

طرح احصاء اولویت‌های پژوهشی انقلاب زیستی

خرداد ماه 1402

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## فهرست مطالب

1	خلاصه مدیریتی.....
2	فصل اول: تعریف، تقسیم بندی و شکست فناوری.....
2	تعریف.....
2	معرفی حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی.....
2	تاریخچه.....
4	تقابل سیستم ایمنی و سرطان.....
5	(1) درمان با مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی (Immune checkpoint inhibitors (ICIs).....
8	(2) سلول درمانی اکتسابی (ACT).....
18	(3) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال.....
20	(4) درمان‌های سیتوکین، یک رویکرد تعدیل کننده ایمنی.....
21	(5) ویروس انکولیتیک.....
23	(6) واکسن‌های سرطان.....
27	فصل دوم: تبیین اهمیت راهبردی ایمونوتراپی و معرفی کلان روندها.....
27	گزارش مکنزی.....
27	سلامت و عملکرد انسان.....
29	نقشه راه EBRC.....
33	کلان‌روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی.....
33	روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی.....
35	موج فزاینده تحقیقات ایمونوتراپی در 10 سال گذشته در جهان و وضعیت کلی ایران.....
38	بررسی روندهای پژوهشی جهان و وضعیت ایران به تفکیک حوزه.....
60	فصل سوم: معرفی محصولات و بازار ایمونوتراپی.....
60	بازار ایمونوتراپی.....
60	بازار ایمونوتراپی در جهان.....
62	بازار ایمونوتراپی سرطان در جهان.....
65	مقایسه درصد رشد و اندازه بازار حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی.....
66	محصولات بازار ایمونوتراپی.....
67	محصولات مجوز دار حوزه سلول درمانی.....

- 69.....کارآزمایی‌های بالینی در حوزه سلول درمانی.....
- 74.....محصولات مجوز دار حوزه واکسن‌های سرطان.....
- 75.....کارآزمایی‌های بالینی واکسن سرطان.....
- 78.....محصولات مجوز دار حوزه ویروس‌های انکولایتیک.....
- 80.....کارآزمایی‌های بالینی ویروس‌های انکولایتیک.....
- 83.....محصولات مجوز دار در حوزه آنتی‌بادی‌های مهار کننده نقطه بازرسی ایمنی.....
- 83.....کارآزمایی‌های بالینی مهار کننده نقاط بازرسی ایمنی.....
- 84.....محصولات مجوز دار در حوزه آنتی‌بادی‌های متصل به دارو.....
- 85.....کارآزمایی‌های بالینی حوزه آنتی‌بادی‌های متصل به دارو.....
- 91.....فصل چهارم: تحلیل نتایج و ارائه طرح‌ها.....
- 91.....نکات ساختاری و نهادی مهم مرتبط با این حوزه.....
- 92.....اصول و ملاحظات کلی در اولویت‌گذاری.....
- 92.....اهداف و سنجش‌های اولویت‌گذاری.....
- 93.....نسبت محتوایی پیشنهادات با قالب‌های حمایتی.....
- 94.....تیبین اولویت‌ها یا عدم اولویت‌ها در پژوهش ایمونوتراپی.....
- 95.....اولویت‌های حوزه سلول درمانی سرطان.....
- 96.....اولویت‌های حوزه واکسن‌های درمانی سرطان.....
- 97.....اولویت‌های حوزه ویروس درمانی سرطان.....
- 97.....پروژه‌های پیشنهادی.....
- 99.....منابع.....

## خلاصه مدیریتی

هدف اصلی این مطالعه اِحصاء فناوری‌ها، خدمات و محصولات کلیدی ایمونوتراپی با رویکرد اولویت‌های کشور در آن زمینه است.

اهداف فرعی:

- شناخت فناوری‌های مرتبط با ایمونوتراپی
- علم‌سنجی و بررسی روند تحقیقات در ایمونوتراپی
- شناسایی ظرفیت‌های پژوهشی کشور برای ورود به این حوزه
- شناسایی داروها، محصولات در بازار یا در حال توسعه این حوزه
- معرفی اولویت‌های کشور در این حوزه در پنج سال آتی

## روش انجام مطالعه

در این مطالعه با توجه به اسناد بالادستی کشورهای توسعه یافته در خصوص فناوری‌های پیشرو در سال‌های آتی در جهان، حوزه ایمونوتراپی به عنوان یکی از اولویت‌های قابل توجه در زمینه علم و فناوری به شمار می‌رود. به منظور مطالعات فنی و اقتصادی این حوزه، ابتدا با توجه به منابع پژوهشی و مطالعات اقتصادی ایمونوتراپی، حوزه‌های مختلفی برای این فناوری تعیین گردید. قابل ذکر است با توجه به گستردگی این موضوع، تعیین مرزبندی مشخص برای هر حوزه کاری دشوار است و دانشمندان، تقسیم‌بندی‌های متنوعی برای این حوزه ذکر نموده‌اند. هر چند تلاش شد تا تقسیم‌بندی جامعی که تا حد امکان مرزبندی شفاف‌تری داشته باشد انتخاب گردد. سپس با روش علم‌سنجی ذکر شده کل حوزه‌های ایمونوتراپی با استفاده از کلیدواژه‌های تخصصی بررسی گردید. هم‌چنین پژوهشگران مطرح این حوزه در داخل کشور شناخته شدند و با هرکدام مصاحبه انجام شد. اتفاقات مهم حوزه نیز در همایش ایمونولوژی سرطان در ایران که در اردیبهشت 1402 برگزار شد رصد گردید. پس از آن مطالعات بازار و محصولات تایید شده یا در شرف تایید و نیز شرکت‌های مطرح و نوظهور این حوزه بررسی گردیدند.

پس از جمع‌آوری اطلاعات لازم پروژه‌های پیشنهادی در قالب سه نوع پروژه مطالعاتی- میدانی، پروژه پژوهشی توسعه‌ای و حمایت‌های غیر پروژه‌ای اعلام شد.

## فصل اول: تعریف، تقسیم بندی و شکست فناوری

### تعریف

ایمونوتراپی در کلی‌ترین تعریف خود به معنی درمانی است که به واسطه دستکاری و تنظیم عملکرد سیستم ایمنی عمل کند. مطابق این تعریف ایمونوتراپی تاریخچه‌ای بسیار قدیمی دارد. نه تنها آبله کوبی (نسخه قدیمی واکسیناسیون) بلکه بسیاری از درمان‌های موجود در طب سنتی تمدن‌های تاریخی نیز مصادیق ایمونوتراپی هستند. اما پر رنگ شدن واژه "ایمونوتراپی" در ادبیات علمی به همراه معرفی حوزه جدید و نوظهوری بوده است که تحول بسیار بزرگی را در حوزه درمان سرطان ایجاد کرده است. در واقع معمولاً ایمونوتراپی معنای خاص‌تری دارد و درمان‌های نو ظهور سرطان را نمایندگی می‌کند (پس از درمان‌های قدیمی‌تری چون کموتراپی و رادیوتراپی). برای تایید این موضوع اشاره به نتایج جست و جوی کلمه ایمونوتراپی در گوگل خالی از لطف نیست. نتایج دو صفحه اول گوگل بدون استثنا راجع به ایمونوتراپی سرطان بودند. اولین کلمه کلیدی تخصصی در نتایج جست‌وجوی کلمه "Immunotherapy" در پایگاه اسکوپوس نیز واژه "Cancer immunotherapy" است که این امر مؤید دیگری بر درک معنای ایمنی درمانی علیه سرطان از واژه کلی ایمونوتراپی توسط جامعه علمی است. از لحاظ شاخص‌های اقتصادی نیز واژه بازار ایمونوتراپی معمولاً بازار ایمونوتراپی سرطان را نمایندگی می‌کند و عملاً بازار حوزه‌هایی مانند واکسن (که به صورت تئوری و مطابق تعریف عمومی ذیل ایمونوتراپی قابل تعریف هستند) ذیل بازار ایمونوتراپی بررسی نمی‌شوند. همچنین شناسایی ایمونوتراپی به عنوان یک تکنولوژی و حوزه انقلابی مهم برای تحقق انقلاب زیستی (به صورت خاص سند مکنزی و EBRC) کاملاً به واسطه تاثیر چشمگیر این حوزه در درمان سرطان بوده است. از همین رو تاکید این پروژه در ادامه بر ایمونوتراپی سرطان خواهد بود. البته تکنولوژی‌هایی که به واسطه‌ی تلاش برای ایمونوتراپی سرطان توسعه پیدا کرده‌اند، در آینده نه چندان دوری برای درمان دیگر بیماری‌ها نیز استفاده خواهند شد. برای مثال از تکنولوژی CAR T-Cell به تازگی برای درمان بیماری‌های خودایمنی استفاده شده است.

در نهایت با توجه به مقدماتی که ذکر شد موضوع این پروژه، «اولویت‌گذاری و تعریف کلان‌پروژه در حوزه‌ی ایمونوتراپی سرطان و کاربردهای دیگر مرتبط با فناوری‌های این حوزه» تعیین می‌شود.

### معرفی حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی

#### تاریخچه

ایمونوتراپی شامل استفاده از اجزای خاصی از سیستم ایمنی (آنتی‌بادی‌ها، سلول‌ها، سیتوکین‌ها و غیره) برای درمان انواع سرطان‌ها و بیماری‌های خود ایمنی است.

امروزه در ادبیات علمی واژه ایمونوتراپی در حوزه‌ی درمان و مداخله در درمان انواع سرطان‌ها به کار برده می‌شود. مفهوم استفاده از قابلیت سیستم ایمنی برای ریشه‌کن کردن سرطان در اواخر قرن نوزدهم توسط ویلیام بی کولی،

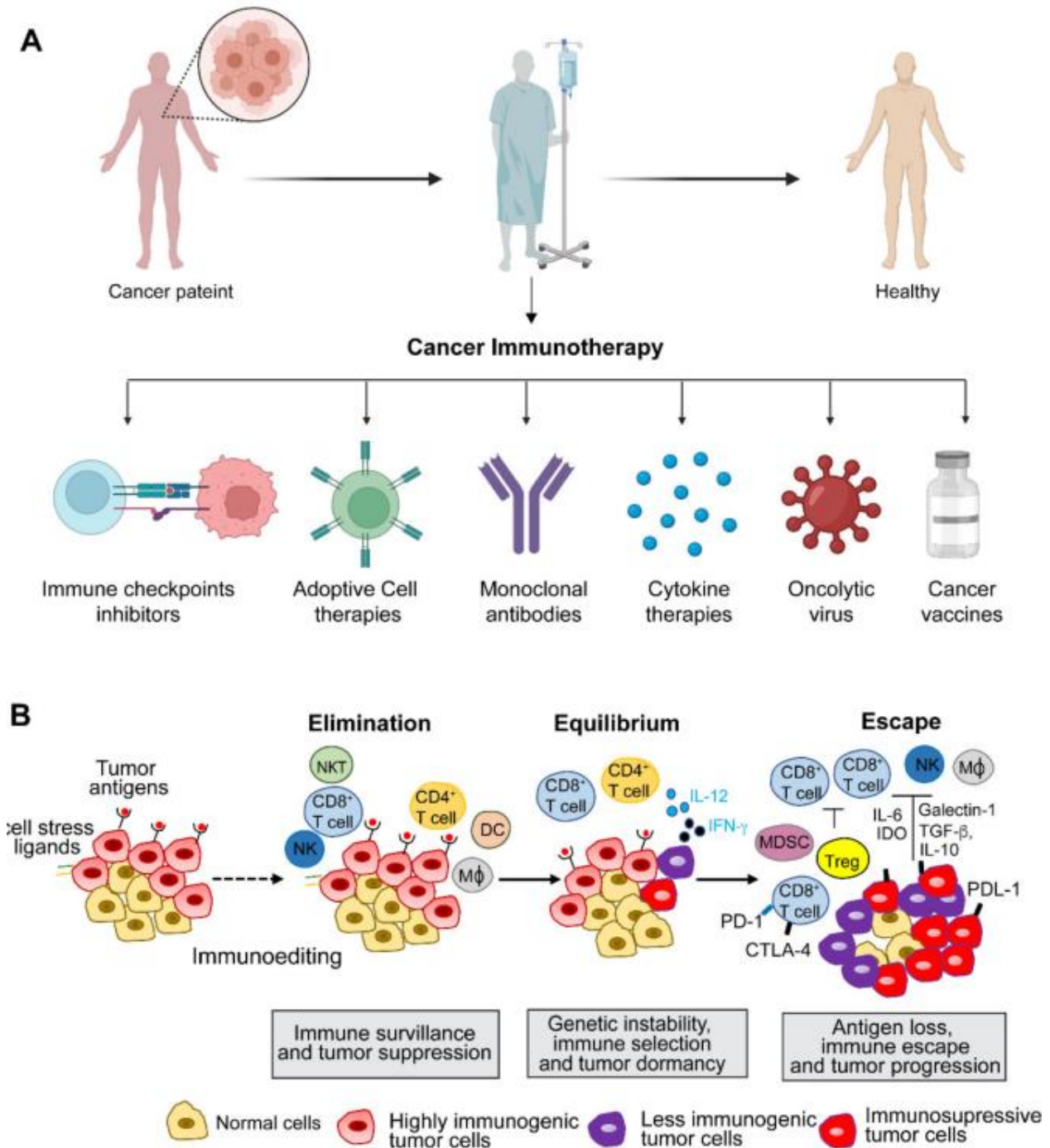
که به عنوان "پدر ایمونوتراپی" نیز شناخته می‌شود، مطرح شد. آزمایش‌های کولی شامل تزریق باکتری‌های زنده *S. pyogenes* و *S. marcescens* (که به عنوان سم کولی نیز نامیده می‌شوند) به بیماران مبتلا به سرطان‌های غیرقابل جراحی، پاسخ‌های مطلوبی را نشان داد. به دنبال این، فرضیه‌ی پل ارلیش در سال 1909 مبنی بر اینکه بدن انسان به طور مداوم سلول‌های ترانسفورم شده‌ای (سلول سرطانی) را تولید می‌کند که توسط سیستم ایمنی حذف می‌شوند، و همچنین مفهوم‌سازی توماس و مک فارلین از فرضیه "Cancer Immune Surveillance"، زمینه را برای درک آینده‌ی ایمونولوژی سرطان فراهم کرد. درک نظارت سیستم ایمنی و فرآیندهای ویرایش منجر به پارادایم جدیدی در درمان سرطان شده است. سیستم ایمنی با فعال کردن مکانیسم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی و در عین حال اعمال فشار ایمنی که منجر به کاهش ایمنی‌زایی تومور می‌شود (مخفی شدن آنتی‌ژن‌های توموری و ایجاد محیط سرکوب کننده ایمنی)، نقش دوگانه‌ای را در محافظت در برابر پیشرفت تومور ایفا می‌کند. در طول دو دهه گذشته، پیشرفت قابل توجهی در درک ما از نحوه‌ی دستکاری تومورها در سیستم ایمنی صورت گرفته است و به توسعه درمان‌های نوآورانه‌ای منجر شده است که از فرار تومور از سیستم ایمنی جلوگیری می‌کند. آلیسون و هونجو با کشف مولکول‌های بازدارنده‌ی نقاط کنترل ایمنی (Checkpoints) CTLA-4 و PD-1 در لنفوسیت T که منجر به دریافت جایزه‌ی نوبل فیزیولوژی یا پزشکی در سال 2018 شد، حوزه ایمونولوژی سرطان را به طرف ایمونوتراپی سرطان در عصر حاضر سوق دادند.

دهه‌ی گذشته شاهد توسعه‌ی بسیاری از رویکردهای ایمونوتراپی برای سرطان بوده است. تحقیقات پیش بالینی و بالینی همچنان به کشف راه‌های جدیدی برای افزایش توانایی سیستم ایمنی برای مهار سرطان و گسترش نشانه‌ها برای درمان‌های موجود ادامه می‌دهد.

رویکردهای ایمونوتراپی عبارتند از :

- (1) مهارکننده‌های نقاط بازدارنده‌ی ایمنی<sup>1</sup>، رویکردی که از مهار پاسخ‌های سلول T جلوگیری می‌کند.
- (2) سلول‌درمانی اکتسابی، که مبتنی بر تحویل سلول‌های ایمنی مهندسی شده به بدن برای مبارزه با سرطان است.
- (3) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (شکل 1).
- (4) درمان‌های سیتوکین، به عنوان یک رویکرد تعدیل کننده ایمنی.
- (5) ویروس‌های انکولیتیک، که به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را بدون آسیب رساندن به سلول‌های طبیعی از بین می‌برند.
- (6) واکسن‌های سرطان، که سیستم ایمنی را برای مبارزه با سرطان آموزش می‌دهند.

<sup>1</sup> Immune Checkpoint Inhibitors



شکل ۱. راهکارهای مختلف ایمونوتراپی در درمان سرطان

## تقابل سیستم ایمنی و سرطان

سیستم ایمنی دارای مکانیسم‌های نظارتی پیچیده‌ای است که سلول‌های تبدیل‌شده به حالت نئوپلاستیک را در بدن شناسایی می‌کند و پاسخ ایمنی مناسب را برمی‌انگیزد. این فرآیند نظارت ایمنی<sup>۱</sup> نامیده می‌شود. با این حال، تومورهای نوظهور از راه‌های متعددی برای فرار از حذف ناشی از سیستم ایمنی از طریق چندین مکانیسم مولکولی در حال تکامل استفاده می‌کنند. و همانطور که سیستم ایمنی طی تکامل مکانیسم‌های ضدتوموری خاص را اجرا

<sup>۱</sup>Immune Surveillance



می‌کند، سلول‌های سرطانی نیز به صورت پایاپای متحمل جهش‌ها و دگرگونی‌هایی می‌شوند تا بتوانند از آسیب سیستم ایمنی فرار کنند.

فعل و انفعالات سیستم ایمنی که به حفظ و رشد تومور کمک می‌کنند، در مجموع به عنوان ویرایش ایمنی<sup>1</sup> شناخته می‌شوند. به طور کلی نظارت ایمنی و ویرایش ایمنی به سه مرحله بستگی دارد: حذف، تعادل و فرار (شکل 1).

در طول مرحله حذف، سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، آنتی‌ژن‌های خاص تومور را شناسایی کرده و به آنها پاسخ می‌دهند و سلول‌های تومور را از بین می‌برند. با حذف مداوم سلول‌های ترانسفورم شده جدید، این مرحله اساس ایده نظارت بر ایمنی سرطان را نشان می‌دهد. با این حال، برخی از سلول‌های تومور به صورت پراکنده می‌توانند در مرحله حذف زنده بمانند و وارد یک حالت تعادل پویا شوند.

فاز تعادل به عنوان یک دوره نهفتگی بین اتمام مرحله حذف و شروع بیماری بدخیم شناخته شده بالینی، تعریف می‌شود. در مرحله بعد، در طول مرحله فرار، برخی از انواع سلول‌های تومور که از مرحله تعادل پدید آمده‌اند، توانایی تکثیر در محیطی با سیستم ایمنی عملکردی را به دست می‌آورند و یک محیط سرکوب کننده ایمنی ایجاد می‌کنند که وضعیت بیماری را تشدید می‌کند.

فرار تومور از سیستم ایمنی می‌تواند از دو مسیر درونی یا بیرونی رخ دهد. مکانیسم‌های درونی شامل تغییرات در خود تومورها است که عبارتند از: بیان ضعیف آنتی‌ژن‌ها در مراحل اولیه رشد تومور، از دست دادن اپی‌توپ‌ها، سد فیزیکی ممانعت کننده‌ی نفوذ سلول‌های موثر به ریزمحیط تومورهای جامد، فقدان یا کاهش عرضه‌ی آنتی‌ژن و تولید سیگنال‌های بازدارنده‌ی ایمنی مانند بیان مولکول‌های مهارتی. از سوی دیگر، مکانیسم‌های بیرونی نیز توسط سیستم ایمنی میزبان بر تومور القاء می‌شود؛ از جمله: تحمل ایمنی، آنرژي (بی‌پاسخی) سلول‌های T اختصاصی تومور، تولید لیگاند‌های محلول که فعال‌سازی لنفوسیت‌ها را محدود می‌کنند و اختلال در عرضه و بلوغ سلول‌های حرفه‌ای عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن. مفهوم فرار از سیستم ایمنی در حال حاضر در چندین موقعیت درمانی، از جمله هدف قرار دادن مولکول‌های مهارتی حیاتی در سرطان‌هایی که درمان دشواری دارند، به کار گرفته می‌شود.

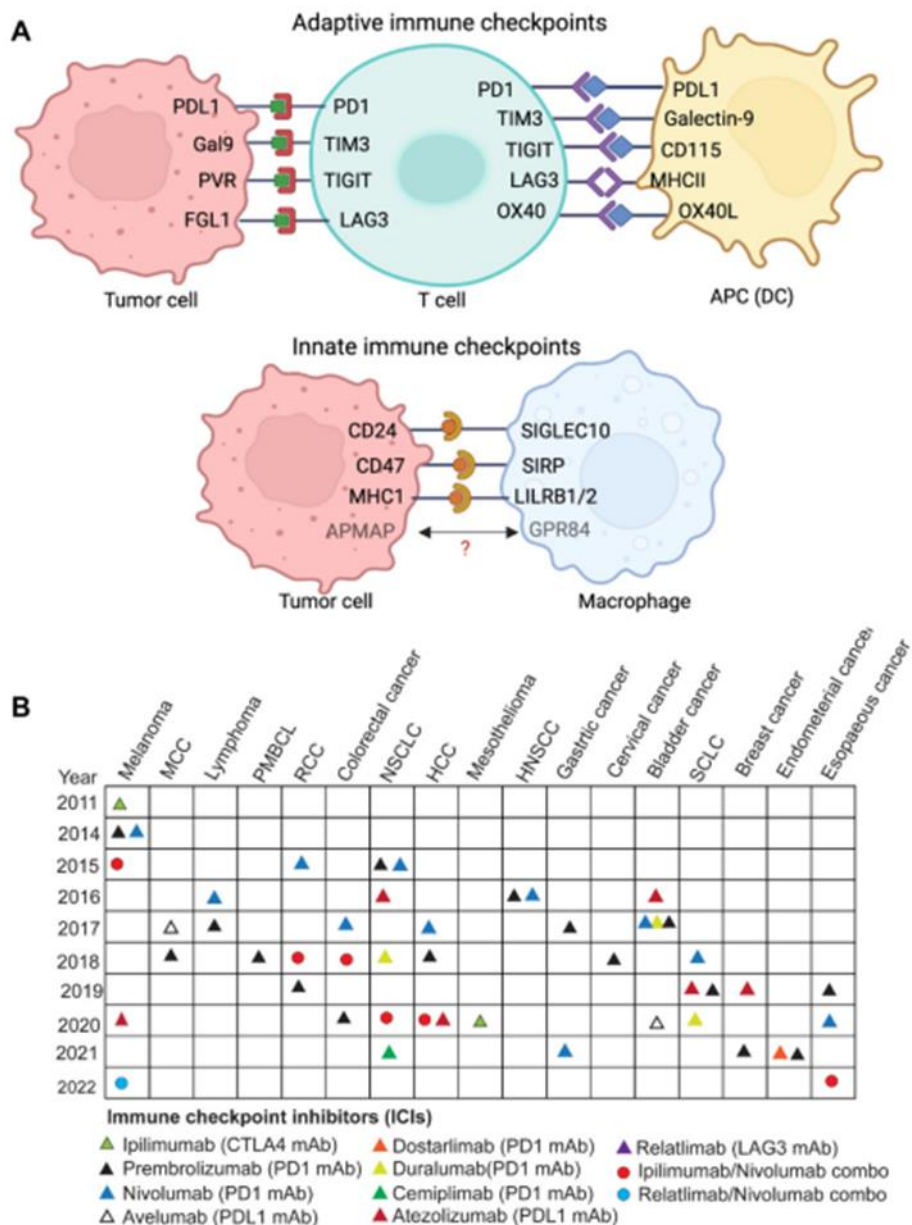
### **(1) درمان با مهارکننده‌های نقاط کنترل سیستم ایمنی (Immune checkpoint inhibitors (ICIs))**

گیرنده‌های مهارتی یا چک‌پوینت‌ها، مجموعه‌ای از مولکول‌های سیستم تولرانس ایمنی هستند که در خاتمه‌ی پاسخ سیستم ایمنی و حفظ هموستاز ایمنی شرکت می‌کنند و از بروز مشکلات خودایمنی جلوگیری می‌کنند. پروتئین‌های چک‌پوینت بر سطح سلول‌های ایمنی بیان می‌شوند و به آنها کمک می‌کنند تا با تعامل با لیگاند‌های خود، بین سلول‌های خودی و بیگانه تمایز قائل شوند. سلول‌های تومور ممکن است از این مکانیسم هموستاتیک از طریق فرآیند ویرایش ایمنی با بیان لیگاند‌های چک‌پوینت مولکول‌ها، استفاده کنند و حمله سیستم ایمنی را به نحوی هوشمندانه سرکوب کنند. این گیرنده‌های مهارتی نقش حیاتی در ایمنی سرطان ایفا می‌کنند و به عنوان اهداف اصلی درمانی برای ایمونوتراپی سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند.

<sup>1</sup> Immunoediting

در آخرین طبقه‌بندی مولکول‌های مهار کننده سیستم ایمنی به دو دسته‌ی ایمنی ذاتی و اکتسابی تقسیم شده‌اند و از سال 2011 تاکنون چندین دارو با محوریت سرکوب این گیرنده‌های مهار کننده برای درمان سرطان طراحی و تولید شده‌اند که در بالین مورد استفاده قرار می‌گیرند (شکل 2).

کارآزمایی‌های بالینی که مهارکننده‌های PD-1/PDL-1 را در ترکیب با سایر روش‌های ایمنی‌درمانی، درمان هدفمند، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی ارزیابی می‌کنند، به‌طور پیوسته در حال افزایش هستند، در حالی که آزمایش‌های بالینی که مهار PD-1/PDL-1 را به‌عنوان تک‌درمانی آزمایش می‌کنند، به‌طور پیوسته رو به کاهش هستند. بر اساس تجزیه و تحلیل اخیر، 4062 مورد از 4897 کارآزمایی بالینی در حال انجام (تقریباً 83٪) در حال ارزیابی رژیم‌های ترکیبی PD-1/PDL-1 در ارتباط با ایمونوتراپی‌های مختلف، درمان‌های هدفمند، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هستند. نزدیک به 300 هدف و مسیر در حال حاضر تحت آزمایشات بالینی همراه ایمونوتراپی با Anti PD-1/PDL-1 برای بررسی راه‌های درمانی جدید هستند. تقریباً 93 آنتی‌بادی دو اختصاصی که محور PD-1/PDL-1 را هدف قرار می‌دهند در حال حاضر در دست توسعه هستند. اکثر این موارد هنوز در مراحل پیش بالینی هستند. به نظر می‌رسد، آنتی‌بادی‌های دو اختصاصی در ترکیب با ایمونوتراپی با Anti PD-1/PDL-1 به طور فزاینده‌ای محبوب می‌شوند.



شکل ۲. مروری بر مولکول‌های مهار کننده سیستم ایمنی اکتسابی و ذاتی درگیر در پاسخ ضد تومور<sup>۱</sup>

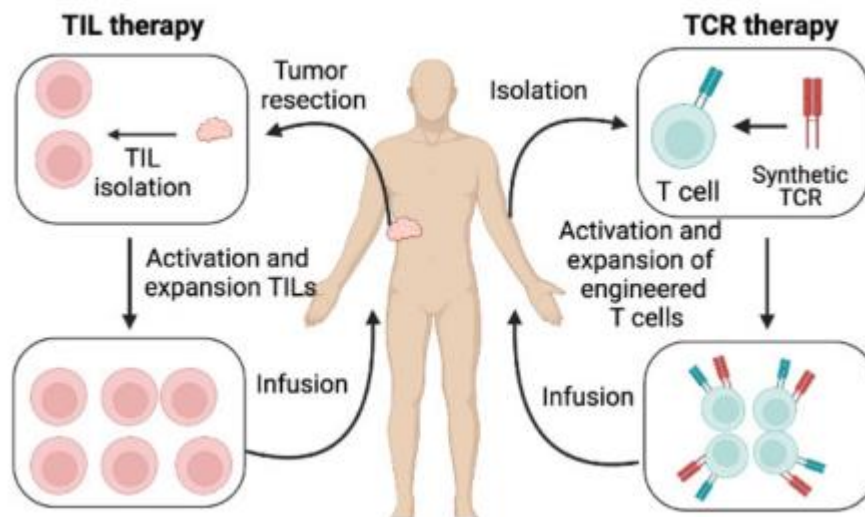
<sup>1</sup> Abbreviations: PD-1, programmed death-1; PDL-1, programmed cell death ligand 1; TIM-3, T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3; Gal-9, galectin 9; TIGIT, T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain; PVR, Poliovirus receptor; LAG-3, lymphocyte-activation gene 3; FGL1, fibrinogen-like protein 1; MHC-I, major histocompatibility complex I; MHC-II, major histocompatibility complex II; Siglec-10, sialic acid binding Ig like lectin 10; SIRP $\alpha$ , signal regulatory protein alpha, APMAP, adipocyte plasma membrane-associated protein; GPR84, G-protein coupled receptor 84; LILRB, leukocyte immunoglobulin-like receptor. Figure generated using BioRender.com. (B) Timeline of U.S. FDA-approved immune checkpoint inhibitors (ICI) for various cancers. Data source: [www.cancerresearch.org](http://www.cancerresearch.org), accessed on 25 June 2022. (Abbreviations: MCC, merkel cell carcinoma; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; RCC, renal cell carcinoma; NSCLC, non-small lung cell carcinoma; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; SCLC, small-cell lung carcinoma).

## (2) سلول درمانی اکتسابی<sup>1</sup> (ACT)

سلول درمانی یکی دیگر از زمینه‌های در حال ظهور ایمونوتراپی سرطان است که به سرعت در مسیر پیشرفت است و در آن سلول‌های بیمار به صورت *ex-vivo* مهندسی و سپس به عنوان عوامل درمانی به بدن بیمار منتقل می‌شوند. از جمله منابع سلولی که برای این نوع درمان به کار می‌روند شامل: درمان‌های مبتنی بر سلول T مانند TILs<sup>2</sup> (لنفوسیت‌های نفوذ کننده به بافت تومور)، TCRهای مصنوعی (گیرنده‌های سلول T مهندسی شده) و CAR-T (سلول‌های T با گیرنده‌ی آنتی‌ژن کایمیریک) و درمان‌های مبتنی بر سلول‌های NK به نام CAR-NK ایجاد شده‌اند. تاکنون ACTها پیشرفت چشمگیری داشته‌اند. تا سال 2022، تقریباً 2756 سلول درمانی فعال در مراحل مختلف توسعه هستند. تخمین زده می‌شود که بیش از 2500 عامل فعال سلول درمانی در بازار جهانی اونکولوژی وجود دارد، و درمان‌های CAR-T همچنان خط اول درمان‌های مبتنی بر سلول را رهبری می‌کنند.

### 2.1 TILها (لنفوسیت‌های نفوذ کننده به بافت تومور)

درمان با TIL یک سلول درمانی اکتسابی است که از لنفوسیت‌های T طبیعی بیمار که به ریزمحیط تومور نفوذ می‌کنند، استفاده می‌کند. ایده اساسی در درمان با لنفوسیت‌های نفوذ کننده به تومور (TIL) این است که اگرچه سلول‌های T سیتوتوکسیک که به ریزمحیط تومور نفوذ کرده و در معرض آنتی‌ژن‌های تومور قرار گرفته‌اند، می‌توانند به سلول‌های تومور حمله کنند، اما به دلیل ناکافی بودن تعداد نمی‌توانند تومور را به طور کامل ریشه‌کن کنند. در درمان TIL، لنفوسیت‌های نفوذ کننده از تومورهای برداشته شده (با جراحی) جدا می‌شوند، در شرایط فعال‌سازی خارج از بدن گسترش می‌یابند و سپس مجدداً به بیمار تزریق می‌شوند تا یک پاسخ درمانی ضد تومور القاء نمایند.



شکل ۳. مدل نشان‌دهنده درمان با TIL و TCR

اگرچه درمان با TIL تاکنون تاییدیه FDA را دریافت نکرده‌است، چندین درمان مبتنی بر TIL در مراحل مختلف توسعه هستند. بین سال‌های 2011 تا 2020، 79 کارآزمایی برای درمان با TIL انجام شد که شامل 22 نوع

<sup>1</sup> adoptive cell therapy

<sup>2</sup> tumor-infiltrating lymphocytes

مختلف از محصولات TIL بود. محصولات TIL اتولوگ با نام Lifileucels (LN144, LN145, LN145-S1) در حال حاضر برای درمان سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن عود کننده یا متاستاتیک (HNSCC<sup>1</sup>) و سرطان عود کننده یا متاستاتیک ریه (NSCLC<sup>2</sup>) و ملانوم غیرقابل جراحی یا متاستاتیک، در فاز دوم کارآزمایی بالینی هستند. علاوه بر این، سازمان غذا و داروی ایالات متحده اخیراً برای درمان سرطان پیشرفته دهانه رحم به LN-145، عنوان "درمان پیشرفته شاخص" اعطا کرده است. تعیین درمان پیشرفته شاخص، امکانی است که برای تسریع در بررسی و توسعه‌ی داروهای طراحی شده‌است که شواهد بالینی اولیه را نشان داده‌اند. این داروها ممکن است به طور قابل توجهی از گزینه‌های درمانی شناخته شده فعلی بهتر عمل کنند<sup>3</sup>. مطابق یک کارآزمایی بالینی فاز I از TILها در بیماران متاستاتیک NSCLC مقاوم به Anti-PD-1، درمان با TILها در ترکیب با تخلیه‌ی لنفوسیتی (پروسه‌ای که قبل از ACT انجام می‌شود و در آن بیماران برای کشته شدن لنفوسیت‌های T، شیمی‌درمانی می‌شوند) و IL-2 پاسخ کامل با سمیت قابل کنترل ایجاد کرده‌اند. یک کارآزمایی بالینی فاز دوم درمان مبتنی بر TIL، پاسخ بالینی قابل توجهی را در بیماران مبتلا به سرطان‌های اپیتلیال مرتبط با HPV، از جمله کارسینوم سلول سنگفرشی متاستاتیک و آدنوکارسینوم دهانه‌ی رحم نشان داده‌است. این مطالعه شواهدی را ارائه کرده‌است که نشان می‌دهد TILها در درمان سرطان‌های اپیتلیال، که قبلاً تصور می‌شد دارای محدودیت‌هایی برای درمان مبتنی بر سلول هستند، مؤثر هستند. علاوه بر این، TILها در ترکیب با Anti-PD-1 پاسخ‌های ضد توموری امیدوار کننده‌ای را در انواع مختلف سرطان، به ویژه سرطان متاستاتیک دهانه‌ی رحم PDL1<sup>-</sup>، استئوسارکوم متاستاتیک و سرطان سینه‌ی سه گانه منفی نشان داده‌اند. با توجه به نتایج اخیر TILها ممکن است جایگزین امیدوار کننده‌ای برای سلول‌های CAR-T در سرطان‌های جامد و اپیتلیال باشند، جایی که با وجود موفقیت قابل توجه در بدخیمی‌های سلول B، کارایی محدودی از خود نشان داده‌اند.

علیرغم اثربخشی، درمان‌های TIL با محدودیت‌های خاصی مانند ماندگاری کم در داخل بدن و مهاجرت محدود لنفوسیت‌های تزریق شده به محل تومور مواجه هستند. فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی موانعی را برای دستیابی به پاسخ‌های بالینی مطلوب ایجاد می‌کند. علاوه بر این، IL-2 (سایتوکاین القاء کننده‌ی تکثیر سلول‌های T)، که به عنوان یک مراقبت استاندارد برای حفظ بقاء و فعالیت TILها در بدن تجویز می‌شود، اغلب منجر به سمیت سیستمیک می‌گردد که نظارت دقیق و مراقبت از بیماران تحت درمان با TILها را ضروری می‌سازد. با این حال، از آنجایی که در افراد دارای سیستم ایمنی طبیعی، لنفوسیت‌ها منبع اصلی سایتوکین‌هایی هستند که عوارض جانبی مرتبط با IL-2 را تشدید می‌کنند، سمیت IL-2 را می‌توان با اتخاذ یک درمان مبتنی بر تخلیه‌ی لنفوسیتی و حذف دوزهای بالای IL-2 مدیریت کرد.

توسعه‌ی نسل بعدی TILها بیشتر بر روی اصلاح ژنتیکی برای بیان بیش از حد سایتوکین‌هایی مانند IL-2 و IL-12 متمرکز است که می‌تواند فعال‌سازی و تکثیر پایدار لنفوسیت‌های تزریق شده را فراهم کند. دست‌ورزی‌های ژنتیکی برای سرکوب تنظیم کننده‌های منفی مانند PD-1 و CISH نیز به طور فعال در مطالعات پیش بالینی برای افزایش فعالیت و کارایی TILها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. علاوه بر این، استراتژی‌های غربالگری گسترده‌ی

<sup>1</sup> head and neck squamous cell carcinoma

<sup>2</sup> non-small cell lung cancer

<sup>3</sup> ([www.fda.gov](http://www.fda.gov), accessed on 1 July 2022)

ژنوم مبتنی بر CRISPR مانند ناکاوت با CRISPR، CRISPRi (تداخل) یا CRISPRa (فعال‌سازی) برای شناسایی اهداف بالقوه (در ژنوم) که حذف آن‌ها در TIL‌های اصلاح‌شده ممکن است بیشترین فواید را برای درمان TIL به همراه داشته باشد، دنبال می‌شوند.

## 2,2) درمان‌های سلولی مبتنی بر گیرنده‌ی سلول T

درمان سلولی مبتنی بر TCR از لنفوسیت‌های دستکاری شده ژنتیکی استفاده می‌کند که آنتی‌ژن‌های خاص تومور<sup>1</sup> را هدف قرار می‌دهند. این رویکرد از توانایی TCRها برای شناسایی آنتی‌ژن‌های خاص تومور که توسط کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) موجود در سطح سلول‌های بدخیم عرضه شده‌اند، استفاده می‌کند. به طور معمول، درمان مبتنی بر TCR به مراحل نظام‌مند و به خوبی هماهنگ شده نیاز دارد که شامل تعیین تایپ HLA (آنتی‌ژن لکوسیت انسانی)، انتخاب آنتی‌ژن اختصاصی تومور، لوکوفریز (جداسازی لوکوسیت‌های خونی بیمار در یک سیستم بسته)، تولید محصول سلول‌درمانی ترانسداکت شده برای بیان TCR، تخلیه‌ی لنفوسیتی، و انتقال به بیمار است (شکل 3). اکثر ایمونوتراپی‌های مبتنی بر سلول در ارائه‌ی گنجینه موثر از سلول‌های ضد تومور با چالش‌هایی روبرو هستند. با این حال، تولید تا میلیارد‌ها لنفوسیت فعال شده در خارج از بدن، با ویژگی انتخابی نسبت به آنتی‌ژن مورد نظر ما، به درمان بر اساس TCR اجازه می‌دهد تا بر این مانع غلبه کند. درمان مبتنی بر TCR از انواع سلول‌های ایمنی استفاده می‌کند، اما سلول‌های T و سلول‌های NK بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. انتخاب یک آنتی‌ژن اختصاصی هدف (TSA<sup>2</sup>) گام اساسی در توسعه‌ی سلول‌های T-TCR است.

