیوم انسانی، یک مشکل منحصر به فرد را در تأیید داروهای مبتنی بر میکروبیوم ایجاد می‌کند. برای رفع این نگرانی‌ها، از موش‌های gnotobiotic با میکروبیوم تعریف‌شده استفاده شده است. به عنوان مثال، استفاده از موش‌های gnotobiotic با یک میکروبیوم انسانی، شناسایی یک پاسخ سلول T را که در موفقیت FMT است، که با افزایش فراوانی باکتری در روده مرتبط است، امکان‌پذیر کرده است. بسیاری از گروه‌ها همچنین از روش‌های کشت سلولی جاودانه‌شده انسانی برای تست ایمنی یا اعتبار استفاده کرده‌اند، اما این روش‌ها اجازه تکرار فعل و انفعالات فیزیکی و مکانیکی پیچیده بین میکروبیوم و میزبان را نمی‌دهند. در نتیجه، مدل‌های مبتنی بر سلول، مانند ارگانوئیدها و فناوری‌های اندام روی یک تراشه، به عنوان یک جزء مهم برای توسعه درمان‌های جدید مبتنی بر میکروبیوم در حال ظهور هستند.

ارگانوئیدها کشت‌های سه‌بعدی (۳ بعدی) محصور هستند که ساختار چند سلولی را از بافت مربوطه تقلید می‌کنند. اکنون روشی برای ایجاد و نگهداری ارگانوئیدهای گوارشی مشتق‌شده از بیمار وجود دارد، که تا حدی محیطی را

که میکروبیوتا به طور معمول در آن ساکن است را خلاصه می‌کند و فرصتی را برای یک مدل کشت سلولی میکروبیوم "شخصی" فراهم می‌کند. فناوری میکرواینجکشن به باکتری‌ها اجازه می‌دهد تا به لومن ارگانوئیدهای روده وارد شوند تا تعاملات اپیتلیال میکروبیوم-میزبان دستگاه گوارش را بررسی کنند. متأسفانه، ارگانوئیدها هنوز فاقد استروما یا عروق هستند، که ظرفیت استنباط برهمکنش‌های ایمنی میکروبیوم-میزبان را فراتر از آنهایی که در اپیتلیوم هستند محدود می‌کند. برای غلبه بر این، برخی از مطالعات از سلول‌های بنیادی پرتوان القایی برای تولید ارگانوئیدهای حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی استفاده کرده‌اند و برخی دیگر از ارگانوئیدهایی با سلول‌های مزانشیمی و/یا ایمنی حمایت می‌کنند. با این حال، از آنجایی که ارگانوئیدها ساختارهای سه‌بعدی محصور هستند، باکتری‌های درون سیستم به دام می‌افتند، که منجر به تجمع متابولیت‌های مضر و سایر زباله‌های سلولی می‌شود که ممکن است بر تکثیر باکتری تأثیر بگذارد یا پاسخ‌های سلول میزبان را تغییر دهد. بنابراین، هنگام استفاده از این فناوری برای بررسی استراتژی‌های مداخله جدید مانند بیوتراپی زنده، تعیین کلونیزاسیون باکتریایی یا گذرا، فیزیولوژی میزبان و پاسخ‌های ایمنی بدن پس از درمان امکان‌پذیر نیست. این محدودیت‌ها با توسعه فناوری ارگان روی یک تراشه برطرف شده است. اندام روی یک تراشه روشی است که میکروسیال و کشت سلولی را برای تولید اندام‌های کوچک انسانی روی یک تراشه ترکیب می‌کند. تا به امروز، محققان مغز، ریه، قلب، پوست و دستگاه گوارش یا سیستم روده روی یک تراشه را مدل‌سازی کرده‌اند. کانال میکروسیالی در این سیستم‌ها جریان سیال بهینه و فشار مکانیکی چرخه‌ای را بر روی سلول‌ها برای تقلید از پرستالسیس ممکن می‌سازد. این سیستم‌ها دستگاه گوارش را همانند سازه‌های پرز مانند می‌کنند و در دو بخش با پرفیوژن رسانه و گرادیان اکسیژن وجود دارند. لایه اپیتلیال بالایی را می‌توان به صورت بی‌هوازی نگهداری کرد، در حالی که لایه اندوتلیال حاوی سلول‌های ایمنی را می‌توان در یک محیط هوازی کشت داد. روده روی یک تراشه می‌تواند شامل انواع سلول‌های پیچیده مانند رده‌های سلولی جاودانه و بافت‌های اولیه، مشابه ارگانوئیدها باشد. محققان میکروبیوم از طریق استفاده از روده روی یک تراشه، تعاملات سلول‌های باکتریایی، از جمله سویه‌های بیماری‌زا *Shigella* و *E. Coli*، و سویه‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلوس، را نه تنها با اپیتلیوم، بلکه با سلول‌های ایمنی نیز نشان داده‌اند. کار دیگر کنسرسیون‌های باکتریایی خاص و کل میکروبیوم یک فرد را در این زمینه بررسی کرده است. اگرچه برخی از سلول‌های ایمنی را می‌توان اضافه کرد و پاسخ ایمنی ذاتی به یک درمان را می‌توان بررسی کرد، روده روی یک تراشه نمی‌تواند پاسخ‌های ایمنی پیچیده و سازگار را که به صورت سیستمی و طولانی‌تر ایجاد می‌شوند، تکرار کند. دوره‌های زمانی در پاسخ به یک محرک کار بیشتری برای اصلاح این پلت‌فرم نوظهور برای ارزیابی جامع پاسخ‌های میکروب-میزبان و آزمایش داروهای در حال توسعه مورد نیاز است. با این مجموعه از فناوری‌های کنونی، آزمایش پیش‌بالینی

داروهای مبتنی بر میکروبیوم به ترکیبی از مدل‌های حیوانی و سیستم‌های مبتنی بر سلول برای نشان دادن کارایی و ایمنی در محیط‌های پیش‌بالینی وابسته است. پس از این آزمایش پیش‌بالینی، هر درمان باید تحت شرایط بالینی خاص مورد بررسی قرار گیرد تا این یافته‌ها تأیید شود و اثربخشی آن در انسان تعیین شود.

۵-۱-۴ فناوری‌های اصلی توالی‌یابی میکروبی

میکروبیوم انسان نقش حیاتی در حفظ سلامت ایفا می‌کند، و پیشرفت در فناوری توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا و کاهش هزینه‌های توالی‌یابی، موجی از تحقیقات میکروبیومی را به راه انداخته است. مطالعات میکروبیومی عموماً شامل پنج مرحله کلیدی است: طراحی، نمونه‌برداری، توالی‌یابی، تجزیه و تحلیل و گزارش‌دهی، که در این میان استراتژی توالی‌یابی گامی حیاتی است که گزینه‌های متعددی را ارائه می‌دهد. استراتژی‌های توالی‌یابی جریان اصلی فعلی شامل توالی‌یابی آمپلیکون، توالی‌یابی نسل بعدی متاژنومیک (mNGS) و توالی‌یابی نسل بعدی هدفمند (tNGS) است. دو فناوری نوآورانه که اخیراً ظهور کرده‌اند، یعنی فناوری توالی‌یابی ژنوم تک‌سلولی میکروبی با توان عملیاتی بالا MobiMicrobe و فناوری توالی‌یابی متاژنومیک ساده‌شده bRAD-M2، محدودیت‌های فناوری‌های جریان اصلی را جبران می‌کنند و هر کدام نقاط قوت اصلی منحصر به فردی دارند. این مقاله اصول و فرآیندهای اساسی این سه فناوری جریان اصلی و دو فناوری میکروبیولوژیکی جدید را بررسی می‌کند و به خوانندگان در درک مزایا و معایب فناوری‌های مختلف کمک می‌کند و در نتیجه آنها را در انتخاب مناسب‌ترین روش برای تلاش‌های تحقیقاتی خود راهنمایی می‌کند.

میکروبیوم، مجموع گونه‌های میکروبی در یک محیط خاص، همراه با اطلاعات و عملکردهای ژنتیکی آنها را نشان می‌دهد که به عنوان عنصر متاژنومیک میکروبیوتا نیز شناخته می‌شود. این شامل تعاملات بین میکروب‌ها در محیط و بین میکروب‌ها، سایر گونه‌های موجود در آن محیط و خود محیط است. پروژه میکروبیوم انسان (HMP) با هدف افزایش درک ما از تعاملات انسان-میکروب مرتبط با پیامدهای سلامتی و روشن کردن مکانیسم‌های تعاملات میزبان-میکروبیوم در شرایط خاص انجام می‌شود. مطالعه مکانیسم‌های میکروبیوم اخیراً به عنوان یک حوزه مورد توجه پیشرو ظهور کرده است. میکروبیوم‌های مناطق مختلف بدن (دستگاه گوارش، دستگاه تنفسی، دستگاه تولید مثل و غیره) به طور جمعی یک سیستم میکرواکولوژیکی با میزبان تشکیل می‌دهند. این سیستم به طور قابل توجهی بر رشد قسمت‌های بدن انسان تأثیر می‌گذارد و تغییرات در میکرواکولوژی منجر به رشد غیرطبیعی و بیماری می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تغییرات میکرواکولوژیکی نقش محوری در سرطان

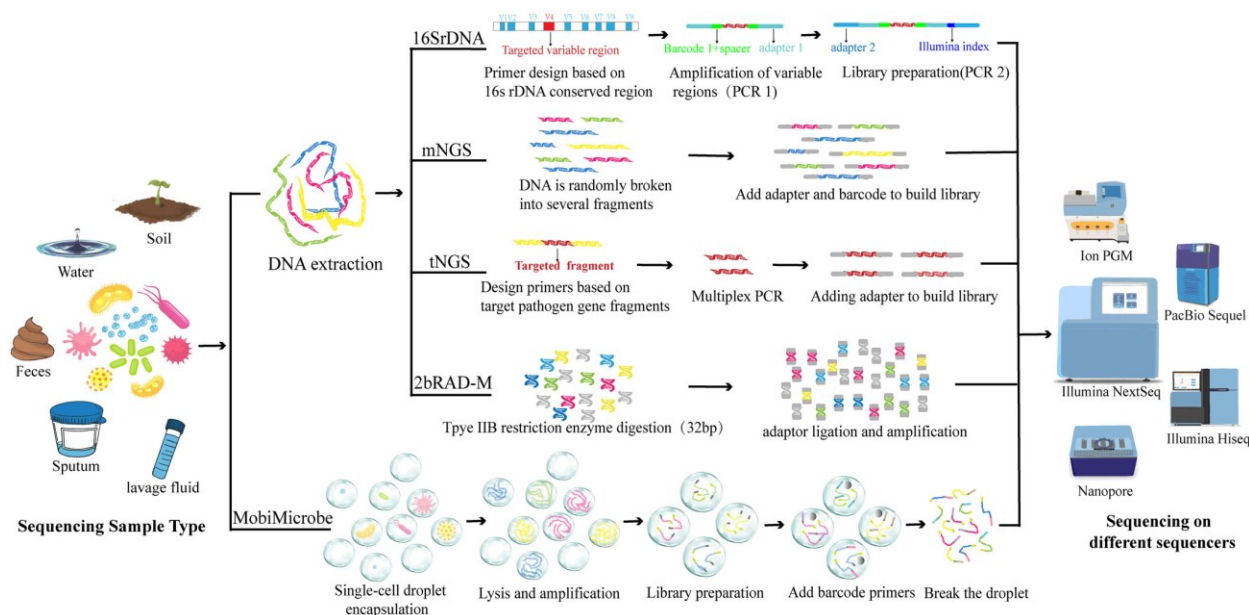
کبد، رکتوم و ریه دارند و بر اثربخشی شیمی درمانی تأثیر می گذارند. علاوه بر این، اختلالات روانی مانند افسردگی و اسکیزوفرنی به طور مستقیم یا غیرمستقیم تحت تأثیر میکرواکولوژی روده قرار می گیرند.

مطالعات میکرواکولوژیکی شامل فرآیندهای طراحی مطالعه، جمع آوری نمونه، تعیین توالی، تجزیه و تحلیل و گزارش دهی است. این بخش بر تکنیک های تعیین توالی مرتبط با DNA تمرکز دارد. تعیین توالی DNA (به طور کلی برای تعیین توالی RNA، برای تعیین توالی به DNA نیز معکوس می شود)، رایج ترین تکنیکی که در حال حاضر برای جمع آوری اطلاعات در مورد میکروبیوم یک جایگاه اکولوژیکی استفاده می شود، بینش هایی در مورد تنوع گونه ای، روابط تکاملی، ترکیب ژنتیکی، تنوع عملکردی و روابط بین میکروب ها و محیط یا میزبان آنها ارائه می دهد. این روش، تفکیک پذیری طبقه بندی را در سطوح مختلف (شاخه، رده، راسته، خانواده، جنس، گونه) ارائه می دهد و امکان جستجوی ژن های گروه های نمادین یا عملکردهای خاص را با مقایسه تفاوت های بین گروه های مختلف فراهم می کند. در حال حاضر، توالی یابی آمپلیکون، توالی یابی نسل بعدی متاژنومیک (mNGS) و توالی یابی نسل بعدی هدفمند (tNGS) رایج ترین فناوری های توالی یابی DNA برای تحقیقات میکروبیوم هستند. با این حال، توالی یابی آمپلیکون وضوح پایینی دارد و عموماً فقط به سطح جنس می رسد، در حالی که mNGS به مقدار بیشتری از DNA کلونی نیاز دارد و تکمیل بسیاری از نمونه ها به دلیل تداخل DNA میزبان دشوار است. اگرچه tNGS می تواند تداخل اسید نوکلئیک میزبان را حذف کند، اما نمی تواند میکروب های بیماری زای جدیدی را که در پایگاه داده نیستند، شناسایی کند. دو فناوری اخیر، MobiMicrobe و bRAD-M2، به پر کردن این شکاف ها کمک می کنند و امکان مطالعات دقیق تر ژنوم میکروبی در سطح سویه را فراهم می کنند و در نتیجه راه های جدیدی را در تحقیقات میکروبی باز می کنند. با توجه به پیشرفت سریع در فناوری ها و استراتژی های توالی یابی، خلاصه سازی و تجزیه و تحلیل این روش ها بسیار مهم است. این امر به محققانی که در فناوری های توالی یابی تخصص ندارند، این امکان را می دهد که مزایا و معایب تکنیک های مختلف را درک کنند و در نتیجه مناسب ترین روش را برای تحقیقات خود انتخاب کنند. این مقاله مروری بر سه فناوری اصلی و دو فناوری نوظهور برای تحقیقات میکروبیوم ارائه می دهد و نقاط قوت و ضعف اصلی آنها را شرح می دهد.

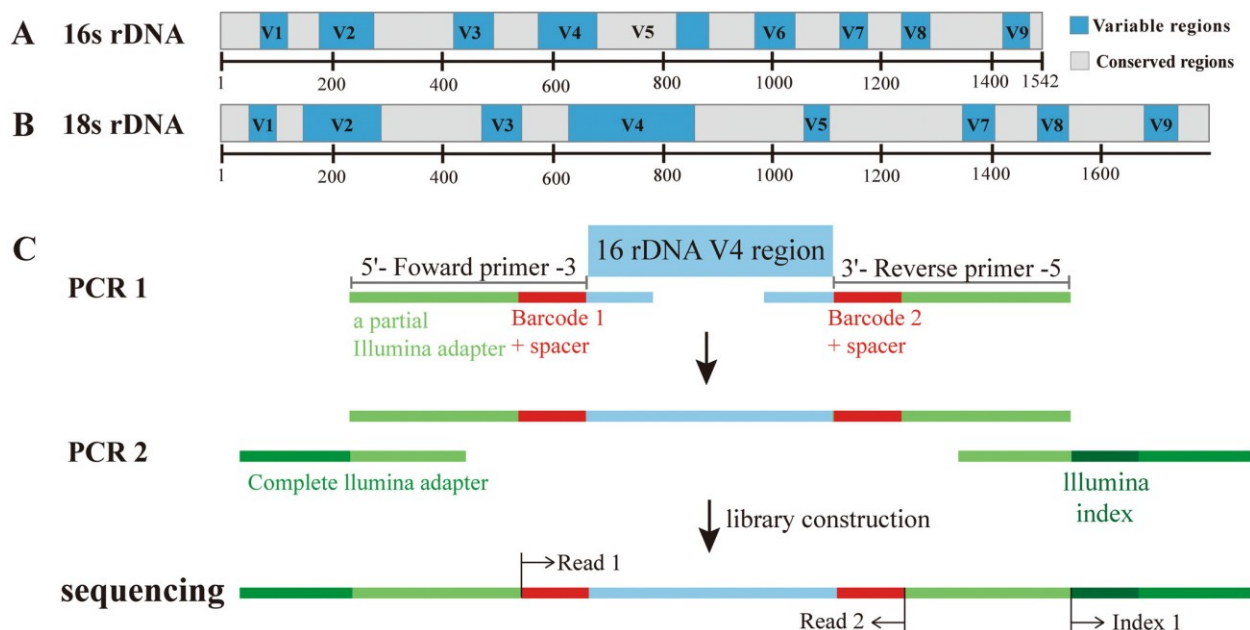
۱-۴-۵ فناوری توالی یابی آمپلیکون: توالی یابی آمپلیکون: تکامل، کاربردها و چشم اندازهای آینده

توالی یابی آمپلیکون، تکثیر PCR قطعات ژنی خاص و به دنبال آن توالی یابی با توان بالا پس از تکثیر را هدف قرار می دهد. این تکنیک در درجه اول برای مطالعه ترکیب گونه ای جوامع میکروبی، روابط تکاملی بین گونه ها و تنوع جوامع میکروبی استفاده می شود. ژن های نشانگر اصلی مورد استفاده در توالی یابی آمپلیکون شامل 16rDNA

برای پروکاریوت‌ها، s18rDNA برای یوکاریوت‌ها و فاصله‌دهنده رونویسی داخلی (ITS) هستند. توالی‌یابی آمپلیکون طی سه مرحله تکاملی تکامل یافته است: فناوری توالی‌یابی نسل اول که نمونه آن توالی‌یابی سنگر است، فناوری توالی‌یابی نسل دوم (SGS) که با توالی‌یابی بر اساس سنتز (SBS) نشان داده می‌شود، و فناوری توالی‌یابی نسل سوم (TGS) که با توالی‌یابی DNA نانوحفره تک مولکولی یا توالی‌یابی تک مولکولی در زمان واقعی (SMRT) خلاصه می‌شود. توالی‌یابی آمپلیکون را می‌توان تقریباً برای هر نمونه‌ای اعمال کرد.



شکل ۸-۵: شماتیک رویه‌های اساسی در فرآیند توالی‌یابی در پنج فناوری متمایز توالی‌یابی میکروبی. این نمودار به سه مرحله تقسیم شده است: جمع‌آوری نمونه، پردازش نمونه و ساخت کتابخانه، و توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا. پس از جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیکی، می‌توان اسیدهای نوکلئیک را مستقیماً استخراج کرد یا نمونه‌های میکروبی را پردازش کرد. متعاقباً، روش‌های مختلف توالی‌یابی بر اساس پروتکل‌های خاص خود، ساخت کتابخانه را انجام می‌دهند. در نهایت، توالی‌یاب‌ها برای توالی‌یابی آنلاین، از فناوری‌های نسل دوم تا سوم، انتخاب می‌شوند.



شکل ۵-۹: ساختار ژن‌های هدف تکثیر شده و اصول ساخت کتابخانه. (الف) RNA ریبوزومی ۱۶S (16S rRNA)، جزء زیر واحد ۳۰S از کمپلکس ریبوزومی ۷۰S در ریبوزوم‌های پروکاریوت‌ها، تقریباً ۱۵۴۲ جفت باز طول دارد و معمولاً شامل ۱۰ ناحیه حفاظت‌شده و ۹ ناحیه متغیر (V1-V9) است. این نواحی حفاظت‌شده و متغیر به طور متناوب مرتب شده‌اند. در حالی که نواحی حفاظت‌شده نشان‌دهنده قرابت بین گونه‌های باکتریایی هستند و حداقل واریانس را نشان می‌دهند، نواحی متغیر نشان‌دهنده ویژگی‌های خاص گونه هستند که تفاوت‌های قابل توجهی را در بین باکتری‌های مختلف نشان می‌دهند. طراحی پرایمر، نواحی حفاظت‌شده را هدف قرار می‌دهد و یک ناحیه متغیر (به عنوان مثال، V3) یا چندین ناحیه متغیر (به عنوان مثال، V3-V4) را تکثیر می‌کند. کتابخانه توالی‌یابی آمپلیکون با معرفی آداپتورها و توالی‌یابی آمپلیکون‌های حاصل ایجاد می‌شود. انتخاب نواحی هدف به نوع نمونه بستگی دارد و با مقالات منتشر شده یا آزمایش‌های تجربی برای تعیین مناسب‌ترین ناحیه V هدایت می‌شود. (ب) ۱۸S rDNA زیر واحد کوچک rRNA ریبوزوم‌های یوکاریوتی را کدگذاری می‌کند و به عنوان مدرک مهمی برای طبقه‌بندی قارچ‌ها عمل می‌کند. مشابه ۱۶S rDNA، توالی ۱۸S rDNA حدود ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ جفت باز طول دارد و دارای نواحی حفاظت‌شده و هشت ناحیه متغیر مختلف (V1-V9، بدون ناحیه V6) است. برای قارچ‌ها، نواحی متغیر V1، V4، V5 و V9 بیشترین تمایز را دارند. توالی‌یابی آمپلیکون بر اساس نواحی ۱۸S rDNA و فاصله‌دهنده رونویسی داخلی (ITS) رایج‌ترین روش برای شناسایی مولکولی قارچ‌ها است. ژن‌های ۱۸S rDNA نسبت به ناحیه ITS، پایداری بیشتری در جامعه قارچی ارائه می‌دهند (ج) اصل ساخت کتابخانه: مراحل به دو دور PCR تقسیم می‌شوند: در طول PCR1، توالی هدف (آبی) هدف قرار گرفته و تکثیر می‌شود، پرایمرها حاوی توالی شاخص، توالی فاصله‌گذار هتروزیگوت (قرمز) و بخشی از آداپتور Illumina (سبز) هستند؛ و در طول PCR2، معرفی توالی شاخص سوم (سبز تیره) و همچنین تکمیل آداپتور توالی‌یابی Illumina.

توالی‌یابی آمپلیکون: فرآیند، نقاط قوت و محدودیت‌ها در تشخیص میکروبی. این روش با آماده‌سازی نمونه، استخراج DNA و طراحی پرایمر بر اساس نواحی حفاظت‌شده آغاز می‌شود. پس از این، دور اول تکثیر PCR (PCR) (روی نواحی نمونه DNA تعیین‌شده انجام می‌شود. توالی هدف تکثیر می‌شود و پرایمرهای این واکنش شامل یک توالی شاخص الیگونوکلئوتیدی، یک توالی فاصله‌دهنده ناهمگنی و یک آداپتور جزئی Illumina هستند.

سپس مقادیر مساوی از هر نمونه تکثیر شده در مرحله نرمال سازی غنی سازی، جمع آوری و با استفاده از هر مجموعه آمپلیکون به عنوان الگو، تحت دور دوم تکثیر PCR (۲PCR) قرار می گیرند. PCR از انتهای الیگونوکلیوتید PCR شروع می شود، یک توالی شاخص سوم را معرفی می کند و افزودن آداپتورهای Illumina مورد نیاز برای توالی یابی را تکمیل می کند. محصولات ۲PCR تکثیر شده خالص سازی، تعیین کمیت و سپس برای ساخت یک کتابخانه واحد ترکیب می شوند. سپس توالی یابی جفت شده روی یک MiSeq (Illumina، سن دیگو، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) که خوانش های ۳۰۰ جفت بازی در هر انتها تولید می کند، یا روی یک HiSeq 2500 (Illumina) در حالت سریع که خوانش های ۲۵۰ جفت بازی در هر انتها تولید می کند، انجام می شود. پردازش نهایی داده ها شامل تحلیل شاخص تنوع، نتایج خوشه بندی OTU، حاشیه نویسی گونه ها و تحلیل طبقه بندی، تحلیل تنوع آلفا، تحلیل تنوع بتا، تحلیل تفاوت های معنادار بین گروه ها و تحلیل پیش بینی ژن عملکردی ۱۶ ثانیه ای است.

۲-۴-۱-۵ فناوری توالی یابی نسل بعدی متاژنومیک (mNGS)

توالی یابی آمپلیکون به عنوان روشی دقیق برای تشخیص عفونت های میکروبی بدون نیاز به کشت عمل می کند. این روش مرجع مهمی در میکروبیولوژی تشخیصی بوده و بسیاری از مشکلات را در شناسایی عوامل بیماری زای باکتریایی برطرف کرده است. استفاده از یک رویکرد بسیار هدفمند به محققان این امکان را می دهد که انواع ژنتیکی را به طور مؤثر شناسایی، اعتبارسنجی و غربالگری کنند. این روش به زیست توده کم و بدون آلودگی میزبان نیاز دارد. تجزیه و تحلیل مقرون به صرفه، سریع و آسان، با مقدار زیادی از داده های بایگانی شده موجود برای مرجع، می تواند در مطالعات در مقیاس بزرگ اعمال شود.

با این حال، توالی یابی آمپلیکون محدودیت های خود را دارد. نکته قابل توجه این است که نمی توان از آن برای توالی یابی ژنوم ویروسی استفاده کرد زیرا ویروس ها فاقد ژن های حفاظت شده مشابه ژن S rDNA ۱۶ هستند. علاوه بر این، قادر به تشخیص عناصر کروموزومی بیرونی ژنوم، مانند پلاسمیدها، نیست. همچنین در تجزیه و تحلیل عملکردهای بیولوژیکی اعضای خوشه به صورت جداگانه و خوشه به عنوان یک کل، دچار نقص است. پایگاه های داده مرجع ناقص که در حال حاضر در حال فعالیت هستند، ممکن است مانع شناسایی میکروب های ناشناس شوند. یافته های حاصل از تجزیه و تحلیل تنوع فلور باکتریایی می تواند بسته به مناطق متغیر متفاوت باشد.

جدول ۳-۵: تحلیل مقایسه‌ای مزایا و معایب پنج فناوری متنوع توالی‌یابی میکروبی

تکنولوژی	مزایا	معایب
Amplicon sequencing	باکتریایی، قارچی مقرون به صرفه نیاز به زیست توده کم و بدون آلودگی میزبان تولید مقادیر نسبتاً کم داده و تجزیه و تحلیل سریع و آسان پایگاه داده قابل اعتماد	برای ویروس‌ها قابل اجرا نیست وضوح پایین گونه: افقی در دسترس نبودن ژن‌های عملکردی پایگاه داده توالی مرجع ناقص زیست توده کم ممکن است منجر به نتایج منفی کاذب شود. نتایج تجزیه و تحلیل تنوع جامعه در مناطق متغیر مختلف متفاوت است
mNGS	شناسایی ویروس‌ها، قارچ‌ها، آرکی‌ها و تک‌یاخته‌ها تفکیک‌پذیری می‌تواند تا سطح گونه‌ها یا سویه‌ها انجام شود مطالعه عملکرد ژن تشخیص گونه‌های ناشناخته توان عملیاتی بالا، پایگاه داده قابل اعتماد	نیاز به کیفیت بالای DNA آلودگی میزبان مونتاژ آسان نیست و فرآیند تجزیه و تحلیل پیچیده است نتایج مثبت کاذب گران
tNGS	غربالگری اولیه برای پاتوژن‌ها در بیماران بستری، که اساساً پاتوژن‌های رایج را پوشش می‌دهد. تحت تأثیر ژنوم انسان و فلور پس‌زمینه قرار نمی‌گیرد. توانایی تشخیص پاتوژن‌های فاگوسیتوز شده را افزایش می‌دهد. توانایی تشخیص ژن‌های فنوتیپی مانند مقاومت دارویی و حدت را افزایش می‌دهد. میزان استخراج پاتوژن افزایش یافته است. اهداف جدید را می‌توان با توجه به نیازهای بالینی اضافه کرد.	زمان کوتاه کاربرد بالینی و عملیات دشوار ناتوانی در شناسایی عوامل بیماری‌زای جدید پایگاه داده شامل توالی‌های ناقص انواع میکروب‌های بیماری‌زا یا فاقد توالی‌های کامل میکروب‌های بیماری‌زا است، که باعث می‌شود شناسایی چند عامل بیماری‌زا غیرممکن باشد.
2bRAD-M	تکرارپذیری فنی بالا تفکیک‌پذیری گونه تا سطح گونه قابل استفاده برای زیست توده کم، نمونه‌های به شدت تخریب‌شده، نمونه‌های با آلودگی میزبان بالا تشخیص همزمان باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها تجزیه و تحلیل SNPهای میزبان، تجزیه و تحلیل ژنتیکی انسان تجزیه و تحلیل تنوع میکروبی و SNP میزبان را می‌توان برای انجام تجزیه و تحلیل GWAS ترکیب کرد	هزینه کمی بیشتر از توالی‌یابی rDNA با سرعت ۱۶ ثانیه است. نمی‌توان نمونه‌هایی با ژنوم‌های کوچک و کوتاه مانند ویروس‌ها را تشخیص داد. می‌توان آنالیز GWAS را انجام داد، اما تعداد SNPها کم است. ناتوانی در شناسایی پاتوژن‌های جدید
MobiMicrobe	ژنوم‌های قابل اعتماد قابل مقایسه با سطح «استاندارد طلایی مونتاژ ژنوم با کیفیت بالا آنالیز دقیق ژنوم در سطح سویه برای کشف سویه‌های جدید و کشت نشده کاوش روابط بین سویه‌ها برای آنالیز انتقال افقی ژن مطالعه ارتباط میزبان-فاژ در سطح تک سلولی	پوشش ژنوم باکتری‌های گرم منفی عموماً کمتر از باکتری‌های گرم مثبت است که ممکن است به روش لیز انتخابی نسبت داده شود.

توالی‌یابی صرفاً بر اساس یک ژن واحد ممکن است میکروب‌های هدف با فراوانی کم را نادیده بگیرد و منجر به نتایج منفی کاذب شود. آلودگی بالای میزبان و نمونه‌های زیست‌توده کم می‌تواند منجر به کیفیت تکثیر پایین‌تر از حد متوسط یا به طور بالقوه آلاینده‌ها را تقویت کند، در نتیجه مطالعات توالی‌یابی آمپلیکون را پیچیده می‌کند. این تکنیک وضوح سویه پایینی را ارائه می‌دهد زیرا مناطقی از یک ژن واحد ممکن است فاقد تنوع توالی کافی برای تمایز بین گونه‌ها باشند. وضوح می‌تواند به سطح جنس برسد، اما بسیاری از حاشیه‌نویسی‌ها به سطح گونه گسترش نمی‌یابند.

۳-۴-۱-۵ فناوری توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) Illumina، nanopore ion torrent و PacBio

NGS که با نام فناوری توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا (HTS) نیز شناخته می‌شود، به فناوری توالی‌یابی مدرن و متفاوتی اشاره دارد که با توالی‌یابی قبلی Sanger متفاوت است و سریع‌تر و ارزان‌تر است، از جمله فناوری SGS و فناوری TGS.

۵-۴-۱-۳ فناوری SGS

پلتفرم‌های اصلی با توان عملیاتی بالا برای فناوری SGS شامل Illumina و Ion Torrent و غیره هستند. این پلتفرم‌های توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا نسل دوم با توان عملیاتی بالا، دقت بالا، سرعت، هزینه کم و خروجی داده‌های جامع مشخص می‌شوند. ویژگی اصلی آنها توالی‌یابی از طریق سنتز (SBS) است که توالی DNA را با ثبت نشانگرها در انتهای سنتز تعیین می‌کند. آنها که بر اساس PCR و تراشه‌های ژنی توسعه یافته‌اند، می‌توانند بخشی یا تمام ژنوم یک ارگانیسم را توالی‌یابی کنند. با این حال، فناوری SGS از نظر طول کوتاه خواندن توالی‌یابی دارای یک نقطه ضعف است.

۵-۴-۱-۲ فناوری TGS

پلتفرم‌های اصلی با توان عملیاتی بالا برای TGS شامل Oxford Nanopore و Pacific Biosciences (PacBio) هستند. TGS با تولید بخش‌های خواندن طولانی (طول متوسط بیش از ۱۰ کیلوبایت) بر محدودیت‌های فناوری NGS غلبه می‌کند. این امر حجم کار برای مونتاژ پیرایش را کاهش می‌دهد، کیفیت مونتاژ ژنوم و تجزیه و تحلیل ساختار ژنوم را بهبود می‌بخشد و نمایش واقعی‌تری از فلور باکتریایی و ترکیب عملکردی آن ارائه می‌دهد.

توانایی TGS متاژنومیک برای توالی‌یابی DNA یا RNA بدون تکثیر قبلی الگوها، یک پیشرفت قابل توجه است و به یک نقطه کانونی جدید برای تجزیه و تحلیل توالی‌یابی متاژنوم تبدیل شده است. علاوه بر این، فناوری TGS امکان بازیابی دقیق‌تر جوامع میکروبی، تشخیص مستقیم تغییرات پایه و مزایای دیگری را فراهم می‌کند. با کاهش

مداوم هزینه‌های توالی‌یابی، انتظار می‌رود که فناوری TGS به زودی جایگزین SGS به عنوان روش غالب انتخابی شود.

جدول ۴-۵: پارامترهای فنی پلتفرم‌های مختلف توالی‌یابی

Platform	Read length (bp)	Throughput	Run time (h)	Error rate (%)	Commercial pricing (/Gb, \$)
Second-generation sequencing technology					
Illumina NextSeq 550	2 × 150	16–120 Gb	11–29	~0.1	33–43
Illumina MiSeq	2 × 300	13.2–20 Gb	21–56	~0.1	110–250
Illumina HiSeq 4000	2 × 150	105–750 Gb	<1–3.5 days	~0.1	22–50
Ion PGM	200–400	600 Mb–1 Gb	3–7.3	0.1	450–1000
Ion Proton	200	Up to 10 Gb	2–4	0.1	80
Third-generation sequencing technology					
Oxford Nanopore MinIon	>4 Mb	50 Gb	Up to 72	~12	750
PacBio Sequel	1–1.8 kb	3.5–7 Gb	Up to 20	13–15	1000

mNGS بر محدودیت‌های فنی روش‌های سنتی کشت خالص غلبه می‌کند و امکان مطالعه گونه‌های غیرقابل کشت را فراهم می‌کند. انواع نمونه‌های mNGS شامل خاک، آب، مدفوع، نمونه‌های جوی، محتویات روده و اندوفیت‌های گیاهی می‌شود.

نمونه‌های خاک با استفاده از mNGS تحت تجزیه و تحلیل ترکیبی و عملکردی جامعه میکروبی خاک قرار گرفتند. نمونه‌های آب آشامیدنی تحت تجزیه و تحلیل mNGS قرار گرفتند تا تغییرات ناشی از کلرزی در پروفایل‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی آب آشامیدنی و همچنین ارتباط آنها با تغییرات در میزبان باکتریایی روشن شود. نمونه‌های مدفوع از طریق آنالیزهای ماکروژنومیک و متابولومیک ارزیابی شدند تا فنوتیپ‌های مرحله‌ای مرتبط با میکروبیوتای روده سرطان کولورکتال مشخص شوند.

با توان عملیاتی بالا، با یک آزمایشگاه استاندارد و پلتفرم توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا و پایگاه داده قابل اعتماد. این روش امکان شناسایی ویروس‌ها، قارچ‌ها، آرکی‌ها و تک‌یاخته‌ها را در سطح گونه یا سویه، و همچنین ژن‌های خاص در جوامع میکروبی فراهم می‌کند و اطلاعات عملکردی ارزشمندی را ارائه می‌دهد.

در مقایسه با توالی‌یابی آمپلیکون ۱۶S rDNA، mNGS مزایای متعددی دارد. این روش امکان شناسایی گونه‌ها را در سطح دقیق‌تری فراهم می‌کند و توصیف دقیق‌تری از جوامع باکتریایی ارائه می‌دهد. این روش، تشخیص تنوع و پیش‌بینی ژن را افزایش می‌دهد، دقت شناسایی گونه‌ها را بهبود می‌بخشد و امکان کاوش عمیق در عملکرد ژن و مسیرهای متابولیکی را فراتر از آنچه با تجزیه و تحلیل توالی‌یابی ۱۶S امکان‌پذیر است، فراهم می‌کند. با این حال، محدودیت‌هایی در ارتباط با mNGS وجود دارد. ژنوم‌های به‌دست‌آمده دارای مثبت کاذب زیاد، کیفیت مونتاژ ضعیف، فرآیند تجزیه و تحلیل داده‌های پیچیده، عدم توانایی در تشخیص گونه‌های مشابه و توانایی بسیار محدود در شناسایی سویه‌ها هستند. عمق توالی‌یابی ممکن است برای پیش‌بینی مسیرهای متابولیکی برای گونه‌های منفرد کافی نباشد و بیشتر بر پیش‌بینی‌های کلی مسیر تمرکز کند. الزامات کیفیت بالای DNA هنگام برخورد با نمونه‌های زیست‌توده کم یا نمونه‌هایی که به شدت توسط ژنوم میزبان آلوده شده‌اند، مشکلاتی را ایجاد می‌کند. یکی دیگر از معایب، هزینه بالا است، به طوری که یک نمونه آزمایش SGS متاژنومیک واحد تا ۵۰۰ دلار هزینه دارد و TGS حتی گران‌تر است.

۴-۱-۴-۵ فناوری توالی‌یابی نسل بعدی هدفمند (tNGS)

۵-۱-۴-۴-۱-۵ پیشرفت در تشخیص پاتوژن و توصیف ژنومی

tNGS که به عنوان توالی‌یابی هدفمند پاتوژن‌ها نیز شناخته می‌شود، یک فناوری توالی‌یابی پیشرفته است که از جذب هدفمند استفاده می‌کند. این رویکرد شامل غنی‌سازی ژنوم میکروب‌های بیماری‌زای خاص از طریق PCR چندگانه قبل از توالی‌یابی است. متعاقباً، توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا انجام می‌شود و داده‌های به‌دست‌آمده با یک پایگاه داده مرجع مقایسه می‌شوند تا وجود گونه‌های میکروبی بیماری‌زا در نمونه تعیین شود. PCR چندگانه (mPCR) تکنیکی است که امکان تکثیر اختصاصی دو یا چند قطعه PCR را در یک سیستم واکنش واحد فراهم می‌کند. این روش مزیت تکثیر همزمان الگوهای مختلف را ارائه می‌دهد. برخلاف سیستم‌های واکنش PCR معمولی که معمولاً فقط چند تکرار به دست می‌آورند، پیاده‌سازی فناوری PCR با مالتیپلکس فوق‌العاده بالا، با هزاران یا حتی ده‌ها هزار تکرار، با توالی‌یابی NGS ترکیب می‌شود تا فناوری NGS هدفمند (tNGS) را تشکیل دهد.

در پاسخ به محدودیت‌های روش mNGS، مانند حساسیت و هزینه تشخیص بالینی، tNGS به طور قابل توجهی میزان داده‌های توالی‌یابی را کاهش می‌دهد و در عین حال اطلاعات مربوط به میکروب‌های بیماری‌زا در نمونه‌ها را افزایش می‌دهد. این امر منجر به بهبود حساسیت و دستیابی به تعادل بهینه عملکرد و هزینه می‌شود. tNGS

امکان تشخیص میکروب‌های بیماری‌زای شناخته‌شده و همچنین ژن‌های حدت و مقاومت دارویی آنها را فراهم می‌کند. در حال حاضر، این روش یکی از روش‌های اصلی مورد استفاده برای توالی‌یابی ژنوم‌های ویروسی است.

۵-۱-۴-۲ tNGS غنی‌سازی ژنوم‌های میکروبی بیماری‌زا برای تجزیه و تحلیل دقیق

اصل tNGS شامل انتخاب توالی‌های DNA خاص به عنوان قطعات هدف برای تجزیه و تحلیل است. پرایمرهای مکمل برای تکثیر توالی‌های نوکلئوتیدی هدف از طریق PCR فوق چندگانه طراحی شده‌اند و ماده ژنتیکی میکروب‌های بیماری‌زای مورد نظر را غنی می‌کنند.

قطعات هدف غنی‌شده حاصل سپس به آداپتورهای توالی‌یابی متصل می‌شوند و توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا از ژنوم‌های هدف را تسهیل می‌کنند. داده‌های آفلاین تولید شده توسط سیستم توالی‌یابی شامل تعداد آمپلیکون‌ها و خوانش قطعات تکثیر شده است. با اعمال رویه‌های طراحی‌شده ویژه بر اساس مدل‌های شناسایی و هم‌ترازی توالی، می‌توان از این داده‌ها برای شناسایی گونه‌ها و تعیین ژنوتیپ مقاومت جدایه‌ها استفاده کرد.

۵-۱-۴-۳ tNGS: فرآیند، نقاط قوت و محدودیت‌ها در تشخیص میکروبی

در گردش کار tNGS، نمونه‌های بالینی جمع‌آوری شده و تحت استخراج اسید نوکلئیک قرار می‌گیرند. برای تشخیص ژنوم‌های ویروس RNA، RNA موجود در نمونه ابتدا قبل از تکثیر و تهیه کتابخانه، به cDNA رونویسی معکوس می‌شود. متعاقباً، دور دوم واکنش‌های PCR و ساخت کتابخانه NGS انجام می‌شود و پس از آن آزمایش کیفیت محصولات PCR صورت می‌گیرد. اطلاعات توالی اسیدهای نوکلئیک پس از ثبت هدفمند برای تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک به دست می‌آید. با مقایسه و شناسایی توالی‌های به‌دست‌آمده با توالی‌های پاتوژن موجود در پایگاه داده، یک گزارش آزمایش جامع ایجاد می‌شود.

tNGS مزایای متعددی در زمینه تشخیص پاتوژن ارائه می‌دهد. این روش برای غربالگری اولیه پاتوژن‌ها در بیماران بستری مناسب است و پوشش جامعی از پاتوژن‌های رایج ارائه می‌دهد و اطلاعات کمی تقریبی می‌دهد. این روش تحت تأثیر ژنوم انسان و فلور پس‌زمینه قرار نمی‌گیرد، زیرا هدف تشخیص به طور خاص بر پاتوژن‌های بیماری‌زای از پیش انتخاب شده تمرکز دارد و قطعات ژن انسانی و قطعات ژن فلور پس‌زمینه را حذف می‌کند. این فناوری امکان تشخیص بهتر ویروس‌های RNA، قارچ‌ها، باکتری‌های درون سلولی و پاتوژن‌های درگیر را فراهم می‌کند. علاوه بر این، tNGS امکان تکثیر مستقیم ژن‌های مرتبط با مقاومت دارویی و حدت را فراهم می‌کند و تشخیص ژن‌های فنوتیپی را تسهیل می‌کند. نرخ بهبود یافته استخراج پاتوژن، شناسایی نه تنها DNA آزاد از خون، بلکه DNA از پاتوژن‌هایی که در گلبول‌های سفید فاگوسیتوز می‌شوند را نیز امکان‌پذیر می‌سازد. علاوه بر این، با افزودن

جفت‌های آغازگر جدید، می‌توان اهداف جدیدی را در هر زمان با توجه به نیازهای بالینی اضافه کرد. در مقایسه با mNGS، tNGS دقت و حساسیت بالاتری در تشخیص پاتوژن نشان می‌دهد. علاوه بر این، tNGS مزایای هزینه‌ای دارد و زمان کمتری می‌برد. در حالی که آزمایش mNGS در بازار فعلی تقریباً ۵۰۰ دلار برای هر آزمایش هزینه دارد، آزمایش tNGS تنها حدود ۱۰۰ دلار برای هر آزمایش هزینه دارد.

با این حال، فناوری tNGS محدودیت‌هایی دارد. این یک کاربرد بالینی نسبتاً جدید است و هنوز در مرحله انتشار سریع قرار دارد. رویه‌های عملیاتی می‌توانند دست و پا گیر باشند و این فناوری ممکن است در شناسایی عوامل بیماری‌زای جدید با چالش‌هایی روبرو شود و توانایی آن را در ردیابی ویروس‌های خاص و تشخیص نمونه‌های نادر محدود کند. توالی‌های ناقص میکروب‌های بیماری‌زا یا عدم وجود توالی‌های جامع در پایگاه داده می‌تواند شناسایی چند عامل بیماری‌زا را دشوار کند. بر اساس این مزایا، این روش به تکنیک غالب مورد استفاده در محیط‌های بالینی برای شناسایی عفونت‌های ناشناخته تبدیل شده است.

۵-۱-۵ دو فناوری نوین برای تحقیقات میکروبیوم

۵-۱-۵-۱ فناوری ساده‌شده توالی‌یابی متاژنومیک bRAD-M2

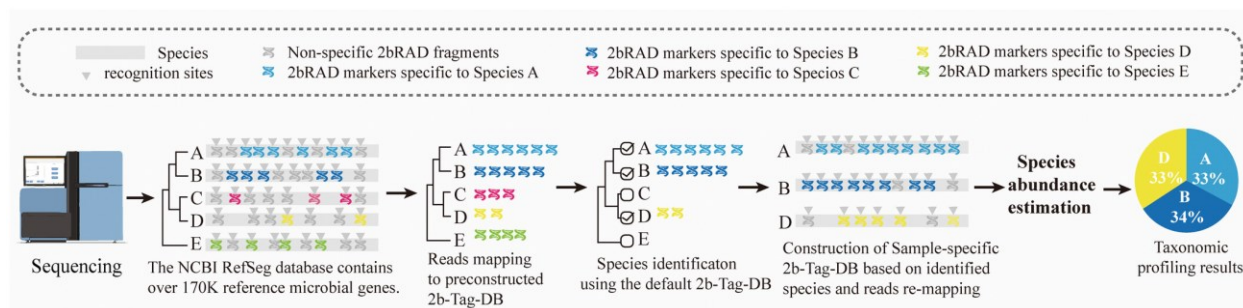
۵-۱-۵-۱-۱ آنالیز دقیق میکروبیوم با توالی‌یابی برچسب یکنواخت

bRAD-M2 یک فناوری جدید توالی‌یابی بسیار ساده و مقرون‌به‌صرفه است (Hong et al., 2022). این تکنیک از اندونوکلاز محدودکننده نوع IIB برای هضم آنزیمی ژنوم استفاده می‌کند تا یک برچسب آنزیمی با طول مساوی تولید کند (به دلیل موقعیت برش ثابت آنزیم، قطعات DNA حاصل به طور یکنواخت کوتاه و با طول مساوی هستند). با در نظر گرفتن آنزیم BcgI به عنوان مثال، قطعاتی با طول متوسط ۳۲ جفت باز (bp) تولید می‌کند که منجر به تقریباً ۳۰۱۰ برچسب با طول مساوی در هر ژنوم می‌شود که شامل ۳۹٫۷٪ برچسب منحصر به فرد است. متعاقباً، قطعات با اتصال با آداپتورها غنی‌سازی و تکثیر می‌شوند و کتابخانه‌هایی برای توالی‌یابی ساخته می‌شوند. نتایج توالی‌یابی به‌دست‌آمده برای تجزیه و تحلیل کیفی با پایگاه داده منحصر به فرد برچسب bRAD 2 (2b-Tag-DB) مقایسه می‌شوند. b-Tag-DB یک کتابخانه جامع متشکل از ۲۶۰۰۰۰ برچسب اختصاصی ژنوم میکروبی، شامل برچسب‌های منحصر به فرد از ۲۵۴۰۹۰ باکتری، ۹۸۲ قارچ و ۴۳۱۶ آرکی است. این پایگاه داده برای غربالگری نمونه‌های bRAD-M2 و شناسایی گونه‌های میکروبی با برچسب‌های منحصر به فرد قابل تشخیص استفاده می‌شود. علاوه بر این، یک پایگاه داده ساده شده برچسب bRAD2 (b-Tag-DB2 مختص نمونه) برای تعیین کمیت نسبی بازسازی و تجزیه و تحلیل می‌شود. این پایگاه داده شامل مجموعه‌ای گسترده از برچسب‌های

bRAD₂ است که از گونه‌های میکروبی کاندید شناسایی شده در مرحله قبل به دست آمده است. غربالگری و تخمین بیشتر فراوانی گونه‌ها بر اساس توزیع برچسب‌های منحصر به فرد انجام می‌شود. 2bRAD-M با قابلیت تشخیص میکروب‌ها با بالاترین دقت و حساسیت، کار با نمونه‌هایی با تخریب بالا، زیست‌توده کم و آلودگی میزبان بالا و شناسایی همزمان باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها، روشی قابل اعتماد برای تجزیه و تحلیل میکروبیوم است.

۵-۱-۵-۱-۲ فرآیند، نقاط قوت و محدودیت‌ها در تشخیص میکروبی

فرآیند bRAD-M₂ شامل چندین مرحله است. در ابتدا، DNA از نمونه استخراج می‌شود و در نتیجه مخلوطی از DNAهای میکروبی مختلف به دست می‌آید. متعاقباً، DNA استخراج شده با استفاده از آنزیم‌های نوع IIB هضم می‌شود و به دنبال آن قطعات هضم شده تکثیر می‌شوند. سپس یک کتابخانه با استفاده از قطعات DNA تکثیر شده برای تعیین توالی ساخته می‌شود (شکل ۵۰۱۰). فناوری bRAD-M₂ به صورت محاسباتی تجزیه و تحلیل کیفی و کمی گونه‌های میکروبی در نمونه‌ها را با استفاده از نشانگرهای منحصر به فرد و عمق تعیین توالی برای ارائه درک جامع از ترکیب میکروبی امکان‌پذیر می‌کند.



شکل ۵۰۱۰: گردش کار محاسباتی bRAD-M₂. در طول توالی‌یابی، نتایج توالی‌یابی به دست آمده با یک کتابخانه جامع اثر انگشت متشکل از ۲۶۰۰۰ میکروب مقایسه می‌شوند. برای تجزیه و تحلیل کیفی، فقط برچسب‌های منحصر به فرد در نظر گرفته می‌شوند، در حالی که برچسب‌های مشترک بین چندین گونه حذف می‌شوند. تطابق بین نتایج توالی‌یابی و برچسب‌های منحصر به فرد در کتابخانه، وجود گونه‌های خاص را در نمونه نشان می‌دهد، در حالی که عدم تطابق، عدم وجود آن گونه‌ها را نشان می‌دهد (همانطور که در شکل نشان داده شده است، اگر پنج میکروب با برچسب‌های منحصر به فرد A، B، C، D و E در کتابخانه اثر انگشت وجود داشته باشد و میکروب‌های موجود در نمونه با A، B و D مطابقت داشته باشند، به این معنی است که این سه گونه در نمونه وجود دارند و میکروب‌ها با C و E مطابقت ندارند، به این معنی است که این دو گونه در نمونه وجود ندارند). علاوه بر تجزیه و تحلیل کیفی، اطلاعات کمی نسبی گونه تعیین می‌شود. این شامل ارزیابی عمق توالی‌یابی هر برچسب در ترکیب با تعداد برچسب‌های منحصر به فرد است. با استفاده از یک فرمول الگوریتمی، اطلاعات کمی نسبی محاسبه می‌شود و بینشی در مورد فراوانی گونه‌های شناسایی شده ارائه می‌دهد.

bRAD-M₂ مزایای متعددی در تعیین توالی میکروبی ارائه می‌دهد. این روش تکرارپذیری فنی بالایی را نشان می‌دهد، با میانگین شباهت L2 برابر با ۹۵٫۴ درصد در سه تکرار. همچنین حساسیت بالایی را نشان می‌دهد،

همانطور که با شباهت L2 برابر با ۸۳,۵ درصد حتی در نمونه‌های ۱ pg مشهود است. این فناوری به طور مؤثر سه چالش کلیدی را برطرف می‌کند: نمونه‌هایی با تخریب بالا، زیست‌توده کم و آلودگی بالای میزبان، با میانگین شباهت L2 به ترتیب ۸۹,۶ درصد، ۸۴,۶ درصد و ۸۸,۹ درصد.

یک مزیت قابل توجه bRAD-M2 این است که امکان انجام چندین تجزیه و تحلیل را در یک آزمایش واحد فراهم می‌کند. علاوه بر تجزیه و تحلیل تنوع میکروبی مرسوم، تجزیه و تحلیل پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی میزبان (SNPs) را نیز امکان‌پذیر می‌سازد. این امر دامنه تجزیه و تحلیل را گسترش می‌دهد تا شامل تجزیه و تحلیل ژنتیکی انسان، مانند تجزیه و تحلیل خویشاوندی، تجزیه و تحلیل ساختار ژنتیکی جمعیت و تجزیه و تحلیل حذف انتخابی شود. علاوه بر این، bRAD-M2 امکان تجزیه و تحلیل مشترک تنوع میکروبی و مطالعات ارتباط در سطح ژنوم (GWAS) با SNP‌های میزبان را فراهم می‌کند، اما تعداد SNP‌های میزبان ممکن است محدود باشد.

در مقایسه با فناوری توالی‌یابی آمپلیکون S rDNA16، bRAD-M2 وضوح گونه‌ای بالاتری را ارائه می‌دهد که قادر به شناسایی تمایزات در سطح گونه است. این فناوری می‌تواند همزمان باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها را در یک آزمایش واحد تشخیص دهد. این فناوری با ثبت اطلاعات در کل محدوده ژنوم، دقت و حساسیت بالاتری را نشان می‌دهد، در حالی که توالی‌یابی آمپلیکون S rDNA16 بر روی یک ناحیه خاص از یک ژن تمرکز دارد. با این حال، یک عیب جزئی این است که هزینه توالی‌یابی bRAD-M2 کمی بیشتر از توالی‌یابی آمپلیکون S rDNA16 است. در مقایسه با mNGS، bRAD-M2 این مزیت را دارد که به کیفیت DNA پایین‌تری نیاز دارد و نمونه‌هایی با زیست‌توده کم یا تخریب شدید را در خود جای می‌دهد، که ممکن است با mNGS امکان‌پذیر نباشد. علاوه بر این، bRAD-M2 به طور مؤثر نمونه‌هایی با آلودگی بالای میزبان، مانند بافت، خون، مایعات بدن و سواب‌ها را بررسی می‌کند. همچنین گزینه‌ای مقرون به صرفه‌تر است. با این حال، یکی از محدودیت‌های bRAD-M2 عدم توانایی آن در تشخیص نمونه‌هایی با ژنوم‌های کوچک و کوتاه، مانند ویروس‌ها است (جدول ۵-۵).

جدول ۵-۵: مقایسه bRAD-M2 و MobiMicrobe با سه فناوری توالی‌یابی رایج.

فناوری‌ها (سطح)	وضوح	هزینه	حساسیت تجزیه و تحلیل نمونه ردیابی	شناسایی ویروس	کشف گونه‌های جدید	قابلیت پردازش نمونه‌های تخریب‌شده	توانایی پردازش نمونه‌های آلوده به میزبان
16 s rDNA	Genus	Low	High	No	Yes	Medium	High
mNGS	Species/strains	High	Low	Yes	Yes	Low	Low
tNGS	Strain	Low	High	Yes	No	High	High
2bRAD-M	Species	Low	High	No	No	High	High
MobiMicrobe	Strain	Low	High	Yes	Yes	High	High

۲-۵-۱-۵ فناوری توالی‌یابی تک سلولی میکروبی با توان عملیاتی بالا MobiMicrobe

۵-۱-۵-۱-۲ ژنومیک تک سلولی با توان عملیاتی بالا برای اکتشاف جامع میکروبی

رویکرد تک‌سلولی جدیدترین روش در تحقیقات بیولوژیکی است. در میان پنج تکنیک رایج برای جداسازی تک‌سلولی، از جمله مرتب‌سازی سلولی فعال‌شده با فلورسانس (فلوسیتومتری جریان)، میکرودیسکشن با جذب لیزر، دستکاری میکرو، رقت محدود و میکروفلوئیدیک، میکروفلوئیدیک به دلیل پتانسیل قابل توجه خود، به ویژه توانایی آن در دستیابی به توان عملیاتی بالا تا هزاران سلول در ثانیه، برجسته است.

MobiMicrobe روشی با توان عملیاتی بالا است که برای تولید ژنوم میکروب‌های منفرد از جوامع میکروبی پیچیده بدون نیاز به کشت طراحی شده است. این روش از میکروفلوئیدیک قطره‌ای برای دستیابی به تکثیر ژنوم تک‌سلولی استفاده می‌کند. متعاقباً، ابزارهای تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک توسعه‌یافته سفارشی برای به دست آوردن اطلاعات ژنومی در مورد هزاران میکروب تک‌سلولی از این جوامع میکروبی پیچیده به کار گرفته می‌شوند. این رویکرد امکان ثبت دقیق میکروب‌های منفرد و مونتاژ ژنوم کامل آنها را فراهم می‌کند.

پوشش ژنوم میکروب‌های منفرد، که به عنوان ژنوم‌های تک تکثیر شده (SAGs) شناخته می‌شوند، از ۱۷ تا ۲۵ درصد برای باکتری‌های گرم مثبت تا ۸ تا ۹ درصد برای باکتری‌های گرم منفی متغیر است. نکته قابل توجه این است که تنها ۲۰ SAG را می‌توان در ژنوم‌های کامل مونتاژ کرد. این فناوری کاربردهای مختلفی از جمله تفکیک دقیق ژنوم‌های سطح سویه را برای کشف گونه‌های جدیدی که نمی‌توان به صورت جداگانه کشت داد یا در حال

حاضر ناشناخته هستند، ارائه می‌دهد. علاوه بر این، تحقیقات عمیق در مورد عملکرد ژن سویه‌های هدف را تسهیل می‌کند و امکان کاوش جامع در روابط متقابل بین/درون گونه‌ای را فراهم می‌کند.

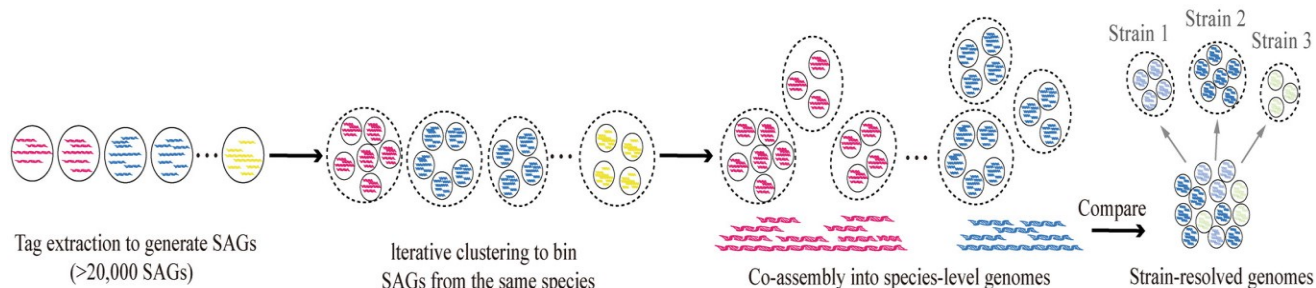
۵-۱-۲-۲-۲ کپسوله‌سازی، تکثیر و مونتاژ ژنوم‌های تک سلولی برای تجزیه و تحلیل میکروبی

فناوری توالی‌یابی MobiMicrobe بر اساس اصل کپسوله‌سازی میکروب‌های منفرد و لیزات آن‌ها در قطرات با استفاده از میکروفلوئیدیک عمل می‌کند. پس از آن، میکروب‌ها لیز می‌شوند تا DNA خود را آزاد کنند. معرف‌های تکثیر به هر قطره اضافه می‌شوند و تکثیر ژنوم تک‌سلولی میکروب‌های منفرد را امکان‌پذیر می‌کنند. سپس قطره با قطره دیگری حاوی معرف ترکیب می‌شود و DNA تکثیرشده قطعه‌قطعه می‌شود و آداپتور (Nextera) به DNA اضافه می‌شود. علاوه بر این، پرایمرهای بارکد در قطرات جداگانه قرار می‌گیرند و از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) برای اتصال این پرایمرهای بارکد به مولکول‌های DNA قطعه‌قطعه‌شده در هر قطره استفاده می‌شود. قطرات متعاقباً شکسته می‌شوند و قطعات DNA حامل بارکدها برای تعیین توالی جمع‌آوری می‌شوند.

MobiMicrobe از طریق استخراج و مقایسه امضاهای ژنومی هر سلول منفرد، شناسایی میکروب‌های تک‌سلولی از همان گونه در نمونه را امکان‌پذیر می‌کند. این سلول‌های شناسایی‌شده متعاقباً برای جمع‌آوری یک ژنوم مرجع در سطح گونه ترکیب می‌شوند. علاوه بر این، ژنوم میکروب‌های منفرد با ژنوم مرجع مقایسه می‌شود تا میکروب‌های تک‌سلولی از سویه‌های مختلف تشخیص داده شوند و مونتاژ ژنوم تسهیل شود (شکل ۵-۱۱).

۵-۱-۲-۳-۳ انقلابی در ژنومیک میکروبی از طریق کشت، شناسایی مستقل در سطح سویه

MobiMicrobe مزایای متعددی در زمینه ژنومیک میکروبی ارائه می‌دهد. اولاً، نیاز به پیش‌کشت باکتری‌ها را از بین می‌برد و امکان کسب اطلاعات ژنوم برای هزاران میکروب منفرد را در یک توالی‌یابی واحد فراهم می‌کند. مجموعه‌های ژنومی حاصل، کیفیت بالایی را نشان می‌دهند و می‌توانند با نمونه‌های به‌دست‌آمده از طریق کشت‌های ایزوله قابل مقایسه باشند و به سطح "استاندارد طلایی" برسند. علاوه بر این، MobiMicrobe از بررسی ژن‌های عملکردی و مسیرهای متابولیکی پشتیبانی می‌کند و بینش‌هایی را در مورد عملکرد میکروبی ارائه می‌دهد.



شکل ۵-۱۱: مونتاژ ژنوم و تفکیک در سطح سویه از طریق تحلیل مقایسه‌ای. فرآیند مونتاژ ژنوم Mob iMicrobe شامل چندین مرحله است. در مرحله اول، خوانش‌های هر ژنوم تکثیر شده تکی (SAG) در خوشه‌های همپوشانی به نام کانتیگ‌ها (contigs) مونتاژ می‌شوند. امضای ژنومی هر SAG استخراج و خوشه‌بندی می‌شود و SAG‌هایی با امضاهای مشابه را در یک دسته گروه‌بندی می‌کند. سپس خوانش‌های درون هر دسته برای تولید توالی‌های ژنومی مونتاژ می‌شوند. اطلاعات امضای ژنومی هر دسته استخراج می‌شود و این فرآیند تکراری تکرار می‌شود. در مرحله بعد، میانگین شباهت نوکلئوتیدی (ANI) برای تجزیه و تحلیل شباهت بین ژنوم‌های مونتاژ شده دسته‌های مختلف محاسبه می‌شود. خوانش‌های دسته‌های با $ANI > 95\%$ برای مونتاژ ژنوم در سطح گونه ترکیب می‌شوند. با مقایسه SAG‌ها با ژنوم‌های سطح گونه، SNP‌ها (یک پلی‌مورفیسم توالی DNA که عمدتاً ناشی از تغییر در یک نوکلئوتید واحد در سطح ژنومی است که می‌تواند نشان‌دهنده ویژگی فردی باشد) را می‌توان شناسایی کرد، که امکان انتساب SAG‌ها به سویه‌های مختلف و تسهیل مونتاژ مشترک ژنوم‌های خاص سویه را فراهم می‌کند.

یکی از نقاط قوت کلیدی Mob iMicrobe، توانایی آن در تجزیه و تحلیل دقیق ژنوم‌ها در سطح سویه است که امکان کشف گونه‌ها و سویه‌های جدیدی را فراهم می‌کند که ممکن است از روش‌های کشت سنتی دور مانده باشند. این امر به محدودیت رویکردهای متاژنومیک که اغلب با شناسایی در سطح گونه‌ها و سویه‌ها مشکل دارند، می‌پردازد. علاوه بر این، Mob iMicrobe کاوش عمیق اطلاعات تک‌سلولی را تسهیل می‌کند و تجزیه و تحلیل انتقال افقی ژن (HGT) بین سویه‌های باکتریایی را امکان‌پذیر می‌سازد. نکته قابل توجه این است که انتقال فاژ میزبان (HGT) بین باکتری‌های یک جنس، شایع‌تر از انتقال بین باکتری‌های جنس‌های مختلف است. این فناوری همچنین امکان بررسی ارتباط میزبان-فاژ را در سطح سویه فراهم می‌کند.

با این حال، Mob iMicrobe محدودیت‌هایی دارد. در مقایسه با رویکردهای متاژنومیک، فراوانی کمتری برای باکتری‌های پروتئوباکتیریا و باکترئوئیدت نشان می‌دهد. علاوه بر این، پوشش ژنوم باکتری‌های گرم منفی عموماً کمتر از باکتری‌های گرم مثبت است که ممکن است به روش لیز انتخاب شده نسبت داده شود.

