

تاریخ:	عنوان پروژه: سلول درمانی آلوژنیک به کمک مهندسی سلول‌های بنیادی
مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه‌سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی): آزمایشگاهی، پایلوت	
<p>اهمیت و آینده حوزه در دنیا:</p> <p>هم‌اکنون مطالعات گسترده‌ای در دنیا بر روی این موضوع در حال انجام است. این مطالعات علاوه بر T cell ها بر روی سایر سلول‌ها از جمله NK cell ها هم انجام می‌شود. از آنجا که انجام چنین پروژه‌ای پیچیدگی قابل توجه بیشتری نسبت به CAR T cell therapy معمولی ندارد، به طور گسترده می‌تواند انجام شود.</p> <p>با توجه به گران بودن سلول درمانی CAR-T، هر گونه تلاش برای کاهش قیمت منجر به افزایش چشم‌گیر اثرگذاری در بالین می‌شود. در این راستا تلاش‌های بسیار زیادی برای آلوژن‌سازی در جریان است. رویکرد استفاده از آلوژن علاوه بر کاهش قیمت سلول درمانی، می‌تواند این درمان سرطان را به صورت یک درمان آماده تحویل تبدیل کند و تاخیر زمانی ناشی از مهندسی سلول‌های اتولوگ فرد را حذف نماید. در واقع سلول‌درمانی آلوژن، علی‌رغم وجود چالش‌های فنی، دو مزیت مهم به همراه دارد:</p> <ol style="list-style-type: none"> ۱. پروسه ساخت و مهندسی سلول اتولوگ بین ۱ تا ۲ هفته زمان می‌برد و تحمل بیماری در این زمان ممکن است برای بیمار امکان پذیر نباشد. این درحالی است که سلول درمانی آلوژن مانند یک محصول آماده (با در نظر گرفتن ملاحظات لازم) می‌تواند بلافاصله تزریق شود. ۲. هزینه‌های تمام شده بسیار کاهش می‌یابد، چرا که می‌توان در ابعاد بزرگ سلول‌ها را مهندسی کرد و این امر سبب می‌شود تا این درمان بازار بزرگتری داشته باشد. <p>هرچند تا رسیدن به بازار هنوز چالش‌های بسیاری در مسیر آلوژن‌سازی سلول‌درمانی وجود دارد، اما تلاش‌های زیادی در سطح جهانی برای رفع موانع این فناوری در جریان است. در میان این مطالعات می‌توان به دو محصول با نام‌های FT576 و FT819 اشاره کرد. FT576 یک NK cell آلوژن تغییر یافته و مجهز به سازه CAR است، بدین صورت که از سلول‌های بنیادی iPSC نشأت گرفته، CD38 در آن ناکاوت شده، آنتی‌ژن CD16، CAR-BCMA و IL15 receptor fusion در آن بیان شده است. FT819 یک T cell آلوژن تغییر یافته و مجهز به سازه CAR است، بدین صورت که از سلول‌های بنیادی iPSC نشأت گرفته و TCR در آنها ناکاوت شده تا بیماری پیوند در مقابل میزبان (GVHD) رخ ندهد.</p>	
<p>امکان‌پذیری و توسعه‌دهندگی ظرفیت فعلی ایران:</p> <p>در حال حاضر هیچ گروهی در صنعت به طور جدی در این پروژه فعالیت ندارد. البته با توجه به وضعیت فعلی ایران لزوم توجه به این حوزه در بعد صنعتی نیز همچنان وجود ندارد اما لازم است پروژه‌های تحقیقاتی مبتنی بر آلوژن‌سازی و رفع موانع آن در کشور انجام شود تا در صورت تاییدیه گرفتن درمان‌های مشابه در سطح جهان فضای علم و فناوری کشور در این حوزه از سطح جهانی عقب‌تر نباشد.</p>	
<p>واژگان کلیدی: سرطان، CAR T cell، CAR NK cell، آلوژنیک، سلول بنیادی، رد پیوند (GVHD)، CRISPR/Cas9</p>	

اقدام (ابزار، مواد، تکنولوژی، زیرساخت) مورد نیاز:

- رده‌های سلولی برای ساخت ویروس و انجام تست‌های QC و مواد لازم از قبیل محیط کشت برای این منظور
- اقدام و تجهیزات مورد نیاز در حوزه کشت و مهندسی سلول و روش‌های دستوری ژنی از قبیل CRISPR-Cas
- اقدام و تجهیزات لازم جهت تخلیص و فرمولاسیون و تست‌های QC
- مواد و تجهیزات لازم برای کشت، فعال‌سازی و ترنسداکشن لنفوسیت‌های T و یا NK cell ها
- مواد و تجهیزات لازم برای تغلیظ و تخلیص ویروس و سلول
- مدل حیوانی و آزمایشگاه مناسب برای مطالعات پیش‌بالینی

بیان و تشریح پروژه:

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

برخی چالش‌ها از جمله عدم مطابقت MHC با بیمار و یا وجود TCR نرمال در این روش درمانی وجود دارد که می‌توان با روش‌های مهندسی ژنتیک سلول و حذف MHC و یا TCR و یا روش‌های دیگر از جمله تعیین کلون‌هایی با HLA های معین و هماهنگی با HLA بیمار به رفع این موانع کمک نمود. در این پروژه هدف ساخت و طراحی سلول درمانی آلوزن و رفع موانع موجود در این فرایند است.

در نهایت لازم است میزان اثربخشی و ایمنی سلول‌های ساخته شده با تست‌های آزمایشگاهی مناسب پیش‌بالینی و نیز در مدل‌های حیوانی مناسب سنجیده شود.

اهداف پروژه:

هدف این پروژه توسعه سلول درمانی آلوزن است.

خروجی های مورد انتظار:

۱. ساخت نمونه اولیه یک سلول درمانی آلوزن بر پایه سلول‌های بنیادی
۲. انجام تست‌های لازم جهت تایید ایمنی و کارایی مطابق با CTD سازمان غذا و دارو (ثبت ماژول IV از CTD)