یک آنتی‌ژن خاص باید در مقایسه با سلول‌های طبیعی روی سلول‌های سرطانی بیش از حد بیان شود تا از اثرات نامطلوب و مضر ایمونوتراپی بر بافت‌های سالم جلوگیری شود. NY-ESO-1<sup>3</sup>، که به دسته آنتی‌ژن‌های سرطان/بیضه (CT) تعلق دارد، تا به امروز هدف اکثر کارآزمایی‌های بالینی درمان مبتنی بر TCR بوده است که بیش از 35 درصد کارآزمایی‌های بالینی مبتنی بر محصول TCR را شامل می‌شود. آنتی‌ژن‌های CT دسته‌ای از آنتی‌ژن‌های توموری هستند که بیان طبیعی آنها به سلول‌های زیای مردانه در بیضه محدود می‌شود و در بافت‌های سوماتیک بالغین بیان نمی‌شوند. در سرطان‌ها، بیان آنتی‌ژن CT در درصد قابل توجهی از انواع مختلف تومورها افزایش می‌یابد. سایر TSA‌های در نظر گرفته شده در درمان TCR شامل آنتی‌ژن‌های جهش یافته و نئوآنتی‌ژن‌ها هستند که بیشتر آن‌ها به دلیل بیان انحصاری در سلول‌های تومور، اهدافی ایمن هستند. درمان با سلول T اتولوگ مهندسی شده با TCR پاسخ بالینی قابل توجهی را در مولتیپل میلوما، ملانوم و سایر تومورهای جامد نشان داده است. FDA ایالات متحده اخیراً اولین گیرنده سلول T (TCR) درمانی (Tebentafusp) را برای بیماران مبتلا به ملانوم Uveal، HLA-A\*02:01<sup>+</sup> تأیید کرده است. تایید این درمان بر اساس یک کارآزمایی فاز III شامل 378 بیمار دریافت کننده‌ی Tebentafusp، یا مهارکننده‌ی PD-1، پمبرولیزوماب، مهارکننده‌ی CTLA4، Ipilimumab، یا داروی شیمی‌درمانی داکاربازین، یا دارونما بود. این مطالعه گزارش داد که دریافت‌کنندگان

<sup>1</sup> Tumor specific antigen

<sup>2</sup> target-specific antigen

<sup>3</sup> New York esophageal squamous cell carcinoma-1

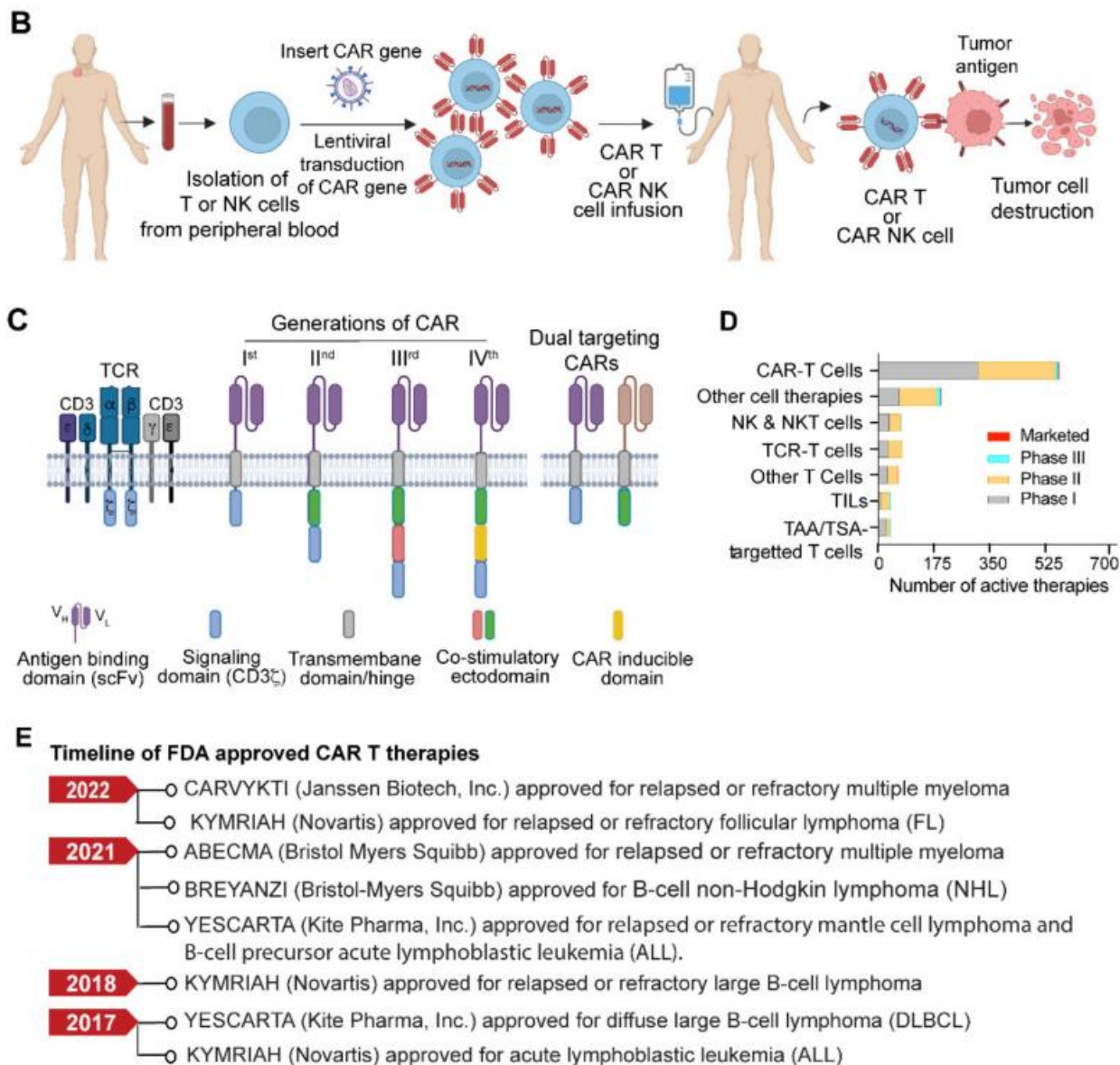
تینتافوسپ 73 درصد نرخ بقای کلی یک ساله، در مقایسه با 59 درصد برای گروه کنترل با برخی عوارض جانبی، داشتند.

درمان‌های مبتنی بر TCR همانند سایر روش‌های سلول‌درمانی نوظهور اگرچه همراه با موفقیت‌های قابل توجه بوده‌اند، اما دارای محدودیت‌هایی نیز هستند که کاربرد گسترده‌ی آن‌ها را با چالش‌هایی مواجه می‌سازند. سلول‌های T اصلاح شده‌ی ژنتیکی دارای مشکلاتی در تجویز هستند که با خطرات ایمنی قابل توجهی در طولانی مدت همراه می‌باشند. علاوه بر این، با توجه به ماهیت منحصر به شخص درمان TCR، چندین چالش فنی مقدماتی دیگر نیز در ارتباط با کیفیت و کسب لنفوسیت‌ها از طریق لوکوفریزس و ساخت محصولات TCR مطرح هستند. نسل بعدی درمان‌های سلول‌های T مبتنی بر TCR دواختصاصیتی، به دلیل ظرفیت TCRها برای اتصال به طیف وسیع‌تری از آنتی‌ژن‌ها نسبت به سلول T مبتنی بر آنتی‌بادی دو اختصاصیتی<sup>1</sup>، در حال توسعه هستند.

### 2,3 سلول‌های CAR-T

سلول‌های CAR-T (گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک) سلول‌های T اصلاح شده‌ی انسانی هستند که در ابتدا برای بیان گیرنده‌ی آنتی‌ژن کایمیریک (CAR) مهندسی شده، طراحی شده‌اند بطوریکه قادر به تشخیص آنتی‌ژن‌های خاص تومور باشند. درمان با سلول CAR T در سال‌های اخیر رشد بی‌سابقه‌ای را نشان داده و تبدیل به امیدوارکننده‌ترین روش ایمونوتراپی برای بدخیمی‌های مرتبط با سلول‌های B شده‌است. توسعه‌ی یک محصول سلول‌درمانی مبتنی بر تکنولوژی CAR T، با جمع‌آوری خون بیمار و جداسازی لنفوسیت‌ها با استفاده از تکنیکی به نام آفرزیس یا لوکوفریزس شروع می‌شود. با این روش ابتدا بخشی از خون بیمار که سلول‌های تک هسته‌ای را شامل می‌شود جداسازی می‌گردد. سپس لنفوسیت‌های T از بین این سلول‌ها جدا شده و تکثیر می‌شوند. پس از چند روز تکثیر در آزمایشگاه، این سلول‌ها به کمک لنتی ویروس‌ها و یا گامارتروویروس‌های مهندسی شده ترانسداکت می‌شوند. با این کار، محتوای ژنتیکی ویروس که حاوی ژن کدکننده‌ی گیرنده‌ی سطحی اختصاصی مانند CAR-CD19 است در داخل ژنوم لنفوسیت‌های T وارد می‌شود. بدین ترتیب این سلول‌ها قادر خواهند بود تا این گیرنده را بر سطح خود بیان کنند. در نهایت، سلول‌های CAR T در شرایط خارج از بدن تکثیر می‌شوند تا تعداد سلول‌های کافی برای دوز درمانی تولید شود. هنگامی که سلول‌های CAR T دوباره به بیمار تزریق می‌شوند، گیرنده‌ها به سلول‌های T در شناسایی آنتی‌ژن‌های سلول سرطانی و تخریب سلول‌های سرطانی کمک می‌کنند (شکل B-4).

<sup>1</sup> bi-specific antibody-based T cell engagers



شکل ۴. فرآیند تولید CAR-T cell، نسل‌های متعدد آن و نیز فراوانی مطالعات مبتنی بر CAR-T

ایمونولوژیست‌های رژیم صهیونیستی، Zelig Eshhar و Gideon Gross اولین سلول T مهندسی شده را با یک مولکول کایمربیک در سال‌های 1989 و 1993 ساختند. متعاقباً، در سال 2011، کارل ژوئن و دیوید پورتر اولین استفاده‌ی بالینی از سلول‌های CAR-T را بر روی بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن انجام دادند. CARها از یک دامین اتصال به لیگاند خارج سلولی، معمولاً یک قطعه‌ی متغیر تک زنجیره‌ای (scFv)، یک دامین فاصله، یک دامین گذرنده از غشا و دامین‌های سیتوپلاسمی تشکیل شده‌اند (شکل C3). دامین scFv در شناسایی آنتی‌ژن نقش دارد، در حالی که دامین‌های سیتوپلاسمی درون سلولی نقش مهمی در سیگنال‌دهی وابسته به لیگاند دارند. CARهای نسل اول شامل یک دامین فعال‌سازی واحد بودند که معمولاً دامین سیتوپلاسمی CD3 $\zeta$  است. CARهای نسل دوم حاوی یک دامین فعال‌کننده (زنجیره CD3 $\zeta$ / $\gamma$  از گیرنده‌های Fc) همراه با دامین‌های تحریک‌کننده از CD28 و BB1-4 بودند. پیشرفت بیشتر در فناوری CAR T منجر به توسعه‌ی ماژول‌های نسل سوم و چهارم حتی پنجم CAR با دامین‌های تنظیمی و پشتیبان اضافی شده است (شکل C-4). در نسل سوم، هر دو بخش کمک تحریک‌کننده (Costimulatory) حضور دارند. در نسل چهارم، بخش‌هایی اضافه شده‌اند که تغییراتی در عملکرد سلول از سطح ژنی را القاء می‌کنند. برای مثال، تولید و ترشح یک سیتوکین خاص را القاء



می‌کنند. طراحی هر یک از اجزای ساختار CAR نقش مهمی در عملکردهای اجرایی CAR-T، کارایی و سمیت ناشی از آن‌ها دارد. با CARهای نسل دوم و سوم، بهبود قابل توجهی در اثربخشی ضد تومور از نظر افزایش تکثیر سلول‌های T، مقاومت به آپوپتوز، آزادسازی سیتوکین و بقای سلول‌های CAR-T در داخل بدن به دست آمده‌است. TRUCKها (سلول‌های T هدایت‌شده‌ی با CAR با قابلیت القاء اثرات کشندگی عمومی با واسطه‌ی سیتوکاین) CARهای نسل چهارمی هستند که مجهز به محموله‌ی تراریخته هستند. سلول‌های CART نسل چهارم می‌توانند عوامل امیدوارکننده‌ای برای اصلاح ریزمحیط تومور از طریق تولید القایی تعدیل‌کننده‌های ایمنی تراریخته باشند. همچنین، نسخه‌ی مهندسی شده‌ی دیگری از سلول‌های CAR-T به نام "سلول‌های T هوشمند" معرفی شده‌است که ادعا می‌شود ایمن‌تر و موثرتر است. از سال 2017، FDA شش درمان با سلول‌های CAR-T را تایید کرده‌ است. اولین درمان با سلول CAR-T که تاییدیه FDA را دریافت کرد، Tisagletcleucel (Kymriah) برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B بود. Kymriah، یک درمان با سلول‌های CAR-T اتولوگ علیه CD19 است که برای لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B (ALL) مقاوم به درمان در عودهای دوم یا بیشتر تایید شده‌ است. در ماه مه 2022، Kymriah همچنین برای بیماران بزرگسال مبتلا به لنفوم فولیکولار عودکننده یا مقاوم به درمان، تأییدیه سریع دریافت کرد. پنج داروی دیگر CAR-T، Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)، Idecabtagene autoleucel (Tecartus)، Brexucabtagene autoleucel (Yescarta)، Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)، Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti) و vicleucel (Abecma) توسط FDA- US تایید شده‌اند. درمان‌های سلولی CAR-T در مراحل مختلف توسعه بالینی و جدول زمانی تاییدیه‌های FDA به ترتیب در شکل (E,D-4) نشان داده شده‌ است. اغلب درمان‌های مبتنی بر CAR T تایید شده در نسل دوم این تکنولوژی دسته‌بندی می‌شوند؛ بدین معنی که داری یک بخش خارج سلولی متصل شونده به آنتی‌ژن، یک بخش کمک‌تحریک کننده (Costimulatory) و یک بخش سیگنالینگ درون سلولی هستند. متأسفانه، با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در این حوزه، این درمان برای بسیاری از بیماران استفاده نمی‌شود. بسته به شرایط بیمار، ممکن است بین 50 تا 100 درصد شانس بهبودی وجود داشته باشد. همچنین از آنجا که ماهیت این درمان موقتی است، ممکن است در 66 درصد مواقع بیماری بازگردد. علاوه بر این، عوارض جانبی این روش درمانی از جمله سمیت عصبی و سندرم آزاد شدن سیتوکین‌ها از مشکلات دیگر محسوب می‌شوند. بنابراین برای مقابله با این مشکلات، استراتژی‌های جدیدی از جمله افزودن یک بخش کمک تحریک کننده‌ی دیگر (نسل 3)، سوییچ‌های اطمینان، ناک اوت کردن مولکول‌های مداخله‌گر با درمان و ... توسعه یافته‌اند.

### محدودیت‌ها و چالش‌های درمان با CAR-T

درمان با سلول‌های CAR-T دارای محدودیت‌های متعددی است که شامل: فرار آنتی‌ژنی، ناهمگنی آنتی‌ژنی، ترافیک سلول‌های CAR-T و کارایی کم نفوذ به تومور، شرایط سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی مستقر در ریزمحیط توموری، و سمیت‌های مرتبط با سلول‌های CAR-T می‌شود. یکی از چالش برانگیزترین محدودیت‌های سلول درمانی CAR-T، ظهور مقاومت تومور در برابر ساختارهای CAR هدف‌گذاری شده نسبت به یک آنتی‌ژن منفرد است. علی‌رغم توانایی سلول‌های CAR-T تک آنتی‌ژنی برای القای پاسخ قوی، برخی از سلول‌های بدخیم در بیماران می‌توانند، از دست دادن جزئی یا کامل بیان آنتی‌ژن هدف را نشان دهند. این مکانیسم به عنوان فرار

آنتی‌ژن شناخته می‌شود. داده‌های اخیر از بیماران ALL عود کننده و/یا مقاوم به درمان و مولتیپل میلوما که تحت درمان با CAR-T علیه CD19 یا آنتی‌ژن‌های سلولی B بالغ (BCMA) قرار گرفته بودند، نشان می‌دهد که بروز مقاومت به درمان در درصد کمی از بیماران به دلیل از دست دادن بیان CD19 و BCMA در سلول‌های سرطانی بوده‌است. اگرچه درمان‌های CAR-T پتانسیل زیادی در درمان سرطان‌های خونی نشان داده‌اند، اما اثربخشی آن‌ها در تومورهای جامد نامشخص است. هدف قرار دادن آنتی‌ژن‌های تومور جامد چالش برانگیز است زیرا بسیاری از این آنتی‌ژن‌ها اغلب به میزان متفاوتی توسط بافت‌های طبیعی بیان می‌شوند. بنابراین برای افزایش اثربخشی درمانی و کاهش اثرات خارج از هدف، انتخاب آنتی‌ژن مناسب برای طراحی سلول‌های CAR-T حیاتی است. تاکنون، تلاش قابل توجهی برای شناسایی و مشخص کردن آنتی‌ژن‌های خاص تومور در تومورهای جامد انجام شده است. مطالعات قبلی آنتی‌ژن‌های پان تومور مانند B7-H3 و Muc16 (ecto) را بررسی کرده‌اند. چند مطالعه‌ی مستقل بر روی هدف قرار دادن تغییرات پس از ترجمه خاص تومور، که در تومورهای جامد غالب هستند، متمرکز شده‌اند. عامل دیگری که کارایی سلول درمانی CAR-T را در تومورهای جامد محدود می‌کند، توانایی محدود سلول‌های CAR-T برای نفوذ به تومورهای جامد است. سد فیزیکی و ریزمحیط سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی، نفوذ و تحرک سلول‌های CAR-T را به محل هدف محدود می‌کند. یکی از روش‌های غلبه بر این محدودیت‌ها استفاده از روش‌های تحویل اصلاح‌شده است که (1) نیاز به عبور و مرور سلول‌های CAR-T به مکان‌های هدف را حذف می‌کند و (2) تعامل با بافت‌های طبیعی را به حداقل می‌رساند و سمیت‌های خارج از تومور هدف CAR را محدود می‌کند. یک مطالعه نشان داده‌است که بیان گیرنده‌های کموکاین در سلول‌های CAR-T می‌تواند به طور قابل توجهی حرکت سلول‌های CAR-T را در پاسخ به کموکاین‌های مشتق از تومور بهبود بخشد. محیط سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی ایجاد شده در تومور، فرسودگی سلول‌های T و پایداری کم آن‌ها در داخل بدن کارایی پاسخ‌های CAR-T را محدود می‌کند. فرض بر این است که فرسودگی سلول‌های T به دلیل فعال شدن مسیرهای مهارتی همزمان رخ می‌دهد. بنابراین، ترکیب ایمونوتراپی با مولکول‌های مهارکننده‌ی نقاط کنترل ایمنی و درمان با سلول‌های CAR-T برای عملکرد مؤثر سلول‌های T در تومورهای جامد و سرطان‌های هماتولوژیک مؤثر فرض می‌شود. اگرچه سلول درمانی CAR-T یک استراتژی درمانی بالقوه سرطان بوده‌است، توانایی آن برای تبدیل شدن به یک درمان خط اول به دلیل مسمومیت‌های مکرر مانند سندرم آزادسازی سیتوکین (CRS) محدود شده است. پاسخ درمانی مؤثر در درمان CAR-T توسط میزان فعال شدن سلول‌های CAR-T و ترشح سیتوکین پس از درگیری با آنتی‌ژن هدف مشخص می‌شود. فعال شدن سلول CAR-T تا حد زیادی تحت تأثیر عواملی مانند سطح آنتی‌ژن تومور، بار تومور، میل ترکیبی دامین اتصال آنتی‌ژن به اپی توپ هدف آن و عناصر کمک تحریکی در سازه CAR است. رویکردهای اصلاح‌شده آینده ممکن است شامل پالایش اجزای CAR، ساختار مدولار آن‌ها و سینتیک فعال‌سازی برای بهینه‌سازی پتانسیل درمانی و کاهش سمیت باشد. یکی دیگر از استراتژی‌های بالقوه برای کاهش سمیت ناشی از سلول‌های CAR-T، استفاده از کلیدهای خاموش دوجبهی است که به سلول‌های اصلاح شده اجازه می‌دهد تا به طور انتخابی در صورت شروع عوارض جانبی غیرفعال شوند. استراتژی‌های استفاده از CARهای پشت سر هم یا CARهای دوگانه که به طور همزمان دو یا چند آنتی‌ژن تومور مختلف را در یک طرح واحد با دو scFv شناسایی می‌کنند، میزان عود را در درمان‌های CAR T کاهش داده‌اند.

یافته‌های اولیه‌ی حاصل از آزمایشات بالینی مربوط به سلول‌های CAR-T با هدف دوگانه امیدوارکننده بوده است. با توجه به پتانسیل سلول‌درمانی‌های اکتباسی برای تبدیل شدن به درمان موثر ضد سرطان، امید است پیشرفت‌های بیشتر در این زمینه به توسعه‌ی ابزارهای امیدوارکننده و قابل اعتمادتری منجر شود.

### نسل سوم CAR T cell:

به منظور بهبود عملکرد CAR T cell از دو بخش CD28 و 4.1BB به عنوان دامنه‌های کمک‌محرک استفاده می‌شود. منطق این امر آن است که هر کدام از این دامنه‌ها فعالیتی مجزا دارند که می‌توانند یکدیگر را کامل کنند. این امر زمانی اهمیت زیادی پیدا می‌کند که تعداد سلول‌های سرطانی کم باشد و در نتیجه، تحریک سلول‌های CAR T کم خواهد بود. مطالعات نشان داده است که نسل سوم نسبت به نسل دوم هم تکثیرپذیری بهتری دارند (تا 40 برابر) و هم پایداری بیشتری دارند. نتایج در بیماران که بار بیماری سبک‌تری داشتند بهتر بود (NCT01853631). اغلب این مطالعات بر پایه‌ی آنتی‌ژن CD19 هستند. با این حال، مطالعاتی بر روی سایر آنتی‌ژن‌ها از جمله CD22 نیز در حال انجام است. با این همه، نتایج کارآزمایی‌های بالینی تفاوت فاحشی میان نسل 2 و 3 در درمان بیماران نشان نداده‌اند. بخشی از علت آن به این بر می‌گردد که تعداد نمونه‌های مورد بررسی کم بوده است. همچنین، برخی از مشکلات از قبیل چالش‌های ساخت این سلول‌ها و مشکلات بازدهی آن‌ها در هر دو نسل وجود دارد.

### نسل‌های آینده CAR T cell:

پیشرفت‌های حوزه‌ی مهندسی مولکول‌ها در چهره‌های جدیدی برای مدیریت مشکلات مربوط به حوزه‌ی CAR T cell therapy باز کرده است. در حال حاضر بیش از 85 کلینیکال ترايال بر روی روش‌های نوین در حوزه CAR T cell therapy در جریان است. برخی از این مطالعات متمرکز بر توسعه CAR T cell به منظور استفاده‌ی آلوژنیک آن در بیماران و همچنین توسعه‌ی آن برای درمان بیماری‌های T cell ها و برخی دیگر بر روی ماژوله کردن چک پوینت‌های ایمنی و یا کنترل عوارض جانبی است.

ماژوله کردن چک پوینت‌های ایمنی در CAR T cell therapy به منظور پیدا کردن روش‌هایی برای دور زدن محیط مهاری سرطان در بدن است. تمام مطالعات در این حوزه منحصراً بر روی ایجاد اختلال در مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده PD-1 تمرکز دارند. PD-1 یک گیرنده‌ی مهاری است که در صورت اتصال به لیگاند آن (PD-L1) سبب القای مرگ سلولی می‌شود. سلول‌های سرطانی در سطح خود PD-L1 را بیان می‌کنند تا به PD-1 سلول‌های ایمنی متصل شده و آنها را مهار کند. یکی از روش‌های مقابله با این مسئله، استفاده از CAR T cell های تجهیز شده (Armored CAR T cell) است. در این سلول‌ها، علاوه بر گیرنده‌ی CAR، گیرنده‌ی PD-1 که به بخش سیگنالینگ CD28 متصل شده‌است نیز بیان می‌شود. بنابراین با اتصال PD-1 به لیگاند خود سبب تشدید فعال شدن CAR T cell می‌شود.

روش دیگر، برنامه‌ریزی CAR T cell ها به منظور تولید و ترشح PD-1 Fc fusion protein است. این پروتئین‌ها به PD-L1 سطح سلول‌های سرطانی متصل شده و سبب مهار آن‌ها می‌شوند. از دیگر موضوعات روز مطالعه‌های

این حوزه استفاده از سیستم CRISPR به منظور کاهش دادن بیان ژن PD-1 است. علاوه بر CAR T cell های تجهیز شده با PD-1 فیوژ شده به دامنه‌ی سیگنالینگ CD28، از CAR T cell های تجهیز شده با بیان کاهش یافته‌ی HPK1 (Hematopoietic Progenitor Kinase 1) نیز استفاده می‌شود. تحریک این گیرنده سبب کاهش تقسیم‌پذیری و سرکوب فعالیت T cell می‌شود. با تمام این تفاسیر، به نظر می‌رسد که استفاده از CAR T cell های تجهیز شده روشی کارآمد برای بیماری‌های مربوط به CD19 باشد.

نسل بعدی CAR T cell therapy به TRUCK<sup>1</sup> معروف است. این سلول‌ها به نحوی مهندسی می‌شوند که سیتوکین‌های خاصی را که به تقسیم‌پذیری، بهبود فعالیت سلول‌ها، افزایش پایداری سلول‌ها و همچنین تغییر ریز محیط توموری در بدن کمک می‌کنند ترشح می‌کنند. یکی از مطالعات بالینی حال حاضر بر روی سلول‌هایی با توانایی ترشح IL-7 و CCL19 است. IL-7 سبب افزایش تقسیم‌پذیری و بقای سلول‌ها می‌شود. CCL19 یک کموکاین فرخوان‌کننده T cell و Dendritic cell است. ترکیب این دو سبب القای شرایط مناسب در اندام‌های لنفاوی برای عملکرد این سلول‌ها می‌شود. از دیگر مطالعه‌ها در این زمینه، ساخت سلول‌های ترشح‌کننده IL-18 است. این سیتوکین به رشد و بقای T cell ها کمک می‌کند، ولی در عین حال سبب افزایش رشد سلول‌های سرطانی نیز می‌شود و لذا مطالعات بر روی بررسی استفاده از این سلول‌ها جای کار دارد. در مطالعه‌ای دیگر، CAR T cell های علیه CD30 که CCR4 را نیز بیان می‌کنند ساخته شد. این گیرنده با اتصال به CCL17 جا به جایی سلول‌ها به محیط سرطان را تسهیل می‌کند.

از دیگر مطالعات بر روی CAR T cell therapy، ساخت سلول‌های قابل کنترل است. از آنجا که عوارض جانبی این رویکردهای درمانی از مشکلات اصلی آن‌ها است، در این روش از مکانیسم‌هایی برای القاء مرگ و یا کشتن سلول به کمک ماده‌ای خارجی برای کاهش تعداد سلول‌های عمل‌کننده، استفاده می‌شود. برای ساخت این سلول‌ها، ژن کدکننده‌ی گیرنده‌هایی علاوه بر CAR ترنسدیوس می‌شود بطوریکه به راحتی می‌تواند مورد هدف قرار بگیرد. یکی از این گیرنده‌های کنترلی که در حال حاضر نیز استفاده می‌شود، EGFRt است که توسط Cetuximab شناسایی می‌شود. از سایر گیرنده‌ها HER2t است که توسط تراستوزومب شناسایی می‌شود.

### زیرساخت‌های موجود در ایران:

برای به ثمر رسیدن یک پروژه‌ی موفق در حوزه‌ی CAR T cell therapy، لازم است تا زیرساخت‌های لازم در دسترس باشند. این زیرساخت‌ها شامل کلینروم‌های مجهز، تجهیزات لازم برای تست‌های QC، بیمارستان‌های مجهز برای پذیرش بیمار تحت درمان با CAR T cell و ... است.

برای فاز مطالعاتی و غیر GMP، نیاز به یک آزمایشگاه تجهیز شده با وسایل و مواد آزمایشگاهی است. از آنجا که از لنتیویروس‌ها برای ترنسداکشن لنفوسیت‌ها استفاده می‌شود لازم است تا از محیط bsl2 استفاده شود.

در ایران خوشبختانه مراکزی وجود دارند که محیط آزمایشگاهی مناسب را فراهم می‌کنند. مراکز محدودی نیز وجود دارند که دستگاه‌های فلوسایتومتری چند کاناله دارند. همچنین در برخی مراکز ترانسانتریفیوژ و یا TFF به

<sup>1</sup> T cell redirected for universal cytokine-mediated killing

منظور تغلیظ ویروس وجود دارد. دستگاه‌های کروماتوگرافی و فیلتراسیون نیز در دسترس هستند. برای انجام تست‌های پیش‌بالینی، نیاز به موش‌های NSG است که می‌توان آن‌ها را از مراکز خارج از کشور تهیه کرد. همچنین دستگاه micro-CT به منظور CT scan موش‌ها نیز موجود است. با این حال، یکی از بزرگترین مشکلات، عدم وجود امکانات لازم برای فرایندهای بالادستی تولید ویروس GMP-grade است. این امکانات شامل مجموعه‌ی وسیعی از ظروف و اتصالات استریل است که در محیطی بزرگ و استریل، تمام ارتباطات از محیط سلول تا مراحل ترنسفکشن و برداشت ویروس را بدون دخالت دست ممکن می‌سازند. بنظر می‌رسد با توجه به نظرات کارشناسان این حوزه ساخت چنین زیرساختی برای تولید ویروس در تیترا بالا با هزینه‌ی تمام شده پایین‌تر ضروری است.

### پروژه‌های در جریان در ایران:

در بسیاری از مراکز علمی از قبیل دانشگاه‌ها و شرکت‌های دانش بنیان، پروژه‌های تحقیقاتی در حوزه CAR T cell انجام می‌شود. برخی از شرکت‌های خصوصی نیز در مقیاس بسیار بزرگتر و به منظور راه‌اندازی درمان در ایران مشغول به فعالیت هستند. با توجه به مصاحبه‌ی کارشناسان بنظر می‌رسد موازی‌کاری شرکت‌های خصوصی بر روی یک محصول مشابه با توجه به زیرساخت پرهزینه، و نیز هزینه‌ی نهایی بالای محصول مطلوب نمی‌باشد.

### CAR-NK Cells (2,4)

در زمینه‌ی ایمونوتراپی‌های مبتنی بر سلول، سلول‌های CAR-NK مانند سلول‌های CAR-T توجه قابل ملاحظه‌ای را به خود جلب کرده‌اند. سلول‌های CAR-NK دارای چندین مزیت نسبت به سلول‌های CAR-T، مانند: سمیت سلولی خود به خودی مستقل از آنتی‌ژن، ترشح سیتوکین متمایز، و بقای بهتر در داخل بدن هستند. سلول‌های NK اولیه انسانی مهندسی شده و سلول‌های NK-92 بیانگر CAR بر علیه CD19، CD20، CD244، و HER2 در طیف وسیعی از طراحی‌های بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. رویکرد سلول درمانی مبتنی بر سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، CYNK-001، تولید شده از سلول‌های بنیادی خونساز جفت انسانی منجمد شده، اخیراً از FDA ایالات متحده برای لوسمی حاد میلوئیدی (AML) عنوان بررسی سریع دریافت کرده است. یک کارآزمایی فاز I/II از درمان CAR-NK علیه CD19 به دست آمده از خون بند ناف اکنون در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های CD19<sup>+</sup> عودکننده یا مقاوم در حال انجام است (NCT03056339). با موفقیت در بدخیمی‌های خونی، بسیاری از درمان‌های مبتنی بر سلول‌های NK در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی برای تومورهای جامد هستند.

پیشرفت بیشتر در درمان سلول NK، در توسعه‌ی مجاورکننده‌های سلول‌های NK<sup>1</sup> است که به شناسایی سلول‌های هدف و همچنین فعال‌سازی سلول‌های NK کمک می‌کنند. این رویکرد ANKET<sup>2</sup> نامیده می‌شود. نسل اول ANKETها مولکول‌های آنتی‌بادی مانندی هستند که دو گیرنده‌ی فعال کننده‌ی سلول NK، CD16 و NKp46a و همچنین یک آنتی‌ژن اختصاصی تومور را هدف قرار می‌دهند. هنگامی که این آنتی‌بادی‌های مجاورکننده، به گیرنده‌های سلول NK متصل می‌شوند، سلول‌های NK را به سلول‌های تومور هدف متصل می‌کنند و عملکرد مؤثر سلول NK را فعال می‌کنند. اولین درمان ANKET، SAR443579، که آنتی‌ژن تومور CD123 را هدف قرار می‌دهد، در حال حاضر در بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی عودکننده یا مقاوم به درمان (R/R)

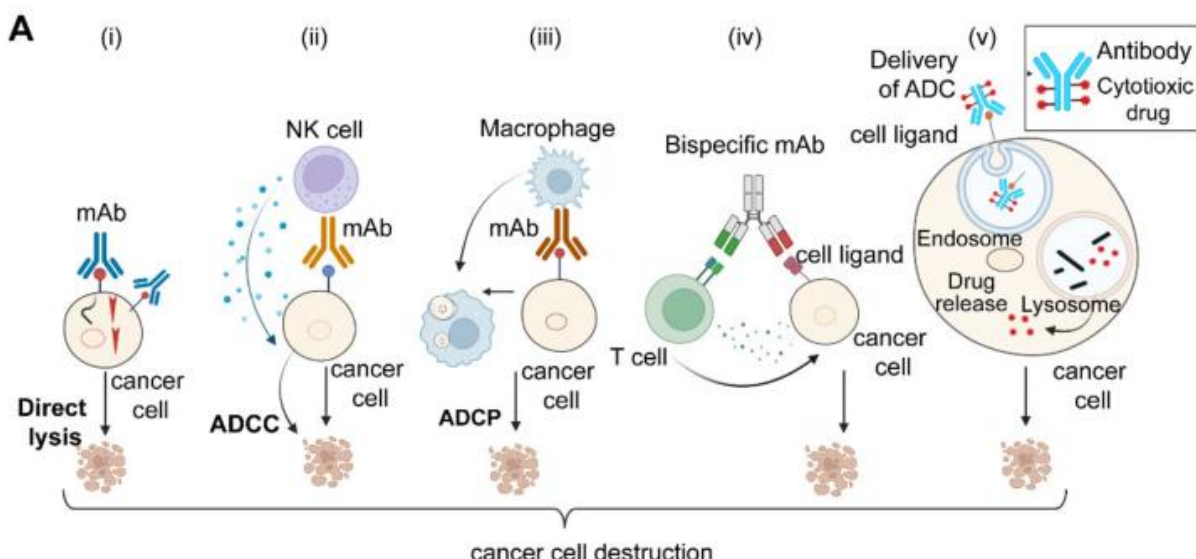
<sup>1</sup> NK-cell engagers

<sup>2</sup> antibody-based NK-cell engager therapy

AML)، لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول B (B-ALL) یا میلودیسپلازی پرخطر (NCT05086315) (HR-MDS) آزمایش می‌شود. اگرچه درمان با CAR-NK امیدوارکننده به نظر می‌رسد، برخی از چالش‌هایی که باید در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرند شامل به دست آوردن تعداد قابل توجهی از سلول‌های NK برای دستیابی به مقیاس درمانی و حفظ بقاء و فعالیت *In vivo* پس از تجویز است.

### (3) آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

یک کلاس بالقوه از داروهای ضدسرطان هدفمند با مکانیسم‌های اثر متنوع، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (mAbs) هستند. سازمان غذا و داروی ایالات متحده بیش از 100 آنتی‌بادی مونوکلونال (mAbs) را برای درمان انواع اختلالات انسانی، از جمله سرطان و بیماری‌های خودایمنی و التهابی مزمن تایید کرده‌است. 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 IgG، و آنتی‌بادی‌های دوگانه (BsAbs) شده است. کونژوگه‌های آنتی‌بادی-دارو (ADCs)، کونژوگه‌های آنتی‌بادی-رادیویی و ایمونوسیتوکین‌ها به طور متوالی به عنوان عوامل درمانی جایگزین برای طیف وسیعی از سرطان‌ها استفاده شده‌اند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال به روش‌های مختلف به سلول‌های سرطانی حمله می‌کنند (شکل 5-A)، از جمله کشتن مستقیم هدفمند، تخریب با واسطه‌ی ایمنی، مسدود کردن گیرنده‌های مهار ایمنی، جلوگیری از تشکیل رگ‌های خونی و رساندن داروی سیتوتوکسیک به سلول‌های سرطانی.



## B

### Timeline of FDA approved antibody-drug conjugates

- 2022** — Enhertu (Daiichi Sankyo) approved for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer
- 2021** — Tivdak (Genmab/Seagen) approved for recurrent or metastatic cervical cancer
- Zynlonta (ADC Therapeutics) approved for refractory or relapsed large B-cell lymphoma
- 2020** — Trodelvy (Immunomedics) approved for advanced or metastatic TNBC
- Blenrep (GSK) approved for refractory or relapsed multiple myeloma
- 2019** — Padcev (Seagen) approved for advanced or metastatic urothelial cancer
- Enhertu (Daiichi Sankyo) approved for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer
- Polivy® (Roche) approved for refractory or relapsed diffused large B-cell lymphoma
- 2018** — Lumoxiti (AstraZeneca) approved for relapsed/refractory hairy cell leukemia
- 2017** — Besponsa (Pfizer) approved for relapsed/refractory B-cell precursor ALL
- 2011** — Adcetris (Seagen) approved for R/R CD30 positive HL and systemic ALCL
- 2000** — Mylotarg (Pfizer) approved for newly-diagnosed CD33-positive AML

شکل 5. A) مدلی که حالت‌های مختلف عمل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی مورد استفاده در ایمونوتراپی سرطان را نشان می‌دهد. B) جدول زمانی کونژوگه‌های آنتی‌بادی دارویی ایالات متحده برای سرطان‌های مختلف (مخفف‌ها؛ mAbs، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال؛ ADCC، سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی؛ ADCP، فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی؛ ADC، کونژوگه آنتی‌بادی - دارو ضد سرطان).

با توجه به (شکل 5-A):

- یکی از مکانیسم‌های عملیاتی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال کشتن مستقیم سلول‌های سرطانی است. mAb‌های درمانی به گیرنده‌های سطح سلول سرطانی متصل می‌شوند و با مهار مسیرهای سیگنال‌دهی پایین دستی که برای زنده ماندن و تکثیر سلولی مهم هستند، کشتن را به طور مستقیم تسهیل می‌کنند.
- سمیت سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCC)، یک فرآیند ایمونولوژیک (عمدتاً با واسطه‌ی سلول‌های NK) است، که در آن سلول‌های عامل گیرنده Fc سلول‌های هدف پوشش داده شده با آنتی‌بادی را که آنتی‌ژن‌های تومور را بر روی سطح خود بیان می‌کنند، شناسایی کرده و می‌کشند.
- فاگوسیتوز سلولی وابسته به آنتی‌بادی (ADCP)، اپسونیزاسیون سلول‌های سرطانی توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال باعث تحریک گیرنده‌های Fc بر روی ماکروفاژها می‌شود که منجر به فاگوسیتوز و متعاقباً کشتن سلول‌های هدف درونی شده توسط اسیدی شدن فاگوزومی می‌شود.

- یک آنتی‌بادی دو اختصاصیتی به عنوان یک مولکول آداپتور بین سلول ایمنی اجرایی و سلول تومور عمل می‌کند، فعال شدن و اتصال متقابل سلول‌های افکتور ایمنی (سلول‌های T) با سلول‌های تومور منجر به لیز سلول تومور می‌شود.
- ADC (مجموعه آنتی‌بادی-دارو) به گیرنده آنتی‌ژن سطحی سلول تومور متصل می‌شود و یک کمپلکس آنتی‌ژن ADC درون سلولی تشکیل می‌دهد. سپس کمپلکس درونی شده توسط لیزوزوم‌ها پردازش می‌شود و بار سیتوتوکسیک را آزاد می‌کند، که با هدف خود تعامل می‌کند و سلول‌های تومور را می‌کشد.