۵-۱-۵-۳ پتانسیل‌ها و مشکلات bRAD-M2 و Mob iMicrobe در تحقیقات میکروبیوم

میکروبیوم انسان نقش مهمی در توسعه بیماری دارد و درک تعاملات بین میکروب‌ها و سلول‌های میزبان پیامدهای قابل توجهی برای تشخیص، درمان و پیشگیری از بیماری‌های مختلف دارد. بررسی مکانیسم‌های عملکردی

میکروب‌ها به تمرکز اصلی تحقیقات فعلی تبدیل شده است. در سال ۲۰۲۲، دو فناوری پیشرفته، bRAD-M2 و MobiMicrobe، برای تحقیقات میکروبیوم معرفی شدند. این فناوری‌ها محدودیت‌های رویکردهای توالی‌یابی رایج را برطرف می‌کنند و نقاط قوت منحصر به فردی ارائه می‌دهند و فرصت‌های جدیدی را برای تحقیقات میکروبی فراهم می‌کنند. فناوری bRAD-M2 امکان تجزیه و تحلیل‌های متعدد را با استفاده از یک آزمایش و مجموعه داده واحد فراهم می‌کند. این فناوری امکان تشخیص همزمان باکتری‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها و همچنین تجزیه و تحلیل SNP‌های میزبان را برای تحقیقات ژنتیکی انسان فراهم می‌کند. علاوه بر این، به وضوح در سطح گونه دست می‌یابد و به طور مؤثر نمونه‌های چالش‌برانگیز با زیست‌توده کم، تخریب بالا یا آلودگی بالای میزبان را مدیریت می‌کند. از سوی دیگر، فناوری MobiMicrobe مجموعه‌های ژنومی قابل اعتمادی را ارائه می‌دهد که با "استاندارد طلایی" قابل مقایسه هستند و تجزیه و تحلیل دقیق ژنوم‌های سطح سوپ و کشف سوپ‌های جدید کشت نشده را امکان‌پذیر می‌کنند. همچنین کاوش در روابط بین سوپ‌ها در جوامع میکروبی را تسهیل می‌کند. با این حال، برخی محدودیت‌ها و چالش‌هایی وجود دارد که باید در پیشرفت‌های آینده این فناوری‌ها مورد توجه قرار گیرند. به عنوان مثال، فناوری bRAD-M2 کمی گران‌تر از توالی‌یابی 16S rDNA است و قادر به تشخیص نمونه‌هایی با ژنوم‌های کوچک و کوتاه، مانند ویروس‌ها، نیست. در فناوری MobiMicrobe، فراوانی باکتری‌های پروتئوباکتريا و باکترئوئیدت در مقایسه با رویکردهای متاژنومیک نسبتاً کم است. علاوه بر این، پوشش ژنوم باکتری‌های گرم منفی کمتر از باکتری‌های گرم مثبت است که ممکن است تحت تأثیر روش لیز انتخاب شده باشد. پیش‌بینی می‌شود پیشرفت مداوم فناوری توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا در تحقیقات میکروبیوم، تأثیر قابل توجه و ماندگاری بر حوزه میکروبیولوژی داشته باشد.

اولاً، این فناوری‌ها به افزایش کارایی و کیفیت توالی‌یابی ادامه می‌دهند و سرعت توالی‌یابی سریع‌تر و کاهش هزینه‌ها را امکان‌پذیر می‌کنند، در حالی که همزمان دقت و قابلیت اطمینان داده‌ها را بهبود می‌بخشند. این امر امکان توالی‌یابی کارآمد نمونه‌های بیشتری را فراهم می‌کند و درک جامعی از ترکیب و عملکرد میکروبیوم ارائه می‌دهد. ثانیاً، فناوری‌های توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا، مطالعه تنوع میکروبی را بیشتر پیش می‌برند و امکان کاوش در ساختار و تعاملات جامعه میکروبی را فراهم می‌کنند. این درک عمیق‌تر، روابط همزیستی و عملکردهای اکولوژیکی بین میکروب‌ها را روشن می‌کند. علاوه بر این، روشن شدن ویژگی‌های عملکردی میکروبی مربوط به متابولیسم، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و عوامل بیماری‌زایی را ممکن می‌سازد.

سوماً، فناوری‌های توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا، بررسی تعاملات میکروبیوم-میزبان را پیش می‌برند. با کاوش در شبکه پیچیده تعاملات میکروبیوم-میزبان، می‌توانیم بینش‌های ارزشمندی در مورد مکانیسم‌هایی که میکروب‌ها

از طریق آنها بر سیستم ایمنی میزبان، تنظیم متابولیک و توسعه بیماری تأثیر می‌گذارند، به دست آوریم. چنین دانشی برای درک تأثیر میکروب‌ها بر سلامت و بیماری انسان بسیار مهم است. علاوه بر این، این فناوری‌های با توان عملیاتی بالا، توسعه تشخیص‌های دقیق میکروبی، از جمله نشانگرهای میکروبی، و همچنین اهداف و استراتژی‌های درمانی را تسهیل می‌کنند. آنها به توسعه استراتژی‌های مداخله شخصی‌سازی شده میکروبیوم برای مدیریت سلامت و پیشگیری از بیماری کمک خواهند کرد.

تکامل مداوم فناوری توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا، ابزارها و روش‌های پیشرفته‌ای را برای تحقیقات میکروبی فراهم می‌کند. این امر درک ما از میکروبیوم را افزایش می‌دهد و همزمان پشتیبانی حیاتی برای حفظ سلامت انسان و حرکت رو به جلوی پزشکی دقیق را گسترش می‌دهد. با توجه به پیشرفت مداوم فناوری و گسترش استفاده از آن، پیش‌بینی می‌شود که توالی‌یابی با توان عملیاتی بالا نقش محوری خود را در تحقیقات میکروبیوم و میکرواکولوژی حفظ کند. در نتیجه، پیگیری دقیق پیشرفت‌ها در فناوری‌های مرتبط و انتخاب استراتژیک مناسب‌ترین آنها برای تحقیقات علمی بسیار مهم است. چنین اقدامات پیشگیرانه‌ای، نتایج تحقیقاتی بهینه را به همراه خواهد داشت و درک عمیق ما از ارزش و نقش جوامع میکروبی را افزایش می‌دهد.

۵-۲ پروبیوتیک‌های نسل جدید

۵-۲-۱ پروبیوتیک‌های سنتی

۵-۲-۱-۱ پروبیوتیک‌ها

اهمیت پروبیوتیک‌ها برای اولین بار توسط یک دانشمند در سال ۱۹۰۷، بر اساس مشاهداتش بر روی یک دهقان بلغاری که در طول زندگی‌اش مقدار زیادی ماست تخمیر شده با لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس مصرف می‌کرد، تشخیص داده شد. او بعدها فکر کرد که میکروب‌های مضر در روده برای میزبان مواد مضر تولید می‌کنند که توسط ارگانیسم‌های مفید ماست خنثی می‌شود. او فرض کرد که اثرات سودمند، به خاطر سکونت ال-اسیدوفیلوس در روده ایجاد می‌شود.

یک محقق در سال ۱۹۷۳ پیشگام تهیه ترکیبات باکتریایی زنده و استفاده از آن در طیور بود. لغت پروبیوتیک اولین بار توسط دو دانشمند در سال ۱۹۶۵ برای توصیف فاکتورهای افزایش‌دهنده تولیدات که توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌گردد، معرفی شد. پروبیوتیک از لغت یونانی به معنی "پیش‌زنده" اقتباس گردیده و محقق دیگری در سال ۱۹۷۴ لغت پروبیوتیک را برای ارگانیسم‌ها یا موادی که در تعادل میکروبی روده شرکت

می‌کنند، استفاده نمود. یک دانشمند دیگر در سال ۱۹۷۹ پروبیوتیک را کشتی از میکروارگانیسم‌های ویژه (اولین آن‌ها گونه‌های لاکتوباسیلوس) که توسط تغذیه به حیوانات منتقل و سبب استقرار جمعیت مفید میکروارگانیسمی در روده می‌شود، تعریف نمود.

محقق دیگری در سال ۱۹۸۹ پروبیوتیک‌ها را میکروب‌های زنده که در مکمل‌های تغذیه‌ای دارای اثر سودمندی در تعادل فلور میکروبی روده هستند، تعریف نمود. در همان سال، USDA با توجه به نیاز، استفاده از لغت "تغذیه مستقیم میکروبی (DFM)" را بهتر از پروبیوتیک دانست. FDA، تغذیه مستقیم میکروبی را منبعی از میکروارگانیسم‌های زنده که شامل باکتری، قارچ و مخمر است، تعریف نمود.

۲-۱-۲ اهداف استفاده از پروبیوتیک‌ها

بعد از تولد، سیستم گوارش همه حیوانات بطور طبیعی توسط سویه‌های مختلف میکروبی اشغال می‌شود. در شرایط سلامتی و عدم وجود استرس، میکروفلور مفید در سطح مجاری گوارشی مستقر گردیده و با میزبان زندگی همزیستی برقرار خواهد کرد. در نتیجه میکروب‌های نامطلوب که ممکن است بیماری‌زا نیز باشند، فعالیت‌شان متوقف می‌شود. همچنین میکروارگانیسم‌های مفید مجاری گوارشی بعنوان یک منبع غذایی برای میزبان‌شان محسوب می‌شوند. زیرا لاشه این میکروب‌ها به همراه مواد غذایی دیگر هضم و جذب می‌شود. از طرفی میکروب‌های مفید با میکروارگانیسم‌های مضر و بیماری‌زا همواره در رقابتند. هنگامی که حیوان در شرایط استریل و عاری از وجود هر گونه میکروارگانیسمی نگهداری شود و از کلنی شدن میکروب‌ها در مجاری گوارشی آن جلوگیری شود، موجود زنده به عناصر غذایی بیشتری نیاز دارد (مثلاً ویتامین B، K و بعضی اسیدهای آمینه) و قدرت ایمنی ضعیف‌تری دارد و آمادگی بیشتری برای ابتلا به عفونت‌های میکروبی از خود نشان می‌دهد که این امر بعلاوه استقرار سریع‌تر و بهتر میکروب‌های بیماری‌زا می‌باشد، چون دیگر نیازی به رقابت با میکروفلور طبیعی وجود ندارد. هدف اصلی استفاده از پروبیوتیک‌ها یا بعبارت دیگر تغذیه مستقیم میکروبی، افزایش تعداد میکروب‌های مفید در دستگاه گوارش جهت مقابله با اثرات سوء ناشی از تنش، از دو راه مقابله با استقرار عوامل بیماری‌زا و استقرار مجدد میکروفلور در مجاری گوارشی است.

سازوکارهای پیشنهادی برای نحوه عمل پروبیوتیک‌ها را می‌توان در چند مورد خلاصه کرد:

۱- تولید ترکیبات ضد باکتریایی مثل آنتی بیوتیک‌ها، اسیدها و باکتریوسین‌ها.

۲- رقابت با میکروارگانیسم‌های نامطلوب بر سر فضا و مواد غذایی.

۳- تولید یا تحریک تولید آنزیم‌های هضم کننده مواد غذایی.

۴- تحریک و تقویت سیستم ایمنی میزبان.

۵- متابولیسم و سم‌زدایی ترکیبات نامطلوب.

۶- ایجاد محیط و شرایط مناسب جهت رشد سویه‌های مفید دیگر.

۳-۱-۲-۵ تقسیم بندی پروبیوتیک‌ها

سویه های که بعنوان پروبیوتیک معرفی شده‌اند باید دارای چند خصوصیت اصلی زیر باشند.

۱- میکروب‌ها باید غیر سمی و غیر بیماریزا برای میزبان باشند.

۲- سویه‌های مورد استفاده برای تک معده‌ای‌ها باید در برابر اسید و صفرا مقاوم باشند، البته در مورد سویه‌های مفیدی که این خاصیت را ندارند میتوان از فرایند کپسول‌دار کردن جهت محافظت از هضم و تجزیه اسیدی آنها استفاده کرد.

۳- حداکثر قدرت تطابق‌پذیری با محیطی که قرار است در آن فعالیت کند را داشته باشد که در مورد تک معده ای‌ها روده و در مورد نشخوارکنندگان پیش معده است.

۴- قدرت بقا خود را در طی فرایند خالص‌سازی، مخلوط کردن با خوراک و انبارداری حفظ کند.

۵- مقاوت زیادی نسبت به تغییرات دمایی داشته باشند مخصوصا در مورد سویه‌هایی که در خوراک‌های حبه شده استفاده می‌شوند این خصوصیت بسیار مهم است.

۶- شرایط رشد، تکثیر، خالص‌سازی، فرایندسازی و تغلیظ آن ساده باشد.

۷- توانایی تولید آنزیم و مواد ضد باکتریایی مثل آنتی بیوتیک‌ها را داشته باشد.

در هر صورت پروبیوتیک‌ها از لحاظ نوع سویه میکروبی به سه گروه پروبیوتیک‌های باکتریایی، قارچی و مخمیری تقسیم می‌شوند. از سوی دیگر پروبیوتیک‌ها در اشکال گوناگونی همانند آرد، خمیر، کپسول، لقمه و یا مایع موجود است که عواملی نظیر میزان کلر، دمای آب، میزان املاح معدنی موجود در آب و خوراک، وجود آنتی بیوتیک‌ها و داروها در خوراک و عوامل دیگر در توانایی حیاتی این پروبیوتیک‌ها موثر است.

۵-۲-۱-۳ باکتری‌ها

تعداد زیادی از باکتری‌ها که به عنوان پروبیوتیک‌ها معرفی شده‌اند شامل لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و لاکتوباسیلوس کاسیا، انتروکوکوس دی استیل لاکتیس، باسیلوس سابتیلیس، مگاسفرالسدنی، سلنوموناس رومینانتیوم و استرپتوکوکوس هستند.

۵-۲-۱-۲-۳-۲ قارچ‌ها

قارچ‌ها که به عنوان پروبیوتیک در تحقیقات مورد استفاده قرار گرفته‌اند، متعلق به زیر گروه Ascomycotina است که کاربردهای صنعتی زیادی دارند. از گونه‌های قارچی مورد استفاده می‌توان آسپرژیلوس اوریزا و آسپرژیلوس نیجر را نام برد.

۵-۲-۱-۲-۳-۳ مخمرها

مخمرها همانند قارچ‌ها متعلق به زیر گروه Ascomycotina بوده و دارای کاربردهای صنعتی فراوان می‌باشند که از گونه‌های مخمر مورد استفاده می‌توان brewers yeast و مخمر ساکارومیسس سرویسیه را نام برد.

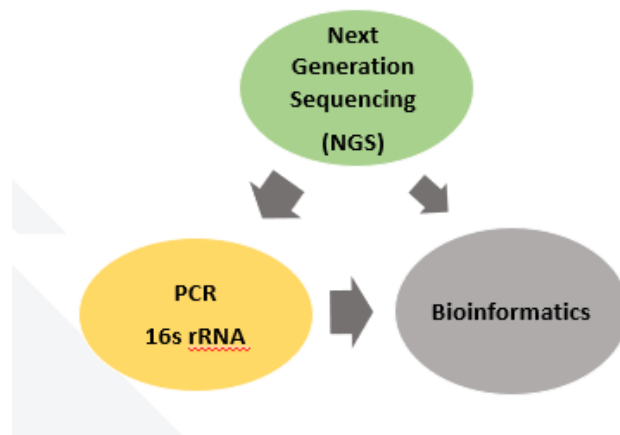
۴-۲-۱-۵ پری بیوتیک‌ها

بسیاری از فیبرهای غذایی به عنوان پری بیوتیک عمل می‌کنند، اجزای موجود در مواد غذایی که توسط میکروبیوم استفاده می‌شود، به عنوان پری بیوتیک‌ها شناخته می‌شوند. در حال حاضر، پنج دسته اصلی از پری بیوتیک‌ها وجود دارد: (۱) فیبر غذایی به راحتی قابل تخمیر، (۲) فنولیک‌ها و فیتوکمیکال‌ها، (۳) الیگوساکاریدهای شیر انسان، (۴) الیگوساکاریدهای دیگر (مانند فروکتولیگوساکاریدها [FOS]، [GOS] Galactooligosaccharides و اسید اینولین و لینولیک) و (۵) اسید چرب غیر اشباع.

۵-۲-۲ پروبیوتیک‌های نسل جدید (NGPs)

اگرچه تا مدت‌ها تصور بر این بود که اثرات سلامت بخش باکتری‌های مفید روده یا پروبیوتیک‌ها در گرو زنده بودن این سلول‌ها و واکنش آنها با دیگر سلول‌های زنده است اما در یک دهه اخیر نتایج مطالعات نشان داده است که فرم غیرفعال این باکتری‌ها (سلول مرده)، اجزای سلولی حاصل از شکست و نیز عصاره سیتوپلاسمی آنها قادر به بروز اثرات سلامت بخشی مشابه سلول زنده است. اما باید خاطر نشان داشت که با توجه به گستردگی پروبیوتیک‌ها و طیف وسیع اثراتی که ممکن است بر مصرف کننده داشته باشند، لازم است میزان پروبیوتیک مصرفی به طور دقیق مشخص گردد. علاوه بر خطرات، احتمالی مصرف باکتری‌های زنده از جمله امکان ایجاد عفونت و ایجاد پاسخ‌های التهابی موضعی به ویژه در افرادی که سیستم ایمنی تضعیف شده دارند، از دیگر نگرانی‌های مطرح در مصرف پروبیوتیک‌ها است.

از سوی دیگر، علیرغم کاربرد گسترده پروبیوتیک‌ها نگرانی‌های زیادی درباره احتمال بروز عوارض جانبی مرتبط با استفاده از سویه‌های زنده در جمعیت‌های کودکان و بزرگسالان مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای مطرح شده است. یکی از نگرانی‌های اصلی در مورد استفاده از پروبیوتیک‌ها این است که باکتری‌های زنده ممکن است از روده به بافت‌ها و خون منتقل شده و ایجاد باکتری‌می و سپسیس کنند. انتقال ژن‌های مقاومت به آنتی‌بیوتیک توسط سویه‌های پروبیوتیک از طریق انتقال ژن افقی در دستگاه گوارش انسان، وجود فعالیت‌های متابولیکی مضر و تحریک بیش از حد سیستم ایمنی در افراد مستعد از دیگر نگرانی‌های استفاده از پروبیوتیک‌های زنده به شمار می‌رود. همچنین در مورد استفاده از پروبیوتیک‌ها در نوزادان، این نگرانی وجود دارد که سویه‌های پروبیوتیک زنده با تشکیل کلونی‌های پایدار در دستگاه گوارش از کلونیزاسیون طبیعی سایر میکروبوته‌ها جلوگیری کرده و یا برهم زدن تعادل میکروبیوروده، تکامل سیستم ایمنی را از مسیر طبیعی خود خارج کنند. علاوه بر این، مشکلات مربوط به حفظ و نگهداری سلول زنده از زمان فراوری و تولید تا هنگامی که به دست مصرف‌کننده می‌رسد، یکی از مهمترین دغدغه‌های تولید صنعتی پروبیوتیک است که با وجود تلاش‌های بسیاری در جهت بهینه‌سازی روش‌های حفظ بقای پروبیوتیک‌ها همواره با مشکلاتی روبه‌رو بوده است و هزینه‌های زیادی را بر این صنعت تحمیل کرده است. از اینرو، پست بیوتیک‌ها به عنوان جایگزینی مناسب برای پروبیوتیک‌های زنده مطرح اند که علاوه بر ایجاد اثرات سلامت بخش، به لحاظ ایمنی و اقتصادی نیز به صرفه‌تر هستند. همچنین به دلیل قابلیت شناسایی ساختار این مولکول‌ها، امکان تولید ترکیباتی با فرمولاسیون و دوز مشخص فراهم است. از این رو محققان درصدد برآمدن تا اثر بخشی اجزای سلولی پروبیوتیک‌ها را مورد مطالعه قرار دهند که به عنوان پروبیوتیک‌های نسل جدید ذکر شده‌اند.



می‌توان این گونه تعریف کرد: «میکروب‌های زنده شناسایی شده بر اساس بررسی‌های مقایسه‌ای میکروبیومی که در صورت مصرف به میزان مناسب، مزایای سلامتی را برای میزبان خود به ارمغان می‌آورند». NGP ها متعلق به جنس‌هایی هستند که سابقه استفاده به عنوان پروبیوتیک ندارند و احتمالاً تحت چارچوب‌های نظارتی دارو تحویل داده می‌شوند. برخلاف پروبیوتیک‌های سنتی، NGP ها دارای اثرات فیزیولوژیکی هستند، به عنوان مثال، تولید فولات، سروتونین، ایندول ها و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، بوتیرات، پروپیونات، استات و غیره) که همگی نقش عمده‌ای در تنظیم فنوتیپ فیزیولوژیکی میزبان دارند که شامل *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides spp* هستند.

۱-۲-۵ سین‌بیوتیک

پروبیوتیک «شمار معقولی از میکروب زنده به عنوان افزودنی خوراک است که با بهبود تعادل میکروبی روده به طور موثر و مفیدی بر سلامت تأثیر می‌گذارد». کلمه پروبیوتیک مشتقی از کلمات یونانی به معنای «برای زندگی» گرفته شده است که با «آنتی بیوتیک» به معنای «علیه زندگی» در تقابل است. پروبیوتیک به چندین روش و عملکرد متفاوت از جمله تنظیم ترکیب میکروبی روده، اثرات درمانی، اثرات متابولیک و تعدیل ایمنی نقش خود را ایفا کند. پری‌بیوتیک «سوبستراهای تخمیری غیرقابل هضم است که به طور انتخابی ترکیب، رشد و فعالیت میکرو فلور دستگاه گوارش را تحریک می‌کند و منجر به افزایش تعداد باکتری‌های مفید روده و پروبیوتیک‌های سازگار با آن‌ها می‌شود. سین‌بیوتیک‌ها «مکمل‌های غذایی هستند که در آن پروبیوتیک و پری‌بیوتیک به منظور هم‌افزایی اثر یکدیگر ترکیب شده‌اند. از این رو، سین‌بیوتیک می‌تواند اثرات مفید پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها را نشان دهند.

برخلاف پروبیوتیک‌ها که باکتری هستند و به جمعیت میکروبی اضافه می‌شوند، پری بیوتیک‌ها فقط فلور موجود را تغذیه می‌کنند و به کلنی اجازه می‌دهند به طور طبیعی رشد کرده و کلونیزه شوند. از آنجایی که پروبیوتیک اصولاً در روده کوچک فعال است و ترکیب این دو می‌تواند تأثیر هم‌افزایی داشته باشد. به عبارت دیگر پروبیوتیک یک ماده خوراکی متشکل از میکروب‌های زنده است که برای میزبان مفیداند، در حالی که پری‌بیوتیک یک ماده خوراکی غیرقابل هضم است و با تحریک انتخابی رشد و فعالیت یک یا چند باکتری بر میزبان تأثیرات مفید می‌گذارد.

امروزه چندین سین بیوتیک مختلف با ترکیبات متنوع و کانت میکروبی گوناگون در بازار موجود است. پروبیوتیک‌های مختلف از جمله گونه‌های *Streptococcus*, *Saccharomyce*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*

مانند گالاکتواولیگوساکارید (GOS)، فروکتواولیگوساکارید (FOS) و دکستران اولیگوساکارید (DOS) و دیواره مخمر یا مانا اولیگوساکارید (MOS) مخلوط می‌شوند و ترکیبات مختلف سین بیوتیک را به وجود می‌آورند.

۱-۲-۲-۵ ویژگی های یک سین بیوتیک مناسب

برای تاثیر گذاری درست سین بیوتیک و البته رسیدن مقدار مناسب باکتری مفید به روده پس از آسیب آنزیم‌ها و حرکات گوارشی، سین بیوتیک باید از کانت میکروبی مناسبی برخوردار باشد. کانت پروبیوتیک‌ها یا به عبارت دیگر شمارش آنها، یکی از عوامل مهم در تضمین کیفیت و اثربخشی این مواد است. مقدار مناسب پروبیوتیک‌ها در محصولات، اطمینان از ارائه کمیت و کیفیت مورد نیاز این مواد به بدن را فراهم می‌کند. این کانت که به صورت واحدهای سلولی یا cfu عنوان می‌شوند، به عنوان معیاری برای مقایسه و ارزیابی محصولات پروبیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پایداری پروبیوتیک‌ها نیز یکی دیگر از عوامل حیاتی در ارزیابی محصولات سین بیوتیک است. این پایداری به میزانی است که پروبیوتیک‌ها بتوانند زمان کافی در محیط محصول حفظ شده و تا زمان مصرف توسط مصرف کننده فعالیت خود را انجام دهند. علاوه بر عوامل محیطی و خارجی مانند دما، نور، رطوبت و محیط اسیدیته، پایداری پروبیوتیک‌ها به عوامل دیگری از جمله نوع سویه پروبیوتیک نیز بستگی دارد.

نوع سویه پروبیوتیک یکی از عوامل اساسی در پایداری آن در محصول است. سویه پروبیوتیک به معنای گونه خاص یا نوع مختصری از میکروارگانیسم‌هایی است که به عنوان پروبیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. این سویه‌ها می‌توانند از جنس باکتری، مخمر یا دیگر میکروارگانیسم‌ها باشند و هر کدام ویژگی‌ها و خصوصیات منحصر به فردی دارند که تأثیر زیادی بر پایداری آنها در محصولات دارد.

تحمل به شرایط محیطی: برخی از سویه‌های پروبیوتیک به خوبی در شرایط محیطی مختلف مانند دما، رطوبت، و اسیدیته مقاومت نشان می‌دهند، در حالی که سایرین ممکن است به شرایط خاصیتی محدودیت داشته باشند. بنابراین، انتخاب سویه‌هایی که به شرایط محیطی متنوع تحمل نشان می‌دهند، می‌تواند به پایداری آنها در محصولات کمک کند. به عنوان مثال پروبیوتیک‌های لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس، بیفیدوباکتریوم بیفیدوم و لاکتوباسیلوس کازئی به خوبی در مقابل شرایط اسیدی و محیطی با دمای بالا مقاومت نشان می‌دهند. این خاصیت

باعث می‌شود که در محیط گوارش، مانند معده یا پیش معده که اسیدیته بالایی دارد، بتوانند به راحتی رشد کرده و بقای خود را حفظ کنند.

قابلیت تکثیر و رشد: برخی سویه‌های پروبیوتیک به خوبی در محیط‌های غذایی مختلف تکثیر و رشد می‌کنند، در حالی که برخی دیگر نیاز به شرایط خاصیتی مانند pH خاص و مواد غذایی خاص دارند. سویه‌هایی که قابلیت تکثیر و رشد مناسبی در شرایط گوناگون دارند، احتمال بقای بیشتر در محصول را دارند.

تأثیرات تعاملی: برخی از سویه‌های پروبیوتیک ممکن است با میکروب‌های دیگر در محیط گوارش تعاملاتی داشته باشند که می‌تواند به پایداری آن‌ها در محصولات کمک کند.

اندازه سلول پروبیوتیک نیز یکی از فاکتورهای موثر در عملکرد و پایداری آن‌هاست. به عنوان مثال پروبیوتیک‌های بزرگتر مانند لاکتوباسیلوس کازئی به دلیل اندازه بزرگ نسبت به شرایط محیطی مقاوم‌تر بوده و در محیط‌های سخت‌تر مقاوم و پایدارتر است.

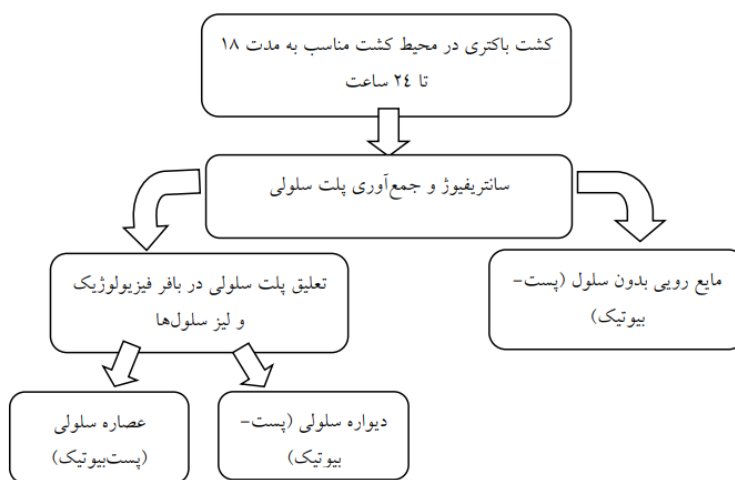
سازگاری پروبیوتیک و پری‌بیوتیک سازگاری نوع پروبیوتیک با نوع پری‌بیوتیک استفاده شده در محصولات سین بیوتیک اهمیت بسیاری دارد، چرا که ترکیب این دو عامل می‌تواند به طور مستقیم تأثیرگذار بر عملکرد و اثربخشی محصول باشد. پری‌بیوتیک‌ها به عنوان منبع تغذیه برای پروبیوتیک‌ها عمل می‌کنند و رشد و تکثیر آن‌ها را تشویق می‌کنند، از این رو استفاده از پروبیوتیکی سازگار که قابلیت استفاده از جز پری بیوتیک را داشته و غلظت بهینه دو جز پروبیوتیک و پری بیوتیک نسبت به یکدیگر، کلید اصلی در اثربخشی محصول سین‌بیوتیک است.

۵-۲-۳ پست بیوتیک

سال ۲۰۱۱ به بعد واژگانی چون "پست بیوتیک" مطرح شد که نشان می‌داد لازمه بروز اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها، زنده بودن آنها نیست و اجزای سلولی نیز چنین توانایی را دارند. طبق تعریفی که در سال ۲۰۱۳ برای معرفی پست-بیوتیک انجام شد؛ هر گونه مولکول یا فرآورده‌ای که حاصل فعالیت متابولیکی پروبیوتیک‌ها باشند و قابلیت بروز اثرات سلامت‌بخش در میزبان را داشته باشد، پست بیوتیک نامیده می‌شود.

پست بیوتیک به تمامی فاکتورهای محلولی اطلاق می‌شود که یا از سلول پروبیوتیک زنده ترشح شده و یا پس از لیز سلولی آزاد می‌شوند. این ترکیبات شامل آنزیم‌ها، پپتیدها، پلی ساکاریدها، اسیدهای آلی، تیکوئیک اسیدها و پروتئین‌های سطح سلول بوده و اثرات آنها در بهبود برخی بیماری‌های انسان و حیوانات اثبات شده است. پست‌بیوتیک

که با عنوان سوپرناتانت فاقد سلولی؛ متابوتیکس و یا بیوژنیکس نیز شناخته می‌شوند، فاکتورهای محلولی با وزن مولکولی پایین (۵۰ تا ۱۰۰ کیلودالتون) هستند، که توسط سلول‌های زنده ترشح شده و یا پس از تخریب سلول باکتری آزاد می‌گردد و این مولکول‌ها مخلوط پیچیده‌ای از مواد ترشحی، درون سلولی و یا ترکیبات دیواره سلولی هستند که شامل اسیدهای چرب کوتاه زنجیر، آنزیم‌ها، پپتیدها، اسیدهای تیکوئیک، مورامیل پپتید مشتق از پپتیدو گلیکان، پلی ساکاریدهای داخل و خارج سلولی، پروتئین‌های سطح سلول، ویتامین‌ها، پلاسمالوژن‌ها و اسیدهای آلی می‌باشند.



شکل ۱۲-۵: ترکیبات حاصل از رشد سلول میکروبی که قابلیت استفاده به پست‌بیوتیک را دارند.

۱-۳-۲-۵ انواع پست‌بیوتیک

به طور کلی پست‌بیوتیک را میتوان براساس ساختار زیستی و یا نقش فیزیولوژیکی به گروه‌های مختلف بسته بندی نمود:

۱-۳-۲-۵-۱ سوپرناتانت فاقد سلول

سوپرناتانت فاقد سلول شامل متابولیت‌های فعال زیستی است که در حین رشد سلولی میکروبی به محیط کشت مایع ترشح شده و با سانتریفیوژ محیط کشت و جداسازی رسوب سلولی قابل دستیابی است. مایع رویی بدست آمده پس از انجام فیلتراسیون به منظور اطمینان از استریلیتی، به عنوان پست بیوتیک قابل استفاده است. برای مثال، سوپرناتانت کشت لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و بیفیدوباکتریوم بیفیدوم با افزایش ترشح TNF-a منجر به القای مرگ سلولی در کشت سلول‌های سرطانی روده و پستان شده است. همچنین سوپرناتانت لاکتوباسیلوس پلانتاروم اثرات مثبت بر تکامل و ساختار ریخت شناسی سد روده‌ای داشته است.



۲-۱-۳-۵ اگزوپلی ساکاریدها

اگزوپلی ساکاریدها، پلیمرهای زیستی هستند که در طی رشد میکروارگانیسم‌ها تولید و به خارج از سلول ترشح می‌شوند، فرایند تولید اگزوپلی ساکاریدها کاملاً اختصاصی سویه است و به فاکتورهای چون ترکیب محیط کشت، دما، pH و سن سلول وابسته است. استفاده از اگزوپلی ساکاریدها در صنایع غذایی و دارویی به عنوان تثبیت کننده و امولسیون کنند امری رایج است.

۳-۱-۳-۲-۵ قطعات دیواره سلولی

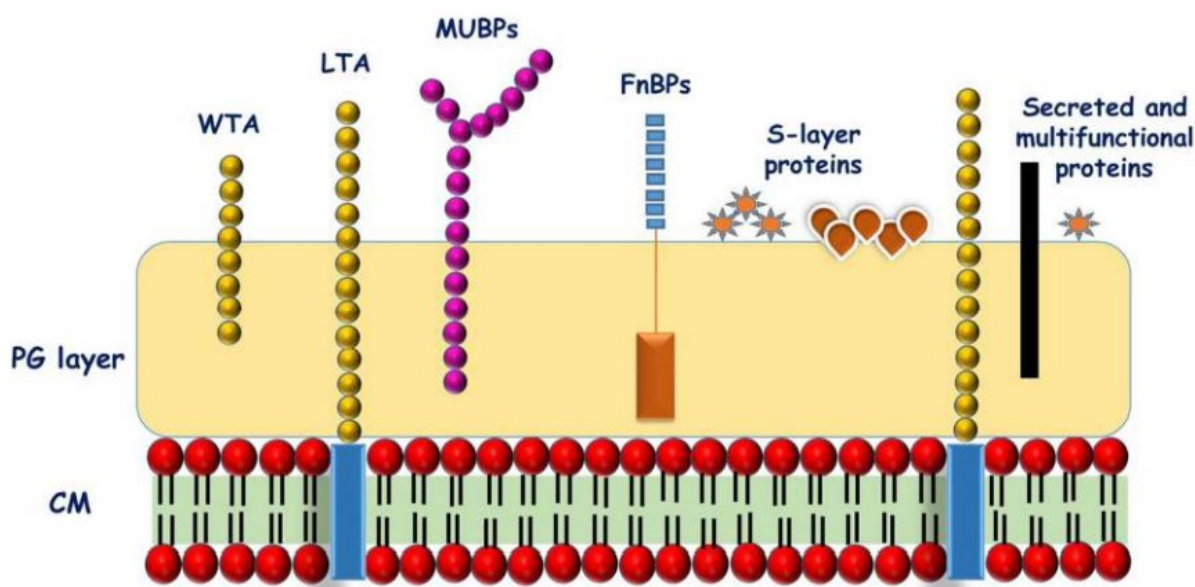
بسیاری از اجزای سازنده دیواره سلولی باکتری‌ها ایمونوژنتیک بوده و نقش پست بیوتیکی آنها مشخص شده است که مهمترین این ترکیبات میتوان به تیکوئیک اسیدها، پتیدو گلیکان‌ها و پروتئین‌های سطح سلول اشاره کرد. پروتئین‌های سطح سلول که پروتئین‌های گوناگونی در سطح سلولی پروبیوتیک‌ها شناخته شده است که در اتصال پروبیوتیک به سلول میزبان نقش حیاتی دارند. پروتئین لایه S یکی از شناخته شده‌ترین آنها است به طوریکه پروبیوتیک فاقد پروتئین لایه S توانایی اتصال به انتروسیت روده را ندارد. تاکنون نقش‌هایی چون تقویت سد روده‌ای، جذب زیستی فلزات سنگین، ممانعت از اتصال پاتوژن‌ها و ویژگی‌های ضدالتهابی برای پروتئین‌های سطحی پروبیوتیک‌ها گزارش شده است.

تیکوئیک اسیدها دسته دیگری هستند که شامل پلیمرهای قندی که به واسطه پیوندهای فسفودی استری به واحدهای تکرار شونده الکلی متصل شده‌اند. شناخته‌ترین اعضای این خانواده، لیپوتیکوئیک اسیدها هستند که در دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت یافت می‌شوند. فرایند استخراج لیپوتیکوئیک اسیدها شامل شکست دیواره سلولی باکتری با کمک فراصوت در بافر سیترات است که به جدا شدن تیکوئیک اسید از لایه پتیدوگلیکان کمک می‌کند. یکی از بارزترین نقش‌های لیپوتیکوئیک اسیدها درمان بیماری‌های پوستی است لیپوتیکوئیک اسیدها با تحریک ترشح پتیدهای ضد میکروبی از ماست سل‌های پوستی در درمان طیف وسیعی از عفونت‌های پوستی نقش دارد. دسته دیگر از قطعات دیواره سلولی، پتیدو گلیکان است که یکی از عناصر اصلی سازنده دیواره سلولی باکتری‌های گرم مثبت است و مکانیسم استخراج آن از باکتری‌های پروبیوتیک لاکتوباسیلی یک فرایند چند مرحله‌ای شامل جداسازی مکانیکی و آنزیمی است.

۴-۱-۳-۲-۵ اسیدهای چرب زنجیره کوتاه

اسیدهای چرب زنجیره کوتاه محصولات حاصل از تخمیر پلی ساکاریدهای غیرقابل هضم توسط باکتری‌های رده هستند. شناخته‌شده‌ترین اسیدهای چرب زنجیره کوتاه شامل استیک، پروپیونیک، بوتیریک اسید است که اثرات

سلامت بخشی متفاوتی برای آنها اثبات شده است. بوتیرات منبع اصلی انرژی سلول‌های روده بوده و همچنین در تنظیم جمعیت میکروبی روده و تمایز انتروسیت‌های روده نقش دارد. علاوه بر این، بوتیرات با افزایش بیان سیتوکین‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی در تحمل غذا و کاهش انرژی‌های غذایی نقش دارد. پروپیونات یکی دیگر از اسیدهای چرب زنجیره کوتاه است که در مهار مسیر سنتز کلسترول نقش دارد.



شکل ۱۳-۵: اجزای دیواره سلولی لاکتوباسیل‌ها

۵-۱-۳-۲-۵ ویتامین‌ها

بررسی ژنومی باکتری‌های روده انسان، حضور آنزیم‌های لازم برای سنتز هشت ویتامین از گروه ویتامین‌های B شامل بیوتین، کوبالامین، فولات، نیاسین، پنتوتین، پیریدوکسین، ریبوفلاوین و تیامین را در ژنوم این باکتری‌ها اثبات کرده است. از این رو استفاده از غذاهای تخمیری حاوی پروبیوتیک راهی مقرون به صرفه جهت غلبه بر کمبود ویتامین است. برای مثال در یک کارآزمایی بالینی مشخص گردید که زنان بارداری که از باکتری بیفیدوباکتریوم انیمالیس زیر گونه لاکتیس در برنامه غذایی خود استفاده کرده‌اند، غلظت ویتامین B6 به طور معناداری در خون آنها افزایش یافته است.

۵-۲-۳-۱-۶ لیزات سلولی

لیزات سلولی یا همان عصاره سلولی از شکست سلول باکتری حاصل می‌شود. مطالعات نشان داده است که لیزات سلولی لیوفلیزه خوراکی پس از رسیدن به پلاک‌های پایر در روده کوچک، با تحریک سلول‌های دندریتیک منجر به فعال سازی لنفوسیت‌های B و T می‌شود. سپس لنفوسیت‌های بالغ به سمت غشای مخاطی دستگاه تنفسی حرکت کرده و سیستم ایمنی ذاتی را تحریک می‌کنند.

۵-۲-۳-۲ روش‌های تولید و شناسایی پست‌بیوتیک‌ها

به طور معمول، تولید پست‌بیوتیک‌ها مشتمل بر روش‌های شکست سلولی از جمله حرارت، سونیکاسیون و روش‌های شکست آنزیمی است. پس از بکارگیری مراحل اضافی‌تر استخراج و خالص‌سازی همچون دیالیز، سانتریفوژ، خشک کردن انجمادی و کروماتوگرافی ستونی، پست‌بیوتیک تخلیص شده قابل دسترسی است. در نهایت روش‌های کمی و کیفی برای تعیین مشخصات پست‌بیوتیک تخلیص شده به کار می‌رود. سایر روش‌های آنالیز مانند طیف-سنجی مادون قرمز، طیف سنجی بر پایه کربن ۱۳ و الکتروفورز دو بعدی نیز به وفور برای شناسایی پست‌بیوتیک‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. لذا انتخاب تکنیک‌های ابزاری در مرحله استخراج و شناسایی بسته به نوع پست‌بیوتیک و هدف از شناسایی آن متفاوت است. با این حال، روش‌های با کارایی و وضوح بالا، کمتر از حلال‌ها و حساسیت بیشتر در شناسایی همچون کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا ترجیح داده می‌شوند. علی‌رغم وجود تکنیک‌های گوناگون برای دستیابی به پست‌بیوتیک‌های جدید، بهینه‌سازی محیط‌های کشت و شرایط رشد باکتری در کنار بهره‌گیری از روش‌های نوین استخراج و شناسایی امری ضروری است. پس از دستیابی به شرایط بهینه تولید در مقیاس آزمایشگاهی، بهینه سازی در مقیاس صنعتی برای تولید حداکثری محصول توصیه می‌شود. در نهایت کارآزمایی بالینی به منظور تعیین دوز مناسب و دفعات مصرف فراورده پست‌بیوتیکی صورت می‌گیرد.

۵-۳ مروری بر استانداردهای تولید پروبیوتیک‌ها در صنایع غذایی و دارویی

۵-۳-۱ مقدمه

میکروارگانیزم‌هایی مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها، مخمرها، پروتیست‌ها، پلانکتون‌ها و آمیب‌ها در زندگی روزمره ما شایع هستند. آخرین تخمین این است که حدود ۳۸ تریلیون (۱۰^{۱۲}) میکروارگانیزم در انسان و روی افراد زندگی می‌کنند و نقش مهمی در تحریک سیستم ایمنی، سم‌زدایی سموم احتمالی و سنتز ویتامین‌ها و اسیدهای آمینه ضروری برای عملکردهای متابولیک سلولی ایفا می‌کنند. در میان تمامی جنس‌های میکروارگانیزم‌ها،

لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم، اشیریشیا کلی، کلستریدیوم، استرپتوکوک، پیتوکوک، رومینوکوک، فوزوباکتریوم، باکتری ایدت‌ها، اکتینوباکتری‌ها، پروتئوباکتری‌ها، باکتری‌ها و یوباکتریوم‌های تنظیم متابولیک انسانی هستند. تنوع و فراوانی میکروبیوم روده انسان زمانی که در معرض سرخ‌های درمانی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، مهارکننده‌های پمپ پروتون، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، آنتی‌اسیدها، داروهای ضد افسردگی، قرص‌های خواب، ملین‌ها و استاتین‌ها قرار می‌گیرد، به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. به دنبال آن تغییراتی در فعالیت متابولیکی میکروبیوتای روده میزبان رخ می‌دهد. کاهش یا حذف این فلور میکروبی باعث تجمع محصولات سمی می‌شود که فرآیندهای سلولی را مختل و از سنتز ویتامین جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث سوءتغذیه و اختلال در واکنش‌های آنابولیک و کاتابولیک سیستم میزبان می‌شود که برای تنظیم سیستم بیولوژیکی بسیار مهم است. در نتیجه، تنوع رو به رشدی در بازار غذاها و مکمل‌های حاوی پروبیوتیک وجود دارد. در سال ۲۰۰۱، سازمان جهانی بهداشت (WHO) و سازمان خواربار و کشاورزی (FAO) یک نشست تخصصی برگزار کردند که منجر به تعریف پروبیوتیک‌ها به عنوان "میکروارگانیسم‌های زنده‌ای شد که وقتی به مقدار کافی تجویز شوند، برای میزبان فواید سلامتی دارند. بعداً در سال ۲۰۱۴ این تعریف به دلایل دستوری اصلاح شد.

پروبیوتیک‌ها روز به روز در صنعت مراقبت‌های بهداشتی محبوب‌تر می‌شوند و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۲۴، فروش مکمل‌ها به ۳۵ تا ۶۵ میلیارد دلار برسد. در قرن بیستم، زمینه تحقیقات پروبیوتیک در حال بررسی سویه‌های جدید پروبیوتیک‌ها بود. با این حال، الی متچنیکوف برنده نوبل کشف کرد که افزودن باکتری‌های تولید کننده اسید لاکتیک به محصولات لبنی، عملکرد سیستم دفاعی را بهبود می‌بخشد و تأثیر درمانی بیشتری بر سیستم میزبان دارد. چند گزارش از محصولات غذایی تخمیری بیان کرد که برم [بالی، اندونزی]، روسیپ [اندونزی]، کیمچی [کره]، گوچوجان [کره]، کفیر [اروسیه]، گاندروک [هند]، خلی [نپال]، شراب [آمریکا]، گاریس [سودان]، ماست [بین‌النهرین، آسیای مرکزی] و ارگو [اتیوپی] از رشد جنس‌های پروبیوتیک مانند استرپتوکوک، انتروکوک، آلیوکوک، آئروکوک، لاکتوکوکس، انوکوکوس، واگوکوکوس، لاکتوباسیلوس، لکتوباسیلوس، کارنو کوکوتراکوکوس، لکتوکوکوس، لکتوکوکوس، لکتوباسیلوس، کارنو کوکوتراکوکوس، حمایت می‌کنند. ویسلا، بیفیدوباکتریوم، سیمبیوباکتریوم و اتوپوبیوم بدست می‌آیند.

با توجه به نتایج تحقیقات پروبیوتیک‌ها، چند دستورالعمل در مورد طراحی و توسعه سویه کارآمد در دهه ۱۹۸۰ معرفی شد. طبق این دستورالعمل‌ها، پروبیوتیک‌های درمانی باید تمام معیارهای زیر را داشته باشند: (الف) سویه‌ها باید یک اثر همزیستی و درمانی نشان دهند. (ب) آنها باید غیر ایمنی‌زا و غیر بیماری‌زا باشند. (ج) سویه‌ها باید با محیط میکروبی سیستم میزبان سازگار بوده و با حفظ تنوع خود در سیستم میزبان سازگار باشند. (د) سویه‌ها

باید از محیط سالم فلور میکروبی روده محافظت کنند. (ه) در طول تولید، فرمولاسیون و ذخیره سازی، سویه‌ها باید در فعالیت‌های متابولیکی خود پایدار باشند. با رعایت دستورالعمل‌های استاندارد، محققان مزایای سلامتی سویه‌های پروبیوتیک قوی را از ژن به سطح گونه دیگر بررسی کردند تا از تأثیرات تنوع در سطح گونه در فرآیند درمان جلوگیری کنند. با استفاده از تحقیقات، ابزار و فن‌آوری‌های موجود، محققان پروبیوتیک آزمایش‌هایی را بر روی مدل‌های انسانی و حیوانی انجام دادند تا پتانسیل بالینی و اثربخشی سویه‌های مختلف پروبیوتیک را در برابر بیماری‌های متعدد سلامت ثابت کنند. مطالعات بالقوه و داده‌های بالینی گزارش شده تأیید کردند که سویه‌های پروبیوتیک برای درمان اسهال، عدم تحمل لاکتوز، درمان ضد میکروبی و فعالیت‌های ضد سرطان کولورکتال امکان‌پذیر هستند. همچنین گزارش شده است که چند سویه نیز در کاهش شرایط روده تحریک پذیر و التهاب در روده سیستم میزبان نقش دارند.

انتخاب ارگانیزم‌های پروبیوتیک مهم بالینی با دوام بالا بسیار حیاتی است. بررسی‌های قبلی بر روی هر یک از پروبیوتیک‌ها و کاربردهای آنها متمرکز بود. در این بررسی ما به طور گسترده بر پروبیوتیک‌های مختلف و کاربردهای آنها تأکید کرده‌ایم، که با غربالگری، خصوصیات، تولید و مطالعات کاربرد (با مثال‌های مناسب) شروع می‌شود. ما همچنین یافته‌های اخیر را برای انتخاب سویه پروبیوتیک و تعیین زنده ماندن، تولید و کاربردهای آنها خلاصه کردیم، که برای محققان پروبیوتیک در یافتن سویه‌های پروبیوتیک درمانی جدید ضروری است.

۵-۳-۲ نهادهای کنترل‌کننده تولید پروبیوتیک در دنیا

نهادهای ملی و بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA)، مرکز دارویی دامپزشکی ایالات متحده آمریکا (CVM)، سازمان بهداشت جهانی (WHO)، کمیسیون اروپایی (EC)، سازمان ایمنی غذایی اروپا (EFSA)، سازمان دفع آفات و داروهای دامپزشکی استرالیا (APVMA)، اداره محصولات بهداشتی طبیعی و بدون نسخه کانادا (NHPD) و آژانس نظارت بر سلامت برزیل (ANVISA) نحوه استفاده از مواد افزودنی مختلف در غذای انسان و خوراک دام و طیور را کنترل و مقررات سختگیرانه‌ای را برای تولیدکنندگان پروبیوتیک وضع می‌کنند.

۵-۳-۳ نهادهای کنترل کننده تولید پروبیوتیک در ایران

تولید پروبیوتیک در ایران به صورت صنعتی نیازمند اخذ مجوز از وزارت صنعت، معدن و تجارت است. همچنین برای تولید پروبیوتیک‌های انسانی، اخذ مجوز سازمان غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و برای تولید پروبیوتیک‌های دامی، اخذ مجوز از سازمان دامپزشکی وزارت جهاد کشاورزی الزامی است.

۵-۳-۴ معیارها و الزامات انتخاب سویه پروبیوتیک

برای برآورده کردن الزامات بالینی، EFSA (مرجع ایمنی غذای اروپا)، WHO و FAO دستورالعمل‌های اجباری را برای محققان پروبیوتیک صادر کردند و بیان کردند که سویه‌ها باید الزامات ایمنی و عملکرد، مانند مسیر انتخاب سویه، ماهیت غیر بیماری‌زا و غیر ایمن را برآورده کنند. مقاومت در برابر آنتی بیوتیک‌ها، ماندگاری طولانی در دستگاه گوارش و توانایی حفظ فعالیت آنها در طول تولید، پردازش و نگهداری، که برای ایمنی بیمار بسیار مهم هستند.

حامل‌های به کار رفته در فرمولاسیون نیز حیاتی هستند زیرا می‌توانند زنده‌مانی سویه را مختل کنند و کیفیت محصول را کاهش دهند. فاکتورهای حیاتی زیر در طول غربالگری اولیه و انتخاب پروبیوتیک‌ها آزمایش می‌شوند:

- پایداری فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌ها، از جمله پایداری پلاسמיד.
- تحمل به صفرا و اسید و همچنین بقا و رشد.
- ویژگی‌های چسبندگی سلول‌های اپیتلیال روده؛
- تولید ترکیبات ضد میکروبی؛
- الگوهای مقاومت آنتی بیوتیکی؛
- مهار پاتوژن‌های شناخته شده روده؛
- ایمنی زایی، موجودات فاسد کننده یا هر دو.

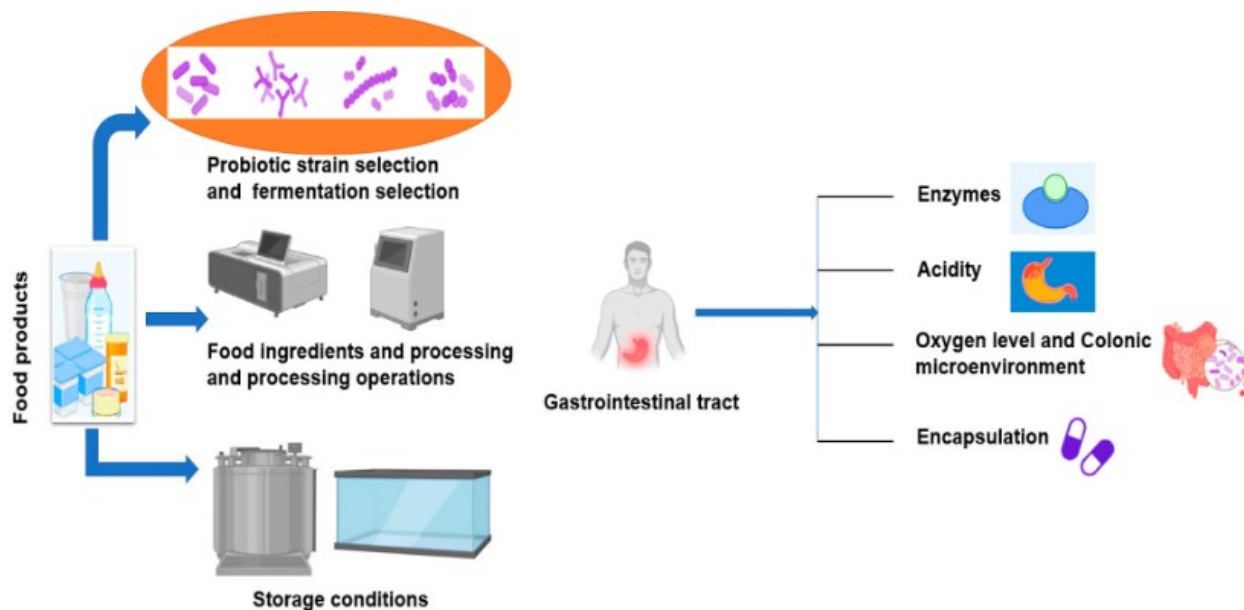
۵-۳-۵ پروبیوتیک‌ها با بهترین ویژگی‌ها

در Health Point قبل از معرفی میکروارگانیسم‌های مفید به عنوان پروبیوتیک‌ها، بیشتر میکروبیوت‌های قابل کشت در محصولات غذایی تخمیر شده برای فعالیت‌های ارتقای سلامت خود تبلیغ می‌شوند (شکل ۱). در میان تمام میکروارگانیسم‌های قابل کشت، باکتری‌های اسید لاکتیک (LAB) در ماست، پنیر و ترشی‌ها به دلیل خواص منحصر به فرد خود (همانطور که توسط EFSA ذکر شده است)، کمبود لیپوپلی ساکارید (LPS) و پروتئازهای

خارج سلولی مضر استفاده می‌شود. در طول تحقیقات برای پروبیوتیک‌های کارآمد، محققان گزارش کردند که لاکتوکوک و استرپتوکوک در ایلئوم و ژژنوم انسان و همچنین در تراکم‌های کمتر در روده بزرگ غالب هستند. این رابطه همزیستی توجه محققان را به مکانیسم‌های مولکولی که این سویه‌ها را برای درمان بیماری‌های مرتبط با روده مناسب می‌سازد، جلب کرد. با ظهور فن‌آوری پیچیده، محققان دریافتند که این سویه‌ها با آزادسازی متابولیت‌های اولیه و ثانویه خارج سلولی بدون به دام انداختن آنها در پری‌پلاسما، در روده را برای مدت محدودی کلونی می‌کنند. این خاصیت بومی محققان را بر آن داشت تا پروبیوتیک‌های درمانی مهندسی شده را توسعه دهند و سویه‌های لاکتوباسیلوس را به‌عنوان سویه‌های مرجع نگه دارند تا مولکول‌ها را مستقیماً به مخاط بدون هیچ گونه اشکال یا اثرات نامطلوبی بر توزیع سیستمیک منتقل کنند.

۵-۳-۶ زنده ماندن پروبیوتیک: چه عواملی بر آن تأثیر می‌گذارد؟

برای ساختن فرمول درمانی، در نظر گرفتن پارامترهای فیزیوشیمیایی مرتبط با محصولات غذایی نیز ضروری است که بر زنده ماندن و عملکرد پروبیوتیک در طول تولید و نگهداری تأثیر می‌گذارد (شکل ۱۴-۵).



شکل ۱۴-۵: عوامل موثر بر زنده ماندن پروبیوتیک‌ها در غذاها و سیستم گوارشی.

پارامترهای ذاتی محصول مانند pH، نمک، غلظت اکسیژن، آب، محتوای قند و سایر عناصر مانند تنظیمات تخمیر و پارامترهای میکروبیولوژیکی از جمله این عوامل هستند. در مقیاس صنعتی، گنجاندن پروبیوتیک‌ها در وعده‌های غذایی مشکلات میکروبیولوژیکی، تکنولوژیکی و اقتصادی متعددی را به همراه دارد. بر اساس مطالعات قبلی،

کپسوله کردن پروبیوتیک‌ها زنده ماندن سلولی در نمونه‌های ماست را افزایش داده است. امولسیون چند لایه ابرار موثری در حفظ قابلیت حیات باکتری‌ها در سطح اثربخشی توصیه شده بود.

محصور کردن باکتری‌های پروبیوتیک یک فناوری نوظهور است که ترکیب و محافظت از سویه‌های کارآمد در غذاهای کاربردی را برای رفع نیازهای درمانی تسهیل می‌کند. با این وجود، برخی از فناوری‌های افزایش زنده مانی پروبیوتیک، مانند ریزپوشانی، هزینه‌های تولید مواد غذایی را افزایش می‌دهند. برای به حداقل رساندن هزینه و پاسخگویی به تقاضاها در بازار جهانی شده برای محصولات کاربردی، لازم است فناوری‌های ارزان قیمت را بررسی کنیم تا هزینه محصول را در محدوده‌های قابل دسترس نگه داریم. شناسایی سویه‌های باکتریایی مناسب، و همچنین مواد و تکنیک ریزپوشانی، مشکلات مهمی هستند که باید بیشتر مورد توجه قرار گیرند. اثربخشی، دوام و مقبولیت زیست‌محیطی در تکنیک‌های ریزپوشانی بکار گرفته شده بسیار مهم است. اجرای ریزپوشانی در مقیاس صنعتی به دلیل مسائل متعددی با مشکل مواجه می‌شود. فن‌آوری‌های مختلف ریزپوشانی هنوز به طور کامل مورد استفاده قرار نگرفته‌اند و قبل از اینکه بتوانند به درستی در ماتریس‌های مواد غذایی واقعی مستقر شوند، نیاز به آزمایش بیشتری دارند.

صنایع میکرو کپسوله‌سازی در نگهداری کالاهای با ارزش بیشتر با مشکلات تکنولوژیکی مواجه هستند. در این شرایط، صنایع غذایی به منابع و مهارت‌های بیشتری برای ارائه موفق نوآورانه‌ترین فناوری‌ها برای توسعه نسل بعدی محصولات غذایی نیاز خواهد داشت.

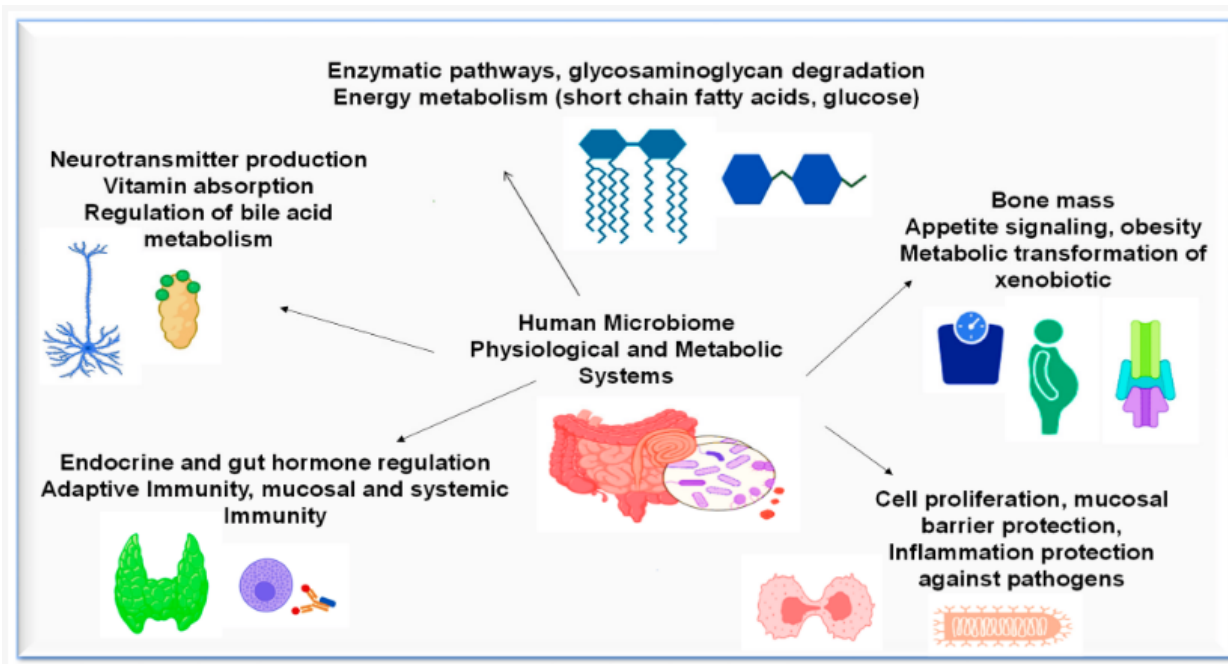
برای افزایش زنده مانی سویه‌های پروبیوتیک در طول پردازش و نگهداری و برای غلبه بر شرایط نامطلوب معده در سیستم گوارش، تحقیقات گسترده‌ای باید انجام شود و فناوری‌های مناسب برای غربالگری سویه‌های میکروبی و ماتریکس‌های کپسوله‌سازی درگیر در حفاظت از پروبیوتیک‌ها در شرایط معده ارائه شود.

۳-۶- راهنمایی پزشکان

در تحقیقات میکروبیوم، نرخ کشف موجودات جدید با پتانسیل درمانی برای میزبان انسان به سرعت در حال رشد است. برخی از سویه‌های میکروبی به منظور بررسی عملکردهای آنها به عنوان تعدیل‌کننده ایمنی سیستمیک، تشخیص و درمان آلرژی غذایی، تنظیم محور گوارشی-کبد، سنتز متابولیت‌های عصبی فعال و در رابطه با به عملکرد ضد میکروبی آنها در سیستم گوارش، پوست و دستگاه ادراری تناسلی، مورد مطالعه قرار می‌گیرند. علاوه بر این، میکروارگانیسم‌ها به طور فزاینده‌ای به عنوان بازیگر اصلی در عملکردهای متابولیک مختلف شناخته می‌شوند.

درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم‌های جدید در نتیجه این اکتشافات ایجاد خواهند شد و پزشکان باید قبل از در نظر گرفتن این سویه‌ها برای کاربردهای درمانی، پارامترهای زیادی را بررسی کنند (شکل ۱۵-۵).

از آنجایی که مشخصات سویه کل ژنوم و تعیین سویه دقیق موجود است، با این حال، طبق تحقیقات میکروبیوم انسانی، بسیاری از فعالیت‌های متابولیک اساسی در بین افراد یک جامعه حفظ می‌شود. علیرغم تنوع بین فردی قابل توجه در سطح گونه، بسیاری از فعالیت‌های متابولیکی ضروری در میان افراد یک جمعیت انجام می‌شود. با افزایش محبوبیت موضوع پزشکی شخصی، طرفداران درمان‌های شخصی سازی شده باید به صراحت پایه و اساس جداسازی گروهی را شناسایی کرده و اثربخشی درمان پیچیده پیشنهادی را در زیرجمعیت مورد نظر تأیید کنند. کشف و اعتبار سنجی میکروارگانیسم‌هایی که تأثیرات قابل توجه و قابل تکرار در جمعیت‌های مختلف دارند، یک استراتژی کلی‌تر خواهد بود. اگر تأثیر بر سلامت انسان در یک مطالعه انسانی کنترل‌شده ثابت شود، درمان‌ها در یک جمعیت طبقه‌بندی شده و تنوع توصیه‌های پروبیوتیک را برآورده می‌کنند.



شکل ۱۵-۵: فرآیندهای فیزیولوژیکی و متابولیک در میکروبیوم انسان.