#### (4) درمان‌های سیتوکین، یک رویکرد تعدیل‌کننده ایمنی

سیتوکین‌ها اجزای سیستم ایمنی هستند که نقش مهمی در چرخه‌ی ایمنی سرطان دارند. با این حال، بیان و فعالیت بسیاری از سیتوکین‌ها در بدخیمی‌ها تنظیم نمی‌شود. اولین سیتوکینی که در درمان سرطان استفاده شد IL-2 بود که نه تنها اولین درمان سیتوکین بلکه اولین ایمونوتراپی سرطان انسان قابل تکرار و موثر نیز به حساب می‌آید. FDA ایالات متحده IL-2 را در سال 1992 برای درمان کارسینوم سلول کلیوی متاستاتیک تأیید کرد و در سال 1998، متعاقباً برای ملانوم متاستاتیک تأیید شد. اگرچه تک‌درمانی با دوز بالای IL-2، نتایج دلگرم‌کننده‌ای را در کارسینوم سلول کلیوی متاستاتیک و ملانوم نشان داد، استفاده از آن به دلیل سمی بودن و هزینه‌های بالای تولید محدود باقی مانده‌است. چالش دیگر IL-2 این است که می‌تواند هم سلول‌های T عامل‌کشنده‌ی سرطان و هم سلول‌های T تنظیم‌کننده‌ی سرکوب‌کننده‌ی ایمنی را فعال کند. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای درک بهتر بیولوژی پیچیده‌ی IL-2 مورد نیاز است تا از پتانسیل آن در ایمونوتراپی سرطان استفاده شود. علاوه بر این، علیرغم داده‌های بالینی قابل توجه، هیچ سیتوکین یا آنتاگونیست سیتوکین دیگری به عنوان مونوتراپی در بیماران سرطانی در مراحل پیشرفته موفق نبوده‌است. با این حال، FDA چند درمان سیتوکین را به عنوان درمان کمکی تأیید کرده‌است، از جمله اینترفرون آلفا و شکل پگیله شده‌ی آن، PEG-اینترفرون-2b (b2-IFN-PEG)، برای ملانوم‌های مرحله III برداشته شده. BEMPEG (Bempegaldesleukin) یک نسخه IL2 pegylated است که در ترکیب با Nivolumab برای ملانوم متاستاتی (NCT03435640) به مرحله سوم کارآزمایی بالینی پیش‌رفته است. با این حال، این درمان ترکیبی در مقایسه با تک‌درمانی Nivolumab (NCT03435640) بهبود قابل توجهی در بقای کلی بیماران ملانوما نشان نداده‌است. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کلیوی سلول شفاف پیشرفته، BEMPEG، همراه با Nivolumab، نتایج امیدوارکننده‌ای را در آزمایش‌های بالینی فاز b/II1 نشان داده است (NCT02989714). در حال حاضر در آزمایش فاز II/III برای سرطان متاستاتیک و عودکننده‌ی سر و گردن (HNSCC) و فاز I/II برای سرطان ریه (NSCLC) با یکی دیگر از مهارکننده‌های PD1، Pembrolizumab (NCT02989714، NCT03138889) آزمایش می‌شود. چندین سیتوکین دیگر، از جمله (IL-8، IL-10، IL-12، IL-15، TNF $\alpha$ ، TGF $\beta$ ، CSF1، CCL2/3/5 و VEGF) در ترکیب با سایر عوامل ایمنی‌درمانی مانند مهارکننده‌های گیرنده‌های مهار ایمنی، سلول‌های CART، TILها، سلول‌های NK و شیمی‌درمانی در مراحل توسعه بالینی یا پیش‌بالینی متفاوت هستند. از این رو، کاربرد سیتوکین‌ها به استفاده‌ی مستقیم به عنوان یک عامل درمانی محدود نمی‌شود، اما سیتوکاین‌ها همچنین نقش



مهمی در توسعه‌ی درمان‌های مبتنی بر سلول دارند. در واقع، درمان‌های سلول T پذیرفته شده برای تکثیر آزمایشگاهی و بقاء در داخل بدن کاملاً به سیتوکین‌ها متکی هستند.

### محدودیت‌ها و چالش‌های سیتوکین‌تراپی

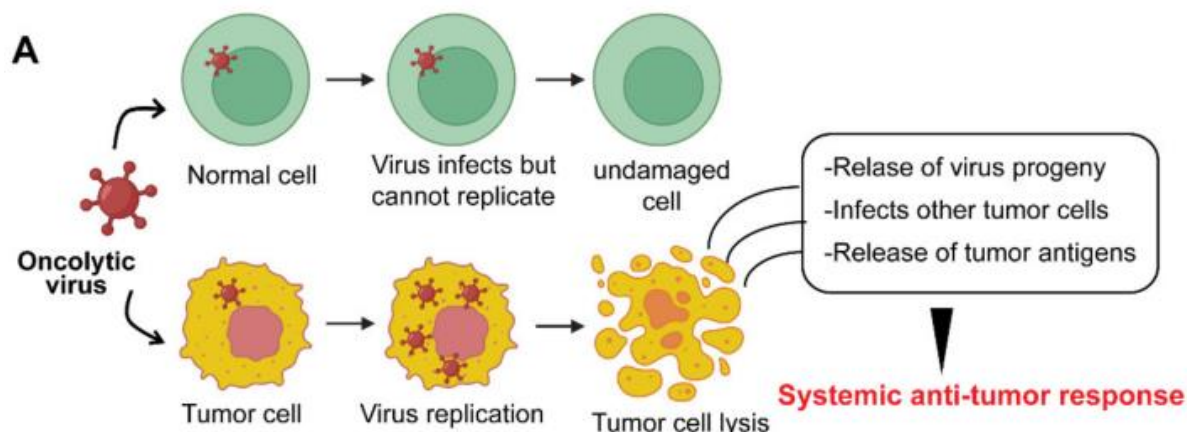
یکی از محدودیت‌های اساسی سیتوکین درمانی، اثر پلی‌تروپیک سیتوکین‌ها است. هر سیتوکین می‌تواند انواع سلول‌های متعددی را تحت تاثیر قرار دهد که پاسخ‌های پیش التهابی و همچنین ضد التهابی را ایجاد می‌کند. هزینه‌ی گران تولید، نیاز به تولید دوزهای مورد نیاز بالینی برای ایجاد یک پاسخ ایمنی قابل اعتماد، و همچنین نیمه عمر کوتاه و سمیت سیستمیک، موانع بیشتری برای اثربخشی سیتوکین‌درمانی هستند. برای رسیدگی به این محدودیت‌ها، تحقیقات بیشتری برای توسعه‌ی فرمول‌های بهینه سیتوکین‌ها، روش‌های بهبود یافته‌ی تحویل و کاربرد آن‌ها در رویکردهای ایمونوتراپی ترکیبی مورد نیاز است.

### (5) ویروس انکولیتیک<sup>1</sup>

ویروس‌های انکولیتیک (OVs) ویروس‌های اصلاح‌شده‌ی ژنتیکی هستند که فاقد ویروانس هستند، اما همچنان می‌توانند بدون آسیب رساندن به سلول‌های سالم به سلول‌های سرطانی حمله کرده و آنها را از بین ببرند. OVها یک کلاس منحصر به فرد از عوامل درمانی هستند که طیف فعالیت گسترده‌ای را برای القاء مرگ سلول‌های تومور و تقویت پاسخ‌های ایمنی آدابتیو و ذاتی خاص تومور نشان می‌دهند. ویروس‌های انکولیتیک می‌توانند سلول‌های سرطانی را به روش‌های مختلفی از جمله سمیت سلولی مستقیم با واسطه ویروس و مکانیسم‌های اثرگذار ایمنی

<sup>1</sup> oncolytic viruses

سیتوتوکسیک از بین ببرند. مدلی که OV معمولی و نحوه عملکرد آن را نشان می‌دهد در شکل 6-A نشان داده



### B Timeline of approved oncolytic viruses

- 2021 — DELYTACT (teserparev/G47Δ) approved in Japan for malignant glioma
- 2015 — T-VEC (talimogene laherparepvec) approved in USA for melanoma
- 2005 — Oncolytic adenovirus H101 in China for head and neck cancer
- 2004 — First oncolytic virus, Rigvir approved in Latvia for melanoma
- 1997 — First report of genetically modified oncolytic virus use in mice

شکل 6 (A) مدل مکانیسم ویروس‌های آنکولیتیک و کشتن انتخابی سلول‌های تومور را نشان می‌دهد. (B) جدول زمانی درمان‌های تایید شده مبتنی بر ویروس آنکولیتیک

شده است.

OVها به دلیل ظرفیت استثنایی آنها برای هدف قرار دادن تومورها بدون تکیه بر الگوهای بیان آنتی‌ژن، نسبت به سایر روش‌های ایمونوتراپی برتری دارند. OVها می‌توانند ریزمحیط تومور سرکوب کننده ایمنی (TME) را دوباره برنامه‌ریزی کنند، جذب لنفوسیت‌های نفوذ کننده تومور را ترویج کنند و ایمنی ضد تومور قوی را تقویت کنند. تا به امروز، سه OV برای درمان سرطان تایید شده است.

ریگویر، یک RNA ویروس که از سویه پیکورناویروس ECHO-7 بومی گرفته شده است، در سال 2004 در لتونی برای درمان ملانوم تایید شد. در سال 2005، یک آدنوویروس مهندسی شده به نام H101 در چین برای کارسینوم نازوفارنکس تایید شد. در سال 2015، FDA ایالات متحده Talimogene laherparepvec (T-VEC)، یک ویروس هرپس سیمپلکس ضعیف شده‌ی HSV-1 کدکننده‌ی GM-CSF، را برای ملانوم‌های عودکننده تایید کرد. درمان ویروسی آنکولیتیک اکنون یک شکل پذیرفته شده ایمونوتراپی با توسعه T-Vec است. چندین ویروس آنکولیتیک (OVs)، مانند HF10 (Canerparev-C-REV) و CVA21 (CAVATAK)، اکنون در فاز II/III به عنوان تک‌درمانی یا در ترکیب با مهار کننده‌های نقاط کنترل ایمنی علیه ملانوما (NCT01227551) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. OV دیگر، PexaVec، تحت آزمایش‌های بالینی فاز I/II برای سرطان کولورکتال مقاوم در ترکیب با یک مهار کننده‌ی نقاط بازرسی ایمنی با نام آنتی CTLA4 (NCT03206073) است. Pexa-Vec (JX-594) یک ویروس واکسینیا آنکولیتیک است که برای تولید  $\beta$ -گالاکتوزیداز و تراریخته‌های GM-CSF انسانی مهندسی شده است. علاوه بر فعالیت‌های آنکولیتیک مستقیم، Pexa-Vec نشان داده‌است که مرگ سلولی تومور را از طریق فعال

کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی افزایش می‌دهد. تأییدیه نظارتی موقت برای OV مبتنی بر HSV، Delytact (Tesperaturev/G47Δ)، توسط Daiichi Sankyo در ژاپن برای گلیوماهای صعب‌العلاج، جدیدترین پیشرفت در زمینه OV درمانی است. G47Δ یک نسل سوم انکولیتیک HSV-1، ویروس هرپس سیمپلکس نوع 1 (HSV-1)، با جهش‌های سه‌گانه در ژنوم ویروسی است که از نظر ژنتیکی دستکاری شده است. مکانیسم عمل ویروس G47Δ از طریق دو مسیر رخ می‌دهد: (1) یک اثر فوری از طریق افزایش انتخابی تکثیر ویروس در سلول‌های تومور و عمل انکولیتیک مستقیم. و (2) تأثیر تاخیری از طریق ایجاد ایمنی ضد تومور هدفمند. G47Δ با حفظ ایمنی بالا (safety)، اثرات سیتوپاتیک افزایش یافته را نشان می‌دهد. در یک کارآزمایی فاز 2 که کارآیی G47Δ را ارزیابی می‌کرد، پاسخ‌های ایمنی ضد توموری خاصی مشاهده شد، مانند افزایش جمعیت لنفوسیت‌های CD4+ و CD8+ که پس از تجویز داخل توموری G47Δ در بیماران گلیوما به تومور نفوذ یافته بودند. تا به امروز، 13 ویروس مختلف در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، که اکثر آنها بر روی آدنوویروس‌های انکولیتیک، HSV و ویروس واکسینیا متمرکز شده‌اند و بیش از 100 کارآزمایی بالینی در حال انجام است.

### محدودیت‌ها و چالش‌های OV تراپی

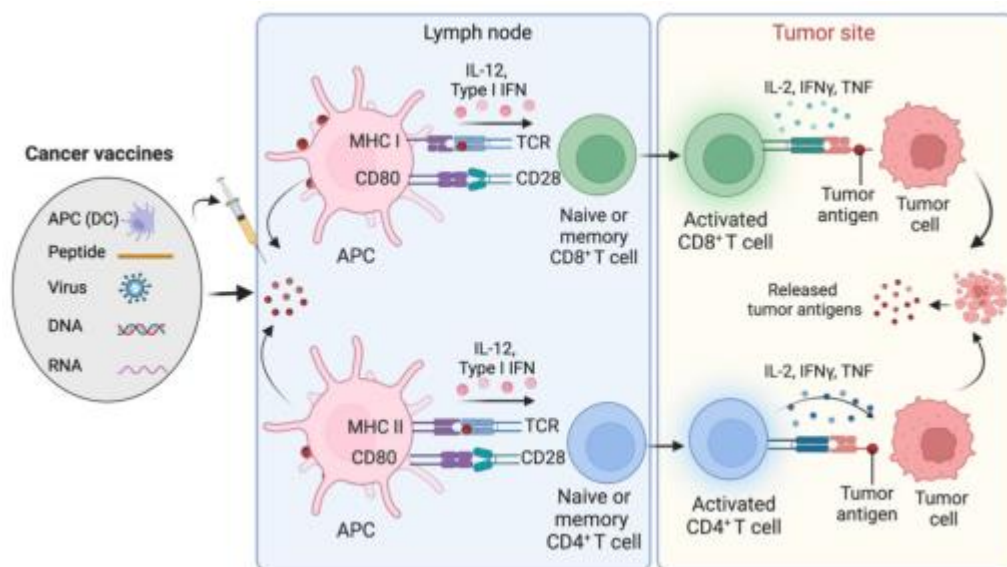
علیرغم مزایای درمانی بالقوه متعدد، انکولیتیک ویروس‌ها (OVs) به طور گسترده به عنوان یک روش موثر درمان ضد سرطان مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. عوامل بسیاری ایمنی درمانی مبتنی بر OV را محدود می‌کنند، مانند تروپیسیم ویروسی، پلت فرم تحویل، ایمنی ضد ویروسی، ناهمگونی تومور، ریزمحیط تومور، و انکولیز توسط OV. علیرغم شواهد پیش‌بالینی کافی در مورد اثربخشی ضد تومور OV و مشخصات ایمنی معقول، کاربردهای آن در طرح‌های بالینی کند بوده است. چالش‌های موجود در درمان OV شامل درک ناکافی مکانیسم‌(های) سرکوب تومور با یک عامل ویروس انکولیتیک خاص، فقدان بیومارکرهای خاص برای اتصال گونه‌های ویروسی قوی با انواع تومورهای پذیرنده و ویژگی‌های بیمار، و یکنواختی ضعیف همبستگی‌های ایمنی در آزمایش‌های بالینی است. با این حال، انتخاب گونه OV بهینه، پلت فرم‌های تحویل کارآمد و هدف‌گیری مجدد OVها با استفاده از مهندسی ژنوم برای نفوذ بهتر در تومورهای جامد، برخی از استراتژی‌هایی هستند که برای تقویت OVها در محیط‌های درمانی پیشنهاد شده‌اند.

### (6) واکسن‌های سرطان

پیشرفت‌های اخیر در درک ما از مکانیسم‌های مولکولی مختلف که سلول‌های تومور برای فرار از نظارت ایمنی استفاده می‌کنند، توسعه واکسن‌های پیشگیری‌کننده و درمانی سرطان را تسهیل کرده است که می‌تواند در برابر طیف وسیعی از بدخیمی‌های انسانی مؤثر باشد. واکسن‌های سرطان، سیستم ایمنی را تحریک می‌کنند تا با القاء پاسخ ایمنی ضد توموری در برابر سرطان محافظت کنند. واکسن‌های سرطان معمولاً به عنوان 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.

واکسن‌های پیشگیرانه علیه ویروس هپاتیت B (HBV) و ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) به ترتیب در کاهش بروز سرطان کبد و سرطان دهانه رحم موثر بوده‌اند. واکسن‌های پیشگیری‌کننده برای HBV و HPV توسط

FDA ایالات متحده تایید شده است. پس از تصویب آن در سال 1981، واکسن ضد HBV اولین واکسن پیشگیری کننده‌ی سرطان بود که در محیط‌های بالینی مورد استفاده قرار گرفت. نشان داده شده‌است که واکسن HBV حاوی آنتی‌ژن سطحی HBV نوترکیب (HBsAg) ایمنی مادام‌العمر را ایجاد می‌کند. به دنبال برنامه‌های واکسیناسیون HBV، کاهش قابل توجهی در کارسینوم‌های سلولی کبدی مرتبط با هپاتیت در سطح جهان مشاهده شده‌است. واکسن‌های HPV تایید شده توسط FDA ایالات متحده Gardasil و Cervarix هستند که از ذرات شبه‌ویروسی (VLPs) مشتق شده‌اند و محافظت در برابر HPV (نوع 16 و 18) ایجاد می‌کنند. Cervarix یک واکسن دو ظرفیتی، Gardasil یک واکسن چهار ظرفیتی، و Gardasil-9 یک واکسن 9 ظرفیتی است. واکسن‌های سرطان درمانی شامل تجویز خارجی آنتی‌ژن‌های تومور خاص به بیمار برای فعال کردن سیستم ایمنی تطبیقی آنها و ایجاد پاسخ ضد تومور است (شکل 7). (Bacillus Calmette-Guérin) BCG، که اغلب به عنوان یک واکسن پیشگیری کننده‌ی سل استفاده می‌شود، در سال 1990 به عنوان اولین ایمونوتراپی مورد تایید FDA برای سرطان مثانه در مراحل اولیه مورد استفاده قرار گرفت. پس از آن، بیش از دو دهه تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی بر روی واکسن‌های درمانی سرطان، تنها یک واکسن سرطان به نام Sipuleucel-T را ارائه داد که توسط FDA ایالات متحده برای سرطان پروستات مقاوم به اخته متاستاتیک علامت‌دار (mCRPC<sup>1</sup>) تایید شده است. Sipuleucel-T یک واکسن اتولوگ سلولی است که با غنی‌سازی سلول‌های دندریتیک بیماران (DC) و تحریک آنها با ایمونوژن PAP و GM-CSF ساخته می‌شود. درمان Sipuleucel-T سلول‌های T اختصاصی PAP را تولید می‌کند که قادر به شناسایی و کشتن سلول‌های سرطان پروستات بیان کننده‌ی PAP هستند. یک کارآزمایی بالینی محوری فاز III (IMPACT) Sipuleucel-T در بیماران مبتلا به mCRPC، بهبود جزئی اما قابل توجهی را در میانگین بقاء کلی (OS) نشان داد. با این حال، پیچیدگی و هزینه‌ی بالای تولید Sipuleucel-T استفاده گسترده‌ی از آن را محدود کرده است.



شکل 7. طرح کلی نحوه عملکرد واکسن‌های سرطان. پس از تجویز واکسن سرطان، APCها مانند سلول‌های دندریتیک (DCs) آنتی‌ژن‌ها را برداشت می‌کنند، آنها را پردازش می‌کنند و روی مولکول‌های MHC-I و MHC-II عرضه می‌کنند. سپس DCهای بارگذاری شده با آنتی‌ژن سیگنال را از طریق MHC-I به سلول‌های T

<sup>1</sup> symptomatic metastatic castration resistant prostate cancer

سیتوتوکسیک و از طریق MHC-II به سلول‌های T کمکی منتقل می‌کند که منجر به فعال شدن آنها می‌شود. پس از فعال شدن، CD4<sup>+</sup> یا CD8<sup>+</sup> خاص آنتی‌ژن، سلول‌های T به ریزمحیط تومور مهاجرت کرده و سیتوکین‌هایی را آزاد می‌کنند که باعث از بین رفتن سلول‌های تومور می‌شود.

به طور معمول، واکسن‌های درمانی سرطان دو دسته از آنتی‌ژن‌ها را هدف قرار می‌دهند، آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (TAAs) و آنتی‌ژن‌های خاص تومور (TSAs). TAA ها خود، آنتی‌ژن‌هایی هستند که ممکن است تا حدی در زیرمجموعه‌ای از سلول‌های طبیعی بیان شوند، اما به طور غیر طبیعی یا ترجیحاً روی سلول‌های تومور بیان می‌شوند. TSAها مختص تومور هستند که از ویروس‌های انکوژنیک یا جهش‌های محرک انکوژنی که نئوآنتی‌ژن تولید می‌کنند، ناشی می‌شوند. واکسن‌های سرطان درمانی بسته به روش‌های فرمولاسیون و سیستم‌های تحویل مختلف به چهار دسته تقسیم می‌شوند: واکسن‌های مبتنی بر اسیدهای نوکلئیک (DNA یا RNA)، واکسن‌های مبتنی بر ویروس، واکسن‌های مبتنی بر پپتید و واکسن‌های مبتنی بر سلول. واکسن‌هایی که از سلول‌های کامل مانند سلول‌های عرضه کننده‌ی آنتی‌ژن اتولوگ مانند سلول‌های دندریتیک (DCs) به عنوان حامل آنتی‌ژن استفاده می‌کنند، واکسن‌های سرطانی مبتنی بر سلول نامیده می‌شوند. واکسن‌های مبتنی بر پپتید شامل اپی‌توپ‌های پیش‌بینی شده‌ی آنتی‌ژن تومور هستند. واکسن‌های مبتنی بر ویروس از ناقل‌های ویروسی استفاده می‌کنند که آنتی‌ژن تومور هدف را بیان می‌کنند. واکسن‌ها DNA ممکن است TAA یا فاکتورهای تعدیل کننده‌ی ایمنی را برای القاء پاسخ اختصاصی آنتی‌ژن تومور رمزگذاری کنند. فرمولاسیون واکسن سرطان mRNA شامل mRNA مصنوعی است که یک آنتی‌ژن منفرد یا چندگانه را *In vitro* کد می‌کند. هر یک از اینها نسبت به دیگری مزیت‌هایی دارد که در منابع مورد بحث می‌باشد.

دهه‌ی گذشته شاهد پیشرفت‌های قابل توجه و گسترش فن‌آوری در تحقیقات واکسن سرطان بوده است، مانند ابزارهایی برای نمایه‌سازی ایمونونومیک و کشف مجموعه‌های آنتی‌ژن جدید، روش‌های فرمول‌سازی، و پلتفرم‌های تحویل. پیشرفت‌ها در تحقیقات واکسن سرطان منجر به ایجاد بسیاری از واکسن‌های درمانی سرطان شده است که به طور موثری ارائه آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند، سلول‌های T موثر را فعال می‌کنند و بر مسیرهای سرکوب‌کننده‌ی ایمنی ناشی از تومور غلبه می‌کنند. بسیاری از این موارد در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی و پیش‌بالینی هستند.

### محدودیت‌ها و چالش‌های واکسن سرطان

اگرچه واکسن‌های سرطان چشم‌انداز پیش‌بالینی فوق‌العاده‌ای را نشان داده‌اند، اما بسیاری از آنها در محیط‌های درمانی شکست می‌خورند. مشکلات متعددی در توسعه واکسن درمانی وجود داشته است. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها انتخاب آنتی‌ژن است. اگرچه مفهوم نئوآنتی‌ژن‌ها پدیدار شده است، اما پیش‌بینی اینکه کدام نئوآنتی‌ژن‌ها می‌توانند پاسخ ضد توموری قوی را برانگیزند، همچنان یک کار دله‌ره‌آور است. واکسن‌های سرطان در بیماران مبتلا به "تومورهای سرد" که نسبت به ایمونوتراپی مقاوم هستند ناموفق بوده است. تومورهای سرد معمولاً با نفوذ کم سلول‌های T مؤثر در ریزمحیط تومور سرکوب‌کننده ایمنی، بار جهشی کم و بار آنتی‌ژن کم مشخص می‌شوند. بسیاری از واکسن‌های سرطان، تا حدی به دلیل مکانیسم‌های فرار ایمنی و فرار تومور مانند از

دست دادن آنتی ژن، از دست دادن MHC-I، وجود یک ریزمحیط تومور سرکوب کننده ایمنی، و کمبود یک پاسخ ایمنی قوی ضد تومور نتوانسته اند اثربخشی بالینی ایجاد کنند.

## فصل دوم: تبیین اهمیت راهبردی ایمونوتراپی و معرفی کلان روندها

### گزارش مکنزی

در سال 2020 میلادی مؤسسه‌ی جهانی مکنزی گزارشی با عنوان **انقلاب زیستی - نوآوری‌هایی که اقتصاد، جوامع و زندگی ما را متحول می‌کند** - منتشر کرده است. این گزارش به نقش و تأثیر عمیق فناوری زیستی بر اقتصاد جهانی در 20 تا 30 سال آینده می‌پردازد و از این رهگذر شواهد علمی و اقتصادی زیادی را مبتنی بر این تأثیر ارائه می‌کند.

پیش‌بینی‌های این گزارش - که مبتنی بر مطالعه‌ی 400 مورد از کاربردهای زیستی در بخش‌هایی مانند سلامت، کشاورزی، آبی‌پروری و غذا، محصولات و خدمات مصرفی، مواد، شیمی - کالاهای و انرژی است - نشان می‌دهد در 20 سال آتی 60 درصد از نهادهای فیزیکی اقتصاد جهانی می‌تواند به صورت زیستی<sup>1</sup> تولید شود و این امر سالانه تا 4 تریلیون دلار اثرگذاری مستقیم بر اقتصاد دنیا خواهد داشت. البته اگر اثرات بالقوه غیرمستقیم و تجمعی آنها را نیز در نظر بگیریم و اثر نوآوری‌های جدیدی که در آینده‌ی نزدیک ظهور خواهند کرد را نیز به حساب بیاوریم، پتانسیل کامل این حوزه بسیار بزرگ‌تر خواهد بود.

این گزارش به پیش‌بینی و تحلیل کاربردهای انقلاب زیستی در حوزه‌های مختلف از جمله سلامت و بهداشت، کشاورزی، صنعت، انرژی و ... می‌پردازد. در بخش سلامت به اثرات شگرف این انقلاب و نقش فناوری‌های نوظهور در پیش‌بینی، پیشگیری و درمان اشاره می‌کند.

### سلامت و عملکرد انسان

طیف وسیعی از فناوری‌هایی که امروزه در حوزه سلامت مورد استفاده قرار می‌گیرند در حال افزایش است و یک منحنی نوآوری شیب‌دار ایجاد می‌کند (شکل 8). درمان‌های مرسوم، از جمله مولکول‌های کوچک، واکسن‌های غیر نو ترکیب و عصاره‌های طبیعی اولین موج نوآوری دارویی را تشکیل می‌دهند. موج دوم شامل داروهای زیستی مبتنی بر پروتئین مانند پپتیدها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بود. امروز موج سوم در حال شکل‌گیری است که شامل رویکردهای جدیدی مانند درمان‌های سلولی، ژنی و RNA می‌شود (شکل 8). همچنان که در شکل دیده می‌شود یکی از روندهای کلیدی فناوری در آینده روش‌های درمانی مبتنی بر سلول است و در این میان روش درمانی CART cell (به عنوان یک روش ایمونوتراپی مبتنی بر سلول‌های ایمنی و مهندسی سلول) جز فناوری‌های آینده و به نوعی انقلابی حوزه سلامت محسوب می‌شود. علاوه بر این روش‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی نیز از فناوری‌های امیدوارکننده آینده حوزه سلامت است.

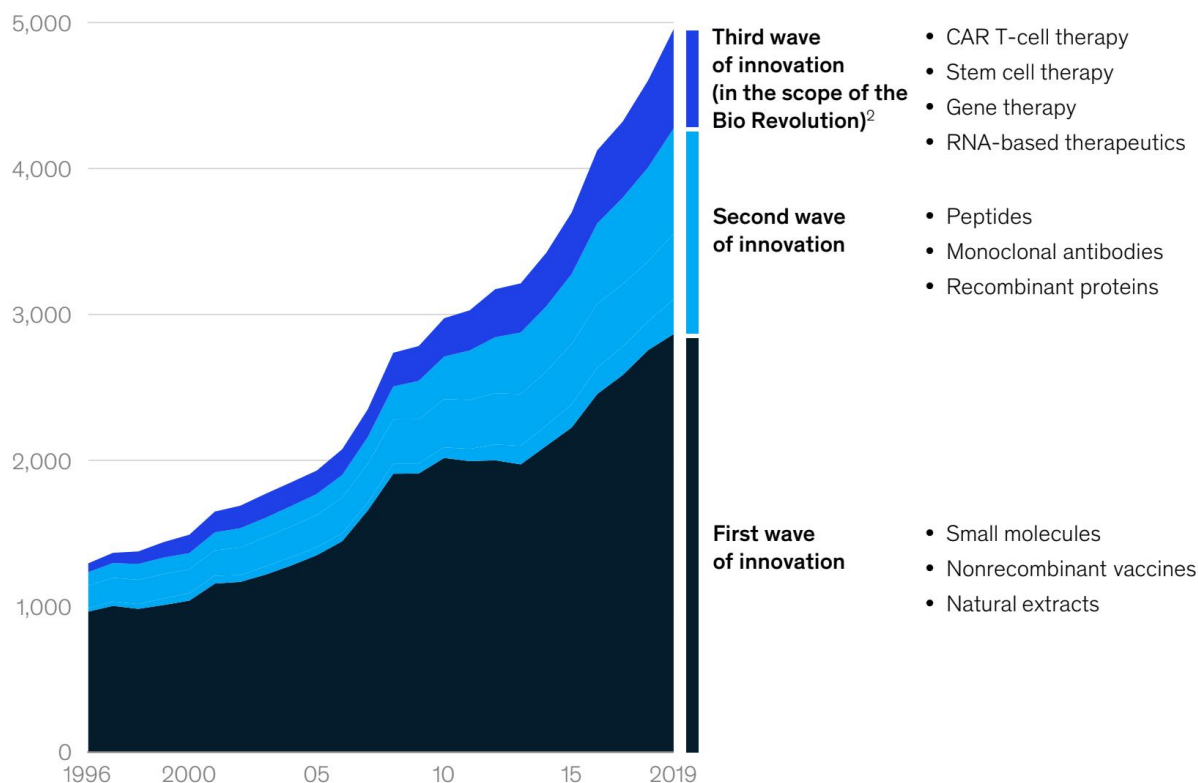
<sup>1</sup> منظور از روش زیستی یعنی استفاده از موجودات زیستی (اعم از گیاهان، جانوران، میکروارگانیسم‌ها و ...) یا اجزاء آنها برای تولید محصول. امروزه بیشتر کالاهای مصرفی بشر با استفاده از منابع فسیلی تولید می‌شود و تامین انرژی عمدتاً با این منابع است. با وقوع انقلاب زیستی، بسیاری از این کالاهای قابلیت تولید با سیستم‌های زیستی را دارند.

## A new wave of innovation in healthcare is developing.

Not exhaustive

### Pharma pipeline composition

Number of products, from Phase I to III<sup>1</sup>



1. Innovative drugs only, excluding reformulations and biosimilars; snapshot as of June each year with missing phases not approximated; phase based on most progressed indication.

2. Third wave of innovation includes many innovative therapeutics enabled by the Bio Revolution in improving human health. However, examples are not exhaustive and do not include applications of the Bio Revolution in other domains such as agriculture, consumer, etc.

Source: Evaluate 2019; McKinsey Global Institute analysis

شکل ۸ افزایش معنی دار فناوری‌های نوین مرتبط با سلامت که گزارش مکنزی به آن اشاره کرده است.

مکنزی در گزارش خود به بررسی و تحلیل زمان پذیرش فناوری‌های مورد مطالعه خود در آینده می‌پردازد (شکل ۹)، و این موضوع را برای بازه‌های ۱۰، ۲۰ و بیش از ۲۰ سال آینده نشان می‌دهد. این موسسه پیش‌بینی می‌کند در میان فناوری‌های انقلابی حوزه سلامت، ایمونوتراپی (به ویژه روش درمانی CAR T cell) در بازه زمانی ۲۰۲۰ الی ۲۰۳۰ میلادی تجاری شده و برای درمان برخی سرطان‌ها استفاده خواهد شد. موضوعی که پیشرفت‌های چند سال اخیر و از طرفی بیماری کرونا، سرعت آن را افزایش نیز داده است.



### Among applications assessed, adoption timing varies.

Example use cases Not exhaustive	Estimated time horizon of acceleration point of use cases across domains The acceleration point is when adoption starts to experience rapid growth <sup>1</sup>			
	Existing Before 2020	Short term 2020–30	Medium term 2030–40	Long term Beyond 2040
Human health and performance <sup>2</sup>	Carrier screening Noninvasive prenatal testing	CAR T-cell therapies for liquid tumors Liquid biopsy	Gene drives to reduce vector-borne diseases CAR T-cell therapies for solid tumors	Transplantable organs produced from stem cells Embryo editing for medical purposes (eg, via CRISPR)



شکل ۹. پیش‌بینی جایگاه ایمونوتراپی در انقلاب زیستی تا ۲۰ سال آینده

### نقشه راه EBRC

قلب تحقق انقلاب زیستی، دانش و فناوری انقلابی زیست‌مهندسی (Engineering Biology) است. زیست‌مهندسی به صورت رشته‌ای که مهندسی سیستم‌های زیستی را هدف قرار می‌دهد، تعریف شده است. این حوزه در ادبیات علمی و اسناد علمی کشورها بیشتر به عنوان زیست‌شناسی مصنوعی (Synthetic Biology) شناخته شده است، اما به دلیل نقش پررنگ اصول مهندسی در آن، اخیراً به عنوان زیست‌مهندسی معرفی می‌شود. این حوزه به نوعی آینده‌ی زیست‌فناوری است که دامنه‌ی کاربردهای آن به گستردگی کاربردهای زیست‌فناوری و بسی گسترده است، با این تفاوت که در توسعه این علم/فناوری نوظهور، دانش و رویکرد مهندسی نقش اساسی دارند.

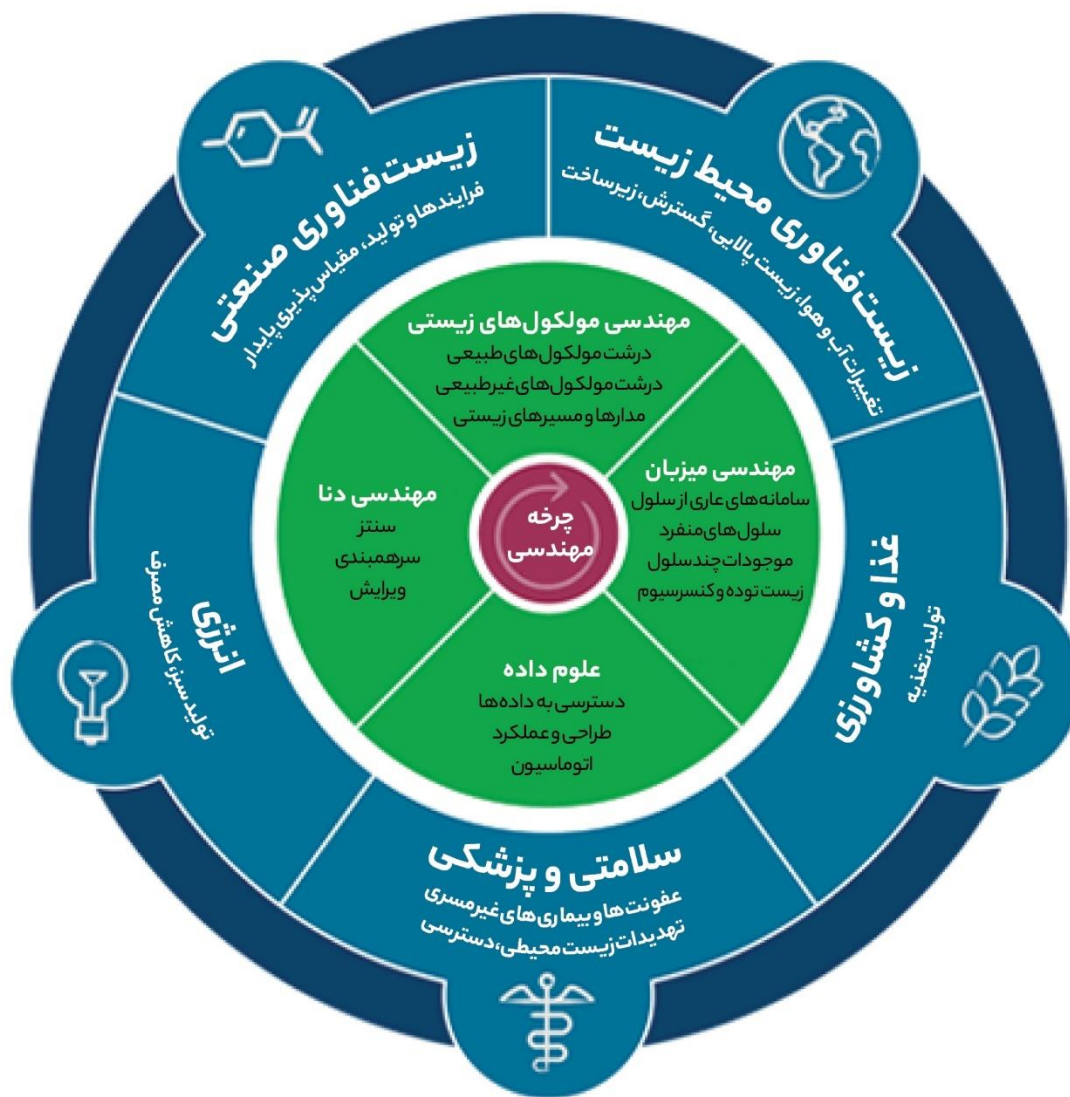
زیست‌مهندسی در صنایع مختلف تحولات عظیمی ایجاد خواهد کرد، به عنوان مثال در صنایع کشاورزی تولید محصولات در کارخانه جایگزین کشت و زراعت خواهد شد و بسیاری از مواد غذایی و محصولات در کارخانه‌ها زیستی تولید خواهند شد. هم‌اکنون تولید گوشت‌ها و لبنیات آزمایشگاهی به یک روند بسیار جدی در پژوهش‌ها و دنیای استارت‌آپ‌ها تبدیل شده است، به عنوان نمونه استارت‌آپ Impossible Foods هم‌اکنون محصولاتی (مانند برگ‌) مبتنی بر گوشت‌های گیاهی یا آزمایشگاهی (گوشت پاک) تولید کرده و روانه بازار کرده است.

با وقوع انقلاب زیستی و گسترش زیست‌مهندسی صنعت داروسازی و پزشکی دچار تحول شگرفی خواهد شد. در زمینه پزشکی با توسعه روش‌های ویرایش ژنومی، درمان بسیاری از بیماری‌های نادر و پیچیده میسر خواهد شد، تولید بسیاری از واکسن‌های مبتنی بر فناوری RNA آسان‌تر خواهد شد، و تولید برخی داروهای که هم‌اکنون با هزینه بسیار زیاد و با ایجاد آلودگی‌های زیست‌محیطی فراوان به روش‌های شیمیایی یا استخراج از گیاهان انجام می‌شود، با روش‌های مبتنی بر زیست‌مهندسی و در کارخانه‌های زیستی میسر خواهد شد. تولید پیش‌سازهای دارویی و داروهای همانند تاکسالدین (پیش‌ساز داروی سرطان تاکسول)، استروئیدها و افیون‌ها در مخمر فقط

نمونه‌های کوچکی از این داروها است. استفاده از سلول‌های کارتی - سل مهندسی شده یک نمونه از این داروها است.

به‌رغم همه چالش‌های زیست‌مهندسی، دولت‌ها و سازمان‌های غیردولتی دنیا به این حوزه توجه بسیاری کرده‌اند و سرمایه‌گذاری زیادی در این حوزه انجام داده‌اند. در این راستا فعالیت‌های آمریکا، انگلستان، اتحادیه اروپا و چین بسیار پررنگ است.

ایالات متحده آمریکا پیش‌تازترین کشور در توسعه زیست‌مهندسی است که بیش از 18 سال پیش، سرمایه‌گذاری راهبردی را در بخش‌های دولتی بر روی این علم استراتژیک به انجام رسانده است و هم‌اکنون مراکز پژوهشی بی‌شماری را در عرصه زیست‌مهندسی دارد. دولت آمریکا بین سال‌های 2006 تا 2018 بیش از دو میلیارد دلار در این زمینه سرمایه‌گذاری کرده است. آخرین برنامه دراز مدت این کشور نقشه راه کنسرسیوم EBRC است که بیش از 3 سال برای تدوین آن زمان صرف شد و مسیر توسعه‌ی زیست‌مهندسی را در این کشور در بازه زمانی سال‌های 2019 الی 2040 ترسیم کرده است. برای ترسیم این نقشه‌ی راه از رویکرد ماتریسی استفاده شده است بدین ترتیب که در یک نگاه از پایین‌به‌بالا، پیشرفت‌ها و اهداف فنی طراحی شده است و در نگاه دیگری از بالا به پایین، ابر چالش‌های بشر امروز در بخش‌های مختلف مانند کشاورزی و غذا، سلامت، انرژی، محیط‌زیست و شیمی کالاهای بررسی شده و مطابق پیشرفت‌های فنی، راه‌حل‌های زیست فناورانه برای آن‌ها پیشنهاد شده است.



شکل ۱۰: نمایی از نقشه راه EBRC کشور آمریکا

بنابراین در این نقشه از دو منظر به پیشرفت‌های فنی و علمی و کاربرد این پیشرفت‌ها برای حل چالش بشر پرداخته شده است. همچنان که در تصویر بالا دیده می‌شود مهندسی میزبان (مهندسی سلول) یکی از 4 بخش کلیدی این نقشه‌ی راه است که برای توسعه و تحقق آن توسعه فناوری‌های زیادی مورد نیاز است. حوزه‌ی سلامت و پزشکی نیز تاثیر فراوانی از پیشرفت‌های زیست‌مهندسی به خود خواهد دید به گونه‌ای که راه‌حل بسیاری از چالش‌های این حوزه از دل این فناوری انقلابی و بنیان‌برافکن خواهد گذشت. در این بین فناوری مهندسی سلول‌های یوکاریوتی برای درمان بیماری‌های شایع و لاعلاجی مانند سرطان و بیماری‌های خود ایمنی یکی از امیدوارکننده‌ترین فناوری‌ها است. توسعه‌ی روش CAR T-Cell به عنوان تنها یکی از روش‌های مهندسی میزبان یا سلول در برخی از بخش‌های این نقشه راه مورد توجه قرار گرفته است از جمله در بخش کاربردهای حوزه سلامت و پزشکی و ذیل چالش 1 و 2 و هدف مهندسی 4.

چالش اجتماعی 1: ریشه‌کن کردن بیماری‌های عفونی موجود و نوظهور.

هدف زیست مهندسی 4: مقاومت به بیماری کدشدهی ژنتیکی.

▪ دستاورد مهندسی میزبان

- مهندسی سلول‌های سوماتیک برای مقاومت به بیماری به عنوان مثال از طریق تغییر ترکیبات غشائی که به عنوان جایگاه اتصال پاتوژن‌های معین شناخته می‌شوند، از طریق افزایش حافظه ایمنی برای پاتوژن‌های ویژه بعد از واکسیناسیون یا مهندسی گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمیریک (CAR) سلول‌های T بمنظور فعالیت علیه قارچ‌ها و دیگر پاتوژن‌ها.

چالش اجتماعی 2: جهت‌دهی به بیماری‌ها و اختلالات غیرواگیر. با درنظر گرفتن بیماری‌ها و اختلالات غیرواگیر، ما با بررسی پیشرفت‌ها در ابزارها و فناوری‌های زیست‌مهندسی، از آنها برای جهت‌دهی به اختلالاتی مثل سرطان، اعتیاد، چاقی، بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی، بیماری‌های مرتبط با پیری، اختلالات روانی، بیماری‌های قلبی، دیابت و دیگر اختلالات ژنتیکی استفاده کردیم.

- هدف علمی/مهندسی 4: اندام‌ها، بافت‌ها و سیستم‌های سلولی مهندسی‌شدهی پیشرفته (شامل میکروبیوم انسانی و سیستم ایمنی) برای مدیریت و درمان بیماری و نتایج آن.

هدف زیست‌مهندسی 3: مهندسی درمان‌های مبتنی بر سلول ایمنی.

- بهبود ویرایش ژنومی دقیق و موازی در سلول‌های اولیه ایمنی.
- بهبود بیوسنسورها و مدارهای ژنی برای دستیابی به اختصاصیت، کارایی و ایمنی بالاتر.
- مهندسی مکانیسم‌هایی برای هماهنگ کردن رفتار تک‌سلول‌ها و هماهنگ شدن در برهمکنش با میزبان انسانی.
- بهبود قدرت طراحی و پیش بینی عملکرد از توالی برای پروتئین، مسیر و مدارهای سلولی با هدف طراحی بیوسنسور، رسپتور و مدارهای ژنی بهتر.

## معرفی CAR T-Cell

سالهاست که پایه‌های درمان سرطان، جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است اما در طول دو دهه‌ی گذشته، دانشمندان در حال یادگیری نحوه‌ی استفاده از قدرت سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با سرطان هستند که به آن ایمونوتراپی گفته می‌شود. ایمونوتراپی در حال حاضر از جمله امیدوارکننده‌ترین زمینه‌های پژوهشی در علم پزشکی برای مقابله با بسیاری از بیماری‌های جدی نظیر سرطان، خودایمنی، آلرژی و حتی مشکلات ناباروری است که محققان زیادی را جذب خود کرده است.

یکی از مهمترین اکتشافات علمی سال 2017 روشی نوین برای درمان سرطان به نام CAR T\_cell است. در واقع در این روش شاهد پیدایش ساخت لنفوسیت‌های موسوم به CAR T هستیم که به کمک آن برخی از سلول‌های افراد مبتلا به سرطان از بدن آنها خارج می‌شوند و پس از اعمال تکنیک‌های مشخص، برای مبارزه با تومور مجدداً به بدن بیمار تزریق می‌شوند. در واقع اگر سیستم ایمنی را به عنوان نیروهای نظامی در نظر بگیریم، ما به جای اینکه اساساً از نیروی نظامی جدیدی استفاده نماییم خود نیروهای فعلی را به گونه‌ای مدیریت می‌کنیم تا نقاط ضعف آنها جبران شود و بر نقاط قوت آنها افزوده گردد.

سازمان غذا و داروی آمریکا در سال 2017 نوع خاصی از این روش درمانی را برای مداوای کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) و دیگری برای بزرگسالان مبتلا به لنفوم پیشرفته تایید کرد. پایه‌ی روش درمانی CAR T\_cell سلول‌های T سیستم ایمنی هستند. در این روش پس از گرفتن نمونه‌ی خون از بیماران، سلول‌های T سیستم ایمنی را جدا کرده و با روش‌های مهندسی ژنتیک به کمک ویروس خاصی سلول‌های T را دستکاری می‌کنند تا به سلول‌های ایمنی T اجازه دهند پروتئین‌ها، آنتی‌ژن‌ها یا سلول‌های توموری را تشخیص داده و به آنها متصل شوند. این سلول‌های دستکاری شده که در آزمایشگاه صدها میلیون بار تکثیر شده و نهایتاً به بیمار تزریق می‌شوند تا به سلول‌های توموری که آنتی‌ژن‌های مربوطه را بر روی سطح خود دارند متصل شده و آنها را از بین ببرند.

بیومارکرها که جزء انکارناپذیر مدیریت سرطان هستند در غربالگری، تشخیص، پیش‌آگهی، پیش‌بینی پاسخ به درمان و روند پیشرفت بیماری استفاده می‌شوند. با ظهور درمان به وسیله‌ی سلول‌های T دارای گیرنده‌های آنتی‌ژنی کایمیریک (CARs) دسته‌ی جدیدی از بیومارکرها مورد هدف آن شناسایی شده‌اند. این بیومارکرها در سطح سلول‌های بدخیم حضور دارند و به طور مستقیم هدف سلول‌های T سایتوتوکسیک قرار می‌گیرند.

با توجه به اسناد بالادستی بررسی شده می‌توان نتیجه گرفت مهندسی سلول‌های زیستی با هدف درمان بیماری‌های انسان از جمله سرطان و بیماری‌های خودایمنی از طریق دستکاری سیستم ایمنی می‌تواند یکی از حوزه‌های مهم و تاثیرگذار در آینده‌ی علمی و انقلاب زیستی باشد. در واقع ایمونوتراپی حوزه گسترده‌ای است که اهمیت آن در راستای انقلاب زیستی در این گزارش بررسی شده است.

## کلان‌روندهای پژوهشی مستخرج از پایگاه داده‌های مقالات علمی

### روش بررسی روندهای پژوهشی از پایگاه داده‌های علمی

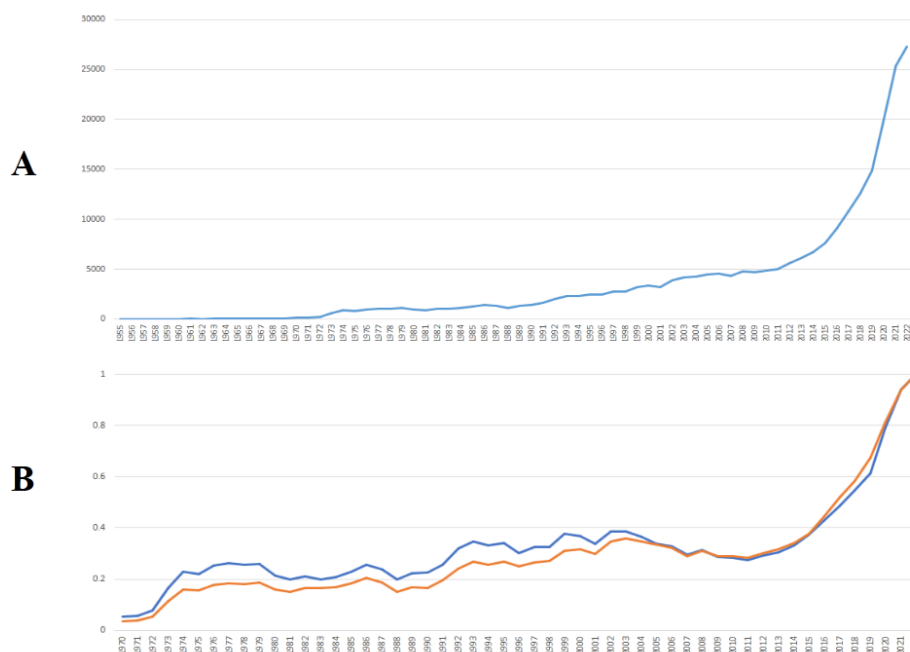
برای احصای روندهای پژوهشی در حوزه ایمونوتراپی از پایگاه داده اسکوپوس استفاده شد. پس از چند جست و جوی مقدماتی در هر حوزه، مجموعه کلمات کلیدی که نمایندگی کننده آن حوزه بودند شناسایی شدند و سپس اطلاعات و آمار هر حوزه علمی در قالب یک خروجی اکسل از پایگاه داده دریافت شد. تمام رشته‌های جست و جو شده در جدول پیش رو آمده است.

شماره	حوزه	رشته
1	ایمونوتراپی	TITLE-ABS-KEY (immunotherap*) OR TITLE-ABS-KEY ("immuno engineering") OR TITLE-ABS-KEY ("immunoengineering")
2	کل مقالات	ALL ( a* )
3	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" ) )
4	واکسن سرطان	TITLE-ABS-KEY("Cancer Vaccin*")
5	CAR Tcell	TITLE-ABS-KEY("chimeric antigen receptor")
6	TIL	TITLE-ABS-KEY("Tumor-infiltrating lymphocytes") OR TITLE-ABS-KEY("Lymphocytes, Tumor-Infiltrating")
7	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"))
8	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*)))
9	مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی	TITLE-ABS-KEY("checkpoint inhibit*")
10	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)))
11	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		
( TITLE-ABS-KEY ( "Antibody-drug conjugat*" ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( "Antibody drug conjugat*" ) )	ADCs	12

### موج فزاینده تحقیقات ایمونوتراپی در 10 سال گذشته در جهان و وضعیت کلی ایران

بر اساس نتایج رشته جست و جوی شماره 1، حوزه ایمونوتراپی با سرعت بسیار بالایی در حال رشد است. شکل (۱۱) تعداد مقالات این حوزه را از سال 1955 تا 2022 نشان می‌دهد. از سال 2011 جهش چشمگیری در تعداد مقالات این حوزه رخ داده است. شایان ذکر است تعداد کل مقالات علمی منتشر شده و همچنین تعداد کل مقالات علمی منتشر شده مرتبط با علوم زیستی نیز روند رو به رشدی داشته‌اند. از این رو برای اثبات رشد معنادار حوزه ایمونوتراپی، تعداد مقالات این حوزه در هر سال به تعداد کل مقالات در آن سال تقسیم شد. نتیجه را در شکل (۱۱) مشاهده می‌نمایید.



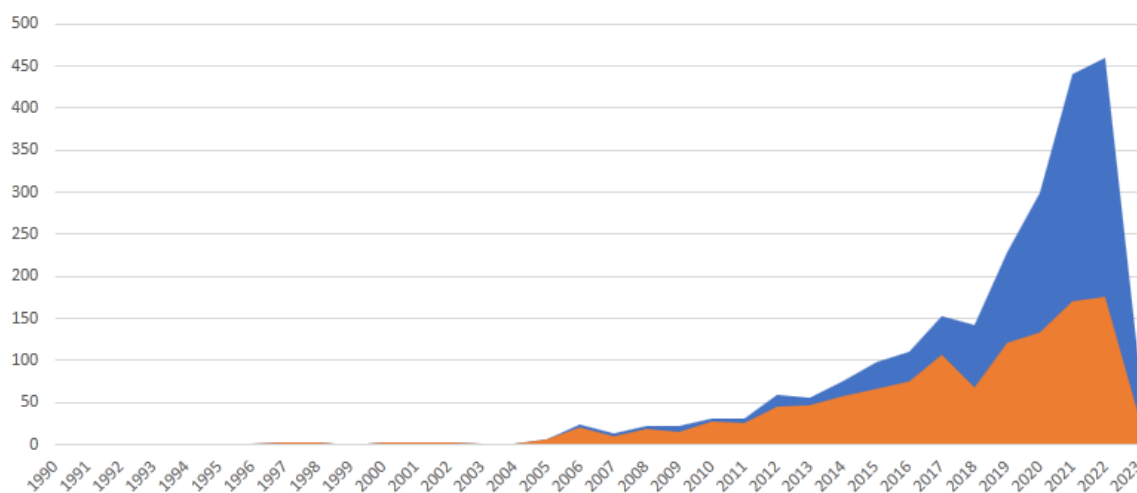
شکل ۱۱: A: تعداد مقالات منتشر شده در حوزه ایمونوتراپی از سال ۱۹۵۵ تا کنون با رشته جست و جوی شماره ۱

B: نارنجی- کسر نرمال شده مقالات ایمونوتراپی از کل مقالات علوم زیستی (رشته ۳)، آبی- کسر نرمال شده مقالات ایمونوتراپی از کل مقالات (رشته ۲)

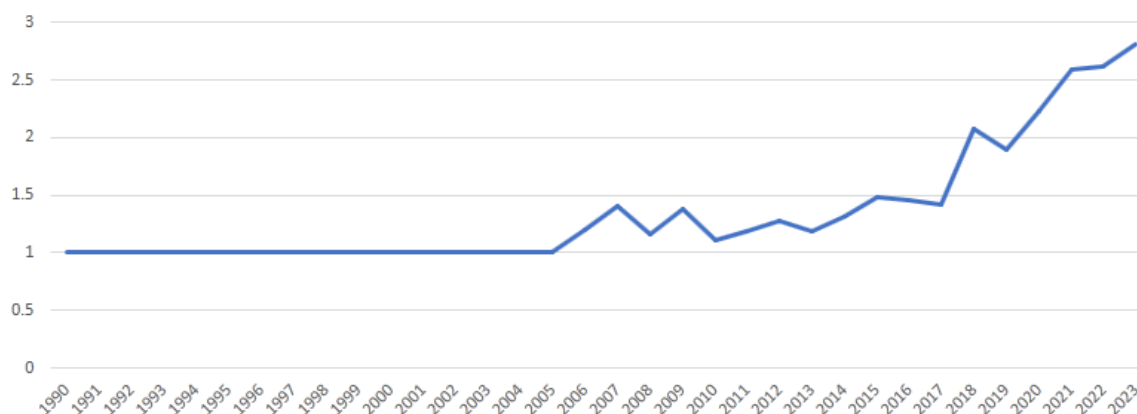
بر اساس نتایج رشته جست و جوی شماره 1، سهم ایران از مقالات ایمونوتراپی جهان معادل 0.97 درصد و حائز رتبه 21 ام جهان است. به علت هزینه‌های بالای پژوهش در حوزه ایمونوتراپی و همچنین تمایل به نگارش مقالاتی

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 1، رتبه‌ی ایران از 21 ام به 25 ام نزول کرده و سهم ایران 0.7 درصد محاسبه خواهد شد. شکل (۱۲) تعداد مقالات ایران در حوزه ایمونوترابی را از سال 1990 تاکنون نشان می‌دهد. از سال 2017 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. دانشگاه علوم پزشکی تهران با اختلاف زیادی فعال‌ترین دانشگاه کشور در زمینه ایمونوترابی است و دانشگاه‌های علوم پزشکی تبریز، مشهد و شیراز از ظرفیت‌های ارزشمند خارج از پایتخت در این حوزه هستند.

تعداد مقالات ایمونوترابی ایران به تفکیک سال

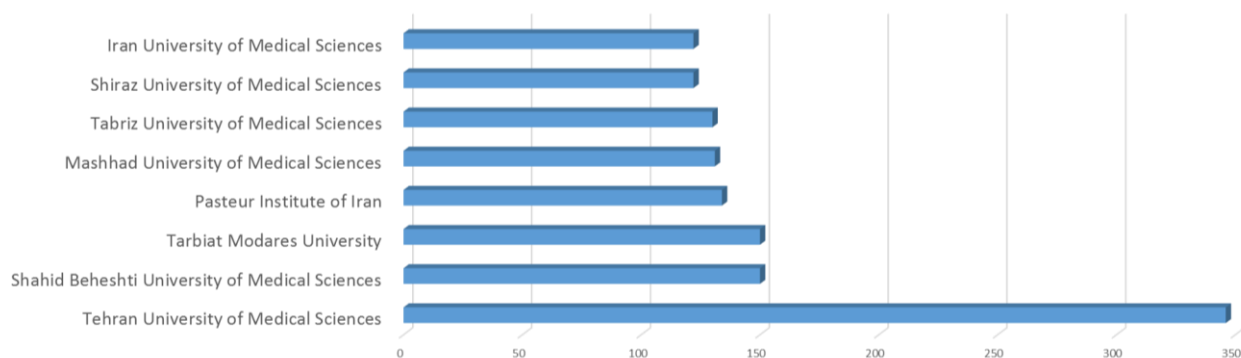


نسبت کل مقالات ایمونوترابی ایران به مقالات غیر مروری به تفکیک سال

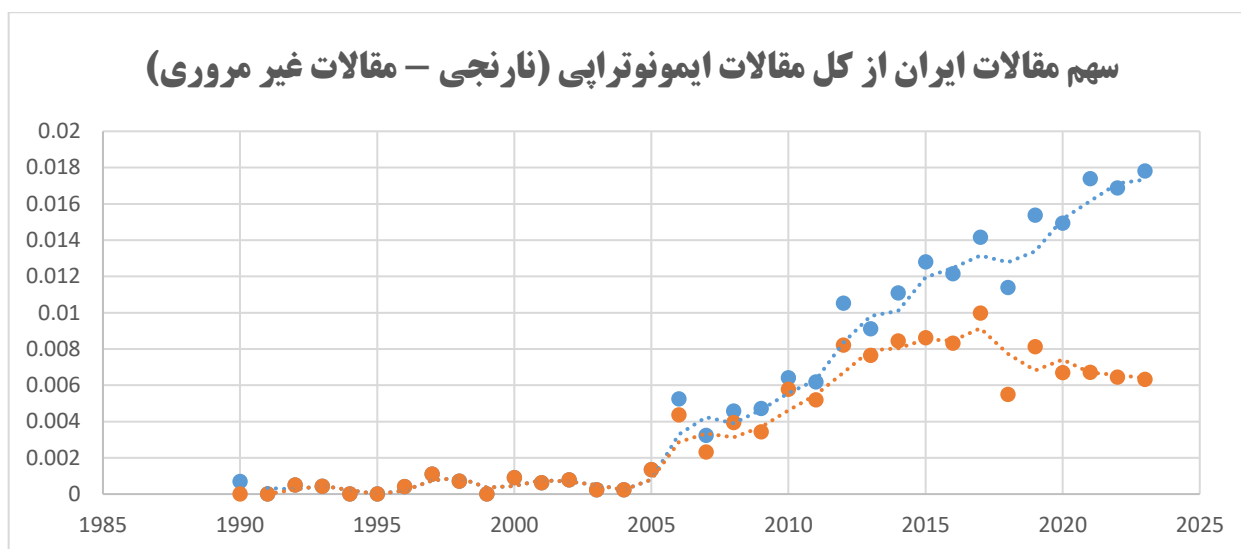


شکل ۱۲ بالا: تعداد مقالات ایمونوترابی ایران. رنگ نارنجی نشان دهنده مقالات غیر مروری است. پایین: نسبت کل مقالات به مقالات غیر مروری در سال‌های مختلف





شکل ۱۳: تعداد مقالات ایمونوترابی غیرمروری به تفکیک دانشگاه با استناد به اطلاعات موجود در پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۱۴: سهم مقالات ایران از کل مقالات ایمونوترابی بر اساس اطلاعات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

جدول ۲: لیستی از نهادهای تامین کننده مالی پژوهش های ایمونوترابی در ایران بر اساس تعداد مقالات حمایت شده در جدول زیر آمده است.

نهاد حمایت کننده	تعداد پژوهش های حمایت شده
دانشگاه علوم پزشکی تهران	83
دانشگاه علوم پزشکی مشهد	64
دانشگاه علوم پزشکی شیراز	51
دانشگاه علوم پزشکی تبریز	36
نیماد	35
صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران	29
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	27
دانشگاه تربیت مدرس	27
انستیتو پاستور ایران	25

دانشگاه علوم پزشکی ایران	19
موسسه ابن سینا	17
موسسه تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شیراز	14
دانشگاه علوم پزشکی مازندران	12
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	11

### بررسی روندهای پژوهشی جهان و وضعیت ایران به تفکیک حوزه

تمام مقالات حوزه ایمونوتراپی (رشته 1) به 4 دسته تقریباً مساوی، مطابق با جدول زیر تقسیم شده و 160 کلمه کلیدی با بیشترین فراوانی مقایسه شدند. فراوانی هر کلمه کلیدی (درصد) در نسبت به کل مقالات حوزه در جدولی خلاصه شده است. خانه‌های خالی حاکی از عدم وجود کلمه کلیدی در 160 کلمه کلیدی اول است.

جدول ۳ تعداد مقالات بر اساس کلید واژه در بازه‌های زمانی مشخص

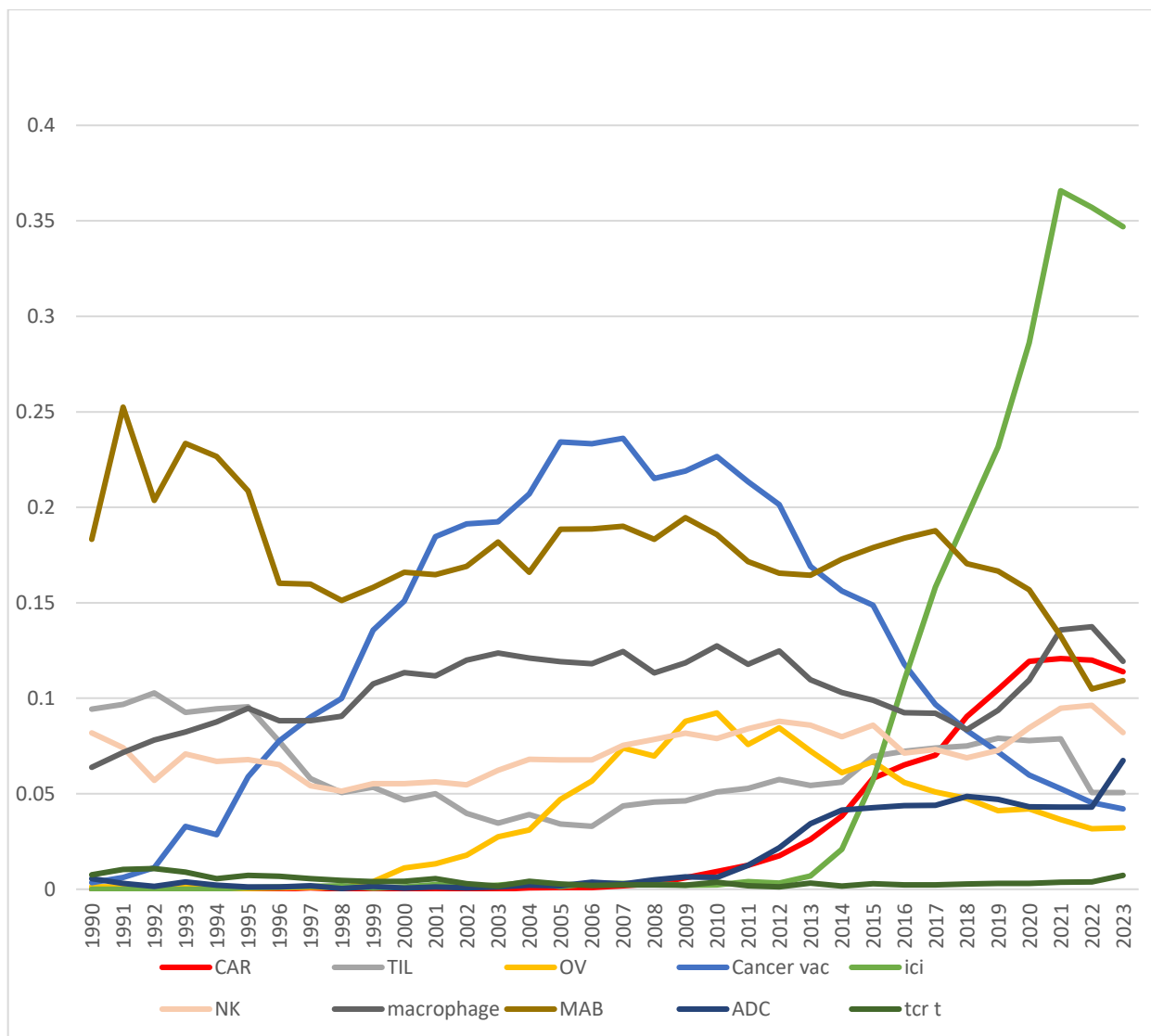
تعداد مقالات	بازه زمانی
70567	بازه اول 1940 تا 2006
58984	بازه دوم 2007 تا 2016 (10 سال)
58195	بازه سوم 2017 تا 2020 (4 سال)
58652	بازه چهارم 2021 تا 2023 (2 سال و 3 ماه)

جدول ۴ تحلیل روند پیشرفت فناوری‌های ایمونوتراپی بر اساس حوزه‌ها و کلید واژه‌ها

توضیحات	چهارم	سوم	دوم	اول	کلمه کلیدی
ثبات جایگاه رتبی	53	53	56	58	Immunotherapy
ثبات جایگاه رتبی	39	42	31	29	Cancer Immunotherapy
افول رتبی در کل بازه	15	19	19	17	T Lymphocyte(s)
افول رتبی در کل بازه	9	16	19	17	Monoclonal Antibody
افول رتبی در 3 بازه آخر	7.9	8.4	10.5	7	Gamma Interferon
افول رتبی در کل بازه	3.6	4.8	6	6.4	Tumor Antigen
رتبه بالاتر در بازه دوم	5.7	5.9	7.2	5.6	Dendritic Cell
رتبه بالاتر در بازه دوم و چهارم	7	5.6	5.7	3.7	Natural Killer Cell

Cancer vaccine	4.4	8.3	4.9		رتبه بالا در بازه دوم
GMCSF	3.2	3.7			افول سریع
Tumor Microenvironment		5.2	15.1	22.8	صعود رتبی در کل بازه
Innate Immunity		4.4	4	3.8	رتبه بالا در بازه دوم
Molecularly Targeted Therapy		4.2	7.8	5.8	رتبه بالا در بازه سوم
CAR T-cell Immunotherapy			3.9	5.7	صعود در سال‌های اخیر
Immunocompetent Cell			4.7	8.3	صعود در سال‌های اخیر
Macrophage			4.3	5.2	صعود در سال‌های اخیر
Immune Checkpoint Inhibitor				14.7	صعود شدید در سال‌های اخیر

سهم زیرحوزه‌های مختلف ایمونوتراپی در طول سال‌های مختلف در شکل (۱۵) قابل مشاهده است. رشته جست و جوی مرتبط با هر حوزه در جدول (۴) آمده است.

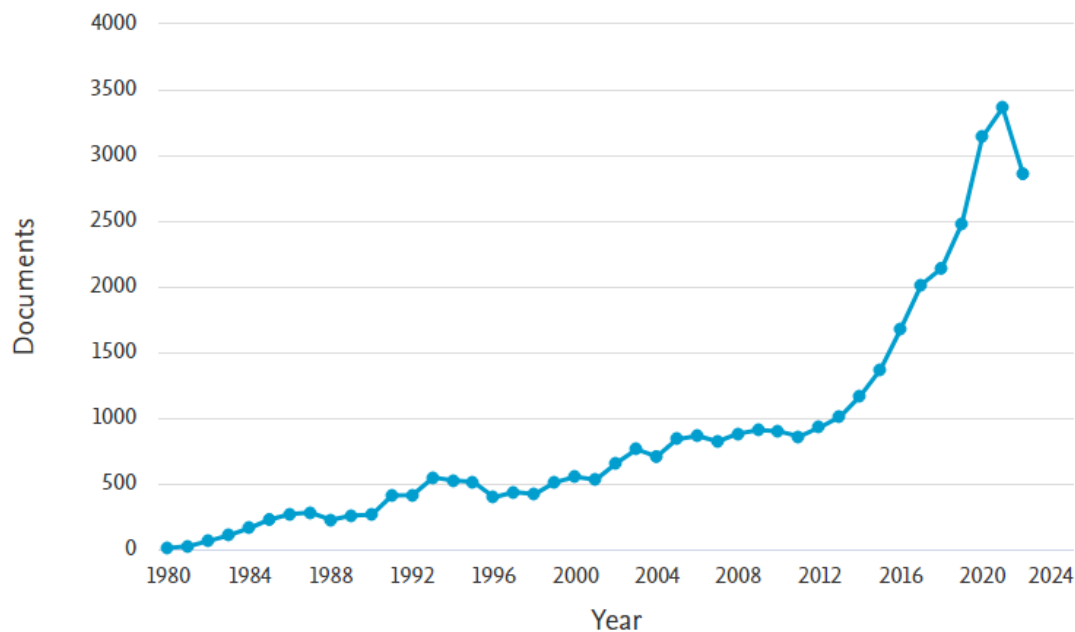


شکل ۱۵ سهم زیرحوزه‌های مختلف ایمونوتراپی در طول سال‌های مختلف

افول نسبی حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی در شکل (۱۵) نباید اولویت پایین این حوزه‌ها را تصویر کند. در عمده موارد تعداد مقالات منتشره تا سال‌های اخیر صعودی هستند. همچنین اثر پاندمی کرونا در بررسی‌ها باید مورد توجه باشد. با توجه به تاخیر 6 الی 12 ماهه در انتشار و فرض تولید داده‌های پژوهشی در طول یک سال، سال 2022 بیشترین اثرپذیری را از پاندمی کرونا داشته است. در ادامه با الگویی یکسان حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی بررسی می‌شوند. ابتدا تعداد مقالات در دنیا (اعم از مروری و غیرمروری) در بازه 1990 تا 2022 معرفی می‌شود. در ادامه روندهای ثبت پتنت در هر حوزه ارائه شده و نهایتاً مهم‌ترین نهادها و افراد فعال در ایران در آن حوزه معرفی می‌شوند.

## آنتی بادی مونوکلونال:

### Documents by year

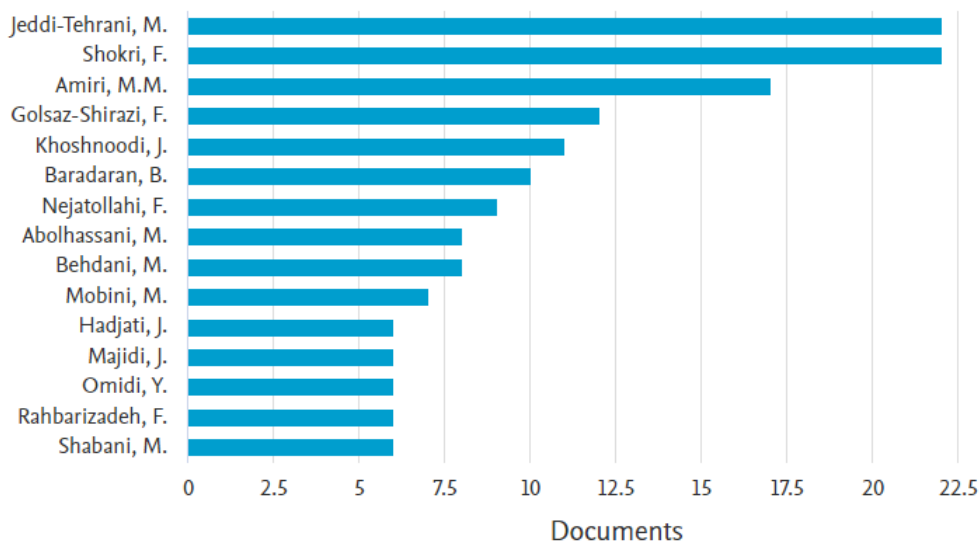


شکل ۱۶ روند رشد مقالات ایمونوتراپی در ۴۰ سال اخیر در پایگاه داده اسکوپوس

در این رشته جست و جو ایران دارای 411 مقاله است که 174 عدد از آنها مقالات پژوهشی (article) هستند.

### Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.

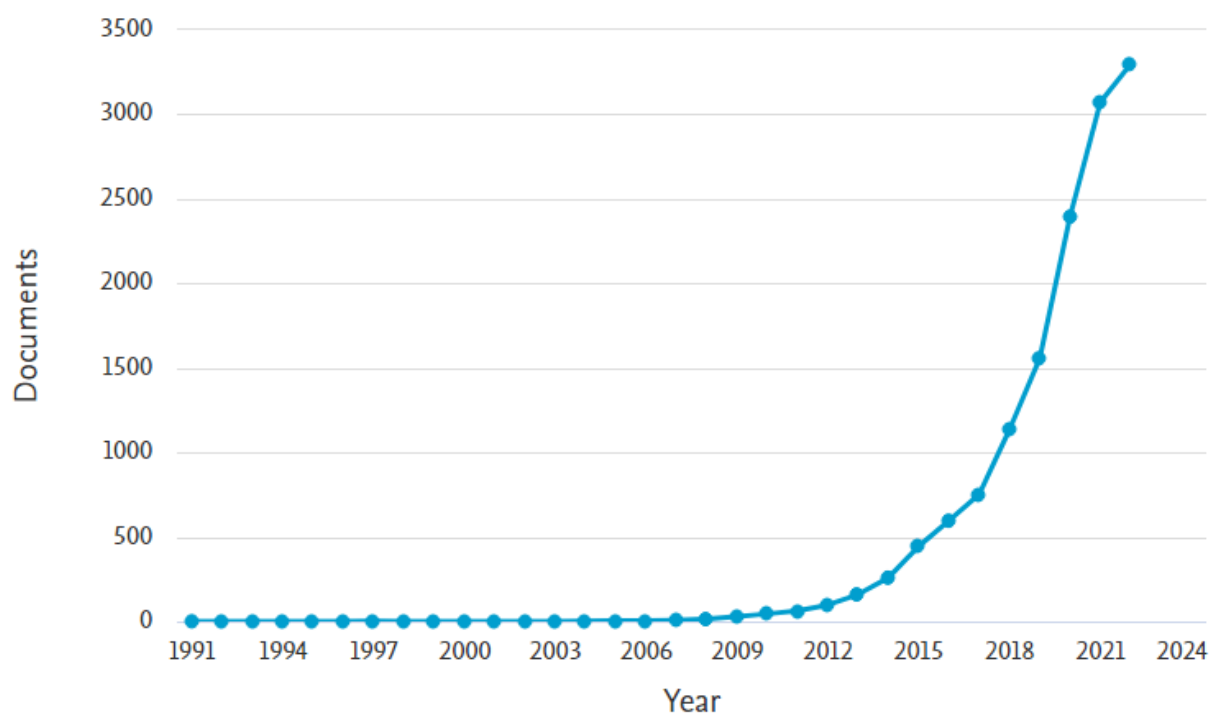


شکل ۱۷ اساتید فعال ایمونوتراپی ایران بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

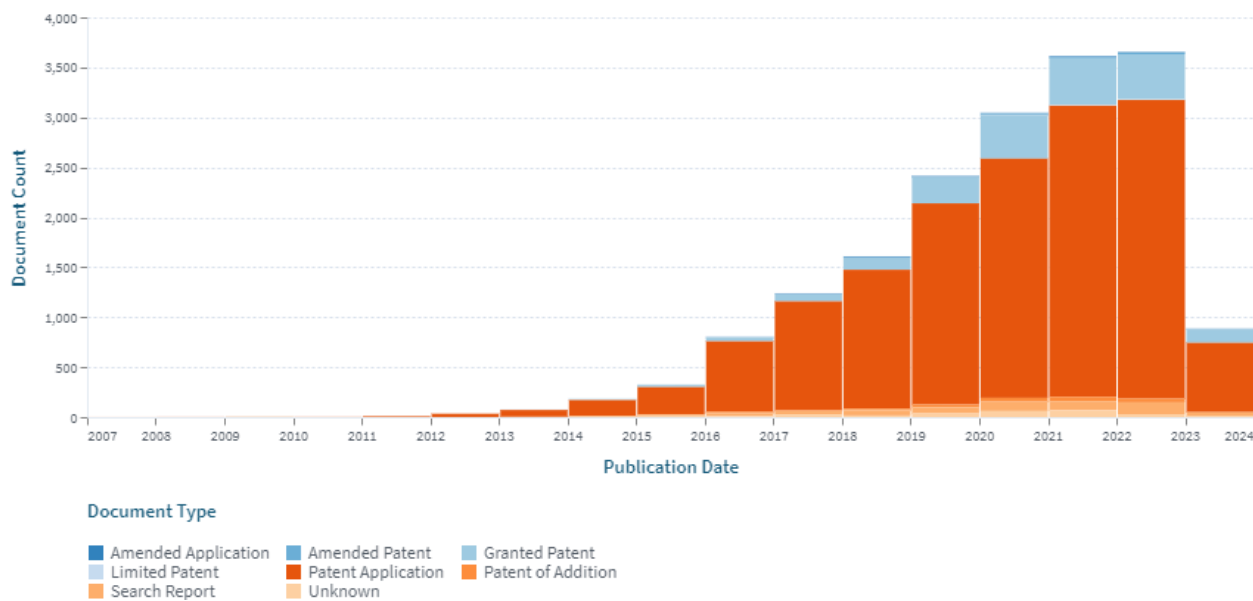
دکتر جدی تهرانی و دکتر شکری بیشترین انتشار مقالات پژوهشی را داشته‌اند. دانشگاه علوم پزشکی تهران و انیستیتو پاستور از فعال ترین مراکز پژوهشی بوده‌اند.