۵-۳-۷ کشت‌های استارتر لبنی پروبیوتیک برای تولید

با دانش موجود برای رهایی از شر هر گونه بیماری مرتبط با میکروبیوم، مشتریان به دنبال محصولات غذایی و لبنیات حاوی پروبیوتیک هستند. یکی از این محصولات لبنی سنتی ماست است. ماست‌ها با کشت استارتر

Lactobacillus bulgaricus و *Streptococcus thermophilus* ساخته می‌شوند و به عنوان مواد غذایی مغذی در بین مصرف کنندگان محبوبیت زیادی پیدا کرده‌اند. کشت ماست به طور کلی به دلیل تأثیرات مفید آنها بر سلامت انسان به عنوان پروبیوتیک شناخته می‌شود. پوپوویچ و همکاران کشت‌های استارتر ماست عملکردی سویه‌های BGK MJ1-36 و *S. Thermophilus* BGVLJ1-21 را که به ترتیب از شیر ترش و ماست دست‌ساز جدا شده‌اند و دارای ویژگی‌های ارتقا دهنده سلامت هستند، مشخص کردند. سویه‌های BGK MJ1-36 و BGVLJ1-21 دارای ظرفیت هیدرولیز α -1, β - و κ -کازئین هستند، پس از پنج ساعت در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد، کشک تشکیل می‌دهند و فعالیت ضد باکتریایی را علیه لیستریا مونوسیتوژنز نشان می‌دهند. سویه BGK MJ1-36 اگزوپلی ساکاریدهایی تولید می‌کند که برای ویژگی‌های رئولوژیکی ماست بسیار مهم هستند. سویه‌های کلنی‌های BGVLJ1-21 و BGK MJ1-36 از سیستم گوارشی شبیه‌سازی شده ماست عبور کردند. به منظور تولید محصول هدفمند مکمل پروبیوتیک بایستی سلول‌ها کارآمد و قابل دوام باشد که بتواند شرایط نامطلوب را حفظ کند، پایدار باشند و به طور مداوم در درمان‌های مختلف کار کنند. مشتریان محصولی با تعداد بالا و ماندگاری طولانی مدت در طیف وسیعی از رطوبت و دماهای محیطی را پیش‌بینی می‌کنند، بنابراین استفاده از مکمل‌های غذایی کاربردی با کیفیت بالا باید در تحقیقات بالینی مورد توجه قرار گیرد. از سوی دیگر، مشتریان خواهان سویه‌های سریع و کارآمدی هستند که در اسیدی شدن سریع شیر و فرآورده‌های آن برای مزایای درمانی بیشتر نقش دارند. روش‌های فرآیند به طور مختصر در فرآیند تولید توضیح داده می‌شوند و مشکلات حیاتی برای تولید و عیب‌یابی عملکرد یکنواخت محصول برجسته می‌شوند.

۵-۳-۸ تولید و توسعه سویه‌ها

برای ارزیابی و کاهش شرایط تولید در مقیاس کوچک قبل از حرکت به سمت مونتاژ اقتصادی، اندازه‌گیری تا سطح متوسط در پایلوت بسیار مهم است. روش‌های انجماد خشک کردن باید به طور منظم قبل از فرمولاسیون، از نمونه اولیه تا تولید تجاری، ارزیابی شوند. سطوح دوز پروبیوتیک مورد استفاده در محصول نهایی باید بر اساس آنهایی باشد که در آزمایشات انسانی مؤثر هستند. واحدهای تشکیل دهنده کلنی در هر گرم محصول نیز یک عامل بسیار مهم است.

اگرچه هنوز در مورد حداقل غلظت‌های مؤثر دانش کافی وجود ندارد، اما به طور کلی توافق بر این است که محصولات پروبیوتیک باید حداقل غلظت ۱۰۶ cfu/g داشته باشند و در مجموع ۱۰۸ تا ۱۰۹ میکروارگانیسم

پروبیوتیک باید روزانه به منظور اثرگذاری پروبیوتیک به مصرف کننده منتقل شود. سویه‌ها همچنین باید بتوانند تحت شرایط استاندارد تولیدی و تجاری رشد کنند و باید زنده مانی را در طول ذخیره‌سازی حفظ کنند.

حفظ فواصل بهینه خشک کردن انجماد هنگام تولید محصول پروبیوتیک بسیار مهم است. این کار با نظارت بر فشار، دما، ضخامت بستر، محتوای آب، کیفیت و کمیت سلول و به دنبال آن پایداری زنده‌مانی انجام می‌شود.

برای محافظت از زنده‌مانی سلول در طول پردازش، ترکیب یا دوز محافظ سرمایی ممکن است تغییر کند. بسیار مهم است که بفهمیم آیا سیستم خشک کردن انجمادی در واحد تولیدی به مقیاس صنعتی می‌رسد یا خیر. فرکانس چرخه‌های خشک کردن انجمادی، تراکم و نرخ انتقال حرارت باید برای حذف رطوبت تولید شده در طول خشک کردن و نگهداری محصول ارزیابی شود تا محصولی کارآمد به دست آید.

کیفیت رشد یک سویه نیز از سویه‌ای به سویه دیگر کمی متفاوت است. *L. acidophilus* ائوزینوفیلیک است و مقاومت قوی در برابر اسید و صفرا از خود نشان می‌دهد. ممکن است در شرایطی تکثیر و توسعه یابد که دیگر LAB ها را از انجام همین کار باز دارد. علاوه بر این، می‌تواند تخمیر هموتایپ را با استفاده از گلوکز، فروکتوز، لاکتوز و ساکارز و همچنین تخمیر DL-لاکتیک اسید انجام دهد. در طول فرآیند توسعه، توجه قابل توجهی به درک تولید پروبیوتیک‌ها در مقیاس تجاری و ارزیابی عملکرد سویه‌ها در آزمایشگاه در شرایط یکسان می‌شود.

هر مرحله در طول عمل به مرحله قبل بستگی دارد، بنابراین تشخیص حساسیت‌های وابسته به کرنش و حفظ زنده مانی سلول‌ها در طول تولید و پردازش بسیار مهم است. برداشت سلول‌ها از محیط تولید ممکن است به دلیل حجم زیاد محیط عبوری چند ساعت طول بکشد. در آزمایشگاه اولیه پایین دست، سانتریفیوژ در مقیاس نقش مهمی در جداسازی مقادیر کم دارد.

برای نگه داشتن سلول‌ها در حالت زنده در طول پردازش پایین دست، باید از سانتریفیوژ در مقیاس بزرگ که اثرات گرما و برشی ایجاد می‌کند اجتناب شود. علاوه بر این، در طول تولید در مقیاس تجاری، بسیاری از فرآیندهایی که در آن سلول‌ها پمپ می‌شوند، معمولاً در طول تحقیق و توسعه در مقیاس متضاد رخ نمی‌دهند. علاوه بر این، در تولید اقتصادی، سلول‌ها در معرض موقعیت‌های مختلفی مانند pH، دما و سایر شرایط قرار می‌گیرند که همانندسازی در مقیاس آزمایشگاهی چالش برانگیز است. به عنوان مثال، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس اساساً نمی‌تواند در دمای کمتر از ۲۰ درجه سانتی‌گراد رشد کند و دمای ایده‌آل کشت آنها اغلب ۳۵ تا ۳۸ درجه سانتی‌گراد است. *L. acidophilus* در pH 5.5-6.0 به بهترین وجه رشد می‌کند و مقاومت چندانی در برابر حرارت ندارد. علاوه بر این، *B. bifidum*، *B. breve* و *B. longum* سویه‌های رایج بی‌فیدوباکتریوم هستند که برای پیشگیری و درمان اختلالات گوارشی، از جمله عفونت‌های روده و سرطان‌ها استفاده می‌شوند. به عنوان مثال،

محدوده دمای ایده آل رشد برای سویه‌های جدا شده از انسان و حیوان به ترتیب ۳۶-۳۸ درجه سانتی‌گراد و ۴۱-۴۳ درجه سانتی‌گراد است.

علاوه بر این، کشف شده است که *B. animalis* و *B. thermacidophilum* نیز از نظر متابولیسی در pH 3.5-4.0 فعال هستند و pH 6.5-7.0 محدوده ایده‌آل برای رشد است. به استثنای چند مورد، مانند *B. B. boum*، *B. psychraerophilum* و *B. dentium thermophilum* که ممکن است در محیط‌های میکروآئروفیلیک زنده بمانند، اکثر گونه‌های بیفیدوباکتری‌ها بی‌هوازی سخت‌گیرانه هستند.

۵-۳-۹ نیازهای تغذیه‌ای سویه

نیازهای تغذیه‌ای برای رشد و توسعه سویه‌های پروبیوتیک بسیار مهم است. منابع کربن و نیتروژن، به ویژه اسیدهای آمینه، عملکرد متابولیک سویه‌های LAB و *Bifidobacteria* را تسهیل می‌کنند. تغییرات در مواد خام می‌تواند به طور قابل توجهی بر رشد و بهره‌وری تأثیر بگذارد. مواد پیچیده مانند منابع پروتئینی مانند شیر و عصاره مخمر، مواد ساده‌تر مانند نمک‌ها و کربوهیدرات‌های ساده معمولاً به عنوان منابع کربن استفاده می‌شوند. میکروب‌های تغذیه‌ای می‌توانند با محیط سازگار شوند و منبعی که از آن به دست آمده‌اند معمولاً به پیچیدگی این نیازهای خودتروف و مواد مغذی مرتبط است. برای مثال لاکتوباسیلوس پلانتروم حاوی اتوتروف‌های کمتری است زیرا از مواد گیاهی تولید می‌شود. لاکتوباسیلوس جانسونی، جدا شده از دستگاه گوارش فوقانی انسان، خودکفایی بیوسنتزی بیشتری دارد و در محیطی با منابع بیشتر، مانند پپتیدهای کوچک، اسیدهای آمینه و پلی ساکاریدها یافت می‌شود. ایجاد یک محیط تخمیر منحصر به فرد برای نیازهای میکروبی، محصول نهایی با کارایی بالا را تسهیل می‌کند. علاوه بر این، ملاس نیشکر و چغندر در سطح جهانی در دسترس است و عملکرد و کیفیت بالایی را ارائه می‌دهد که می‌تواند در تخمیر با پیتون‌ها و عصاره‌های مخمر برای ایجاد نتایج طولانی مدت استفاده شود.

۵-۳-۱۰ تولید مواد اولیه

از آنجایی که محیط تخمیر در تولید بیفیدوباکتری‌ها و LAB حیاتی است، تغییرات در ترکیبات کمیاب می‌تواند عملکرد و رشد را به طور قابل توجهی تحت تأثیر قرار دهد. اصلاحات تامین کننده در ترکیبات خام می‌تواند ناشی از کاهش هزینه‌ها برای بهبود روش، تغییرات روش تولید یا تغییر منبع مواد باشد. تفاوت‌های ترکیبی در مواد پیچیده مانند شیر، عصاره مخمر و غیره و ترکیبات پیچیده محدود، عمدتاً نمک‌ها و کربوهیدرات‌ها، مشهودتر

است. بر اساس نیازهای تغذیه‌ای و حساسیت‌های سویه‌های تولید شده، مقدار زیادی از تنوع در ترکیبات ضروری پیچیده می‌تواند کشف نشده باقی بماند و در برخی از سویه‌ها نتایج ثابتی دارند. در مقابل، اثربخشی سویه‌های دیگر بیشتر تحت تأثیر منفی یا مثبت است. با مواد پیچیده تر مانند عصاره مخمر، عملکرد سویه بیشتر از توزیع اندازه پتید، اسید آمینه، نوکلئوتید، کربوهیدرات، ویتامین و سطوح نمک تغییر می‌کند. مخمر با چغندر رشد می‌کند و ملاس نیشکر برای عصاره مخمر و پپتون برای کاربردهای غذایی جداسازی شد. در طول تولید، اجزای مورد استفاده برای کشت مخمر برای تشکیل عصاره مخمر و پپتون نمی‌توانند بر عملکرد سویه تأثیر بگذارند. علاوه بر این، ملاس چغندر و نیشکر را می‌توان عرضه کرد که عملکرد مؤثری را در سراسر جهان نشان داده و سطح کیفیتی را نشان می‌دهد که می‌تواند اثرات طولانی مدتی داشته باشد که با عصاره‌های مخمر و پپتون-ها در تخمیر ترکیب شود. پس از تحقیقات مربوط به انسان و نشان دادن اینکه باکتری‌ها به عنوان پروبیوتیک واجد شرایط هستند، گام بعدی بررسی بیشتر برای تعیین اینکه آیا این سویه‌ها را می‌توان در مقیاس بزرگ کشت شود و به طور موثر در اقلام مصرفی ادغام کرد است. برای جلوگیری از مطالعه یک سویه غیرتجاری، این مرحله از تجاری سازی پروبیوتیک باید همزمان با کارآزمایی‌های بالینی انجام شود. کشت در مقیاس آزمایشی و تولید صنعتی در مقایسه با کشت آزمایشگاهی نیازهای سویه بسیار متنوعی دارد. نیازهای متوسط نیز به دلیل هزینه تولید متفاوت است. یک برنامه کنترل کیفیت باید برای اطمینان از راندمان بالای سویه، از ورودی تا محصول نهایی، ایجاد شود. توصیه می‌شود یک سلول تضمین کیفیت برای انجام و تولید رویه‌های تولید قابل اعتماد حفظ شود. همه اینها مستلزم مستندسازی دقیق رویه‌ها و نتایج است. پس از تولید حجم قابل توجهی از پروبیوتیک، سویه‌های پروبیوتیک باید به محصولات غذایی مصرفی اضافه شوند. در طول فرآیند، از حفاظت از ماندگاری تا شرایط نگهداری محصول، این محصولات دارای الزامات مختلفی هستند. در هر صورت مصرف کننده باید در پایان مدت زمان ماندگاری دوز حداقل موثر را دریافت کند. از آنجایی که پروبیوتیک‌ها میکروب‌های زنده هستند، این کار دشواری است. بررسی و تعیین فواید سلامتی برای استفاده هم برای انسان و هم برای حیوانات ضروری است، سپس با انتخاب سویه‌ها، شرایط کشت و فرآورده‌های تولید مناسب، این مزایا را به کاربر منتقل می‌کند.

۵-۴ استراتژی پروبیوتیک‌های مهندسی شده

۵-۴-۱ مقدمه

پروبیوتیک‌ها از کشف اولیه تا ادغام معاصر آن‌ها در اقدامات مراقبت‌های بهداشتی، نقش اساسی در پیشرفت سلامت انسان ایفا کرده‌اند. درک اساسی از پروبیوتیک‌ها را می‌توان به یک دانشمند نسبت داد که به عنوان مولد

لاکتوباسیلوس و برنده جایزه نوبل برای کار پیشگام خود بر روی فاگوسیت‌ها شناخته شده است. در سال ۲۰۰۱، سازمان خواربار و کشاورزی ملل متحد و سازمان بهداشت جهانی پروبیوتیک‌ها را به عنوان «میکروارگانیزم‌های زنده‌ای که وقتی به مقدار کافی تجویز شوند، برای سلامتی میزبان مفید هستند» به طور رسمی تعریف کردند. این تعریف بر پتانسیل دگرگون‌کننده پروبیوتیک‌ها در ارتقای رفاه میزبان با تعدیل تعادل میکروبی، به ویژه در دستگاه گوارش تأکید می‌کند.

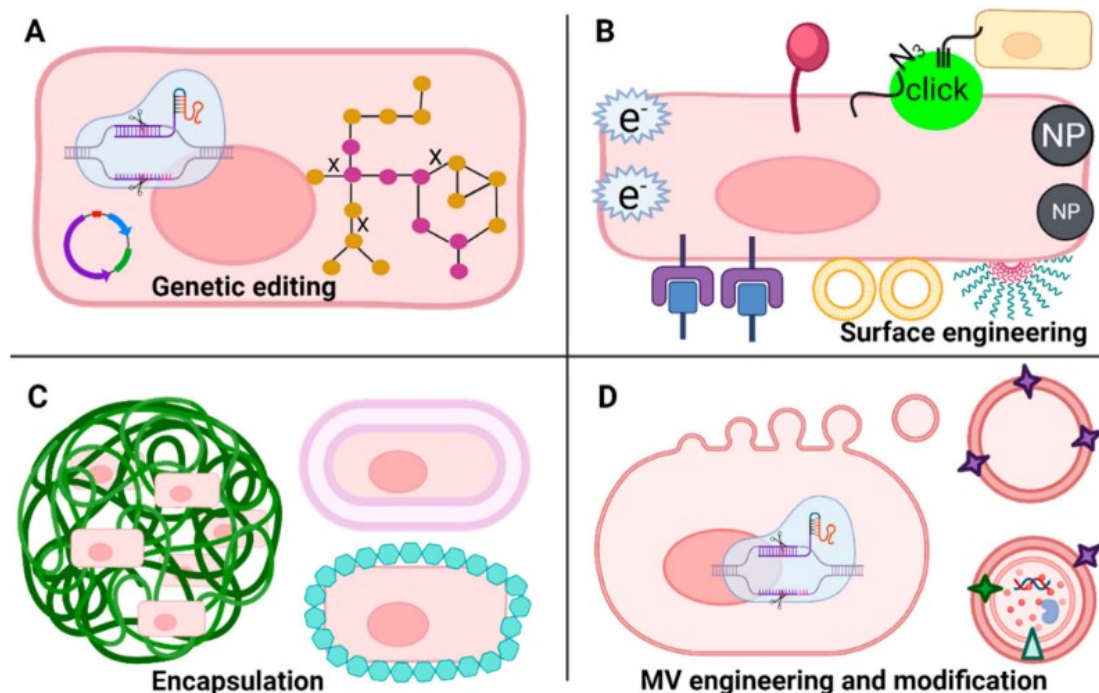
در سال‌های اخیر، استفاده از پروبیوتیک‌ها در درمان بیماری‌ها به یک زمینه پویا و چندبعدی تبدیل شده است. پروبیوتیک‌ها نوید قابل توجهی در رسیدگی به اختلالات مرتبط با دیس‌بیوز، شامل شرایط آلرژیک، گوارشی، متابولیک و همچنین سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی عروقی دارند. مکانیسم‌های زیربنایی این عملکردها متنوع و ناهمگن هستند و هنوز به طور کامل مشخص نشده‌اند. علاوه بر این، تحویل پروبیوتیک‌های کافی به دستگاه گوارش، چالش‌های متعددی را به همراه دارد که ناشی از شرایط سخت دستگاه گوارش است. پیشرفت‌های شیمی، زیست‌شناسی و تحقیقات بر روی وزیکول‌های غشایی در دهه گذشته، کارایی و تحویل هدفمند پروبیوتیک‌های مهندسی‌شده را به طور قابل‌توجهی افزایش داده است، در نتیجه کاربرد آن‌ها را در درمان طیف وسیع‌تری از بیماری‌ها گسترش داده است.

این بررسی به طور جامع مکانیسم‌های ذاتی را بررسی می‌کند که از طریق آن پروبیوتیک‌ها بر سلامت کلی میزبان تأثیر می‌گذارند. متعاقباً، سیستم‌های تحویل مبتنی بر پروبیوتیک را مورد بحث قرار می‌دهیم و مروری بر روش‌های رایج تحویل فعلی ارائه می‌کنیم. این روش‌ها نه تنها شامل اصلاحات مهندسی شیمی، بلکه استراتژی‌های مهندسی ژنتیک نیز می‌شوند که برای افزایش کارایی تحویل پروبیوتیک به سایت‌های آناتومیک حیاتی طراحی شده‌اند. کاربرد نوآورانه وزیکول‌های غشایی مشتق‌شده از پروبیوتیک‌ها نیز مورد بحث قرار گرفته است. در نهایت، این بررسی به تشریح کاربردهای پروبیوتیک‌های کاربردی در درمان بیماری می‌پردازد، نتایج مداخلات پروبیوتیک را در آزمایش‌های بالینی مورد بحث قرار می‌دهد و بینش‌هایی را درباره نقش آینده‌نگر پروبیوتیک‌درمانی در کاربردهای بالینی آینده ارائه می‌دهد.

۵-۴-۲ استراتژی‌های مهندسی در پروبیوتیک‌ها

پروبیوتیک‌ها پتانسیل بالینی امیدوارکننده‌ای برای درمان بیماری‌های مختلف دارند. در حال حاضر، دو چالش اصلی در استفاده از پروبیوتیک‌ها برای درمان بیماری وجود دارد. از یک طرف، پروبیوتیک‌ها قبل از رسیدن به مقصد مورد نظر خود با چالش‌های زیست محیطی متعددی مانند pH معده پایین، تخریب آنزیمی، اثرات ضد

میکروبی نمک‌های صفراوی و رقابت با سایر باکتری‌ها روبرو هستند. برای اطمینان از اثربخشی آنها، غلبه بر این موانع بسیار مهم است و ضرورت تولید پروبیوتیک‌ها برای مقاومت در برابر این موانع و رسیدن به مکان‌های خاص در بدن در مقادیر کافی وجود دارد. از سوی دیگر، به منظور کنترل دقیق، تعامل بین پروبیوتیک‌ها و میزبان آنها، و همچنین پروبیوتیک‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها، پیچیده و چالش برانگیز است. بنابراین، اعطای عملکردهای خاص به پروبیوتیک‌ها به طور فعال به کاربرد دقیق آنها در زمینه‌های درمانی کمک می‌کند. مطالعات پیش‌بالینی اخیر استراتژی‌های مختلفی را گزارش کرده‌اند (شکل ۲)، از جمله مهندسی ژنتیک و متابولیک، اصلاح سطح و کپسوله‌سازی، که برای طراحی پروبیوتیک‌ها، افزایش کارایی و قابلیت‌های تحویل هدفمند آنها به کار گرفته شده‌اند. علاوه بر این، توسعه نانوتکنولوژی، علاقه قابل توجهی را به وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از پروبیوتیک‌ها برانگیخته است (شکل ۱۶-۵).



شکل ۱۶-۵: استراتژی‌های مهندسی پروبیوتیک‌ها. الف) مهندسی ژنتیک و متابولیک؛ (ب) اصلاح سطح؛ (ج) کپسولاسیون؛ (د) وزیکول‌های غشایی مشتق از پروبیوتیک.

۵-۴-۳ مهندسی ژنتیک و متابولیک پروبیوتیک

پیشرفت در زیست‌شناسی مصنوعی، راه‌های گسترده‌ای را برای مهندسی ژنتیک و متابولیک پروبیوتیک‌ها، از جمله بیان ژن برون‌زا، ویرایش ژنوم، و تنظیم متابولیک ارائه می‌دهد. این پیشرفت‌ها پروبیوتیک‌ها را در برابر

چالش‌های گوارشی تقویت می‌کند، تولید مواد مفید را افزایش می‌دهد و ایمنی زایی آنها را کاهش می‌دهد و در نتیجه پتانسیل آنها را در درمان بیماری تقویت می‌کند.

بسیاری از محققان پیشنهاد کرده‌اند که پروبیوتیک‌های مهندسی شده حاوی ژن‌ها یا مسیرهای خاص، عملکردهای قابل برنامه‌ریزی درمان بیماری را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، یان و همکاران یک مسیر ۳-هیدروکسی بوتیرات (HB₃) را در ژنوم ECN وارد کرد که منجر به مسدود شدن مسیرهای شاخه رقابتی شد و به طور قابل توجهی تولید ترکیبات فعال زیستی، HB₃ و SCFAs را افزایش داد و در نتیجه کولیت را در موش بهبود بخشید. Praveschotinunt و همکاران، ECN اصلاح شده ژنتیکی برای تولید یک ماتریس فیبر مجعد متشکل از نانوالیاف کورلی که فاکتورهای سه‌فولایی (TFFs) را نشان می‌دهد، بکار برد که منجر به ارتقای عملکرد سد روده و ترمیم اپیتلیال، افزایش یکپارچگی اپیتلیال روده و کاهش کولیت در مدل موش گردید. ایزابلا و همکاران ECN را برای بیان آنزیم‌های متابولیسم‌کننده Phe مهندسی کرد که به یک درمان باکتریایی زنده برای بیماری متابولیک فنیل کتونوری در موش‌ها و پستانداران دست یافت. فناوری‌های مهندسی ژنتیک و متابولیک توسعه‌یافته، همراه با روش‌های شیمیایی، توسعه تکنیک‌های اصلاح سطح و کپسوله‌سازی پروبیوتیک‌ها را تسهیل کرده‌اند.

۱-۳-۴-۵ اصلاح سطح

تغییر ویژگی‌های سطحی پروبیوتیک‌ها می‌تواند چسبندگی آن‌ها را به نواحی هدف خاصی در بدن افزایش دهد یا تعامل آنها با سایر مواد را بهبود بخشد. تکنیک‌های مهندسی سطح شامل اصلاح بار یا زبری سطح یا افزودن گروه‌های عملکردی برای تسهیل فعل و انفعالات خاص است. اصلاح سطح پروبیوتیک‌ها شامل طیف وسیعی از تکنیک‌ها از جمله رویکردهای شیمیایی، فیزیکی و بیولوژیکی است. به عنوان مثال، سونگ و همکاران یک رویکرد مبتنی بر شیمی کلیک را برای تقویت حضور روده‌ای کلستریدیوم بوتیریکوم آغاز کرد.

با معرفی D-آلانین اصلاح‌شده با آزیدو (N₃-DAA) برای تولید گروه‌های آزیدی بر روی سطوح میکروبیوتای روده و متعاقباً پروبیوتیک‌های اصلاح‌کننده سطح با دی بنزوسیکلوکتین (DBCO)، پروبیوتیک‌های مهندسی شده را قادر ساختند تا در واکنش‌های شیمی کلیک دقیق پس از تجویز خوراکی شرکت کنند. این استراتژی نوآورانه اقامت طولانی‌مدت در روده را تضمین می‌کند و به ویژه بیماری را در مدل کولیت موش کاهش می‌دهد، که بر پتانسیل شیمی کلیک در افزایش کارایی کلونیزاسیون پروبیوتیک تأکید می‌کند.

پان و همکاران از یک رویکرد دوگانه استفاده کردند: آن‌ها E. coli MG1655 را با بیان بیش از حد سیتولیزین A (ClyA) در سلول‌ها و تزئین شیمیایی نانوذرات Bi₂S₃ (BNPs) بر روی سطح سلول، از نظر ژنتیکی افزایش

دادند. این اصلاح منجر به قابلیت های قابل توجه هدف گیری تومور و بهبود حساسیت به رادیوتراپی برای فرسایش کارآمد تومور شد، در حالی که آسیب به بافت های طبیعی اطراف را کاهش داد. اخیراً، وانگ و همکاران و وو و همکاران به طور سیستماتیک فناوری های فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی متنوعی را برای تزئین سطح سلول، مانند ترکیب کووالانسی با گروه های عاملی موجود مانند آمین، تیول، کربوکسیل، دیول و گروه های معرفی شده مصنوعی، برهمکنش های الکترواستاتیک و/یا آگریز، برهمکنش های گیرنده-لیگاند، برهمکنش های آویدین-بیوتین و غیره را بررسی کرده اند.

۲-۳-۴-۵ کپسولاسیون

بر خلاف اصلاح سطح، کپسولاسیون پروبیوتیک سلول های حجیم یا منفرد را در داخل مواد دیواره محافظ پوشش می دهد، آنها را در برابر محیط های خشن محافظت می کند، آزادسازی کنترل شده را امکان پذیر می کند و فراهمی زیستی آنها را افزایش می دهد.

روش های مرسوم کپسول سازی پروبیوتیک شامل اکستروژن، امولسیون و خشک کردن اسپری است که از پلی ساکاریدها، لیپیدها و پروتئین ها به عنوان مواد ماتریکس محافظ استفاده می کنند. پیشرفت ها در فناوری نانو منجر به ایجاد نانوالیاف و نانوذرات برای محصور سازی حجیم، در کنار نوآوری بیوفیلیم ها، بیوممبران ها و تکنیک های نانو پوشش برای نانو کپسوله سازی فردی پروبیوتیک شده است. هدف این پیشرفت ها تضمین زنده ماندن بالا سلول، مقاومت در برابر شرایط و دمای معده و عمر مفید طولانی است. برای مثال، هاریموتو و همکاران از مدارهای ژن مصنوعی القایی برای تولید پلی ساکاریدهای کپسولی سطحی استفاده کرد که امکان کپسوله کردن خود ECN مهندسی شده را فراهم می کند. این امر باعث افزایش کسری از انتقال میکروبی در بین تومورهای موش شد و در نتیجه اثربخشی درمانی در تومورهای دیستال داشت. کائو و همکاران از غشاهای گلبول قرمز برای کپسوله کردن پروبیوتیک-های مهندسی شده استفاده کرد که از طریق یک فرآیند ساده اکستروژن کردن غشای گلبول قرمز با باکتری انجام شد. این روش نوآورانه به طور موثری از باکتری ها در برابر تحریک پاسخ التهابی بالا یا حذف شدن توسط ماکروفاژها محافظت می کند و فعالیت بیولوژیکی آنها را حفظ می کند.

۳-۳-۴-۵ وزیکول های غشایی (MVs)

در سال های اخیر، پتانسیل درمانی وزیکول های غشایی (MVs) مشتق شده از پروبیوتیک ها در کنار پروبیوتیک های مهندسی شده توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است. این MV ها با قطر ۲۰ تا ۴۰۰ نانومتر، انواع ماکرومولکول ها را در خود محصور می کنند و نقش های محوری در فعالیت های میکروبی ایفا می کنند، ارتباطات

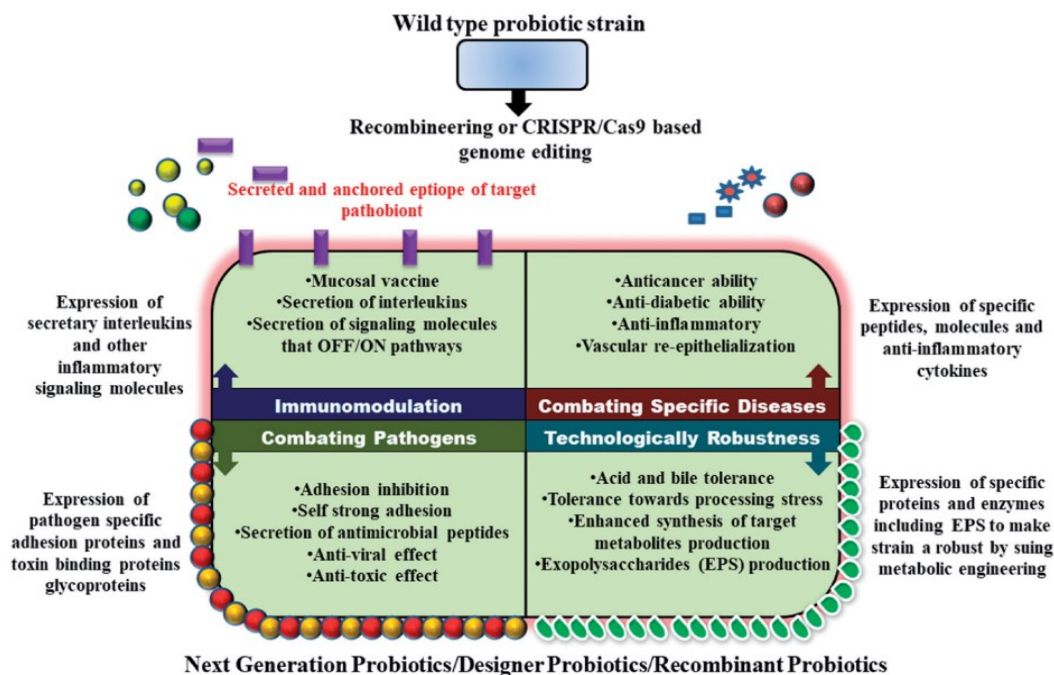
بین میکروبی و میزبان - میکروب، جریان متابولیت و انتقال ژن را تسهیل می‌کنند. تولید مقرون به صرفه آنها و دستکاری آسان مولکولی برای نمایش آنتی ژنی، MVهای باکتریایی را برای توسعه درمانی امیدوار می‌کند. اندازه نانوذرات آنها انتشار بافت وسیع را امکان پذیر می‌کند، ایمنی زایی ذاتی آنها در طراحی واکسن کمک می‌کند، و تحویل هدفمند بالقوه آنها از طریق گیرنده‌های سطحی به کاربردهای درمانی دقیق اشاره دارد. یک نوع نانوپروبیوتیک توسط لی و همکارانش ایجاد شد که دی اکسید منگنز (MnO_2) را با MVs از ECN محصور می‌کند و آن را با داروی ضد التهابی متفورمین (Met) برای درمان IBD ترکیب می‌کند. MnO_2 استرس اکسیداتیو ناشی از IBD را کاهش داد، در حالی که MVهای مشتق شده از ECN میکروبیوم روده را تنظیم کردند و Met محیط التهابی را بیشتر بهبود بخشید. در مدل کولیت، این رویکرد نشانگرهای التهابی را کاهش داد و سلامت روده را بدون برهم زدن تعادل میکروبی سالم بهبود بخشید. وانگ و همکاران پتانسیل درمانی MVs از *Akkermansia muciniphila* در پرداختن به IBD و سرطان کولورکتال را بررسی کرد. آنها دریافتند که این MVها به رشد باکتری‌های مفید و به تعادل مجدد میکروب‌های روده مرتبط با این بیماری‌ها کمک می‌کنند. علاوه بر این، MVs می‌تواند با سلول‌های ایمنی تعامل داشته باشد و باعث افزایش تولید ایمونوگلوبولین A (IgA) و بهبود چسبندگی سلول‌های روده و ترشح مخاط شود که برای حفظ یکپارچگی سد روده بسیار مهم است.

علاوه بر این، از آنجایی که MVها می‌توانند به سیستم عصبی مرکزی نفوذ کنند، پتانسیل ارائه درمان‌های غیرتهاجمی جدید علیه عفونت‌های سد خونی مغزی را دارند. علیرغم مقالات متعددی که مزایای MVs را در درمان بیماری برجسته می‌کنند، مانند ماهیت غیر خودتکثیری آنها که ایمنی را در مقایسه با پروبیوتیک‌ها افزایش می‌دهد، استفاده گسترده‌تر از MVs با چالش‌های خاصی مواجه است.

اولاً، یکی از حیاتی‌ترین مسائل این است که MVها، مانند سایر غشاهای بیولوژیکی، بازده بسیار پایینی دارند که در نتیجه هزینه‌های تولید نسبتاً بالایی برای کاربردهای در مقیاس بزرگ به همراه دارد. لیو و همکاران روشی را با استفاده از بیولوژی مصنوعی برای القای پتیدوگلیکان هیدرولاز باکتریایی برای افزایش تولید MV گزارش کرد، اما کاربرد صنعتی آن نیاز به ارزیابی بیشتری دارد. ثانیاً، مکانیسم تشکیل MV باید با جزئیات مشخص شود و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد. در نهایت، به عنوان یک محصول بیولوژیکی، بررسی رابطه بین شرایط ذخیره‌سازی مناسب برای MVs و عملکرد موثر آنها ضروری است.

۴-۳-۵ پروبیوتیک‌های مهندسی شده برای درمان‌های *In vivo*

استفاده از روش‌های مهندسی مختلف که قبلاً ذکر شد، مسیر هیجان انگیزی را برای ایجاد پروبیوتیک‌هایی که به طور خاص برای درمان‌های زنده طراحی شده‌اند، باز می‌کند. با استفاده از توانایی‌های طبیعی پروبیوتیک‌ها یا معرفی ویژگی‌های جدید، پروبیوتیک‌های مهندسی شده پتانسیل بسیار زیادی برای درمان هدفمند بیماری دارند. دستکاری دقیق آن‌ها امکان سفارشی‌سازی را فراهم می‌کند و آن‌ها را قادر می‌سازد تا با چالش‌های مختلف سلامتی، مبارزه با بیماری‌های متابولیک، ایمنی و عصبی مرتبط باشند. جدای از تایید اثربخشی درمانی پروبیوتیک‌ها در موش، آزمایشات بالینی متعدد مرتبط با پروبیوتیک‌ها به موفقیت اولیه دست یافته‌اند (جدول ۶-۵). در سال‌های اخیر، پیشرفت قابل توجهی در تحقیقات بر روی پروبیوتیک‌های مهندسی شده در درمان IBD، سرطان، اختلالات عصبی و سایر بیماری‌ها صورت گرفته است.



شکل ۱۷-۵: مهندسی پروبیوتیک برای توسعه NGP با اقدام هدفمند خاص

جدول ۵-۶: آزمایشات بالینی جزئی مربوط به پروبیوتیک ها.

Phase	Trade Name	Disease	Primary Sponsor	Main ID
N/A	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LRa05	Type 2 diabetes	The first affiliated hospital of Harbin Medical University	ChiCTR2300073308
2-3	<i>SlimBiotics</i> probiotic	Prediabetes	Shahid Beheshti University of Medical Sciences	IRCT20221120056553N1
1	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> SD11	Dental caries	Thai health promotion foundation	TCTR20170525002
1/2	Vivomixx	Bone loss	Tel Aviv Sourasky Medical Center	NCT03518268
3	Lactic acid bacteria	Gastrointestinal complications	Alliance for Clinical Trials in Oncology	NCT01473290
2	<i>Bifidobacterium longum</i> BL21	Radiation intestinal injury	The second affiliated hospital of Soochow University	ChiCTR2300069881
2	<i>Lactobacillus</i>	Drug-resistant epilepsy	Tanta University	NCT05539287
4	<i>Lactobacillus sakei</i> proBio65	Chronic rhinosinusitis	University of Illinois at Chicago	NCT05427695
2	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Alcohol use disorder	University of Louisville	NCT05178069
3	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Rectal cancer	Vice Chancellor of Research of Iran University of Medical Sciences	IRCT2016061118745N8
1/2	<i>Lactobacillus</i>	Psoriasis	Dr. Soetomo General Hospital	NCT05254249
1/2	BB-12	Autism spectrum disorder	The University of Texas Health Science Center	NCT03514784
1	<i>Lactobacillus plantarum</i> , PS128	Children with autism spectrum disorder	Yan Hao	NCT04942522
1/2	VSL#3	Nonalcoholic fatty liver Disease	Northwell Health	NCT03511365
3	FamiLact	Asthma	Sabzevar University of Medical Sciences	IRCT20180115038378N1
2	Multiprobiotic	Parkinson's disease	The third affiliated hospital of Sun Yat-Sen University	ChiCTR2100049412
4	Mutaflor®	Chronic constipation	Keimyung University Dongsan Medical Center	NCT02726295
2	LABTHERA-001	Vaginosis	AtoGen Co., Ltd., Daejeon, Republic of Korea	CTRI/2022/10/046723
2	Multiprobiotic	Epilepsy	Kashan University of Medical Sciences	IRCT20170615034549N2
3/4	resB® Lung Support	Pneumonia	ResBiotic Nutrition	CTRI/2022/04/041687

IBD ۵-۴-۳-۵

IBD یک اختلال التهابی مزمن گوارشی غیر عفونی است که در درجه اول شامل دو بیماری اصلی، بیماری کرون (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) است. از سال ۱۹۹۰، تعداد جهانی بیماران IBD به طور پیوسته افزایش یافته است. تخمین زده می‌شود که بیش از ۳ میلیون نفر در ایالات متحده و اروپا از IBD رنج می‌برند. در بسیاری از کشورهای آمریکای شمالی، اقیانوسیه و اروپا، شیوع IBD بیش از ۰.۳٪ تخمین زده می‌شود. علاوه بر این، بروز IBD در چندین کشور صنعتی نوظهور در حال افزایش است. در عمل بالینی، روش‌های درمانی سنتی شامل استفاده از اسید ۵-آمینو سالیسیلیک، توفاسیتینیب یا داروهای بیولوژیکی مانند نکروز فاکتور ضد تومور (ضد TNF)، آنتی‌اینترگرین‌ها و ضد اینترلوکین‌ها است. شایان ذکر است که بیماران IBD اغلب اختلالاتی در میکروبیوتای روده خود نشان می‌دهند که با سطح بالایی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در مناطق آسیب دیده همراه است.

بنابراین، توسعه پروبیوتیک‌های مهندسی شده با توانایی پاکسازی ROS یک رویکرد درمانی عملی است. چالش اولیه‌ای که هنگام استفاده از پروبیوتیک‌ها برای درمان IBD باید بر آن غلبه کرد، حساسیت بالای پروبیوتیک‌ها به محیط خشن دستگاه گوارش است. بنابراین، استفاده از روش‌های مناسب برای محافظت از پروبیوتیک‌ها ضروری است که آنها را قادر می‌سازد تا بر چالش‌های حین زایمان غلبه کنند و کلونیزاسیون را در محل‌های آسیب‌دیده ایجاد کنند. لیو و همکاران یک سیستم پروبیوتیک مهندسی شده را گزارش کرد [۵۲]. در این سیستم، پلی (پروپیلن سولفید) (PPS) و اسید هیالورونیک (HA) برای تشکیل نانوذرات HA-PPS (HPNs) خود به خود جمع می‌شوند. سپس سطح پروبیوتیک را با نورایی نفرین (NE) می‌پوشانند تا HPN-NE-EcN برای درمان IBD ایجاد کنند. PPS را می‌توان توسط ROS به سولفون اکسید کرد و در نتیجه محیط ROS بالا در روده را کاهش داد. HA به عنوان یک ماده بسیار زیست سازگار، به دلیل آبگریزی بالای خود، چالش استفاده از PPS را در بدن برطرف می‌کند.

نورایی نفرین به ECN در مقاومت در شرایط سخت گوارشی کمک می‌کند و خاصیت چسبندگی آن را افزایش می‌دهد، ماندگاری ECN در روده را طولانی تر می‌کند و در نهایت تعدیل میکروبیوتای روده را تسهیل می‌کند. کائو و همکاران یک پروبیوتیک مهندسی شده *Bifidobacterium longum* را توسعه داد که همچنین دارای قابلیت پاکسازی ROS و تعدیل میکروبیوتای روده است. شایان ذکر است، کار آنها نه تنها اثرات درمانی برتر را در مدل IBD موش نشان داد، بلکه قابلیت‌های امیدوارکننده کاهش IBD را در حیوانات بزرگ مانند سگ‌های بیگل نیز به نمایش گذاشت. این نویدبخش کاربردهای بالینی بالقوه در آینده است.

۶-۳-۴-۵ سرطان

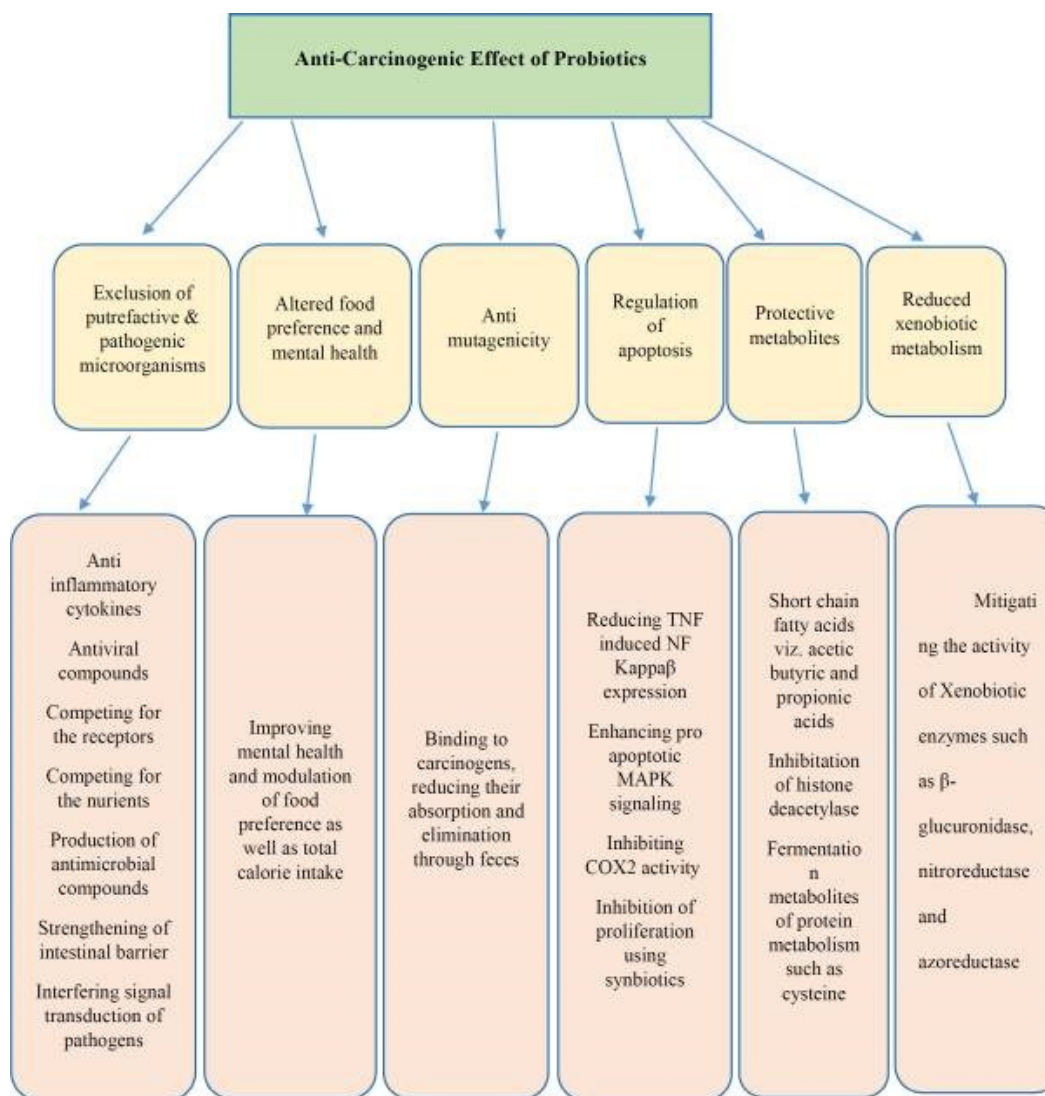
سرطان یک علت برجسته جهانی مرگ و میر است، با داده‌های WHO که نشان می‌دهد در سال ۲۰۲۰ نزدیک به ۱۰ میلیون مرگ در آن رخ داده است. روش‌های بالینی اولیه برای درمان شامل مداخله جراحی و استفاده از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی است. رادیوتراپی یا با فعال کردن مسیرهای سیگنالی که منجر به مرگ سلولی می‌شود یا القای آسیب سلولی عمل می‌کند، در نتیجه مکانیسم‌های دفاعی سلولی را تحریک می‌کند و در نهایت به نابودی سلول‌های سرطانی ختم می‌شود. با این وجود، رادیوتراپی اغلب با چالش‌هایی، از جمله کمبود متخصصان پزشکی بسیار متخصص، هزینه‌های بالا مرتبط با رادیوداروها، و آسیب‌های احتمالی به بافت‌های غیرتوموری ناشی از تشعشع همراه است. شیمی‌درمانی شامل استفاده از عوامل شیمیایی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی است. با این حال، در حال حاضر هیچ داروی شیمی‌درمانی وجود ندارد که به طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهد، و در نتیجه، سمیت دارویی یکی از عوامل محدود کننده برای کاربرد گسترده شیمی‌درمانی است. علاوه بر این، داروهای شیمی‌درمانی عمدتاً از طریق تزریق داخل وریدی تجویز می‌شوند که ممکن است منجر به مقاومت بیمار و کاهش اثربخشی درمان با تزریق‌های مکرر شود. برخی از مطالعات ارسال خوراکی داروهای شیمی‌درمانی را گزارش کرده‌اند. با این حال، تجویز خوراکی مستلزم عبور داروهای شیمی‌درمانی از محیط سخت GIT است که احتمال غیرفعال شدن دارو را افزایش می‌دهد.

همانطور که مجموعه گزارشات مربوط به باکتری‌های مهندسی شده همچنان در حال گسترش است، استفاده از باکتری‌ها برای دارورسانی توجه تحقیقات گسترده‌ای را به خود جلب کرده است. وانگ و همکاران یک ماده هیبریدی پروبیوتیک مهندسی شده به نام EcN@HPB را با ترکیب داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل و نانوداروهای آلبومین سرم انسانی BAY-876 با ECN ایجاد کرد.

با توجه به شرایط هیپوکسیک در بافت‌های تومور در مقایسه با بافت‌های نرمال، ECN به طور فعال بافت‌های تومور را هدف قرار می‌دهد و در نتیجه به طور هدفمند داروهای بارگذاری شده را به مکان‌های مورد نظر تحویل می‌دهد. در محل تومور، ECN با سلول‌های تومور برای جذب گلوکز رقابت می‌کند، در حالی که BAY-876 جذب گلوکز سلول‌های تومور را از طریق مهار کننده گلوکز ۱ کاهش می‌دهد. آنها از طریق اقدامات هم افزایی خود، مسیر سیگنالینگ AMPK را در سلول‌های تومور فعال می‌کنند و باعث افزایش ماکروپینوسیتوز در سلول‌های تومور می‌شوند.

این منجر به افزایش درونی HPB، افزایش غلظت پاکلیتاکسل در سلول‌های تومور و در نتیجه دستیابی به هدف درمان ضد تومور می‌شود. با پیشرفت‌های ایمونولوژی، ایمونوتراپی سرطان به تدریج به عنوان یکی از روش‌های درمانی سرطان در حال ظهور است. هدف اولیه ایمونوتراپی مهار کردن سیستم ایمنی بدن بیمار برای مبارزه با تومورهای بدخیم است. ایمونوتراپی رویکردهای مختلفی، از جمله درمان immune checkpoint blockade therapy، درمان‌های سلول T پذیرفته شده و واکسن‌های سرطان را شامل می‌شود. همانند شیمی درمانی، ایمونوتراپی همچنان با چالش تأثیر غیراختصاصی بر بافت‌های تومور مواجه است که منجر به سمیت سیستمیک می‌شود. بنابراین، استفاده از پروبیوتیک‌های خاص برای هدف‌گیری هیپوکسی تومور می‌تواند به طور موثری مسئله هدف‌گیری در ایمونوتراپی را برطرف کند و کاربرد ایمونوتراپی در درمان سرطان را بیشتر گسترش دهد. ساویج و همکاران از تکنیک‌های زیست‌شناسی مصنوعی برای مهندسی ECN استفاده کرد و آن را قادر می‌سازد تا کموکاین CXCL16 انسانی را بیان کند.

عملکرد اولیه این سیتوکین، ترویج مهاجرت لنفوسیت‌ها، به ویژه سلول‌های T، به محل‌های التهابی است و در نتیجه پاسخ ایمنی را فعال می‌کند. علاوه بر این، محققان سویه‌هایی را طراحی کردند که CCL20 را بیان می‌کنند تا ارائه آنتی ژن‌های مشتق شده از تومور توسط سلول‌های دندریتیک را هدف قرار دهند. عمل هم افزایی این دو پروبیوتیک مهندسی شده به طور موثری پیشرفت تومور را در موش‌های مدل تومور MC38 مهار کرد. گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR) - سلول T نتایج امیدوارکننده‌ای را در درمان بدخیمی‌های خونی نشان داده است، اما اثربخشی آن در تومورهای جامد ناامید کننده بوده است. وینسنت و همکاران سلول‌های ECN مهندسی شده را توسعه دادند که اهداف خاصی را برای القای غنی سازی سلول‌های CAR-T و تخریب سلول‌های تومور بیان می‌کنند. ECN می‌تواند ریزمحیط تومور هیپوکسیک را هدف قرار دهد، و با توجه به طراحی هوشمندانه یک مدار لیز همزمان، زمانی که تعداد سلول‌های ECN به آستانه بحرانی رسید، آنها به طور فعال لیز می‌کنند تا هدف را آزاد کنند. متعاقباً، سلول‌های CAR-T این اهداف آنتی‌ژنی را که توسط این باکتری‌های پروبیوتیک آزاد می‌شوند، شناسایی می‌کنند و به طور موثر این سلول‌های تومور را در محل می‌کشند. برای افزایش غنی‌سازی سلول‌های T، محققان این سیستم را با ECN مهندسی شده ترکیب کردند که قبلاً در تحقیقاتشان گزارش شده بود تا CXCL16 را بیان کند و نتایج نشان داد که به طور موثر رشد تومور را در مدل‌های موش سرطان انسان و موش سرکوب می‌کند. این یک رویکرد جدید برای کاربرد سلول درمانی CAR-T در تومورهای جامد فراهم می‌کند.



شکل ۱۸-۵: اثرات پروبیوتیک روی سرطان

جدول ۷-۵: برخی از مطالعات بالینی در مورد اثرات پروبیوتیک‌ها بر سرطان

Results	Probiotic/ prebiotic	Subject of the study	Groups
Decrease in urine carcinogenicity	<i>L. casei</i>	Carcinogenicity of urine after consumption of fried cow meat	6 healthy people
Excretion of urinary mutagenesis factors is 50-70%	<i>L. acidophilus</i>	Carcinogenicity of urine and stool after consumption of fried cow meat	11 healthy people
The presence of lactobacilli that reduces inflammation of the rectum	<i>L. acidophilus</i> and <i>B. bifidum</i>	Cell proliferation in rectal mucosal biopsy	20 patients with adenoma of the large intestine

جدول ۸-۵: مطالعات انجام شده بر روی حیوانات دیابتی

Results	Probiotic/ prebiotic/Bacteria	Subject of the study	Groups
M. avium infection induced a sustained enhancement in splenic leukocytes, T cells and B cells of NOD mice.	M. avium	Changes in B and T Lymphocytes Associated with Mycobacteria-induced Protection of NOD Mice from Diabetes (4)	Female NOD and NON mice (n=6) were infected at 2 months of age,
study shows that a streptococcal preparation (OK-432) prevents diabetes in BB rats by suppressing insulinitis, which is a morphological expression of anti-islet autoimmune reactions.	streptococcal preparation (OK-432)	Treatment with streptococcal preparation (OK-432) suppresses anti-islet autoimmunity and prevents diabetes in BB rats. (5)	Age-matched BB rats, consisting of 11 males and 14 females
Germ-free NOD female mice have increased diabetes incidence	Restricted Flora Not Germ-Free Condition	The Incidence of Type-1 Diabetes in NOD Mice Is Modulated by Restricted Flora Not Germ-Free Conditions (6)	10 females and 5 male NOD mice
Diabetes prevention after intraperitoneal administration of OM-85.	OM-85 extracts of eight kinds of bacteria	Transforming Growth Factor- and Natural Killer T-Cells Are Involved in the Protective Effect of a Bacterial Extract on Type 1 Diabetes (7)	3 experiments with 6, 5, and 10 NOD mice's
the composition of the gut flora is indeed involved in the development of type 1 diabetes	Fecal flora	Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? (8)	3 experiments based on BB-DP rats spontaneously develop diabetes from 65 days of age on a conventional plant-based (CON) diet.
higher abundance of Lactobacillus, Bacteroides and Bifidobacterium in NOD rats	Lactobacillus, Bacteroides and Bifidobacterium	Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model (9)	2 experiments 3 and 10 rats
Treatment which was administered to diabetic rats reduced the elevated blood glucose levels by up to 2-fold.	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, and Lactobacillus rhamnosus	Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats (10)	10 diabetic rats

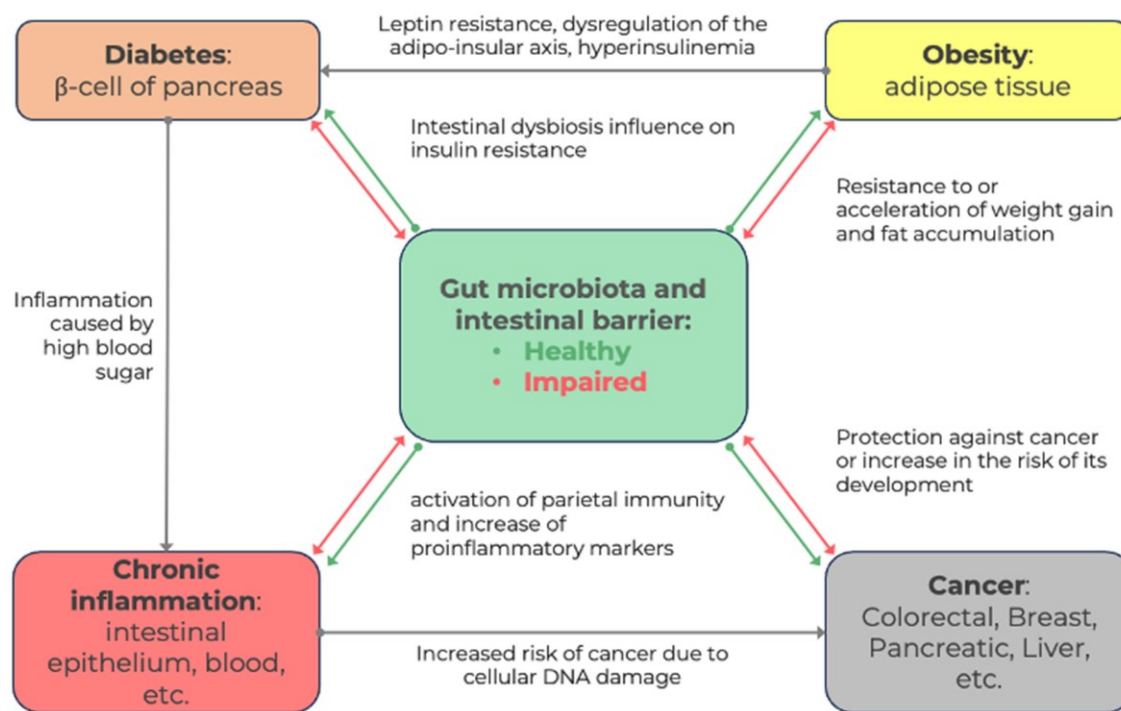
۷-۳-۴-۵ دیگر کاربردها

پروبیوتیک‌های مهندسی شده، علاوه بر دستیابی به نتایج امیدوارکننده در درمان IBD و سرطان، در تحقیقات برای درمان بیماری‌های مختلف دیگر نیز گزارش شده است. پنومونی مرتبط با ونتیلاتور (VAP) یک عفونت ریوی حاد است که معمولاً توسط پاتوژن‌هایی مانند سودوموناس آئروژینوزا یا استافیلوکوکوس اورئوس ایجاد می‌شود. ژانگ و همکاران یک میکروروبات برای درمان VAP با اصلاح *Chlamydomonas reinhardtii* با نانوذرات آنتی بیوتیکی که در داخل غشاهای نوتروفیل محصور شده‌اند را از طریق واکنش‌های شیمی کلک ایجاد کردند. به دلیل تحرک مفید کلامیدوموناس رینهاردتی، می‌تواند تا حدودی از فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها جلوگیری کند. علاوه بر این، با کمک یک غشای نوتروفیل، این میکروروبات می‌تواند شانس پاکسازی را کاهش دهد. در مدل موشی پنومونی ناشی از عفونت سودوموناس آئروژینوزا، نویسندگان مشاهده کردند که این سیستم قابلیت‌های ضد باکتریایی قابل توجهی را نشان می‌دهد که منجر به افزایش نرخ بقای موش می‌شود.

واژینیت کاندیدا، یک عفونت قارچی التهابی دستگاه تناسلی زنان است که معمولاً توسط کاندیدا آلبیکنس ایجاد می‌شود. آمارها نشان می‌دهد که تقریباً ۷۵ درصد از زنان در سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند که به طور قابل توجهی کیفیت زندگی آنها را مختل می‌کند. درمان‌های بالینی فعلی اغلب منجر به آسیب به سلول‌ها و بافت‌های طبیعی واژن می‌شوند و وضعیت را تشدید می‌کنند. یک رویکرد جدید برای درمان عفونت کاندیدا با ترکیب یک نانوزیم که قادر به کاتالیز کردن پراکسید هیدروژن به رادیکال‌های OH با لاکتوباسیلوس است. این لاکتوباسیل‌ها در یک هیدروژل اسید هیالورونیک کپسوله شدند. هیالورونیداز ترشح شده توسط کاندیدا آلبیکنس هیدروژل را تجزیه می‌کند و پروبیوتیک‌های مرکب را آزاد می‌کند. لاکتوباسیل‌ها اسید لاکتیک تولید می‌کنند و محیط واژن را به حالت اسیدی طبیعی باز می‌گردانند. به طور همزمان، این نانوزیم پراکسید هیدروژن تولید شده توسط لاکتوباسیل‌ها را تجزیه می‌کند و رادیکال‌های آزاد مضر برای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا تولید می‌کند. به طور قابل توجهی، محققان اثرات درمانی رضایت بخشی را در مدل بیماری موش مشاهده کردند. علاوه بر این، این سیستم ظرفیت درمانی برتری را در مقایسه با داروهای بالینی نشان داد، بدون اینکه تأثیر قابل توجهی بر میکروبیوتای واژن نداشته باشد.

پروبیوتیک‌ها همچنین با تأثیر بر محور روده-مغز از طریق تولید ترکیبات فعال زیستی و تعدیل میکروبیوتای روده، نقش مهمی در رشد عصبی و عملکردهای مختلف مغز دارند. گوو و همکاران از یک رویکرد خودآرایی فوق مولکولی زیستی ساده، با استفاده از یک کوپلیمر آنیونی مبتنی بر اسید متاکریلیک و اتیل آکریلات، پاسخگو به pH برای

کپسوله کردن لاکتوباسیلوس پلانتاروم، استفاده کردند و قابلیت بقای پروبیوتیک را در شرایط شدید افزایش دادند. تقریباً ۲ ساعت پس از رسیدن به روده، این پروبیوتیک-ها شروع به سنتز مواد فعال بیولوژیکی کردند. محققان تسکین علائم قابل توجهی را در مدل موش بیماری پارکینسون مشاهده کردند. این مطالعه یک رویکرد جدید برای درمان بالینی اختلالات عصبی ارائه می‌دهد. پروبیوتیک‌های مهندسی شده می‌توانند دارای عملکردهای متعددی مانند مقاومت در برابر محیط‌های با pH شدید، تحویل دارو برای مقاصد درمانی، و به‌کارگیری سلول‌های ایمنی برای فعال کردن پاسخ ایمنی میزبان باشند. پروبیوتیک‌های مهندسی شده، به عنوان موجودات زنده‌ای که قادر به سازگاری با محیط خود هستند، در خط مقدم مداخلات پزشکی نوآورانه قرار دارند و عصر جدیدی از درمان‌های شخصی و دقیق را نوید می‌دهند.