## CAR-T Cell





## Documents by year








شکل ۱۸ روند رشد مقالات CAR-T Cell بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۱۹ روند رشد پتنت‌های CAR-T Cell در پایگاه داده لنز

Top Applicants				
 Univ Pennsylvania 1,081	 Novartis Ag 703	 Juno Therapeutics Inc 507	 Us Health 474	 Memorial Sloan Kettering Cancer Center... Memorial Sloan Kettering Ca... 464
 Cellectis 436	 Univ California 406	 Univ Texas 336	 Hope City 322	 Autolus Ltd 312

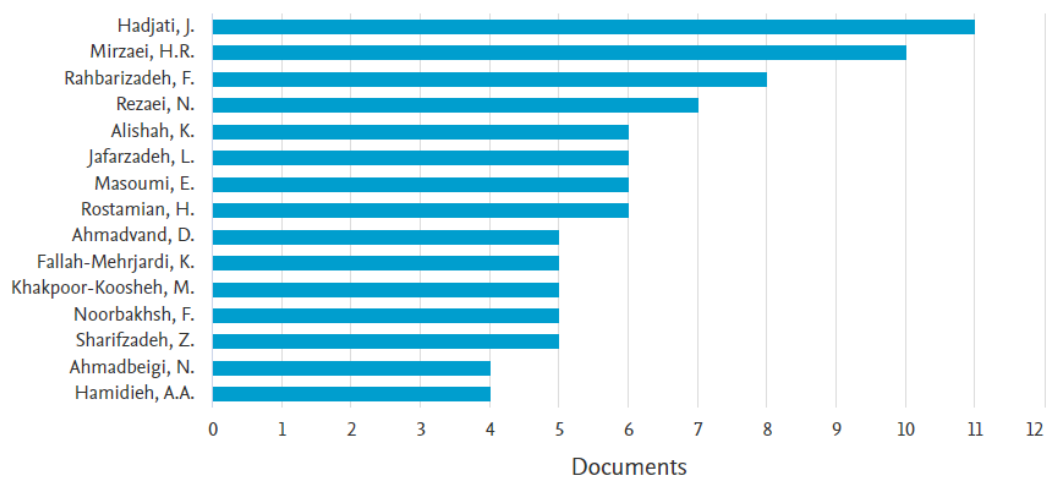
Top Owners				
 The Trustees of the Universit... 279	 Autolus Limited 209	 Novartis Ag 182	 Ucl Business Ltd 148	 Cellectis 129
 The United States of America ... 123	 The Regents of the University... 114	 Juno Therapeutics Inc 109	 Novartis Institutes for Biome... 92	 2seventy Bio Inc 89

شکل ۲۰ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه CAR-T Cell ثبت کرده اند. در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

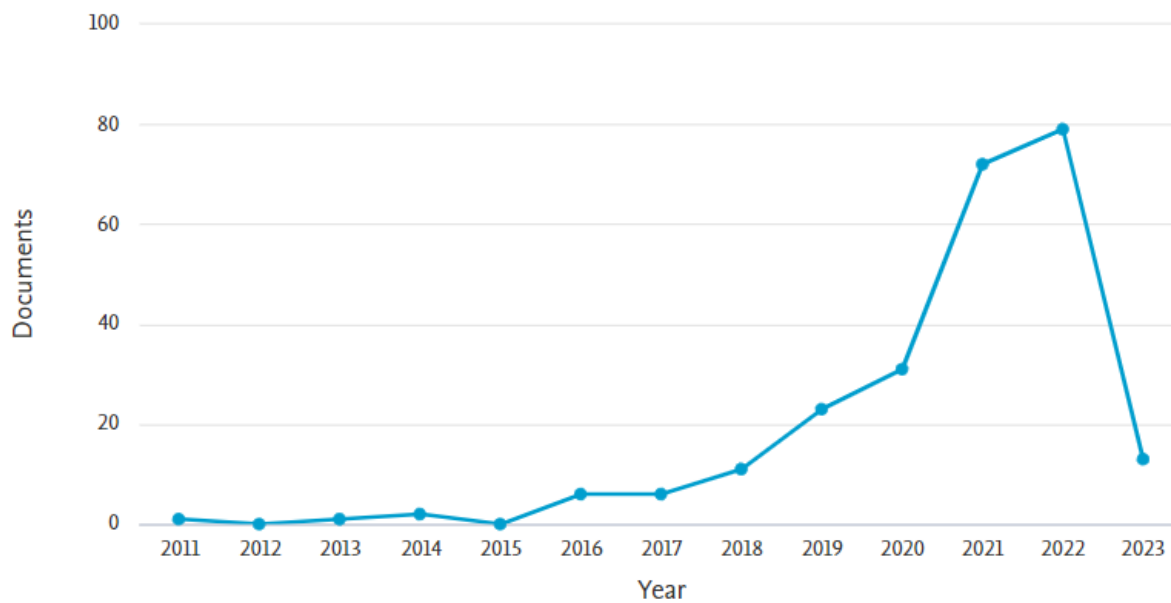
در حوزه کارتی سل ایران 245 مقاله ثبت کرده است (1.7 درصد مقالات این حوزه در دنیا) که تنها 53 مورد از آنها (21.6 درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. نسبت بالای مقاله‌ی مروری به غیر مروری در این حوزه چشمگیر است. دانشگاه‌های تهران، تربیت مدرس و ایران بیشترین مقالات غیر مروری این حوزه را ثبت کرده‌اند. دکتر حاجتی و دکتر میرزایی از دانشگاه تهران و دکتر رهبری زاده از تربیت مدرس از بیشترین انتشار مقالات غیر مروری این حوزه را داشته‌اند. شکل (21)

## Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.



شکل ۲۱ افراد فعال ایرانی حوزه CAR-T Cell بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

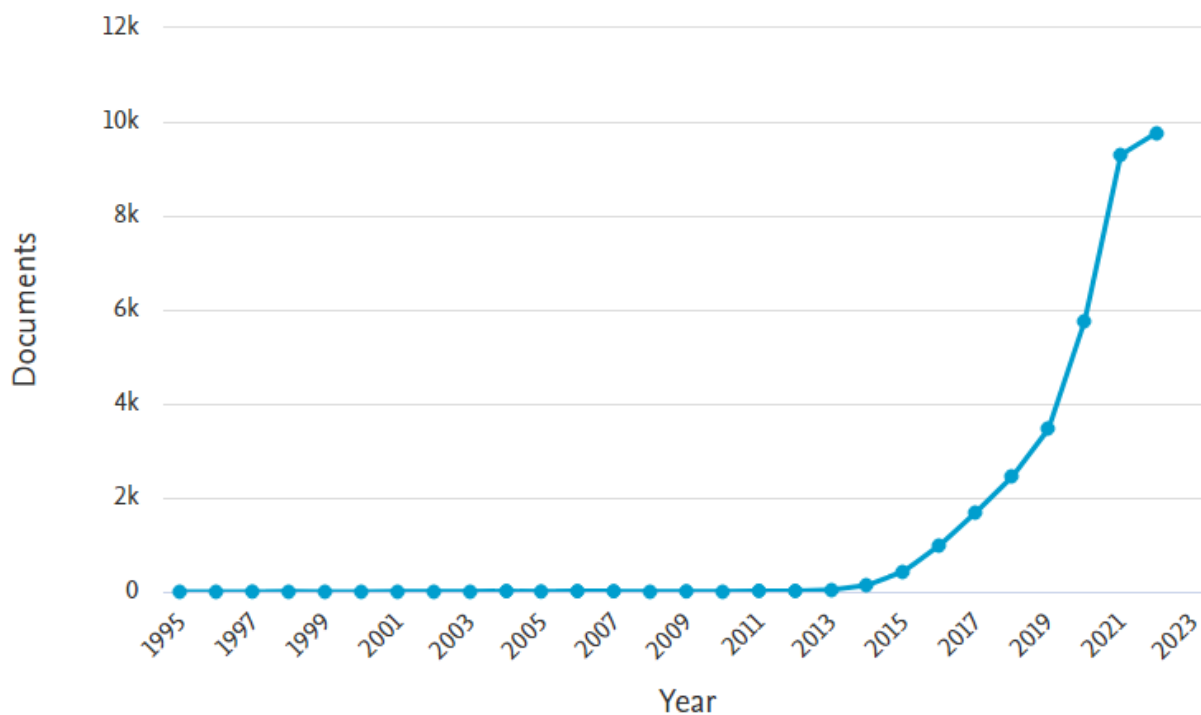


شکل ۲۲ تعداد مقالات مروری و غیر مروری منتشر شده در ایران در حوزه کار تی سل در سالهای مختلف

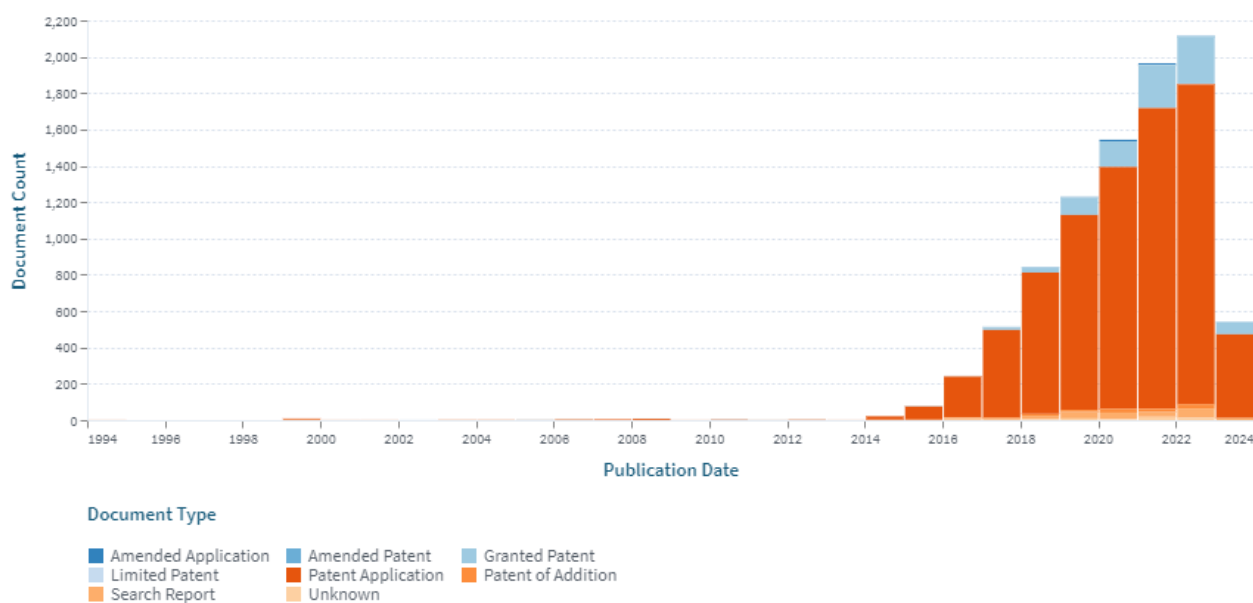


## مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی:











### Documents by year













شکل ۲۳ روند رشد مقالات مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۲۴ روند رشد پتنت مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی در پایگاه داده لنز

Top Applicants				
 Univ Texas 219	 Dana Farber Cancer Inst Inc 152	 Inst Nat Sante Rech Med 127	 H Lee Moffitt Cancer Ct & Res 121	 Univ California 117
 Univ Johns Hopkins 98	 Bristol Myers Squibb Co 88	 Novartis Ag 82	 Memorial Sloan Kettering Ca... 79	 Univ Duke 78

Top Owners				
 Board of Regents the Univers... 57	 Dana-Farber Cancer Institute ... 56	 H Lee Moffitt Cancer Center a... 51	 The Johns Hopkins University 38	 The Regents of the University... 37
 Immunomedics Inc 35	 Io Therapeutics Inc 29	 Duke University 27	 Massachusetts Institute of Te... 26	 Novartis Ag 25

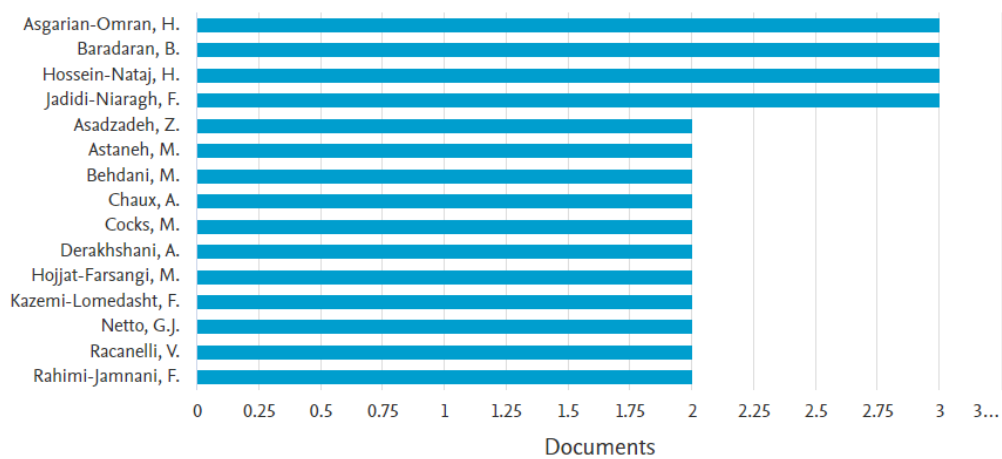
شکل ۲۵ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی ثبت کرده اند. در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

در حوزه مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی<sup>۱</sup> ایران 284 مقاله ثبت کرده است (0.78 درصد مقالات این حوزه در دنیا) که تنها 44 مورد از آنها (15.5 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 (26) قابل مشاهده هستند. دانشگاه علوم پزشکی تهران و تبریز فعال‌ترین مراکز در انتشار مقالات غیر مروری این حوزه هستند.

<sup>1</sup> Immune checkpoint inhibitors (ici)

## Documents by author

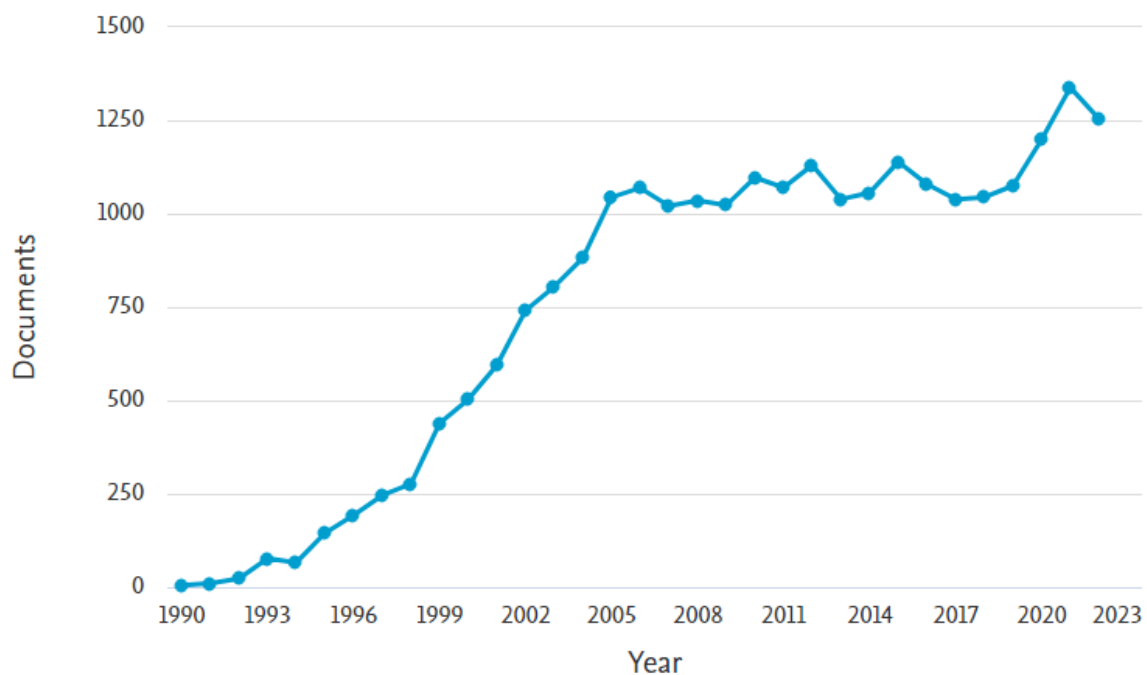
Compare the document counts for up to 15 authors.



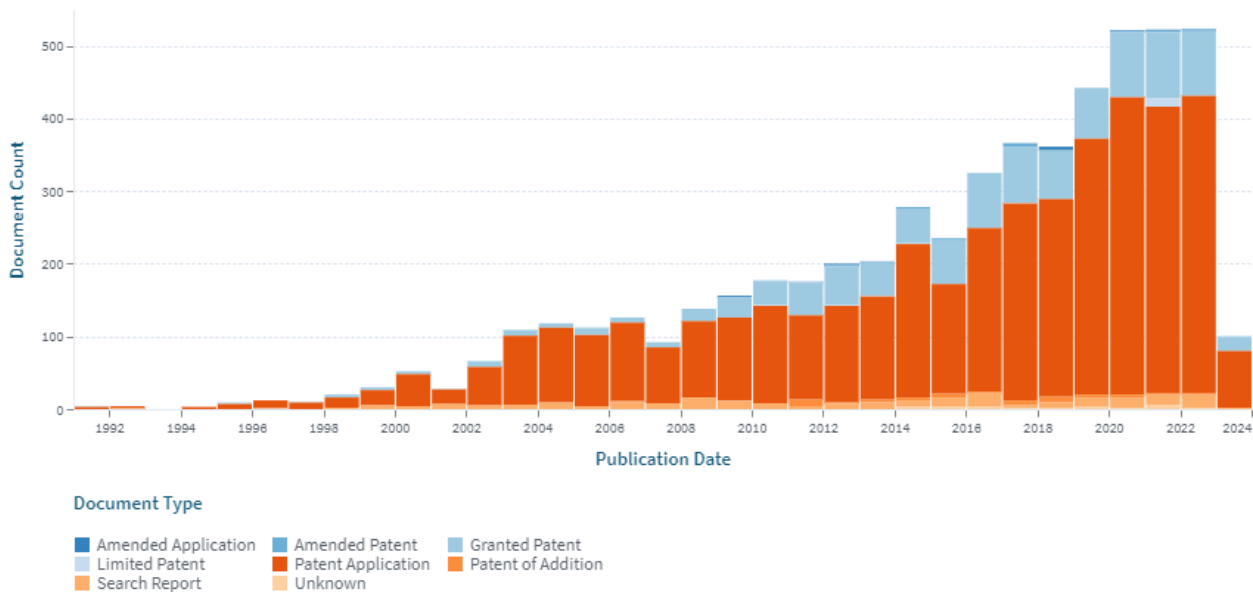
شکل ۲۶ افراد فعال ایرانی حوزه مهارکننده‌های بازدارنده ایمنی بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

## واکسن سرطان:

## Documents by year



شکل ۲۷ روند رشد مقالات واکسن سرطان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۲۸ روند رشد پتنت واکسن سرطان در پایگاه داده لنز

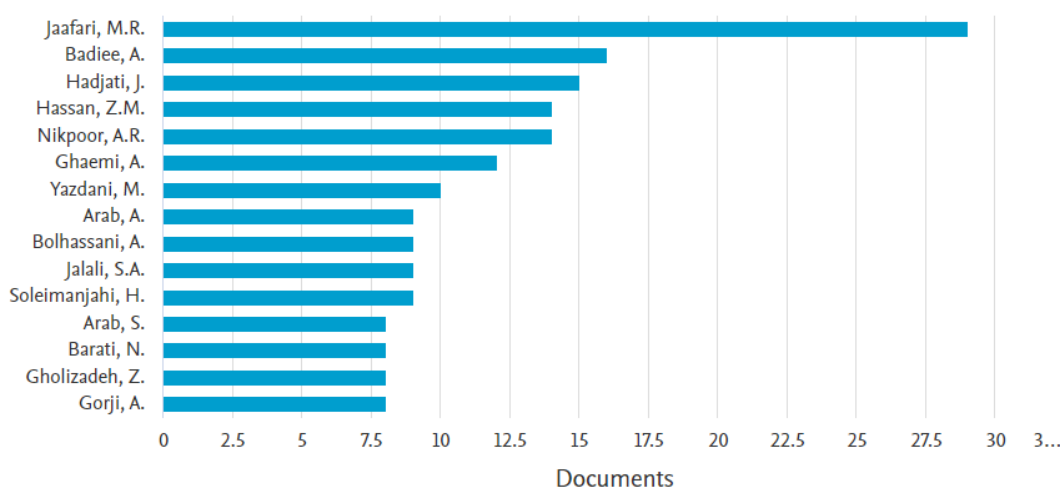


شکل ۲۹ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه واکسن سرطان ثبت کرده اند. در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

در حوزه واکسن سرطان ایران 245 مقاله ثبت کرده است (1.6 درصد مقالات این حوزه در دنیا) که 205 مورد از آنها (84 درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. دانشگاه علوم پزشکی مشهد با محوریت دکتر جعفری و بدیعی از پیشتازان این حوزه در کشور هستند. شکل(30)

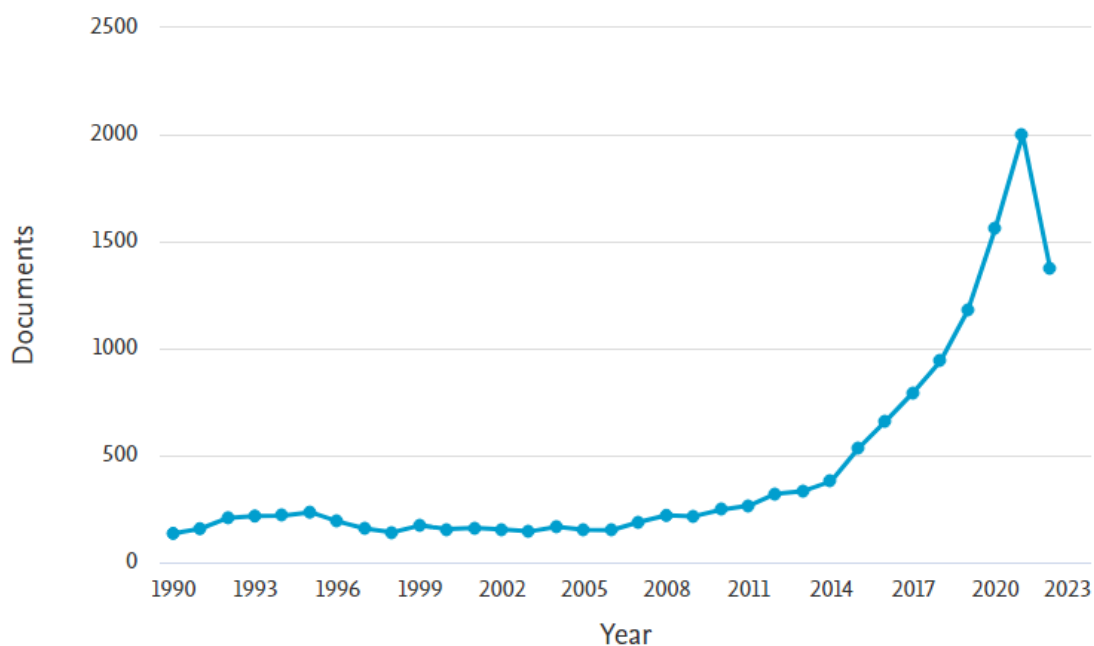
## Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.

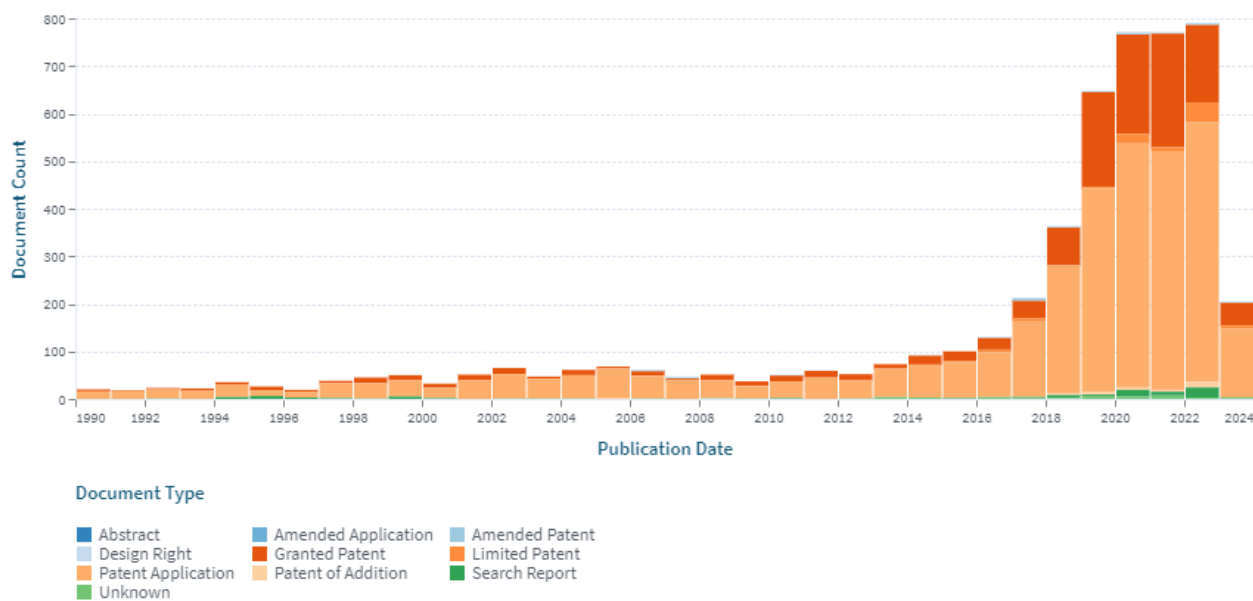


شکل ۳۰ افراد فعال ایرانی حوزه واکسن سرطان بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

## Documents by year



شکل ۳۱ روند رشد مقالات TILs بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



شکل ۳۲ روند رشد پتنت TILs در پایگاه داده لنز

Top Owners				
 Immatics Biotechnologies G... 665	 Iovance Biotherapeutics Inc 203	 The United States of America ... 27	 Intima Bioscience Inc 24	 H Lee Moffitt Cancer Center a... 24
 Dana-Farber Cancer Institute ... 24	 The Broad Institute Inc 23	 Massachusetts Institute of Te... 23	 2seventy Bio Inc 21	 The Regents of the University... 19

Top Applicants				
 Immatics Biotechnologies G... 681	 Iovance Biotherapeutics Inc 424	 H Lee Moffitt Cancer Ct & Res 89	 Us Health 67	 Dana Farber Cancer Inst Inc 55
 Univ California 54	 Univ Texas 47	 Intima Bioscience Inc 47	 Broad Inst Inc 45	 Bluebird Bio Inc 44

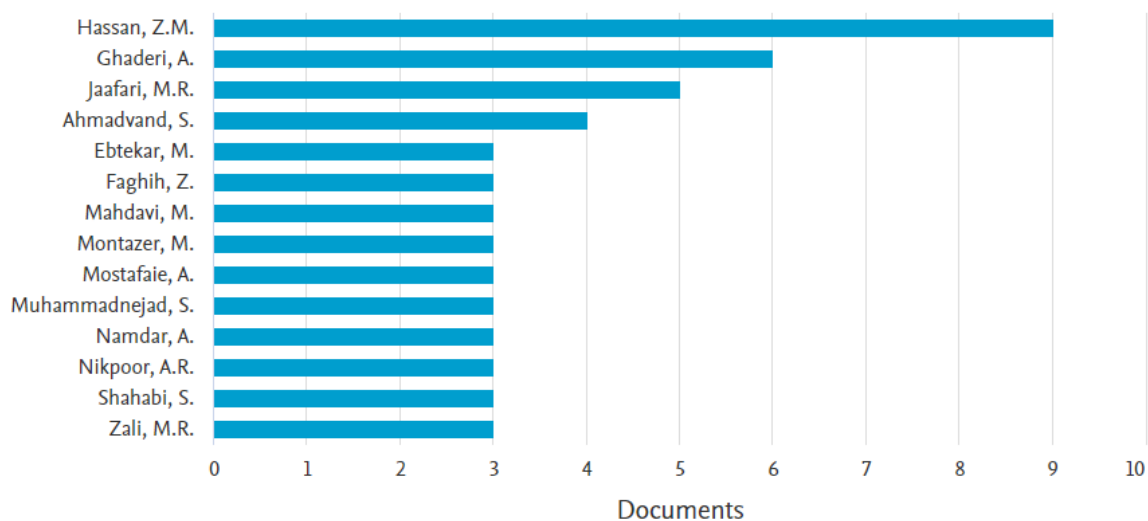
شکل ۳۳ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه TILs ثبت کرده اند. در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

ایران در حوزه TIL 98 مقاله ثبت کرده است (0.67 درصد مقالات این حوزه در دنیا) که 60 مورد از آنها (61 درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. دکتر محمد حسن ظهیر صراف از دانشگاه تربیت مدرس بیشترین انتشار غیر مروری این حوزه را داشته‌اند. دانشگاه‌های علوم پزشکی تهران، شیراز و تربیت مدرس به ترتیب رتبه‌های اول تا سوم در انتشار مقالات غیر مروری در این حوزه هستند. شکل (34)



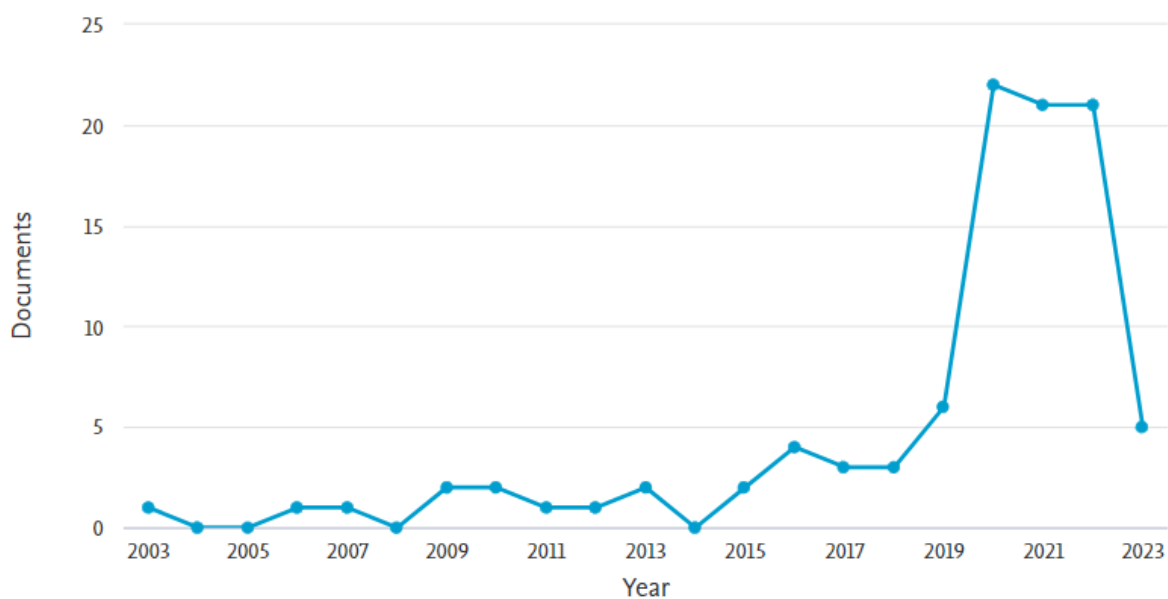
## Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.



شکل ۳۴ افراد فعال ایرانی حوزه TILS بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

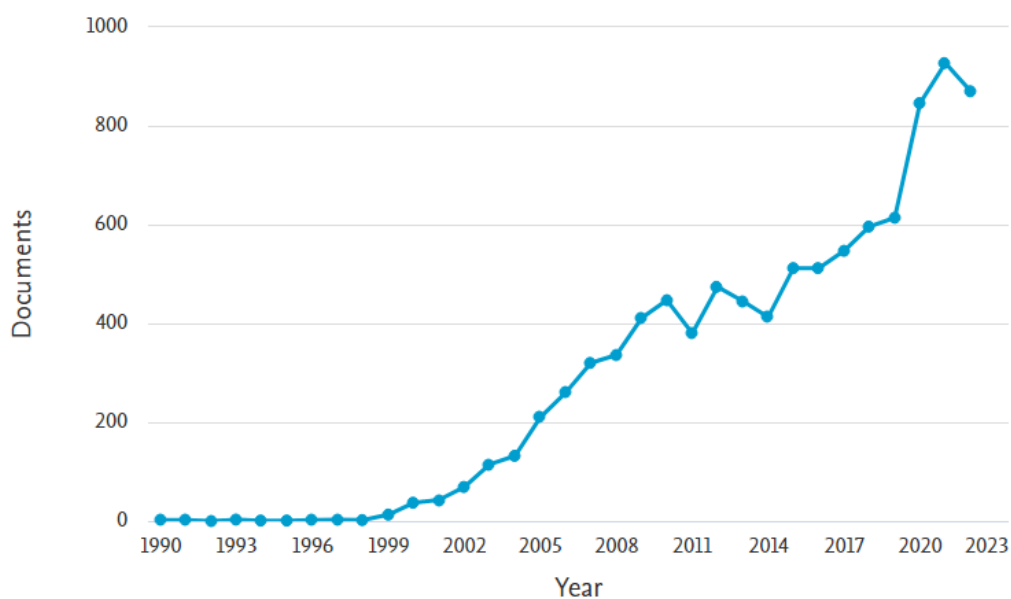
## Documents by year



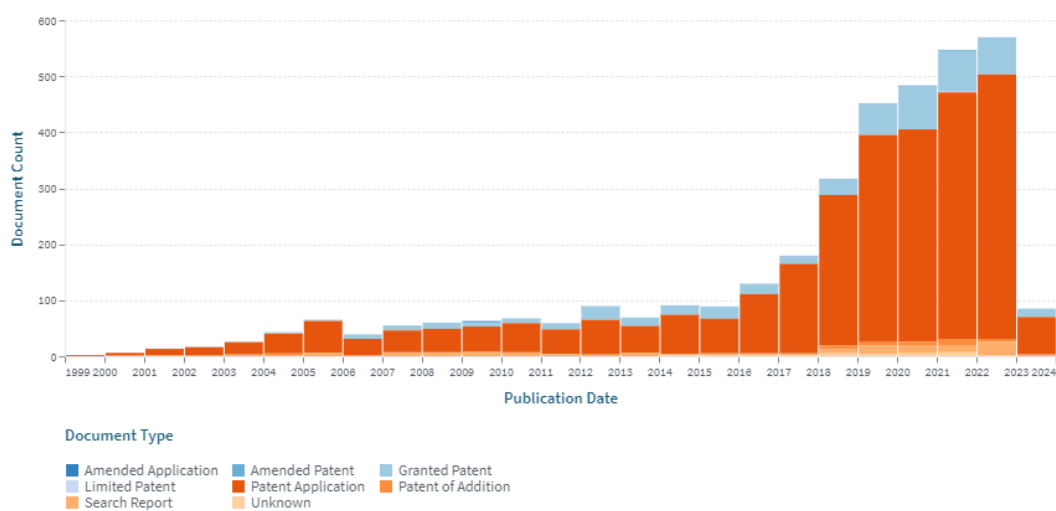
شکل ۳۵ مقالات مروری و غیر مروری ایران در حوزه TILS

## ویروس درمانی سرطان:

### Documents by year

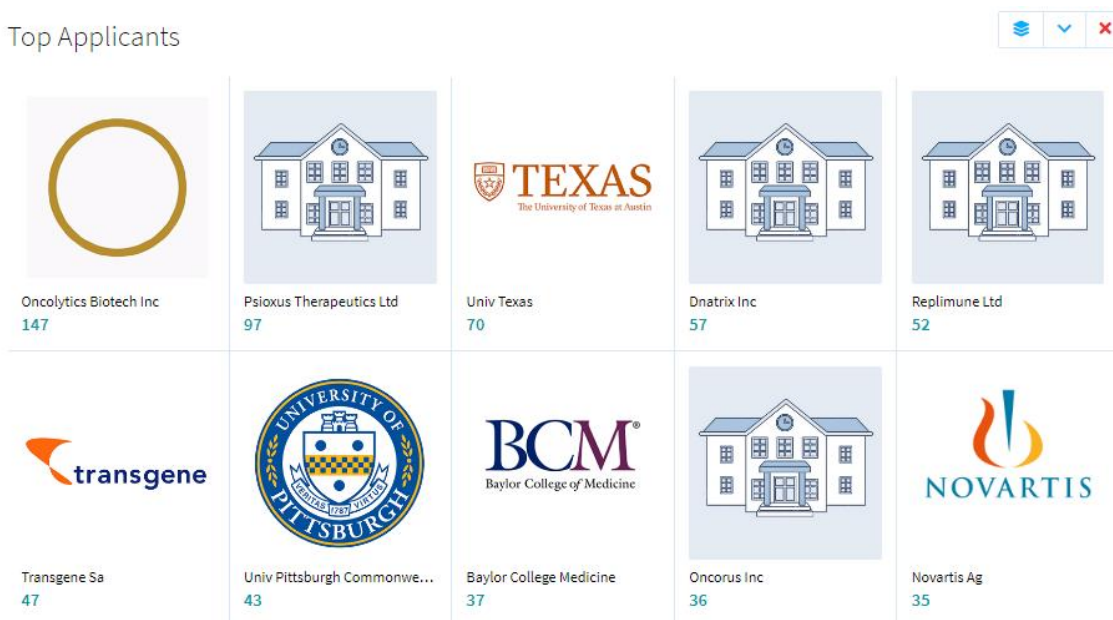


شکل ۳۶ روند رشد مقالات ویروس درمانی سرطان بر اساس پایگاه داده اسکوپوس

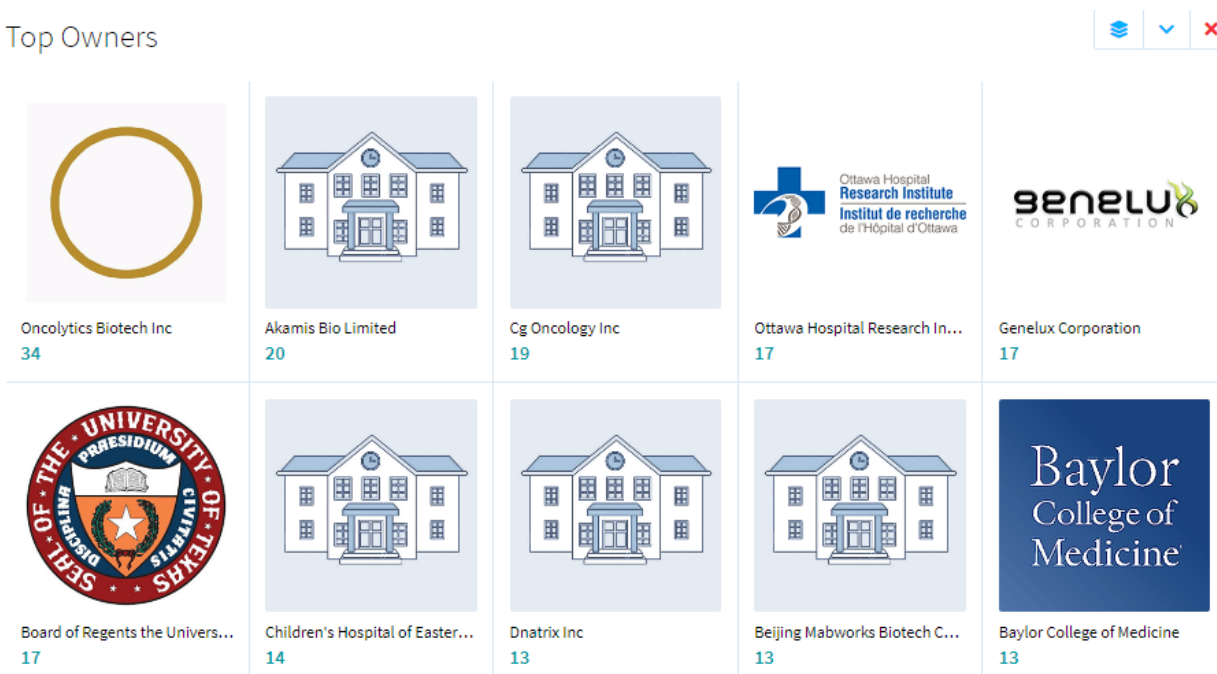


شکل ۳۷ روند رشد پتنت ویروس درمانی سرطان در پایگاه داده لنز

## Top Applicants



## Top Owners

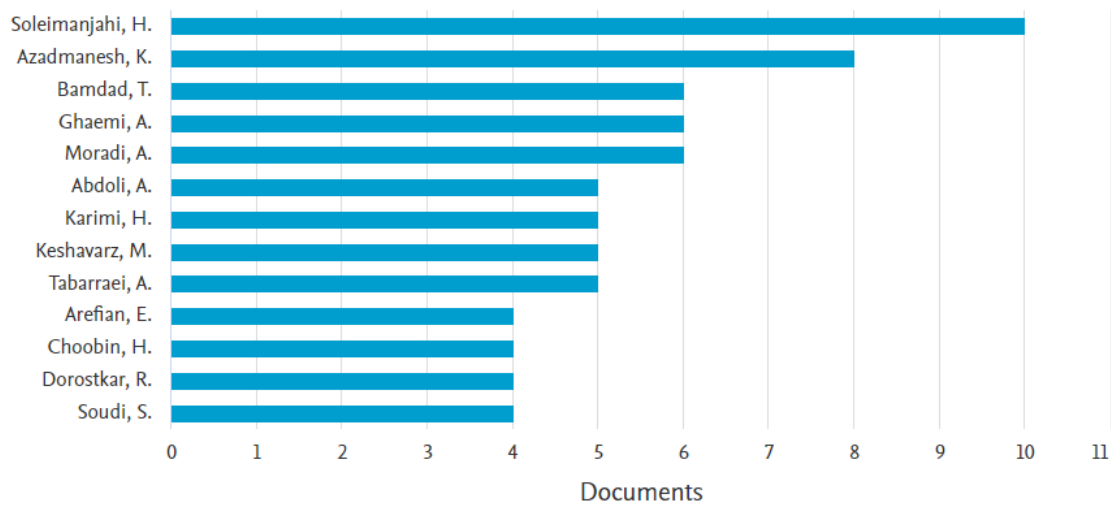


شکل ۳۸ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه ویروس درمانی سرطان ثبت کرده اند، در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

ایران در حوزه ویروس درمانی سرطان 152 مقاله ثبت کرده است (1.56 درصد مقالات این حوزه در دنیا) که 65 مورد از آنها (43 درصد) مقالات پژوهشی (Article) هستند. دکتر سلیمانجاهی از تربیت مدرس و دکتر آزادمنش از انیستیتو پاستور بیشترین انتشارات غیر مروری را داشته‌اند. انیستیتو پاستور از مراکز فعال این حوزه است. شکل (39)

## Documents by author

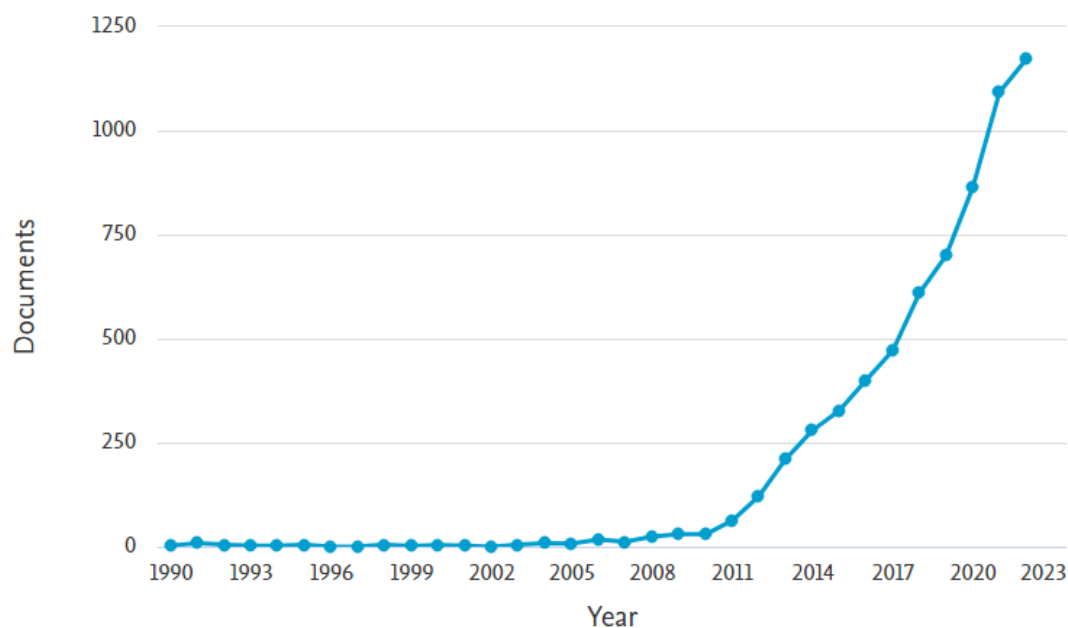
Compare the document counts for up to 15 authors.