شکل ۱۹-۵: اثرات پروبیوتیک روی درمان بیماری‌ها

۸-۳-۴-۵ مکانیسم‌های عمل پروبیوتیک برای درمان بیماری

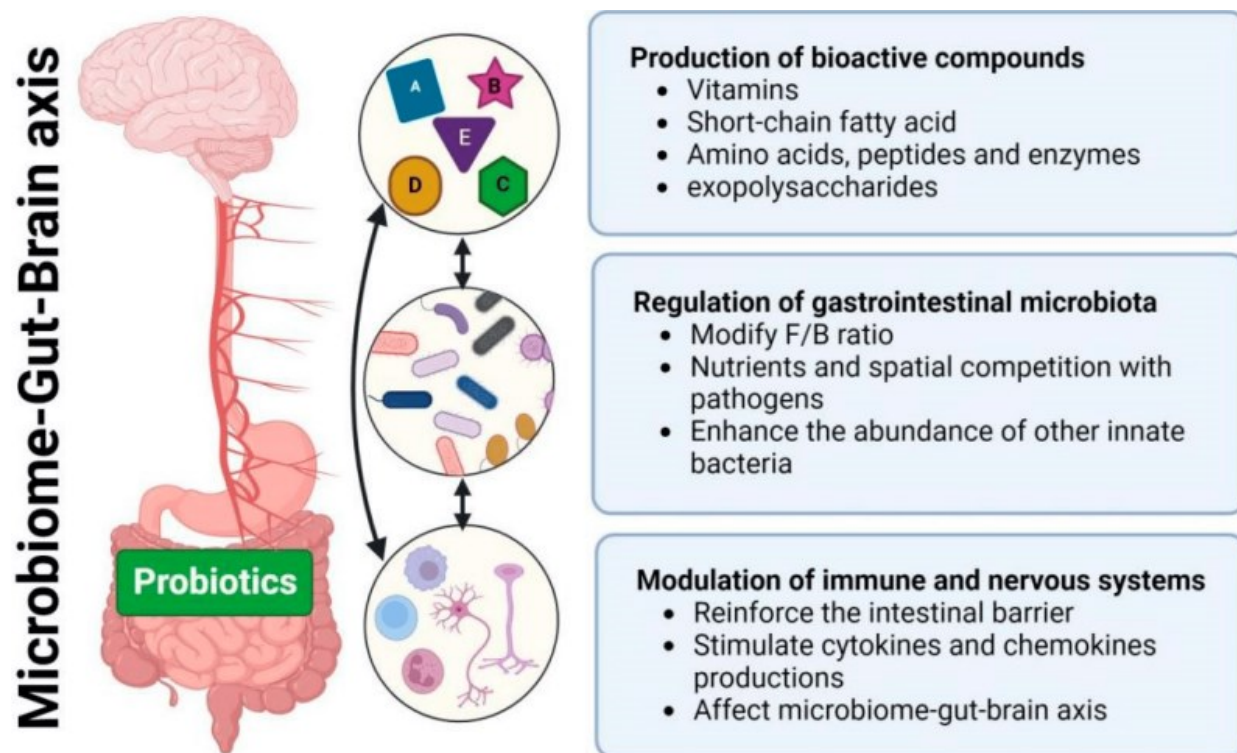
در حال حاضر، آژانس‌های نظارتی غذا و دارو در اکثر کشورها، به استثنای سازمان ایمنی غذای اروپا، تأثیر مثبت پروبیوتیک‌ها بر سلامت انسان را تشخیص می‌دهند. با این حال، آنها معمولاً به عنوان مکمل‌های غذایی توصیه

می‌شوند تا اینکه به عنوان مداخلات دارویی برای درمان بیماری استفاده شوند. در دسترس بودن و ماهیت غیر تجویزی مکمل‌های غذایی به پذیرش گسترده پروبیوتیک‌ها کمک می‌کند. با این حال، درک محدود ما از مکانیسم‌های عمل پروبیوتیک، استفاده موثر آنها را در درمان بیماری محدود می‌کند. ضرورت شناخت درک این مکانیسم‌ها وجود دارد، زیرا پتانسیل افزایش مهندسی پروبیوتیک‌ها برای درمان موثرتر بیماری، بهینه‌سازی تاثیر آنها بر سلامت انسان از طریق برنامه‌های کاربردی آگاهانه و هدفمند را دارد. این ما را تشویق کرد که در ابتدا مکانیسم‌های اولیه عمل پروبیوتیک را بررسی و ترسیم کنیم (شکل ۲۰-۵):

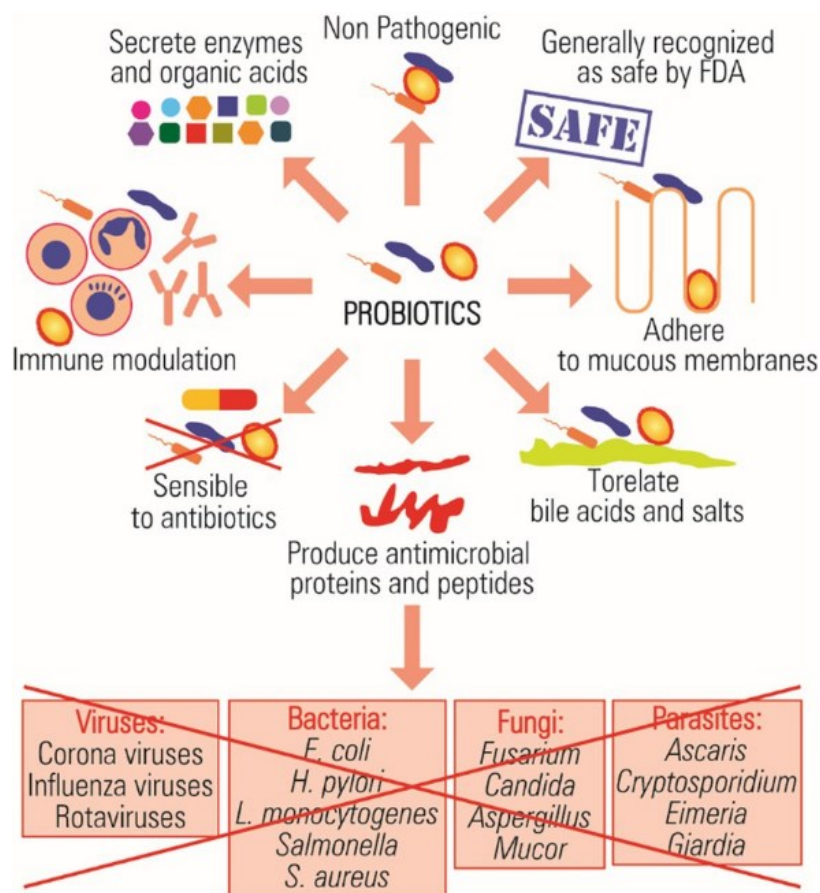
(۱) تولید ترکیبات فعال زیستی؛

(۲) تنظیم میکروبیوم دستگاه گوارش

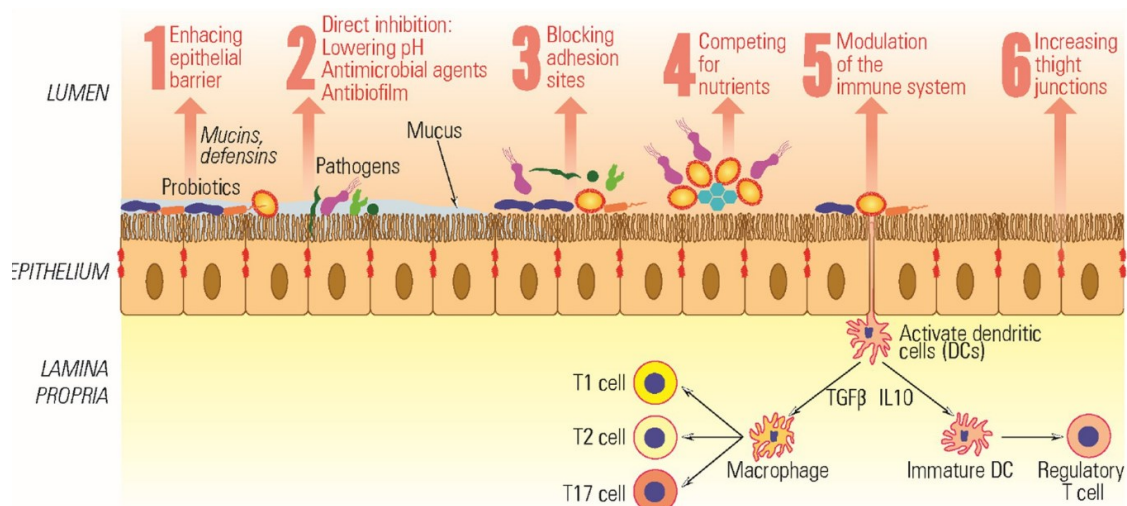
(۳) تعدیل سیستم ایمنی و عصبی.



شکل ۲۰-۵: نمودار شماتیک مکانیسم‌های اولیه عمل پروبیوتیک برای درمان بیماری.



شکل ۲۱-۵: مکانیسم ضد میکروبی پروبیوتیک ها.



شکل ۲۲-۵: مکانیسم اثر پروبیوتیک ها در درمان بیماری ها

۵-۴-۴ تولید ترکیبات زیست فعال

پروبیوتیک‌ها طیف متنوعی از ترکیبات فعال زیستی، از جمله ویتامین‌ها، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs)، اسیدهای آمینه، پپتیدها، آنزیم‌ها و آگزوپلی‌ساکاریدها (EPSs) را تولید می‌کنند و در نتیجه اثرات سلامتی مفیدی بر میزبان نشان می‌دهند [۸]. به عنوان مثال، باکتری‌های پروبیوتیک قادر به تولید ویتامین‌های گروه B (B6, B12، فولات و تیامین) و K (K1 و K2) هستند که به طور موثر کمبود ویتامین را برطرف کرده و از درمان بیماری التهابی روده (IBD) و سرطان زایی [۹] حمایت می‌کنند.

SCFA ها (عمدتاً لاکتات، استات و بوتیرات) محصولات متابولیکی ضروری پروبیوتیک‌ها هستند. ژانگ و همکاران کشف کردند که ایندول-۳-لاکتیک اسید مشتق از لاکتوباسیلوس پلانتاروم، ایمنی ضد توموری سلول‌های CD8⁺ T را از طریق تنظیم اپی ژنتیکی افزایش می‌دهد و در نتیجه تومورزایی کولورکتال را بهبود می‌بخشد [۱۰]. SCFA ها نقش مهمی در عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف از جمله مصرف انرژی، حفظ سد مخاطی و تعدیل سیستم ایمنی دارند. تجویز پروبیوتیک‌های تولید کننده SCFA به عنوان یک درمان کمکی برای شرایطی مانند چاقی، دیابت، آلزایمر، تومورها و سرطان نویدبخش است [۱۱، ۱۲]. پروبیوتیک‌ها همچنین اسیدهای آمینه خاص، پپتیدهای کوچک یا پروتئین‌ها را برای مبارزه با پاتوژن‌ها و برای فعال کردن ایمنی میزبان ترشح می‌کنند. اخیراً ژو و همکاران E. coli Nissle 1917 (ECN) برای بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدانی (کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز) برای درمان IBD دستکاری ژنتیکی شده است. EPS های تولید شده توسط پروبیوتیک‌ها نیز همراه با فعالیت‌های ضد توموری و ضد التهابی در موش‌های ملانوما گزارش شده است [۱۴]. در نهایت، Piewngam و همکاران کشف کرد که فنژی‌سین، یک پپتید ترشح شده توسط باسیلوس سوبتیلیس، به طور رقابتی گیرنده AgrC را در سیستم سنجش حد نصاب استافیلوکوکوس اورئوس مهار و در نتیجه تکثیر استافیلوکوکوس اورئوس را سرکوب می‌کند [۱۵]. این ترکیبات زیست فعال می‌توانند اثرات خود را از طریق تعامل مستقیم با سلول‌های میزبان اعمال کنند. با این حال، اکثر این ترکیبات با تعامل با سایر باکتری‌ها و تعدیل ترکیب میکروبیوتا بر میزبان تأثیر می‌گذارند.

۵-۴-۵ تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش

سیستم گوارش انسان (GIT) که برای سلامتی حیاتی است، بیش از ۱۰۱۴ میکروارگانیسم از بیش از ۱۰۰۰ گونه را در خود جای می‌دهد. تغییرات در ترکیب میکروبی GIT با طیف وسیعی از بیماری‌های انسانی، از جمله سرطان، چاقی، اختلالات التهابی و حتی بیماری‌های روانی و اختلالات عصبی مرتبط است [۱۶، ۱۷]. پروبیوتیک

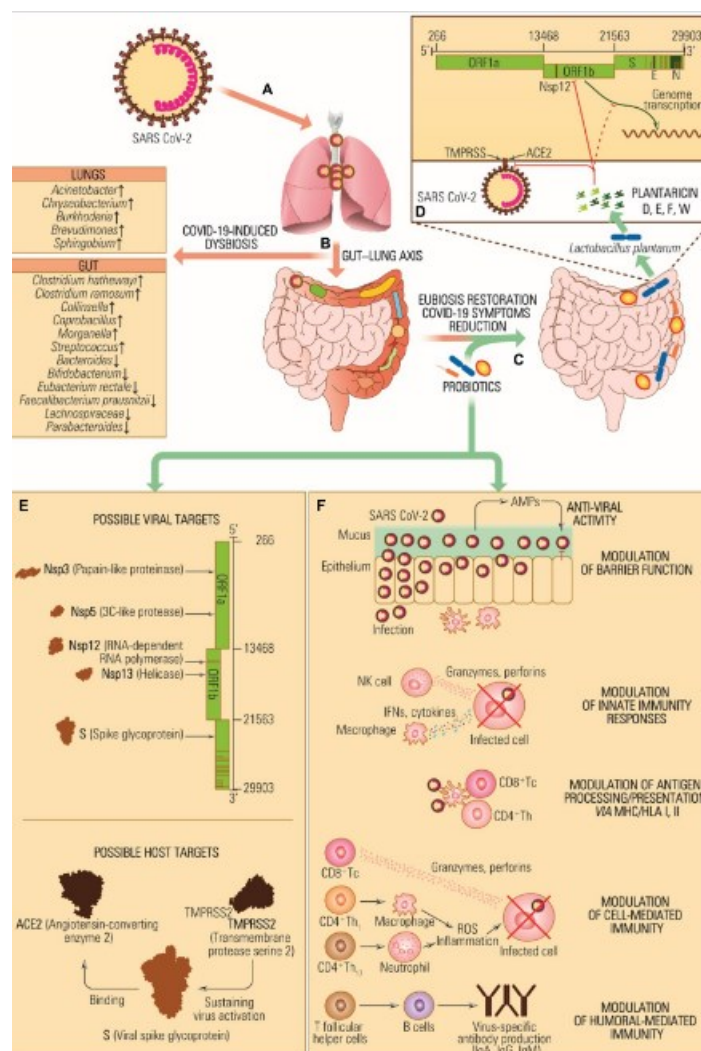
ها از طریق مکانیسم های مختلف به تنظیم میکروبیوتای دستگاه گوارش کمک می کنند. به عنوان مثال، پروبیوتیک های لاکتوباسیلوس، باسیلوس و ساکارومایسس پتانسیلی در کاهش نسبت فیرمیکوت ها/باکترئیدیت ها (F/B) نشان داده اند که نشان دهنده کاربردهای درمانی در چاقی و IBD است [۱۸]. Osbelt و همکاران با تکنیک رقابت مواد مغذی مشاهده کردند که در آن سویه های کلبسیلا اکسی توکا، رشد کلبسیلا پنومونیه مقاوم به چند دارو را با پیشی گرفتن از آن از طریق استفاده از بتا گلوکزید، مهار کردند و در نتیجه خطر عفونت های جریان خون را کاهش دادند [۱۹].

زو و همکاران دریافتند که SDP های لنگردار با سورتاز A در لاکتوباسیلوس گاسری Kx110A1 به طور رقابتی هلیکوباکتر پیلوری را از طریق مانع فضایی حذف می کنند و کلونیزاسیون اولیه هلیکوباکتر پیلوری را در معده موش کاهش می دهند که یک عامل خطر کلیدی برای توسعه سرطان معده است [۲۰]. علاوه بر این، ژو و همکاران دریافتند که تجویز ECN مهندسی شده، فراوانی پروبیوتیک های مفید ذاتی، Lachnospiraceae_NK4A136 و Odoribacter را افزایش می دهد، در نتیجه هموستاز روده را ارتقا و IBD را کاهش می دهد [۱۳]. این مطالعات تأثیر عمیق پروبیوتیک ها را بر ترکیب میکروبیوتای روده برجسته می کند و با توجه به تعامل نزدیک آنها، کاوش عمیق تری در مورد تأثیرات آنها بر تعدیل سیستم ایمنی و عصبی ایجاد می کند [۲۱].

۵-۴-۶ تعدیل سیستم ایمنی و عصبی

پروبیوتیک ها اثرات قابل توجهی در تعدیل سیستم ایمنی و عصبی دارند و راه های امیدوارکننده ای را برای درمان بیماری های مرتبط ارائه می دهند. پروبیوتیک ها توانایی تقویت پاسخ های ایمنی ذاتی و تطبیقی را از طریق تعامل با سلول های اپیتلیال روده (IECs)، سلول های ایمنی یا سایر میکروبیوت ای دستگاه گوارش نشان می دهند. آنها با افزایش موسین و پروتئین های اتصال محکم و حمایت از عملکرد سلول های جام و پانت، سد روده را تقویت می کنند. پروبیوتیک ها همچنین تولید سیتوکین ها و کموکاین های مختلف را از طریق گیرنده های شبه تلفات تحریک می کنند و باعث شروع یک آبشار از رویدادهای سیگنالی می شوند. این سیتوکین ها به نوبه خود تحریک پاسخ های ایمنی تطبیقی را تسهیل می کنند و شبکه ای از ارتباط را بین سلول های ایمنی مختلف ایجاد می کنند. لا فتا و همکاران [۲۲] و Galdeano و همکاران [۲۳] به طور سیستماتیک این موارد را بررسی کردند. در سال های اخیر، مطالعات علمی به طور فزاینده ای حول بررسی تأثیر پروبیوتیک ها بر شرایط مختلف عصبی در انسان متمرکز شده است. این اکتشاف باعث ایجاد دسته جدیدی از پروبیوتیک ها به نام «روان بیوتیک ها» شده است که توانایی تولید یا تحریک تولید SCFA، انتقال دهنده های عصبی، هورمون های انترواندوکرین و

سایتوکین‌های ضدالتهابی را دارند. در نتیجه، آنها مزایای بالقوه ای را برای طیفی از بیماری‌های عصبی مانند اضطراب، افسردگی، بیماری پارکینسون، اختلالات طیف اوتیسم و بیماری آلزایمر نشان می‌دهند [۲۴،۲۵]. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها پتانسیل درمانی برای کاهش شناختی مرتبط با افزایش سن را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، یانگ و همکاران دریافتند که تجویز پروبیوتیک عملکرد شناختی را در پیری از طریق ارتباط با مهار مسیر سیگنالینگ NF-kB با واسطه TLR4- و RIG-I و پاسخ‌های التهابی بهبود می‌بخشد [۲۶]. پروبیوتیک‌ها از طریق تولید ترکیبات کاربردی و تعدیل محور میکروبیوم-روده-مغز تأثیر قابل توجه و گسترده‌ای بر سلامت انسان دارند. با این حال، اثرات آن‌ها به طور گسترده‌ای بر اساس عواملی مانند گونه-های سویه، دوز، و تفاوت‌های فردی متفاوت است. بنابراین، انجام مطالعات مکانیزم مولکولی عمیق، آزمایش‌های حیوانی و آزمایش‌های بالینی برای پالایش کاربردهای آنها و هدف‌گیری مؤثرتر بیماری‌های خاص بسیار مهم است.



شکل ۲۳-۵: اثرات پروبیوتیک ها بر عفونت SARS-CoV-2. (الف) ویروس وارد بدن می شود و سیستم تنفسی از جمله ریه ها را آلوده می کند. (ب) از طریق محور روده-ریه، ویروس SARS-CoV-2 باعث ایجاد دیس بیوز در ریه ها و روده بزرگ می شود. (ج) مکمل های غذایی با پروبیوتیک ها در بازایی بیوبوز و تسکین علائم ناشی از عفونت SARS-CoV-2 موثر است. (د) نمونه ای از اثر مفید تولید شده توسط پروبیوتیک لاکتوباسیلوس پلانتاروم، که پلانتاریسین های آن F، E، D و W از اتصال گلیکوپروتئین اسپیکولار ویروسی S (زیر واحد S1) به گیرنده ACE2 سلولی جلوگیری می کنند و همچنین RNA را متصل و غیرفعال می کنند. RNA پلیمرز وابسته (Nsp12)، از رونویسی ژنوم ویروسی جلوگیری می کند. (E) ترکیبات مختلف ترشح شده توسط پروبیوتیک ها ممکن است برخی پروتئین های ویروسی، از جمله Nsp3، Nsp5، Nsp12، Nsp13، S، یا برخی از پروتئین های بیان شده توسط سلول میزبان، ACE2، که به عنوان گیرنده ای برای اتصال ویروسی عمل می کند، و TMPRSS2، که فعال سازی را از گلیکوپروتئین S ویروسی، با فعال شدن ویروس و اتصال سلولی آن تسهیل می کند، هدف قرار دهند. (F) پروبیوتیک ها در تعدیل عملکرد مانع و فعالیت ضد ویروسی اپیتلیوم، تعدیل پاسخ ایمنی ذاتی، پردازش آنتی ژن و ارائه توسط سلول های ارائه دهنده آنتی ژن از طریق مولکول های MHC یا HLA I و II، و ایمنی با واسطه سلولی و هومورال شرکت می کنند.

۵-۴-۷ نتیجه گیری و چشم انداز

مطمئناً نشان داده شده است که پروبیوتیک ها اثرات مثبتی بر سلامت میزبان دارند. با این حال، پروبیوتیک های تجاری هنوز با چالش های مختلفی روبرو هستند. به عنوان مثال، پروبیوتیک ها، در حالی که سمیت کمتری در مقایسه با سایر میکروارگانیسم ها از خود نشان می-دهند، همچنان دارای ایمنی زایی هستند و می توان پیامدهای نامطلوبی مانند واکنش های التهابی را در طول درمان پیش بینی کرد. علاوه بر این، هنگامی که پروبیوتیک ها به صورت داخل وریدی تجویز می شوند، خطر سپسیس وجود دارد. در حالی که مصرف خوراکی به طور قابل توجهی خطر ابتلا به سپسیس را کاهش می دهد، شرایط pH شدید در GIT و وجود آنزیم های مختلف موانع قابل توجهی برای رسیدن پروبیوتیک ها به مکان های خاص ایجاد می کند.

مهندسی پروبیوتیک ها با استفاده از رویکردهای شیمیایی و بیولوژیکی، یک راه امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت های ذکر شده در بالا و گسترش کاربردهای بالینی آنها ارائه می دهد. چندین پروبیوتیک مهندسی شده تجاری سازی موفق را تجربه کرده اند. به عنوان مثال، FDA یک پروبیوتیک دستکاری شده ژنتیکی، *Bacillus subtilis* ZB183 را که توسط ZBiotics (<https://zbiotics.com>) قابل دسترسی در ۸ ژوئیه ۲۰۱۹) توسعه یافته و تجاری شده است، تحریم کرده است. این پروبیوتیک مهندسی شده، میزبان آنزیم استالدهید دهیدروژناز است، استالدهید را به اسید استیک تبدیل می کند و به طور موثر تجمع استالدهید پس از مصرف الکل را کاهش می دهد و در نتیجه خماری الکل را از بین می برد [۷۵]. با وجود ایمنی شناخته شده سویه والد، نوع اصلاح شده قبل از اینکه به عنوان ایمن برای استفاده عمومی شناخته شود، تحت ارزیابی های ایمنی کامل قرار گرفت [۷۶]. این نشان دهنده پروبیوتیک های مهندسی شده تجاری سازی شده در جهان است که آینده ای امیدوارکننده را برای پروبیوتیک های مهندسی شده در کاربردهای تجاری مختلف نشان می دهد. علاوه بر این، Synlogic یک شرکت بیوتکنولوژی تاسیس شده است که متخصص در توسعه پروبیوتیک های مهندسی شده با کاربردهای درمانی است. از جمله محصولات آنها می توان به سویه های SYN1618 و SYN1934 اشاره کرد که برای مبارزه با فنیل کتونوری (PKU) مهندسی شده اند. این سویه ها از ECN به عنوان ستون فقرات ژنتیکی استفاده می کنند. با این حال، مهم است که اذعان کنیم که، علیرغم پیشرفت ها در این حوزه، این پروژه در حال حاضر در مرحله ۲ آزمایش های بالینی است. [۷۷].

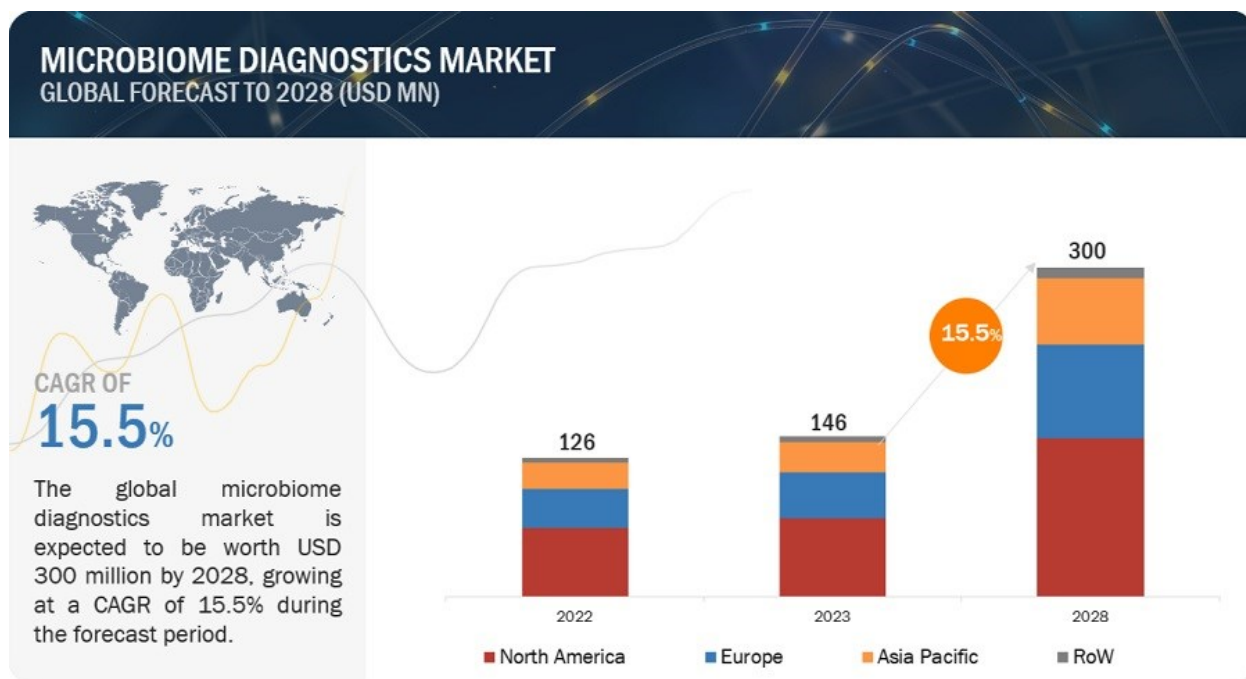
پروبیوتیک های مهندسی شده در حال حاضر با چالش های نظارتی سخت گیرانه ای مواجه هستند که نیازمند تست های ایمنی و کارایی گسترده است که زمان بر و پرهزینه است. اطمینان از اثربخشی ثابت در میان افراد

مختلف، ایمنی طولانی مدت، و نظارت بر عوارض جانبی بالقوه، پیچیدگی را اضافه می کند. پذیرش عمومی و رقابت با پروبیوتیک های طبیعی پذیرش آنها را پیچیده تر می کند. ملاحظات اخلاقی در مورد اصلاح ژنتیکی نیز بسیار مهم است. برای پیشرفت پروبیوتیک های مهندسی شده در کاربردهای بالینی، پیشرفت های علم باید با تنظیمات در چارچوب ای نظارتی برای تسهیل استفاده از آنها هماهنگ باشد. به طور همزمان، تمام تغییرات ایجاد شده در پروبیوتیک ها باید حول آزمایش های بالینی باشد تا از ارزش ترجمه بالینی عملی اطمینان حاصل شود.

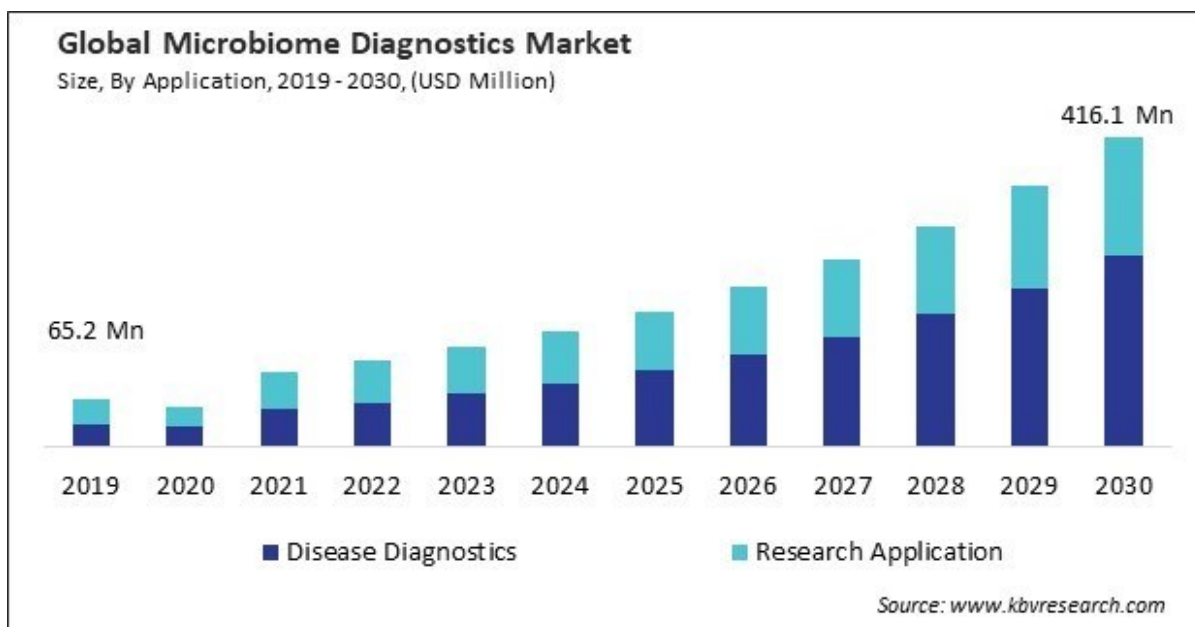
۵-۵ وضعیت بازار، تولید و مصرف پروبیوتیکهای انسانی و دامی

۵-۵-۱ بازار تجاری درمان های مبتنی بر میکروبیوم

بازار تجاری درمان های مبتنی بر میکروبیوم هنوز در مراحل اولیه است و ارزیابی های بسیار متفاوتی از ارزش جهانی آن وجود دارد. تحقیقات بازار استراتژیک تخمین می زند که بازار مبتنی بر نسخه در سال ۲۰۲۱ تنها ۱۱۵ میلیون دلار ارزش داشت، اما پیش بینی می کند که تا سال ۲۰۳۰ به ۱,۳ میلیارد دلار برسد. گزارش دیگری از Research and Markets پیش بینی می کند که بازار میکروبیوم در سراسر جهان از ۳۹۰ میلیون دلار در سال ۲۰۲۲ به ۵۷۰ دلار میلیون تا پایان سال ۲۰۲۳ افزایش یابد. علی رغم این تغییرات، تمام تخمین های اندازه بازار برای درمان های مبتنی بر میکروبیوم در مقایسه با سایر بازارهای عمده درمانی مانند سرطان شناسی بسیار کوچک است. با این حال، چنین تخمین هایی معمولاً پتانسیل درمان های مبتنی بر میکروبیوم را برای جایگزینی درمان های مرسوم در مراقبت های بهداشتی در نظر نمی گیرند. این یک سناریوی محتمل با توجه به گستردگی استفاده بالقوه است، و ما انتظار داریم که محصولات تجویزی مبتنی بر میکروبیوم تا سال ۲۰۳۰ به یک بازار جهانی چند میلیارد دلاری تبدیل شوند.



شکل ۲۴-۵: کشورهای فعال در بازار جهانی میکروبیوم

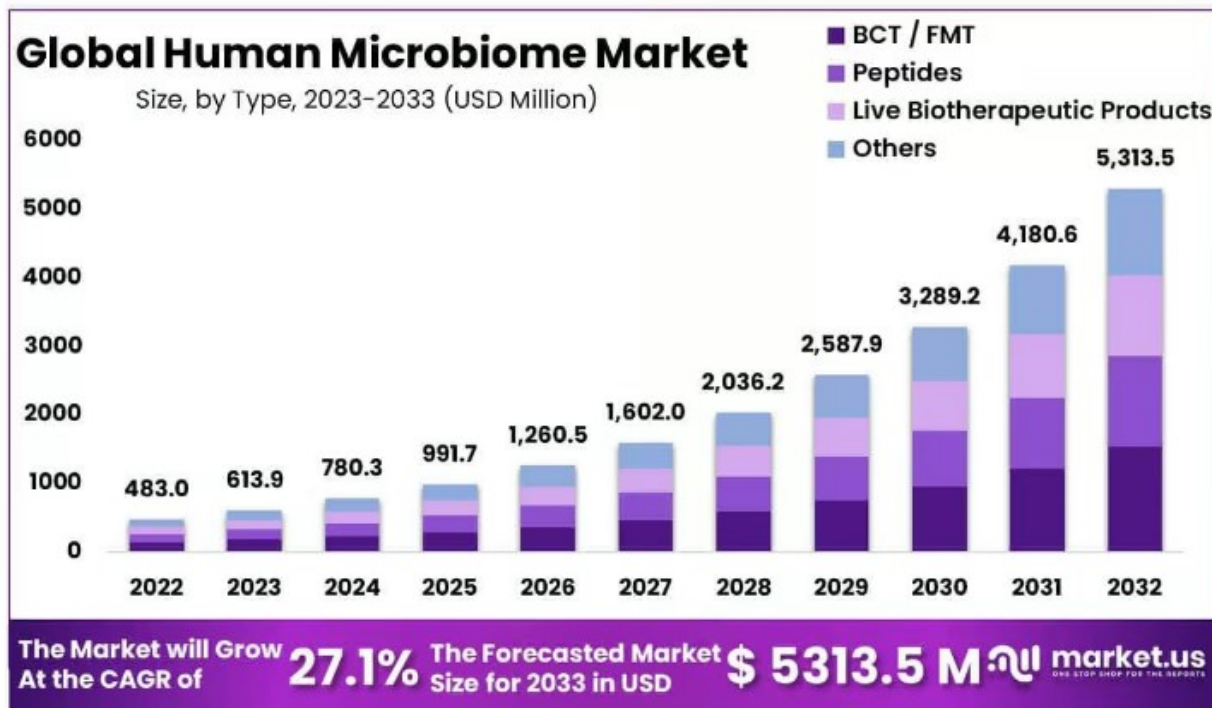


شکل ۲۵-۵: بازار جهانی میکروبیوم از سال ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳

۵-۲ ارزش بازار جهانی میکروبیوم انسان

پیش‌بینی می‌شود که ارزش بازار جهانی میکروبیوم انسان تا سال ۲۰۳۳، از ۴۸۳ میلیون دلار در سال ۲۰۲۳، به حدود ۵۳۱۳٫۵ میلیون دلار برسد و در دوره پیش‌بینی از ۲۰۲۴ تا ۲۰۳۳، با نرخ رشد مرکب سالانه ۲۷٫۱ درصد رشد کند. میکروبیوم انسان شامل تریلیون‌ها میکروارگانیسم مفید است که در بدن هر فرد زندگی می‌کنند - به‌ویژه باکتری‌های موجود در فلور روده - که برای بقا و پشتیبانی به یکدیگر متکی هستند. با گذشت زمان، این میکروب‌ها مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها ممکن است بیماری‌زا شوند. تغییرات در فعالیت ژنتیکی و فرآیندهای متابولیکی آنها در محیط روده‌شان ممکن است باعث واکنش‌های ایمنی غیرطبیعی علیه مواد و بافت‌هایی شود که معمولاً در بدن یافت می‌شوند. در سطح جهان، پروژه‌های میکروبیوم متعددی برای بررسی نقش‌ها و تأثیر آنها بر سلامت انسان آغاز شده است. بازار میکروبیوم انسان به دلیل عواملی مانند افزایش بیماری‌های مرتبط با سبک زندگی، افزایش تأکید بر درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم و پیشرفت در متاژنومیکس و فناوری‌های توالی‌یابی نسل بعدی، رشد نمایی را تجربه کرده است. متأسفانه، رشد بازار همچنان به دلیل استانداردهای نظارتی سختگیرانه و درک محدود، محدود است.

افزایش حمایت مالی و ابتکارات دولتی با هدف حمایت از تحقیقات، محرک‌های کلیدی هستند که انتظار می‌رود گسترش بازار را افزایش دهند. به عنوان مثال، طبق گزارش موسسه ملی بهداشت، دولت فدرال ایالات متحده در سال ۲۰۲۱، ۸۶۴ میلیون دلار به تحقیق و توسعه میکروبیوم اختصاص داده است و پیش‌بینی می‌شود که این سرمایه‌گذاری در سال ۲۰۲۲ به ۹۰۳ میلیون دلار افزایش یابد. این بودجه قابل توجه دولتی، کاتالیزور اصلی رشد بازار در طول دوره پیش‌بینی است. با این وجود، پیشرفت بازار ممکن است به دلیل کمبود تحقیقات عمیق و اقدامات نظارتی سختگیرانه در همین بازه زمانی، با مانع مواجه شود.



شکل ۲۶-۵: اندازه بازار: پیش‌بینی می‌شود ارزش بازار میکروبیوم انسانی تا سال ۲۰۳۳ حدود ۵۳۱۳٫۵ میلیون دلار باشد، در حالی که این رقم در سال ۲۰۲۳، ۴۸۳٫۰ میلیون دلار بود. رشد بازار: این بازار در دوره پیش‌بینی از ۲۰۲۴ تا ۲۰۳۳ با نرخ رشد مرکب تحلیل نوع: پیوند کنسرسیوم باکتریایی (BCT) یا پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) به بخش مهمی تبدیل شده و ۲۹ درصد از سهم بازار را به خود اختصاص داده است. تحلیل محصول: داروها با ۳۹ درصد سهم بازار، بر بازار میکروبیوم انسانی تسلط دارند. تحلیل کاربرد: بازار میکروبیوم انسانی، به ویژه در بخش درمانی خود، که اکنون ۶۸ درصد از کل سهم بازار را تشکیل می‌دهد، گسترش نمایی را تجربه کرده است. تحلیل نوع بیماری: بیماری‌های عفونی ۲۶٪ از بازار میکروبیوم انسانی را در سال ۲۰۲۳ تشکیل می‌دهند. تحلیل منطقه‌ای: آمریکای شمالی در حال حاضر با سهم ۳۸٫۴٪، پیش‌تاز بازار میکروبیوم انسانی است.

رشد بازار میکروبیوم انسانی، با رویکردهای درمانی نوآورانه‌ای که هدفشان بهره‌برداری از تمام پتانسیل آن است، شتاب فوق‌العاده‌ای را تجربه کرده است. یکی از این رویکردهای درمانی، که به عنوان پیوند کنسرسیوم باکتریایی (BCT) یا پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT) شناخته می‌شود، به بخش مهمی تبدیل شده و ۲۹ درصد از سهم بازار را به خود اختصاص داده است. BCT شامل پیوند جوامع باکتریایی مفید از اهداکنندگان سالم به دستگاه گوارش بیماران به عنوان یک درمان مؤثر در برابر بیماری‌های مختلف است؛ به ویژه عفونت کلستری‌دیوم دی‌فیسیل؛ با نرخ موفقیت بالا در طول زمان و افزایش کاربردهای بالقوه در سایر بیماری‌ها با گسترش بیشتر کاربردهای آن توسط تحقیقات.

۵-۳ تحلیل محصول

داروها با سهم ۳۹ درصدی از بازار، بر بازار میکروبیوم انسان تسلط دارند. این نشان دهنده نقش محوری آنها در تعدیل میکروبیوم انسان برای درمان و پیشگیری از بسیاری از بیماری‌های مختلف است، در حالی که پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها، مکمل‌های غذایی پزشکی و مکمل‌ها نیز تأثیرات قابل توجهی بر ترکیب و عملکرد میکروبیوم دارند. پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها به عنوان ابزارهای قدرتمندی برای بازیابی و حفظ تعادل میکروبی سالم در بدن ما ظهور کرده‌اند. پروبیوتیک‌ها باکتری‌های مفید را مستقیماً وارد سیستم می‌کنند در حالی که پری‌بیوتیک‌ها مواد مغذی ضروری را برای رشد آنها فراهم می‌کنند. این امر در کنار هم، محیطی را برای حفظ میکروبیوم فراوان فراهم می‌کند. غذاهای پزشکی که به طور خاص برای رفع نیازهای تغذیه‌ای خاص مرتبط با شرایط خاص طراحی شده‌اند، به طور یکپارچه در این بازار جای می‌گیرند. این غذاهای پزشکی با تعدیل میکروبیوم‌ها و کمک به مدیریت شرایطی که داروهای سنتی نمی‌توانند به طور کامل به آنها بپردازند، راه حل مناسب دیگری برای مدیریت آنها ارائه می‌دهند. مکمل‌ها که شامل طیف گسترده‌ای از ویتامین‌ها، مواد معدنی و ترکیبات زیست فعال مانند پروبیوتیک‌ها هستند، می‌توانند این مداخلات را تکمیل کرده و با بهبود شرایط کلی سلامت که اکوسیستم‌های میکروبی متعادل را تقویت می‌کنند، به طور غیرمستقیم از میکروبیوم پشتیبانی کنند.

۵-۴ تحلیل کاربرد

بازار میکروبیوم انسانی، به‌ویژه در بخش درمان، گسترش نمایی را تجربه کرده است که اکنون ۶۸٪ از کل سهم بازار را تشکیل می‌دهد. این آمار خیره‌کننده، افزایش سرمایه‌گذاری در بهره‌برداری از میکروبیوم‌ها برای کاربردهای درمانی را نشان می‌دهد - که نشان‌دهنده شناخت روزافزون نقش حیاتی آنها در سلامت و بیماری انسان است و راه‌های درمانی نوآورانه‌ای را در شرایط متعددی مانند مشکلات گوارشی، عفونت‌ها و حتی نگرانی‌های سلامت روان ارائه می‌دهد.

در کنار پیشرفت‌های درمانی، تشخیص، جنبه‌ای اساسی از تحقیقات میکروبیوم و توسعه بازار را نشان می‌دهد. توسعه ابزارها و فناوری‌های تشخیصی که ترکیب و عملکرد میکروبیوم‌ها را ارزیابی می‌کنند، برای درک مکانیسم‌های بیماری و همچنین یافتن اهداف درمانی جدید اساسی است. آزمایش‌های تشخیصی اجزای جدایی‌ناپذیر رویکردهای پزشکی شخصی‌سازی شده هستند که امکان درمان‌های سفارشی بر اساس پروفایل‌های میکروبیوم هر فرد را فراهم می‌کنند. درمان و تشخیص اکنون با هماهنگی کار می‌کنند تا درک دقیق‌تری از چگونگی تأثیر میکروبیوم‌ها بر سلامت و بیماری ارائه دهند و دوره‌ای را در علم پزشکی آغاز کنند که در آن

مداخلات مبتنی بر میکروبیوم می‌توانند دقیقاً متناسب با نیازهای فردی بیمار برای حداکثر اثربخشی و در عین حال کاهش عوارض جانبی نامطلوب تنظیم شوند.

۵-۵-۵ تحلیل نوع بیماری

بیماری‌های عفونی ۲۶٪ از بازار میکروبیوم انسان را تشکیل می‌دهند که نقش محوری آن را در تعدیل پاسخ سیستم ایمنی به عوامل عفونی و انقلابی در الگوهای درمانی نشان می‌دهد. با توجه به این دانش که تعادل جوامع میکروبی نقش حیاتی در مقاومت به پاتوژن و تعدیل ایمنی ایفا می‌کند، تلاش‌های تحقیق و توسعه برای استفاده از چنین تعاملاتی علیه بیماری‌های عفونی به سرعت افزایش یافته است.

فراتر از بیماری‌های عفونی، بینش‌های تحقیقاتی میکروبیوم همچنین به درمان اختلالات خودایمنی، اختلالات گوارشی و بیماران سرطانی کمک می‌کند - که هر کدام از بینش‌های تحقیقاتی میکروبیوم بهره‌مند می‌شوند. اختلالات خودایمنی - که در آن سیستم ایمنی بدن در برابر بدن خود دچار نقص می‌شود - از طریق دیس‌بیوز میکروبیوم برای اهداف مداخله درمانی ارزیابی می‌شوند و اختلالات گوارشی که مستقیماً با ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده مرتبط هستند، با درمان‌های نوآورانه‌ای که برای بازیابی تعادل در این اکوسیستم طراحی شده‌اند، هدف قرار می‌گیرند. در همین حال، محققان سرطان بیشتر و بیشتر کشف می‌کنند که چگونه مدولاسیون می‌تواند رویکردهای سنتی را در هنگام استفاده در کنار درمان‌های سرطان مانند شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی تکمیل کند. افزایش شیوع بیماری‌های مزمن افزایش بروز

افزایش جهانی بیماری‌های مزمن مانند دیابت، چاقی و اختلالات دستگاه گوارش تأثیر مستقیمی بر رشد بازار میکروبیوم انسان داشته است. با توجه به تخمین ۴۲۲ میلیون نفر در سراسر جهان که طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی مبتلا به دیابت هستند، تقاضا برای راه‌حل‌های درمانی جدید و نوآورانه بیش از هر زمان دیگری ضروری است. میکروبیوم انسان - متشکل از تریلیون‌ها میکروبی که روی بدن و درون بدن ما زندگی می‌کنند - نقش اساسی در سلامت و بیماری انسان ایفا می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که چگونه عدم تعادل در میکروبیوم‌های ما می‌تواند در شکل‌گیری بیماری‌های مزمن نقش داشته باشد و این امر آن را به هدفی جذاب برای مداخلات درمانی تبدیل می‌کند.

۵-۶ پیشرفت‌ها در تحقیقات میکروبیوم

در طول دهه گذشته، تحقیقات میکروبیوم به لطف پیشرفت در فناوری‌های توالی‌یابی و بیوانفورماتیک، گام‌های بلندی برداشته است. این نوآوری‌ها درک بیشتری از عملکرد و تأثیر میکروبیوم انسان به ارمغان آورده است که به نوبه خود باعث افزایش سرمایه‌گذاری از بخش‌های دولتی و خصوصی به سمت درمان‌ها و تشخیص‌های مبتنی بر میکروبیوم شده است که ممکن است راه‌حل‌های جدیدی برای مدیریت بیماری‌های مزمنی ارائه دهند که با درمان‌های فعلی به طور مناسب قابل درمان نیستند.

۵-۶-۱ عوامل روندساز

پزشکی شخصی‌سازی‌شده و درمان‌های میکروبیومی منجر به تغییر به پزشکی شخصی‌سازی‌شده می‌شوند. بازار میکروبیوم انسان، پیشگام حرکت به سمت پزشکی شخصی‌سازی‌شده بوده است، جایی که درمان‌ها و اقدامات پیشگیرانه به‌طور خاص با ساختار ژنتیکی، عادات سبک زندگی و ترکیب میکروبیوم هر فرد تنظیم می‌شوند. این رویکرد هدفمند به‌ویژه در شرایطی مانند IBD/IBS که ترکیب میکروبیوم در بین بیماران به‌طور قابل‌توجهی متفاوت است، موفقیت‌آمیز بوده است، که به درمان‌ها اجازه می‌دهد با کاهش عوارض جانبی مؤثرتر شوند و در نتیجه نتایج و رضایت بیمار را بهبود بخشند.

۵-۶-۲ توسعه درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم

با افزایش آگاهی از نقش میکروبیوم در سلامت و بیماری، مجموعه‌ای از درمان‌های جدید مبتنی بر میکروبیوم پدیدار شده است؛ از پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها گرفته تا محصولات میکروبیوتای پیچیده‌تر. FMT (پیوند میکروبیوتای مدفوع) در درمان عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسیل نویدبخش بوده است و تحقیقات در مورد اثربخشی بالقوه آن در سایر شرایط نیز در حال انجام است. شرکت‌ها در حال توسعه باکتری‌های مهندسی‌شده‌ای هستند که برای رساندن مستقیم عوامل درمانی به روده برای درمان طراحی شده‌اند و مسیر دیگری از درمان را ارائه می‌دهند. این روند نشان می‌دهد که میکروبیوم‌ها چگونه به عنوان منابع اهداف درمانی و راه‌حل‌های بالقوه به طور فزاینده‌ای در حال شناخته شدن هستند.

۵-۶-۳ محدودیتها

۱-۳-۶-۵ چالش‌های نظارتی و علمی

چشم‌انداز نظارتی پیچیده: یکی از چالش‌های اصلی بازار میکروبیوم انسان، چشم‌انداز نظارتی پیچیده آن است. از آنجایی که محصولات مبتنی بر میکروبیوم اغلب بین داروها، داروهای بیولوژیک و مکمل‌های غذایی مبهم هستند، چالش‌های منحصر به فردی را برای مقامات نظارتی ایجاد می‌کنند تا ایمنی، اثربخشی و کیفیت آنها را تضمین کنند - توسعه چارچوب‌های نظارتی جدید می‌تواند فرآیندهای کند و نامطمئنی باشد، که به طور بالقوه در دسترس بودن آنها را برای بیماران به تأخیر می‌اندازد و به طور بالقوه مانع توسعه و تجاری‌سازی درمان‌هایی می‌شود که از میکروبیوم‌ها استفاده می‌کنند.

۲-۳-۶-۵ چالش‌های علمی و فنی

اگرچه پیشرفت‌ها در تحقیقات میکروبیوم قابل توجه است، اما موانع علمی و فنی متعددی همچنان باقی مانده است. رمزگشایی از روابط پیچیده بین میکروبیوم و میزبان انسانی، به ویژه اینکه چگونه چنین تعاملاتی بر سلامت و پیامدهای بیماری تأثیر می‌گذارند، کار کوچکی نیست. علاوه بر این، انجام آزمایشات بالینی مبتنی بر میکروبیوم با شرکت‌کنندگان انفرادی با توجه به تغییرپذیری آن در طول زمان دشوار است. چنین چالش‌هایی می‌تواند پیشرفت تحقیقات را کند کند و در عین حال پتانسیل گسترش بازار را مهار کند.

فرصت

۳-۳-۶-۵ گسترش کاربردها در مراقبت‌های بهداشتی

کاربردهای گسترده‌تر در مراقبت‌های بهداشتی در حالی که توجه زیادی به اختلالات دستگاه گوارش معطوف شده است، تحقیقات میکروبیوم در حال یافتن کاربردهایی فراتر از این حوزه است. کاربردهای میکروبیوم در تخصص‌های مختلف پزشکی مانند انکولوژی، پوست و سلامت روان در حال افزایش است - و محققان در حال بررسی تأثیر آن بر تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی به درمان‌های سرطان به عنوان وسیله‌ای ممکن برای بهبود اثربخشی درمان هستند. به طور مشابه، میکروبیوم‌های پوست در رابطه با شرایطی مانند آکنه و اگزما که می‌توانند راه‌حل‌های موضعی جدیدی ارائه دهند، مورد تحقیق قرار می‌گیرند.

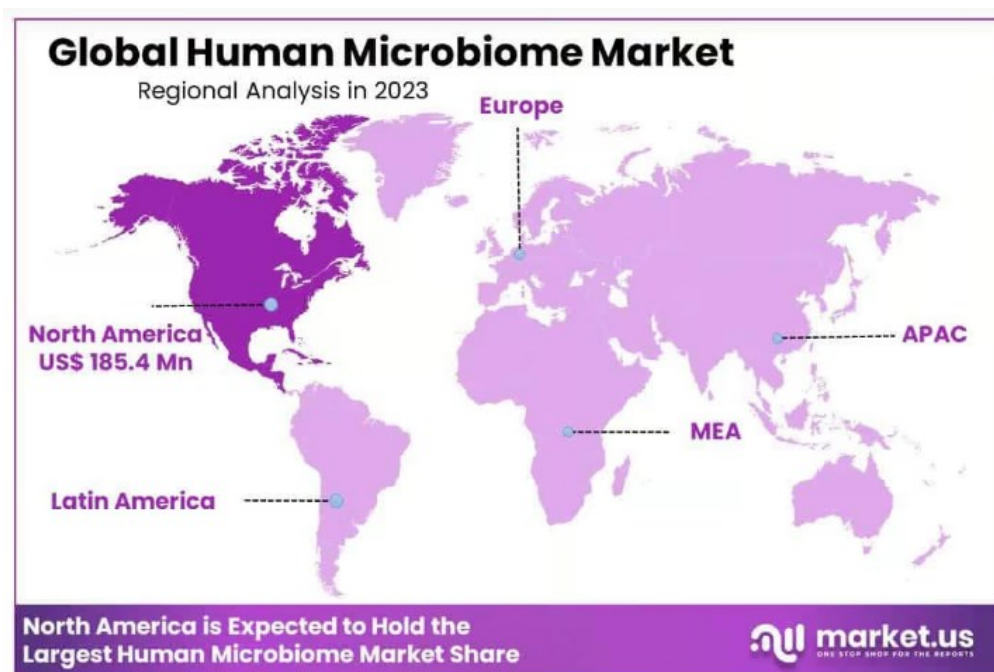
۴-۳-۵ ابزارهای تشخیصی و پیش‌بینی

فراتر از کاربردهای درمانی، میکروبیوم انسان به عنوان منبعی از ابزارهای تشخیصی و پیش‌بینی، نویدبخش آینده است. با تجزیه و تحلیل ترکیب و عملکرد میکروبیوم یک فرد، می‌توان حساسیت به بیماری‌های خاص را پیش‌بینی کرد، پیشرفت بیماری را رصد کرد، پاسخ به برنامه‌های درمانی را ارزیابی کرد و پاسخ به درمان را رصد کرد که به طور بالقوه منجر به مداخلات زودهنگام، برنامه‌های درمانی متناسب و نتایج بهبود یافته می‌شود - که فرصتی را برای بازاری که فراتر از کاربردهای درمانی مستقیم بر مراقبت‌های بهداشتی تأثیر می‌گذارد، نشان می‌دهد.

۵-۶-۴ تحلیل منطقه‌ای

آمریکای شمالی در حال حاضر با سهم ۳۸,۴٪، پیشرو بازار میکروبیوم انسانی است که این امر به دلیل زیرساخت‌های قوی مراقبت‌های بهداشتی، افزایش سرمایه‌گذاری‌های بازیگران اصلی در فناوری‌های پیشرفته، افزایش فرآیندهای توسعه دارو و افزایش فعالیت‌های تحقیقاتی در سراسر منطقه آسیا و اقیانوسیه است. با این حال، انتظار می‌رود آسیا و اقیانوسیه به دلیل ابتکارات دولتی برای افزایش آگاهی، افزایش تعداد گردشگری پزشکی و ابتکارات تحقیقاتی، افزایش موارد بیماری‌های مرتبط با سبک زندگی و خودایمنی و افزایش تقاضا برای خدمات مراقبت‌های بهداشتی با کیفیت بالا، بین سال‌های ۲۰۲۴ تا ۲۰۳۳ رشد قابل توجهی را تجربه کند.

تحلیل مختص هر کشور در این گزارش، بینشی در مورد پویایی بازار و تغییرات نظارتی مؤثر بر روندهای فعلی و آینده بازار ارائه می‌دهد و از ابزارهای تحلیلی مانند تحلیل زنجیره ارزش پایین‌دستی و بالادستی، تحلیل روندهای فنی، تحلیل پنج نیروی پورتر و مطالعات موردی برای پیش‌بینی سناریوهای بازار در کشورهای مختلف استفاده می‌کند. علاوه بر این، این بخش حضور جهانی برند، رقابت برندهای محلی و داخلی، تعرفه‌ها و مسیرهای تجاری را در پیش‌بینی‌های بازار در هر کشور تجزیه و تحلیل می‌کند.



۵-۶-۵ بازیگران بازار

تحلیل رقابتی بازار میکروبیوم انسانی، بینش‌هایی را در مورد هر رقیب ارائه می‌دهد و جنبه‌های مختلفی را پوشش می‌دهد. این جنبه‌ها شامل مروری بر شرکت، عملکرد مالی، دستاوردهای درآمدی، پتانسیل بازار، سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه، ابتکارات برای ورود به بازارهای جدید، حضور جهانی، مکان‌ها و قابلیت‌های سایت‌ها و تأسیسات تولید، حجم تولید، نقاط قوت و ضعف شرکت، جزئیات عرضه محصولات و دامنه و دامنه محصولات ارائه شده و همچنین تسلط آنها در کاربردهای خاص است. اطلاعات ارائه شده منحصراً مربوط به فعالیتهای شرکت‌ها در بازار میکروبیوم انسانی است.

- Seres Therapeutics
- Biomesense
- Microbiotica
- Infant Bacterial Therapeutics AB
- Vedanta Biosciences Inc.
- Second genome therapeutics
- D Pharma Ferring Inc

- Enterome
- BiomX
- MaaT Pharma
- Azitra
- Illumina Inc
- Locus Biosciences Inc
- Finch Therapeutics Group Inc
- Rebiotix Inc
- Servatus Ltd
- Microbiome Research Pvt. شرکت با مسئولیت محدود
- AOBiome
- Axial Therapeutics Inc
- Biomica

۵-۶-۶ پیشرفت‌های اخیر

Seres Therapeutics: در آگوست ۲۰۲۳، Seres تاییدیه FDA را برای SER-109، اولین درمان میکروبیومی مورد تایید FDA، برای درمان عفونت مکرر Clostridioides difficile (C. Diff) در بزرگسالان دریافت کرد. این یک نقطه عطف مهم برای حوزه میکروبیوم انسان است.

- Biomesense در حال توسعه BMS986302، یک کاندیدای درمانی باکتریایی زنده، برای درمان بیماری التهابی روده (IBD) است. این شرکت در حال حاضر در فاز ۲ آزمایشات بالینی است. میکروبیوتیکا: میکروبیوتیکا یک کارآزمایی بالینی فاز a۲ برای MET-1، که بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) را هدف قرار می‌دهد، در اکتبر ۲۰۲۳ به پایان رساند. این شرکت در حال برنامه‌ریزی برای آغاز یک کارآزمایی فاز b۲ در سال ۲۰۲۴ است.
- D Pharma۴ (شرکت Ferring) که در سال ۲۰۲۲ توسط Ferring خریداری شد، در حال توسعه MRx-4DP0004، یک کاندیدای درمانی باکتریایی زنده، برای درمان سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) است. این شرکت در حال حاضر در فاز ۲ کارآزمایی‌های بالینی است.
- BiomX: BiomX یک کارآزمایی بالینی فاز ۱ برای BX002، یک کاندیدای درمانی باکتریوفاژ، برای درمان عفونت‌های استافیلوکوکوس اورئوس، را در آگوست ۲۰۲۳ به پایان رساند.

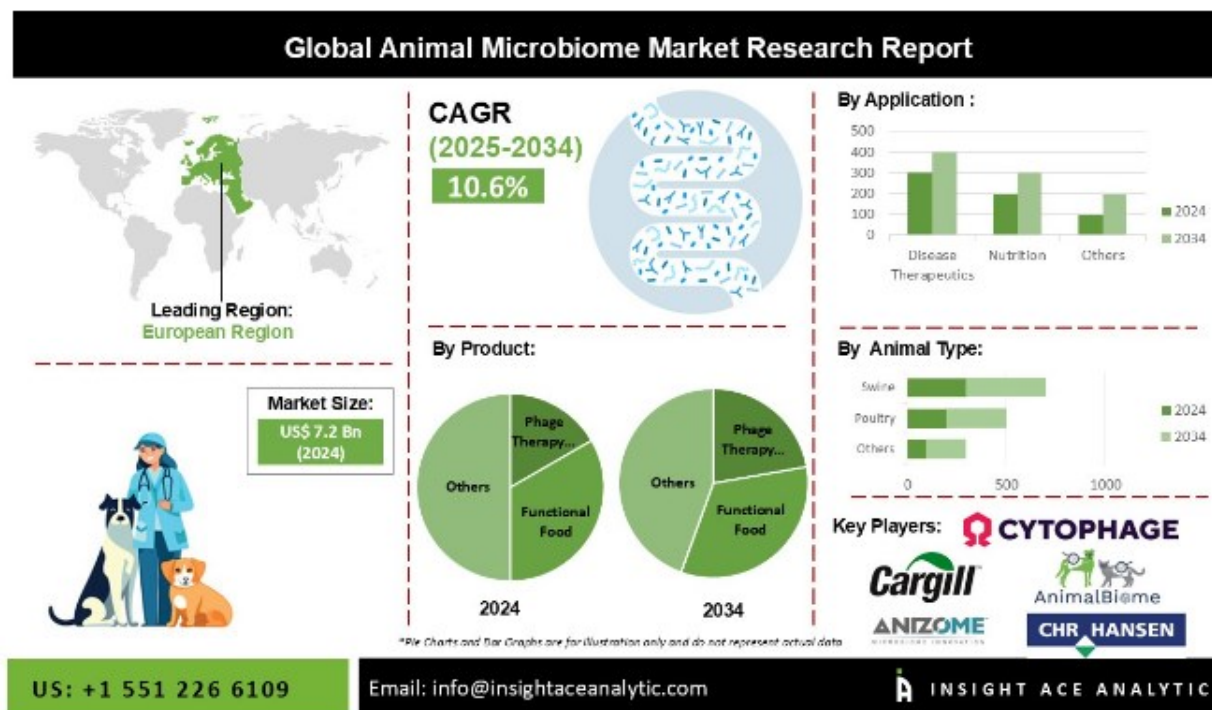
۵-۶-۷ بازار جهانی میکروبیوم حیوانات

اندازه بازار جهانی میکروبیوم حیوانات در سال ۲۰۲۴، ۷,۲ میلیارد دلار ارزش گذاری شده است و پیش بینی می شود که تا سال ۲۰۳۴ با نرخ رشد مرکب سالانه ۱۰,۶ درصد در دوره پیش بینی شده برای سال های ۲۰۳۴-۲۰۲۵ به ۱۹,۲ میلیارد دلار برسد. میکروبیوم های حیوانی به جوامع میکروارگانیسم هایی مانند ویروس ها، باکتری ها و قارچ ها گفته می شود که به صورت همزیستی در اطراف، روی بدن و درون حیوانات زندگی می کنند و به رفاه و سلامت آنها کمک می کنند. میکروبیوم های حیوانات کلید حفظ عملکرد سالم اکوسیستم های متنوع آنها هستند. میکروبیوم های حیوانی طیف وسیعی از کاربردها را در طیور، نشخوارکنندگان، خوک ها، آبی پروری و حیوانات خانگی دارند. بر اساس منطقه، در سال ۲۰۲۱، آسیا و اقیانوسیه با سهم ۳۵,۴٪ از بازار جهانی میکروبیوم حیوانی بر بازار تسلط دارد. چین و هند بازارهای کلیدی هستند که اکثریت بازار میکروبیوم حیوانی را در منطقه در اختیار دارند. پیش بینی می شود جمعیت جهانی طیور و دام در چند سال آینده به میزان قابل توجهی افزایش یابد. طبق گزارش خدمات کشاورزی خارجی USDA در سال ۲۰۱۹، پیش بینی می شود موجودی گاو جهان حدود ۱,۰۰۱,۸۴۱,۰۰۰ باشد. این بازار در درجه اول توسط افزایش جمعیت دام هدایت می شود و روند حیوانات اهلی به ویژه در کشورهای در حال توسعه مانند چین، هند و برزیل برجسته است. هند با تقریباً ۳۰,۴٪ از موجودی گاو جهان، بزرگترین جمعیت گاو را دارد. چین خود را به عنوان رهبر جهانی در تولید گوشت خوک معرفی کرده است و تولید مواد غذایی مشتق شده از حیوانات آن از کمتر از ۷۰ میلیون تن در سال ۲۰۱۰ به بیش از ۷۶ میلیون تن در سال ۲۰۱۶ افزایش یافته است. افزایش سریع تحقیق و توسعه در صنعت میکروبیوم حیوانات همراه با افزایش آگاهی در مورد محصولات مشتق شده از حیوانات بدون آنتی بیوتیک برای سلامت و رفاه حیوانات که در سال های اخیر مشاهده شده است، فرصت های بازار قابل توجهی را در سال های آینده ایجاد کرده است. بازار جهانی میکروبیوم حیوانات، بر اساس محصول، ۲۰۱۹-۲۰۳۰ (ارزش میلیون دلار آمریکا)

- Therapeutic/Pharma Products
- Animal Microbiome Product
- Functional Food
- o Glycan/Polysaccharide
- o FOS & MOS
- o Probiotics
- o Prebiotics
- Medical Food
- Dietary Supplement

۱-۷-۶-۵ تقسیم بندی بازار

بازار جهانی میکروبیوم حیوانات بر اساس محصول، کاربرد و منطقه تقسیم می‌شود. بر اساس محصولات، بازار به محصولات درمانی/دارویی، محصول فاژ درمانی، غذای کاربردی، غذای پزشکی و مکمل غذایی تقسیم می‌شود. بر اساس نوع کاربرد، بازار به طیور، نشخوارکنندگان، خوک، آبی پروری و حیوانات خانگی تقسیم می‌شود. بر اساس منطقه، بازار در سراسر آمریکای شمالی، آسیا و اقیانوسیه، اروپا و LAMEA مورد مطالعه قرار گرفته است. در میان این کشورها، اروپا بیشترین سهم بازار را در اختیار داشت و پس از آن آمریکا و آسیا و اقیانوسیه قرار داشتند. از سوی دیگر، انتظار می‌رود آمریکای شمالی در طول تحلیل دوره پیش‌بینی بر بازار تسلط داشته باشد.



شکل ۲۷-۵: گزارش بازار میکروبیوم در حیوانات

۲-۷-۶-۵ برخی از بازیگران کلیدی در بازار میکروبیوم حیوانات:

- Animal Biome, Inc
- ANIZOME LLC
- Cargill
- Hansen Holding A/S
- Cytophage Technologies Inc



- DuPont Industrial Biosciences
- Elanco Animal Health
- EnBiotix, Inc
- Gnubiotics Sciences SA
- Hill's Pet Nutrition, Inc
- Intralytix
- Koninklijke DSM N.V. (Royal DSM)
- Lallemand Inc
- Land O'Lakes, Inc
- Leiber GmbH
- MicroSintesis
- NomNomNow Inc
- Novozymes A/S
- Orion Pharma Animal Health
- Phage Technologies SA
- Phagelux, Inc
- Phibro Animal Health Corporation
- ProDigest
- Tonicity International Limited
- VetoPhage

جدول ۹-۵: جزئیات بازار میکروبیوم حیوانات

Report Attribute	Specifications
Market Size Value In 2024	USD 7.2 Billion
Revenue Forecast In 2034	USD 19.2 Billion
Growth Rate CAGR	CAGR of 10.6% from 2025 to 2034
Quantitative Units	Representation of revenue in US\$ Mn and CAGR from 2025 to 2034
Historic Year	2021 to 2024
Forecast Year	2025-2034
Report Coverage	The forecast of revenue, the position of the company, the competitive market structure, growth prospects, and trends
Segments Covered	By Product, By Application, By Animal Type
Regional Scope	North America; Europe; Asia Pacific; Latin America; Middle East & Africa
Country Scope	U.S.; Canada; U.K.; Germany; China; India; Japan; Brazil; Mexico ;The UK; France; Italy; Spain; China; Japan; India; South Korea; South East Asia; South Korea; South East Asia
Competitive Landscape	Animal Biome, Inc., ANIZOME LLC, Cargill, Chr. Hansen Holding A/S, Cytophage Technologies Inc., DuPont Industrial Biosciences, Elanco Animal Health, EnBiotix, Inc., Gnubiotics Sciences SA, Hill's Pet Nutrition, Inc., Intralytix, Koninklijke DSM N.V. (Royal DSM), Lallemand Inc., Land O'Lakes, Inc., Leiber GmbH, MicroSintesis, NomNomNow Inc., Novozymes A/S, Orion Pharma Animal Health, Phage Technologies SA, Phagelux, Inc., Phibro Animal Health Corporation, ProDigest, Tonicity International Limited, and VetoPhage.