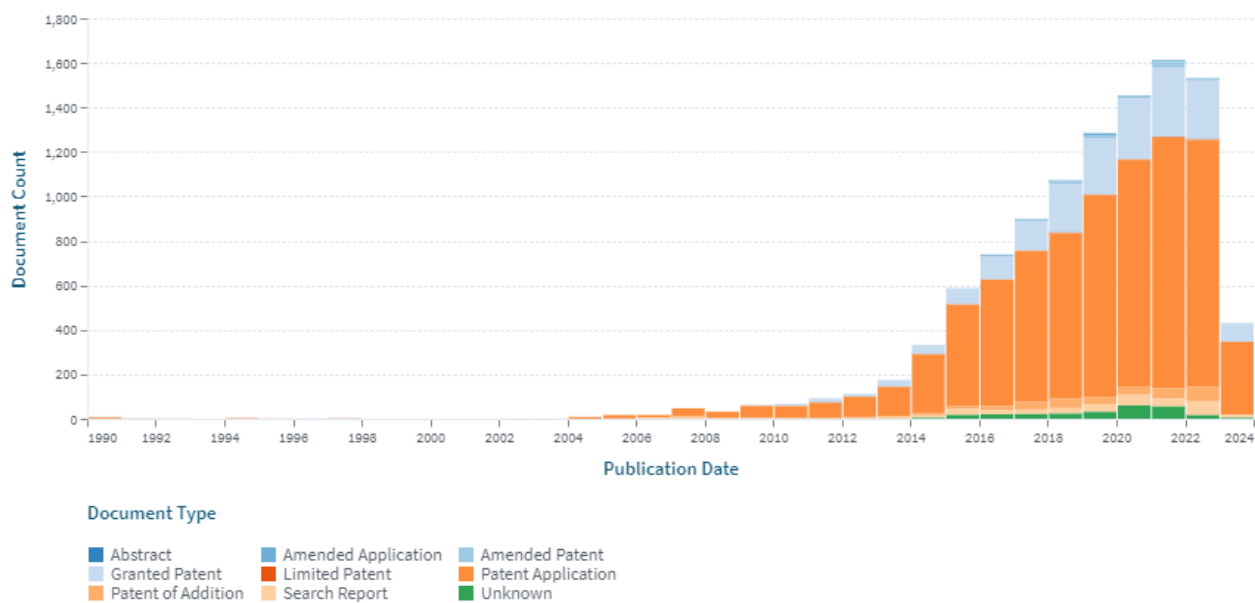
شکل ۳۹ افراد فعال ایرانی حوزه ویروس درمانی سرطان بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

## آنتی‌بادی متصل به دارو (ADCs):





















### Documents by year



شکل ۴۰ روند رشد مقالات آنتی‌بادی متصل به دارو بر اساس پایگاه داده اسکوپوس



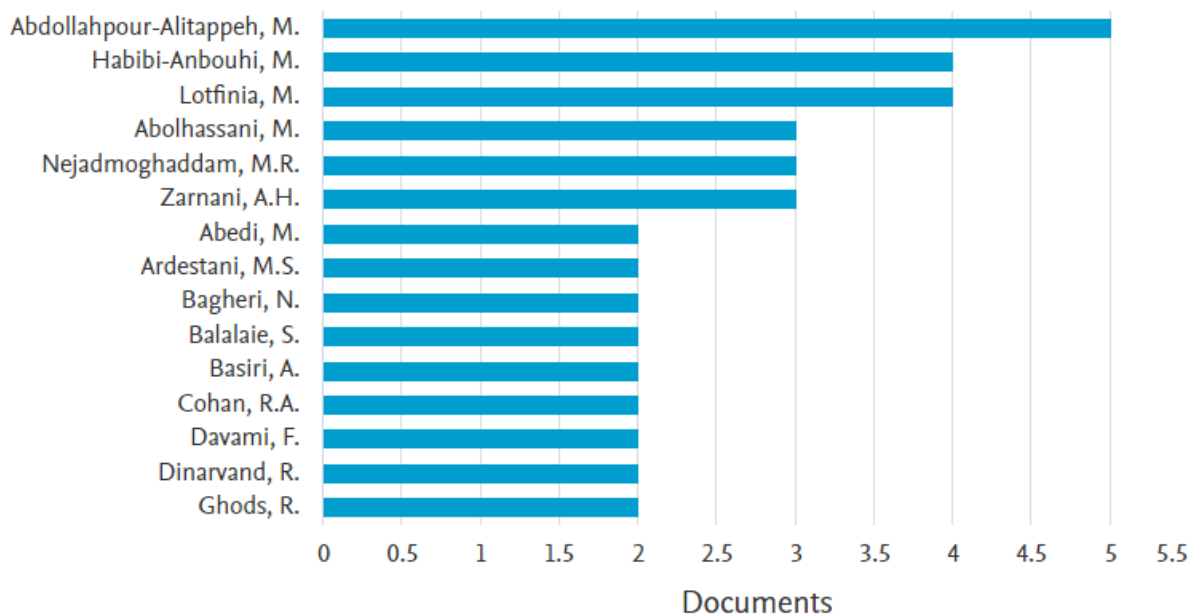
شکل ۴۱ روند رشد پتنت آنتی‌بادی متصل به دارو در پایگاه داده لنز

Top Applicants				
 <b>Daiichi-Sankyo</b> Daiichi Sankyo Co Ltd 579	 <b>SeattleGenetics</b> Seattle Genetics Inc 566	 <b>Genentech</b> Genentech Inc 560	 <b>Pfizer</b> Pfizer 455	 <b>abbvie</b> Abbvie Inc 401
 <b>REGENERON</b> SCIENCE TO MEDICINE® Regeneron Pharma 323	 <b>Agensys</b> Agensys Inc 258	 <b>NOVARTIS</b> Novartis Ag 247	 <b>Seagen</b> Seagen Inc 231	 <b>MedImmune</b> Medimmune Ltd 225
Top Owners				
 <b>Seagen</b> Seagen Inc 287	 <b>IMMUNOMEDICS INC</b> Immunomedics Inc 126	 <b>abbvie</b> Abbvie Stemcentrx LLC 117	 <b>MedImmune</b> Medimmune Limited 112	 <b>REGENERON</b> science to medicine® Regeneron Pharmaceuticals Inc 91
 <b>Stemcentrx</b> Stemcentrx Inc 89	 <b>Genentech</b> Genentech Inc 73	 <b>Agensys</b> Agensys Inc 70	 <b>Byondis Bv</b> Byondis Bv 69	 <b>ADC THERAPEUTICS</b> Adc Therapeutics Sa 57

شکل ۴۲ نهادهایی که بیشترین پتنت در حوزه آنتی بادی متصل به دارو ثبت کرده اند. در زیر هر نماد، تعداد پتنت ثبتی آن نهاد آورده شده است.

## Documents by author

Compare the document counts for up to 15 authors.



شکل ۴۳ افراد فعال ایرانی حوزه آنتی بادی متصل به دارو بر اساس تعداد مقالات موجود در پایگاه داده اسکوپوس

ایران با 69 مقاله یک درصد از مقالات این حوزه در دنیا را به خود اختصاص داده است. 29 مقاله از این 60 مقاله، Article هستند. دانشگاه علوم پزشکی تهران، انیستیتو پاستور و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از مراکز فعال پژوهشی این حوزه هستند.

## فصل سوم: معرفی محصولات و بازار ایمونوتراپی

### بازار ایمونوتراپی

#### بازار ایمونوتراپی در جهان

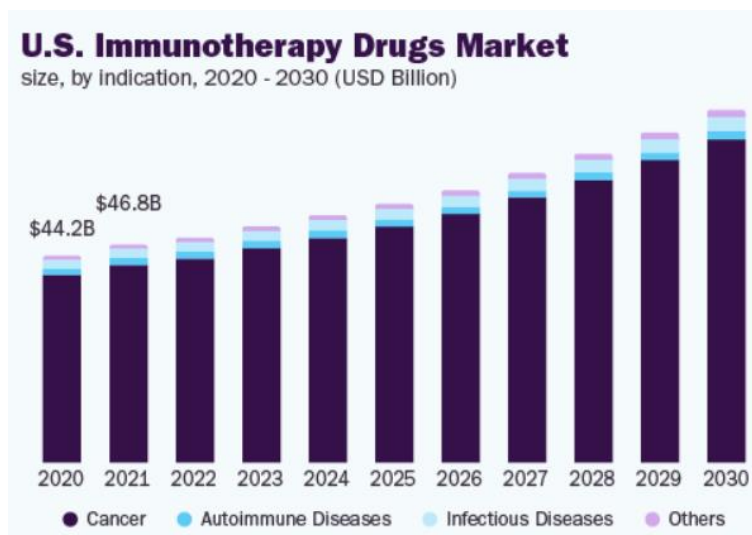
اندازه بازار جهانی داروهای ایمونوتراپی در سال 2021، 110.55 میلیارد دلار ارزش گذاری شده است و انتظار می رود با نرخ رشد ترکیبی سالانه<sup>1</sup> 6.92 درصد از سال 2022 تا 2030 افزایش یابد. روند افزایشی بازار عمدتاً ناشی از افزایش شیوع بیماری‌های مزمن در سطح جهانی است. برای مثال نرخ فزاینده‌ی مبتلایان به دیابت در جهان یکی از عوامل رشد این بازار است. فدراسیون بین المللی دیابت در سال 2021 اعلام کرد حدود 537 میلیون نفر انسان 20 تا 79 ساله در جهان به دیابت مبتلا هستند. علاوه بر این انتظار می‌رود تا سال 2045 این تعداد به 783 میلیون نفر افزایش یابد. همچنین بازیگران کلیدی این حوزه در حال توسعه‌ی محصولات جدید و همکاری‌های استراتژیک با یکدیگر و شرکت‌های کوچک‌تر جهت پیشرفت محصولات پایپ‌لاین خود هستند. چندی از توافقات مهم مالی شرکت‌ها در بخش بررسی شرکت‌ها بررسی خواهد شد. علاوه بر این، پیش‌بینی می‌شود که استفاده زیاد از داروهای بیوسیمیلار در ایمونوتراپی شتاب رشد بازار را افزایش دهد.

با این حال، نرخ استهلاک تجهیزات و نیز هزینه‌های بالای درمان‌های مبتنی بر روش‌های ایمونوتراپی می‌تواند مانعی برای رشد این صنعت باشد. بر اساس گزارش انجمن انکولوژی بالینی آمریکا، ایمونوتراپی‌هایی که بین سال‌های 2009 تا 2014 راه‌اندازی شدند، سالانه بیش از 100000 دلار هزینه دارند. همچنین هزینه‌ی درمان CAR T-cell تا حدود 500000 دلار در سال است.

این صنعت بر اساس انواع بیماری، به سرطان، بیماری‌های خودایمنی، بیماری‌های عفونی و غیره تقسیم‌بندی شده است. بخش مربوط به سرطان در بازار ایمونوتراپی، همراه با افزایش در سال 2021، بیشترین سهم درآمد را با بیش از 91.10 درصد به خود اختصاص داده است. سهم زیاد داروهای ایمونوتراپی سرطان به علت افزایش تعداد بیماران سرطانی و نیز توسعه‌ی درمان‌های جدید ایمونوتراپی سرطان است. شکل (44)

<sup>1</sup> CAGR





شکل ۴۴ بازار داروهای ایمونوتراپی در آمریکا

طبق گزارش Globocan سال 2020، سرطان سینه و سرطان ریه دو سرطان غالب با شیوع تقریباً 11.7٪ و 11.4٪ هستند.

از سوی دیگر، پیش‌بینی می‌شود که بخش بیماری‌های خودایمنی سریع‌ترین نرخ رشد را در طول دوره‌ی پیش‌بینی ثبت کند. رشد این بخش را می‌توان به افزایش موارد بیماری‌های خودایمنی در سراسر جهان و تاییدیه‌های منطقه‌ای داروهای ایمونوتراپی نسبت داد. با توجه به تحقیقات NCBI، شیوع آرتریت روماتوئید در حدود 0.46٪ از جمعیت جهان تخمین زده شده است.

بازار ایمونوتراپی بر اساس انواع دارو، به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، تعدیل‌کننده‌های ایمنی و واکسن‌ها تقسیم شده است. بخش آنتی‌بادی‌ها بیشترین سهم را با بیش از 76.30 درصد در سال 2021 به خود اختصاص داده است. همچنین انتظار می‌رود بخش واکسن‌ها سریع‌ترین CAGR را در طول مدت مطالعه ثبت کنند. رشد این بخش به همکاری‌های استراتژیک بین بازیگران کلیدی و افزایش آزمایشات بالینی برای توسعه‌ی واکسن نسبت داده می‌شود. برای مثال، در سال 2022، Pfizer Inc و BioNTech SE وارد یک همکاری استراتژیک برای توسعه‌ی واکسن مبتنی بر mRNA برای جلوگیری از زونا شدند. ذیل این توافقنامه، فناوری پلت‌فرم mRNA بایونتک و فناوری آنتی‌ژن فایزر مورد استفاده قرار خواهد گرفت. علاوه بر این، در مارس 2022، سازمان ملی بهداشت، فاز 1 کارآزمایی سه واکسن تحقیقاتی مبتنی بر mRNA را برای HIV آغاز کرده است.

#### دسته‌بندی بازار بر اساس منطقه

آمریکای شمالی در سال 2021 بیشترین سهم را با بیش از 44.90 درصد از درآمد کلی به خود اختصاص داد. تایید داروهای جدید ایمونوتراپی بر رشد این بازار موثر بوده است. برای مثال داروی آنتی PD-1 در اکتبر 2021 توسط FDA در ترکیب با شیمی درمانی برای درمان سرطان دهانه‌ی رحم تایید شد. علاوه بر این، در آگوست 2021، Opdivo (nivolumab) تولید شده توسط شرکت Bristol Myers Squibb تاییدیه FDA را برای درمان کارسینوم اروتلالیال دریافت کرد.

انتظار می‌رود ژاپن در طول دوره‌ی پیش‌بینی شاهد یک CAGR قابل توجه باشد. افزایش شیوع سرطان در ژاپن، افزایش جمعیت سالمندان، افزایش سرمایه‌گذاری در تحقیقات پزشکی و زیرساخت‌های مراقبت‌های بهداشتی توسعه یافته، برخی از عوامل اصلی افزایش رشد این منطقه هستند. بر اساس گزارش GLOBOCAN، در سال 2020، حدود 2710728 نفر در ژاپن از سرطان رنج می‌بردند. بنابراین، انتظار می‌رود که تقاضا برای ایمونوتراپی‌های پیشرفته در این منطقه بالا باشد.

### بازیگران کلیدی این حوزه

بازیگران پیشرو بر استراتژی‌های رشد، مانند نوآوری در محصولات موجود، تأیید محصولات جدید، و توافقات مهم بین شرکتی تمرکز دارند. به عنوان مثال، در ژانویه 2021، سانوفی قراردادی را با شرکت کیماب<sup>1</sup> امضا کرد تا شرکت را با پیش‌پرداخت حدود 1.1 میلیارد دلار خریداری کند که منجر به اضافه شدن KY1005، یک آنتی‌بادی مونوکلونال، به پایپ لاین آن شد. برخی از بازیگران برجسته در بازار جهانی داروهای ایمونوتراپی عبارتند از:

Amgen, Novartis, AbbVie, Pfizer, Roche, Johnson & Johnson, AstraZeneca, GSK, Sanofi, Bayer AG

با توجه به سهم حدود 90 درصدی ایمونوتراپی سرطان در بازار ایمونوتراپی، اهمیت سرطان در حوزه ایمونوتراپی بار دیگر تأیید شد. در ادامه گزارشات بازار ایمونوتراپی سرطان به طور خاص بررسی شدند.

### بازار ایمونوتراپی سرطان در جهان

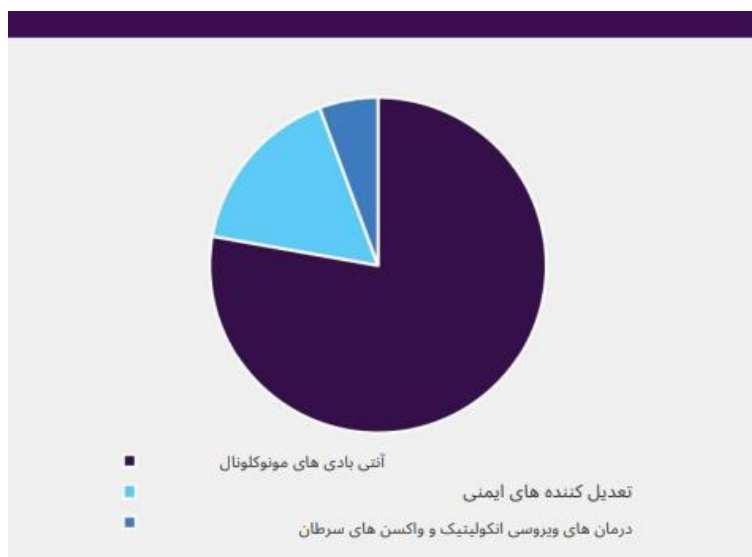
ایمونوتراپی سرطان یکی از قسمت‌های مهم بازار ایمونوتراپی است. در پژوهش پیش رو خلاصه هشت گزارش بازار با عنوان "Cancer immunotherapy" بررسی گردید. این مطالعات روند رشد افزایشی را تا سال 2030 در بازار ایمونوتراپی سرطان پیش‌بینی نموده‌اند. در برخی مطالعات نرخ رشد<sup>2</sup> بازار ایمونوتراپی تا سال 2030 تا 14٪ نیز پیش‌بینی شده است. با این حال میانگین نرخ رشد با توجه به گزارش‌های بازار بررسی شده 10.6٪ است. همچنین میانگین اندازه بازار در سال 2021، 90.141 میلیارد دلار بوده که طبق پیش‌بینی‌های انجام شده، به حدود 263.755 میلیارد دلار تا سال 2030 خواهد رسید. افزایش بار جهانی سرطان، جمعیت سالمندان و سبک زندگی ناسالم از محرک‌های اصلی این بازار هستند، علاوه بر این، تأیید داروهای جدید ایمونوتراپی و ایجاد خط تولیدهای پیشرفته از عواملی هستند که تخمین زده می‌شود رشد بازار را در این دوره افزایش دهند. با توجه به حجم بازار گسترده‌ی ایمونوتراپی سرطان و نرخ رشد حدود 10 درصدی، سرمایه‌گذاری در این حوزه اهمیت بالایی خواهد داشت.

گزارشات بازار ایمونوتراپی سرطان دسته‌بندی‌های مختلفی را بر اساس نوع سرطان، تکنولوژی مورد استفاده برای ایمونوتراپی سرطان، محل مصرف و نیز جغرافیا برای بازار این حوزه انجام داده‌اند. همه مطالعات در تقسیم‌بندی بر مبنای تکنولوژی، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (کانبوگه با دارو یا غیر کانبوگه، تک ظرفیتی یا دو ظرفیتی و ...) را به عنوان یکی از دسته‌های ایمونوتراپی ذکر نموده‌اند که بیشترین حجم بازار را به خود اختصاص داده است و

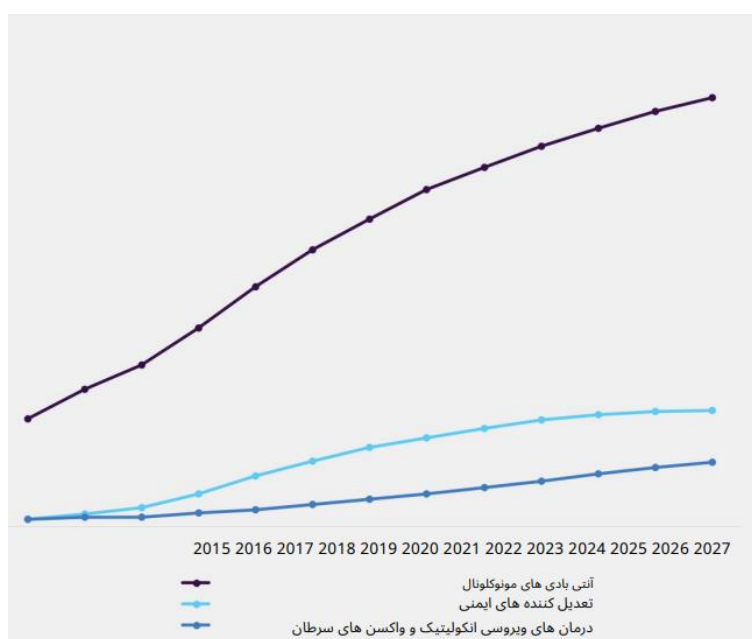
<sup>1</sup> Kymab

<sup>2</sup> در این نوشتار منظور از نرخ رشد، نرخ رشد مرکب سالانه یا CAGR است.

پیش بینی می‌شود تا سال 2030 نیز همچنان بیشترین سهم را داشته باشد. حوزه‌های دیگر تکنولوژی که در تقسیم‌بندی این مطالعات ذکر شده، عبارتند از: تنظیم کننده‌های سیستم ایمنی (سایتوکاین‌ها، مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی و...)، واکسن‌های سرطان و ویروس‌های انکولایتیک و سلول درمانی. شکل (۴۵) نتیجه یکی از گزارشات بازار را در مورد تقسیم‌بندی حجم بازار و میزان رشد سه حوزه‌ی تکنولوژی مختلف تا سال 2027 نشان می‌دهد.



شکل ۴۵ حجم بازار سه حوزه تکنولوژی مختلف تا سال ۲۰۲۷



شکل ۴۶ میزان رشد سه حوزه تکنولوژی مختلف تا سال ۲۰۲۷

در تقسیم‌بندی بر مبنای نوع سرطان، این بیماری‌ها بررسی شده‌اند: سرطان ریه، سرطان سینه، سرطان روده‌ی بزرگ، ملانوما، پروستات، سرطان سر و گردن، سرطان تخمدان، سرطان پانکراس و ... در این میان سرطان ریه در سال 2019، بر بازار کلی ایمونوتراپی سرطان غالب شد. اکثر داروهای ایمونوتراپی شامل تعداد کمی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی برای درمان سرطان ریه سلول غیرکوچک تایید

شده‌اند. Opdivo، Keytruda و Tecentriq برخی از داروهای ایمنی‌درمانی تایید شده برای سرطان ریه هستند. تخمین زده می‌شود که سرطان پروستات به دلیل وجود محصولات زیاد در پایپ لاین شرکت‌ها سریع‌ترین رشد را داشته باشد.

یکی از محرک‌های اصلی این بازار معرفی داروهای جدید است. هدف قراردادن بیماری در سطوح مولکولی و ژنتیکی، تلاش برای بهبود مدیریت بیماری و بازدهی درمان و همچنین کاهش بار بیماری، اهداف اصلی درمان‌های جدید این حوزه هستند. مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی، مانند Opdivo و Keytruda (آنتی PD-1) به دلیل شهرت و نفوذ در بازار و نیز افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان به وجود و اثربخشی آن‌ها، همچنان بر بازار جهانی تسلط دارند.

از آنجایی که بازار ایمونوتراپی سرطان با افزایش تعداد داروهای برند و همتایان ژنریک آنها به رشد خود ادامه می‌دهد، داروهای توسعه یافته در شرکت‌های نوظهور باید نسبت به داروهای فعلی بازار بهتر عمل کنند. ایمنی و اثربخشی بهتر، تحمل و به حداقل رساندن عوارض جانبی، نوع مکانیسم اثر و مسیر دارورسانی برخی از پارامترهای کلیدی در توسعه داروی جدید هستند. در حال حاضر تحقیقات کلیدی در حوزه ایمونوتراپی بر این موضوعات متمرکز است: مبارزه با مقاومت دارویی، پیش‌بینی پاسخ بیمار به ایمونوتراپی، فهم مکانیسم‌های سرکوب سیستم ایمنی و فرار سلول‌های سرطانی.

علاوه بر این، توسعه به نسبت مطمئن داروهای موجود در پایپ لاین، یکی از عوامل محرک اصلی رشد بازار ایمونوتراپی سرطان است. درمان‌های جدید ایمونوتراپی، نتایج امیدوارکننده‌ای را با بهبود نرخ بقا و سمیت کمتر نشان داده‌اند. درمان‌های ترکیبی<sup>1</sup> نیز مسیرهای متعددی را در ریز محیط تومور هدف قرار می‌دهند که به طور بالقوه می‌توانند اثربخشی ایمونوتراپی را افزایش دهند. با توجه به گزارشات بازار، شرکت‌ها به طور فزاینده‌ای بر توسعه درمان‌های هدفمند<sup>2</sup> تمرکز کرده‌اند.

بازار بر اساس منطقه نیز به آمریکای شمالی، اروپا، آسیا اقیانوسیه، آمریکای لاتین، خاورمیانه و آفریقا تقسیم شده است. در این تقسیم‌بندی، آمریکای شمالی در سال 2019 سهم 20 درصدی از بازار ایمونوتراپی سرطان را به خود اختصاص داده است که ناشی از بار بالای بیماری، افزایش آگاهی مصرف‌کننده، اقدامات پیشگیرانه دولت، پیشرفت‌های تکنولوژیکی و بهبود مراقبت‌های بهداشتی است. حضور بازیگران کلیدی در این منطقه، محرک اصلی رشد بازار است. همچنین پیش‌بینی می‌شود اروپا در طول این دوره شتاب رشد بالایی را نشان دهد. این رشد را می‌توان به عوامل متعددی مانند پیشرفت‌های تکنولوژیکی و کمپین‌های آگاهی‌دهنده نسبت داد. تخمین زده می‌شود که آسیا اقیانوسیه به دلیل بهبود سناریوی اقتصادی، افزایش درآمد قابل تصرف و تعداد زیاد بیماران، بیشترین رشد را در بازار داشته باشد.

<sup>1</sup> Combination therapy

<sup>2</sup> Targetted therapy



شکل ۴۷ بازار بالفعل ایمونوتراپی و سهم بازار هر کدام از آنها

### مقایسه‌ی درصد رشد و اندازه بازار حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی

همانطور که ذکر شد، آنتی بادی‌های مونوکلونال بیشترین سهم این بازار را در حال حاضر دارند و پیش‌بینی می‌شود تا سال 2030 نیز همچنان بیشترین سهم را داشته باشند. آنتی بادی‌های مونوکلونال از دهه‌ی 1980 پس از معرفی OKT3 Orthoclone توسط سرویس Johnson & Johnson علیه گیرنده‌های سلول T در رد پیوند، نقطه‌ای کلیدی در تحقیقات پزشکی مختلف در نظر گرفته می‌شوند. پس از آن، آنتی بادی‌های دو اختصاصی روند جدیدی را در بازار درمان سرطان ایجاد کرده‌اند. توسعه‌ی این آنتی بادی‌ها، بخصوص با تأیید داروی شرکت Amgen با نام Blincyto (blinatumomab)، که یک آنتی بادی دو اختصاصی برای لوسمی لنفوبلاستیک سلول B است، یک استراتژی ایمنی‌درمانی قوی شمرده می‌شود. Blincyto به عنوان اولین آنتی بادی مونوکلونال دو اختصاصی تاییدشده توسط FDA عملکرد موفقیت آمیزی را نشان داده است. افزایش سرمایه‌گذاری در تحقیق و توسعه‌ی آنتی بادی‌های مونوکلونال مانند آنتی بادی‌های دو ظرفیتی و آنتی بادی‌های مونوکلونال متصل به دارو، مسیرهای جدیدی را برای رشد شرکت‌ها ایجاد کرده است.

گزارشات بازار اندازه‌ی کلی بازار آنتی بادی‌های مونوکلونال را در سال 2020 حدود 146.642 میلیون دلار تخمین زده‌اند و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد 10.2 درصدی به حدود 390.582 میلیون دلار تا سال 2030 برسد. البته قابل ذکر است مطالعات بازار در این حوزه، بازار آنتی بادی‌های مونوکلونال را به سرطان محدود نکرده‌اند.

به طور خاص بازار آنتی بادی‌های متصل به دارو با توجه به میانگین سه گزارش، در سال 2021 حدود 4.94 میلیارد دلار بوده است که با نرخ رشد 19.1 درصدی به 18.87 میلیارد دلار در سال 2030 خواهد رسید. این عدد برای آنتی بادی‌های دو اختصاصی با نرخ رشد 7.1 درصد از حدود 510 میلیون دلار در سال 2021 به حدود 950 میلیون دلار در سال 2030 خواهد رسید.

مطالعات انجام شده در حوزه‌ی بازار ویروس‌های انکولایتیک نیز پیش‌بینی می‌کند حجم بازار این حوزه تا سال

2033 با نرخ رشد 27 درصد به حدود 250 میلیون دلار خواهد رسید.

در حوزه‌ی سلول درمانی سرطان حجم و سرعت رشد بازار به این ترتیب است:

بازار کارتی سل از حدود 2 میلیارد دلار در سال 2021، به حدود 6.3 میلیارد دلار در 2031، با نرخ رشد حدودی 14.9 درصد خواهد رسید. یکی از مطالعات بازار گزارش کرده‌است که در سال 2022، 85 درصد حجم بازار کارتی‌ها علیه CD19 و مابقی آن کارتی‌های علیه آنتی ژن BCMA هستند.

TIL درمانی تا امروز حدود 30 گزینه درمانی در مرحله‌ی کارآزمایی بالینی دارد، اما هیچ درمان مجوزداری تاکنون در این حوزه وجود ندارد. مطالعات بازار پیش‌بینی کرده‌اند نرخ رشد سالیانه‌ی این بازار در دهه‌ی پیش رو حدود 40 درصد باشد.

بازار واکسن‌های سرطان با نرخ رشد حدود 12 درصد از حدود 5 میلیارد دلار در سال 2019 به حدود 7 میلیارد دلار در سال 2027 خواهد رسید.

گزارشات بررسی شده در حوزه‌ی مهارکننده‌های نقاط بازرسی سیستم ایمنی، این بازار را با احتساب نوع دارو به سه حوزه‌ی مهارکننده‌های PD-1، PD-L1 و CTLA-4 تقسیم کرده‌اند. نرخ رشد این بازار حدود 17.4 درصد و اندازه بازار از حدود 33 میلیارد دلار در سال 2021 به حدود 150 میلیارد دلار در سال 2030 خواهد رسید.

جدول 5 پیش‌بینی بازار هر کدام از حوزه‌های فناوری ایمونوتراپی

نام	CAGR	اندازه پیش‌بینی شده بازار در سال 2030
مونوکلونال آنتی‌بادی	10.2	390582 میلیون دلار
آنتی‌بادی متصل به دارو	19.1	18870 میلیون دلار
آنتی‌بادی دو اختصاصی	7.1	950 میلیون دلار
ویروس انکولایتیک	27	250 میلیون دلار
کارتی سل	14.9	6300 میلیون دلار
واکسن سرطان	12	7000 میلیون دلار
مهارکننده‌ی نقاط بازرسی ایمنی	17.4	33000 میلیون دلار

### محصولات بازار ایمونوتراپی

در این بخش محصولات هر حوزه‌ی ایمونوتراپی جستجو شدند تا وضعیت بازار جهانی هر حوزه مشخص گردد. ابتدا محصولاتی که مجوز آمریکا یا کشورهای دیگر را برای درمان بیماری خاص خودشان دریافت کرده‌اند، ذکر شده‌اند. سپس کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 در حوزه بررسی شدند تا محصولاتی که احتمال ورود آن‌ها به بازار تا چند سال آینده وجود دارد نیز بررسی گردند. بخشی از کارآزمایی‌های بالینی در فاز 1 و 2 نیز برای برخی

محصولات که کارآزمایی فاز 3 برایشان یافت نشد، جستجو گردیدند. در بررسی‌های کارآزمایی بالینی، مطالعاتی که توسط یک سرمایه‌گذار صنعتی حمایت شده‌اند شانس بالاتری برای ورود به بازار خواهند داشت.

### محصولات مجوز دار حوزه‌ی سلول درمانی

عمده‌ی محصولات بخش سلول درمانی ایمونوتراپی، سلول‌های CAR-T می‌باشند که برای سرطان‌های خون مجوز گرفته‌اند. این محصولات عبارتند از:

#### 1. Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel که با نام تجاری Kymriah شناخته می‌شود، یک محصول ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell‌های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن CD19 است. از این محصول برای درمان بیماران تا سن 25 سال مبتلا به ALL که بیماری در آنها عود کرده و یا درمان‌های دیگر پاسخگو نبوده است، بیماران بالغ مبتلا به DLBCL<sup>1</sup> با منشاء نامعلوم، DLBCL ناشی از FL<sup>2</sup> و high grade B-cell lymphoma که درمان‌های پیشین در آنها کافی نبوده است، و بیماران بالغ مبتلا به FL که درمان‌های پیشین در آنها کافی نبوده است، استفاده می‌شود. نووارتیس کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است. این درمان اولین CAR T cell therapy است که تاییدیه‌ی FDA آمریکا را در سال 2017 گرفته است.

مطالعات زیادی برای افزایش گستره استفاده از این درمان در حال انجام است. در حال حاضر 2 مطالعه در فاز 3 و 10 مطالعه در فاز 2 که سرمایه‌گذار صنعتی دارند برای این درمان وجود دارد. از این مطالعات می‌توان به مطالعه بر روی درمان Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma، Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma و Mantle Cell Lymphoma اشاره کرد. هزینه‌ای که بیمار برای یک بار درمان با این روش باید بپردازد حدود 475,000 دلار است.

#### 2. Axicabtagene ciloleucel

Axicabtagene ciloleucel که با نام تجاری Yescarta شناخته می‌شود، یک محصول ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell‌های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن CD19 است. از این تراپی برای درمان بیماران مبتلا به large B-cell lymphoma که حداقل یک خط درمانی را پشت سر گذاشته‌اند، بیماران بالغ مبتلا به DLBCL با منشاء نامعلوم، DLBCL ناشی از FL<sup>3</sup>، PMLBL<sup>3</sup> و high grade B-cell lymphoma که درمان‌های پیشین در آنها کافی نبوده است، و بیماران بالغ مبتلا به FL که درمان‌های پیشین در آنها کافی نبوده است، استفاده می‌شود. لازم به ذکر است که این درمان برای pcnsl<sup>4</sup> تاییدیه ندارد.

گیلیاد کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است. اولین تاییدیه برای این درمان در سال 2017 صادر شده است. مطالعات زیادی برای افزایش گستره‌ی استفاده از این درمان در حال انجام است. در حال حاضر 3 مطالعه در فاز

<sup>1</sup> diffuse large B-cell lymphoma

<sup>2</sup> follicular lymphoma

<sup>3</sup> primary mediastinal large B-cell lymphoma

<sup>4</sup> primary central nervous system lymphoma

3 و 12 مطالعه در فاز 2 که سرمایه‌گذار صنعتی دارند بر روی این درمان وجود دارد. از این مطالعات می‌توان به مطالعه بر روی درمان B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Mantle Cell Lymphoma و Primary Mediastinal (Thymic) Large B-Cell Lymphoma اشاره کرد. هزینه‌ای که بیمار برای یک بار درمان باید بپردازد حدود 373,000 دلار است.

### 3. Brexucabtagene autoleucl

Brexucabtagene autoleucl که با نام تجاری Tecartus شناخته می‌شود، یک محصول ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن CD19 است. از این تراپی برای درمان بیماران بالغ مبتلا به <sup>1</sup>MCL، و بیماران بالغ مبتلا به <sup>2</sup>ALL استفاده می‌شود.

گیلیاد کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است. اولین تاییدیه برای این درمان در سال 2020 صادر شده است. مطالعات بالینی محدودی بر روی این درمان در حال انجام است. در حال حاضر تنها 5 مطالعه مبتنی بر این درمان در فاز 1 و 2 که سرمایه‌گذار صنعتی دارند در حال انجام است. از این بین می‌توان به مطالعه بر روی بیماری‌های Waldenstrom Macroglobulinemia و Burkitt Lymphoma اشاره کرد. هزینه درمان با این روش حدود 373,000 دلار است.

### 4. Lisocabtagene maraleucl

Lisocabtagene maraleucl که با نام تجاری Breyanzi شناخته می‌شود، یک ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن CD19 است. از این سلول برای درمان: بیماران مبتلا به B-large cell lymphoma شامل DLBCL با منشا نامعلوم و DLBCL با منشاء Indolent lymphoma، بیماران مبتلا به Highgrade B-cell lymphoma، بیماران مبتلا به Primary mediastinal large B-cell lymphoma و بیماران مبتلا به follicular lymphoma نوع 3b استفاده می‌شود.

بريستول مير کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است. اولین تاییدیه برای این درمان در سال 2021 صادر شده است. چند مطالعه‌ی بالینی بر روی این درمان انجام شده است. در حال حاضر تنها 2 مطالعه مبتنی بر این درمان در فاز 3 و 6 مطالعه در فاز 2 که سرمایه‌گذار صنعتی دارند در حال انجام است. برخی از این مطالعات بر درمان Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) و Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) متمرکز هستند. هزینه‌ای که بیمار برای یک بار درمان باید بپردازد حدود 470,000 دلار است.