۵-۶-۸ ارزش بازار جهانی پروبیوتیک‌ها

پیش‌بینی می‌شود که ارزش بازار جهانی پروبیوتیک‌ها تا سال ۲۰۳۲ حدود ۱۳۱ میلیارد دلار باشد، در حالی که این رقم در سال ۲۰۲۲، ۶۲،۴ میلیارد دلار بوده است و در دوره پیش‌بینی‌شده از ۲۰۲۲ تا ۲۰۳۲، با نرخ رشد مرکب سالانه ۷،۹ درصد رشد خواهد کرد.

گسترش دانش در سطح جهانی و بومی سازی آن از یک سو و پیشرفت های فن آورانه در تولید پروبیوتیک ها از سوی دیگر این محصولات را به عنوان پیشرو در بازار افزودنی های خوراکی مطرح نموده و سبب رشد شگفت

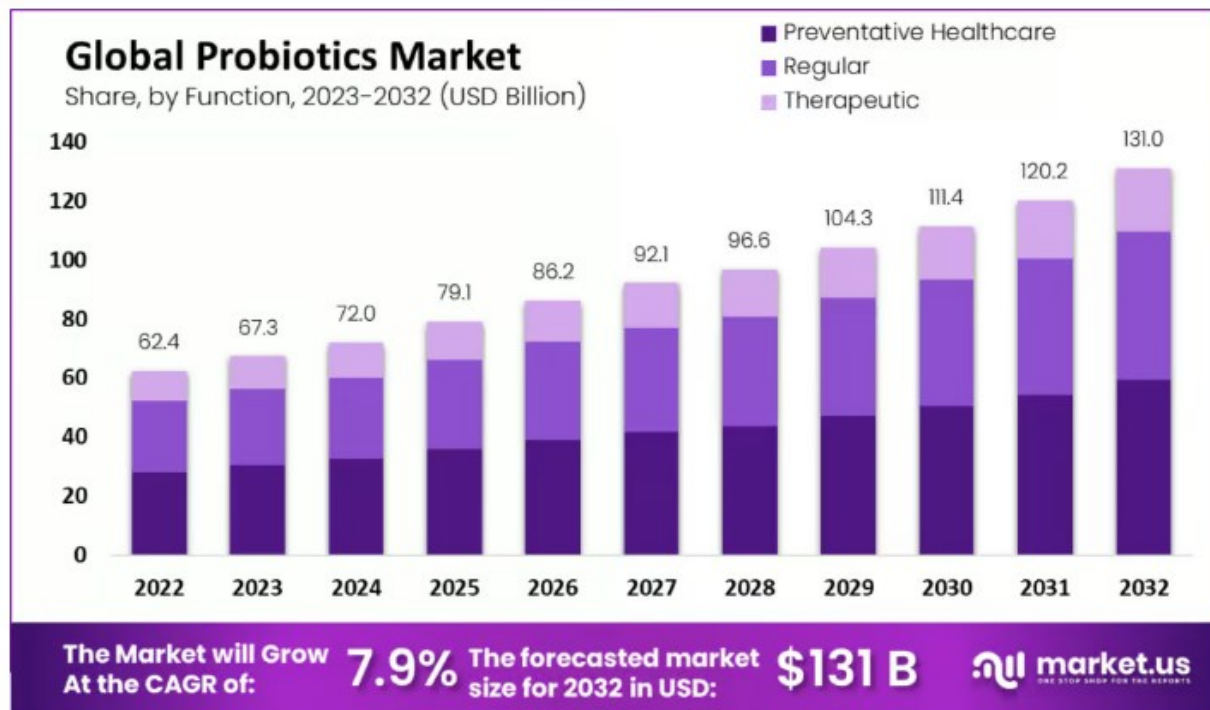
انگیز صنعت پروبیوتیک در دنیا شده است. بر اساس تحقیقات جدید، بازار جهانی این محصولات حدود ۴۵ میلیارد دلار ارزش گذاری شده که حدود ۴۲ درصد آن متعلق به اروپا و ۳۰ درصد آن مربوط به آسیا است. اروپا بزرگترین بازار مصرف پروبیوتیک را تشکیل می دهد که حجم مبادلات آن در سال ۲۰۱۴، معادل ۱۳/۵ میلیارد دلار برآورد شده است. آسیا دومین بازار بزرگ دنیا است که حجم مبادلات آن در این سال ۹ میلیارد دلار تخمین زده شده است.

در سال ۲۰۱۰، بازار محصولات پروبیوتیک با مصرف انسانی در آمریکا، ۴۵۰ میلیون دلار برآورد شده است. همچنین در ژاپن بخش عمده ای از بازار غذاهای فراسودمند (به ارزش ۳/۲۳ میلیارد دلار) در اختیار محصولات پروبیوتیکی است. هر ژاپنی در سال ۱۲۶ دلار صرف غذاهای فراسودمند می کند که در مقایسه با شهروندان آمریکا (۶۷/۹ دلار)، اروپا (۵۱/۲ دلار) و آسیا (۳/۲۰ دلار) رقم چشم-گیری است.

در گزارش های جدیدتر، ارزش بازار پروبیوتیک با مصرف انسانی در سال ۲۰۱۵، ۳۳/۱۹ میلیارد دلار و در سال ۲۰۲۰، ۴۶/۵۵ میلیارد دلار برآورد شده است. بازار اروپا بیشتر در اختیار محصولات پروبیوتیک تک سویه بوده، در حالی که بازارهای غیر اروپایی از پروبیوتیک های چند سویه ای استفاده می کنند.

ارزش بازار پروبیوتیک های با مصرف دامی در سال ۲۰۲۰، ۴/۴ میلیارد دلار بوده است. این عدد برای سال ۲۰۲۱، ۴/۸ میلیارد دلار برآورد شده و انتظار می رود که با رشد سالانه ۸/۸ درصدی در سال ۲۰۲۶، به ۷/۳ میلیارد دلار برسد. پیش بینی می شود که کشورهای چین و هند بیشترین توسعه بازار را در این بازه زمانی داشته باشند. انتظار می رود عواملی مانند رشد تقاضا برای محصولات طیوری و گسترش ممنوعیت استفاده از آنتی بیوتیک در خوراک سبب توسعه بیشتر این بازار در سال های آینده شود. از نظر منبع، گونه های باکتریایی از قبیل لاکتوباسیلوس ها (Lactobacilli)، بیفیدوباکترها (Bifidobacteria) و استرپتوکوکوس ترموفیلوس (Streptococcus thermophilus) به دلیل داشتن اثرات مثبت بر سلامت روده، تقویت عملکرد و سیستم ایمنی دام و طیور، گونه-های عمده مورد استفاده در صنعت خواهند بود. از نظر فرم محصول، پروبیوتیک های تجاری عمدتاً به فرم جامد (پودری) تولید خواهند شد که ضمن حمل و نقل و نگهداری آسان، به سهولت با خوراک مخلوط می شوند.

اندازه بازار جهانی پروبیوتیک ها در سال ۲۰۲۲ به ارزش ۵۷,۸۰ میلیارد دلار بود و پیش بینی می شود که در دوره پیش بینی شده با CAGR 8.1 درصد رشد کند. دانش روزافزون مشتریان از سلامت روده، مشارکت سازمان های بین المللی در تحقیق و توسعه محصولات پروبیوتیک (R&D)، و استفاده روزافزون از پروبیوتیک ها در غذا و نوشیدنی، همگی محرک های اصلی رشد درآمد بازار هستند.



شکل ۲۸-۵: بازار جهانی پروبیوتیک. رشد بازار: پیش‌بینی می‌شود بازار جهانی پروبیوتیک‌ها تا سال ۲۰۳۲ به ۱۳۱ میلیارد دلار آمریکا برسد و با نرخ رشد مرکب سالانه ۷٫۹ درصد رشد کند. فواید پروبیوتیک: پروبیوتیک‌ها باکتری‌ها/میکروارگانیسم‌های مفیدی هستند که سلامت روده را افزایش می‌دهند، از سیستم ایمنی پشتیبانی می‌کنند و برای درمان بیماری‌های مختلف، از جمله بیماری‌های روانی، مشکلات گوارشی و اختلالات عصبی استفاده می‌شوند. تجزیه و تحلیل ترکیبات: باکتری‌ها، از جمله لاکتوباسیل‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها و استرپتوکوک‌ها، به دلیل فواید سلامتی خود، بر بازار پروبیوتیک‌ها تسلط دارند. تجزیه و تحلیل عملکرد: مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه، عملکرد غالب پروبیوتیک‌ها است که بر افزایش سلامت روده و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف تمرکز دارد. تجزیه و تحلیل کاربرد: مکمل‌های غذایی بیشترین سهم بازار را دارند و پس از آن غذا و نوشیدنی‌ها و خوراک دام قرار دارند. تحلیل کانال توزیع: سوپرمارکت‌ها و هایپرمارکت‌ها کانال‌های توزیع غالب هستند و خرده‌فروشی آنلاین به دلیل راحتی، توجه بیشتری را به خود جلب می‌کند. تحلیل کاربرد نهایی: پروبیوتیک‌ها به دلیل افزایش نگرانی‌های بهداشتی و ترجیح غذاهای طبیعی و سالم، در درجه اول برای مصرف انسان استفاده می‌شوند. تحلیل منطقه‌ای: آسیا و اقیانوسیه با تقاضای قوی در کشورهای نوظهور مانند چین و هند، بازار جهانی پروبیوتیک‌ها را رهبری می‌کند. بازیگران کلیدی: بازیگران اصلی شامل Nestle SA, Yakult Honsha Co., Ltd., CHR Hansen, PepsiCo Inc., Danone S.A., BioGaia AB و موارد دیگر هستند.

۵-۶-۹ عوامل بازدارنده

۱-۹-۵ خطر آلودگی مانع رشد بازار

پروبیوتیک‌ها میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند و حاوی محصولاتی هستند که به کشت توسط موجودات زنده پروبیوتیک وابسته‌اند. پیش‌بینی می‌شود خطر آلودگی محصولات پروبیوتیک توسط میکروب‌هایی با سمیت بالا،

تولید محصولات پروبیوتیک را محدود کند. علاوه بر این، سرمایه‌گذاری بالایی برای تحقیق و توسعه باکتری‌های پروبیوتیک جدید مورد نیاز است که منجر به محدود شدن رشد بازار می‌شود.

۲-۹-۵ تجزیه و تحلیل ترکیبات

بخش باکتری غالب است. بر اساس ترکیبات، بازار به باکتری‌ها و مخمرها طبقه‌بندی می‌شود. بخش باکتری‌ها نیز به لاکتوباسیل‌ها، بیفیدوباکتریوم‌ها، استرپتوکوک‌ها و سایر موارد طبقه‌بندی می‌شود. بخش باکتری‌ها بیشترین سهم بازار را در بازار پروبیوتیک‌ها در سال ۲۰۲۲ در اختیار دارد. لاکتوباسیلوس توانایی مهار رشد باکتری‌ها و عوامل بیماری‌زا را دارد که برای افزایش ماندگاری و افزایش مزیت عاری از میکروب بودن غذا مفید است. لاکتوباسیلوس به دلیل توانایی‌اش در کاهش بیماری‌های روده‌ای در انسان، برای انسان مفید است و انتظار می‌رود که این امر تأثیر مثبتی بر تقاضای محصول داشته باشد. بیفیدوباکتریوم به تنظیم میکروبیوم روده، جلوگیری از التهاب و محافظت در برابر بسیاری از بیماری‌ها، از جمله سرطان روده بزرگ، عفونت‌های روده، اسهال، بیماری التهابی روده (کرون، کولیت اولسراتیو) یا حتی افسردگی کمک می‌کند. استرپتوکوک ترموفیلوس به عنوان یک کشت آغازگر در تولید ماست و پنیر به طور گسترده استفاده می‌شود. بخش مخمر بیشتر به ساکارومایسس بولاردی طبقه‌بندی می‌شود که یکی از مخمرهای پرکاربرد برای تولید نوشیدنی‌های پروبیوتیک است. مخمر به تنظیم روده‌ها و محافظت از پوشش روده کمک می‌کند. علاوه بر این، چندین بخش از سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند و عملکرد سد روده را فعال نگه می‌دارد. انتظار می‌رود افزایش آگاهی در مورد مزایای مرتبط با مصرف محصولات پروبیوتیک تأثیر مثبتی بر رشد بازار داشته باشد.

در جدول زیر باکتری‌های مورد استفاده به عنوان پروبیوتیک در شرکت‌های مختلف دنیا نشان داده شده است.

جدول ۱۰-۵: برخی سویه های باکتریایی ثبت شده و مورد استفاده به عنوان پروبیوتیک در شرکت های مختلف دنیا

نام ثبت شده سویه پروبیوتیکی مورد استفاده	نام و محل استقرار شرکت یا موسسه
<i>L. Acidophilus</i> NCFM®	Danisco (Madison, WI)
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35246	Procter & Gamble (Mason, OH)
<i>L. Fermentum</i> VRI003 (PCC)	Probiomix (Eveleigh, Australia)
<i>L. rhamnosus</i> R0011	Institute Rosell (Montreal, Canada)
<i>L. acidophilus</i> R0052	Institute Rosell (Montreal, Canada)
<i>L. acidophilus</i> La-1	Chr. Hansen (Milwaukee, WI)
<i>L. paracasei</i> CRL 431	Chr. Hansen (Milwaukee, WI)
<i>B. lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen (Milwaukee, WI)
<i>L. casei</i> shirota	Yakult (Tokyo, Japan)
<i>B. bereve</i> strain Yakult	Yakult (Tokyo, Japan)
<i>L. casei</i> DN114001	Danone (Paris, France)
(<i>L. casei</i> Defensis™, <i>B. animalis</i> DN173010, <i>Bifidus regularis</i> ™)	Danone (Tarrytown, NY)
<i>L. reuteri</i> RC-14™	Chr. Hansen (Milwaukee, WI)
<i>L. rhamnosus</i> GR-1™	Urex Biotech (London, Ontario, Canada)
<i>L. Johnsonii</i> Lj-1 (Same as NCC533 and formerly <i>L. acidophilus</i> La-1)	Nestle (Lausanne, Switzerland)
<i>L. plantarum</i> 299V	Probi AB (Lund, Sweden)
<i>L. rhamnosus</i> 271	Probi AB (Lund, Sweden)
<i>L. reuteri</i> SD2112	Biogaia (Stockholm, Sweden)
<i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	Valio Dairy (Helsinki, Finland)
<i>L. rhamnosus</i> LB21	Essum AB (Umea, Sweden)
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Essum AB (Umea, Sweden)
<i>L. salivarius</i> UCC118	University College (Cork, Ireland)
<i>B. longum</i> BB536	Morinaga Milk Industry Co., Ltd. (Zama-City, Japan)
<i>B. lactis</i> HN019 (DR10)	Danisco (Madison, WI)
<i>L. rhamnosus</i> HN001 (DR20)	Fonterra (Wellington, New Zealand)
<i>L. acidophilus</i> LB	Lacteol Laboratory (Houdan, France)
<i>L. paracasei</i> F19	Medipharm (Des Moines, Iowa)

تحلیل عملکرد

بخش مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه غالب است. بر اساس عملکرد، بازار به مراقبت‌های بهداشتی منظم، پیشگیرانه و درمانی تقسیم می‌شود. بخش مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه در سال ۲۰۲۲ با بیشترین سهم بازار، بازار را در اختیار داشت. این به دلیل یک مشکل رو به رشد بهداشتی است که فعالان بازار را بر آن داشته است تا در تحقیق و توسعه سرمایه‌گذاری کنند و محصولات پروبیوتیک جدید و نوآورانه‌ای را عرضه کنند. مصرف پروبیوتیک نقش بزرگی در بهبود علائم بهبود سلامت روده، کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف و عدم تحمل لاکتوز دارد. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها نقش مهمی در عملکردهای درمانی مانند سلامت دستگاه گوارش، یبوست، سرطان، بیماری‌های کبدی و عفونت‌های ادراری تناسلی نشان می‌دهند. پروبیوتیک‌ها همچنین در بسیاری از بیماری‌های واگیردار و غیرواگیردار مفید هستند.

تحلیل کاربرد

بخش مکمل‌های غذایی غالب است. بر اساس کاربرد، بازار پروبیوتیک‌ها به مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، مکمل‌های غذایی و خوراک دام طبقه‌بندی می‌شود. بخش مکمل‌های غذایی بیشترین سهم بازار را در سال ۲۰۲۲ در اختیار دارد. این به این دلیل است که برخی از تولیدکنندگان مکمل‌های غذایی بر افزودن اشکال خاصی از فیبر، از جمله پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها (FOS) تمرکز می‌کنند. چنین مکمل‌های غذایی به مبارزه با اسهال، نفخ، آگزما و عفونت‌های قارچی کمک می‌کنند. پروبیوتیک‌ها برای افزایش ارزش غذایی مواد غذایی استفاده می‌شوند. غذا و نوشیدنی‌ها به بخشی از رژیم غذایی روزانه ما تبدیل شده‌اند و مزایای بالقوه‌ای برای سلامتی فراتر از اثرات تغذیه‌ای پذیرفته شده دارند.

مصرف مواد غذایی و نوشیدنی‌ها اکنون به یک رژیم غذایی پرتعداد در جهان تبدیل شده است. محبوبیت روزافزون محصولات غذایی طبیعی و سالم، فروش محصولات را در دوره پیش‌بینی افزایش می‌دهد. پروبیوتیک‌ها با تغییر فلور دستگاه گوارش (GI) اثرات مفیدی بر سلامت حیوانات دارند. مزایای دستگاه گوارش برای سگ‌ها و گربه‌ها شامل حفظ میکروبیوتای متعادل و سالم روده، جلوگیری از اسهال و درمان رشد بیش از حد باکتری‌های روده کوچک و بیماری‌های التهابی روده است.

تحلیل کانال توزیع

بخش سوپرمارکت‌ها و هایپرمارکت‌ها غالب است. بر اساس کانال توزیع، بازار به سوپرمارکت‌ها/هایپرمارکت‌ها، داروخانه‌ها/فروشگاه‌های بهداشتی، فروشگاه‌های رفاه و خرده‌فروشی آنلاین طبقه‌بندی می‌شود. بخش

سوپرمارکت‌ها و هایپرمارکت‌ها غالب است زیرا به دلیل بازپرداخت نقدی یا پیشنهادات مختلف ارائه شده توسط آنها، توزیع کنندگان اصلی محصولات هستند. علاوه بر این، انواع متمایزی از محصولات پروبیوتیک در سوپرمارکت‌ها موجود است.

با این حال، به دلیل سبک زندگی شلوغ و برنامه‌های شلوغ، مصرف‌کنندگان امروزه ترجیح می‌دهند محصولات را از طریق فروشگاه‌های خرده‌فروشی آنلاین خریداری کنند، زیرا آنها تحویل درب منزل را ارائه می‌دهند که پیش‌بینی می‌شود بخش خرده‌فروشی آنلاین را در دوره پیش‌بینی افزایش دهد.

تحلیل کاربرد نهایی

بخش انسانی غالب است، بازار بر اساس کاربرد نهایی به انسان و حیوان طبقه‌بندی می‌شود. بخش انسانی به دلیل افزایش نگرانی‌های بهداشتی و افزایش آگاهی برای حفظ سلامت روده، در بازار غالب است که تقاضا برای پروبیوتیک‌ها را در بین مشتریان افزایش داده است.

همچنین، امروزه مصرف‌کنندگان به سمت غذای طبیعی و سالم گرایش دارند و پیش‌بینی می‌شود که این امر استفاده از پروبیوتیک‌ها را افزایش دهد. علاوه بر این، پروبیوتیک‌ها کاربردهای قابل توجهی در خوراک دام نیز دارند که به هضم غذا و درمان سایر بیماری‌های مرتبط با حیوانات کمک می‌کند.

بخش‌های کلیدی بازار

بر اساس ترکیبات

۱. باکتری‌ها

۲. مخمر

بر اساس عملکرد

۳. مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه منظم

۴. درمانی

بر اساس کاربرد

۵. غذا و نوشیدنی

۶. مکمل غذایی

۷. خوراک دام

بر اساس کانال توزیع

۸. سوپرمارکت‌ها/هایپرمارکت‌ها

۹. داروخانه‌ها/فروشگاه‌های بهداشتی

۱۰. فروشگاه‌های رفاه

۱۱. خرده‌فروشی آنلاین

بر اساس کاربرد نهایی

۱۲. انسان

۱۳. حیوان

فرصت رشد

افزایش استفاده در مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، فرصت‌های رشد سودآوری را در بازار پروبیوتیک‌ها ایجاد خواهد کرد. صنعت پروبیوتیک همچنین به دلیل رشد صنایع غذایی و آشامیدنی در چندین اقتصاد نوظهور مانند برزیل، هند، آفریقای جنوبی و چین، رونق یافته است. افزایش سریع جمعیت سالمندان، افزایش درآمد سرانه، افزایش درآمد قابل تصرف و افزایش آگاهی در بین افراد، نیاز به تقویت صنایع غذایی و آشامیدنی در این کشورها را افزایش می‌دهد.

بنابراین، دولت‌ها در این اقتصادها سرمایه‌گذاری‌های خود را با هدف بهبود امکانات و زیرساخت‌های غذایی افزایش می‌دهند. با توجه به تعداد زیاد کاربردهای محصولات پروبیوتیک در صنایع غذایی و آشامیدنی و مکمل‌های غذایی، پیش‌بینی می‌شود که سرمایه‌گذاری رو به رشد در این صنعت، فرصت‌های بازار را در بازار ارائه دهد.

۵-۶-۱۰ آخرین روندها

چشم‌انداز رقابتی تولیدکنندگان

برخی از تولیدکنندگان مستقل، تأمین‌کنندگان شخص ثالث را برای فروش محصولات خود استخدام می‌کنند. تولیدکنندگان پروبیوتیک به طور فزاینده‌ای بر نوآوری و تمایز محصول متمرکز شده‌اند، زیرا آنها به طور پیوسته از طریق ادغام و اکتساب، سرمایه‌گذاری‌های مشترک و مشارکت‌های مشارکتی به سمت ادغام حرکت می‌کنند. چنین روندهایی در حال حاضر در این بازار مشاهده می‌شود و در نتیجه تقاضا برای این محصولات پروبیوتیک را در این فرآیند افزایش می‌دهد.

تحلیل منطقه‌ای

منطقه آسیا و اقیانوسیه در بازار جهانی پروبیوتیک‌ها غالب است. آسیا و اقیانوسیه با بیشترین سهم بازار ۴۲٪ در سال ۲۰۲۲، بازار جهانی پروبیوتیک‌ها را رهبری کرد. منطقه آسیا و اقیانوسیه به دلیل چشم‌انداز رقابتی بازیگران کلیدی در منطقه آسیا و اقیانوسیه، شاهد افزایش گسترده آگاهی مصرف‌کنندگان است. تقاضای قوی پروبیوتیک در کشورهای نوظهور مانند چین، هند و استرالیا به رشد کلی بازار پروبیوتیک کمک می‌کند. علاوه بر این، به دلیل رشد صنایع غذایی و آشامیدنی، بازار پروبیوتیک در چندین اقتصاد نوظهور مانند برزیل، هند، آفریقای جنوبی و چین نیز در حال افزایش است.

تحلیل بازیگران کلیدی

بازیگران اصلی بر روی سیاست‌های استراتژیک متنوعی برای توسعه کسب‌وکارهای مربوطه خود در بازارهای خارجی متمرکز شده‌اند. چندین شرکت فعال در بازار پروبیوتیک بر گسترش عملیات موجود و امکانات تحقیق و توسعه خود تمرکز دارند. علاوه بر این، کسب‌وکارهای فعال در بازار پروبیوتیک در حال توسعه محصولات جدید و استراتژی‌های گسترش سبد محصولات از طریق سرمایه‌گذاری و ادغام و اکتساب هستند. علاوه بر این، چندین بازیگر کلیدی بازار اکنون بر روی استراتژی‌های مختلف بازاریابی مانند گسترش آگاهی در مورد مواد طبیعی تمرکز دارند که رشد محصولات هدف را افزایش می‌دهد.

بازیگران کلیدی بازار

- BioGaia AB
- Lallemand Inc.
- Lifeway Foods, Inc.
- Danone S.A.
- PepsiCo Inc.
- Arla Foods, Inc.
- Morinaga Milk Industry Co. Ltd
- CHR Hansen
- Hansen Holding A/S
- Yakult Honsha Co. Ltd
- Probi AB
- Lifeway Foods Inc
- Nestle SA

- Ganeden, Inc
- Kerry Inc
- Post Holdings, Inc
- Pepsico, Inc
- Evolve Biosystems, Inc

تحولات اخیر

در آوریل ۲۰۲۴: Arla Foods Ingredients کسب و کار Whey Nutrition را از Volac، متخصص در پروتئین آب پنیر برای تغذیه ورزشی و سلامت، خریداری کرد. هدف از این خرید تبدیل سایت Felinfach به یک قطب تولید جهانی است.

در آگوست ۲۰۲۳: Arla Foods نتایج نیم ساله خود را گزارش کرد و به بازاری دشوار با فشارهای تورمی اشاره کرد. این شرکت با وجود رکود بازار، بر حفظ عملکرد برند، به ویژه با برندهای Starbucks و Arla Protein در بریتانیا، تمرکز کرد.

در سال ۲۰۲۳: شرکت Lifeway Foods محصولات پروبیوتیک خود را گسترش داد و قرص‌های پروبیوتیک Lifeway را برای بزرگسالان و محصولات جویدنی ProBugs را برای کودکان عرضه کرد. هدف این محصولات جدید، تنوع بخشیدن به سبد محصولات این شرکت فراتر از محصولات کفیر سنتی آن است.

در دسامبر ۲۰۲۳: شرکت Lallemand Inc، از طریق Danstar Ferment AG، شرکت بیوتکنولوژی سوئیسی Evolva AG را از Evolva Holding AG خریداری کرد. این خرید، مواد تشکیل دهنده و طعم دهنده‌های سالم Lallemand را بهبود می‌بخشد و از فناوری تخمیر دقیق Evolva بهره می‌برد.

در دسامبر ۲۰۲۳: شرکت Lallemand Bio-Ingredients خرید Biotec BetaGlucans AS را از ArticZymes Technologies در دسامبر ۲۰۲۳ نهایی کرد. این شامل یک مرکز تولید در شمال نروژ است که سبد محصولات بتا-گلوکان Lallemand و فناوری‌های مبتنی بر مخمر را برای بخش‌های تغذیه‌ای گسترش می‌دهد.

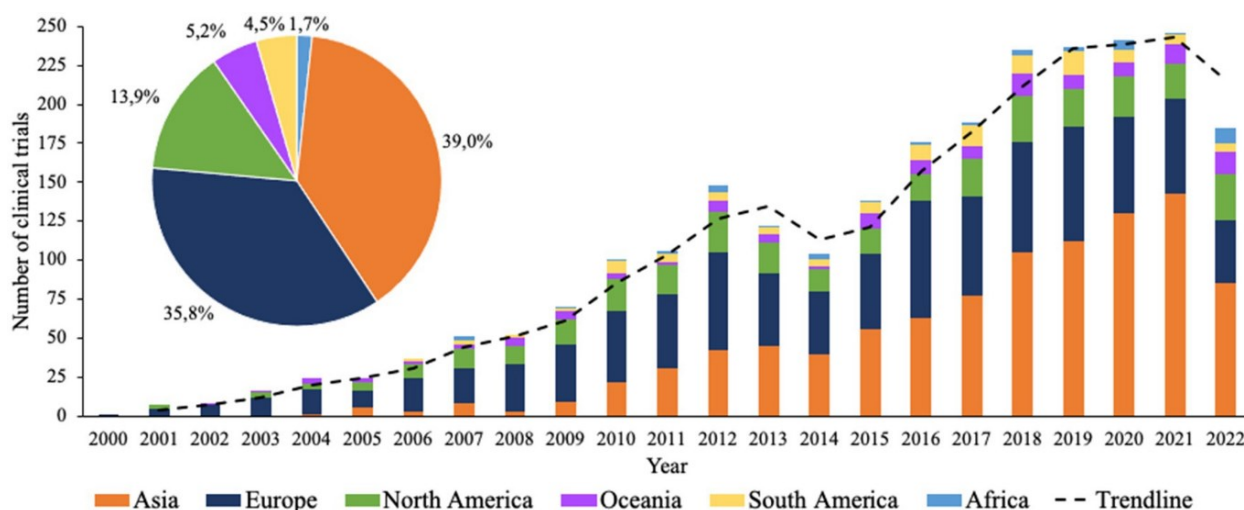
۵-۶-۱۱ ارزش‌گذاری جهانی محصولات پروبیوتیک

۱-۱۱-۵ تحقیقات بالینی با پروبیوتیک‌ها به عنوان شاخصی از ارزش‌گذاری جهانی از سال ۲۰۰۰

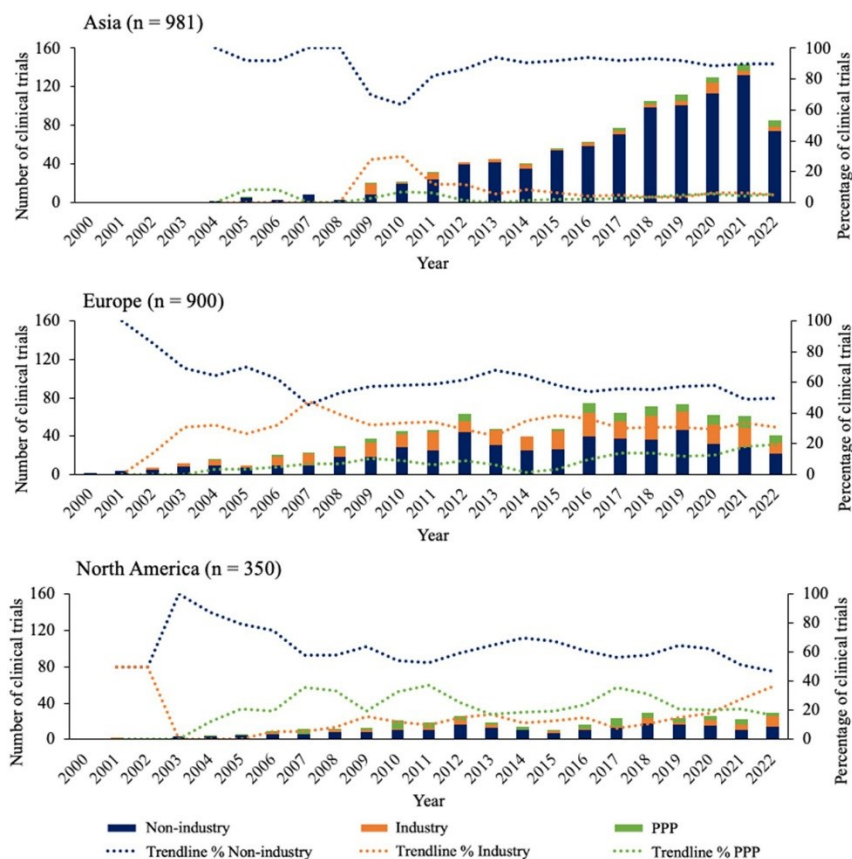
از آغاز این قرن، پروبیوتیک‌ها، که به عنوان «میکروارگانیسم‌های زنده‌ای که در صورت مصرف به مقدار کافی، فواید سلامتی برای میزبان دارند» تعریف می‌شوند، شاهد افزایش محبوبیت بوده‌اند. این امر با رشد مداوم بازار

جهانی که تخمین زده می‌شود در سال‌های آینده حتی بیشتر هم رشد کند، منعکس می‌شود. در واقع، در سال ۲۰۲۱، ارزش بازار جهانی پروبیوتیک ۴۷,۶ میلیارد دلار آمریکا تخمین زده شد و در سال ۲۰۲۲، ارزش بازار اروپا ۹,۴ میلیارد یورو تخمین زده شد که رشدی بیش از ۹ درصد در مقایسه با سال ۲۰۱۸ را نشان می‌دهد (انجمن بین‌المللی پروبیوتیک اروپا، ۲۰۲۳). علاقه روزافزون به پروبیوتیک‌ها، همانطور که در اندازه بازار منعکس شده است، ممکن است به دلیل کاربردهای فراوان و همچنین ایمنی آنها باشد. شواهد نشان می‌دهد که پروبیوتیک‌ها پتانسیل درمان یا پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات را دارند. این موارد شامل عفونت‌های بیمارستانی، سرطان، پانکراتیت، انتروکولیت نکروزان، عفونت‌های هلیکوباکتر پیلوری، سندرم روده تحریک‌پذیر، اختلال طیف اوتیسم و بسیاری از بیماری‌های عفونی و خودایمنی دیگر می‌شود. طبق گفته انجمن علمی بین‌المللی پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها (ISAPP)، مکانیسم‌های عملکرد پروبیوتیک‌ها شامل مقاومت در برابر کلونیزاسیون، تولید اسید و اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، تنظیم عبور روده، عادی‌سازی میکروبیوتای مختل شده، افزایش گردش سلول‌های اپیتلیال روده و حذف رقابتی پاتوژن‌ها است. علیرغم پتانسیل بالای پروبیوتیک‌ها، تحقیقات نشان می‌دهد که ارزش‌گذاری و توسعه صنعتی پروبیوتیک‌ها با مشکل مواجه است. در این مورد، ارزش‌گذاری به عنوان «فرآیند ایجاد ارزش از دانش، با مناسب و در دسترس قرار دادن دانش برای کاربردهای اجتماعی و/یا اقتصادی و با تبدیل آن به محصولات، خدمات، فرآورده‌ها و کسب‌وکارهای جدید رقابتی» تعریف می‌شود. کندی سرعت ارزش‌گذاری پروبیوتیک‌ها ممکن است به دلیل تعدادی از علل مرتبط با تحقیق، مانند فقدان دستورالعمل‌ها و استانداردها در تحقیقات، یا تنوع بالای بین فردی و درون فردی در مورد اثرات محصولات پروبیوتیک باشد. دلایل دیگری که ممکن است صنعت پروبیوتیک در پیشرفت خود متوقف شود، توسط van den Nieuwboer و همکاران (۲۰۱۶) ارائه شده است، از جمله فقدان دانش در مورد مکانیسم‌های عمل، فقدان نشانگرهای زیستی، همکاری ضعیف بین ذینفعان، مشکلات لجستیکی و عوامل نظارتی. گفته شده است که مقررات اروپایی که توسط سازمان ایمنی مواد غذایی اروپا (EFSA) اجرا می‌شود، ممکن است تأثیر منفی بر توسعه حوزه پروبیوتیک‌ها داشته باشد. به عنوان مثال، پس از اجرای مقررات ادعاهای تغذیه و سلامت در سال ۲۰۰۶ (مقررات (EC) شماره ۱۹۲۴/۲۰۰۶)، کاهش قابل توجهی در فروش پروبیوتیک‌ها در اروپا مشاهده شد، در حالی که کشورهای خارج از اروپا رشد مداومی در فروش نشان دادند. علاوه بر این، یکی دیگر از موانع مهم مربوط به مقررات EFSA این واقعیت است که برای اینکه بتوان ادعای سلامتی در مورد یک محصول پروبیوتیک مطرح کرد، باید یک پرونده ادعای سلامتی به کمیسیون اروپا ارسال شود. با این حال، الزامات مربوط به این پرونده نامشخص است و از سال ۲۰۰۹، همه این پرونده‌ها به

جز یکی توسط EFSA رد شده‌اند. علاوه بر این، ادعای تأیید شده در مورد سلامت، مربوط به محصولی که به عنوان پروبیوتیک فروخته می‌شود، نیست، بلکه مربوط به ماست و اثرات آن بر هضم لاکتوز است. با این حال، علیرغم موانع پیشنهادی برای این صنعت، تخمین زده می‌شود که بازار جهانی با نرخ ۸,۹ درصد به رشد خود ادامه دهد و در سال ۲۰۲۳ به ارزش ۷۳,۱۴ میلیارد دلار آمریکا برسد. برای بررسی چگونگی توسعه این (عدم) رشد و کسب بینش در مورد وضعیت ارزش‌گذاری پروبیوتیک‌ها، این مطالعه مروری و تجزیه و تحلیل عمیقی از آزمایش‌های بالینی جهانی از سال ۲۰۰۰ ارائه خواهد داد. آزمایش‌های بالینی را می‌توان به عنوان معیاری برای ارزش‌گذاری در نظر گرفت، زیرا آنها منعکس‌کننده تحقیقات در مراحل پایانی هستند و اغلب گام نهایی در فرآیند تحقیق قبل از ورود یک محصول به بازار هستند، بنابراین، با مطالعه کارآزمایی‌های بالینی، می‌توان تخمینی از ارزش‌گذاری جهانی پروبیوتیک‌ها ارائه داد.

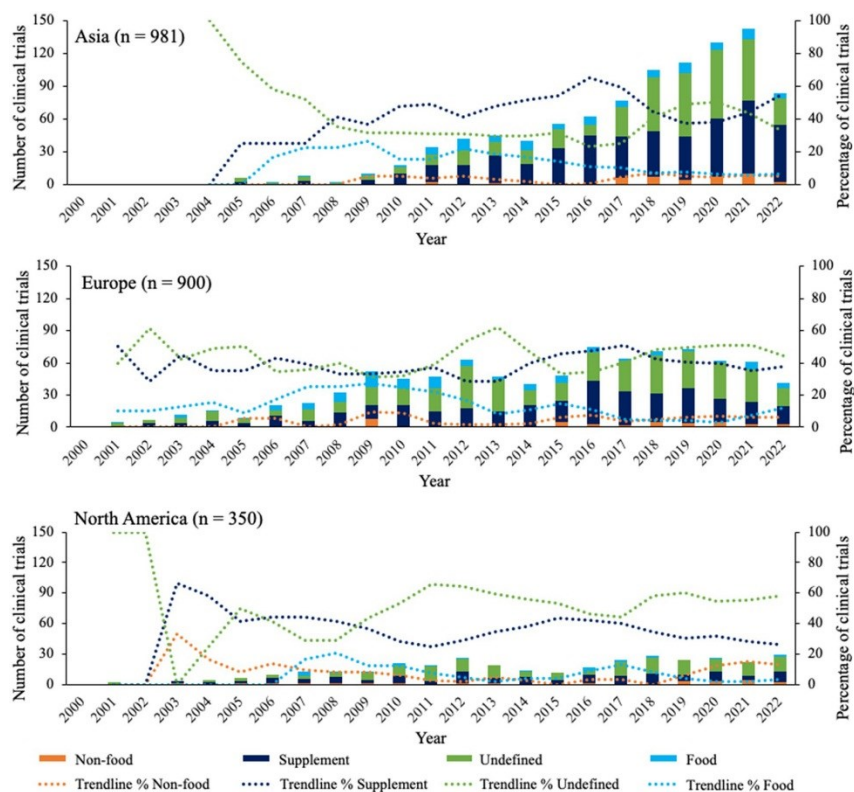


شکل ۲۹-۵: جدول زمانی تمام آزمایش‌های بالینی با پروبیوتیک‌های ثبت‌شده از سال ۲۰۰۰. میله‌ها تعداد مطلق آزمایش‌های بالینی برای هر قاره را نشان می‌دهند. نمودار دایره‌ای سهم درصد کل هر قاره مربوطه را نشان می‌دهد.



شکل ۳۰-۵: مروری بر انواع حامیان مالی برای آزمایش‌های بالینی در ۳ قاره برتر از سال ۲۰۰۰. میله‌ها تعداد مطلق آزمایش‌های بالینی برای هر نوع حامی مالی را نشان می‌دهند. خطوط روند بر اساس میانگین درصد دو سال بعدی هستند.

به طور خلاصه، افزایش علاقه و کاربردهای احتمالی پروبیوتیک‌ها می‌تواند باعث افزایش ارزش پروبیوتیک‌ها شود. به همین دلیل، تحقیقات و صنعت جهانی از آغاز قرن بیست و یکم رشد قابل توجهی داشته‌اند. با این حال، به نظر می‌رسد که در سال‌های اخیر این رشد سرسام‌آور بوده است. با توجه به داده‌های موجود در مورد آزمایش‌های بالینی، به نظر می‌رسد که حوزه فعلی تحت سلطه تحقیقات دانشگاهی در مورد پروبیوتیک‌هایی است که به وضوح تعریف نشده‌اند. با تأیید یافته‌های مطالعات قبلی، این ممکن است به دلیل فقدان نوآوری و مشکلات مداوم در تحقیقات و مقررات پروبیوتیک باشد که نشان دهنده محرک‌های منفی برای ارزش‌گذاری پروبیوتیک‌ها است. با توجه به افزایش شیوع بیماری‌های عفونی، متابولیک و خودایمنی، مهم است که تحقیقات و توسعه کافی در مورد مداخلات احتمالی مانند پروبیوتیک‌ها برای بهبود مقاومت در برابر یا درمان این بیماری‌ها تحریک شود.



شکل ۳-۵: مروری بر انواع محصولات برای آزمایش‌های بالینی در ۳ قاره برتر از سال ۲۰۰۰. میله‌ها تعداد مطلق آزمایش‌های بالینی برای هر نوع محصول را نشان می‌دهند. خطوط روند بر اساس میانگین درصد دو سال بعدی هستند.

۵-۶-۱۲ پروبیوتیک‌های انسانی

اندازه بازار پروبیوتیک‌ها در سال ۲۰۲۳، ۵,۵۶ میلیارد دلار آمریکا ارزش‌گذاری شد و پیش‌بینی می‌شود که از سال ۲۰۲۴ تا ۲۰۳۲، با افزایش آگاهی و تحقیقات در مورد فواید آنها برای سلامتی، نرخ رشد مرکب سالانه ۶,۹ درصد را ثبت کند. برای مثال، در ماه مه ۲۰۲۴، طبق بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیزها، پروبیوتیک‌ها مزایایی را برای بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو نشان دادند، از جمله معکوس کردن انسفالوپاتی کبدی (HE)، بهبود معیارهای عملکرد کبد و نظارت بر تغییرات روده علاوه بر محافظت بهتر در برابر آلرژی. نویسندگان این مطالعه گفتند که پروبیوتیک‌ها پتانسیل خود را به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای این بیماری نشان داده‌اند. بر اساس محصول، پیش‌بینی می‌شود بازار بخش لاکتوباسیل‌ها تا سال ۲۰۳۲ با نرخ رشد مرکب سالانه ۶,۸ درصد گسترش یابد. لاکتوباسیل‌ها، گروه خاصی از باکتری‌های مفید، به دلیل اثرات مثبتشان بر سلامت گوارش، حمایت

از سیستم ایمنی و توانایی‌شان در پیشگیری از بیماری‌هایی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و عدم تحمل لاکتوز شناخته شده‌اند.

بر اساس مصرف نهایی، پیش‌بینی می‌شود بازار پروبیوتیک‌ها از بخش پروبیوتیک‌های انسانی تا سال ۲۰۳۲ حدود ۶٫۹٪ نرخ رشد مرکب سالانه (CAGR) را تجربه کند. پروبیوتیک‌هایی که به‌طور خاص رژیم غذایی انسان را هدف قرار می‌دهند، بر سلامت روده تأثیر مثبت می‌گذارند، سیستم ایمنی را فعال می‌کنند و با مشکلاتی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS)، بیماری التهابی روده (IBD) و مدیریت یبوست مبارزه می‌کنند. کاربران به‌طور فزاینده‌ای پروبیوتیک‌ها را از طریق مکمل‌ها، غذاهای غنی‌شده و نوشیدنی‌ها در برنامه روزانه خود قرار می‌دهند.

بازار پروبیوتیک‌های آمریکای شمالی در سال ۲۰۲۳ درآمدی معادل ۵۷۱٫۳ میلیون دلار آمریکا ایجاد کرد و پیش‌بینی رشد برای سال ۲۰۳۲، ۱۰٫۱ میلیارد دلار آمریکا است. پروبیوتیک‌ها به عنوان بهبود سلامت گوارش، تقویت سیستم ایمنی و مقابله با بیماری‌هایی مانند سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) و آلرژی شناخته می‌شوند. تمرکز قوی این بخش بر مراقبت‌های بهداشتی پیشگیرانه و سلامت، تقاضا در این منطقه را بیشتر کرده است. تقاضای فزاینده برای غذاهای کاربردی و مکمل‌ها نیز از گسترش بازار پشتیبانی می‌کند. علاوه بر اینکه مصرف‌کنندگان محصولات غنی از پروبیوتیک مانند ماست، کفیر و مکمل‌های غذایی به شکل کپسول و پاستیل را انتخاب می‌کنند، یک محیط نظارتی مطلوب و سرمایه‌گذاری‌های عظیم در تحقیق و توسعه، بازار را تقویت کرده است. در نتیجه، آمریکای شمالی منطقه پیشرو در بازار است که نشان دهنده تعهد آن به سلامت و تندرستی است. تقاضای بازار برای پروبیوتیک‌ها به شدت تحت تأثیر تلاش‌های شرکت‌هایی است که به این حوزه اختصاص دارند. شرکت‌ها سرمایه‌گذاری‌های زیادی در تحقیق و توسعه برای توسعه محصولات پروبیوتیک جدید و مؤثر انجام می‌دهند. این تلاش‌ها شامل شناسایی و توسعه سویه‌های خاص پروبیوتیک است که انواع مشکلات سلامتی مانند بیماری‌های گوارشی، ایمنی و شرایط متابولیک را هدف قرار می‌دهند. شرکت‌ها از طریق محصولات مختلفی مانند ماست، نوشیدنی‌ها، کپسول‌ها و پاستیل‌ها، در حال افزایش دسترسی و جذابیت محصولات هستند. استراتژی‌های بازاریابی که بر مزایای علمی پروبیوتیک‌ها تأکید دارند، برای مصرف‌کنندگان نیز جذاب هستند. همکاری با ارائه‌دهندگان خدمات درمانی، اعتماد و تقاضا را بیشتر افزایش می‌دهد. این تلاش مشترک شرکت‌ها در گسترش بازار و برآورده کردن تقاضای رو به رشد مصرف‌کنندگان برای راه‌حل‌های بهداشتی و سلامتی بسیار مهم است.

۵-۶-۱۳ بازار جهانی پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

پیش‌بینی می‌شود که بازار جهانی پروبیوتیک‌های آبی‌پروری تا سال ۲۰۲۵ به درآمد ۲۳۴,۰۸ میلیون دلار برسد و از سال ۲۰۲۵ تا ۲۰۳۰، نرخ رشد مرکب سالانه ۶,۹۱ درصد را تجربه کند. پروبیوتیک‌های آبی‌پروری نقش حیاتی در صنعت آبی‌پروری مدرن دارند که به سرعت در حال رشد است تا تقاضای جهانی رو به افزایش برای غذاهای دریایی را برآورده کند. استفاده از پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری به عنوان جایگزینی پایدار برای آنتی‌بیوتیک‌های سنتی و درمان‌های شیمیایی در حال افزایش است. این پروبیوتیک‌ها نه تنها سلامت و رشد آبزیان را افزایش می‌دهند، بلکه کیفیت آب را نیز بهبود می‌بخشند و خطر شیوع بیماری را کاهش می‌دهند. انتظار می‌رود بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری با افزایش آگاهی از مزایای آنها و سختگیرانه‌تر شدن محدودیت‌های نظارتی بر آنتی‌بیوتیک‌ها، به رشد خود ادامه دهد.

عوامل محرک و محدودکننده بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

اولاً، افزایش تقاضا برای غذاهای دریایی و رشد صنعت آبی‌پروری از محرک‌های اصلی هستند. پیش‌بینی می‌شود کشورهای مانند چین، هند، اندونزی و ویتنام جایگاه خود را به عنوان مشارکت‌کنندگان اصلی در تولید آبی‌پروری تقویت کنند. افزایش استانداردهای زندگی و افزایش مصرف سرانه غذاهای دریایی نیز این صنعت را به جلو سوق می‌دهد. علاوه بر این، افزایش آگاهی از اثرات مفید پروبیوتیک‌ها بر سلامت آبزیان و افزایش مقررات منع استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، این صنعت را به سمت شیوه‌های پایدارتر سوق می‌دهد.

عوامل محدودکننده بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

با این حال، این بازار با چندین عامل محدودکننده نیز روبرو است. یکی از چالش‌های اصلی، افزایش هزینه مواد اولیه و تولید است. نوسانات نرخ ارز جهانی و شرایط نامساعد آب و هوایی می‌تواند منجر به افزایش قابل توجه هزینه‌های تولید شود. علاوه بر این، دسترسی به گونه‌های پروبیوتیک محدود است و تنها چند گونه مانند لاکتوباسیلوس، باسیلوس و بیفیدوباکتریوم برای تولید تأیید شده‌اند. هزینه‌های منابع انسانی نیز سال به سال در حال افزایش است که بر نتایج عملیاتی شرکت‌ها تأثیر بیشتری می‌گذارد.

یکی دیگر از عوامل محدودکننده، نگرانی‌های مربوط به ایمنی زیست‌محیطی مرتبط با استفاده بیش از حد از پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری است. این نگرانی‌ها شامل تهاجم بالقوه زیست‌محیطی و هزینه بالای پروبیوتیک‌های باکتری‌های اسید لاکتیک است که ممکن است کاربرد گسترده آنها را در آب‌های وسیع محدود کند. تنوع محدود گونه‌های باکتریایی و مکانیسم‌های نامشخص پروبیوتیک نیز چالش‌هایی را برای رشد بازار ایجاد می‌کند. با وجود

این چالش‌ها، انتظار می‌رود بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری به دلیل افزایش سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه، نوآوری در محصول و نیاز به شیوه‌های پایدار آبی‌پروری، به رشد خود ادامه دهد. آینده بازار با توانایی شرکت‌ها در غلبه بر این محدودیت‌ها و بهره‌برداری از تقاضای رو به رشد برای محصولات آبی‌پروری با کیفیت بالا و پایدار شکل خواهد گرفت.

بخش بازار جهانی پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

انواع محصولات

انتظار می‌رود لاکتوباسیل‌ها، نوعی باکتری پروبیوتیک که به دلیل اثرات مفیدشان بر سلامت روده شناخته شده‌اند، تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۸۶,۵۰ میلیون دلار داشته باشند. پیش‌بینی می‌شود این نوع محصول به دلیل کاربرد گسترده در بهبود سلامت گوارش آبزیان، سهم قابل توجهی از بازار را به خود اختصاص دهد. لاکتوباسیل‌ها به ویژه در افزایش نرخ تبدیل خوراک و کاهش بروز بیماری‌های دستگاه گوارش مؤثر هستند و آنها را به انتخابی محبوب در بین پرورش‌دهندگان آبی‌تبدیل می‌کنند. نرخ رشد این بخش ثابت است که ناشی از تحقیقات مداوم در مورد کاربردها و مزایای آن است. پیش‌بینی می‌شود بیفیدوباکتری‌ها، یکی دیگر از انواع مهم پروبیوتیک، تا سال ۲۰۲۵ به ارزش بازاری معادل ۵۷,۷۰ میلیون دلار برسند. این باکتری‌ها به دلیل خواص تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و توانایی‌شان در مهار باکتری‌های بیماری‌زا شناخته شده‌اند. بیفیدوباکتری‌ها به ویژه در ارتقاء سلامت کلی و کاهش نیاز به آنتی‌بیوتیک‌ها در آبی‌پروری مؤثر هستند. اگرچه سهم بازار آنها قابل توجه است، اما سرعت رشد آنها در مقایسه با لاکتوباسیل‌ها کمی کندتر است، که عمدتاً به دلیل چالش‌های موجود در افزایش تولید و حفظ اثربخشی در طول ذخیره‌سازی و حمل و نقل است.

انتظار می‌رود باکتری‌های فتوسنتزکننده، که شامل گونه‌هایی هستند که قادر به تبدیل انرژی نور به انرژی شیمیایی هستند، تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۳۲,۷۷ میلیون دلار داشته باشند. این باکتری‌ها با کاهش ضایعات نیتروژنی و افزایش سطح اکسیژن محلول، نقش مهمی در بهبود کیفیت آب ایفا می‌کنند. توانایی منحصر به فرد آنها در انجام فتوسنتز، آنها را به ویژه در حفظ محیط‌های سالم برکه ارزشمند می‌کند. نرخ رشد این بخش متوسط است که ناشی از افزایش آگاهی از مزایای آن در شیوه‌های پایدار آبی‌پروری است.

پیش‌بینی می‌شود که باسیلوس، گونه‌ای از باکتری‌های میله‌ای شکل، تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۳۴,۲۹ میلیون دلار داشته باشد. گونه‌های باسیلوس به دلیل استحکام و توانایی زنده ماندن در شرایط مختلف محیطی شناخته شده‌اند. آنها در بهبود کیفیت آب و کاهش شیوع بیماری‌های ناشی از باکتری‌های بیماری‌زا مؤثر هستند.

نرخ رشد باسیلوس نسبتاً بالاست که ناشی از تحقیقات مداوم در مورد سویه‌ها و فرمولاسیون‌های جدید است که اثربخشی و دامنه کاربرد آنها را افزایش می‌دهد.

در میان این انواع محصولات، پیش‌بینی می‌شود لاکتوباسیل‌ها به دلیل استفاده گسترده و مزایای مستند شده، بیشترین سهم بازار را در اختیار داشته باشند. از نظر نرخ رشد، انتظار می‌رود باسیلوس سریع‌ترین بخش در حال رشد باشد که ناشی از تلاش‌های مداوم تحقیق و توسعه با هدف افزایش کاربردها و اثربخشی آن است.

کاربردهای مختلف

انتظار می‌رود بخش پرورش میگو تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۳۸,۵۰ میلیون دلار داشته باشد. میگو بخش قابل توجهی از بازار جهانی غذاهای دریایی است و استفاده از پروبیوتیک‌ها در پرورش میگو برای بهبود نرخ بقا، افزایش رشد و کاهش بروز بیماری‌ها بسیار مهم است. نرخ رشد این بخش ثابت است که ناشی از افزایش تقاضا برای میگوی با کیفیت بالا و نیاز به شیوه‌های کشاورزی پایدار است. پیش‌بینی می‌شود بخش پرورش ماهی تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۱۴۹,۴۸ میلیون دلار داشته باشد. ماهی منبع اصلی پروتئین در سطح جهان است و استفاده از پروبیوتیک‌ها در پرورش ماهی برای بهبود راندمان تغذیه، افزایش پاسخ ایمنی و حفظ کیفیت آب ضروری است. نرخ رشد این بخش قوی است که ناشی از افزایش تقاضای جهانی برای ماهی و افزایش آگاهی از مزایای پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری است.

در میان این کاربردها، پیش‌بینی می‌شود پرورش ماهی به دلیل تقاضای جهانی قابل توجه برای ماهی و استفاده گسترده از پروبیوتیک‌ها در این بخش، بیشترین سهم بازار را به خود اختصاص دهد. از نظر نرخ رشد، انتظار می‌رود بخش پرورش میگو سریع‌ترین رشد را داشته باشد که ناشی از افزایش تقاضا برای میگوی با کیفیت بالا و نیاز به شیوه‌های کشاورزی پایدار است.

بازار منطقه‌ای پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

آمریکای شمالی: مشارکت‌کننده‌ای قوی و پایدار

انتظار می‌رود آمریکای شمالی جایگاه خود را به عنوان بازار کلیدی پروبیوتیک‌های آبی‌پروری حفظ کند و ارزش بازار پیش‌بینی‌شده آن در سال ۲۰۲۵ به ۵۹,۸۴ میلیون دلار برسد. پایه فنی قوی منطقه و زنجیره صنعتی توسعه‌یافته از رشد این بازار پشتیبانی می‌کنند. پیش‌بینی می‌شود سهم بازار آمریکای شمالی پایدار بماند و از افزایش آگاهی از مزایای پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری و مقررات سختگیرانه علیه استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها بهره‌مند شود. تمرکز این منطقه بر تحقیق و توسعه، جایگاه آن را بیش از پیش تقویت می‌کند و تضمین می‌کند که همچنان یک بازیگر مهم در بازار جهانی باقی بماند.

اروپا: پیشرو در بازار

پیش‌بینی می‌شود اروپا تا سال ۲۰۲۵ با ارزش بازار ۷۴,۱۳ میلیون دلار، بزرگترین بازار منطقه‌ای پروبیوتیک‌های آبی‌پروری باشد. جایگاه قوی این منطقه در بازار به شیوه‌های پیشرفته آبی‌پروری، تقاضای بالا برای راه‌حل‌های پایدار و محیط نظارتی حمایتی نسبت داده می‌شود. اروپا مدت‌هاست که در پذیرش پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری پیشرو بوده است، که این امر ناشی از نیاز به کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها و بهبود سلامت کلی و بهره‌وری آبیان است. رشد بازار با افزایش تقاضا برای غذاهای دریایی با کیفیت بالا و آگاهی روزافزون از مزایای زیست‌محیطی و بهداشتی پروبیوتیک‌ها، بیشتر تقویت می‌شود.

چین: یک نیروگاه در حال ظهور

انتظار می‌رود بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری چین تا سال ۲۰۲۵ به ۵۲,۷۷ میلیون دلار برسد و آن را به یکی از بزرگترین بازارهای جهان تبدیل کند. رشد سریع اقتصادی این کشور، افزایش مصرف سرانه غذاهای دریایی و حمایت قوی دولت از صنعت آبی‌پروری، محرک‌های اصلی این بازار هستند. بازار چین با تقاضای بالا برای پروبیوتیک‌ها برای بهبود کیفیت آب، افزایش سلامت ماهی و میگو و افزایش بهره‌وری کلی مشخص می‌شود. بخش گسترده آبی‌پروری این کشور و تمرکز فزاینده بر شیوه‌های پایدار، تضمین می‌کند که این بخش همچنان سهم قابل توجهی در بازار جهانی داشته باشد.

خاورمیانه و آفریقا: پتانسیل نوظهور

انتظار می‌رود منطقه خاورمیانه و آفریقا تا سال ۲۰۲۵ ارزش بازاری معادل ۴,۵۷ میلیون دلار داشته باشد. اگرچه این منطقه در مقایسه با سایر مناطق نسبتاً کوچک است، اما پتانسیل قابل توجهی برای رشد نشان می‌دهد. بازار این منطقه با افزایش تقاضا برای شیوه‌های پایدار آبی‌پروری و نیاز به کاهش استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها هدایت می‌شود. این رشد بیشتر توسط توسعه اقتصادی منطقه و افزایش آگاهی از مزایای پروبیوتیک‌ها در آبی‌پروری پشتیبانی می‌شود.

انتظار می‌رود منطقه آسیا و اقیانوسیه، شامل چین، هند و سایر اقتصادهای نوظهور، سریع‌ترین بازار در حال رشد برای پروبیوتیک‌های آبی‌پروری باشد. رشد سریع اقتصادی منطقه، افزایش مصرف سرانه غذاهای دریایی و حمایت قوی دولت از صنعت آبی‌پروری، تقاضا برای پروبیوتیک‌ها را افزایش می‌دهد. بخش گسترده آبی‌پروری منطقه آسیا و اقیانوسیه و تمرکز فزاینده بر شیوه‌های پایدار، تضمین می‌کند که این منطقه همچنان سهم قابل توجهی در بازار جهانی داشته باشد.

سه شرکت برتر در بازار پروبیوتیک‌های آبی‌پروری

نووزایمز

معرفی شرکت و نمای کلی کسب و کار: نووزایمز یک شرکت پیشرو در نوآوری زیستی در جهان است که در توسعه و تولید آنزیم‌های صنعتی، میکروارگانیسم‌ها، بیوپلیمرها و سایر پروتئین‌ها تخصص دارد. دفتر مرکزی این شرکت که در سال ۲۰۰۰ تأسیس شد، در دانمارک قرار دارد و عمدتاً در اروپا فعالیت می‌کند. نووزایمز با شرکایی در سراسر جهان برای نوآوری در راه‌حل‌های جدید و بازرگاری در صنایع، با تمرکز بر بهبود بهره‌وری استفاده از مواد اولیه، کاهش مصرف انرژی و ارائه محصولات با کیفیت بالاتر، همکاری می‌کند.

محصولات ارائه شده: نووزایمز طیف وسیعی از پروبیوتیک‌های آبی‌پروری، از جمله PondPlus® و PondDtox® را ارائه می‌دهد. این محصولات برای بهبود کیفیت آب، کاهش خطر بیماری و افزایش بازده در استخرهای آبی‌پروری طراحی شده‌اند. PondPlus® ترکیبی هم‌افزایی از باکتری‌های تشکیل‌دهنده اسپور است که از طریق فرآیندهای رقابتی، باکتری‌های مضر را جایگزین می‌کند و به طور قابل توجهی محیط زیست استخر را بهبود می‌بخشد و تعادل بهتری از فیتوپلانکتون‌ها و میکروب‌های مفید ایجاد می‌کند.

صنایع Evonik

معرفی شرکت و نمای کلی کسب و کار: صنایع Evonik یک شرکت پیشرو در زمینه مواد شیمیایی تخصصی است که در سال ۲۰۰۷ تأسیس شد و دفتر مرکزی آن در آلمان قرار دارد. این شرکت در سطح جهانی فعالیت می‌کند و کارخانه‌های تولیدی آن در اروپا، آمریکا و آسیا و اقیانوسیه واقع شده‌اند. Evonik با بهره‌گیری از توانایی‌های نوآورانه و پلتفرم‌های فناوری یکپارچه خود، بر روندهای کلیدی مانند سلامت، تغذیه، بهره‌وری منابع و جهانی شدن تمرکز دارد.

محصولات ارائه شده: Evonik طیف وسیعی از پروبیوتیک‌های آبی‌پروری، از جمله COBIOL® را ارائه می‌دهد. این محصول شامل یک باسیلوس آمیلولیکوئیفاسینس طبیعی با رشد سریع است که وضعیت کلی آبزیان را بهبود می‌بخشد و به تولیدکنندگان کمک می‌کند تا با چالش‌های کیفیت، سودآوری و پایداری مقابله کنند. COBIOL® در دمای پلت کردن خوراک، رطوبت بالا و شرایط نگهداری پایدار است و این امر باعث می‌شود که کار با آن آسان باشد و با سایر افزودنی‌های خوراک سازگار باشد.

کیتون

معرفی شرکت و نمای کلی کسب و کار: صنایع کیتون، یک شرکت خانوادگی تولیدکننده محصولات آبی‌پروری است که در سال ۱۹۷۲ تأسیس و دفتر مرکزی آن در ولینگتون، کلرادو واقع شده است. این شرکت در درجه اول به

قاره آمریکا خدمت‌رسانی می‌کند و بر ارتقای مدیریت برکه‌ها و ایجاد زیستگاه‌های آبی، دریاچه‌ها، شیلات و تأسیسات فاضلاب سالم و طبیعی تمرکز دارد.

محصولات ارائه شده: کیتون طیف وسیعی از پروبیوتیک‌های آبی‌پروری، از جمله ShrimpShield™ و PondToss™ را ارائه می‌دهد. ShrimpShield™ با تولید پتیدهای کوچک و عمل به عنوان یک پروبیوتیک برای ماهی، کیفیت آب را بهبود می‌بخشد که برای سلامت و رشد مزارع میگو مفید است. PondToss™ بهترین پروبیوتیک و باکتری‌های تهویه آب را برای کاهش سطح آمونیاک، نیتريت و نیترات در برکه‌ها ترکیب می‌کند. پیش‌بینی می‌شود بازار جهانی پروبیوتیک‌های آبی‌پروری تا سال ۲۰۲۵ به درآمد ۲۳۴,۰۸ میلیون دلار برسد و از سال ۲۰۲۵ تا ۲۰۳۰، نرخ رشد مرکب سالانه ۶,۹۱ درصد را تجربه کند. پروبیوتیک‌های آبی‌پروری نقش حیاتی در صنعت آبی‌پروری مدرن دارند که به سرعت در حال رشد است تا تقاضای جهانی رو به افزایش برای غذاهای دریایی را برآورده کند.

شرکت‌های مهم تولیدکننده پروبیوتیک در جهان

شرکت‌های اصلی فعال در چشم‌انداز رقابتی صنعت پروبیوتیک عبارتند از:

- Bright Dairy
- I-HEALTH INC
- .Wecare Probiotics Co., Ltd
- Mother Dairy Fruit & Vegetable Private Limited
- UAS Laboratories
- .Nestle S.A
- Probi AB
- .Yakult Honsha Co., Ltd
- Kerry Group
- .Morinaga Milk Industry Co. Ltd
- Kemin Industries
- BioGaia AB
- .Beijing Smile Feed Sci. & Tech. Co., Ltd
- Shandong Baolai-Leelai Bio-Industrial Group
- .Cangzhou Tianrunwanwu Biotechnology Co., Ltd



- Arla Foods, Inc
- Shanghai Novanat Co., Ltd
- Chr. Hansen Holding A/S
- Danone
- DuPont Danisco
- General Mills Inc
- I-Health Inc
- Lallemand Inc
- Lifeway Foods, Inc
- Xingtai Sinobest Biotech Co., Ltd
- BIOGROWING CO., LTD
- Adisseo

برخی از مهم ترین شرکت های تولیدکننده پروبیوتیک در دنیا شامل: Chr. Hansen (دانمارک)، Koninklijke DSM N.V (هلند)، DowDuPont (ایالات متحده)، Evonik Industries (آلمان) و Land O'Lakes (ایالات متحده) هستند. سایر تولیدکنندگان شناخته شده عبارتند از: Lallemand (کانادا)، Bluestar Adisseo (چین)، Lesaffre (فرانسه)، Alltech (ایالات متحده)، Novozymes (دانمارک)، Calpis Co. Ltd، (ژاپن)، Schouw & Co. (دانمارک)، Unique Biotech (هند)، Pure Cultures (ایالات متحده)، Kerry (ایرلند) و Co. & Mitsui Ltd (ژاپن).



شکل ۳۲-۵: شرکت های فعال در حوزه پروبیوتیک

شرکت های مهم تولیدکننده پروبیوتیک در ایران

در حال حاضر چهار شرکت فعال (دارای مجوز دامپزشکی) در زمینه تولید پروبیوتیک های دامی در ایران وجود دارد. سایر شرکت ها در سطح محدودتری فعالیت داشته و هنوز موفق به اخذ مجوز از سازمان دامپزشکی نشده اند.

۱) شرکت تک ژن زیست (تأسیس ۱۳۸۳): این شرکت علاوه بر پروبیوتیک های غذایی و دارویی، پروبیوتیک برای طیور صنعتی، نشخوارکنندگان، اسب، آبزیان صنعتی (گرمابی و سردابی) و زنبور عسل نیز تولید می کند (Takgene, ۲۰۲۱).

۲) شرکت زیست درمان ماهان (تأسیس ۱۳۹۴): این شرکت با برند تجاری بایودپ، عضو هلدینگ زیست تخمیر و تولیدکننده پروبیوتیک برای طیور صنعتی و زینتی، نشخوارکنندگان، اسب، آبزیان صنعتی (گرمابی و سردابی)، آبزیان زینتی، زنبور عسل و حیوانات خانگی است (Biodep, ۲۰۲۱). شرکت زیست تخمیر (تأسیس ۱۳۸۸) خود یکی از تولیدکنندگان پروبیوتیک های انسانی در ایران است (Zisttakhmir, ۲۰۲۱).

۳) شرکت فناوری زیستی طبیعت گرا (تأسیس ۱۳۷۹): این شرکت با برند تجاری بایوران، علاوه بر تولید پروبیوتیک برای طیور صنعتی و زینتی، نشخوارکنندگان، اسب، حیوانات خانگی و آبزیان سردابی، پروبیوتیک های گیاهی، کودهای بیولوژیک و سموم بیولوژیک هم تولید می کند (Biorun, ۲۰۲۱).

۴) شرکت پردیس رشد مهرگان (تأسیس ۱۳۹۱): این شرکت با برند تجاری بیواکسیر (پارسی لاکت)، محصولات پروبیوتیک برای طیور صنعتی و زینتی، نشخوارکنندگان، اسب و حیوانات خانگی تولید می کند (Parsilact, ۲۰۲۱).

در ایران همچنین شرکت های دیگری نیز با تولیدات محدودتر در این حوزه فعالیت دارند که برخی محصولات آنها در جدول ۲ خلاصه شده است. لازم به ذکر است که در شرایط فعلی به دلیل شرایط تحریم و عدم تخصیص ارز ترجیحی، محصولات خارجی تقریباً در بازار موجود نبوده و لذا از ارائه نام آنها صرف نظر شد.

جدول ۱۱-۵: فهرست محصولات داخلی حاوی پروبیوتیک تولید شده برای طیور

نام محصول	دوز مصرف	نام شرکت	CFU/g	سویه های موجود در محصول
لاکتوفید (مخلوط در دان و محلول در آب)	۱۰۰ تا ۳۰۰ گرم در تن خوراک یا ۵۰ تا ۱۰۰ گرم در هزار لیتر آب	تک ژن	1×10^8	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
دی پرو (مخلوط در دان)	۳۰۰ تا ۶۰۰ گرم در تن خوراک	تک ژن	$1/6 \times 10^{11}$	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>
باکتوژن (مخلوط در دان)	۲۰۰ گرم در تن خوراک	تک ژن	1×10^{11}	<i>Bacillus subtilis</i>
دی پرو پلاس (مخلوط در دان)	۵۰۰ گرم در تن خوراک	تک ژن	$4/5 \times 10^8$	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> and prebiotic: MOS
پدی گارد (مخلوط در دان و محلول در آب)	۵۰۰ گرم در تن خوراک یا ۲۵۰ گرم در هزار لیتر آب	تک ژن	1×10^{11}	<i>Pediococcus acidilactici</i>
بایوپول (مخلوط در دان و محلول در آب)	۷۵ تا ۲۰۰ گرم در تن خوراک یا ۷۵ تا ۱۵۰ گرم در هزار لیتر آب	زیست درمان ماهان	2×10^9	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , Prebiotics: FOS, Yeast Extract

نام محصول	دوز مصرف	نام شرکت	CFU/g	سویه های موجود در محصول
بایوپول طیور ویژه استرس (محلول در آب)	یک لیتر (حاوی ۱۲۰ گرم پودر) در هزار لیتر آب	زیست درمان ماهان	اعلام نشده	شامل ۹ سویه پروبیوتیکی (نام آنها اعلام نشده است).
پروبیوتیک پرندگان زینتی (پروبیوتیک مخصوص قناری)	نیم گرم در یک لیتر آب یا یک گرم در ۱۰۰ گرم غذای مرطوب	زیست درمان ماهان	اعلام نشده	<i>Enterococcus faecium,</i> <i>Pediococcus acidilactici,</i> <i>Bacillus subtilis,</i> <i>Lactobacillus cidophilus,</i> <i>Lactobacillus plantarum,</i> <i>Lactobacillus rhamnosus,</i> <i>Lactobacillus casei,</i> <i>Bifidobacterium bifidum,</i>
هایپرو لایف (مخلوط در دان)	۵۰۰ گرم در تن	بایوران	1×10^9	<i>Bacillus subtilis</i>
هایپروزیم (مخلوط در دان)	۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم در تن	بایوران	1×10^8	<i>Bacillus licheniformis,</i> <i>Bacillus subtilis,</i> <i>Enterococcus faecium,</i> <i>Pediococcus acidilactici</i>
هایپروزیم دی پلاس (مخلوط در دان و محلول در آب)	روزانه ۲۰۰ گرم به ازای هر ۱۰ هزار پرنده در آب یا خوراک	بایوران	1×10^9	<i>Bacillus licheniformis,</i> <i>Bacillus subtilis,</i> <i>Enterococcus faecium,</i> <i>Pediococcus acidilactici,</i> and Prebiotic: Dextran
هایپروتکت (مخلوط در دان)	۲۰۰ تا ۴۰۰ گرم در تن	بایوران	1×10^8	<i>Lactobacillus plantarum,</i> <i>Lactobacillus rhamnosus,</i> <i>Lactobacillus casei,</i> <i>Lactobacillus bulgaricus,</i> <i>Enterococcus faecium,</i> <i>Pediococcus acidilactici,</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
هایپروتکت (محلول در آب)	یک لیتر به ازای هر ۱۰ هزار پرنده در روز	بایوران	1×10^8	<i>Lactobacillus plantarum,</i> <i>Lactobacillus rhamnosus,</i> <i>Lactobacillus casei,</i> <i>Lactobacillus bulgaricus,</i> <i>Enterococcus faecium,</i> <i>Pediococcus acidilactici,</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>

نام محصول	دوز مصرف	نام شرکت	CFU/g	سویه‌های موجود در محصول
هایپروتکت دی‌پلاس (مخلوط در دان و محلول در آب)	۲۰۰ گرم به ازای هر ۱۰ هزار پرند یا ۵۰۰ سی سی به ازای ۱۰ هزار پرند در روز	بایوران	1×10^9	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , <i>Streptococcus thermophiles</i> and Prebiotic: Dextran
مولتی بهسیل ۱۰۰ (مخلوط در دان و محلول در آب)	۷۵ تا ۲۰۰ گرم در تن خوراک یا ۷۵ تا ۱۵۰ گرم در هزار لیتر آب	بهمن آراد	1×10^{11}	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Aspergillus oryzae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
سنبیزیم ۵۰۰ (مخلوط در دان)	۵۰۰ گرم در تن خوراک	بهمن آراد	1×10^{11}	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Aspergillus oryzae</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> and multi enzyme: protease, amylase, xylanase, phytase, lipase
مکمل پروبیوتیک طیور پارسی لاکت مخلوط در دان و محلول در آب)	۱۰۰ تا ۲۰۰ گرم در تن خوراک یا ۵۰ تا ۱۰۰ گرم در هزار لیتر آب	پارسی لاکت	$2/3 \times 10^{11}$	<i>Bacillus licheniformis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus coagulans</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
مکمل سین‌بیوتیک مخصوص پرندگان زینتی پارسی لاکت (مخلوط در دان)	۰/۵ تا ۲ گرم به ازای هر پرند در روز به آب یا غذا افزوده شود	پارسی لاکت	2×10^{10}	<i>Bacillus coagulans</i> and prebiotics: inulin, maltodextrin, FOS.

نام محصول (و محلول در آب)	دوز مصرف	نام شرکت	CFU/g	سویه‌های موجود در محصول
مخمر پروبیوتیک طیور سابوفلورا (مخلوط در دان)	۱۰۰ تا ۲۰۰ گرم در تن خوراک	پارسی لاکت	3×10^{10}	<i>Saccharomyces boulardii</i> and dextrose and maltodextrin.

برآورد مصرف پروبیوتیک در صنعت طیور ایران

با توجه به مصرف حدود نه میلیون تن خوراک در صنعت طیور ایران و با در نظر گرفتن اینکه میانگین مصرف محصولات پروبیوتیک حدود ۲۰۰ گرم در تن خوراک است، پتانسیل مصرف پروبیوتیک در این صنعت حدود ۱۸۰۰ تن در سال خواهد بود. ولی امروزه با توجه به هزینه بر بودن استفاده از این محصولات و شرایط دشوار اقتصادی تحمیل شده بر مرغداران، بر اساس بررسی‌های میدانی، مصرف این فرآورده حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد عدد فوق یعنی معادل حدود ۳۶۰ تا ۴۵۰ تن در سال برآورد می‌شود. لازم به ذکر است که با توجه به دانش فنی، توان تولید و تعدد شرکت‌های تولیدکننده داخلی، نیاز صنعت طیور به پروبیوتیک از طریق محصولات داخلی قابل تأمین است.

به دلیل علاقه مندی روز افزون جوامع بشری به استفاده از محصولات پروتئینی سالم، چشم انداز آینده صنعت پروبیوتیک در سطح جهان امیدوار کننده است. در عین حال، فراگیر شدن استفاده از این محصولات در صنعت طیور ایران، نیازمند تلاش گسترده برای تولید اقتصادی و ثبات کیفی پروبیوتیک، بازاریابی مناسب و افزایش نفوذ در جامعه هدف (پرورش دهندگان طیور) است. همچنین تدوین استانداردهای ملی جهت پایش مداوم کیفیت محصولات پروبیوتیک تولیدی و تلاش برای به حداکثر رساندن اثرات مثبت پروبیوتیک‌ها با انتخاب سویه‌های بومی به منظور افزایش کارایی و هدفمند ساختن بیشتر این ترکیبات به ویژه در مواجهه با تنش‌ها، ناهنجاری‌های گوارشی و دیگر بیماری‌های شایع طیور ضروری به نظر می‌رسد.

گزارش بازار پری‌بیوتیک‌ها:

اندازه بازار پری‌بیوتیک‌ها در سال ۲۰۲۲، ۶,۷۱ میلیارد دلار تخمین زده شده است و قرار است تا سال ۲۰۳۰ به ۲۰,۸۹ میلیارد دلار برسد و با نرخ رشد مرکب سالانه ۱۵,۲۴ درصد در دوره پیش‌بینی ۲۰۲۳-۲۰۳۰ رشد کند. پری‌بیوتیک‌ها رشته‌های حل‌شونده غیرخوراکی هستند که رشد میکروب‌های مفید در دستگاه گوارش را تقویت

می‌کنند. پری‌بیوتیک‌ها مزایای پزشکی مختلفی مانند مقاومت و سلامت معده را ارائه می‌دهند و به تنظیم سطح کلسترول و قند در بدن انسان کمک می‌کنند. منابع غذایی سرشار از پری‌بیوتیک شامل سیر، پیاز، ریشه کاسنی، مارچوبه و غیره هستند. علاوه بر این، افزایش آگاهی مردم در مورد معنای میکروبی‌های مفید و مصرف بیشتر فیبر برای کمک به سیستم ایمنی، انتظار می‌رود علاقه به رشته‌های پری‌بیوتیک، مانند اینولین‌ها، بتاگلوکان‌ها و الیگوساکاریدها و غیره را افزایش دهد.

مواد تشکیل دهنده:

با توجه به مواد تشکیل دهنده، بازار جهانی پری‌بیوتیک‌ها به اینولین، فروکتو-الیگوساکارید (FOS)، گالاکتو-الیگوساکارید (GOS)، مانان-الیگوساکارید (MOS)، مونوساکارید، دی‌ساکارید و سایر موارد تقسیم می‌شود. انتظار می‌رود درآمد حاصل از بخش اینولین در بازه زمانی تخمینی، نرخ رشد سریعی را ثبت کند. اینولین به عنوان یک جایگزین چربی و قند در مواد غذایی و برای بهبود منابع غذایی مفید ناشی از نقش مفید آن در بهبود سلامت معده استفاده می‌شود. درآمد بخش گالاکتو-الیگوساکارید (GOS) سهم بزرگی از درآمد را در سال ۲۰۲۱ نشان داد. GOS از قند گیاهی تشکیل شده است و دارای قدرت حرارتی بالا و خواص غیر سرطانی است. این موارد در محصولات لبنی خاص، سبزیجات ریشه‌ای و لوبیا یافت می‌شوند.

نوع محصول:

با توجه به محصولات، بازار جهانی پری‌بیوتیک‌ها به مکمل‌های غذایی، پیش مخلوط‌ها، نوشیدنی‌های مفید، لبنیات و سایر موارد تقسیم می‌شود. بخش بهبود رژیم غذایی سهم درآمدی بسیار بالایی را در سال ۲۰۲۱ نشان داد و پیش‌بینی می‌شود که در طول دوره مورد بررسی با سرعت بالایی رشد کند. این بخش، التهاب و عوارض جانبی مرتبط با بیماری‌های روده‌ای تحریک‌کننده را کاهش می‌دهد و به بهبود فراهمی زیستی و جذب مواد معدنی در بدن انسان کمک می‌کند. بخش لبنیات سهم درآمدی بسیار بالایی را در سال ۲۰۲۱ نشان داد. ادغام پری‌بیوتیک‌ها با محصولات لبنی می‌تواند پروفایل چربی خون، سلامت دستگاه گوارش و ایمنی را بهبود بخشد.

کاربر نهایی:

از نظر مصرف نهایی، بازار جهانی پری‌بیوتیک‌ها به منابع غذایی و نوشیدنی‌ها، داروها، خوراک دام و سایر موارد تقسیم می‌شود. بخش منابع غذایی و نوشیدنی‌ها پیش‌بینی می‌شود که به دلیل افزایش توجه مصرف‌کننده به کار بر روی سلامت دستگاه گوارش، نرخ رشد بالایی را در طول دوره پیش‌بینی به خود اختصاص دهد. بخش خوراک دام سهم درآمدی قابل توجهی را در سال ۲۰۲۱ نشان داد که به دلیل افزایش استفاده از پری‌بیوتیک‌ها برای مراقبت از دام‌ها و طیور برای بهبود بیشتر عملکرد است. بخش دارویی بیشترین سهم درآمد را در سال ۲۰۲۱

نشان داد. سازمان‌های دارویی از پری‌بیوتیک‌ها برای کنترل میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا در دستگاه گوارش استفاده می‌کنند که جذب صدا را تقویت می‌کند.

تقسیم‌بندی بازار:

بر اساس مواد تشکیل‌دهنده:

۱. فروکتو-الیگوساکاریدها

۲. گالاکتو-الیگوساکاریدها

بر اساس محصول:

۳. مکمل‌های غذایی

۴. لبنیات

بر اساس کاربر نهایی:

۵. غذاها و نوشیدنی‌ها

۶. دارویی

۷. خوراک دام

۸. سایر

بازار پری‌بیوتیک‌ها در آمریکای شمالی سهم درآمدی مهمی را در سال ۲۰۲۱ نشان داد. پذیرش عادات غذایی سالم و افزایش تعداد مراکز تفریحی و جوامع سلامت واقعی در ایالات متحده، علاوه بر این، کانادا نیز به پذیرش گسترده مکمل‌های غذایی پری‌بیوتیک‌ها افزوده است که این امر باعث رشد درآمد بخش تجاری می‌شود. انتظار می‌رود بازار آسیا و اقیانوسیه در طول دوره آماری، نرخ رشد ثابتی را ثبت کند که از حداکثر مصرف محصولات لبنی قابل استنباط است. افزایش درآمد مردم در برنامه‌های کنترل وزن سالم و افزایش استفاده از پری‌بیوتیک‌ها در صنعت مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، باعث رشد بخش تجاری در اینجا می‌شود. بازار اروپا بیشترین سهم درآمدی را در سال ۲۰۲۱ داشت و انتظار می‌رود در طول دوره آماری، نرخ رشد بالایی را ثبت کند. گسترش شیوع بیماری‌های کشنده در حیوانات، مانند آنفولانزای خوک و اسهال اپیدمی خوک، اهمیت فزاینده‌ای را برای خوراک حیوانات برای جلوگیری از پیوندهای میکروبی خطرناک در سلول‌های دستگاه گوارش ایجاد کرده است که به رشد درآمد بازار پری‌بیوتیک‌ها در اینجا کمک می‌کند.

۵-۶-۱۴ فرصت ها و چالش های صنعت پروبیوتیک

از فرصت های توسعه این صنعت می توان به قانون منع استفاده از آنتی بیوتیک های محرک رشد در خوراک دام و طیور در سال ۲۰۰۶ در اتحادیه اروپا اشاره نمود (Krysiak و همکاران، ۲۰۲۱). در ژانویه ۲۰۱۷، سازمان غذا و داروی آمریکا (USFDA) استفاده از آنتی بیوتیک ها به عنوان مکمل های خوراکی برای کمک به رشد سریع دام و طیور را ممنوع کرد. در آیین نامه جدید همچنین آمده است که فروش آنتی بیوتیک های خوراکی بدون نسخه دامپزشک ممنوع است (AccessScience، ۲۰۱۷). وجود دانش فنی در ایران و امکان تولید محصولات پروبیوتیک ویژه با استفاده از سویه های باکتریایی بومی با هدف کنترل برخی بیماری های طیور یا تنش های محیطی از فرصت های این صنعت در کشور است. عدم تخصیص ارز ترجیحی به پروبیوتیک های وارداتی در سال های اخیر، فرصت مهم دیگر برای تولیدکنندگان داخلی پروبیوتیک به منظور گسترش نفوذ در بازار ایران به شمار می رود. به عنوان چالش مهم این صنعت باید اشاره کرد که لزوم سرمایه گذاری سنگین در بخش تحقیق و توسعه (اعم از تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته و نیز هزینه استخدام متخصصان تحصیل کرده)، موانعی را برای توسعه بازار پروبیوتیک در خوراک دام و طیور ایجاد کرده است. از طرفی، توجه بیش از پیش به انجام تحقیقات کاربردی متناسب با نیاز پرورش دهندگان، شرط موفقیت در این بازار است. این در حالی است که مصرف پروبیوتیک ها بیشتر با مزایای سلامتی که به ظاهر نمود کمتری دارد (کاهش هزینه پنهان دارو و درمان)، مرتبط بوده که این امر توجیه مرغداران را دشوار نموده و بازده سریع سرمایه گذاری های سنگین مورد نیاز برای تولیدکنندگان پروبیوتیک را چالش-برانگیز می کند. در عین حال، شرکت های مهمی مانند Hansen (دانمارک) و DowDuPont (آمریکا) استراتژی خود را بر ایجاد پایگاه های قوی تحقیق و توسعه برای دستیابی به مزیت رقابتی متمرکز کرده اند که این خود چالشی را برای سایر سرمایه گذاران در بازار پروبیوتیک های مورد استفاده خوراک دام و طیور در دنیا ایجاد کرده است (Market and Markets، ۲۰۲۱).

تحقیق و توسعه در مورد سویه های پروبیوتیکی (بومی) به سرمایه گذاری قابل توجهی در حوزه زیرساخت و فناوری نیاز دارد. علاوه بر این، محصولات باید مطابق با مقررات داخلی و بین المللی مواد غذایی و خوراک (جهت اهداف صادراتی) تولید شوند و هزینه بالای تولید در کنار فرآیند بازاریابی و توزیع محصولات پروبیوتیکی به قیمت محصول می افزاید. از طرفی این محصولات در مقایسه با برخی نهادهای خوراک که به صورت فله عرضه می شوند، نیازمند بسته بندی، نگهداری و شبکه توزیع مناسب هستند. کمبود آزمایشگاه های مرجع و عدم تدوین استاندارد های ملی لازم جهت کنترل مداوم محصولات تولیدی نیز از دیگر چالش های این صنعت است. در نهایت

اگرچه مصرف کنندگان بعضاً از فواید پروبیوتیک ها برای سلامتی آگاه هستند، اما قیمت بالا، گروه قابل توجهی از آنها را از خرید محصول منصرف می کند که این موضوع نیز چالشی برای تولیدکنندگان محسوب می شود.

چالش های موجود در حوزه پروبیوتیک و میکروبیوم

حوزه دامی

- جایگاه نامشخص پروبیوتیک ها (دارو/مکمل/افزودنی) در سازمان دامپزشکی کشور و نیاز به بروزرسانی دانش فنی نهادهای قانونی در این خصوص
- نبود ضوابط و دستورالعمل های تخصصی و اختصاصی در خصوص پروبیوتیک ها
- مشکلات بروکراتیک در صادرات

ابزارهای تشخیصی میکروبیوم

- عدم وجود استانداردهای تنظیمی مشخص: در ایران، نبود چارچوب های قانونی و استانداردهای مشخص برای ابزارهای تشخیصی میکروبیوم می تواند مانع از توسعه و تجاری سازی این محصولات شود. این عدم وضوح ممکن است موجب سردرگمی در میان توسعه دهندگان و محققان شود و زمان و هزینه های بیشتری را به فرآیند توسعه اضافه کند.
- فرآیند تأیید طولانی: فرآیندهای تأیید برای محصولات جدید معمولاً زمان بر و پیچیده هستند. این موضوع می تواند به تأخیر در ورود محصولات به بازار منجر شود و توانایی شرکت های کوچک و نوپا را برای رقابت با شرکت های بزرگ تر محدود کند.
- نیاز به تحقیقات بالینی: برای تأسیس اعتبار علمی و بالینی ابزارهای تشخیصی میکروبیوم، نیاز به انجام تحقیقات بالینی معتبر وجود دارد. این تحقیقات ممکن است به منابع مالی و زیرساخت های قوی نیاز داشته باشد که در برخی موارد در ایران محدود است.
- آگاهی عمومی و پذیرش بازار: افزایش آگاهی عمومی درباره اهمیت میکروبیوم و نقش آن در سلامت می تواند تقاضا برای ابزارهای تشخیصی را افزایش دهد. سیاست های آموزشی و اطلاع رسانی می تواند به افزایش پذیرش این فناوری ها کمک کند.
- چالش های اقتصادی: مشکلات اقتصادی ممکن است محدودیت هایی در سرمایه گذاری بر روی فناوری های پیشرفته تشخیصی ایجاد کند، که بر توانایی شرکت ها برای توسعه و تجاری سازی محصولات مبتنی بر میکروبیوم تأثیر بگذارد.

- زیرساخت تجهیزاتی و سخت افزار: عدم وجود پلتفرم های توالی یابی پیشرفته نسل جدید (NGS)

- عدم تشکیل شبکه تشخیص، پیشگیری و تولید محصولات درمانی در حوزه میکروبیوم ما کجا هستیم:
- تجزیه و تحلیل متازنوم انسانی:
- ایجاد بانک میکروبیوم مدفوع و مطالعه فراژنومیک میکروبیوتای جمعیت ایران (در حال انجام)
- تجزیه و تحلیل متازنوم محیطی و کشاورزی:
- تحلیل کمی ساختار جامعه میکروبی (چشمه‌های آب گرم زمین گرمایی سبلان و تالاب گومیشان و آتشفشان گلی)، تنوع میکروبی و پویایی پاتوژن در پوسیدگی بنه زعفران و بررسی تأثیر فراوری دانه ذرت (آسیاب در مقابل پولک) و سطح پروتئین بر نیمرخ میکروبی شکمبه.
- تجزیه و تحلیل متازنوم لبنیات و صنعتی:
- بررسی کمی جمعیت میکروبی و میکروارگانیسم های بیماری زا در فرآیند تهیه و رسیدن پنیر لیقوان به روش متازنومیک.
- تنوع میکروبی مخزن نفتی با دمای بالا بدون غرقاب در جنوب ایران
- پیش تصفیه لیگنوسلولزها برای افزایش تولید بیوگاز: مروری بر مکانیسم های تأثیرگذار و اهمیت تنوع میکروبی (بررسی های انرژی تجدیدپذیر و پایدار؛ ۲۰۲۱، IF: 16.3)

۵-۷ فاز ترایی و اهمیت آن در جامعه امروزی

۵-۷-۱ مقاومت ضد میکروبی

مقاومت ضد میکروبی با توانایی باکتری ها در ایجاد یا به دست آوردن توانایی کم کردن خواص باکتریواستاتیک یا باکتریوساید عوامل ضد میکروبی مشخص می شود. مسیرهای زیادی وجود دارد که باکتری ها می توانند در برابر آنتی بیوتیک ها مقاومت کنند که شامل پمپ های جریان سلولی، جهش به اهداف دارویی و آنزیم های غیرفعال کننده آنتی بیوتیک مانند بتا لکتامازها می باشد. در بیشتر موارد، عوامل تعیین کننده مقاومت ضد میکروبی باکتریایی ظرفیت انتقال افقی را دارند و باعث گسترش عواملی می شوند که در یک جمعیت گونه های باکتریایی و همچنین بین گونه های مختلف باکتری مقاومت ایجاد می کنند.

مقاومت ضد میکروبی یک تهدید فوری بهداشت عمومی جهانی است. آنتی بیوتیک ها به طور فزایندهای در برابر باکتری هایی که قبلاً حساس بوده اند، بی اثر می شوند، که احتمالاً جهان را وارد یک دوره پس از آنتی بیوتیک

می کند که در آن عفونت های رایج و آسیب-های جزئی می توانند باعث مرگ شوند. در سال ۲۰۲۱، WHO اعلام کرد که AMR یکی از ۱۰ تهدید بزرگ جهانی برای سلامت عمومی است. AMR حداقل ۱,۲۷ میلیون نفر را در سراسر جهان می کشد و با نزدیک به ۵ میلیون مرگ در سال ۲۰۱۹ همراه بوده است. همه گیر COVID-۱۹ ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (CoV-SARS۲) بحران جهانی مقاومت ضد میکروبی موجود را از طریق افزایش قابل توجه تجویز آنتی بیوتیک، استفاده گسترده از عوامل ضد عفونی کننده و افزایش خطر ابتلا به بیماری-های بیمارستانی تشدید کرد. افزایش مداوم AMR واقعاً هشدار دهنده است و پیش بینی می شود که اگر این روند متوقف نشود، تا سال ۲۰۵۰ در اثر بیماری های مقاوم به چند دارو ۱۰ میلیون نفر سالانه جان خود را از دست خواهند داد که هزینه سالانه آن بیش از یک تریلیون دلار خواهد بود. ضد میکروبی این پتانسیل را دارد که در هر مرحله از زندگی افراد و همچنین صنایع مراقبت های بهداشتی، دامپزشکی و کشاورزی تأثیر بگذارد که این امر آن را به یکی از مشکلات بهداشت عمومی اورژانسی در جهان تبدیل کرده است. گونه هایی از باکتری هایی که امروزه جدیدترین تهدید را برای اثربخشی آنتی بیوتیک ها ایجاد می کنند عبارتند از:

انتروکوکوس فاسیوم، استافیلوکوک اورئوس، کلبسیال پنومونیه، اسینتوباکتر بومانی، سودوموناس آئروژینوزا، و گونه های انتروباکتر که در مجموع به عنوان پاتوژن های ESKAPE شناخته می شوند. باکتری های ESKAPE یکی از بیماری زاترین، کشنده ترین و پرهزینه ترین پاتوژن ها هستند که باعث افزایش شیوع عفونت های AMR می شوند. سازمان بهداشت جهانی، درمان های جایگزین برای پاتوژن های ESKAPE را یک اولویت جهانی اعلام کرده است. علیرغم پیشرفت های قابل توجه اخیر، در حال حاضر هیچ آنتی-بیوتیکی در مرحله توسعه آزمایشات بالینی وجود ندارد که هدف آن افزایش یا گسترش پوشش ضد میکروبی علیه پاتوژن های ESKAPE باشد.

کشف آنتی بیوتیک جدید دشوار است، زیرا ترکیبات مفید بالینی باید مؤثر بوده و دارای پروفایل سمی قابل قبولی باشند. بیشتر عوامل ضد باکتریایی که اخیراً تأیید شده اند، نماینده آنالوگ های جدید نیستند، بلکه مشتقاتی از آنالوگ های موجود هستند، که عمدتاً از ترکیباتی با اثر ضد باکتریایی تثبیت شده ساخته شده اند که می توانند به عنوان الگوهایی برای توسعه بیشتر دارو استفاده شوند. یکی از مشکلات این رویکرد این است که این آنالوگ های نوظهور خطر و میزان مقاومت دارویی به طور قابل توجه بالاتری دارند زیرا مکانیسم های دفاعی باکتریایی موجود به سرعت از طریق فشارهای انتخابی برای ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی تقویت شده، سازگار می-شوند. بر اساس بررسی سال ۲۰۲۰ سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۱۷، ۱۱ داروی ضد باکتری جدید و تأیید شده وجود

داشت. با این حال، تنها دو مورد "معیارهای نوآوری WHO" را برآورده کردند و آنالوگ های شیمیایی جدیدی را تشکیل دادند.

۵-۷-۲ راهکارهای مبارزه با AMR

به دلیل شکست درمان های سنتی و چشم انداز مقاومت گسترده، محققان به طور فزاینده ای به دنبال استراتژی های جایگزین برای پیشگیری و درمان عفونت های مقاوم به آنتی بیوتیک می باشند. یکی از گزینه های درمانی ۲ مهار QS است. ترکیبات طبیعی یا صناعی متعددی وجود دارد که با مکانیسم های مختلف این فرآیند را مهار می کنند. استراتژی دیگر مهار اتصال باکتری است چرا که اغلب باکتری های پاتوژن در فرآیند آلودگی میزبان و تولید بیوفیلم به سطوح و بافت های مختلف متصل می شوند و برای انجام این کار، از آدهسین های مختلفی مانند لکترین ها استفاده می کنند. بنابراین یکی از راهکار های درمانی می تواند مهار لکترین باشد. همچنین مهار فاکتورهای بیماری زا، برای مثال سیستم های ترشحی با استفاده از ترکیباتی مانند پروتئازها، کالریتروماکسین و دیکلوفناک در برخی موارد می تواند بیماری زایی این باکتری را کاهش دهند. همچنین مهار پدیده QS نیز با توجه به نقش آن در تنظیم بسیاری از این عوامل می تواند کمک کننده باشد. همچنین نشان داده شده است آهن برای رشد و فعالیت های آنزیمی باکتری عنصری ضروری است. لذا استفاده از آنالوگ های آهن یا شالورهای آن به طور موثری با جذب آهن توسط باکتری تداخل ایجاد می کند و رشد و تولید بیوفیلم در باکتری را مختل می سازد. ذرات نانو هم، بویژه نانوذرات فلزی، در درمان عفونت ها مورد مطالعه قرار گرفته اند چرا که به دلیل اندازه کوچک به راحتی می توانند از غشای باکتری عبور کنند و از طریق مکانیسم های مختلف مانند غیرفعال سازی پروتئین ها و آنزیم های خاص، تولید گونه های فعال اکسیژن و تخریب غشاء خاصیت ضد میکروبی ایجاد نمایند. با این وجود، به دلیل نسبت سطح به حجم بالا که موجب واکنش پذیری و سمیت آن ها می شود، این ترکیبات ممکن است در بافت سالم هم آسیب ایجاد کنند. باکتری های ESKAPE اغلب در افرادی ایجاد عفونت می کنند که دچار نقص سیستم ایمنی هستند بنابراین استفاده از واکسن هم می تواند به درمان کمک نماید. اما متأسفانه به دلیل مکانیسم های دفاعی این باکتری ها برای گریز از سیستم ایمنی این واکسن ها کارایی مناسبی نشان نداده اند. پپتیدهای دفاعی که پپتیدهای آنتی میکروبیال هم نامیده می شوند توسط ارگانیسم های مختلفی از جمله خود باکتری ها و سایر جانداران تولید می -گردند و خواص ضد بیوفیلمی، ضد میکروبی و تنظیم ایمنی دارند. در برخی مطالعات استفاده از این ترکیبات به عنوان جایگزینی برای آنتی بیوتیک یا در کنار آنتی بیوتیک نتایج موثری داشته است. گفته می شود این ترکیبات به LPS غشای خارجی متصل و موجب ناپایداری آن و ایجاد کانال می گردند که منجر به

مرگ سلول می‌شوند. در برخی مطالعات نشان داده شده است مصرف پروبیوتیک‌ها، مانند الکتوباسیلوس‌ها، در مقادیر کافی موجب تداخل در تشکیل بیوفیلم می‌گردد و QS را در بسیاری از باکتری‌های پاتوژن مهار می‌نماید. از دیگر گزینه‌های درمانی غیرآنتی بیوتیکی، فاژتراپی است که به دلیل مزایای متعدد و نتایج مطالعات بالینی، در درمان عفونت‌های باکتریایی نویدبخش به نظر می‌رسد. باکتریوفاژها یا فاژها شکارچیان هستند که موجب مرگ باکتری‌ها می‌شوند. استفاده از این ویروس‌ها به عنوان ترکیبات آنتی باکتریال که فاژتراپی نامیده می‌شود، مزایای بسیاری نسبت به آنتی بیوتیک دارد؛ از جمله این که فاژها می‌توانند در محل عفونت تکثیر شوند، یک باکتری خاص را بدون آسیب به فلور طبیعی هدف بگیرند، عوارض جانبی کمتری دارند و می‌توانند باکتری‌های مقاوم را به طور موثری از بین ببرند. اما شاید بتوان مهار تشکیل و از بین بردن بیوفیلم را مزیت اصلی آنها به شمار آورد. از سوی دیگر، در مطالعات مختلف اثرات سینرژیک فاژ با آنتی بیوتیک در درمان عفونت‌های باکتریایی گزارش شده که نسبت به استفاده هریک به تنهایی موثرتر بوده است. همچنین می‌توان از فاژها به عنوان حامل برای انتقال ترکیبات آنتی باکتریال به باکتری نیز استفاده نمود.

۵-۷-۳ ضرورت توسعه فناوری در حوزه فاژتراپی

امروزه مقاومت آنتی بیوتیکی (AMR)، نه تنها در کشورهای در حال توسعه بلکه در سراسر دنیا تهدیدی جدی برای سیستم سلامت عمومی محسوب می‌شود و این واقعیت که بیماری‌های عفونی در زمانی نه چندان دور دیگر با آنتی بیوتیک‌های موجود قابل درمان نخواهند بود آینده مبهمی پیش روی سیستم‌های بهداشت و درمان قرار داده است. تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۱۹، ۴٫۹۵ میلیون مورد فوتی به نوعی با چالش مقاومت مرتبط بوده که از این میان در ۱٫۲۷ میلیون مورد نقش مستقیم داشته است. طبق گزارش ۲۰۲۲ سیستم نظارت جهانی استفاده و مقاومت آنتی بیوتیکی (GLASS)، نرخ مقاومت به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است به طوری که میانه این نرخ در مورد برخی پاتوژن‌های رایج بالای ۴۰ درصد نیز گزارش شده است و طبق پیش‌بینی سازمان همکاری و توسعه اقتصادی (OECD)، نرخ مقاومت به آنتی بیوتیک‌های خط آخر تا سال ۲۰۳۵ به بیش از دو برابر این عدد در سال ۲۰۰۵ خواهد رسید.

اگرچه پدیده مقاومت آنتی بیوتیکی فرآیندی است که به طور طبیعی در طول زمان اتفاق می‌افتد، اما فعالیت‌های بشر بروز و گسترش آن را تسریع می‌کند به طوری که مصرف بی رویه و نابجای ترکیبات آنتی باکتریال در سیستم‌های بهداشتی و نیز صنعت و کشاورزی را می‌توان اصلی‌ترین عامل این چالش دانست. به علاوه، جهش و تکامل پاتوژن‌ها و انتقال ژن‌های مقاومت نیز از عوامل دخیل مهم به شمار می‌روند. ابتلا به عفونت‌های مقاوم منجر

به وخامت بیماری و افزایش زمان بستری، افزایش هنگفت هزینه‌های درمان و نیز شکست درمان می‌گردد. طبق تخمین بانک جهانی، AMR تا سال ۲۰۵۰ بیش از یک میلیارد دلار هزینه اضافه به سیستم درمان تحمیل خواهد کرد و منجر به کاهش GDP به میزان ۱-۳٫۴ میلیارد دلار در سال خواهد شد.

اولویت‌های پرداختن به این چالش فراگیر شامل اقدامات پیشگیرانه، اطمینان از دسترسی و کیفیت اقدامات تشخیصی و درمان، نظارت بر مصرف، و تحقیق و توسعه در زمینه گزینه‌های درمانی جدید و موثر است. با وجود هشدارهای جدی موجود، کشف و معرفی دسته‌های جدید داروهای آنتی بیوتیک دهه‌هاست متوقف شده است که از دلایل اصلی آن علاوه بر چالش‌های مرتبط با بیولوژی باکتری که انتخاب هدف درمانی مناسب را دشوار می‌سازد، می‌توان به عدم صرفه اقتصادی تحقیق و توسعه در این حوزه اشاره کرد؛ چرا که با توجه به هزینه‌های کلان کشف و تأیید داروهای جدید، شرکت‌های بزرگ تمایل بیشتری برای کار بر روی داروهایی دارند که نفع مالی بیشتری داشته باشد و به صورت طولانی مدت‌تر مورد استفاده قرار گیرند. محصولات جدیدی که معرفی شده‌اند مشتقات ترکیبات پیشین هستند که با کمی تغییر بر روی داروهای موجود وارد بازار شده‌اند و متأسفانه پاسخگوی سرعت سریع ایجاد مقاومت نبوده است و بنابراین مواجهه با این بحران مستلزم معرفی راهبردهای جدید درمانی است.

از جمله راهبردهای جایگزین مطرح شده هدف گرفتن فاکتورهای بیماری‌زا، استفاده از ادجوانتها، واکسن‌ها، آنتی بادی‌ها، پپتیدهای آنتی میکروبیال، استفاده از نوکلئوتیدهای antisense و فازتراپی است که از این میان فازتراپی به دلیل نتایج نوید بخش گزارشات اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۳). از سوی دیگر، کشورهای با درآمد پایین و متوسط غالباً قادر به تولید واکسن و داروهای مورد نیاز نیستند و به منابع کشورهای صنعتی وابسته هستند که اغلب به دلیل محدودیت‌های مالی یا زنجیره تأمین با مشکل مواجه می‌شوند که این امر، همانطور که در همه‌گیری ویروس کرونا مشاهده شد، منجر به تأخیر و هزینه‌های قابل توجه در دارورسانی و تلفات شده است. از آنجایی که انتظار می‌رود اکثریت قریب به اتفاق مرگ و میر ناشی از بحران مقاومت ضد میکروبی در کشورهای در حال توسعه رخ دهد، نیاز فوری به تولید درمان‌های ضد باکتریایی بومی در داخل کشور وجود دارد که از این حیث نیز فازها به دلیل فراوانی محیطی و امکان غربالگری علیه سویه‌های مختلف می‌توانند جایگزین‌های آنتی‌بیوتیکی مقرون به صرفه‌ای ارائه دهند. از مزایای دیگر فازها این است که در میزبان تکثیر می‌شوند، سویه‌های مقاوم به آنتی بیوتیک را نیز می‌کشند، اثرات بسیار خوب بر روی بیوفیلرها دارند و اثرات ایمونولوژیکی محدودی در انسان ایجاد می‌کنند.

به طور کلی فازها در کاربردهای درمانی ایمن به حساب می‌آیند زیرا پنجره درمانی وسیعی دارند و سمیت قابل ملاحظه‌ای در مطالعات بالینی آن‌ها گزارش نشده است (۵). با این وجود گفته می‌شود فاز مورد استفاده باید فاقد ژن‌های مرتبط با تولید توکسین، مقاومت آنتی‌بیوتیکی و لیزوژنی باشد و بررسی این موارد مستلزم تعیین توالی کامل ژنوم فاز است.

از دیگر ویژگی‌های فازها اختصاصیت نسبتاً بالای آن‌ها برای میزبان است که موجب می‌شود برخلاف اغلب آنتی‌بیوتیک‌ها آسیبی به میکروبیوم وارد نشود ولی از سوی دیگر، انعطاف‌پذیری کاربرد بالینی فازها را نیز محدود می‌سازد چراکه یک درمان موثر مستلزم تطابق نسبتاً کامل فاز با میزبان است که رویکرد درمان شخصی را ایجاب می‌نماید و تلاش‌ها برای استفاده از کوکتل‌های فازهای ژنتیک چندان موفقیت آمیز نبوده است. بنابراین، قبل از درمان، باید مجموعه‌ای از آزمایش‌های سریع و کارآمد انجام شود تا بهترین ترکیب فازها و آنتی‌بیوتیک‌ها را با باکتری‌های هدف تطبیق دهد. برای تحقق این امر یکی از مهمترین عناصر کلیدی مجموعه بزرگی از فازها است که "بیوبانک فاز" نامیده می‌شود. این بانک باید حاوی فازهای بومی باشد که از پیش تعیین ویژگی شده و آماده استفاده در یک محیط بالینی در برابر سویه‌های مختلف باکتری باشند. به علاوه فازهای موجود در بانک را می‌توان برای تحقیقات، تشخیص و درمان و همچنین برای بسیاری از کاربردهای دیگر مبتنی بر فاز نیز استفاده کرد.

بانک‌های فاز محلی می‌توانند کنترل ملی یا منطق‌های شیوع‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را با داروهای مبتنی بر فاز فعال کنند و در نتیجه وابستگی به دارورسانی از خارج کشور را کاهش دهند. علاوه بر این، اگر فازها را بتوان به صورت بومی جدا و تولید کرد، این امر می‌تواند هزینه‌ها را کاهش دهد، زیرا فازها نیازی به ارسال از خارج از کشور ندارند. همچنین سازماندهی ایده‌آل برای بانک فازهای این است که توسط یک مرجع مرکزی نظیر دانشگاه‌ها و موسسات تحقیقاتی در هر کشور مدیریت شود تا با بودجه دولتی یا بودجه عمومی و بشردوستانه حمایت شوند، مانند نمونه‌هایی که در حال حاضر در بلژیک، ایالات متحده، هلند و استرالیا در حال بهره‌برداری هستند.

در واقع بانک‌های فازهای در کشورها باید برای واکنش‌های سریع به شیوع‌های منطقه‌ای ایجاد شوند (۸). از آنجاییکه بانک‌های فازهای باید منابع ملی باشند که از استانداردهای بین‌المللی پیروی کنند، طرح حاضر با هدف راه‌اندازی بیوبانک فازها در دانشگاه علوم پزشکی تهران به عنوان قطب علمی کشور و یکی از مراکز اصلی آموزشی-درمانی در کشور که می‌تواند با مجموعه‌های بیمارستانی بدون واسطه در ارتباط باشد، به منظور جداسازی، شناسایی و تعیین ویژگی فازهای موثر علیه پاتوژن‌های رایج در سیستم درمانی که در حال حاضر در غالب بیمارستان‌های دانشگاه چالش‌زا هستند طراحی شده است با این امید که با جمع‌آوری فازها در برابر طیف وسیعی

از باکتری‌ها و پاتوژن‌ها و ایفای نقش در ایجاد مرکز فاز درمانی در دانشگاه که درمان و سایر خدمات مرتبط با فاز از جمله در کشاورزی، دامپروری، آبی‌پروری و صنعت غذا را ارائه می‌دهد، گامی برداشته شود.

۵-۷-۴ باکتریوفازها

باکتریوفازها (فازها) انگل‌های درون‌سلولی ضروری هستند که با استفاده از بعضی و یا همه سیستم بیوسنتز میزبان، درون باکتری‌ها تکثیر می‌کنند (درواقع ویروس‌های آلوده‌کننده باکتری‌ها هستند). شباهت‌های زیادی بین باکتریوفازها و ویروس‌های سلول‌های حیوانی وجود دارد؛ بنابراین، باکتریوفاز را می‌توان به‌عنوان یک مدل برای ویروس‌های سلول‌های حیوانی در نظر گرفت. علاوه بر این، آگاهی از چرخه زندگی باکتریوفاز برای درک یکی از مکانیسم‌های انتقال ژن‌های باکتری‌ها (از یک باکتری به باکتری دیگر) ضروری است. مدت‌ها تصور بر این بود که استفاده از باکتریوفاز می‌تواند راه مؤثری برای درمان عفونت‌های باکتریایی باشد، اما خیلی زود مشخص شد که باکتریوفاز سریعاً در داخل بدن از بین می‌رود و بنابراین ارزش بالینی کمی دارد.

از سوی دیگر فازئوم به مجموع باکتریوفازهای موجود در روده یا ارگان‌های بدن گفته می‌شود. فازئوم بعنوان بخشی از ویروم و جز مجموعه میکروبیوم بدن انسان می‌باشد. شناسایی پروفایل باکتریوفازی یا همان فازئوم هر فرد می‌تواند برای درمان‌های فردی (شخص محور) کمک کننده باشد.

بااین‌حال، باکتریوفازها در آزمایشگاه‌های تشخیصی جهت شناسایی باکتری‌های بیماری‌زا به کار می‌روند (فاز تایپینگ). با اینکه فاز تایپینگ در آزمایشگاه‌های بالینی روتین کاربردی ندارد ولی در آزمایشگاه‌های مرجع برای اهداف اپیدمیولوژیک اهمیت دارد. اخیراً توجه زیادی به امکان استفاده از باکتریوفاز برای درمان و پیشگیری عفونت‌های باکتریایی شده است.

۵-۷-۵ تاریخچه

محققان برای اولین بار در سال ۱۸۹۶ فازها را شناسایی کردند. گروهی از آنان که روی آب رودخانه در هند تحقیق می‌کردند دریافتند که آب این رودخانه از شیوع باکتری مولد وبا جلوگیری می‌کند. تا سال ۱۹۱۵ که توسط Twort Frederick کشف شدند و توانایی آنها در کشتن باکتری‌ها در سال ۱۹۱۷ توسط Herelle'd Felix مطرح شد و تصمیم گرفت تا از فازها در درمان بیماران در حال مرگ مبتال به اسهال خونی استفاده کند. او با این شیوه توانست تعدادی بیمار مبتلا به اسهال خونی باکتریایی را معالجه کند این شیوه بعدها فاز درمانی نام گرفت. بعد از این موفقیت اولیه، آوازه این درمان جدید جا پیچید و شرکت‌های دارویی شروع به تولید محصولات فازی

کردند. محصولات آن‌ها به صورت خوراکی، تزریقی و لوکال قابل مصرف بود. جالب است که در طول جنگ جهانی دوم ارتش آلمان و شوروی برای درمان اسهال باکتریایی از فاز تراپی استفاده کردند. علیرغم کاربرد گسترده، ماهیت فازها و نیز اختصاصیت آن‌ها تا سال‌های زیادی ناشناخته باقی ماند و موجب شد گروه‌های زیادی آن را به عنوان درمان بیماری‌های غیر باکتریال مانند هرپس، اگزما و کهیر و ... هم معرفی نمایند. به علاوه، نبود اطلاعات کافی در مورد تنوع فازها و حتی خود باکتری‌ها و نیز ناخالصی فرآورده‌های اولیه که موجب بروز عوارض ایمنولوژیک و ... در افراد می‌شد از دیگر چالش‌های آن دوران بود. با این توضیح می‌توان دریافت چرا مطالعات اولیه منتشر شده خبر از کارایی محدود این درمان می‌دهند. بنابراین با معرفی اولین آنتی بیوتیک‌های مدرن، بویژه ترکیبات وسیع الطیفی مانند پنی سیلین‌ها، باکتریوفازها حداقل در غرب اروپا و آمریکا به حاشیه رانده شدند. امروزه اما فاز درمانی به دلیل مشکل فزاینده AMR و تعداد کم آنتی بیوتیک‌های جدید در خطوط تولید و تعداد فزاینده‌ای از گزارش‌هایی که در آن فاز درمانی برای درمان موفقیت آمیز مقاومت چند دارویی تهدید کننده زندگی استفاده شده، احیا شده است. عدم آگاهی از عملکرد فازها اکنون با پیشرفت‌هایی در توالی‌یابی با توان بالا، متاژنومیکس، مهندسی ژنتیک و زیست‌شناسی مصنوعی برطرف شده‌اند و این پیشرفت‌ها منجر به راه‌اندازی مخازن فازی برای طیف وسیعی از باکتری‌های بیماری‌زا با هدف ارائه فاز درمانی در بسیاری از کشورها شده است. شاید شناخته شده‌ترین بانک‌های فاز در اتحاد جماهیر شوروی سابق، به ویژه در انستیتوی باکتریوفاز، میکروبیولوژی و ویروس شناسی الیوا، که اکنون در کشور گرجستان است، که شامل بیش از ۱۰۰۰ فاز است، و موسسه ایمنولوژی و درمان تجربی هیرسفلد در لهستان باشد که بیش از ۸۵۰ فاز دارد. ده‌ها هزار بیمار از طریق این دو مؤسسه درمان فازی دریافت کرده‌اند که اغلب با فازهای سفارشی سازی شده جداگانه برای توانایی آنها در کشتن باکتری‌های عفونی خاص هر بیمار انتخاب شده‌اند. در موارد دیگر، مجموعه وسیعی از فازها در برابر باکتری‌های عامل بیماری که در جمعیت عمومی در گردش هستند غربالگری شده‌اند، سپس مخلوط‌های فاز از پیش تنظیم‌شده به عنوان درمان‌های بدون نسخه در دسترس قرار می‌گیرند. نکته مهم، این مخلوط‌های از پیش تنظیم شده - که معمولاً کوکتل فاز نامیده می‌شود - دو بار در سال غربال می‌شوند تا مطمئن شوند که هنوز در برابر باکتری‌های در حال گردش فعال هستند. در غیر اینصورت، کوکتل‌ها به روز می‌شوند. این رویکرد تولید کوکتل برای جمعیت عمومی - به جای استفاده از فاز درمانی شخصی برای افراد - ممکن است به ویژه برای کشورهای در حال توسعه ارزشمند باشد.

۵-۷-۶ تقسیم‌بندی باکتریوفازها

مبنای طبقه‌بندی باکتریوفازها نوع اسید نوکلئیک آن‌ها (دی‌ان‌ای یا آر‌ان‌ای) و بعد از آن، شکل و ساختار آن‌ها است. آن‌ها بر اساس ساختار به سه شکل بیست‌وجهی مانند MS2، رشته‌ای یا مارپیچی مانند M13 و فازهای دارای سر و دم، مانند فازهای T4 و λ طبقه‌بندی می‌شوند.

فازهای دم‌دار دارای دو رشته دی‌ان‌ای یعنی کادوویرال‌ها، بیش از ۹۵٪ فازهای موجود در متون علمی را به خود اختصاص داده‌اند و به نظر می‌رسد فراوان‌ترین نوع فاز بر روی کره زمین باشند. فازها توسط کمیته بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. تاکنون ۱۹ خانواده از فازها شناخته شده‌اند که فقط ۲ خانواده دارای ژنوم آر‌ان‌ای و ۵ خانواده دارای پوشش ویروس هستند. در فازهای دارای ژنوم دی‌ان‌ای، فقط ۲ خانواده دارای ژنوم تک‌رشته‌ای، ۸ خانواده دارای ژنوم حلقوی و ۹ خانواده دارای ژنوم خطی هستند. ۹ خانواده فقط باکتری‌ها را آلوده می‌سازند. ۹ خانواده آرکی‌ها را آلوده می‌کنند و یک خانواده یعنی تکتی‌ویریده (به لاتین: Tectiviridae) هم باکتری‌ها و هم آرکی‌ها را آلوده می‌سازد.

مهم‌ترین خانواده‌های فازها عبارت‌اند از:

میوویریده: در راسته کادوویرال‌ها قرار گرفته‌اند. فاقد پوشش ویروس بوده و دم منقبض‌شونده دارند. آن‌ها دارای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی هستند مانند فاز T4.

سیفوویریده: در راسته کادوویرال‌ها قرار گرفته‌اند. فاقد پوشش ویروسی بوده و دم غیرمنقبض‌شونده^۱ طویل دارند. آن‌ها دارای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی هستند مانند فاز λ و فاز T5.

پودوویریده: در راسته کادوویرال‌ها قرار گرفته‌اند. فاقد پوشش ویروس بوده و دم غیرمنقبض‌شونده^۲ کوتاه دارند. آن‌ها دارای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی هستند مانند فاز T7.

لیپوتریکس‌ویریده در راسته لیگامن‌ویرال‌ها قرار دارند. آن‌ها طویل بوده، دارای پوشش ویروس هستند و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی دارند.

رودی‌ویریده: در راسته لیگامن‌ویرال‌ها قرار دارند. آن‌ها طویل بوده، فاقد پوشش ویروس هستند و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی دارند.

آمپول‌ویریده: بطری‌شکل، دارای پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی دارند.

بی‌کاداویریده: لیمویی‌شکل، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.

کلاواویریده: طویل، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.

کورتیکوویریده: متقارن، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.
سیستوویریده: کروی، دارای پوشش ویروس و آر‌ان‌ای دو رشته‌ای چندقطعه‌ای دارند.
فوسلوویریده: لیمویی‌شکل، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.
گلوبولوویریده: متقارن، دارای پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی دارند.
گوتاویروس: بیضوی، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.
اینوویریده: رشته‌ای (فیلامنتی)، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای حلقوی دارند.
لوی‌ویریده: متقارن، فاقد پوشش و آر‌ان‌ای تک‌رشته‌ای خطی دارند مانند فازهای MS2 و Q β .
میکروویریده: متقارن، فاقد پوشش و دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای حلقوی دارند مانند Φ X174.
پلاسماویریده: چندشکل، دارای پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای حلقوی دارند.
تکتی‌ویریده: متقارن، فاقد پوشش ویروس و دی‌ان‌ای دو رشته‌ای خطی دارند.

فازهای دارای دی‌ان‌ای

فازهای دارای دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای (ssDNA) بیست‌وجهی

مطالعات بر روی این فازها منجر به کشف همانندسازی دی‌ان‌ای به روش حلقه غلتان و همچنین تعیین هویت پروتئین‌های دخیل در همانندسازی میزبان شد. از این گروه، فاز ϕ X۱۷۴ بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته‌است. ژنوم این فاز، دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای حلقوی شامل ۵۳۸۶ نوکلئوتید است و ۱۱ ژن را کد می‌کند. این فاز، اولین ژنوم دست‌نخورده‌ای بود که تعیین توالی شد. طول ژنوم کوتاه‌تر از ظرفیت کدگذاری است که آن نیز به علت هم‌پوشانی ژنی ایجاد شده‌است.

فازهای دارای دی‌ان‌ای تک‌رشته‌ای: (ssDNA)

از این گروه، فازهای ۱ f، ۱۳ M و fd بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این گروه از فازها، سویه‌هایی از E.coli را که دارای پیلی جنسی هستند را از طریق همان پیلی آلوده می‌کنند. این‌ها برخلاف بسیاری از فازهای دیگر، دی‌ان‌ای خود را به میزبان تزریق نمی‌کنند بلکه به صورت کامل وارد میزبان می‌شوند و پوشش‌برداری داخل میزبان انجام می‌شود. به علاوه، این گروه میزبان خود را لیز نمی‌کنند بلکه ویرون‌های حاصله به طور مداوم در طول زندگی میزبان آزاد می‌شوند. با این حال، سرعت رشد این باکتری‌ها نسبت به باکتری‌های آلوده‌نشده کمتر می‌شود.

فاژهای دارای دی‌ان‌ای دو رشته‌ای

این گروه از فاژها دارای تنوع زیادی هستند. در این گروه، λ و ϕ T ۷ به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. فاژ ϕ T ۴ در خانواده میوویریده «از myos به معنی عضله که به خاطر دم قابل انقباض این گروه می‌آید» قرار گرفته‌است. فاژهای ϕ T ۱ و ϕ T ۵ به همراه λ در خانواده سیفوویریده «از یونانی siphon به معنی لوله به خاطر دم غیرقابل انقباض» قرار دارند. فاژهای خانواده پودوویریده دارای دم غیر منقبض شونده کوتاه هستند مانند ϕ T ۷.

فاژ ϕ T ۴، یکی از بزرگ‌ترین فاژهاست که شکل پیچیده‌ای دارد که شامل یک سر بیست‌وجهی پیچیده و یک دم قابل انقباض به همراه پایه، فیبرهای دمی و خارها می‌باشد. فیبرهای دمی، خارها و صفحه پایه در اتصال به لیپوپلی ساکارید باکتری میزبان به فاژ کمک می‌کنند. پس از اتصال، غلاف دمی منقبض می‌شود و به کمک آنزیم لیزوزیم «محصول ژن gp ۵ یا gene product ۵»، دیواره باکتری را هضم نموده و اسید نوکلئیک فاژ را به میزبان تزریق می‌کند. ژنوم فاژ دارای بازهای تغییر یافته ۵-هیدروکسی سیتوزین است که باعث حفاظت دی‌ان‌ای فاژ در مقابل آنزیم‌های محدودالثر میزبان می‌شود. ژنوم دارای ۳۰۰ ژن است که که توسط سه نوع پروموتور تنظیم بیان می‌شود. ژن‌های فوری و میانی، فعالیت‌های لازم برای همانندسازی را کد می‌کنند و ژن‌های تأخیری، اجزای سر و دم و همچنین لیز سلول میزبان را کد می‌کنند.

فاژهای دارای آر‌ان‌ای

فاژهای دارای آر‌ان‌ای تک‌رشته‌ای:

این گروه از فاژها، ویروس‌های کوچک بیست وجهی هستند که دارای بیشترین میزان جهش ژنتیکی (موتاسیون) هستند و به عنوان کوچکترین ژنوم‌های آر‌ان‌ای شناخته شده‌اند. این فاژها، ویروس‌های رشته مثبت هستند یعنی ژنوم آنها به عنوان آر‌ان‌ای پیام‌رسان عمل می‌کند و فقط شامل تعداد کمی ژن است. آنها باکتری‌های گرم منفی مانند E.coli و سودوموناس را از طریق پیلی جنسی آلوده می‌کنند.

فاژهای دارای آر‌ان‌ای دو رشته‌ای:

باکتریوفاژ ϕ ۶، اولین عضو این خانواده بود که جداسازی شد. این فاژ دارای ژنوم آر‌ان‌ای دو رشته‌ای قطعه‌قطعه شده است که شامل سه قطعه با نام‌های (L:large) حدود ۶۴۰۰ نوکلئوتید، (M:medium) حدود ۴۰۰۰ نوکلئوتید و (S:small) حدود ۳۰۰۰ نوکلئوتید است. رونویسی از ژنوم دو رشته‌ای برای سنتز رشته‌های جدید توسط آنزیم آر‌ان‌ای پلی‌مراز وابسته به آر‌ان‌ای فاژ انجام می‌شود و رشته مکمل یا اضافی به عنوان الگوی همانندسازی برای ساختن آر‌ان‌ای پیام‌رسان قرار می‌گیرد. ترجمه قطعه L، تولید پروتئین‌های فاژ را سرعت می‌بخشد که در تشکیل

کمپلکس پلیمر از نقش دارد. قطعه M، تولید پروتئین‌های ساختاری برای غشاء و خارها را بر عهده دارد. قطعه S تولید پروتئین‌های ساختاری برای کپسید، سر هم شدن غشاء و لیز شدن میزبان و یک پروتئین غیر ساختاری برای پوشش کپسید را بر عهده دارد.

ویژگی‌های باکتریوفاژها

اختصاصیت

یکی از مزایای فاژتراپی نسبت به آنتی بیوتیک‌ها اختصاصیت این ویروس‌هاست به این معنی که نه تنها اثر مخربی بر سلول‌های یوکاریوتی ندارند بلکه بر سایر باکتری‌های خارج از طیف میزبانی خود نیز اثر کشندگی ندارند. این امر موجب می‌شود فلور طبیعی حین درمان آسیب نبیند که به نوبه خود مانع از ابتلا به عفونت‌های ثانویه و تسریع روند بهبودی می‌گردد. از سوی دیگر، اختصاصیت فاژها می‌تواند به گونه‌ای باشد که تنها سویه‌های بیماری‌زای یک باکتری را هدف قرار دهد و بر سویه‌های غیر بیماری‌زا و کامنسال آن گونه اثری نداشته باشد. با این وجود، پلی والان بودن فاژها نیز می‌تواند مزایایی به همراه داشته باشد و جداسازی و انتخاب فاژهایی که طیف نسبتاً وسیعی از سویه‌ها را در یک گونه مورد هدف قرار دهند و حتی در برخی موارد کشندگی بر گونه‌های بیماری‌زای مختلف در یک جنس، مانند گونه‌های اورئوس و اپیدرمیدیس در جنس استافیلوکوکوس ویژگی مطلوبی به شمار می‌رود. با این حال مطالعات نشان داده‌اند که فاژهای اختصاصی تر قدرت کشندگی بیشتری بر میزبان خود دارند و افزایش طیف اثر می‌تواند به قیمت کاهش کارایی فاژ تمام شود.

در هر صورت، فرآورده فاژی که برای کاربردهای درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد حداقل باید بتواند واریانت‌های مختلف موجود در جمعیت باکتری‌های بیماری‌زای بیمار را پوشش دهد که این امر معمولاً با استفاده از تک فاژ میسر نمی‌شود و استفاده از کوکتل چند فاژ اغلب گزینه مناسب‌تری است. همچنین در مطالعات نشان داده شده است که استفاده از کوکتل فاژی عالوه بر اثر افزایشی، می‌تواند در مواردی اثر سینرژیستی هم داشته باشد و ایجاد مقاومت نسبت به یک فاژ موجب افزایش حساسیت آن به فاژهای دیگر گردد.

ترکیب

اگرچه ممکن است باکتریوفاژهای مختلف، حاوی مواد متفاوتی باشند ولی همه آنها حاوی نوکلئیک اسید و پروتئین هستند. بسته به نوع فاژ، اسید نوکلئیک می‌تواند DNA و یا RNA باشد ولی نمی‌تواند هر دوی آنها باشد. اسید نوکلئیک فاژها اغلب حاوی بازهای غیرمعمول یا تغییر یافته است. این بازهای تغییر یافته از اسید نوکلئیک فاژ در برابر نوکلئازهایی حفاظت می‌کنند که اسید نوکلئیک میزبان را در طی آلودگی به فاژ تجزیه می‌کند.

اندازه اسید نوکلئیک بسته به فاز متغیر است. ساده‌ترین فازها فقط تا حد کافی اسید نوکلئیک دارند که به طور متوسط ۳ تا ۵ محصول ژنی با اندازه متوسط را کد کنند درحالی‌که فازهای پیچیده‌تر ممکن است تا بیش از ۱۰۰ محصول ژنی را کد کنند. تعداد انواع مختلف پروتئین‌ها و میزان هرکدام از آنها در ذره فاز به فاز بستگی دارد. ساده‌ترین فازها دارای نسخه‌های زیادی از تنها یک یا دو پروتئین مختلف هستند درحالی‌که فازهای پیچیده‌تر ممکن است انواع مختلفی داشته باشند. پروتئین‌ها در عفونت و حفاظت از اسید نوکلئیک در برابر نوکلئازهای موجود در محیط نقش دارند.

چرخه زندگی

هنگامی که فاز یک باکتری را آلوده می‌کند، بعد از تزریق ژنوم خود به باکتری، ژنوم یادر سیتوپلاسم باقی مانده و تکثیر می‌شود و یا اینکه در ژنوم میزبان ادغام می‌شود. بر این اساس، فازها به دو دسته ویرولان (لیتیک) و معتدل (لیزوژنیک)، تقسیم می‌شوند. فازهای لیزوژن بخشی از چرخه زندگی خود را در خاموشی می‌گذرانند. در چرخه لیزوژنی، ژنوم ویروس یا وارد DNA میزبان می‌شود (که در این حالت پروفاژ نامیده می‌شود) یا به صورت پلاسمید در میزبان باقی می‌ماند و در اثر استرس‌های محیطی از حالت لیزوژنی خارج می‌شود. در حالیکه فازهای کشنده بلافاصله پس از ورود، متابولیسم میزبان را به سمت تکثیر و بسته‌بندی خود تغییر داده و به سرعت باکتری را لیز کرده و می‌کشند.

گفته می‌شود رفتار لیزوژنی با پدیده انتقال افقی ژن مرتبط است که یکی از مکانیسم‌های اصلی دخیل در انتقال ژن‌های بیماری‌زا و مقاومت آنتی بیوتیکی به شمار می‌رود و بنابراین این فازها انتخاب‌های مناسبی برای مقاصد درمانی محسوب نمی‌شوند.