### 5. Idecabtagene vicleucl

Idecabtagene vicleucl که با نام تجاری Abecma شناخته می‌شود، یک محصول ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن BCMA است که برای درمان multiple myeloma پس از حداقل چهار خط درمانی استفاده می‌شود.

<sup>1</sup> mantle cell lymphoma

<sup>2</sup> B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia



بريستول مير کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است و اولین تاییدیه برای این درمان در سال 2021 صادر شده است. در حال حاضر تنها 4 کارآزمایی بالینی بر این درمان در فاز 2 که سرمایه‌گذار صنعتی دارند، در حال انجام است. این مطالعات بر درمان انواع گونه‌های Multiple myeloma متمرکز است. هزینه‌ای که بیمار برای یک بار درمان باید بپردازد حدود 480,000 دلار است.

#### 6. Ciltacabtegene autoleucel

Ciltacabtegene autoleucel که با نام تجاری Carvykti شناخته می‌شود، یک محصول ایمنی‌درمانی مبتنی بر T cell های اتولوگ تغییر یافته با قابلیت هدف قرار دادن BCMA است. از این محصول برای درمان Multiple myeloma پس از حداقل چهار خط درمانی استفاده می‌شود. جنسن کمپانی سرمایه‌گذار این درمان است. اولین تاییدیه برای این درمان در سال 2022 صادر شده است. در حال حاضر هیچ مطالعه کلینیکی با سرمایه‌گذار صنعتی با این محصول در جریان نیست. هزینه‌ای که بیمار برای یک بار درمان باید بپردازد حدود 500,000 دلار است.

تمامی درمان‌های فوق با استفاده از مهندسی سلول‌های خود فرد انجام می‌شوند و به اصطلاح اتولوگ هستند. در میان جستجوهای انجام شده یک تکنولوژی سلول‌درمانی آلوژن نیز که در سال 2022 توانسته مجوز کمیته محصولات دارویی برای استفاده‌ی انسانی در اتحادیه اروپا را کسب کند، وجود داشت. این درمان، نوعی سلول ایمنی T است که از فرد سالم جدا شده و بدون دستکاری ژنتیکی، تکثیر و فعال شده و به صورت محصول بر طاقچه<sup>۱</sup> قابل استفاده است. این محصول که با نام تجاری Ebvallo<sup>TM</sup> در دسترس است، اولین محصول سلول‌درمانی آلوژن است که برای بیماران مبتلا به بیماری لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند با ویروس اپشتین بار<sup>۲</sup> عودکننده یا مقاوم به درمان استفاده می‌شود. به عنوان اولین درمان آلوژنی که در دنیا توانسته مجوز یک سازمان تنظیم‌گر را دریافت کند مجوز گرفتن این درمان می‌تواند نقطه عطفی در گسترده شدن استفاده از سلول‌درمانی باشد.

#### کارآزمایی‌های بالینی در حوزه سلول‌درمانی

در این قسمت برای حوزه سلول‌درمانی با سلول CAR-T، واژه CAR-T و Chimeric antigen receptor T cell در سایت clinicaltrials.gov جستجو شد. کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 و 4 یافت شده در این حوزه در جدول (۶) خلاصه شده‌اند.

جدول ۶ لیست کارآزمایی بالینی سلول‌درمانی

کد	عنوان	فاز	نام دارو	سرمایه‌گذار
NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (BELINDA)	3	Tisagenlecleucel	Novartis Pharmaceuticals

<sup>1</sup> Off the shelf

<sup>2</sup> Relapsed or refractory Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD)

NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	3	Tisagenlecleucel	Novartis Pharmaceuticals
NCT05371093	Study of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (ZUMA-22)	3	Axicabtagene ciloleucel	Kite, A Gilead Company
NCT05605899	Study to Compare Axicabtagene Ciloleucel With Standard of Care Therapy as First-line Treatment in Participants With High-risk Large B-cell Lymphoma (ZUMA-23)	3	Axicabtagene ciloleucel	Kite, A Gilead Company
NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	3	Axicabtagene ciloleucel	Kite, A Gilead Company
NCT03575351	A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM)	3	Lisocabtagene maraleucel	Celgene
NCT05664217	NKTR-255 vs Placebo Following CD19-directed CAR-T Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma	3,2	NKTR-255	Nektar Therapeutics
NCT05201781	A Long-term Study for Participants Previously Treated With	4	Ciltacabtagene Autoleucel	Janssen Research & Development, LLC

	Ciltacabtagene Autoleucel			
NCT04287660	Study of BiRd Regimen Combined With BCMA CAR T-cell Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients	3	clarithromycin, lenalidomide, dexamethasone and autologous BCMA-directed CAR T-cells	The First Affiliated Hospital of Soochow University
NCT05020392	Autologous Cells Derived Anti-CD19 CAR-Engineered T Cells With Concurrent BTK Inhibitor for B Cell Lymphoma	3	Drug: BTK inhibitor+ Fludarabine + Cyclophosphamide + CAR-T-CD19 Cells Drug: Fludarabine + Cyclophosphamide + CAR-T-CD19 Cells	Wuhan Union Hospital, China
NCT04257175	CAR-T CD19 for Acute Myelogenous Leukemia With t 8:21 and CD19 Expression	3	Biological: CAR-T CD19	Sheba Medical Center
NCT04923893	A Study of Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed by Cilta-cel, a CAR-T Therapy Directed Against BCMA Versus VRd Followed by Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma for Whom ASCT is Not Planned as Initial Therapy (CARTITUDE-5)	3	Drug: Bortezomib Drug: Dexamethasone Drug: Lenalidomide Drug: Cilta-cel Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	Janssen Research & Development, LLC
NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	3	Biological: CD123/CLL1 CAR-T Cells	Fujian Medical University
NCT03937544	Intravenous Autologous CD19 CAR-T Cells for R/R B-ALL	3	Biological: CD19 CAR-T CELLS Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	National University of Malaysia

NCT04181827	A Study Comparing JNJ-68284528, a CAR-T Therapy Directed Against B-cell Maturation Antigen (BCMA), Versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PVd) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Participants With Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma (CARTITUDE-4)	3	Drug: JNJ-68284528 Drug: Pomalidomide Drug: Bortezomib Drug: Dexamethasone Drug: Daratumumab	Janssen Research & Development, LLC
NCT04037241	Study of Anti-CEA CAR-T + Chemotherapy VS Chemotherapy Alone in Patients With CEA+Pancreatic Cancer & Liver Metastases	3	Biological: Anti-CEA CAR-T cells Drug: gemcitabine/nab paclitaxel Drug: NLIR+FU/FA Drug: Capecitabine	Sorrento Therapeutics, Inc.
NCT05257083	A Study of Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Ciltacabtagene Autoleucel Versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) Followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CARTITUDE-6)	3	Drug: Daratumumab Drug: Bortezomib Drug: Lenalidomide Drug: Dexamethasone Drug: Cilta-cel Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine	European Myeloma Network

NCT03651128	Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3)	3	Biological: bb2121 Drug: Daratumumab Drug: Pomalidomide Drug: Dexamethasone Drug: Bortezomib Drug: Ixazomib Drug: Lenalidomide Drug: Carfilzomib Drug: Elotuzumab	Celgene
NCT03435796	Long-Term Follow-up Protocol for Participants Treated With Gene-Modified T Cells	3	Gene-modified (GM) T cell therap	Celgene
NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (OBERON)	3	Biological: Tisagenlecleucel Drug: Blinatumomab Drug: Inotuzumab	Novartis Pharmaceuticals

سلول‌های T با رسپتور مهندسی شده (TCR-T cell) نیز وارد کارآزمایی بالینی شده‌اند اما هنوز هیچ مطالعه‌ای که وارد فاز 3 شده باشد در این حوزه منتشر نشده است. این مساله برای سلول‌های CAR-NK و DC نیز صادق است. در روش TIL تراپی، کارآزمایی‌های بالینی فاز 3، با جستجو در درگاه Clinicaltrials.gov طبق جدول زیر می‌باشد:

جدول ۷ لیست کارآزمایی بالینی TIL تراپی

کد	عنوان	ف از	نام دارو	بیماری	سرمایه گذار
NCT00200577	Tumor Infiltrating Lymphocytes Adjuvant Therapy of Melanoma	3	Drug: TIL + IL2	Melanoma	Nantes University Hospital
NCT05270824	Study Evaluating Neoadjuvant Immunotherapy Increasing CD8+ Cell Infiltration in Advance Gastric	3	Combination Product: radical surgery after neoadjuvant immunotherapy Combination Product: radical surgery after neoadjuvant chemotherapy	Advanced Gastric Carcinoma CD8+ Tumor Infiltrating Lymphocytes Neoadjuvant Immunotherapy	Fujian Medical University

	Adenocarcinoma				
NCT02278887	Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma (TIL)	3	Procedure: Translational research Drug: Cyclophosphamide Drug: Fludarabine Drug: Interleukin-2 Drug: Ipilimumab infusion	Metastatic Melanoma	The Netherlands Cancer Institute
NCT05727904	Study to Investigate Lifileucel Regimen Plus Pembrolizumab Compared With Pembrolizumab Alone in Participants With Untreated Advanced Melanoma.	3	Biological: Lifileucel plus Pembrolizumab Biological: Pembrolizumab with Optional Crossover Period	Metastatic Melanoma Unresectable Melanoma Melanoma	Iovance Biotherapeutics, Inc.

### محصولات مجوزدار حوزه واکسن‌های سرطان

واکسن‌های سرطان را به دو دسته واکسن‌های پیش‌گیری کننده و درمانی تقسیم می‌کنند. واکسن‌های پیش‌گیری کننده، در برابر عفونت‌های ویروسی که منجر به سرطان می‌شوند ایمنی ایجاد می‌کنند؛ درحالی‌که واکسن‌های درمانی به عنوان نوعی ایمنی‌درمانی سرطان محسوب می‌شوند. در جدول (۸) لیستی از واکسن‌های مجوزدار سازمان غذا و دارو آمریکا ارائه شده است. لازم به ذکر است برخی از منابع ویروس‌های انکولایتیک را نیز در دسته‌ی واکسن‌های سرطان درمانی قرار می‌دهند، اما در این نوشتار به دلیل اهمیت بالقوه‌ی این حوزه، ویروس‌های انکولایتیک در دسته جداگانه‌ای بررسی شده‌اند.

جدول ۸ لیست واکسن‌های سرطان دارای مجوز

نوع واکسن	نام	نوع بیماری
	Cervarix	
	Gardasil-4	

پیشگیری کننده	Gardasil-9	HPV-related anal, cervical, head and neck, penile, vulvar , vaginal cancer
	HBV vaccine (HEPLISAV-B)	HBV related hepatocellular carcinoma
درمانی	Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	Bladder cancer
	Nadofaragene firadonevec (Adstiladrin®)	
	Sipuleucel-T (Provenge®)	metastatic prostate cancer

### کارآزمایی‌های بالینی واکسن سرطان

کارآزمایی‌های بالینی واکسن سرطان با تمرکز بر کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 در سایت clinicaltrials.gov جستجو شدند. در مجموع 21 کارآزمایی بالینی فاز 3 در حوزه‌ی واکسن سرطان یافت شد. پلت فرم‌های مختلف واکسن در این کارآزمایی‌ها وجود دارند که عبارتند از: واکسن‌های پروتئینی یا پپتیدی، سلول‌های سرطانی مهندسی شده، سلول‌های DC تغییر یافته، نوعی لنتی‌ویروس نسل سوم مهندسی شده برای هدفگیری سلول DC، لیپوزوم و لیپو پپتید، واکسن ب ت ژ، mRNA، آدنوویروس مهندسی شده با آنتی‌ژن‌های اختصاصی توموری. پلت فرم آخر ذکر شده به صورت شخصی شده است.

جدول ۹ لیست کارآزمایی بالینی واکسن سرطان

کد	عنوان	فاز	نام دارو	بیماری	سرمایه گذار
NCT04806178	Immunological Response of Bladder Cancer Patients Under BCG	3	BCG	Bladder Cancer Bacillus Calmette-Guerin	University of Campinas, Brazil Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)
NCT00427570	Fluorouracil, Semustine, and Vincristine Compared With BCG in Treating Patients With Dukes' B or Dukes' C Colon Cancer That Has Been Removed By Surgery	3	BCG vaccine	Colorectal Cancer	NSABP Foundation Inc National Cancer Institute (NCI) National Cancer Institute (NCI)
NCT01436968	Phase 3 Study of ProstAtak® Immunotherapy With Standard Radiation Therapy	3	Aglatimagine besadenovec + valacyclovir	Prostate Cancer	Candel Therapeutics, Inc.

	for Localized Prostate Cancer				
NCT00089856	GVAX® Vaccine for Prostate Cancer vs Docetaxel & Prednisone in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer	3	GVAX (is a granulocyte - macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene-transfected tumor cell vaccine.)	Prostate Cancer	Cell Genesys
NCT00133224	Docetaxel in Combination With GVAX® Immunotherapy Versus Docetaxel and Prednisone in Prostate Cancer Patients	3	GVAX®	Prostate Cancer	Cell Genesys
NCT03520959	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study For Subjects With Locally-advanced Unresectable or Metastatic Synovial Sarcoma (V943-003, IMDZ-04-1702) (terminated)	3	LV305, G305	Synovial Sarcoma Cancer Soft Tissue Sarcoma	Immune Design
NCT01072981	Immunotherapy Study for Surgically Resected Pancreatic Cancer	3	Gemcitabine is a nucleoside metabolic inhibitor	pancreatic cancer	NewLink Genetics Corporation, Lumos Pharma
NCT00065442	Provenge® (Sipuleucel-T) Active Cellular Immunotherapy Treatment of Metastatic Prostate Cancer After Failing Hormone Therapy	3	Sipuleucel-T	Prostate Cancer	Dendreon
NCT00005947	Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That	3	sipuleucel-T	Prostate Cancer	Dendreon



	Has Not Responded to Hormone Therapy				
NCT00045968	Study of a Drug [DCVax®-L] to Treat Newly Diagnosed GBM Brain Cancer	3	DCVax®-L	Glioblastoma Multiforme, Glioblastoma, GBM	Northwest Biotherapeutics
NCT00779402	PROvenge Treatment and Early Cancer Treatment	3	PROvenge	Prostate Cancer	Dendreon
NCT01265901	IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial	3	IMA901, results: didn't improve OS	metastatic renal cell carcinoma	
NCT00409188	Cancer Vaccine Study for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer (START)	3	Tecemotide (L-BLP25)	Non-small Cell Lung Cancer	EMD Serono, Merck KGaA, Darmstadt, Germany
NCT00925548	STRIDE - Stimulating Immune Response In advanced breast Cancer	3	Tecemotide (L-BLP25)	Breast Cancer	EMD Serono
NCT00126178	Clinical Trial Studying a Personalized Cancer Vaccine in Patients With Non-metastatic Kidney Cancer	3	HSPPC-96	Kidney Cancer Renal Cell Carcinoma	Agenus Inc.
NCT04206254	GP96 Heat Shock Protein-Peptide Complex Vaccine in Treating Patients With Liver Cancer	3	GP96	Liver Cancer	Cure&Sure Biotech Co., LTD
NCT02187367	Safety & Efficacy Study of EGF Cancer Vaccine to Treat Stage IV Biomarker Positive,	3	EGF Vaccine	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Bioven Europe Bioven Sdn. Bhd

	Wild Type EGF-R NSCLC Patients				
NCT00415818	Immunotherapy With TG4010 in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	3	MVA-MUC1-IL2	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	Transgene
NCT05141721	A Study of a Patient-Specific Neoantigen Vaccine in Combination With Immune Checkpoint Blockade for Patients With Metastatic Colorectal Cancer	3	Drug: GRT-C901, Drug: GRT-R902	Colorectal Neoplasms	Gritstone bio, Inc.
NCT00516685	Vaccine Therapy in Treating Patients With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Stages IIIB/IV	3	Recombinant Human rEGF-P64K/Montanide Vaccine	Non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) Stage IIIB/IV	Bioven Sdn. Bhd.

### محصولات مجوزدار حوزه ویروس‌های انکولاییتیک

اولین انکولاییتیک ویروسی که برای درمان سرطان مجوز گرفت، ویروس RIGVIR بود. این ویروس وحشی در سال 2004 در کشور لتونی برای درمان ملانوم استفاده شد. پس از آن تا کنون سه ویروس انکولاییتیک مهندسی شده نیز در سراسر جهان مجوز سازمان‌های بهداشت و درمان را کسب کرده‌اند. این ویروس‌های مهندسی شده به نام آدنووایروس H101، ویروس هرپس نوع 1، T-VEC و نیز G47 $\Delta$  به ترتیب برای سرطان سر و گردن پیشرفته، ملانوم پیشرفته و گلیوما در کشورهای مختلف مجوز درمان گرفته‌اند. جدول (۱۰).

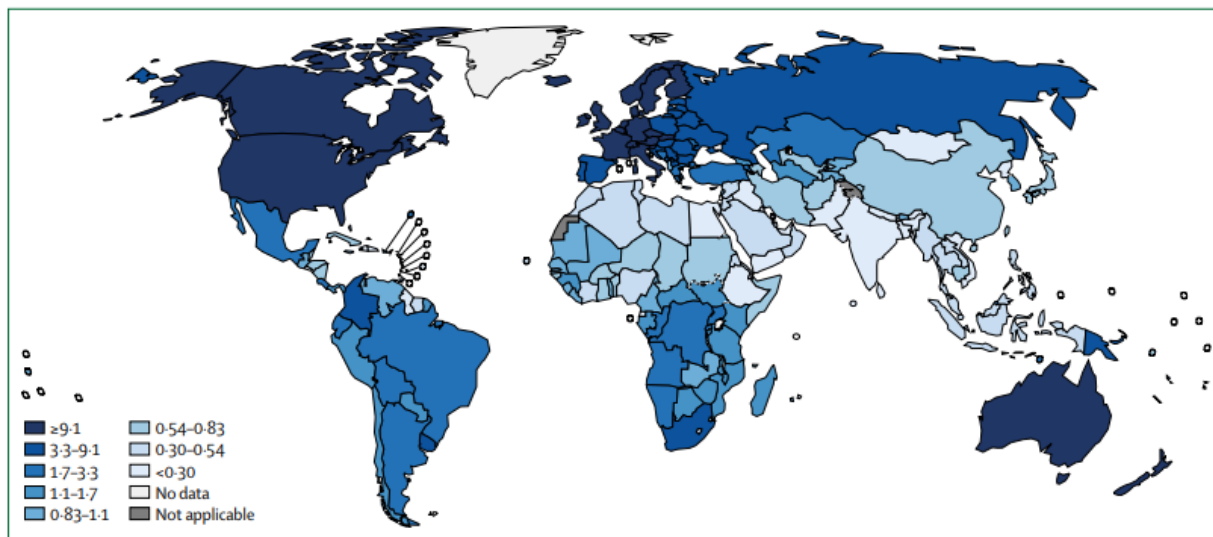
جدول ۱۰ لیست محصولات مجوزدار ویروس انکولاییتیک

نام محصول	نوع ویروس	سازمان تایید کننده	سال تایید	بیماری
Oncorine	نوترکیب 5 human adenovirus type	چین NMPA	2005	سرطان سر و گردن
Delytact (G47 $\Delta$ )	ویروس هرپس سیمپلکس نوع 1 مهندسی شده	ژاپن MHLW	2021	گلیوم
Imlygic (T-VEC)	ویروس هرپس سیمپلکس نوع 1 مهندسی شده با GM-CSF	امریکا FDA	2015	ملانوم پیشرفته

Imlygic (T-VEC)™، یک ویروس هرپس سیمپلکس اصلاح شده ژنتیکی، نوع 1، و اولین و تنها درمان ویروس انکولیتیک است که در سال 2015 برای درمان ملانوم پیشرفته توسط FDA ایالات متحده تایید شده است. T-VEC با حذف ژن‌های ویروسی عصبی تبخال ضعیف می‌شود و با حذف ژن ICP47 ویروسی ایمنی‌زایی آن افزایش می‌یابد. همچنین بیان ژن فاکتور تحریک کننده‌ی کلونی گرانولوسیت-ماکروفاژ انسانی (GM-CSF) باعث تحریک بیشتر سیستم ایمنی می‌شود، که به تقویت پاسخ سلول T کمک می‌کند. در ادامه شیوع این بیماری بررسی شده است.

سرطان ملانوم پوستی خطرناک‌ترین نوع سرطان پوست است بطوریکه بیش از یک سوم مبتلایان در مرحله‌ی چهارم این بیماری به متاستازهای مغزی دچار می‌شوند. میزان زنده‌مانی مبتلایان در این مرحله از بیماری حدود 4 تا 6 ماه گزارش شده‌است. سرطان‌های غیر ملانومای پوست معمولاً در آمارهای سرطان در جهان آورده نمی‌شوند، زیرا علی‌رغم اینکه شیوع بالایی دارند، با اقدامات اولیه قابل کنترل و درمان هستند.

در سراسر جهان، حدود 232100 (1.7٪) موارد از همه سرطان‌های بدخیم اولیه تازه تشخیص داده شده موارد ملانوم پوستی هستند و حدود 55500 مرگ ناشی از سرطان (0.7٪ از کل مرگ و میرهای سرطانی) به دلیل ملانوم پوستی است. میزان بروز و مرگ و میر سالانه‌ی این بیماری در کشورهای مختلف بسیار متفاوت است. آمارهای مربوط به سرطان در کشورهای در حال توسعه به ندرت قابل دستیابی است. با اینحال مطالعاتی که در بیمارستان‌ها یا نواحی مختلفی از این کشورها وجود دارد نشان دهنده‌ی میزان مرگ و میر بالاتر در هر سرطان نسبت به کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی است. همانند دیگر کشورهای خاورمیانه، در ایران نیز مرکز واحد ملی برای ثبت تمام آمارهای سرطان وجود ندارد. البته در سال 2007 مطالعه‌ای در پنج استان اردبیل، گلستان، مازندران، گیلان و کرمان انجام شد. این مطالعه نشان می‌دهد به طور میانگین، در سال‌های 1996 تا 2000، نرخ بروز استاندارد شده‌ی سنی (ASR) ملانوم در ایران به ترتیب در میان مردان حدود 0.6 و در زنان حدود 0.46 در هر صد هزار نفر بوده است. این عدد در سال‌های مشابه در آمریکا حدود 22.78 در مردان و 16.61 در زنان گزارش شده است. هم‌چنین در مطالعه‌ی دیگری که در زمینه‌ی ملانوم در نشریه لنست به چاپ رسیده‌است، میزان شیوع این بیماری در سال 2012 در ایران بین 0.54 تا 0.84 در هر صد هزار نفر گزارش شده‌است (شکل). با توجه به آمارهای موجود و روند افزایشی این بیماری در برخی کشورها در طی سال‌های 1970 تا 2007، می‌توان تخمین زد که نرخ استاندارد شده‌ی سنی شیوع سرطان ملانوم در کشور در حدود 0.6 تا 0.9 در هر 100 هزار نفر می‌باشد.



شکل ۴۸ پراکندگی ملانوما در جهان بر اساس رده‌های سنی مختلف

### کارآزمایی‌های بالینی ویروس‌های انکولاییتیک

کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 که بر روی ویروس‌های انکولاییتیک انجام شده‌اند در سایت [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) با دستور "Oncolytic virus OR virotherapy OR oncolytic virotherapy" جستجو شدند. همچنین کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 ذکر شده در مقالات نیز جستجو شدند. لیست این مطالعات به این ترتیب است:

## جدول ۱۱ لیست کارآزمایی ویروس انکولایتیک

کد	عنوان	فاز	نام ویروس	سرمایه گذار
NCT01438112	An Integrated Phase II/III, Open Label, Randomized and Controlled Study of the Safety and Efficacy of CG0070 Adenovirus Vector Expressing GM-CSF in Patients With NMIBC With Carcinoma In Situ Disease Who Have Failed BCG	3و2	CG0070 Adenovirus Vector	CG Oncology, Inc.
NCT04452591	Study of CG0070 Given in Patients With Non-Muscle Invasive Bladder Cancer ,Unresponsive to Bacillus-Calmette-Guerin (BOND-003)	3	CG0070	CG Oncology, Inc.
NCT05281471	A Randomized Phase 3 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvi-Vec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy and Bevacizumab Compared With Platinum-doublet Chemotherapy and Bevacizumab in Women With Platinum-Resistant/Refractory Ovarian Cancer (OnPrime, GOG-3076)	3	Olvi-vec (olvimulogene nanivacirepvec, aka GL-ONC1, laboratory name: GLV-1h68)	Genelux Corporation, GOG Foundation
NCT05124002	Recombinant Human Adenovirus Type 5 Combined With Hepatic Artery Infusion Chemotherapy of FOLFOX in Patients With Intrahepatic Mass-forming Cholangiocarcinoma: a Single-site, Single-arm, Prospective Study	4	recombinant human adenovirus type 5 (H101),	Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital
NCT05113290	Effect and Safety of Recombinant Human Adenovirus Type 5 (H101) in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients With Stable Disease After Sorafenib Treatment: A Randomized, Parallel-Controlled Clinical Trial	4	recombinant human adenovirus type 5 (H101),	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University
NCT02562755 (متوقف شد)	Hepatocellular Carcinoma Study Comparing Vaccinia Virus Based Immunotherapy Plus Sorafenib vs Sorafenib Alone (PHOCUS)	3	Pexastimogene Devacirepvec (Pexa Vec)	SillaJen, Inc.
*	Malignant tumor, Intratumor injection	3	ADV-TK, Adenovirus	چین
*	Glioma, Intratumor injection	3	Toca511, Retrovirus	چین
*	Breast cancer, Intravenous injection	3	Reolysin (AN1004, pelareorep)Reovirus	چین

*	Head and neck squamous cell carcinomas	3	E10A, Adenovirus	چین
---	--	---	------------------	-----

### محصولات مجوزدار در حوزه آنتی‌بادی‌های مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی

آنتی‌بادی‌های مجوزدار نقاط بازرسی ایمنی به طور خلاصه در جدول (۱۲) گردآوری شده‌اند. این آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه PD-1، PD-L1، CTLA4 تولید شده‌اند. همچنین مورد آخر جدول بر علیه آنتی ژن LAG-3 بر روی سلول T متصل می‌شود و باعث بازیابی فعالیت سلول‌های T ناکارآمد می‌شود.

جدول ۱۲ محصولات مجوزدار آنتی‌بادی‌های مهارکننده نقطه بازرسی ایمنی

نام محصول	شرکت تولیدکننده	بیماری
Atezolizumab (Tecentriq®)	Roche	bladder cancer, breast cancer, liver cancer, lung cancer, and melanoma
Avelumab (Bavencio®)	EMD Serono	bladder cancer, kidney cancer, and Merkel cell carcinoma, a type of skin cancer
Cemiplimab (Libtayo®)	Regeneron	cutaneous squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, and lung cancer
Dostarlimab (Jemperli)	glaxosmithcline	uterine (endometrial) cancer
Durvalumab (Imfinzi™)	Astrazeneca	bladder cancer and lung cancer
Ipilimumab (Yervoy®)	Bristol Myers Squibb (BMS)	melanoma, mesothelioma, liver cancer, and lung cancer
Nivolumab (Opdivo®)	Merck and BMS	bladder cancer, colorectal cancer, esophageal cancer, gastric cancer, head and neck cancer, kidney cancer, liver cancer, lung cancer, lymphoma, melanoma, and mesothelioma
Pembrolizumab (Keytruda®)	Merck	
Relatlimab (approved in combination with nivolumab (together known as Opdualag™))	Bristol Myers Squibb (BMS)	a checkpoint inhibitor that targets the LAG-3 pathway; approved in combination with nivolumab (together known as Opdualag™) for subsets of patients with melanoma

### کارآزمایی‌های بالینی مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی

کارآزمایی‌های بالینی فاز 3 که بر روی آنتی‌بادی‌های مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی انجام شده یا در حال انجام هستند به این ترتیب هستند:

جدول ۱۳ لیست کارآزمایی‌های بالینی مهارکننده نقاط بازرسی ایمنی

کد	بیماری	نام دارو
NCT05221840	Non-small cell lung cancer	Durvalumab (anti-PDL1), Oleclumab (anti-CD73), Monalizumab (anti-NKG2A)
NCT05211895	Non-small cell lung cancer	Durvalumab (anti-PDL1), Domvanalimab (anti-TIGIT)
NCT05047250	Non-small cell lung cancer	Atezolizumab (anti-PDL1), Pemetrexed, Carboplatin, Cisplatin, Gemcitabine, Paclitaxel

NCT05468489	Extensive stage small cell lung cancer	Atezolizumab (anti-PDL1), Chemotherapy (Carboplatin-etoposide)
NCT05215340	Metastatic non-small cell lung cancer	Pembrolizumab (anti-PD1), Datopotamab deruxtecan (ADC with TROP2 Ab and Dato-DXd, DS-1062a)
NCT03469960	Metastatic non-small cell lung cancer	Ipilimumab (anti-CTLA-4), Nivolumab (anti-PD1)
NCT05429463	Squamous cell non-small cell lung cancer	Sintilimab (anti-PD1), Carboplatin, Albumin-Bound Paclitaxel
NCT04590963	Head and Neck squamous cell carcinoma	Monalizumab (anti-NKG2A), Cetuximab (anti-EGFR)
NCT05342792	Nasopharyngeal carcinoma	PD-1 antibody, Capecitabine
NCT05149807	Gastric cancer	SHR-1701 (bifunctional antibody against PD-L1 and TGF- $\beta$ RII)
NCT05236972	Colorectal carcinoma	Sintilimab (anti-PD1), Oxaliplatin, Capecitabine
NCT05374252	Anal cancer	Sintilimab (anti-PD-1), Chemoradiotherapy
NCT05092958	Metastatic urothelial cancer	Avelumab (anti-PDL1), Cabozantinib S-malate
NCT04987203	Renal cell carcinoma	Nivolumab (anti-PD1), Tivozanib
NCT05079230	Acute myeloid leukemia	Magrolimab (anti-CD47), Venetoclax, Azacitidine
NCT05455320	Relapsed or refractory myeloma	Talquetamab (bispecific Ab binding CD3 and GPRC5D), Daratumumab (anti-CD38), Pomalidomide, Dexamethasone
NCT05405166	Recurrent myeloma	Satuximab (anti-CD38), Dexamethasone, Pomalidomide
NCT05352672 NCT05297565	Melanoma	Fianlimab (anti-LAG3), Cemiplimab (anti-PD1), Pembrolizumab (anti-PD1), Nivolumab (anti-PD1) (subcutaneously versus intravenous), rHuPH20
NCT05291910	Breast cancer	Inetetamab (anti-HER2), Toripalimab (anti-PD1), Albumin-Bound Paclitaxel

### محصولات مجوز دار در حوزه آنتی‌بادی‌های متصل به دارو

تا کنون 15 محصول آنتی‌بادی متصل به دارو برای سرطان‌های خون و نیز تومورهای جامد مجوز استفاده در بالین را کسب نموده‌اند. این محصولات عبارتند از:



نام محصول	شرکت تولید کننده	بیماری
Gemtuzumab ozogamicin - Mylotarg®	Pfizer	CD33-positive acute myeloid leukemia (AML)
Brentuximab vedotin - Adcetris®	Seagen	CD30-expressing lymphomas(cHL , PTCL)
Inotuzumab ozogamicin - Besponsa®	Pfizer	relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).
Moxetumomab pasudotox - Lumoxiti®	AstraZeneca	relapsed or refractory hairy cell leukemia
Polatuzumab vedotin- Polivy®	Roche	diffuse large B-cell lymphoma
Belantamab mafodotin - Blenrep®	GSK	multiple myeloma
Loncastuximab tesirine- Zynlonta®	ADC Therapeutics	large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma
Ado-trastuzumab emtansine- Kadcyla®	Roche	HER2-positive early breast cancer
Enfortumab vedotin- Padcev®	Seagen	bladder cancer and cancers of the urinary tract
Fam-trastuzumabderuxtecan- Enhertu®	Daiichi Sankyo	breast cancer or gastric or gastroesophageal adenocarcinoma.
Sacituzumab govitecan- Trodelvy®	Immunomedics	metastatic triple-negative breast cancer and metastatic urothelial cancer
Cetuximab sarotalocan- Akalux®	Rakuten Medical	locally advanced or recurrent head and neck cancer
Disitamab vedotin- Aidixi®	RemeGen	solid tumors including gastric cancer
Tisotumab vedotin - Tivdak®	Genmab/Seagen	cervical cancer
Mirvetuximab soravtansine- Elahere	ImmunoGen	Mirvetuximab soravtansine- Elahere

### کارآزمایی‌های بالینی حوزه آنتی‌بادی‌های متصل به دارو

عبارت Antibody drug conjugate با بیماری cancer در سایت Clinicaltrials.gov جستجو شد. در کل 427 کارآزمایی بالینی در این حوزه انجام شده و یا در حال انجام است که از این میان 39 مطالعه در فاز 3 و یا 4 مطالعات بالینی هستند. اطلاعات این کارآزمایی‌ها در جدول () خلاصه شده‌اند.

جدول ۱۴ لیست کارآزمایی بالینی آنتی‌بادی متصل به دارو

کد	عنوان	فاز	نام دارو	سرمایه گذار

NCT05329 545	Upifitamab Rilsodotin Maintenance in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer (UP-NEXT)	3	Upifitamab rilsodotin	Mersana Therapeutics
NCT03734 029	Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) Versus Investigator's Choice for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed [DESTINY-Breast04]	3	Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a)	Daiichi Sankyo, Inc. AstraZeneca
NCT03523 585	DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]	3	Trastuzumab deruxtecan	Daiichi Sankyo, Inc. AstraZeneca
NCT03529 110	DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03]	3	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	Daiichi Sankyo, Inc.
NCT04595 565	Sacituzumab Govitecan in Primary HER2-negative Breast Cancer	3	Sacituzumab govitecan	German Breast Group Gilead Sciences
NCT03262 935	SYD985 vs. Physician's Choice in Participants With HER2-positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	3	(vic-)trastuzumab duocarmazine	Byondis B.V.
NCT05622 890	A Single-arm Clinical Trial of IMGN853 in Chinese Adult Patients With Platinum-resistant, Epithelial Ovarian Cancer	3	Mirvetuximab Soravtansine	Hangzhou Zhongmei Huadong Pharmaceutical Co., Ltd.
NCT04296 890	A Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	3	Mirvetuximab Soravtansine	ImmunoGen, Inc.

NCT04209 855	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	3	Mirvetuximab Soravtansine	ImmunoGen, Inc.
NCT05754 853	A Study of MRG002 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable Advanced or Metastatic Urothelial Cancer	3	MRG002	Shanghai Miracogen Inc.
NCT04319 198	Rollover Study in Participants With Metastatic Solid Tumors Benefiting From Therapy With Sacituzumab Govitecan-hziy	3	Sacituzumab Govitecan-hiy	Gilead Sciences
NCT04924 699	A Study of MRG002 in the Treatment of Patients With HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer	3	MRG002, Trastuzumab	Shanghai Miracogen Inc.
NCT03474 107	A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301)	3	Enfortumab Vedotin	Astellas Pharma Global Development, Inc, Seagen Inc.
NCT05629 585	A Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I-III Triple-negative Breast Cancer Without Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Therapy (TROPION-Breast03)	3	Dato-DXd, Durvalumab	AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Inc.

NCT05104 866	A Phase-3, Open-Label, Randomized Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice of Chemotherapy (ICC) in Participants With Inoperable or Metastatic HR-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Who Have Been Treated With One or Two Prior Lines of Systemic Chemotherapy (TROPION-Breast01)	3	Dato-DXd	AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Inc.
NCT05374 512	A Study of Dato-DXd Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Patients With Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer, Who Are Not Candidates for PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy (TROPION-Breast02)	3	Dato-DXd	AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Inc.
NCT04639 986	Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (MBC)	3	Sacituzumab Govitecan-hziy	Gilead Sciences
NCT05445 778	Mirvetuximab Soravtansine With Bevacizumab Versus Bevacizumab as Maintenance in Platinum-sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer (GLORIA)	3	Mirvetuximab soravtansine plus Bevacizumab	ImmunoGen, Inc.
NCT04494 425	Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-low, Hormone Receptor Positive, Metastatic Breast Cancer	3	Trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca, Daiichi Sankyo Company
NCT02631 876	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor (FR) Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC),	3	Mirvetuximab soravtansine	Immunogen, Gynecologic Oncology Group

	Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer			
NCT05426486	A Study of ARX788 Combined With Pyrotinib Maleate Versus TCBHP (Trastuzumab Plus Pertuzumab With Docetaxel and Carboplatin) as Neoadjuvant Treatment in HER2-positive Breast Cancer Patients	2, 3	ARX788	
NCT05609968	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy Versus Sacituzumab Govitecan in Combination With Pembrolizumab for Participants With Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$ (MK-3475-D46)	3	Sacituzumab Govitecan	Merck Sharp & Dohme LLC, Gilead Sciences
NCT04887870	Study of Sitravatinib With or Without Other Anticancer Therapies Receiving Clinical Benefit From Parent Study	2, 3	Sitravatinib, Nivolumab	Mirati Therapeutics Inc.
NCT02785900	Vadastuximab Talirine (SGN-CD33A; 33A) Combined With Azacitidine or Decitabine in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	3	33A	seagen
NCT01990534	A Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	4	Brentuximab Vedotin	Millennium Pharmaceuticals, Inc.
NCT05751512	A Study to Evaluate MRG003 vs Cetuximab/Methotrexate in the Treatment of Patients With RM-SCCHN	3	MRG003	Shanghai Miracogen Inc.

NCT03677 596	A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients	4	inotuzumab ozogamicin	Pfizer
NCT03628 053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	3	, Inotuzumab, Tisagenlecleucel	Novartis
NCT02573 324	A Study of ABT-414 in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma (GBM) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification	3	ABT-414	AbbVie
NCT01712 490	A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma	3	brentuximab vedotin	Takeda, Seagen
NCT05687 266	Study of Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) in Combination With Durvalumab and Carboplatin for First-Line Treatment of Patients With Advanced NSCLC Without Actionable Genomic Alterations	3	Datopotamab deruxtecan	AsteraZeneca
NCT01909 934	Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma	4	brentuximab vedotin	Takeda
NCT03419 403	UNITE Study: Understanding New Interventions With GBM Therapy	3		AbbVie
NCT05675 410	A Study to Compare Standard Therapy to Treat Hodgkin Lymphoma to the Use of Two Drugs, Brentuximab Vedotin and Nivolumab	3	Brentuximab Vedotin	National Cancer Institute (NCI)
NCT01100 502	A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual	3	brentuximab vedotin	Seagen Inc, Millennium Pharmaceut icals, Inc.

	Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial)			
NCT01777 152	ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell	3	brentuximab vedotin	Seagen Inc, Millennium Pharmaceuticals, Inc.
NCT05711 628	A Trial Comparing Chemotherapy Versus Novel Immune Checkpoint Inhibitor (Pembrolizumab) Plus Chemotherapy in Treating Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma	3	Brentuximab Vedotin	National Cancer Institute (NCI)
NCT02166 463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB, Stage IIIB, IVA, or IVB Hodgkin Lymphoma	3	Brentuximab Vedotin	National Cancer Institute (NCI)
NCT03907 488	Immunotherapy (Nivolumab or Brentuximab Vedotin) Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III-IV Classic Hodgkin Lymphoma	3	Brentuximab Vedotin	National Cancer Institute (NCI)

## فصل چهارم: تحلیل نتایج و ارائه طرح‌ها

### نکات ساختاری و نهادی مهم مرتبط با این حوزه

1- پژوهش و صنعت ایمونوتراپی در عمده حوزه‌ها نیازمند زیرساخت‌های بسیار گران‌قیمتی است. این مهم سبب شده است پژوهش این حوزه بسیار محدود و انحصاری گردد. نیاز به تجهیزات و زیرساخت گران

قیمت، در صنعت پررنگ‌تر از پژوهش است و طبیعتاً انحصار جدی‌تری در صنعت وجود دارد. لزوم وجود نهادهای متمرکزی با کارکرد آزمایشگاه‌های ملی و مراکز تولید قراردادی، مورد تاکید بسیاری از متخصصین این حوزه است<sup>1</sup>. مدیریت غیر دولتی، چابک و مناسب این زیرساخت‌ها مورد توجه اساتید است و قطعاً چنین مراکزی اثر چشمگیری در رفع انحصار، گسترده‌گی بیشتر و شکوفایی صنعت و پژوهش این حوزه دارند. نسبت این مراکز ملی با دیگر بازیگران این حوزه باید به درستی تعریف شود. این مراکز نباید به رقابت با دیگر بازیگران بپردازند و صرفاً به ارائه خدمت به دیگر بازیگران اکتفا کنند. متأسفانه به دلایلی که اشاره شد و همچنین مدیریت ضعیف، زیرساخت‌ها و تجهیزات گران‌قیمت زیادی در کشور عملاً بدون استفاده مانده‌اند. احصاء این زیرساخت‌ها گام اولیه در جهت فعال‌سازی ظرفیت‌های آنها با مذاکره با مالکان است.

2- به صورت مشخص، مرکز مشترکی برای تولید بهینه و پیروس از دغدغه‌های مشترک بازیگران این حوزه است. در صورتی که به چالش‌های تولید قراردادی از جمله حفظ محرمانگی و محافظت از دانش فنی، پاسخ درخوری داده نشود، صنعت اشتیاقی برای همکاری با این مراکز نخواهد داشت. به علت وجود مواد بسیار سمی در فرایند تولید داروهای ADC، خط تولید این داروها باید استانداردهای خاصی را داشته باشد. زیرساخت‌های تولید در این حوزه از عوامل محدودکننده تولید در کشور هستند.

3- متأسفانه برخی بازیگران این حوزه به دلیل دشواری‌های تولید محصول در ایران پس از نهایی شدن فرایند تحقیق و توسعه، تولید در کشورهای حاشیه خلیج را در نظر دارند.

4- به علت تعدد نهادهای مرتبط با ایمونوتراپی، سطح بالایی از موازی‌کاری و عدم هماهنگی وجود دارد.

## اصول و ملاحظات کلی در اولویت‌گذاری

### اهداف و سنجه‌های اولویت‌گذاری

در نهایت با توجه به رسالت صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران و در راستای سیاست این نهاد برای هدایت بخش قابل توجهی از حمایت‌های خود به سمت تحقق انقلاب زیستی، حوزه‌هایی که شاخص‌های چهار گانه ذیل را محقق کنند، به عنوان اولویت معرفی می‌شوند.

شاخص‌های چهار گانه:

1- توسعه دهنده ظرفیت‌های علم و فناوریانه کشور باشند (حوزه‌هایی که به صورت بالفعل ظرفیت فنی مناسب و مکفی در کشور دارند مد نظر نیستند).

2- فناوری‌های به دست آمده ذیل سرمایه‌گذاری در این کلان پروژه‌ها باید فناوری‌هایی راهبردی و دارای اثر قابل توجه در آینده باشند. فناوری‌هایی که هم در جنبه تاثیرگذاری و حجم بازاری که می‌توانند فعال

دکتر عارفیان دکتر تیموری<sup>1</sup>



کنند رتبه بالایی داشته باشند و همچنین با نگاه به چرخه‌ی عمر فناوری، فناوری‌های جوان و خوش آتیه‌ای قلمداد شوند.

**3-** کلان پروژه‌ها باید به گونه‌ای تعریف شوند که نحوه خلق ارزش نهایی و تولید ثروت (ارتباط موثر با تقاضا)

تا جای ممکن شفاف باشد. بازیگران لازم برای شکوفایی آنها از جمله متقاضیان، وجود داشته باشند.

**4-** کلان پروژه‌ها علاوه بر داشتن نسبت مناسب با چشم‌اندازها (مطلوبیت مقصد) باید نسبت مناسبی با

ظرفیت‌ها و زیرساخت‌های فیزیکی و انسانی موجود نیز برقرار کنند (مطلوبیت مبداء). ترجیحا باید

تصویری روشن از اجزا پروژه (نحوه شکست فناوری و تقسیم کار) و بازیگرانی که بالقوه می‌توانند عهده‌دار

هر بخش شوند، وجود داشته باشد.

شاخص‌های اول و دوم، نمایندگی کننده تلاش برای پیشرفت علمی و نزدیک شدن به لبه علم و فناوری در دنیا

هستند و شاخص‌های سوم و چهارم، نمایندگی کننده رویکرد ناظر به واقعیات موجود کشور و خلق ثروت هستند.

طبیعتا بین این دو دسته شاخص، کشاکشی وجود دارد. تعیین اولویت باید به گونه‌ای صورت پذیرد که تا جای

ممکن تمام چهار شاخص محقق شوند ولی با این وجود می‌توان اولویت‌ها را در بر اساس پررنگ‌تر بودن شاخص‌های

ناظر به پژوهش و آینده و یا شاخص‌های ناظر به امکان‌پذیری و خلق ثروت دسته بندی کرد.

بر اساس تجربیات گذشته، به علت الزامات آکادمی مبنی بر وجود نوآوری و همچنین رزومه محوری آکادمیک،

پروژه‌هایی با نوآوری‌های غیر بنیادی و حاشیه‌ای که توسعه دهنده‌ی ظرفیت‌های علمی نیستند (و طبیعتا ریسک

پژوهشی پایینی دارند) از طرفداران زیادی برخوردارند. چنین پروژه‌هایی نه توسعه دهنده‌ی ظرفیت علمی کشورند

و نه افقی برای نقد شدن آنها وجود دارد. داده‌های منتشر شده در این قسم مقالات ممکن است توسط بازیگران

هوشیار و پیشتاز این حوزه مورد استفاده‌ی تجاری قرار بگیرد ولی قطعا مزیت چشمگیری عاید کشور نمی‌کنند.

پروژه‌هایی که به این چارچوب مفهومی نزدیک باشند از اولویت خارج هستند و در مقابل فعالیت‌های مبتنی بر

تکرار نتایج مقالات و پتنت‌ها، حتی در صورتی که واجد نوآوری چشمگیری نباشد ولی توسعه دهنده‌ی ظرفیت

فناورانه کشور باشد (طبیعتا ریسک فنی بیشتری دارند) می‌توانند ذیل اولویت‌ها قرار بگیرند.

با توجه به رسالت صندوق مبنی بر سرمایه‌گذاری برای توسعه علم و فناوری، پروژه‌هایی که افق بسیار شفافی برای

نحوه تجاری‌سازی دارند و ریسک پایین و دانش تثبیت شده در دل صنعت سبب می‌شود گزینه‌های جذابی برای

بخش خصوصی باشند، نیز از اولویت خارج می‌شوند.

### نسبت محتوایی پیشنهادات با قالب‌های حمایتی

پروژه‌ها می‌توانند با وجود دارا بودن چهار شاخص یاد شده، مبهم و یا شفاف باشند. اولویت‌های دارای شفافیت

کافی، در قالب پروژه‌هایی با اهداف مشخص، زمانبندی و تخمین هزینه به جامعه علمی معرفی شده و حمایت

می‌شوند. در مقابل اولویت‌های کلی و مبهم در قالب کرسی‌های آکادمیک و یا حمایت از محققین دکتری و

پسادکتری، حمایت می‌شوند.

## تبیین اولویت‌ها یا عدم اولویت‌ها در پژوهش ایمونوترابی

ملاحظات و گزاره‌های محوری در اولویت گذاری

اولویت‌های حوزه آنتی‌بادی‌های منوکلونال و مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی

آنتی‌بادی‌های منوکلونال (MAB) از مهمترین پلتفرم‌های دارویی زیست‌فناوری است و کاربردهای آن بسیار گسترده‌تر از حوزه ایمونوترابی است و همچنین قدمت بیشتری از نسل جدید درمان‌های ایمونوترابی دارد. در سال‌های اخیر کلیدواژه آنتی‌بادی منوکلونال در پژوهش‌های ایمونوترابی روندی نزولی داشته است ولی این مساله به معنی کاهش اهمیت این حوزه نیست. عمده بازار ایمونوترابی در سطح جهان مربوط به آنتی‌بادی‌های منوکلونال است و این پیشتازی تا سال‌های متمادی برقرار است. افول کلیدواژه این حوزه می‌تواند به علت استفاده‌ی بیشتر از کلیدواژه‌های تخصصی‌تر باشد. برای مثال کلیدواژه «مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی» رشد بسیار سریعی در مقالات داشته است و این رشد باید در سبد آنتی‌بادی‌های منوکلونال تلقی گردد.

مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی از لحاظ مفهومی مستقل از آنتی‌بادی‌های منوکلونال است و اخیراً داروهایی در این دسته وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند که آنتی‌بادی نیستند. از این‌رو به عنوان حوزه‌ای مستقل از آنتی‌بادی‌ها نیز از آن یاد می‌شود. با توجه به اینکه تمام موارد تایید شده‌ی فعلی مهارکننده‌های بازدارنده‌های ایمنی، آنتی‌بادی هستند، در بخش مشترکی به بررسی آنها می‌پردازیم.

تولید آنتی‌بادی‌های بیوسیمیلار در ایران از لحاظ فناوری کاملاً بالغ است و به صورت رقابتی در بخش خصوصی پیگیری می‌شود. صنعت در این حوزه هم توان مالی کافی برای تولید بیوسیمیلار جدید را دارد و همچنین اکوسیستم حول این مساله نسبت به داروهای جدید در دنیا کاملاً هوشیار و رصدگر است. بر این اساس (با توجه به عدم تحقق شاخص توسعه دهندگی) تولید آنتی‌بادی‌های بیوسیمیلار از اولویت خارج شدند. شایان ذکر است که دانش طراحی منوکلونال آنتی‌بادی‌های جدید و همچنین توسعه‌ی سویه‌های تولیدکننده این داروها در کشور بومی نشده‌اند. از آنجایی که توسعه‌ی آنتی‌بادی جدید در ایران توجیه اقتصادی ندارد، عملاً سرمایه‌گذاری در حوزه‌ی طراحی و توسعه‌ی سویه MAB امکان اتصال به صنعت کشور را ندارد. طراحی و توسعه‌ی سویه‌ی MAB بیش از اینکه ذیل ایمونوترابی طبقه‌بندی شود، ذیل حوزه مهندسی سویه و بیوملکول طبقه‌بندی می‌شود.

آنتی‌بادی‌های چند اختصاصیتی و IgM از روندهای جدی حوزه آنتی‌بادی است که پیشنهاد می‌شود به در قالب غیر پروژه‌ای پیگیری شود. حوزه ADC علاوه بر رشد جدی در پژوهش و ثبت اختراع، برخی رکوردهای اقتصادی از جمله بزرگترین شرکت‌های نوآور و بزرگترین خرید و فروش‌های اکوسیستم ایمونوترابی را به خود اختصاص داده و آینده‌ی روشنی برای این حوزه متصور است. با توجه به شناخت این حوزه توسط بخش خصوصی کشور و

وجود داروی بیوسیمیلار تولید داخل در این حوزه، اولاً تعریف پروژه‌های پژوهشی با مشارکت صنعت پیشنهاد می‌شود؛ ثانیاً بررسی عمیق‌تری برای رفع موانع تجاری‌سازی مورد نیاز است.

### اولویت‌های حوزه سلول‌درمانی سرطان

اهداف پژوهشی بسیار شفافی در این حوزه وجود دارد.

- 1- با توجه به گران بودن این حوزه، هر گونه تلاش برای کاهش قیمت منجر به افزایش چشمگیر اثرگذاری در بالین می‌شود. در این راستا تلاش‌های بسیار زیادی برای آلوژن‌سازی و رسیدن به محصول رو طاقچه<sup>1</sup> در جریان است.
- 2- درمان‌های تایید شده فعلی همگی علیه سرطان‌های مایع عمل می‌کنند. گسترش این حوزه به سمت سرطان‌های جامد از اهداف بسیار جدی و قطعی این حوزه است. راهبردهای بسیار متعددی در این راستا پیگیری می‌شود.
- 3- افزایش ایمنی و کاهش عوارض جانبی در این حوزه با راهبردهای مختلفی در حال پیگیری است و تاثیر زیادی بر گسترش کاربرد بالینی این حوزه دارد.
- 4- با اولویت پایین‌تری نسبت به موارد بالا، استفاده از وکتورهای غیر ویروسی پیگیری می‌شود.

با توجه به موارد فوق‌الذکر قطعاً در آینده‌ای نه چندان دور شاهد تغییرات جدی در محصولات تایید شده‌ی این حوزه هستیم و باید برای این تغییرات احتمالی از امروز برنامه‌ریزی داشته و آمادگی‌های لازم را کسب کنیم. ذکر این نکته بسیار حائز اهمیت است که راهبردهای فنی متکثری برای پاسخ به دغدغه‌های ذکر شده وجود دارد و با توجه به جوان بودن این حوزه نمی‌توان با اطمینان بعضی را به صورت کامل از اولویت خارج کرد و یا اولویت‌های محدودی را انتخاب کرد. هزینه‌های بالای هر راهبرد در این حوزه نیز سرمایه‌گذاری حداکثری روی همه آنها را بسیار سخت می‌کند.

اکوسیستم فعلی ایمونوسل‌تراپی در کشور شناخت خوبی از محصولات تایید شده دارد و تلاش‌های موازی کافی و متعددی با مشارکت بخش خصوصی برای تولید بیوسیمیلار محصولات تایید شده از سال‌های گذشته آغاز شده است. در مواردی دقیقاً یک محصول مشخص توسط دو تیم مستقل پیگیری می‌شود که لزوم هماهنگی بیشتر در حمایت و سرمایه‌گذاری را نشان می‌دهد. یکی از تیم‌های فعال در این حوزه به علت محدودیت بازار ایران، برای اجرای عملیات درمانی در عمان برنامه‌ریزی می‌کند. به نظر می‌رسد سرمایه‌گذاری روی تیم جدید برای توسعه بیوسیمیلار ایده مناسبی نیست. اتصال پژوهشگران به شرکت‌های فعال در این حوزه، اولاً منجر به اتصال یک بدنه

<sup>1</sup> Off the shelf

پژوهشی به بخش خصوصی و صنعت این حوزه می‌شود و نقش‌آفرینی پژوهشگران در اقتصاد زیستی را تضمین می‌کند، ثانیاً منجر به تقویت شرکت‌های فعال موجود خواهد شد.

فرایند تولید بیوسیمیلارهای نسل آینده شباهت بالایی به فرایندهای تولید شرکت‌های فعال کنونی در کشور دارند. در واقع تفاوت‌ها عمدتاً در نوع سلول جدا شده و سازه ژنتیکی مورد استفاده در فرایند مهندسی ژنتیک است که هیچ کدام از این دو مولفه تغییر اساسی در کلیت فرایند تولید ایجاد نمی‌کنند. فرایند تولید محصولات سلول درمانی آلوزن مبتنی بر سلول‌های بنیادی، دارای بخش‌های جدیدی نسبت به فرایند مرسوم است و با توجه به نشانه‌های مثبت حول این ایده از جمله جذب سرمایه بالا، به عنوان پروژه پیشنهاد می‌شود. حوزه‌های دیگری مانند، سلول درمانی مبتنی بر نئوآنتی‌ژن،  $\gamma\delta$  T cells و حوزه TCR-T به عنوان اولویت‌های غیر پروژه‌های پیشنهاد می‌شوند.

### اولویت‌های حوزه واکسن‌های درمانی سرطان

واکسن سرطان از ایده‌های بسیار قدیمی مرتبط با ایمونوتراپی است ولی موفقیت بالایی در بالین نداشته است. با این وجود حجم پژوهش و تعداد ثبت اختراع در این حوزه روندی صعودی دارد. تکنولوژی mRNA تاثیر بزرگی بر افزایش امیدها نسبت به موفقیت این حیطه درمانی داشته است. به ویژه واکسن‌های درمانی شخصی هماهنگی بالایی با پلتفرم mRNA دارند. مزیت قابل توجه واکسن‌های سرطان، هزینه‌ی بسیار پایین نسبت به سلول‌درمانی و همچنین امکان استفاده از آنها در مراحل اولیه سرطان است. واکسن‌های سرطان به راحتی می‌توانند به همراه دیگر روش‌های ایمونوتراپی به صورت ترکیبی استفاده شوند و اثرات سینرژیک داشته باشند. با توجه به وجود پلتفرم mRNA در کشور، سرمایه‌گذاری روی واکسن سرطان مبتنی بر mRNA از اولویت بالایی برخوردار است. شرکت‌های پیشرویی مانند مودرنا و بیونتک محصولاتی را در این زمینه به زودی در کارآزمایی بالینی فاز سه بررسی خواهند کرد. تولید واکسن سرطان مبتنی بر پلتفرم mRNA از پروژه‌های پیشنهادی است.

همچنین پیش‌بینی آنتی ژن‌های اختصاصی تومور در برخی شرکت‌های نوآور این حوزه در حال انجام است. یک واکسن پپتیدی و یک واکسن آدنووایروس شامپانزه که 20 تومور نئوآنتی ژن را در ژن خود دارد در کارآزمایی‌های فاز سه واکسن سرطان وجود دارد. واکسن اخیر یک نوع واکسن شخصی‌سازی شده است.

همچنین واکسن Provenge که مبتنی بر سلول DC است، واکسن درمانی سرطان است که مجوز FDA را برای سرطان پروستات دریافت کرده است. تولید بیوسیمیلار این واکسن نیز می‌تواند یکی از اولویت‌های پیش رو در این حوزه باشد.

## اولویت‌های حوزه ویروس‌درمانی سرطان

ویروس‌درمانی سرطان نیز از ایده‌های قدیمی درمان سرطان است که به تازگی بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. بیشترین نرخ رشد بازار در بین حوزه‌های مختلف ایمونوتراپی مربوط به ویروس‌درمانی است. هزینه‌پایین، حمله اختصاصی به تومور و ایمنی بالا، امکان هم‌افزایی عمیق با دیگر حوزه‌های ایمونوتراپی، تبدیل محیط مهاری تومور به محیط تحریک‌کننده سیستم ایمنی و امکان شخصی‌سازی از مزایای جدی این حوزه است. دکتر David Evans در یک مصاحبه با نیچر اذعان می‌کند "دلایلی وجود دارد که به دنبال درمان‌های بهتری از ویروس‌درمانی نباشیم". ویروس‌درمانی به واسطه طراحی و ایجاد یک موجود زنده کامل برای یک هدف خاص، بیش از دیگر حوزه‌های ایمونوتراپی نمایندگی‌کننده‌ی تاثیر زیست‌مهندسی در درمان سرطان و انقلاب زیستی است. از جهت دیگر تولید ویروس مصنوعی یک فناوری راهبردی کلان برای کشور محسوب می‌شود. تولید بیوسیمیلارهای موجود در هر سه پلتفرم هرپس، آدنوویروس و وکسینیا باید مورد توجه قرار گیرد. همچنین پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های دانشگاهی این حوزه در قالب‌های دیگر مورد حمایت قرار گیرند.

## پروژه‌های پیشنهادی

### 1- پروژه‌های مطالعاتی - میدانی:

- a. ارتباط با بخش خصوصی فعال در حوزه CAR-T Cell و تعریف پروژه‌های پژوهشی با همکاری بخش خصوصی.
- b. ارتباط با بخش خصوصی فعال در حوزه ADC و تعریف پروژه‌های پژوهشی با همکاری بخش خصوصی.
- c. یکپارچه‌سازی، تقسیم کار و هماهنگی سیاست‌های حمایت از ایمونوتراپی در کشور.
- d. راهکارهای تسهیل و پیشرفت پژوهش پیش‌بالینی در کشور، پژوهش و تجاری‌سازی.
- e. مطالعه تطبیقی و پیشنهاد مدل اجرایی برای کلینیک‌های جامع پژوهشی سرطان و توسعه توریسم سلامت.

### 2- پروژه‌های پژوهشی و توسعه‌ای

- a. ساخت واکسن سرطان بیوسیمیلار.
  - b. ساخت بیوسیمیلار ویروس ضد سرطان (انکولایتیک ویروس).
  - c. توسعه سکوی پیش‌بینی نئوانتی‌ژن.
  - d. توسعه سلول‌درمانی آلورژن مبتنی بر سلول‌های بنیادی.
- 3- حمایت‌های غیر پروژه‌ای (کرسی، حمایت از دکترا و پسادکترا):

- a. توسعه‌ی سلول‌درمانی‌های مبتنی بر  $\gamma\delta$  T cells.

- b. طراحی مدارهای منطقی، کلیدهای ایمنی، درمان‌های ترکیبی برای ساخت محصول سلول‌درمانی یا ویروس‌درمانی با قابلیت کنترل عملکرد، تکثیر و ایمنی‌زایی.
- c. توسعه‌ی سلول‌درمانی برای تومورهای جامد.
- d. طراحی هوشمند درمان‌های ترکیبی ایمونوتراپی با روش‌های دیگر درمان سرطان برای استفاده در کارآزمایی بالینی.
- e. درمان مبتنی بر آنتی‌بادی‌های IgM.
- f. توسعه وکتورهای نوین برای مهندسی ژنوم در سلول/ویروس‌درمانی.
- g. مهندسی TCR برای سلول‌درمانی.
- h. واکسن‌های سرطان مبتنی بر mRNA.
- i. پیش‌بینی نتوانتی‌ژن‌های سرطانی و درمان‌های مبتنی بر آن.

1. McCarthy, E.F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop. J.* **2006**, *26*, 154–158.
2. S. Ferdosi et al., “Melanoma in Iran : a Retrospective 10-Year Study,” vol. 17, pp. 27512755, 2016.
3. Hayre, D.S. 23. Coley’s toxin and spontaneous tumour regression. *Clin. Investig. Med.* **2007**, *30*, 39–40.
4. Oiseth, S.J.; Aziz, M.S. Cancer immunotherapy: A brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J. Cancer Metastasis Treat.* **2017**, *3*, 250.
5. Bhatia, A.; Kumar, Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: A comprehensive review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **2014**, *10*, 41–62.
6. Dunn, G.P.; Old, L.J.; Schreiber, R.D. The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* **2004**, *22*, 329–360.
7. Vesely, M.; Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: Antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2013**, *1284*, 1–5.
8. Yang, Y. Cancer immunotherapy: Harnessing the immune system to battle cancer. *J. Clin. Investig.* **2015**, *125*, 3335–3337.
9. Hargadon, K.M.; Johnson, C.E.; Williams, C.J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int. Immunopharmacol.* **2018**, *62*, 29–39.
10. Nirschl, C.J.; Drake, C.G. Molecular Pathways: Coexpression of Immune Checkpoint Molecules: Signaling Pathways and Implications for Cancer Immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* **2013**, *19*, 4917–4924.
11. Dunn, G.P.; Old, L.J.; Schreiber, R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* **2004**, *21*, 137–148.
12. Chen, D.S.; Mellman, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* **2007**, *541*, 321330.
13. Liu, J.-N.; Kong, X.-S.; Huang, T.; Wang, R.; Li, W.; Chen, Q.-F. Clinical Implications of Aberrant PD-1 and CTLA4 Expression for Cancer Immunity and Prognosis: A Pan-Cancer Study. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 2048.
14. Dovedi, S.J.; Elder, M.J.; Yang, C.; Sitnikova, S.I.; Irving, L.; Hansen, A.; Hair, J.; Jones, D.C.; Hasani, S.; Wang, B.; et al. Design and Efficacy of a Monovalent Bispecific PD-1/CTLA4 Antibody That Enhances CTLA4 Blockade on PD1+ Activated T Cells. *Cancer Discov.* **2021**, *11*, 1100–1117.
15. Buchbinder, E.I.; Desai, A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials* **2016**, *39*, 98–106.
16. Takahashi, T.; Tagami, T.; Yamazaki, S.; Uede, T.; Shimizu, J.; Sakaguchi, N.; Mak, T.W.; Sakaguchi, S. Immunologic Self-Tolerance Maintained by Cd25+ Cd4+ Regulatory T Cells Constitutively Expressing Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4. *J. Exp. Med.* **2000**, *192*, 303–310.
17. Schadendorf, D.; Hodi, F.S.; Robert, C.; Weber, J.S.; Margolin, K.; Hamid, O.; Patt, D.; Chen, T.-T.; Berman, D.M.; Wolchok, J.D. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 1889–1894.
18. Postow, M.A.; Chesney, J.; Pavlick, A.C.; Robert, C.; Grossmann, K.; McDermott, D.; Linette, G.P.; Meyer, N.; Giguere, J.K.; Agarwala, S.S.; et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2006–2017.

19. Larkin, J.; Chiarion-Sileni, V.; Gonzalez, R.; Grob, J.-J.; Cowey, C.L.; Lao, C.D.; Schadendorf, D.; Dummer, R.; Smylie, M.; Rutkowski, P.; et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *373*, 23–34.
20. Kamatham, S.; Shahjehan, F.; Kasi, P.M. Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer: Current Status, Recent Advances, and Future Directions. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* **2019**, *15*, 112–121.
21. Morse, M.A.; Hochster, H.; Benson, A. Perspectives on Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist* **2019**, *25*, 33–45.
22. Saung, M.T.; Pelosof, L.; Casak, S.; Donoghue, M.; Lemery, S.; Yuan, M.; Rodriguez, L.; Schotland, P.; Chuk, M.; Davis, G.; et al. FDA Approval Summary: Nivolumab Plus Ipilimumab for the Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma Previously Treated with Sorafenib. *Oncologist* **2021**, *26*, 797–806.
23. Baas, P.; Scherpereel, A.; Nowak, A.K.; Fujimoto, N.; Peters, S.; Tsao, A.S.; Mansfield, A.S.; Papat, S.; Jahan, T.; Antonia, S.; et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* **2021**, *397*, 375–386.
24. Vellanki, P.J.; Mulkey, F.; Jaigirdar, A.A.; Rodriguez, L.; Wang, Y.; Xu, Y.; Zhao, H.; Liu, J.; Howe, G.; Wang, J.; et al. FDA approval summary: Nivolumab with ipilimumab and chemotherapy for metastatic non-small cell lung cancer, A collaborative project orbis review. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 3522–3527.
25. Gao, X.; McDermott, D.F. Ipilimumab in combination with nivolumab for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin. Biol. Ther.* **2018**, *18*, 947–957.
26. Sharpe, A.H.; Pauken, K.E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat. Rev. Immunol.* **2018**, *18*, 153–167.
27. Mallett, G.; Laurence, A.; Amarnath, S. Programmed cell death-1 receptor (Pd-1)-mediated regulation of innate lymphoid cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2836.
28. Shi, A.-P.; Tang, X.-Y.; Xiong, Y.-L.; Zheng, K.-F.; Liu, Y.-J.; Shi, X.-G.; Lv, Y.; Jiang, T.; Ma, N.; Zhao, J.-B. Immune Checkpoint LAG3 and Its Ligand FGL1 in Cancer. *Front. Immunol.* **2022**, *12*, 785091.
29. Wang, J.; Sanmamed, M.F.; Datar, I.; Su, T.T.; Ji, L.; Sun, J.; Chen, L.; Chen, Y.; Zhu, G.; Yin, W.; et al. Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell* **2019**, *176*, 334–347.e12.
30. Souri, Z.; Wierenga, A.P.A.; Kroes, W.G.M.; van der Velden, P.A.; Verdijk, R.M.; Eikmans, M.; Luyten, G.P.M.; Jager, M.J. LAG3 and Its Ligands Show Increased Expression in High-Risk Uveal Melanoma. *Cancers* **2021**, *13*, 4445.
31. Matsuzaki, J.; Gnjjatic, S.; Mhawech-Fauceglia, P.; Beck, A.; Miller, A.; Tsuji, T.; Eppolito, C.; Qian, F.; Lele, S.; Shrikant, P.; et al. Tumor-infiltrating NY-ESO-1-specific CD8 + T cells are negatively regulated by LAG-3 and PD1 in human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 7875–7880.
32. Deng, W.-W.; Mao, L.; Yu, G.-T.; Bu, L.-L.; Ma, S.-R.; Liu, B.; Gutkind, J.S.; Kulkarni, A.B.; Zhang, W.-F.; Sun, Z.-J. LAG-3 confers poor prognosis and its blockade reshapes antitumor response in head and neck squamous cell carcinoma. *OncImmunology* **2016**, *5*, e1239005.
33. Maruhashi, T.; Sugiura, D.; Okazaki, I.M.; Okazaki, T. LAG-3: From molecular functions to clinical applications. *J. Immunother. Cancer* **2020**, *8*, e001014.
34. Lichtenegger, F.S.; Rothe, M.; Schnorfeil, F.M.; Deiser, K.; Krupka, C.; Augsberger, C.; Schlüter, M.; Neitz, J.; Subklewe, M. Targeting LAG-3 and PD-1 to Enhance T Cell Activation by Antigen-Presenting Cells. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 385.
35. Qi, Y.; Chen, L.; Liu, Q.; Kong, X.; Fang, Y.; Wang, J. Research Progress Concerning Dual Blockade of Lymphocyte-Activation Gene 3 and Programmed Death-1/Programmed Death-1 Ligand-1 Blockade in Cancer Immunotherapy: Preclinical and



- Clinical Evidence of This Potentially More Effective Immunotherapy Strategy. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 563258.
36. Paik, J. Nivolumab Plus Relatlimab: First Approval. *Drugs* **2022**, *82*, 925–931.
  37. Johnston, R.J.; Comps-Agrar, L.; Hackney, J.; Yu, X.; Huseni, M.; Yang, Y.; Park, S.; Javinal, V.; Chiu, H.; Irving, B.; et al. The Immunoreceptor TIGIT Regulates Antitumor and Antiviral CD8 + T Cell Effector Function. *Cancer Cell* **2014**, *26*, 923–937.
  38. McNulty, R. FDA Grants Tiragolumab Breakthrough Therapy Designation for PD-L1–High NSCLC. *Evid.-Based Oncol.* **2021**, *27*, SP58.
  39. Anderson, A.C.; Joller, N.; Kuchroo, V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity* **2016**, *44*, 989–1004
  40. Zhang, Y.; Cai, P.; Li, L.; Shi, L.; Chang, P.; Liang, T.; Yang, Q.; Liu, Y.; Wang, L.; Hu, L. Co-expression of TIM-3 and CEACAM1 promotes T cell exhaustion in colorectal cancer patients. *Int. Immunopharmacol.* **2017**, *43*, 210–218.
  41. Zhu, C.; Anderson, A.C.; Schubart, A.; Xiong, H.; Imitola, J.; Khoury, S.; Zheng, X.X.; Strom, T.B.; Kuchroo, V.K. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat. Immunol.* **2005**, *6*, 1245–1252.
  42. Fourcade, J.; Sun, Z.; Pagliano, O.; Chauvin, J.-M.; Sander, C.; Janjic, B.; Tarhini, A.A.; Tawbi, H.A.; Kirkwood, J.M.; Moschos, S.; et al. PD-1 and Tim-3 Regulate the Expansion of Tumor Antigen–Specific CD8+ T Cells Induced by Melanoma Vaccines. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 1045–1055
  43. Im, E.; Sim, D.Y.; Lee, H.-J.; Park, J.E.; Park, W.Y.; Ko, S.; Kim, B.; Shim, B.S.; Kim, S.-H. Immune functions as a ligand or a receptor, cancer prognosis potential, clinical implication of VISTA in cancer immunotherapy. *Semin. Cancer Biol.* **2021**.
  44. Mehta, N.; Maddineni, S.; Kelly, R.L.; Lee, R.B.; Hunter, S.A.; Silberstein, J.L.; Sperberg, R.A.P.; Miller, C.L.; Rabe, A.; Labanieh, L.; et al. An engineered antibody binds a distinct epitope and is a potent inhibitor of murine and human VISTA. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 15171.
  45. Weinberg, A.D.; Rivera, M.-M.; Prell, R.; Morris, A.; Ramstad, T.; Vetto, J.T.; Urba, W.J.; Alvord, G.; Bunce, C.; Shields, J. Engagement of the OX-40 Receptor In Vivo Enhances Antitumor Immunity. *J. Immunol.* **2000**, *164*, 2160–2169.
  46. Alves Costa Silva, C.; Facchinetti, F.; Routy, B.; Derosa, L. New pathways in immune stimulation: Targeting OX40. *ESMO Open* **2020**, *5*, e000573.
  47. Linch, S.N.; McNamara, M.J.; Redmond, W.L. OX40 agonists and combination immunotherapy: Putting the pedal to the metal. *Front. Oncol.* **2015**, *5*, 34.
  48. Vijayan, D.; Young, A.; Teng, M.W.L.; Smyth, M.J. Targeting immunosuppressive adenosine in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2017**, *17*, 709–724.
  49. Ducoin, K.; Oger, R.; Mutala, L.B.; Deleigne, C.; Jouand, N.; Desfrancois, J.; Podevin, J.; Duchalais, E.; Cruard, J.; Benlalam, H.; et al. Targeting NKG2A to boost anti-tumor CD8 T-cell responses in human colorectal cancer. *OncoImmunology* **2022**, *11*, 2046931.
  50. Feng, R.; Zhao, H.; Xu, J.; Shen, C. CD47: The next checkpoint target for cancer immunotherapy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2020**, *152*, 103014.
  51. Waldman, A.D.; Fritz, J.M.; Lenardo, M.J. A guide to cancer immunotherapy: From T cell basics to clinical practice. *at. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 651–668.
  52. Parakh, S.; Lee, S.T.; Gan, H.K.; Scott, A.M. Radiolabeled Antibodies for Cancer Imaging and Therapy. *Cancers* **2022**, *14*, 144.
  53. Liu, W.; Li, K.; Deng, H.; Wang, J.; Zhao, P.; Liao, W.; Zhuo, L.; Wei, H.; Yang, X.; Chen, Y. In vitro and in vivo evaluation of a novel anti-EGFR antibody labeled with <sup>89</sup>Zr and <sup>177</sup>Lu. *J. Radioanal. Nucl. Chem. Artic.* **2022**, *331*, 747–754.
  54. Suurs, F.V.; LubdeHooge, M.N.; deVries, E.G.E.; deGroot, D.J.A. A review of bispecific antibodies and antibody constructs in oncology and clinical challenges. *Pharmacol. Ther.* **2019**, *201*, 103–119.

55. Fan, G.; Wang, Z.; Hao, M.; Li, J. Bispecific antibodies and their applications. *J. Hematol. Oncol.* **2015**, *8*, 130.
56. Shim, H. Bispecific antibodies and antibody drug conjugates for cancer therapy: Technological considerations. *Biomol. Biotechnol.* **2020**, *10*, 360.
57. Spiess, C.; Zhai, Q.; Carter, P. J. Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies. *Mol. Immunol.* **2015**, *67*, 95–106.
58. Chulpanova, D. S.; Kitaeva, K. V.; Green, A. R.; Rizvanov, A. A.; Solovyeva, V. V. Molecular Aspects and Future Perspectives of Cytokine-Based Anti-cancer Immunotherapy. *Front. Cell Dev. Biol.* **2022**, *8*, 402.
59. Qiu, Y.; Su, M.; Liu, L.; Tang, Y.; Pan, Y.; Sun, J. Clinical application of cytokines in cancer immunotherapy. *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, *15*, 2269–2287.
60. Di Trolio, R.; Simeone, E.; di Lorenzo, G.; Grimaldi, A. M.; Romano, A.; Ayala, F.; Caracò, C.; Muzzillo, N.; Ascierio, P. A. Update on PEG-interferon  $\alpha$ -2b as adjuvant therapy in melanoma. *Anticancer. Res.* **2012**, *32*, 3901–3909.
61. Lee, S.; Margolin, K. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers* **2011**, *3*, 3856–3893.
62. Nguyen, K. G.; Vrabel, M. R.; Mantooth, S. M.; Hopkins, J. J.; Wagner, E. S.; Gabaldon, T. A.; Zaharoff, D. A. Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 575597.
63. Berraondo, P.; Sanmamed, M. F.; Ochoa, M. C.; Etxeberria, I.; Aznar, M. A.; Pérez-Gracia, J. L.; Rodríguez-Ruiz, M. E.; Ponz Sarvis, M.; Melero, E. C. I. Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br. J. Cancer* **2019**, *120*, 6–15.
64. Todo, T.; Martuza, R. L.; Rabkin, S. D.; Johnson, P. A. Oncolytic herpes simplex virus vector with enhanced MHC class I presentation and tumor cell killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 6396–6401.
65. Macedo, N.; Miller, D. M.; Haq, R.; Kaufman, H. L. Clinical landscape of oncolytic virus research in 2020. *J. Immunother. Cancer* **2020**, *8*, e001486.
66. Donninger, H.; Li, C.; Eaton, J. W.; Yaddanapudi, K. Cancer vaccines: Promising therapeutics or an unattainable dream. *Vaccines* **2021**, *9*, 668.
67. Zhou, X.; Sun, L.; Yao, X.; Li, G.; Wang, Y.; Lin, Y. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 1434.
68. Morales, A.; Eidinger, D.; Bruce, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *J. Urol.* **1976**, *116*, 180–182.
69. Cheever, M. A.; Higano, C. S. PROVENGE (sipuleucel-T) in prostate cancer: The first FDA approved therapeutic cancer vaccine. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 3520–3526.
70. A Madan, R.; Gulley, J. L. Therapeutic cancer vaccine fulfills the promise of immunotherapy in prostate cancer. *Immunotherapy* **2011**, *3*, 27–31.
71. Hollingsworth, R. E.; Jansen, K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines* **2019**, *4*, 7.
72. [https://marketresearchcommunity.com/cancer-immunotherapy-market/?gclid=CjwKCAiAu5agBhBzEiwAdiR5tAqle8wrt3E-bXB6TXJgaZS3Zh1WPopm8oPdVY9a1A2r7I73z-i9exoCHt0QAvD\\_BwE](https://marketresearchcommunity.com/cancer-immunotherapy-market/?gclid=CjwKCAiAu5agBhBzEiwAdiR5tAqle8wrt3E-bXB6TXJgaZS3Zh1WPopm8oPdVY9a1A2r7I73z-i9exoCHt0QAvD_BwE)
73. <https://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/immunotherapy-drugs-market.html>
74. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/immunotherapy-drug-market-137717755.html>
75. <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/immunotherapy-drug-market-137717755.html>
76. <https://www.precedenceresearch.com/cancer-immunotherapy-market>
77. <https://www.meticulousresearch.com/product/cancer-immunotherapy-market-4690>
78. <https://www.alliedmarketresearch.com/cancer-immunotherapy-market>

79. <https://www.precedenceresearch.com/car-t-cell-therapy-market#:~:text=The%20global%20CAR%20T%2Dcell,North%20America%20dominate%20the%20market.>
80. <https://www.alliedmarketresearch.com/car-t-cell-therapy-market-A16971>
81. <https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/car-t-cell-therapy-market-102>
82. [Monoclonal Antibodies Market Size, Share, Growth | Report 2030 \(alliedmarketresearch.com\)](#)
83. [Antibody Drug Conjugates Market Size & Share Analysis - Industry Research Report - Growth Trends \(mordorintelligence.com\)](#)
84. [Antibody Drug Conjugates Market Size Report, 2030 \(grandviewresearch.com\)](#)
85. [Antibody Drug Conjugates Market Size, Global Report, 2030 \(strategicmarketresearch.com\)](#)
86. [Bispecific Antibody Market Share, Growth, Forecast to 2033 \(futuremarketinsights.com\)](#)
87. [Bispecific Antibody Therapeutics Market Players, Size, Share, Report, Value, & Forecast Trends By 2029 \(databridgemarketresearch.com\)](#)
88. [TIL Therapies Market | Industry Analysis | Market Size | 2035 \(rootsanalysis.com\)](#)
89. [Tumor Infiltrating Lymphocyte TIL Therapy Market Size \(globenewswire.com\)](#)
90. [Global TIL Therapies Market Report 2023 to 2035: Key Players Include Bristol-Myers Squibb, CAR-T \(Shanghai\) Cell Biotechnology, Cellectis and Incyte - ResearchAndMarkets.com | Business Wire](#)
91. [Cancer Vaccines Market Size & Share Analysis - Industry Research Report - Growth Trends \(mordorintelligence.com\)](#)
92. [Cancer Vaccines Market Size, Share, Trend and Industry Growth 2027 \(alliedmarketresearch.com\)](#)
93. [Immune Checkpoint Inhibitors Market Size, Report 2022-2030 \(precedenceresearch.com\)](#)
94. [Immune Checkpoint Inhibitors Market Size, Forecast - 2031 \(alliedmarketresearch.com\)](#)
95. [Oncolytic Virus Cancer Therapy Market Size & Outlook - 2033 \(futuremarketinsights.com\)](#)
96. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/immunotherapy-drugs-market-report>