ایمنی

به طور کلی فازها در کاربردهای درمانی ایمن به حساب می‌آیند زیرا پنجره درمانی وسیعی دارند و سمیت قابل ملاحظه‌ای در مطالعات بالینی آن‌ها گزارش نشده است. با این وجود گفته می‌شود فاز مورد استفاده باید فاقد ژن‌های مرتبط با تولید توکسین، مقاومت آنتی بیوتیکی و لیزوژنی باشد و بررسی این موارد مستلزم تعیین توالی کامل ژنوم فاز است. همچنین در صورت امکان استفاده از میزبان‌های غیرپاتوژن برای تکثیر فاز ارجح است و نیز فرآورده مورد استفاده باید از خلوص قابل قبولی برخوردار باشد.

پایداری

همانطور که گفته شد، فازها از اسیدنوکلیک و یک پوشش پروتئینی تشکیل شده‌اند و بنابراین نسبت به سایر ترکیبات آنتی‌باکتریال پیچیده‌تر و حساس‌تر هستند. فازهای مورد استفاده در بالین باید بتوانند به تعداد کافی از سد مراحل تولید، نگهداری و تجویز عبور نمایند و به محل اثر خود برسند و این امر در مورد فازها علیرغم شباهت‌های ساختاری قابل پیش بینی نیست و باید به صورت تجربی تعیین گردد.

اثرات ضد بیوفیلم

بیوفیلرها رایج‌ترین شکل حیات باکتری‌ها در شرایط طبیعی و نیز مصنوعی از جمله بدن انسان هستند و بویژه در عفونت‌های مزمن با بیماری‌زایی باکتری در ارتباط‌اند. ساختار خاص بیوفیلرها آن‌ها را در برابر حذف مقاوم می‌سازد و از این رو در مقابله با انواع عفونت‌ها یکی از چالش‌های اساسی محسوب می‌شوند. خوشبختانه خاصیت از بین بردن بیوفیلم در مورد بسیاری از فازها نشان داده شده است و از جمله ویژگی‌هایی است که بهتر است در انتخاب گزینه‌های درمانی مدنظر قرار گیرد. چالش‌ها و محدودیت‌های استفاده از فازها:

- اختصاصیت بالای باکتریوفازها به میزبان خود یک شمشیر دو لبه است. از یک طرف، برخلاف اکثر آنتی بیوتیک‌ها، امکان درمان هدفمند را بدون ایجاد دیس بیوز در میکروبیوم فراهم می‌کند، از سوی دیگر در شرایط بالینی می‌تواند محدودیت‌هایی نیز داشته باشد چراکه در بسیاری از موارد چندین باکتری پاتوژن در ایجاد عفونت دخیل هستند. این مشکل، با استفاده از مخلوط چند فاز، ایجاد بانک فاز و غربالگری گسترده تا حدی قابل رفع است.

- از سوی دیگر، برخی فازها ممکن است دارای ژن‌های مرتبط با مقاومت آنتی‌بیوتیکی، تولید فاکتورهای بیماری‌زا و توکسین و نیز پدیده لیزوژنی باشند که تعیین توالی کامل فازها و بررسی‌های ژنتیکی جامع بخشی از این نگرانی را برطرف می‌سازد. مانند هر ترکیب آنتی‌باکتریال دیگر، مقاومت به فاز هم ممکن است با مکانیسم‌های مختلفی مانند مهار ۷- اتصال، تخریب ژنوم، مهار تزریق ژنوم، عفونت نافرجام و ... در باکتری‌ها با نرخ حدود ۱۰ اتفاق بیفتد. اما مطالعات نشان دادند که بروز مقاومت فاز لزوماً به معنی شکست درمان نیست زیرا سویه‌های مقاوم بعضاً بیماری‌زایی و سرعت رشد کمتری دارند و افزایش حساسیت به آنتی بیوتیک‌ها هم در آن‌ها گزارش شده است.

- علاوه بر موارد فوق، نبود قوانین و مقررات جامع و مورد توافق برای تولید محصولات استاندارد، کمبود داده‌های فارماکوکینتیکی و مطالعات بالینی کنترل شده هم از محدودیت‌های دیگر فائزتراپی به شمار می‌رود. البته با توجه به تأثیر گسترده عفونت‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک، به درمان با

باکتریوفاژ ۳ مجوز استفاده اضطرار (EUA)، توسط سازمان غذا و داروی امریکا (EUA)، اعطا شده است. امکان استفاده compassionate از فاژ درمانی را به صورت موردی فراهم می‌کند. این موارد مراقبت compassionate در یک محیط بالینی کنترل شده رخ می‌دهد.

کاربردهای باکتریوفاژها

فاژها ابزارهای زیستی هستند که پتانسیل استفاده برای کاربردهای بسیار گوناگونی دارند. امروزه از این موجودات علاوه بر فاژتراپی، در تکنیک نمایش فاژی، واکسن‌سازی، انتقال ژن، بخش‌های مختلف صنایع غذایی و کشاورزی، تشخیص، ضد عفونی کردن سطوح، نانو تکنولوژی و پیشگیری از فرسایش و خوردگی فلزات نیز استفاده می‌شود. همچنین فاژها در تنظیم بیان ژن، درمان‌های هدفمند سرطان، تکنیک‌های جدید تصویربرداری و نیز ساخت تجهیزات و ایمپلنت‌های پزشکی با خواص آنتی باکتریال، ترمیم کنندگی و ... هم کاربرد دارند. در ادامه برخی از پرکاربردترین موارد استفاده از فاژها با جزییات بیشتر مورد بحث قرار می‌گیرد.

کاربرد در نانو تکنولوژی

امروزه از ذرات کامل فاژ و پروتئین‌های آن برای تولید ترکیبات عملکردی جدید در مقیاس نانو در موارد متعدد استفاده می‌شوند. کپسید و ساختارهای جانبی مانند دم، رشته‌های دمی و ... را می‌توان با توجه به اندازه، ساختارهای نانو تکنولوژی مبتنی بر پروتئین در نظر گرفت. به دلیل سهولت دستکاری ژنتیکی فاژها، این ویروس‌ها ابزار مفیدی برای تولید پروتئین‌هایی با عملکرد و کاربردهای مختلف به شمار می‌روند. اغلب این ترکیبات در دو دسته اصلی تقسیم بندی می‌شوند: حسگرهای بیولوژیکی و پپتیدهایی که از نظر بیولوژیکی/شیمیایی فعال هستند. در تولید حسگرها از تمایل ذاتی فاژها به باکتری‌های میزبان استفاده می‌گردد، اگرچه این تمایل قابل دستکاری و تغییر نیز هست. تولید پپتیدهای فعال نیز عمده‌تاً مبتنی بر تکنولوژی نمایش فاژی است که طی آن پپتیدهایی با ویژگی‌های اتصال خاص از میان کتابخانه تصادفی شناسایی و جداسازی می‌گردد.

کاربرد به عنوان ضد عفونی کننده های زیستی

فرآیند پاکسازی معمولاً شامل دو مرحله نظافت و سپس ضد عفونی به منظور کاهش میکروارگانیسم‌های باقیمانده در محیط است. این فرآیند ممکن است با استفاده از رویکردهای فیزیکی (حرارتی، تابشی) یا شیمیایی صورت گیرد. نگرانی‌های فزاینده در ارتباط با ایجاد مقاومت‌های میکروبی منجر به طرح سوال در مورد مکانیسم‌های مقاومت متقاطع علیه رویکردهای مختلف شده است. بنابراین پتانسیل ایجاد مقاومت در برابر ضد عفونی کننده‌های مختلف، یافتن روش‌های جایگزین برای حذف میکروارگانیسم‌ها از سطوح را ایجاب می‌نماید. در این میان فاژها

به دلیل ویژگی‌های مطلوب خود مورد توجه قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به فعالیت طولانی مدت که باعث جلوگیری از آلودگی مجدد باکتری می‌شود، سمیت کم، سازگاری با محیط زیست، عدم فرسایش سطوح و عدم ایجاد بوی نامطبوع اشاره کرد. ویژگی مهم دیگر اثر بر روی بیوفیلم باکتری‌هاست که جداگانه مورد بحث قرار خواهد گرفت. در مطالعات مختلف اثرات مثبت استفاده از فازها در ازبین بردن آلودگی باکتریایی در صنایع غذایی و نیز محیط‌های درمانی مورد بررسی قرار گرفته است. با اینحال استفاده از فازها معایبی نیز دارد که از آن جمله می‌توان به طیف میزبانی محدود، عدم تاثیر بر میکروارگانیسم‌های غیر باکتریایی مانند قارچ‌ها و ویروس‌ها و نیز ایجاد مقاومت اشاره نمود.

کاربرد فازها در ازبین بردن بیوفیلم و برهم کنش باکتریوفاز-بیوفیلم

درک برهم کنش پیچیده میان فازها و بیوفیلم کار دشواری است و یکی از موانع آن انجام مطالعات در محیط آزمایشگاهی و بررسی بیوفیلم‌های نسبتاً ساده‌ای است که یک گونه باکتری در تشکیل آن دخیل است و نه بیوفیلم‌هایی که در شرایط واقعی تشکیل می‌شوند. ترکیبی از ماتریکس محافظ خارج سلولی با سلول‌های سرسخت و مقاوم موجود این امکان را برای بیوفیلم فراهم می‌سازد تا حداقل از برخی باکتری‌های خود محافظت نماید و بنابراین مخزنی ایجاد می‌کند که قابلیت انتشار عفونت در فرصت‌های مختلف را میسر می‌سازد. اگرچه عبور از این سد محافظ کار آسانی نیست و دیده شده اجزای آن برخی ترکیبات را به دام می‌اندازد اما این ماتریکس نفوذناپذیر هم نیست.

از مدت‌ها پیش مشخص شده است که باکتریوفازها قادرند حتی بیوفیلم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را هدف قرار دهند که با توجه به شیوع تشکیل بیوفیلم‌ها دور از ذهن نیست که این پارازیت‌های سلولی به نحوی تکامل یافته باشند که بتوانند از این منبع غنی از باکتری استفاده نمایند.

یکی از ویژگی‌های فازها که به اثرات ضدبیوفیلمی آن‌ها کمک می‌کند توانایی آن‌ها در تکثیر موضعی در جایی است که میزبان حضور داشته باشد. همچنین فازها قادرند باکتری‌هایی که به لحاظ متابولیکی غیرفعال شده‌اند و بنابراین نسبت به اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت نشان می‌دهند را مورد هدف قرار دهند و زمانی که آن‌ها مجدد وارد فاز رشد شدند موجب مرگ آن‌ها شوند. همچنین فازها می‌توانند آنزیم‌هایی حمل، تولید یا القا نمایند که موجب تخریب ماتریکس بیوفیلم می‌گردند.

اگرچه بیوفیلم‌ها منبعی غنی از باکتری به شمار می‌روند که به هم نزدیکند و حتی در برخی موارد نشان داده شده است برای تکثیر فاز محیط مناسب‌تری نسبت به فرم پالنتونیک فراهم می‌کند، با اینحال ایجاد عفونت در بیوفیلم با چالش‌هایی نیز روبروست؛ ماتریکس خارج سلولی می‌تواند انتشار فاز را محدود نماید؛ فازها ممکن است جذب

میزبان‌هایی شوند که قادر به تکثیر آن‌ها نیستند (به دلیل عفونت نافرجام یا باکتری‌هایی که پیشتر کشته شدند)؛ و سرعت تکثیر آن‌ها ممکن است به دلیل کاهش متابولیسم سلول کاهش یابد. بنابراین طبق گفته Abedon توانایی فاژ در تکثیر را نمی‌توان تخمین زد یا حتمی دانست بلکه باید به طور تجربی مورد ارزیابی قرار گیرد. ارزیابی برهم کنش فاژ با بیوفیلیم در شرایط واقعی و بویژه درون تنی حتی دشوارتر هم هست چرا که عوامل تاثیرگذار دیگری مانند سیستم ایمنی میزبان نیز در این برهم کنش نقش خواهند داشت؛ نقشی که شبیه‌سازی آن در شرایط آزمایشگاهی بسیار دشوار است و شواهد موجود مبتنی بر اثربخشی فاژ در از بین بردن بیوفیلیم‌هایی که مدت‌ها از تشکیل آن‌ها گذشته است و دلیل اصلی پاتولوژی ایجاد شده است، نشان از پیچیدگی بسیار زیاد این برهم کنش دارد.

کاربرد فاژها در صنایع غذایی

اگر شرایط محیطی مانند pH، دما و ... معتدل باشد، مواد غذایی بستر مناسبی برای رشد میکروارگانیسم‌ها به شمار می‌روند بنابراین برای حفظ ایمنی مواد غذایی باید از ورود و نیز رشد باکتری‌های بیماری‌زا پیشگیری نمود. باکتری‌ها از دو راه عمده وارد زنجیره غذایی می‌شوند: آلودگی آب و سایر مواد اولیه مورد استفاده با فضولات انسانی یا حیوانی، که برای مثال در مورد گوشت و شیر خام مشاهده می‌شود، و آلودگی محصول نهایی به دلیل شرایط بهداشتی نامناسب یا نظافت نادرست یا غیر موثر تأسیسات و ابزار تولید. در تولیدات با مقیاس بالا همواره ایجاد توازن میان حفظ ویتامین‌ها و ترکیبات آنتی اکسیدان مواد غذایی و حذف موثر باکتری‌های بیماری‌زا یا باکتری‌هایی که موجب فساد فرآورده‌ها می‌شوند، چالش برانگیز بوده است چراکه حضور تنها تعداد کمی از این میکروارگانیسم‌ها می‌تواند ایمنی حجم بسیار زیادی از محصولات را به مخاطره بیندازد. این مسئله بویژه در مورد فرآورده‌هایی که به صورت خام و تازه مصرف می‌شوند و از مواد غذایی مختلف تشکیل شده‌اند، نگران کننده‌تر هم هست چرا که بسیاری از فرآوری‌های صنعتی جهت از بین بردن میکروارگانیسم‌ها مانند پاستوریزاسیون و استفاده از نگهدارنده‌های مختلف برای این محصولات قابل انجام نیست. یکی از راه حل‌های این مشکل، باکتریوفاژها هستند که به عنوان ابزاری ارگانیک جهت مقابله با آلودگی مواد غذایی و حفظ ایمنی آن می‌توانند مورد استفاده قرار بگیرند؛ در واقع، تیمار مواد غذایی انسانی و تأسیسات مرتبط اولین کاربرد فاژها است که در آگوست ۲۰۰۶ مورد تأیید FDA قرار گرفته و ایمنی آن به اثبات رسیده است که قدمی مهم در جهت کاربردهای درمانی این ویروس‌ها به شمار می‌رود. در جدول پیوست ۲ نمونه‌هایی از فرآورده‌های تجاری فاژ که در صنعت غذا و دامپروری برای جلوگیری از شیوع باکتری‌های بیماری‌زا استفاده می‌شوند، آورده شده است.

کاربرد فاژها در درمان عفونت‌های باکتریایی

همانطور که در بالا اشاره شد فازها حتی قبل از کشف آنتی‌بیوتیک‌ها به‌عنوان درمان‌های ضد باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گرفتند، و با تهدید فزاینده AMR، عاقله به توسعه داروهای مبتنی بر فاز در سراسر جهان به سرعت افزایش یافته است. فازها به عنوان شکارچیان ویروسی طبیعی باکتری‌ها از طریق مکانیسم‌های مولکولی متفاوتی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها کار می‌کنند و بنابراین می‌توانند هم باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و هم باکتری‌های حساس به آنتی‌بیوتیک را از بین ببرند. فازها همچنین گونه‌های باکتریایی را به طور اختصاصی تر از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف می‌کشند. در نتیجه، فازها می‌توانند از میکروبیوم‌های بیماران محافظت کنند. علاوه بر این، برخلاف آنتی‌بیوتیک‌های معمولی، فرآورده‌های فاز می‌توانند به گونه‌ای طراحی شوند که مقاومت باکتریایی در آینده در برابر آنها به حداقل برسد یا حتی باعث شود باکتری‌ها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها حساس شوند.

در آگوست ۲۰۲۱، سازمان غذا و داروی امریکا رونوشت‌هایی از جلسه‌ای را منتشر کرد که در آن درباره "علم و مقررات درمان باکتریوفاز" بحث شده و در آن لجستیک کاربرد فاز در محیط‌های بالینی در میان دانشمندان برجسته و پزشکان ساعت‌ها مورد بحث قرار گرفت. با توجه به تأثیر گسترده عفونت‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک، درمان با باکتریوفاز مجوز استفاده اضطراری توسط سازمان غذا و داروی امریکا اعطا شده است.

EUA امکان استفاده compassionate از فاز درمانی را به صورت موردی فراهم می‌کند. این موارد مراقبت compassionate در یک محیط بالینی کنترل شده رخ می‌دهد. با این حال، آنها در چارچوب کارآزمایی‌های بالینی رخ نمی‌دهند و بنابراین از طریق سری موارد بیماران منفرد به جای گروه‌های بزرگتر از جمعیت‌های ARLG، ۶۳ مطالعه موردی تحت ۵ انتخاب شده ارزیابی می‌شوند. گروه رهبری مقاومت آنتی‌باکتریایی IND را در بیماران مبتلا به بیماری شدید یا تهدیدکننده زندگی فاز درمانی انجام شده است، بررسی کرد و نتایج حاصل اندازه بازار جهانی فاز تراپی در سال ۲۰۲۲ به ۱۷۶,۷۵ میلیون دلار رسید و انتظار می‌رود در دوره پیش بینی شده با CAGR 10.91 درصد افزایش یابد و تا سال ۲۰۲۸ به ۳۲۸,۹۹ میلیون دلار برسد.

فازدرمانی

در سال ۱۹۲۸، کشف پنی‌سیلین توسط الکساندر فلمینگ باعث شد تا فازها فراموش شوند اما این فراموشی زیاد طول نکشید. استفاده وسیع از آنتی‌بیوتیک‌ها و افزایش مقاومت به آن، پزشکان را مجبور کرد حتی برای عفونت‌های معمولی نیز آخرین نسل آنتی‌بیوتیک‌ها را تجویز کنند. این امر سبب شد تا توجه محققان دوباره به فاز درمانی جلب شود. فاز درمانی جذابیت‌های خود را دارد. برخلاف بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها، فازها اسلحه‌های هوشمندی هستند که اختصاصی عمل می‌کنند. فازها در رشته‌های دمی خود آنزیمی دارند که فقط با مولکول‌های خاصی در سطح باکتری‌ها واکنش می‌دهند. این آنزیم‌های ویژه برای هرگونه از باکتری‌های اختصاصی هستند. این به آن مفهوم

است که فاژها به باکتری‌های مفید بدن مانند روده آسیب کمی وارد می‌کنند در حالی که آنتی‌بیوتیک‌ها آن‌ها را از بین می‌برند.

همچنین فاژها خود محدودکننده هستند به نحوی که بعد از نابود کردن باکتری‌های مضر، خود نیز از بین می‌روند. آن‌ها به خصوص برای عفونت‌های موضعی مانند عفونت‌های استخوان یا زخم‌های ناشی از دیابت مفید هستند. آنتی‌بیوتیک‌ها نمی‌توانند به این نواحی دسترسی پیدا کنند اما فاژها با تکثیر از طریق باکتری‌ها می‌توانند به نواحی عفونی عمقی نیز نفوذ کنند. به علاوه، تولید فاژها آسان و ارزان است، آلرژی را تحریک نمی‌کنند و اثرات جانبی کمی دارند.

پژوهش‌ها در زمینه فاژدرمانی، بیشتر در کشورهای بلوک شرق به‌ویژه شوروی، گرجستان و لهستان انجام می‌پذیرفت اما با اتمام جنگ سرد، محققان در بسیاری از کشورهای اروپایی و آمریکایی، به فاژدرمانی روی آورده‌اند. از فاژ درمانی برای درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین، استرپتوکوک‌ها و اشریشیا کلی استفاده شده‌است.

رگولاتوری در پیشرفت فعلی در تحقیقات فاژ درمانی بالینی

از سال ۱۹۲۲ تا ۲۰۲۲، فاژ درمانی در بیش از ۶۳۰۰ بیمار تحت پوشش بخش‌های بالینی پنومولوژی، اورولوژی، ارتوپدی، پوست، گوش و حلق و بینی، چشم، گوارش، قلب و عروق و پزشکی مراقبت‌های ویژه؛ شامل درمان‌های عفونت‌های انتروباکتر، اسینتوباکتر، سودوموناس، استافیلوکوک، انتروکوک، سالمونلا، شیگلا، مایکوباکتریوم، *Vibrio*، *Burkholderia*، *Serratia*، *Neisseria gonorrhoeae* و غیره باکتری‌های بالینی رایج؛ و در سراسر جهان در اروپا، آمریکا، آسیا و آفریقا اجرا شد. فاژ درمانی ممکن است بهبودهای بالینی امیدوارکننده و نتایج ریشه‌کنی باکتریایی را به همراه داشته باشد، در حالی که عوارض جانبی کمتر یا مشابهی ایجاد می‌کند که عموماً خفیف هستند و پس از درمان نسبت به گروه‌های کنترل برطرف می‌شوند. برخلاف مطالعات موردی متعدد گزارش شده، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی و کنترل شده (RCT) که بیشتر با معیارهای پزشکی مدرن مطابقت دارند، بسیار محدود هستند و بسیاری از آنها عمدتاً به ایمنی فاژ درمانی توجه دارند. همانطور که در جدول ۱ با ۹ RCT آغاز شده توسط محقق منتشر شده از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۱ نشان داده شده است. همه این کارآزمایی‌ها ایمنی فاژ درمانی را نسبت به گروه‌های کنترل تایید کردند.

همچنین، چندین مطالعه اثربخشی فاژ درمانی را در مقایسه با درمان‌های استاندارد آزمایش کردند. با این حال، اثربخشی فاژ درمانی در مقایسه با گروه‌های کنترل، نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد، گاهی برتر اما گاهی پایین‌تر (جدول ۱). اگرچه، این کارآزمایی‌ها پیشنهادات بسیاری را، مانند امکان افزایش دوز مصرفی فاژ برای اطمینان از

غلظت کار موثر و دستیابی به اثر کشتن باکتریایی بهتر، را برای مطالعات آینده به دست آوردند. برای دستیابی به حد مطلوب، اگرچه هرگونه از دست دادن فاز بالقوه را در نظر بگیرید، کثرت عفونت، امکان تکثیر سریع فاز را فراهم می کند. به طور خلاصه، این مطالعات پتانسیل غیرقابل شک را نشان دادند.

فاز درمانی اما اذعان داشت که مطالعات سیستماتیک تری مطابق با استانداردهای پزشکی مدرن مورد نیاز است. کارآزمایی‌های تحت حمایت صنعت در کنار HITهایی که عملکرد خوب فاز درمانی را نشان می‌دهند، شرکت‌های بیوتکنولوژی و داروسازی در حال رقابت برای تولید داروهای جدید مبتنی بر کوکتل‌های فازی فرموله‌شده، اندولیزین‌های فاز یا حتی مجموعه‌ای از فاز هستند. جدول ۲ IST های فعلی یا برنامه ریزی شده فاز درمانی را که از سال ۲۰۱۷ به ClinicalTrials.gov گزارش شده است، را نشان می‌دهد. چندین خط لوله نامزد وارد فاز ۳ آزمایشات بالینی شده‌اند، و ما انتظار داریم که محصولات تجاری فاز را در عرض ۲ تا ۵ سال مشاهده کنیم. شایان ذکر است، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به طور انقلابی IND ها را برای درمان شخصی PhageBank توسط Adaptive Phage Therapeutics تایید کرد. در حال حاضر، این شرکت دارای سه خط لوله درمانی PhageBank در آزمایشات فاز ۱-۳ است. به طور کلی، بیشتر خطوط لوله IND های خود را در ایالات متحده به دست آوردند و سایر کشورها در این مرحله نسبتاً عقب هستند.

جدول ۵-۱۲: RCT های آغاز شده توسط محقق در مورد فاز درمانی

Name	Phase	Enrollment	Adm route	Target	Indication	Outcome	Developer	Ref.
WPP-201	1	42	Topical	<i>P. aerogenosa</i> , <i>S. aureus</i> , and <i>E. coli</i>	Chronic venous leg ulcers	Safety demonstrated	Southwest Regional Wound Care Center, United States	Rhoads et al. (2009)
Pyophage	2/3	113	IU	Multiple common bacteria	Urinary tract infection	Favorable safety profile, non-inferior to standard-of- care antibiotic treatment.	Balgrist University Hospital, Georgia	Leitner et al. (2021)
NS	1/2	24	Oral	<i>E. coli</i>	Chronic otitis	Safety demonstrated; clinical improvements; and bacteria reduction in the test group only.	Royal National Throat, Nose, and Ear Hospital, United Kingdom	Wright et al. (2009)
Microgen Coli Proteus and T4-like phage cocktail	NA	120	Oral	<i>E. coli</i>	Acute bacterial diarrhea	Safety demonstrated; no substantial intestinal phage replication; the test group showed no amelioration over control group.	Dhaka Hospital of the International, Bangladesh	Sarker et al. (2016)
PP1131	1/2	27	Topical	<i>P. aeruginosa</i>	Burn wound	Safety demonstrated; the control group reduced bacterial burden at faster pace	Burn centers in France and Belgium	Jault et al. (2019)
NS	NA	15	Oral	NS	Healthy	Safety demonstrated	Nestle Research Center, Switzerland	Bruttin and Brüssow (2005)
Microgen Coli Proteus	NA	15	Oral	<i>E. coli</i> and <i>Proteus</i>	Healthy	Safety demonstrated	Bangladesh	McCallin et al. (2013)
Microgen Coli Proteus	1	NS	Oral	<i>E. coli</i>	Healthy	Safety demonstrated	Bangladesh	Sarker et al. (2017)
PreforPro	NA	43	Oral	NS	Mild to moderate gastro-intestinal distress but no diagnosed	Safety demonstrated	Colorado State University, United States	Gindin et al. (2019)

جدول ۱۳-۵: ISTهای فاز درمانی از سال ۲۰۱۷ که از Clinicaltrials.gov بدست آمده است.

Name	Phase	Adm route	Target	Indication	Starting year	Developer	Country	NCT. Id
Protopro	3	Oral	NS	Vaginal infection	May 1, 2023 (est.)	Deerland Enzymes	United Kingdom	NCT05590195
Pyobacteriophage	3	III	Multiple common bacteria	Acute tonsillitis	October 2, 2020	Tashkent Pediatric Medical Institute	Uzbekistan	NCT04682964
LRP-EC01	2/3	IU & IV	E. coli	Urinary tract infection	July 13, 2022	Locus Bioscience	United States	NCT05488340
AP-PA02	2	III	P. aeruginosa	Chronic pulmonary infection	January 10, 2023	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT05616321
PhageBank	2	NS	S. aureus	Diabetic foot osteomyelitis	November 24, 2021	Adaptive Phage Therapeutics, Inc.	United States	NCT05177307
PhageBank	2	IO	Multiple common bacteria	Chronic prosthetic joint infection on hip/knee	March 27, 2023	Adaptive Phage Therapeutics, Inc.	United States	NCT05269134
PP1493 & PP1815	2	IA	S. aureus	Prosthetic joint infection	June 15, 2022	Phenocycler Pharma	France	NCT05369194
YPT-01	1/2	III	P. aeruginosa	Cystic fibrosis infection	March 29, 2021	Yale University	United States	NCT04684641
BACTELIDE	1/2	Topical/III	S. aureus, P. aeruginosa, or K. pneumoniae	Pressure ulcer infection	January, 2022 (est.)	Phagika Inc.	United States	NCT04815798
PhageBank	1/2	IO & IV	Multiple common bacteria	Chronic prosthetic joint infection on hip/knee	May, 2022 (est.)	Adaptive Phage Therapeutics, Inc.	United States	NCT05269121
EO005-A	1/2	Topical	S. aureus	Atopic dermatitis	May 2022 (est.)	BionX	United States	NCT05240300
ShigActive	1/2	Oral	Shigellosis	Experimental Shigella challenge	February 23, 2023	Intralytic	United States	NCT05182749
EcoActive	1/2	Oral	E. coli	Crohn's Diseases	May 1, 2019	Intralytic	United States	NCT03908103
VR01yula	1/2	Oral	Enterococcus	Intestinal infection	April 1, 2023 (est.)	Intralytic	United States	NCT05715619
NS	1/2	Topical	S. aureus	Diabetic foot ulcers infection	June 1, 2022 (est.)	Center Hospitalier Universitaire de Nîmes	France	NCT02664740
TP-102	1/2	Topical	P. aeruginosa, S. aureus, A. baumannii	Diabetic foot ulcer infection	March 22, 2021	Technophages	Israel	NCT04803708
WRAR-PAM-CF1	1/2	IV	P. aeruginosa	Cystic fibrosis infection	October 3, 2022	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	United States	NCT05453578
AP-PA02	1/2	III	P. aeruginosa	Chronic lung infection	December 22, 2020	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT04596319
AP-SA02	1/2	IV	S. aureus	Bacteremia	April 26, 2022	Armata Pharmaceuticals, Inc.	United States	NCT05184764
EO004-A	1/2	III	P. aeruginosa	Chronic pulmonary infection	June 21, 2022	BionX, Inc.	United States	NCT05010577
PGX-0100	1	III	S. aureus, P. aeruginosa, or K. pneumoniae	Burn infection	January 2022 (est.)	Phagika Inc.	Australia	NCT04323475
EO002-A	1	Oral	NA	NA—Healthy individual	October 28, 2020	BionX, Inc.	United States	NCT04737876
SNIPR001	1	Oral	NA	NA—Healthy individual	March 24, 2022	SNIPR Biome Aps.	United Kingdom	NCT05277350
ProPhage	1	Nasal	NS	Necrotizing Enterocolitis in Preterm infant	April 1, 2023 (est.)	Rigshospitalet Hospital	Denmark	NCT05272579

*Clinical trials that are canceled, discontinued, or have entered a new phase are not included. Information is up to date since the last check on June 25, 2023. NA, Not applicable; NS, Non-specified; Adm. route, Route of administration; NCT Id., Clinical Trial register ID; IV, Intravenous; III, Inhalation; IO, Intraoperative; IU, Intracerebral/introvenous; and IA, Intra-articular injection.

۵-۷-۷ مقررات فاز درمانی در سراسر جهان

مقررات در لهستان، گرجستان و روسیه

گرچه بسیاری از کشورها اخیراً علاقه خود را به فاز درمانی از زمان ظهور بحران AMR دوباره کشف کردند، اما همیشه در اروپای شرقی به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. به طور خاص، فاز درمانی بخشی از عملکرد مراقبت‌های بهداشتی در گرجستان، لهستان و روسیه از زمان کشف اولیه آن بوده است. با این حال، قوانین مربوطه و همچنین استانداردهای تحقیقاتی و پزشکی در دهه‌های اخیر تغییرات عظیمی را برای تطبیق بیشتر با مقررات مدرن تجربه کردند. در لهستان، پس از پیوستن لهستان به اتحادیه اروپا در سال ۲۰۰۴ و تأسیس واحد فاز درمانی (PTU) در سال ۲۰۰۵، مقررات مربوط به فاز درمانی با قرار گرفتن تحت مدیریت سخت‌گیرانه‌تر و ایجاد دستورالعمل‌های اخلاقی بسیار کامل‌تر و نظام‌مندتر شد. فاز درمانی در لهستان یک درمان آزمایشی بر اساس چندین قانون لهستان، به ویژه قانون حرفه‌های پزشکی و دندانپزشکی ۵ دسامبر ۱۹۹۶، علاوه بر قانون اساسی لهستان و قوانین اخلاقی انجمن لهستان، و قوانین اتحادیه اروپا در مورد کشورهای عضو آن در نظر گرفته شد. فاز درمانی در لهستان نیز تحت دستورالعمل EC/۲۰/۲۰۰۱ پارلمان اروپا و شورا و دستورالعمل EC/۲۸/۲۰۰۵ است که آزمایشات بالینی و عملکرد بالینی خوب را تنظیم می‌کند. در لهستان، استفاده Compassionate (استفاده از داروهای تایید نشده به نفع بیماران) از فاز درمانی با بیانیه هلسینکی و دستورالعمل استفاده Compassionate از محصولات دارویی همراه با قانون لهستان اداره می‌شود. البته شایان ذکر است که دستورالعمل EC/۲۰/۲۰۰۱ در سال ۲۰۲۲ لغو شد و با آژانس دارویی اروپا (۲۰۲۳) جایگزین شد.

در حالی که یک دوره گذار وجود دارد، باید منتظر ماند تا دید این قانون جدید چگونه بر آزمایشات بالینی در فاز درمانی بعداً تأثیر می‌گذارد. بر اساس مقررات فوق، فاز درمانی در لهستان اکنون تحت کنترل سیستماتیک است، اما فقط برای بیماران در PTU انجام می‌شود. در مقابل، فاز درمانی در گرجستان و روسیه در یک سناریوی کاملاً متفاوت است. در گرجستان و روسیه، کوکتل‌های فاز مانند "Intestiphage" و "Pyophage" را می‌توان مستقیماً بدون نسخه خریداری کرد.

با این حال، سیاست‌های آنها از بسیاری جهات متفاوت است، به ویژه در مورد فاز درمانی شخصی در گرجستان، داروهای فاز از پیش آماده شده و فازهای شخصی سازی شده، دارو محسوب می‌شوند. داروهای فاز از پیش آماده شده تحت قانون برای مجوز در بازار هستند، در حالی که داروهای فاز شخصی مجاز به تولید در داروخانه‌هایی هستند که دارای مجوز ویژه توسط وزارت بهداشت گرجستان از طریق آماده سازی مازسترال هستند. محصولات

فاژ به طور مشابه در روسیه به عنوان داروها طبقه بندی می‌شوند، با روش‌های ساخت و ذخیره‌سازی در فارماکوپیا GPM.1.8.1.0002.15 فهرست شده است. با این حال فاژ درمانی شخصی ممنوع است و فقط NPO Mikrogein توسط ثبت دولتی وزارت بهداشت فدراسیون روسیه مجاز به تولید کوکتل‌های فاژ دارویی در بازار است. علاوه بر این، محصولات تجاری فاژ از روسیه و گرجستان توسط آژانس‌های نظارتی پزشکی غربی به رسمیت شناخته نمی‌شوند، بنابراین صادرات چنین محصولاتی دشوار است. از این رو، فاژ درمانی با موانع رشدی در این کشورهای پیشرو مواجه است. علاوه بر این، هر دو کشور، فقدان کارآزمایی‌های بالینی دوسوکور، و قوانین بالقوه بیشتر در این استاندارد طلایی، ممکن است پیشرفت تحقیقاتی آنها را در فاژ درمانی بهبود بخشد.

مقررات در انگلستان، فرانسه و بلژیک

برخلاف استفاده طولانی مدت از فاژ درمانی در اروپای شرقی، کاربرد آن در اروپای غربی مانند انگلستان، فرانسه و بلژیک نسبتاً پراکنده است، اما اخبار اخیر پیشرفت‌های عمده‌ای را در مقررات آن در این کشورها نشان می‌دهد. از سال ۲۰۱۱، فاژتراپی توسط آژانس دارویی اروپا به عنوان یک محصول دارویی طبقه‌بندی شد، اما در مورد اینکه آیا باید طبق دستورالعمل کمیسیون EC/۸۳/۲۰۰۱ به عنوان محصول دارویی بیولوژیکی طبقه‌بندی شود یا بر اساس دستورالعمل کمیسیون ۲۰۰۳/۲۰۰۳، این دارو باید به عنوان یک فرآورده دارویی بیولوژیکی EC/۶۳ طبقه بندی شود. با این حال، به دلیل اهمیت روزافزون آن، کمیسیون فارماکوپه اروپا با تصویب یک فصل کلی جدید به نام مواد فعال فاژ درمانی و فرآورده‌های دارویی برای مصارف انسانی و دامپزشکی (۵،۳۱) در سال ۲۰۲۱، به دنبال تعیین بهتر مقررات فاژ درمانی بود و این فرآیند را به تازه‌تاسیس شده‌ها کارگروه باکتریوفاژها (BACT WP)، محول کرد.

در حالی که پیش نویس در حال تهیه است، BACT WP برای مشاوره تا ژوئن ۲۰۲۳ برای عموم آزاد است. این امر اولویت آژانس نظارتی پزشکی جریان اصلی مدرن را تعیین می‌کند که فاژ درمانی را در داروسازی برای استفاده انسانی و دامپزشکی ترکیب می‌کند. در حالی که هیچ فاژ درمانی مجاز در بریتانیا وجود ندارد، آژانس تنظیم مقررات دارو و محصولات بهداشتی جنبه‌های مختلف فاژ درمانی را تنظیم می‌کند، فاژ طبیعی را به عنوان داروی بیولوژیکی طبقه‌بندی می‌کند و بر استفاده Compassionate از فاژ درمانی نظارت می‌کند. طبق مقررات، فاژهای تولید داخل باید از GMP پیروی کنند و برای آزمایشات بالینی، فقط فاژهای تولید شده بر اساس GMP ممکن است استفاده شوند، در حالی که GMP برای فاژهای وارداتی برای استفاده بدون مجوز لازم نیست. به دنبال تحقیقات بیشتر، بسیاری از پیشنهادها اکنون از بودجه عمومی بیشتر برای تحقیقات فاژ و صدور مجوز توسط خدمات بهداشت ملی حمایت می‌کنند. در پاسخ، پارلمان بریتانیا اخیراً تحقیقی را منتشر کرد تا شواهدی را از

زمینه‌ها و کارشناسان مختلف برای بحث در مورد آینده فاز درمانی و مقررات آن به دست آورد. در مهلت ارسال، تحقیق یک متن شفاهی و ۳۴ مدرک کتبی از زمینه‌های مختلف دریافت کرد. با آموختن از پیشنهادات موسسات تحقیقاتی ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و منافع سرمایه در داخل و خارج از انگلستان، مجلس امیدوار است بتواند درک بهتری از وضعیت فعلی فاز درمانی به دست آورد و مطابق با آن قوانینی را برای تسهیل کاربردهای آن وضع کند. فرانسه علاوه بر پیروی از دستورالعمل‌های اتحادیه اروپا به عنوان کشور عضو خود، فاز درمانی را از طریق آژانس ملی ایمنی داروها و محصولات بهداشتی (ANSM) تنظیم می‌کند. علاوه بر نظارت بر استفاده Compassionate از فاز درمانی، ANSM همچنین کمیته‌های علمی تخصصی موقتی را در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۹ برای بررسی پتانسیل فاز درمانی در فرانسه تشکیل داد. پس از تحقیقات، ANSM اکنون فاز درمانی را به طور جدی درمان می‌کند و تشکیل تولید سازمان یافته و چارچوب قانونی برای آن را در نظر می‌گیرد.

فشار برای تصویب دستورالعمل ملی و پلتفرم تأیید برای فاز درمانی در سال ۲۰۱۹ وجود دارد. برخلاف ایده‌های اولیه در تنظیم فاز درمانی در انگلستان و فرانسه، بلژیک دارای یک چارچوب نظارتی نوآورانه و متمایز، آژانس فدرال داروی بلژیک پس از بحث در مورد مزایا و مشکلات قوانین فاز درمانی در سال ۲۰۱۶ توسط اتاق نمایندگان بلژیک، وظیفه ایجاد مقررات سیستماتیک برای فاز درمانی را بر عهده گرفت. به دنبال بحث بین گروه‌های مختلف در بلژیک، دولت شروع به تنظیم فاز درمانی بر اساس آماده‌سازی ماژسترال کرد. به طور خلاصه، آماده‌سازی Magistral به داروساز اجازه می‌دهد تا محصولات دارویی را بر اساس نسخه پزشک برای هر بیمار در استانداردهای دارویی تولید کند. فارماکوپه رسمی مانند فارماکوپه اروپایی و فارماکوپه بلژیکی نیاز به مواد فعال در چنین آماده‌سازی را راهنمایی می‌کند.

وزیر صحت کلی دستورالعمل‌های اضافی را در صورت ناکافی بودن اطلاعات از آن فارماکوپه‌ها ارائه می‌دهد و یک آزمایشگاه تایید شده بلژیک که یک عامل کنترل کیفیت معتبر توسط دولت است، تأیید می‌کند که آیا مواد غیر مجاز می‌توانند در آماده سازی گنجانده شوند یا خیر. در مقایسه با بسیاری از کشورهای دیگر در اتحادیه اروپا، آماده‌سازی ماژسترال به زبان بلژیکی امکان درمان متناسب با بیماران را فراهم می‌کند، در حالی که درمان Compassionate تنها در شرایط اضطراری با ماهیت استثنایی قابل اعمال است.

مقررات در استرالیا

کشور دیگری که در سال‌های اخیر محققان و متخصصان بهداشت فاز درمانی را پذیرفته‌اند، استرالیا است. محققان و پزشکان یک اتحاد ملی با هدف سیستم‌بندی فاز درمانی ارائه می‌کنند که شبکه گسترده‌ای را در سراسر کشور مستقر در مراکزی مانند بیمارستان‌ها و موسسات تحقیقاتی، ایجاد کرده‌اند. با این حال، در حال حاضر سه

مسیر، طرح دسترسی ویژه (SAS)، اعلان کارآزمایی بالینی (CTN) و معافیت از کارآزمایی بالینی (CTX)، اجازه می‌دهد، تا فاز درمانی پس از یک فرآیند ارجاع از پزشک خانواده یا متخصص به متخصص بیماری‌های عفونی به Phage استرالیا انجام شود. استفاده از درمان‌هایی است که در ثبت‌نام خدمات درمانی استرالیا نیستند. از سوی دیگر، CTN و CTX مسیرهای کارآزمایی بالینی هستند که از جهاتی متفاوت هستند. در CTN، کمیته اخلاق تحقیقات انسانی و حامی تحقیق مسئول بررسی و تأیید پروتکل تحقیق و به دنبال آن کارآزمایی بالینی هستند و اداره خوب درمانی استرالیا (TGA) مطلع می‌شود. در مقابل، CTX مسیری است که در آن TGA پروتکل را بررسی می‌کند و اغلب شامل درمان‌های جدید می‌شود. آنچه روند CTN یا CTX را تعیین می‌کند این است که آیا کمیته اخلاق تحقیقات انسانی تخصص لازم برای ارزیابی ایمنی درمان را دارد یا خیر. اگر تخصص لازم برای ارزیابی ایمنی درمان داشته باشد، از CTX یا در غیر این صورت از CTN پیروی می‌کند.

علاوه بر این، Phage استرالیا به طور منحصر به فرد پروتکل استاندارد درمان و نظارت برای بیماران بزرگسالان و اطفال (STAMP) را برای ارزیابی فرآیند بالینی برای فاز درمانی اتخاذ می‌کند. این امر منجر به وقوع پیامدهای بسیار زیادی می‌شود زیرا با مطالعه و استانداردسازی فرآیند، ممکن است از فازهای مختلف استفاده شود که فاز درمانی شخصی‌شده را تا حد زیادی تسهیل می‌کند. فرآیند STAMP با SAS (فاز استرالیا، n.d.) ادغام شده است. استرالیا با اتحاد ملی فاز، مسیرهای مختلف برای فاز درمانی و رویکردی نوآورانه در تمرکز بر فرآیند کل نگر به جای یک فاز خاص، آینده امیدوارکننده خود را در فاز درمانی نشان می‌دهد.

مقررات در ایالات متحده

در ایالات متحده، دفتر تحقیقات و بررسی واکسن‌ها در مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک FDA فاز درمانی را به عنوان یک محصول بیولوژیکی طبقه بندی کرد و بر این اساس آن را تنظیم کرد، و ساخت آن باید از استانداردهایی مانند GMP، تحقیقات پیش بالینی و کارآزمایی بالینی پیروی کند. در حالی که هنوز فاز درمانی تایید شده توسط FDA وجود ندارد، ایالات متحده بیشترین IST های مرتبط با فاز را دارد که برخی در مرحله آزمایش بالینی فاز ۳ هستند (جدول ۱). اولین کارآزمایی بالینی برای ارزیابی فاز اصلاح شده ژنتیکی نیز در ایالات متحده تایید شد (NCT05488340). کاربردهای IND برای فاز درمانی به طور مشابه در معرض بازبینی FDA قرار می‌گیرد، درست مانند سایر داروها، و در صورتی که FDA پس از ۳۰ روز برنامه را ادامه ندهد، آزمایشات بالینی ممکن است آغاز شود. همچنین، مانند استفاده Compassionate از فاز درمانی در جاهای دیگر، FDA در شرایط استثنایی برای بیمارانی که نمی‌توانند در آزمایشات بالینی ثبت نام کنند، دسترسی گسترده به IND های فاز درمانی را امکان پذیر می‌کند. هیئت بررسی نهادی و FDA باید در مورد استفاده طولانی مدت از فاز درمانی

مطلع شوند. در مورد فاز درمانی شخصی، FDA با تأیید IND درمان بانک فاز سازگار با فاز درمانی، که دارای تنها درمان بانک فاز با تأیید IND در جهان است، پیشرفت انقلابی کرد.

مقررات در هند

در حالی که فاز درمانی در هند به تازگی در سال‌های اخیر ظهور کرده است، تحقیقات فازی را می‌توان به زمانی ردیابی کرد که دانشمندان انگلیسی ناشناخته‌ای را کشف کردند که باکتری‌های وبا را در سال ۱۸۹۶ از بین می‌برد. ناشناخته به عنوان یکی از اولین کشفیات فاز بسیار مشکوک است که فاز باشد. در سال ۱۹۴۰، دولت آزمایشگاه مرکزی دارو، کاساولی را برای کار بر روی محصولات بیولوژیکی از جمله فاز بر اساس قانون داروها و لوازم آرایشی (۱۹۴۰) تأسیس کرد. با این حال، فاز درمانی تا سال ۲۰۱۷ که فاز درمانی ویتالیس توسط پراناو جوهری تأسیس شد، که عفونت مقاوم به چند دارویی خود را با استفاده از فاز درمانی در مرکز فاز درمانی الیاوا در گرجستان درمان کرد، چندان ترویج نشد و اکنون برای ارائه فاز درمانی با این مرکز همکاری می‌کند. امروزه، از آنجا که هیچ مقررات مشخصی در مورد فاز درمانی وضع نشده است، در هند به عنوان فاز درمانی (cPT) Compassionate بر اساس Compassionate ارائه می‌شود و توسط اعلامیه هلسینکی تنظیم می‌شود و توسط سازمان کنترل استاندارد دارویی مرکزی هماهنگ می‌شود که cPT را در هند فعال می‌کند. زیرا اجازه واردات داروهای کنترل نشده مانند فازها را برای درمان Compassionate می‌دهد. با درک پتانسیل فاز درمانی، دولت هند در تلاش است تا فاز درمانی را ترویج کند زیرا شورای تحقیقات پزشکی هند (ICMR) محققان فاز و دینفعان را برای بحث در مورد جزئیات مربوطه جمع‌آوری کرده است، بنابراین می‌توان مقررات و مراکز تحقیقاتی خاص تری را در هند انتظار داشت.

مقررات در چین

در اوایل سال ۱۹۵۸ بود که دانشکده پزشکی دانشگاه شانگ-های جیائو تونگ با موفقیت بیمار مبتلا به عفونت سوختگی *P. aeruginosa* را با استفاده از فاز درمانی درمان کرد. با این حال، سیستم تأیید اخلاق هنوز ایجاد نشده است. در سال ۲۰۱۹ بود که موسسه فاز شانگ-های اولین IIT فاز درمانی شخصی شده را در مرکز بالینی سلامت عمومی شانگ-های و بیمارستان Zhongshan دانشگاه فودان تحت چارچوب تأیید اخلاقی انجام داد. مطالعات مرتبط نیز بعداً در شنژن انجام شده است. به دنبال پیشرفت در شانگهای و چندین بیمارستان دیگر در شنژن، شیان اخیراً IIT های فاز درمانی را نیز راه اندازی کرده است. با این حال، هیچ شرکتی IND را برای انجام IST در چین خریداری نکرده است. طبق مقررات چینی، برنامه‌های تجاری فاز درمانی می‌توانند از دو مسیر عبور کنند. در مرحله اول، محصولات فاز با مواد ثابت باید به عنوان محصولات بیولوژیکی نوآورانه تنظیم شوند های

آن‌ها باید به مرکز ارزیابی داروها (CDE) تحت اداره ملی محصولات پزشکی (NMPA) ارائه شود، که سپس تحت نظارت IST توسط اقدامات بالینی خوب چینی و اقدامات برای اداره ثبت دارو. ثانیاً، فاز درمانی‌های شخصی‌سازی‌شده باید از طریق IIT تحت اقدامات مدیریتی برای تحقیقات بالینی انجام شود. بر اساس نتایج موفقیت‌آمیز، محققان یک موسسه پزشکی ممکن است برای فناوری پزشکی محدودکننده در کمیسیون بهداشت استانی درخواست دهند و پس از تأیید، فاز درمانی شخصی‌سازی شده را می‌توان در موسسات خاصی انجام داد. اگرچه قوانین مربوط به فاز هنوز ایجاد نشده است، قانونگذاران به طور فزاینده‌ای از این زمینه به سرعت در حال توسعه هستند. به عنوان مثال، در ۳۱ ژانویه ۲۰۲۳، کمیسیون توسعه و اصلاحات شهرداری شنژن سه سند را به طور متوالی برای تأکید بر پشتیبانی از ۹ فناوری اصلی که با تنگناها مواجه هستند، صادر کرد که یکی از آن‌ها فاز درمانی بود.

چشم اندازهای آینده

دسترسی به فاز درمانی به طور کلی، به ویژه در کشورهایی که در دهه‌های اخیر شروع به پذیرش این درمان کرده‌اند. کشورهای نماینده ای که در آنها استفاده دلسوزانه دسترسی اصلی به فاز درمانی است شامل بریتانیا، فرانسه، بلژیک، استرالیا، هند، چین و ایالات متحده است، با وجود اینکه ممکن است اصطلاحاتی که این کشورها در اشاره به استفاده دلسوزانه استفاده می‌کنند متفاوت باشد. می‌توان استدلال کرد که حتی لهستان، که فاز درمانی در آن یک سنت طولانی بوده است، پس از تصویب مقررات مرتبط تری، استفاده دلسوزانه از فاز درمانی را اعمال می‌کند، زیرا در حال حاضر فاز درمانی را به عنوان درمان تجربی تعریف می‌کند و آن را مانند درمان دلسوزانه از بسیاری جهات تنظیم می‌کند. علاوه بر این، در صورتی که کارآزمایی بالینی در بسیاری از این کشورها در دسترس باشد، فاز درمانی نیز قابل دسترسی است.

با این حال، با توجه به تقاضای قابل توجه و انواع مختلف تحقیقات شامل آزمایش‌های بالینی انجام شده، فاز درمانی پتانسیل عظیم خود را نشان می‌دهد که باعث شده این کشورها در سال‌های اخیر استراتژی‌های بیشتری برای گسترش آن فراتر از محدوده استفاده دلسوزانه ارائه دهند. در میان سیاست‌های جدید، بلژیک با ایجاد یک چارچوب نظارتی کامل برای فاز درمانی، آماده‌سازی منحصربه‌فرد ماژسترال در اروپای غربی، که امکان دسترسی عمومی به فاز درمانی را فراهم می‌کند، مهم‌ترین و نوآورانه‌ترین مقررات را دارد. سایر کشورها نیز برای دسترسی عمومی تلاش می‌کنند. هم‌تایان بلژیکی، بریتانیا و فرانسه، در راه ایجاد نوآوری در قوانین فعلی خود برای فاز درمانی با طرح پرسش از متخصصان و تشکیل کمیته‌های متخصص هستند. به طور گسترده‌تر، کمیسیون فارماکوپه اروپا اعلام کرد برای اضافه کردن یک فصل کلی جدید که به طور خاص فاز درمانی را تنظیم می‌کند، و این هدف

اصلی حزب از سال ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۵ خواهد بود. هند در مسیر مشابهی قرار دارد زیرا ICMR نیز در حال جمع آوری دیدگاه های حرفه ای است و این شرکت محلی با موسسه باتجربه Eliava شریک شده است. علاوه بر این، استرالیا یک اتحاد ملی برای ترویج پروتکل STAMP تشکیل داد که از جهاتی شبیه به فاز ماژسترال است، مانند تمرکز بر فرآیند به جای یک محصول خاص.

بر فراز دریا، ایالات متحده به طور بی سابقه ای INDهایی را برای درمان شخصی شده بانک فاز به درمان کننده فاز تطبیقی اعطا کرد. در سال ۲۰۲۱، FDA مجموعه ای از کنفرانس ها را در میان متخصصان فاز برگزار کرد تا در مورد چشم اندازها و مقررات فاز درمانی بحث کند. این کنفرانس با درک اهمیت فاز درمانی از طریق درمان های دلسوزانه مداوم، کنترل بهتری را تشویق کرد.

۵-۸ کلان روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده های مقالات علمی

۵-۹ روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده های علمی

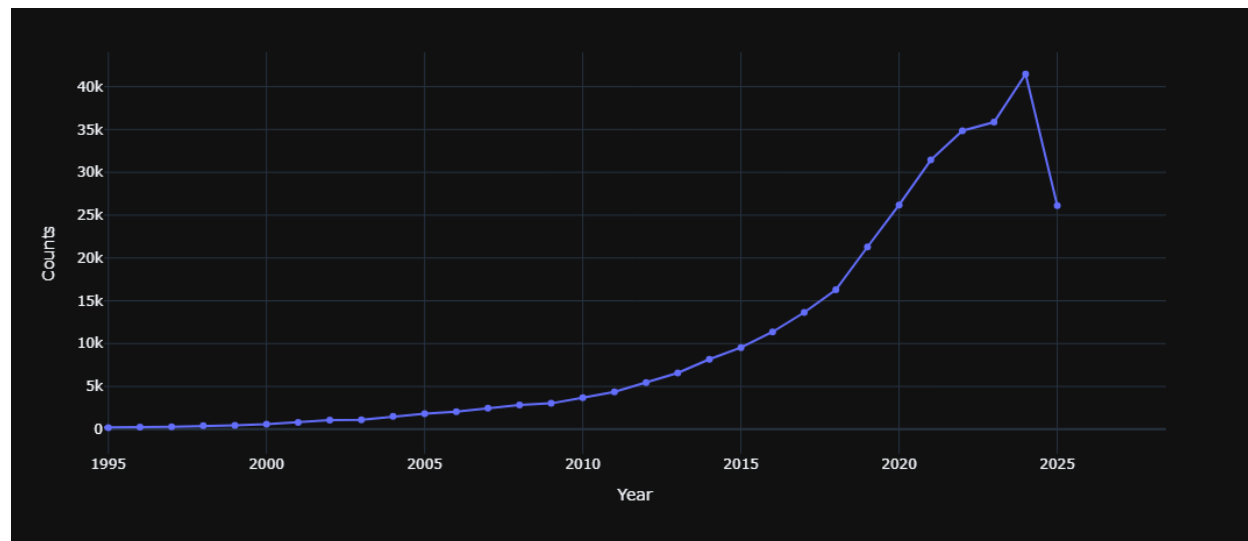
به منظور تحلیل نظام مند روندهای پژوهشی در حوزه میکروبیوم، از پایگاه داده علمی اسکوپوس به عنوان یکی از معتبرترین منابع اطلاعات علمی بهره برداری شد. در مرحله نخست، با انجام جست و جوی های مقدماتی در زیربخش های مختلف این حوزه، مجموعه ای از واژگان کلیدی نماینده (رشته جستجو) هر زیرحوزه شناسایی گردید. سپس بر اساس این کلیدواژه ها، داده های کتاب سنجی مرتبط شامل تعداد انتشارات، روند زمانی تولید علم، نویسندگان برتر و سایر شاخص های کمی، از پایگاه داده استخراج و در قالب فایل های اکسل ذخیره شد. فهرست کامل موضوعات و کلیدواژه های مورد استفاده در جدول زیر ارائه شده است.

جدول ۱۴-۵: رشته‌های جستجو مرتبط با هر موضوع جهت بررسی در پایگاه داده اسکوپوس در حوزه میکروبیوم و پروبیوتیک

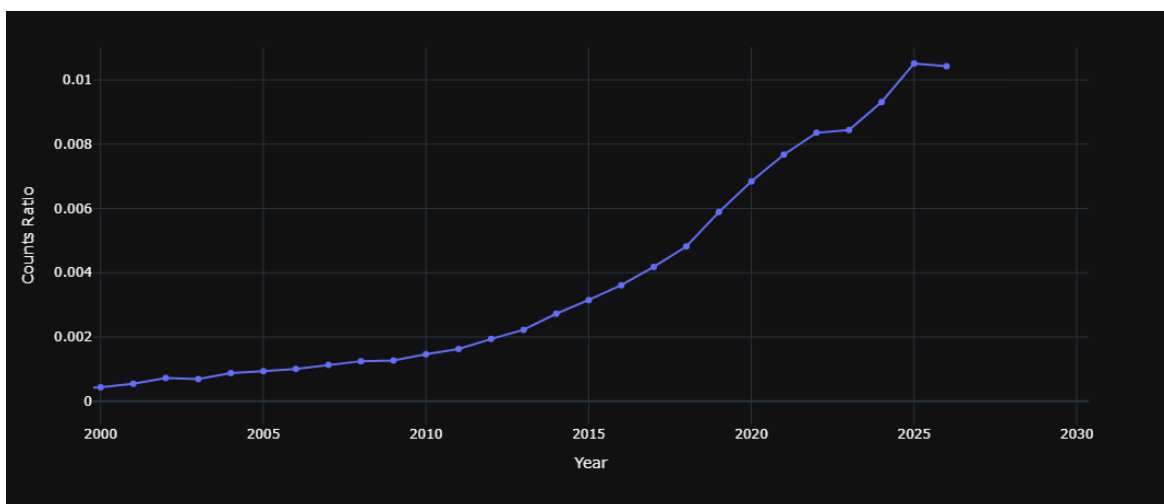
رشته جستجو	حوزه‌ها
TITLE-ABS-KEY(microbiome OR microbiota OR "gut flora" OR probiotics OR probiotic OR prebiotics OR prebiotic OR postbiotics OR postbiotic)	کل مقالات میکروبیوم و پروبیوتیک‌ها
TITLE-ABS-KEY(((microbiome OR "gut microbiota" OR "intestinal microbiota") AND (biomarker OR biomarkers OR "diagnostic marker" OR "microbial signature")))	میکروبیوم به عنوان بیومارکر (Biomarker)
TITLE-ABS-KEY(((microbiome OR "gut microbiota") AND ("treatment response" OR "therapy outcome" OR "vaccine efficacy" OR "chemotherapy response" OR "immunotherapy")))	میکروبیوم و واکنش به درمان‌های پزشکی
	درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم
TITLE-ABS-KEY(("dietary intervention" OR "diet therapy" OR FODMAP OR "Crohn's disease diet" OR CDED OR EEN) AND (microbiome OR "gut microbiota"))	رژیم غذایی و مداخلات غذایی
TITLE-ABS-KEY(probiotic OR probiotics)	پروبیوتیک‌ها
TITLE-ABS-KEY(prebiotic OR prebiotics)	پری‌بیوتیک‌ها
TITLE-ABS-KEY((postbiotic OR postbiotics OR SCFA OR butyrate OR acetate OR propionate) AND (microbiome OR "gut microbiota"))	پست‌بیوتیک / SCFA
TITLE-ABS-KEY(synbiotic OR synbiotics)	سین‌بیوتیک‌ها
TITLE-ABS-KEY((antibiotic OR antibiotics) AND (microbiome OR "gut microbiota"))	آنتی‌بیوتیک‌ها و میکروبیوم
TITLE-ABS-KEY(("fecal microbiota transplant" OR FMT) AND (microbiome OR "gut microbiota"))	پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)
TITLE-ABS-KEY(("live biotherapeutic" OR "live biotherapeutic product" OR LBP) AND (microbiome OR "gut microbiota"))	بیوتراپی زنده (Live Biotherapeutics)
	فناوری‌های نوین مطالعه میکروبیوم
TITLE-ABS-KEY((gnotobiotic OR "germ-free mice") AND (microbiome OR "gut microbiota"))	موش‌های gnotobiotic

۵-۹-۱ رشد جهانی مطالعات میکروبیوم طی ده سال اخیر و ارزیابی موقعیت ایران در این حوزه

بر اساس نتایج حاصل از جست‌وجوی انجام‌شده (جدول ۱۴-۵) در رشته شماره ۱، حوزه میکروبیوم طی سال‌های اخیر با شتاب قابل‌توجهی در حال گسترش است. شکل ۳۳-۵ روند انتشار مقالات علمی مرتبط با این حوزه را در بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۵ نمایش می‌دهد. از سال ۲۰۱۰ به بعد، رشد قابل‌توجهی در این حوزه مشاهده می‌شود که تاکنون ادامه داشته است. اگرچه این سرعت رشد در سال ۲۰۲۳ کمی کاهش یافته است که به دلیل اثر کرونا می‌باشد اما روند رشد کماکان ادامه داشته است. شایان ذکر است که در این بازه زمانی، تعداد کل مقالات علمی منتشرشده در تمامی حوزه‌ها، و به‌ویژه در علوم زیستی، نیز روندی افزایشی داشته‌اند. به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر رشد نسبی میکروبیوم نسبت به کل تولیدات علمی، نسبت تعداد مقالات این حوزه به کل مقالات منتشرشده در هر سال محاسبه شد. نتایج این تحلیل در شکل ۳۴-۵ ارائه شده است.

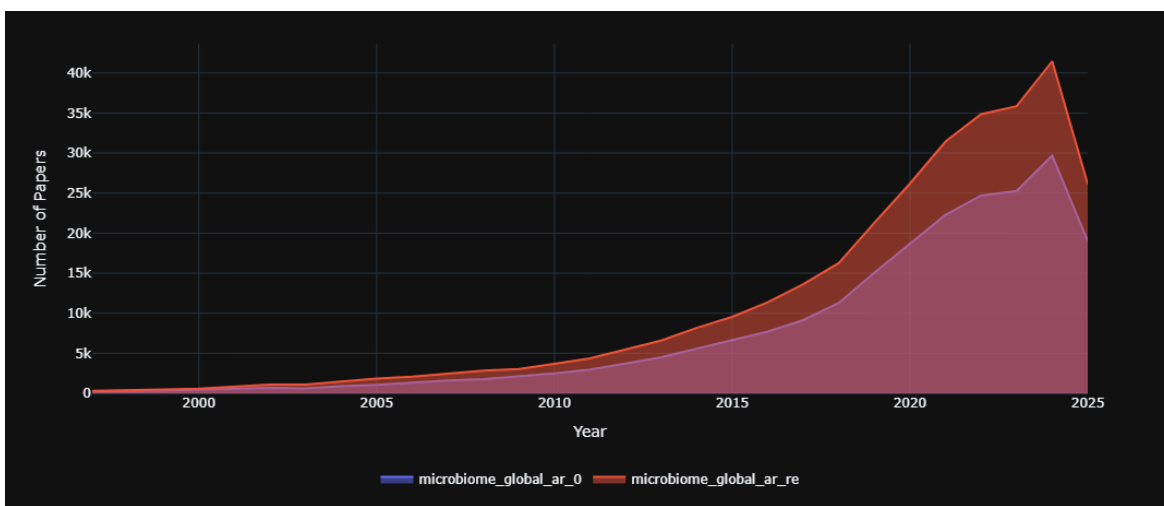


شکل ۳۳-۵: روند تعداد کل مقالات حوزه میکروبیوم در جهان

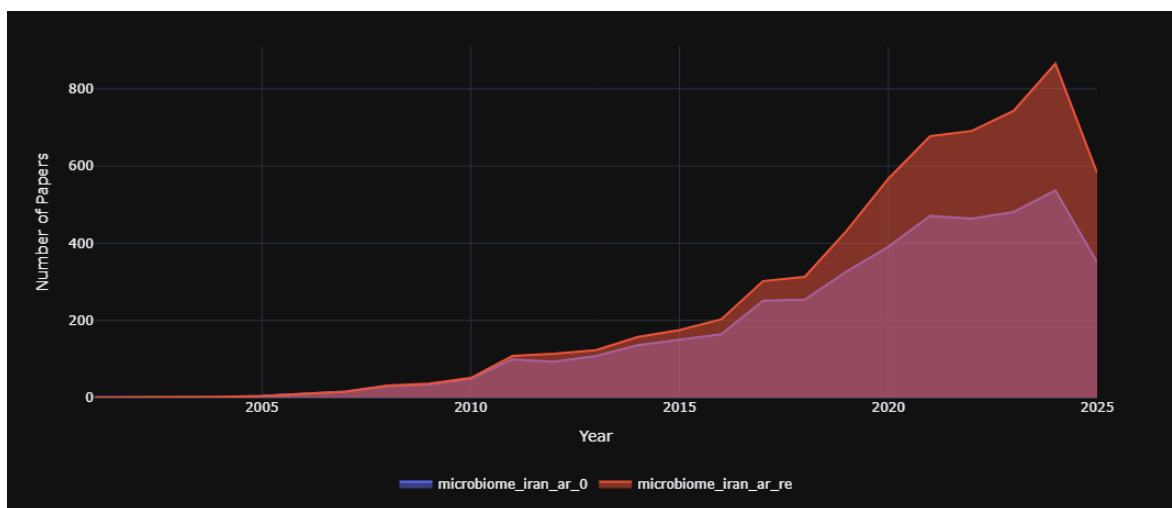


شکل ۵-۳۴: نسبت مقالات میکروبیوم در جهان به کل مقالات جهان

بر اساس نتایج رشته جست و جوی شماره ۱، سهم ایران از مقالات میکروبیوم جهان معادل ۱,۹۵ درصد و حائز رتبه ۱۶ ام جهان است. با خارج کردن مقالات مروری و کتاب از رشته جست و جوی شماره ۱، رتبه ایران با یک پله صعود به ۱۵ ام دنیا می‌رسد و سهم ایران ۱,۹۸ درصد محاسبه خواهد شد. در دنیا حدود ۷۰,۲ درصد از مجموع مقالات حوزه میکروبیوم و پروبیوتیک، پژوهشی هستند و مابقی شامل کتاب و مقالات مروری می‌شوند. در ایران این نسبت برابر ۷۱,۲ درصد است. اختلاف یک درصدی تفاوت محسوسی نشان نمی‌دهد. این شباهت نشان دهنده نگارش منطقی مقالات پژوهشی نسبت به مقالات مرور در حوزه میکروبیوم و پروبیوتیک در کشور است (شکل ۵-۳۵ و شکل ۵-۳۶ این مطلب را تایید می‌کنند).

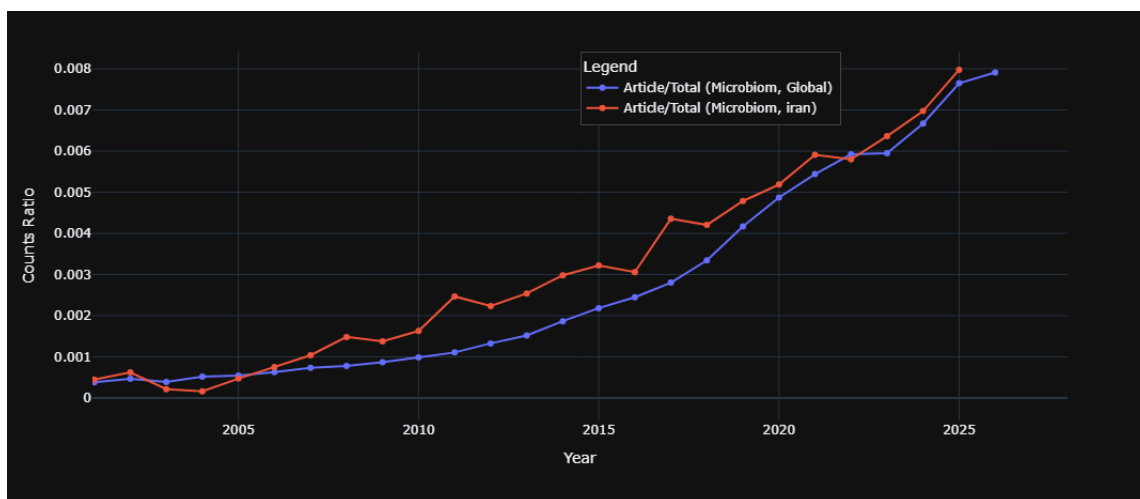


شکل ۵-۳۵: تعداد کل مقالات میکروبیوم و مقالات پژوهشی حوزه میکروبیوم در جهان



شکل ۵-۳۶: تعداد کل مقالات میکروبیوم و مقالات پژوهشی حوزه میکروبیوم در ایران

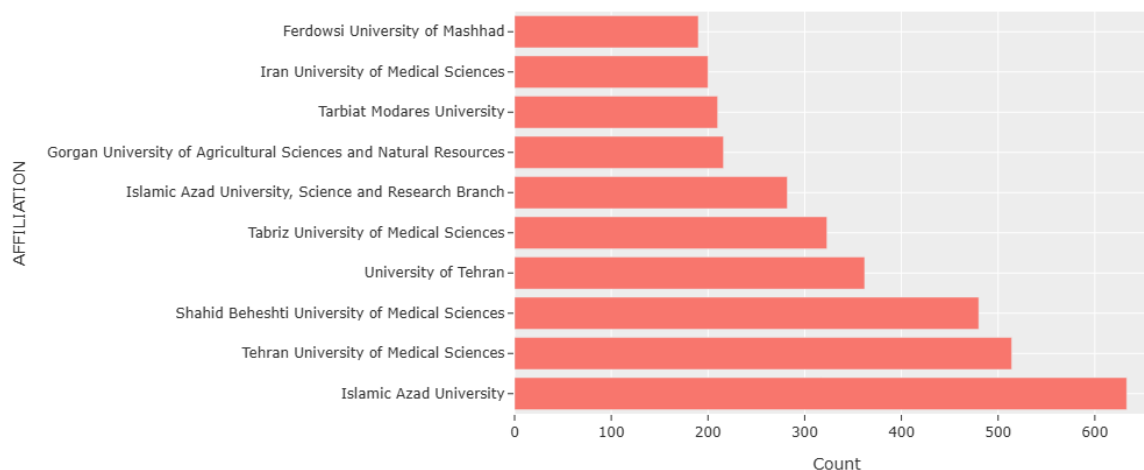
شکل ۵-۳۷: نسبت مقالات پژوهشی ایران در حوزه میکروبیوم به کل مقالات ایران را از سال ۲۰۰۰ تا کنون نشان می‌دهد. در این تصویر می‌توان اختلاف ۱ درصدی بیان شده در رابطه با مقالات پژوهشی در ایران و جهان را به خوبی تشخیص داد. همانطور که شکل ۵-۳۷ نشان می‌دهد. سهم حوزه میکروبیوم از پژوهش ایران کمی بیشتر از سهم حوزه میکروبیوم از پژوهش دنیاست.



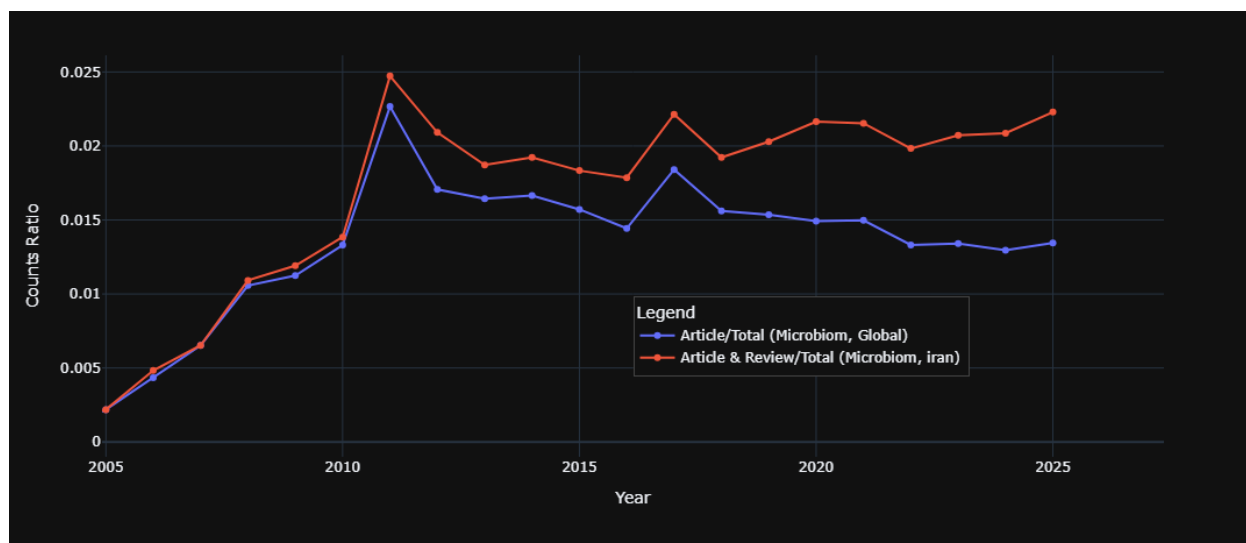
شکل ۵-۳۷: نسبت مقالات پژوهشی در حوزه میکروبیوم جهان به کل مقالات جهان (آبی) و نسبت مقالات پژوهشی در حوزه میکروبیوم ایران به کل مقالات ایران (نارنجی)

نگاهی به مراکز علمی کشور اعم از دانشگاه‌ها و موسسات پژوهشی، نشان می‌دهد دانشگاه آزاد اسلامی با ۶۳۳ مقاله پژوهشی در صدر مراکز علمی کشور قرار دارد. دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و شهید بهشتی به ترتیب در رتبه دوم و سوم قرار دارند.

نسبت مقالات پژوهشی ایرانی در حوزه میکروبیوم به کل مقالات این حوزه در جهان و نسبت کل مقالات حوزه میکروبیوم به کل مقالات این حوزه در جهان در شکل ۳۹-۵ به تصویر درآمده است. اگر چه به طور کلی اختلافی ثابت بین این دو نسبت وجود دارد اما به نظر می‌رسد در ۵ سال گذشته به مقدار ناچیزی این دو نمودار در حال فاصله گرفتن از یکدیگر هستند که بیانگر تمایل نویسندگان به مقالات مروری در مقایسه با مقالات پژوهشی می‌باشد. این نکته را می‌توان به عنوان زنگ خطری برای این حوزه در نظر گرفت و از اختلاف غیر منطقی در نوشتن مقالات مروری با پژوهشی در سال‌های آتی جلوگیری به عمل آورد.

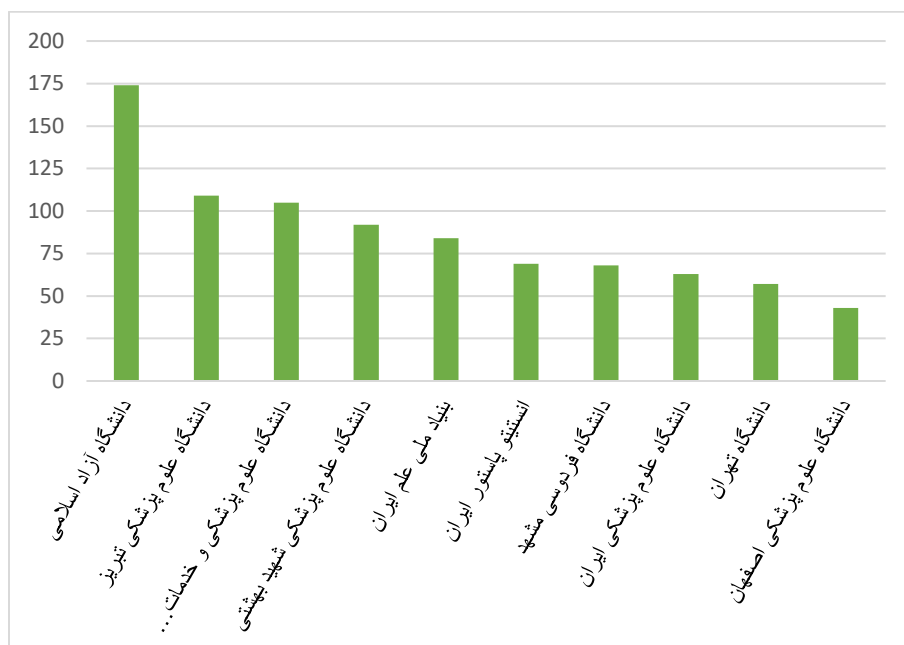


شکل ۳۸-۵: تعداد مقالات غیر مروری میکروبیوم ۱۰ موسسه برتر در ایران در حوزه میکروبیوم



شکل ۳۹-۵: نسبت مقالات پژوهشی حوزه میکروبیوم در ایران به کل مقالات میکروبیوم در جهان (آبی) نسبت کل مقالات حوزه میکروبیوم در ایران به کل مقالات میکروبیوم در جهان (نارنجی)

شکل ۴۰-۵: تامین‌کنندگان برتر مالی برای مقالات پژوهشی (اورجینال) در ایران را به نمایش گذاشته است. دانشگاه آزاد اسلامی با حمایت از ۱۷۴ طرح پژوهشی در صدر قرار گرفته‌است.

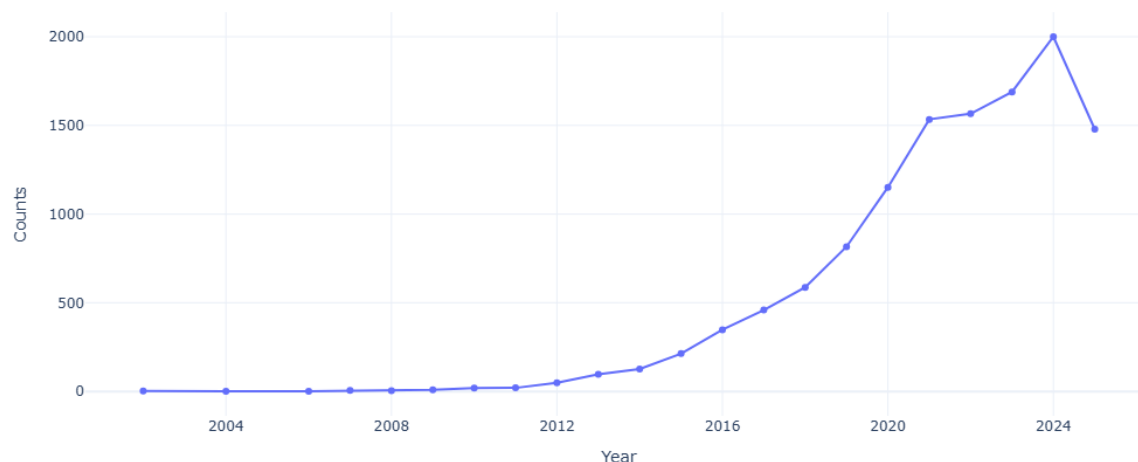


شکل ۴۰-۵: نمودار نهادهای تامین‌کننده مالی پژوهش‌های ایمونوتراپی در ایران براساس تعداد مقالات پژوهشی (اورجینال) منتشر شده

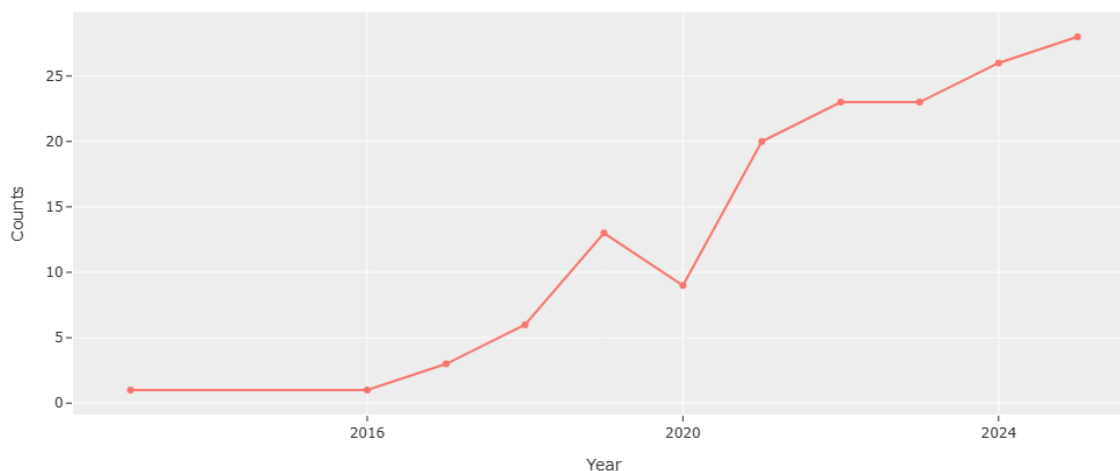
در ادامه هر کدام از زیر حوزه‌های میکروبیوم بررسی شده اند و اطلاعات هر کدام به تفصیل بیان شده اند.

۱-۹-۵ میکروبیوم به عنوان نشانگر زیستی

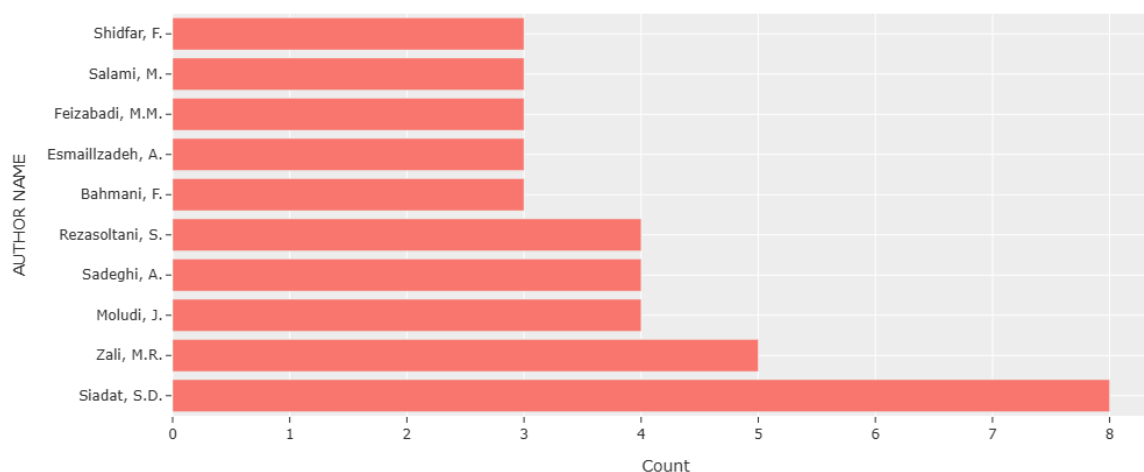
شکل ۵-۴۱ روند انتشار مقالات حوزه نشانگرهای زیستی در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. مقالات نگاشته شده در ایران تا تاریخ تهیه این گزارش ۱۵۳ عدد (۱,۲۵ درصد کل مقالات این حوزه در جهان) می‌باشد. حدود نیمی از این مقالات (۷۴ عدد) مقالات پژوهشی و بقیه مقالات مروری و سایر انتشارات می‌باشند. دکتر سید داور سیادت بیشتر مقاله پژوهشی را در این حوزه نگاشته است. دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران و شهید بهشتی از فعال ترین مراکز علمی کشور در این حوزه هستند.



شکل ۵-۴۱: روند تعداد کل مقالات نشانگر زیستی در حوزه میکروبیوم در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



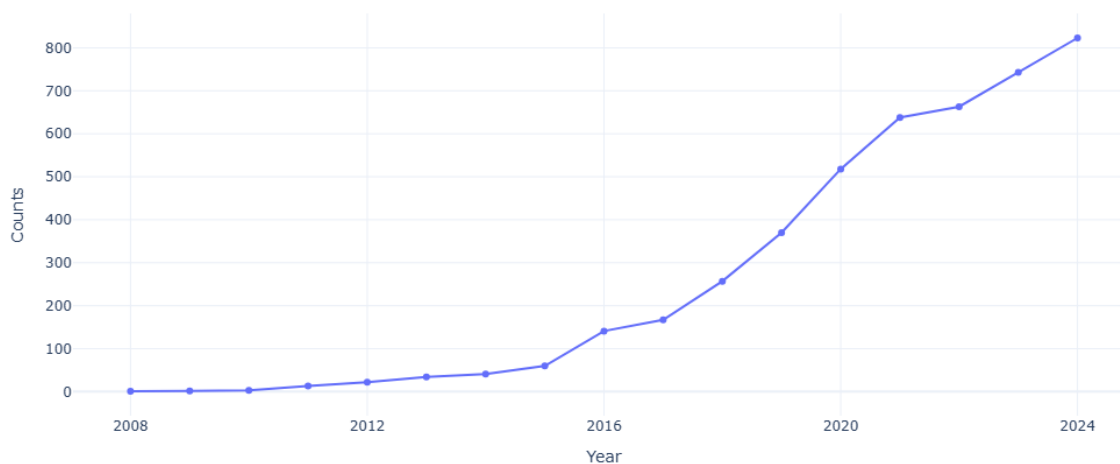
شکل ۵-۴۲: روند تعداد کل مقالات نشانگر زیستی در حوزه میکروبیوم در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



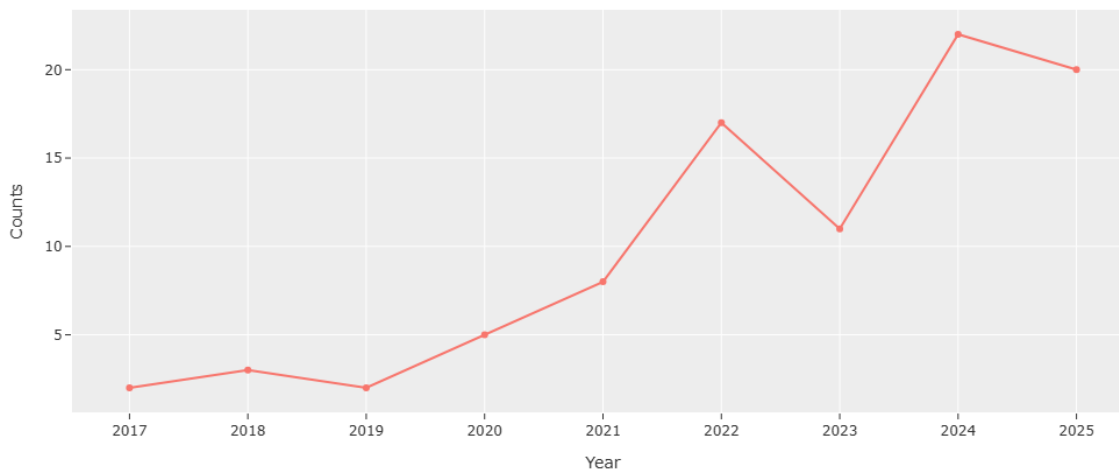
شکل ۴۳-۵: اساتید فعال حوزه نشانگر زیستی در میکروبیوم ایران بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۲-۱-۹-۵ میکروبیوم و واکنش به درمان‌های پزشکی

شکل ۴۴-۵ روند انتشار مقالات حوزه درمان‌های پزشکی در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. مقالات نگاشته شده در ایران تا تاریخ تهیه این گزارش ۹۰ عدد (۱,۷۷ درصد کل مقالات این حوزه در جهان) می‌باشد. ۸۲ عدد از این مقالات جزو مقالات مروری و ۸ عدد مقالات پژوهشی می‌باشند. این در حالی است که حدود ۴۰ درصد مقالات دنیا در این حوزه، مقالات پژوهشی هستند.



شکل ۴۴-۵: روند تعداد کل مقالات واکنش به درمان‌های پزشکی در حوزه میکروبیوم در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

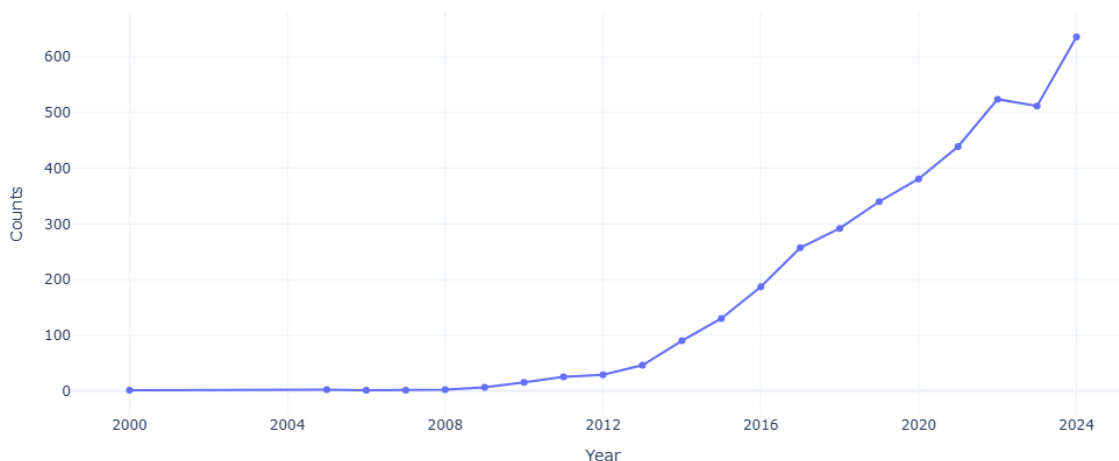


شکل ۴۵: روند تعداد کل مقالات واکنش به درمان‌های پزشکی در حوزه میکروبیوم در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

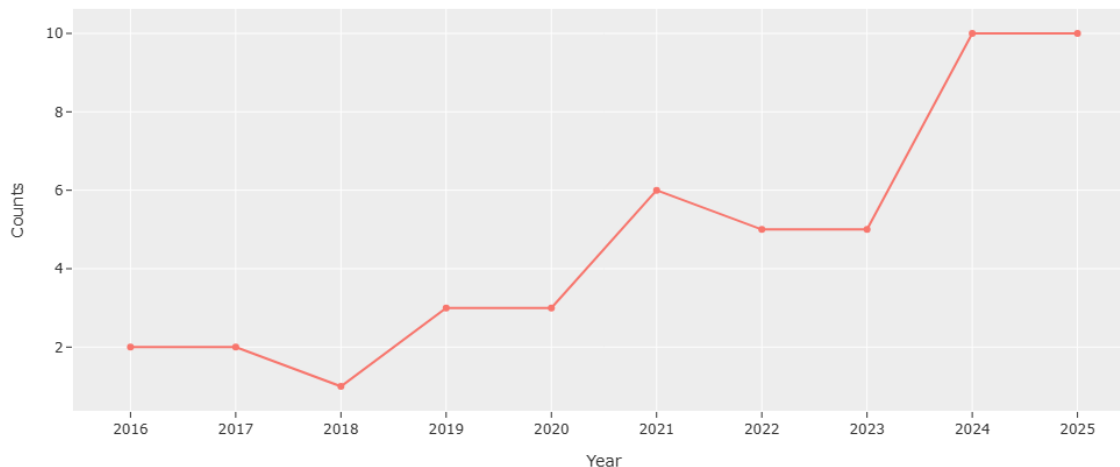
۳-۹-۱-۵ درمان‌های مبتنی بر میکروبیوم

۵-۹-۱-۳ رژیم غذایی و مداخلات غذایی

شکل ۴۶: روند انتشار مقالات حوزه رژیم غذایی و مداخلات غذایی در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. مقالات نگاشته شده در ایران تا تاریخ تهیه این گزارش ۴۷ عدد (۱ درصد کل مقالات این حوزه در جهان) می‌باشد. ۱۴ عدد از این مقالات جزو مقالات پژوهشی می‌باشند. دکتر سید داور سیادت از پژوهشگران انستیتو پاستور با ۳ مقاله پژوهشی بیشتر مقاله را در این حوزه به نگارش در آورده اند.



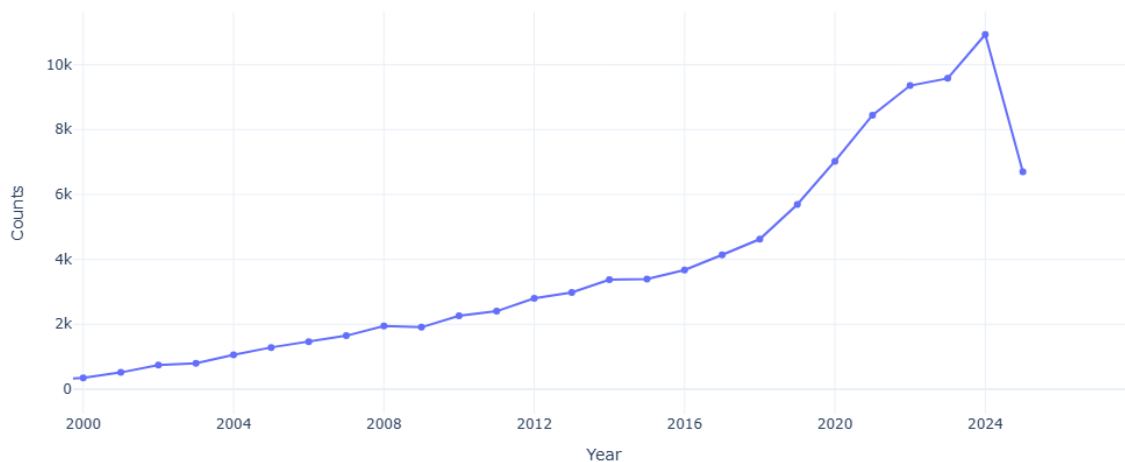
شکل ۴۶: روند تعداد کل مقالات رژیم غذایی و مداخلات غذایی در حوزه میکروبیوم در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



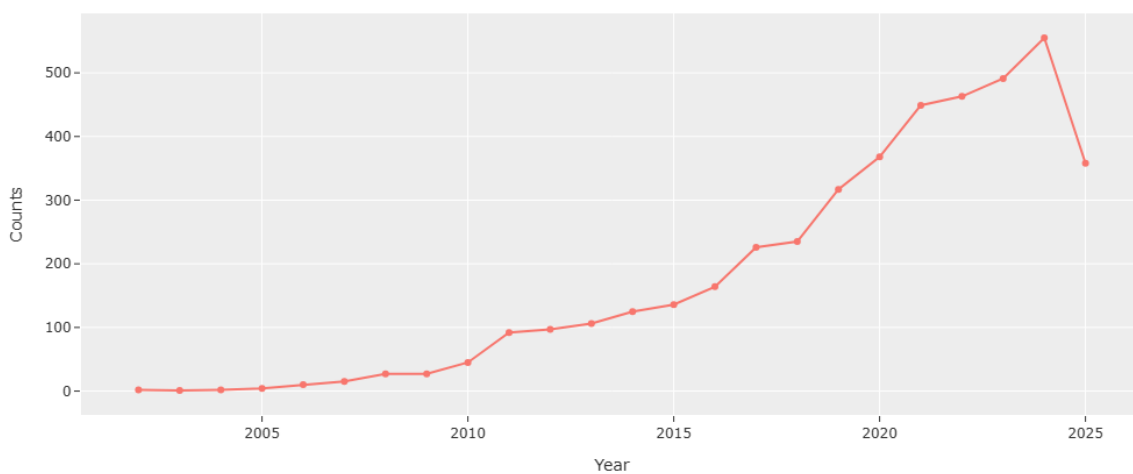
شکل ۴۷-۵: روند تعداد کل مقالات رژیم غذایی و مداخلات غذایی در حوزه میکروبیوم در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۵-۹-۱-۳-۲ پروبیوتیک‌ها

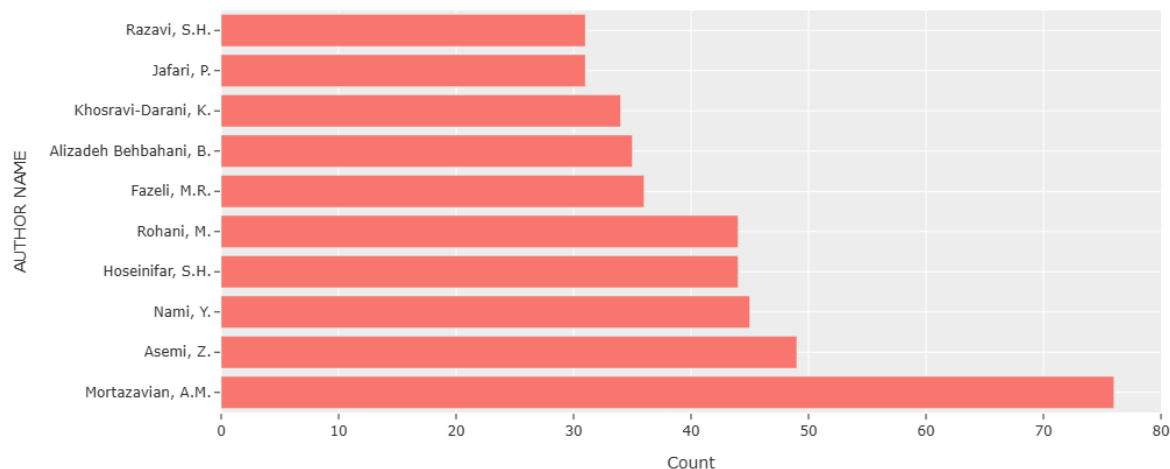
شکل ۴۸-۵: روند انتشار مقالات حوزه پروبیوتیک در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. این حوزه که به طور کلی روند رو به رشدی را در پیش دارد در سال ۲۰۲۴ دچار یک جهش در روند خود شده است. در سال ۲۰۲۱ موج جدیدی از رشد در مقالات پروبیوتیک‌ها در ایران رخ داده است (شکل ۴۹-۵). بیش از ۴ هزار مقاله در ایران با موضوع پروبیوتیک نوشته شده است (۴,۳ درصد کل مقالات این حوزه در جهان). ۷۵ درصد از این مقالات جزو مقالات پژوهشی می‌باشند. دکتر مرتضویان با اختلاف قابل توجهی دارای بیشترین مقاله پژوهشی در این حوزه می‌باشد. دانشگاه آزاد اسلامی و علوم پزشکی شهید بهشتی از مراکز برتر در مقالات پژوهشی در رابطه با پروبیوتیک هستند.



شکل ۴۸-۵: روند تعداد کل مقالات پروبیوتیک در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



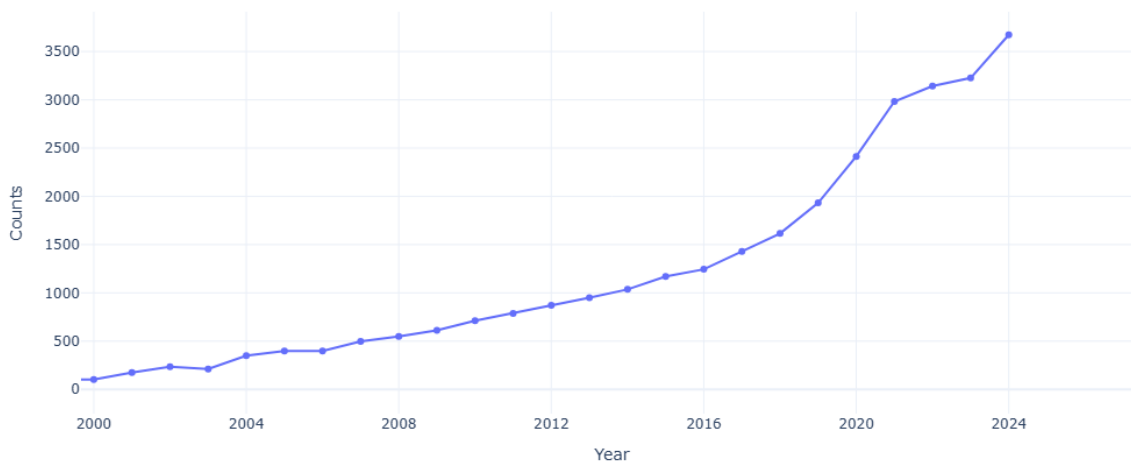
شکل ۴۹-۵: روند تعداد کل مقالات پروبیوتیک در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



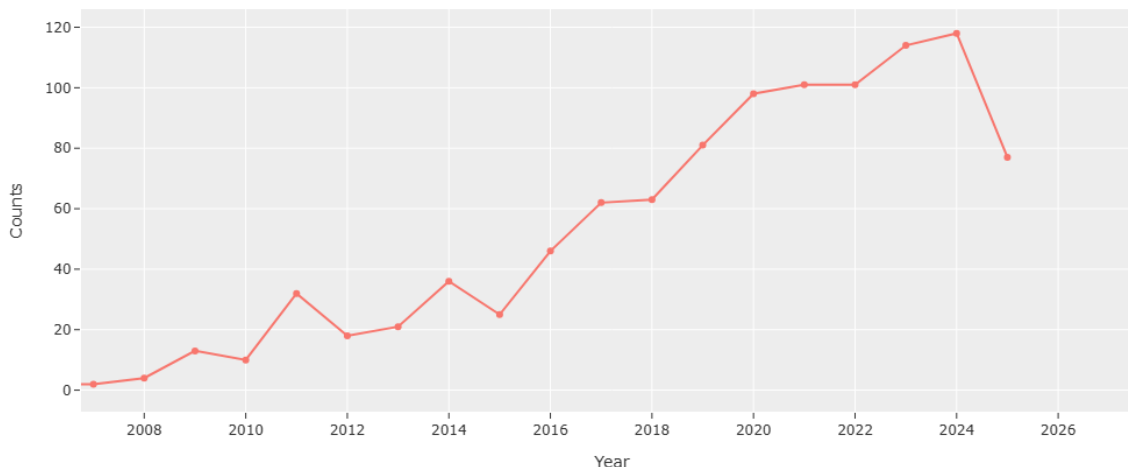
شکل ۵۰-۵: اساتید فعال حوزه پروبیوتیک ایران بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۵-۹-۱-۳-۳ پری بیوتیک‌ها

شکل ۵۱-۵ روند انتشار مقالات حوزه پری بیوتیک‌ها در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. روند رشد مقالات این حوزه در سال ۲۰۲۱ اندکی کاهش داشته اما در سال ۲۰۲۴ سرعت رشد این حوزه افزایش پیدا کرده است، که می توان بدلیل پایان اثر کرونا بر فضای علمی جهان باشد. حدود هزار مقاله در ایران با این موضع منتشر شده است که از این تعداد ۷۰۵ مقاله پژوهشی (۶۸,۹ درصد) می باشد. دکتر حسینی فر با ۴۰ مقاله پژوهشی در رتبه نخست این حوزه قرار دارد. دانشگاه آزاد اسلامی و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از مراکز علمی سرآمد کشور در این حوزه هستند.

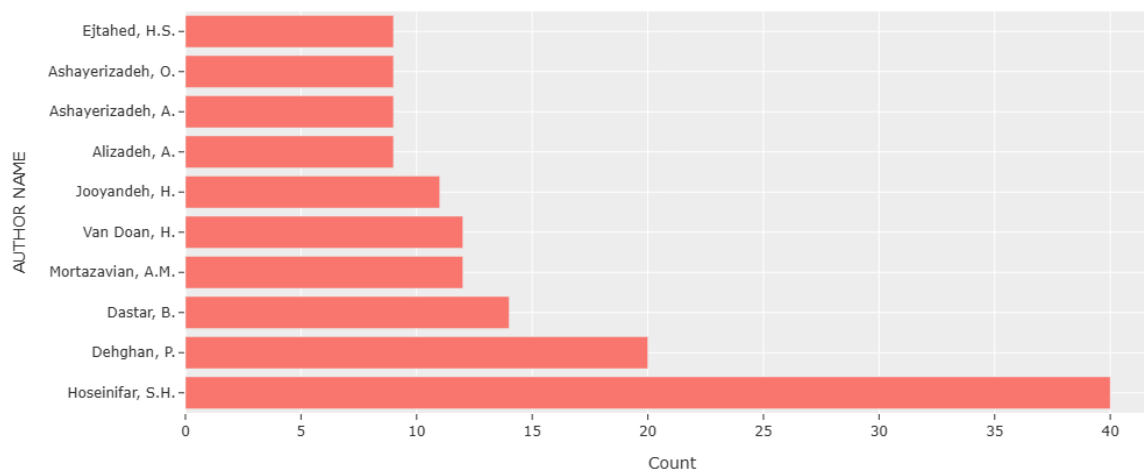


شکل ۵۱-۵: روند تعداد کل مقالات پروبیوتیک در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۵۲-۵: روند تعداد کل مقالات پری بیوتیک در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

Top 10 by AUTHOR NAME Count

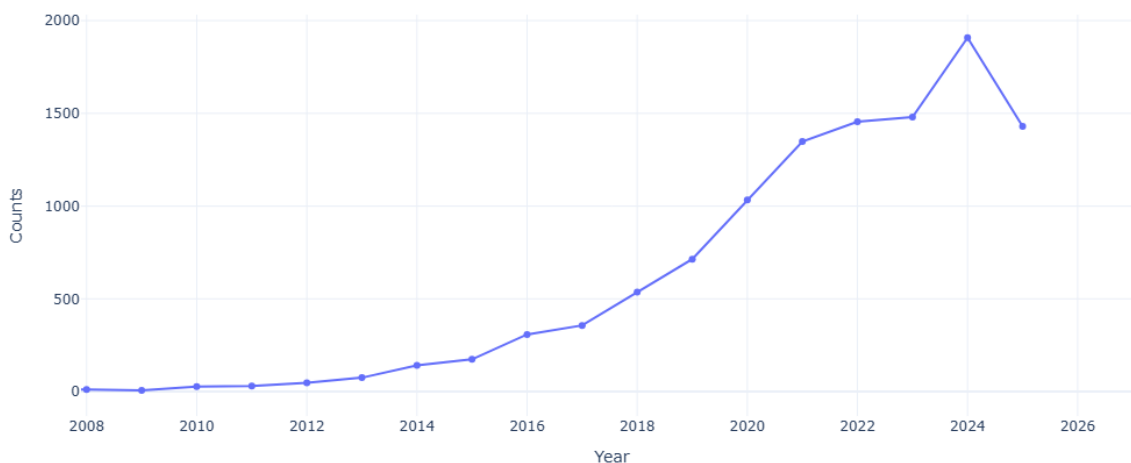


شکل ۵۳-۵: اساتید فعال حوزه پری بیوتیک ایران بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

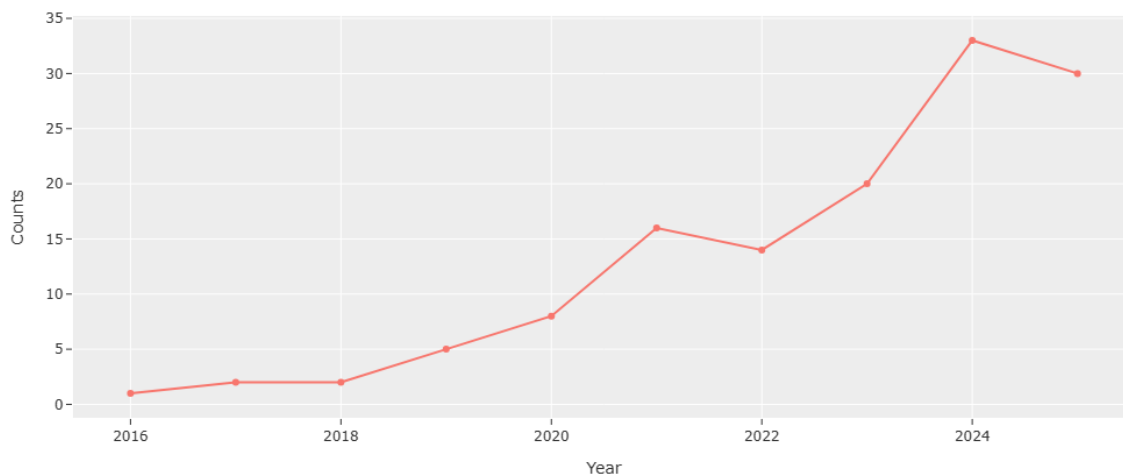
۴-۳-۱-۹-۵ پست بیوتیک ها

شکل ۵۴-۵ روند انتشار مقالات حوزه پست بیوتیک در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. روند رشد مقالات این حوزه از سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ رشد زیادی را تجربه کرده است. اگر چه سرعت رشد در بازه سال های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۳ اندکی کاهش یافته است اما سال ۲۰۲۴ رشد چشمگیری در این حوزه قابل مشاهده است. در

ایران ۱۳۱ مقاله با موضوع پست‌بیوتیک‌ها منتشر شده است، که ۴۹ عدد این تعداد، مقالات پژوهشی می‌باشند. این در حالی است که در دنیا تعداد مقالات پژوهشی ۵ برابر مقالات مروری در این موضوع است. با توجه به شکل ۵-۵۵ روند کلی مقالات پست‌بیوتیک در کشور سعودی است. انستیتو پاستور و دانشگاه علوم پزشکی تهران به ترتیب با ۱۴ و ۱۲ مقاله پژوهشی در رتبه‌های اول و دوم این موضوع در کشور هستند. دکتر سید داور سیادت در میان پژوهشگران ایرانی بیشترین مقاله پژوهشی در رابطه با پست‌بیوتیک را نگاشته است.

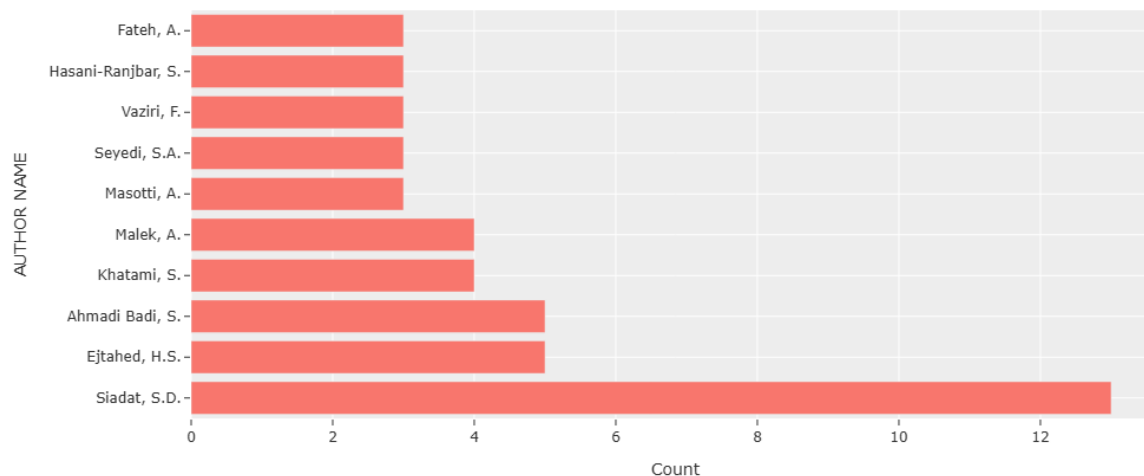


شکل ۵-۵۴: روند تعداد کل مقالات پست‌بیوتیک در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۵-۵۵: روند تعداد کل مقالات پست‌بیوتیک در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

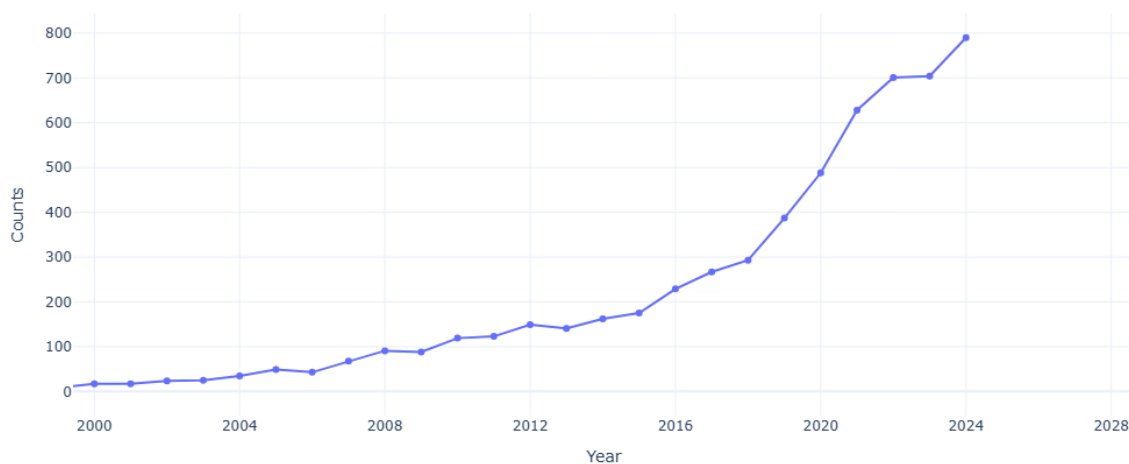
Top 10 by AUTHOR NAME Count



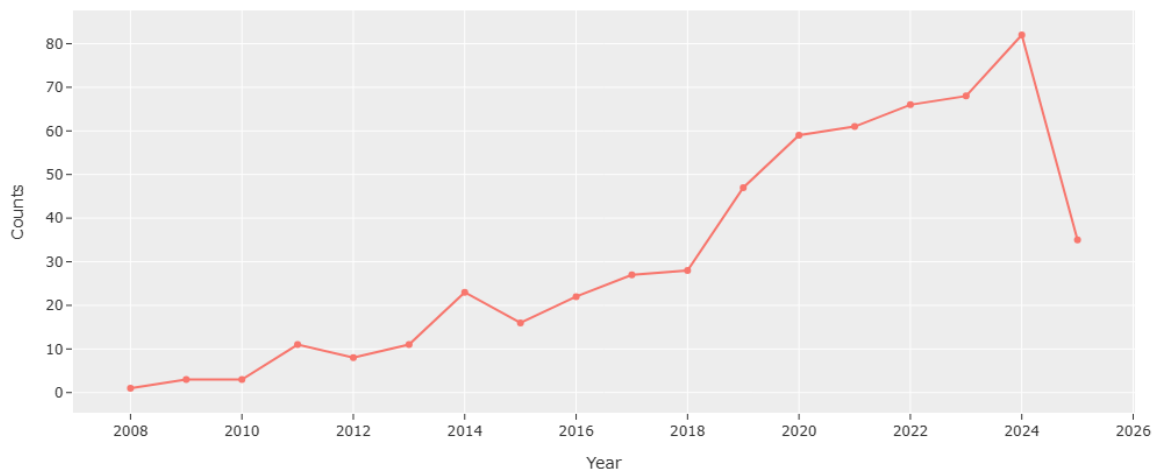
شکل ۵-۵۶: اساتید فعال حوزه پست‌بیوتیک ایران بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۵-۳-۱-۹-۵ سین‌بیوتیک‌ها

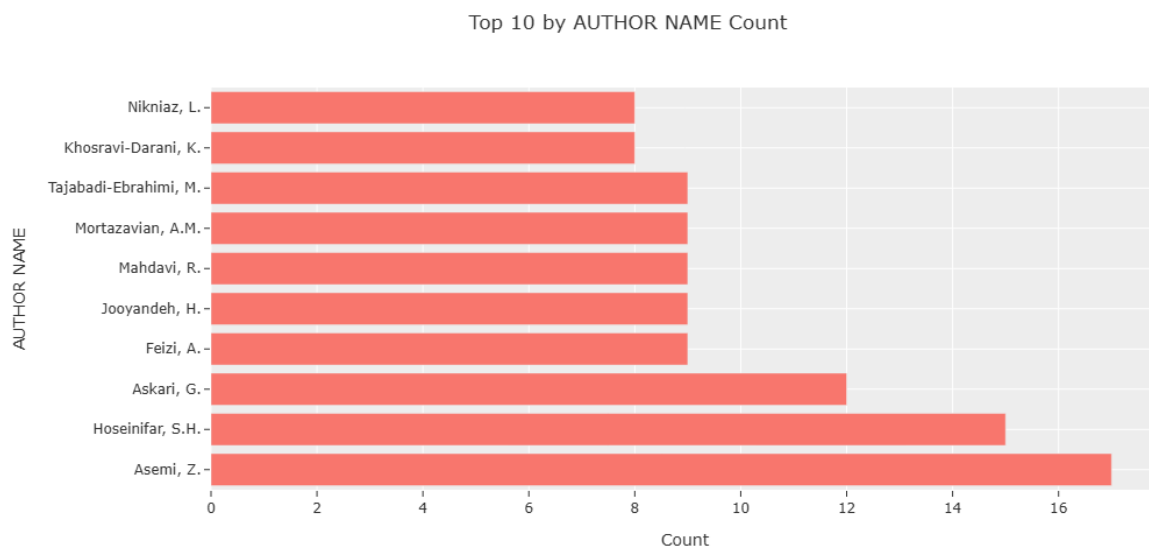
شکل ۵-۵۷ روند انتشار مقالات حوزه پست‌بیوتیک در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است. از سال ۲۰۱۹ روند رشد این حوزه شتاب بیشتری به خود گرفته است. این رشد سریع تا سال ۲۰۲۳ ادامه داشته است. ایران با ۵۷۱ مقاله پس از ایالات متحده، چین و هند در رتبه چهارم قرار دارد. دانشگاه‌های علوم پزشکی اصفهان و تبریز پیشتر مقاله در این حوزه را در کشور نگاشته اند.



شکل ۵-۵۷: روند تعداد کل مقالات سین‌بیوتیک در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



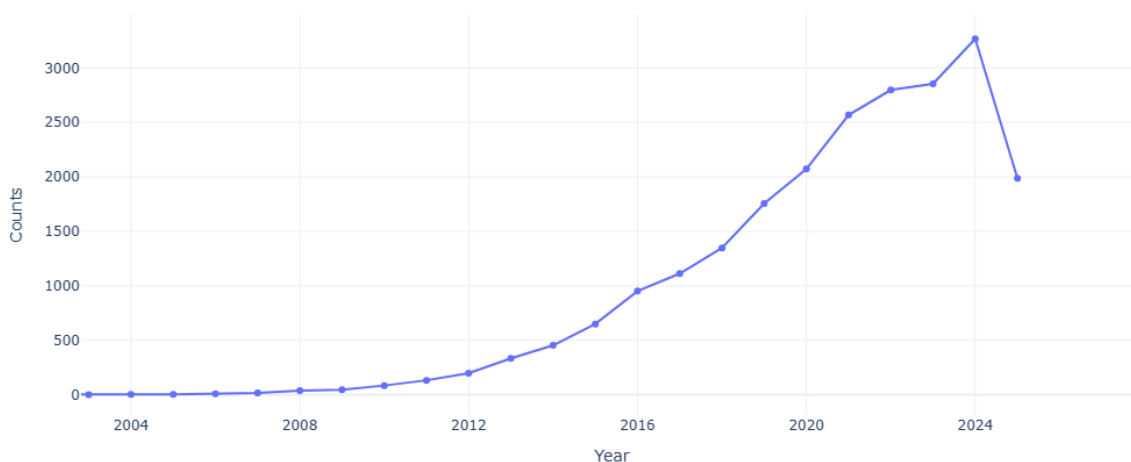
شکل ۵۸-۵: روند تعداد کل مقالات سین‌بیوتیک در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



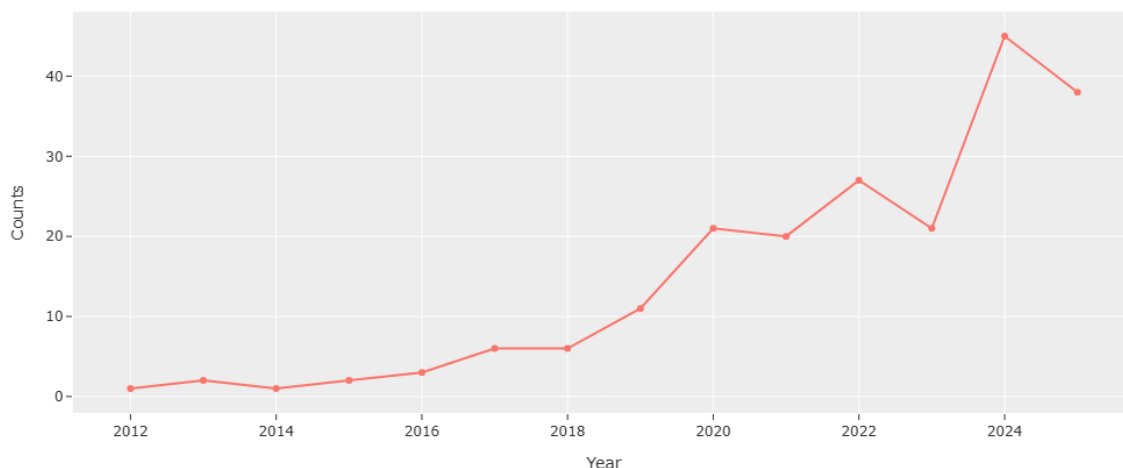
شکل ۵۹-۵: اساتید فعال حوزه سین‌بیوتیک ایران بر اساس تعداد مقالات پژوهشی موجود در پایگاه داده اسکوپوس

۵-۹-۱-۳-۶ آنتی بیوتیک‌ها

شکل ۵-۶۰ روند انتشار مقالات حوزه آنتی بیوتیک در میکروبیوم در جهان را به نمایش گذاشته است، روندی رو به رشد که تا کنون ادامه داشته است. در مجموع ۲۰۴ (کمتر از ۱ درصد مقالات جهان در این حوزه) مقاله در این رابطه با این موضوع در ایران نوشته شده است. از این تعداد ۸۴ عدد مقالات پژوهشی و مابقی مروری می باشند. دانشگاه آزاد اسلامی و دانشگاه علوم پزشکی تبریز به ترتیب در جایگاه اول و دوم انتشار مقالات این حوزه در کشور قرار دارند.



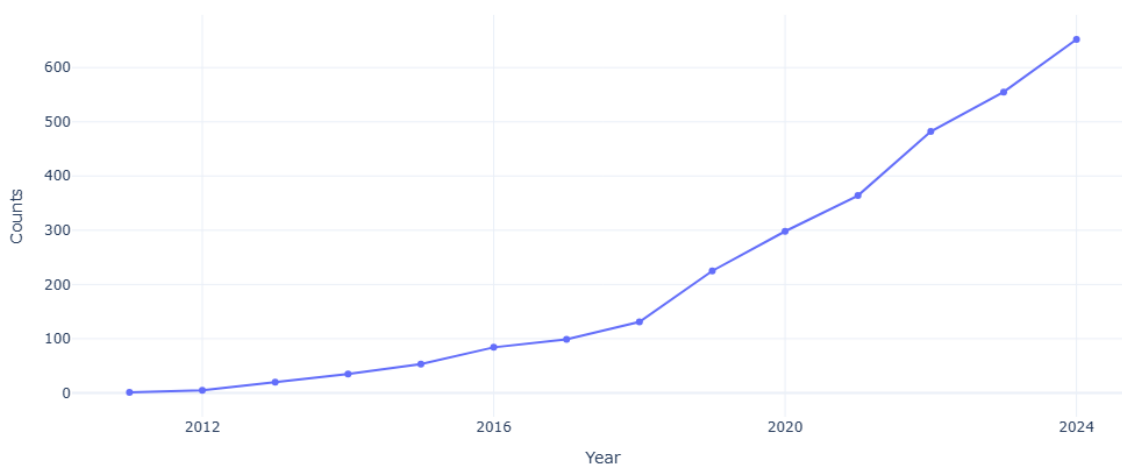
شکل ۵-۶۰: روند تعداد کل مقالات آنتی بیوتیک در حوزه میکروبیوم در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



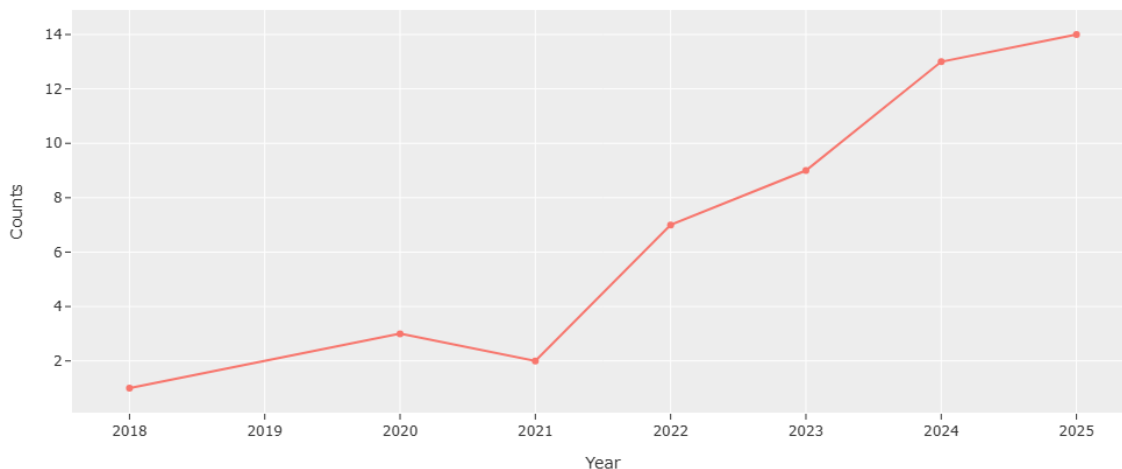
شکل ۵-۶۱: روند تعداد کل مقالات آنتی بیوتیک در حوزه میکروبیوم در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۵-۹-۱-۳-۷ پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)

شکل ۵-۶۲ روند انتشار مقالات حوزه پیوند میکروبیوتای مدفوع در جهان را به نمایش گذاشته است. از سال ۲۰۱۹ روند رشد تعداد مقالات این حوزه در جهان سریع تر شده است. در ایران ۴۹ مقاله در این حوزه نوشته شده است، که از این تعداد ۱۳ عدد پژوهشی و مابقی مروری می باشند. دکتر نژاد قادری از دانشگاه علوم پزشکی کرمان با ۳ مقاله در این حوزه در صدر اساتید قرار دارد.



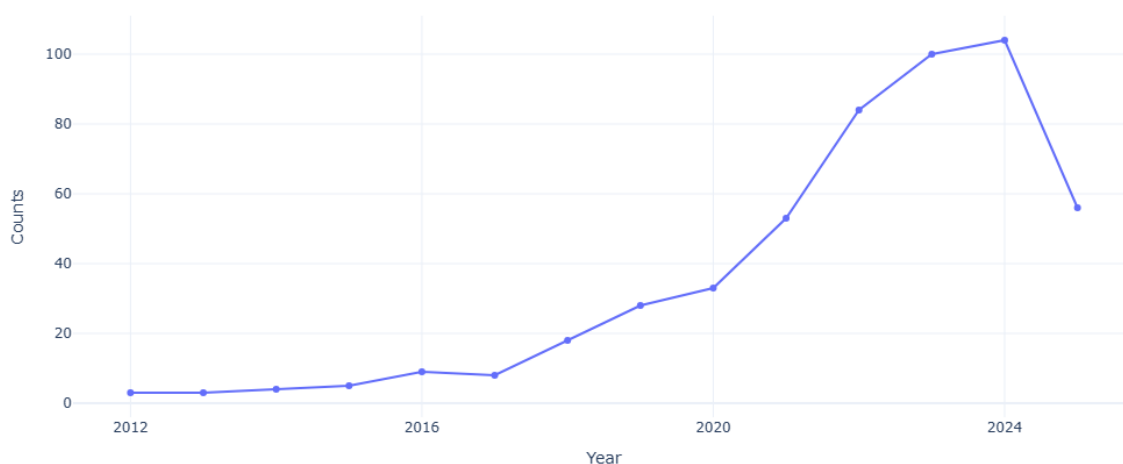
شکل ۵-۶۲: روند تعداد کل مقالات پیوند میکروبیوتای مدفوع در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۵-۶۳: روند تعداد کل مقالات پیوند میکروبیوتای مدفوع در ایران بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۵-۹-۱-۸- بیوترایی زنده

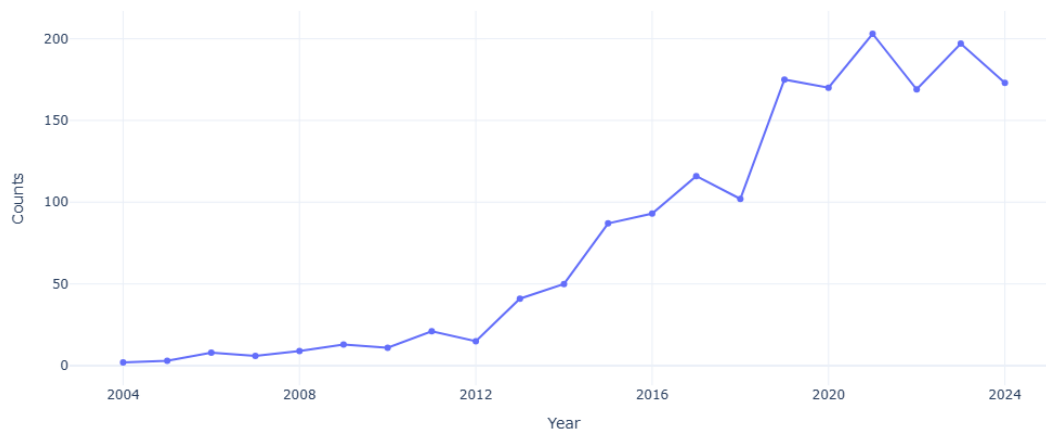
این حوزه از موضوعات نسبتاً جدید در میکروبیوم می‌باشد. مجموع مقالات مرتبط با این حوزه در جهان ۵۰۸ می‌باشد که ۳۸۵ مقاله، پژوهشی هستند. در ایران ۲ مقاله مروری و ۲ مقاله پژوهشی در این حوزه نگاشته شده است. که هر ۴ تا در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. روند تعداد مقالات این حوزه در جهان در شکل ۵-۶۴ قابل مشاهده است.



شکل ۵-۶۴: روند تعداد کل مقالات بیوترایی زنده در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

۴-۹-۱-۵ موش‌های ژنوبایوتیک

شکل ۵-۶۵ روند انتشار مقالات این حوزه در جهان را به نمایش گذاشته است. روند کلی افزایشی است اگرچه فراز و نشیب زیادی در آن دیده می‌شود. در ایران ۲ مقاله در سال‌های ۲۰۱۴ و ۲۰۲۲ در این حوزه نوشته شده است، که هر دو مقاله مروری می‌باشند.



شکل ۵-۶۵: روند تعداد کل مقالات ژنوبایوتیک در حوزه میکروبیوم در جهان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

