

طرح های دکتری و پسا دکتری

تاریخ:	1-عنوان پروژه: توسعه سلول درمانی های مبتنی بر $\gamma\delta$ T cells
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>در ایمنی درمانی سرطان با روش های سلولی، تا کنون سلول های ایمنی اکتسابی T آلفا بتا نقش گسترده ای ایفا کرده اند. با این حال استفاده از این سلول ها بخصوص در درمان های کراتی سل مرسوم برای سرطان های خونی با چالش هایی همراه است. در واقع وابستگی آنها به کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC)، توانایی تشخیص محدود به پپتیدهای جهش یافته سرطانی، گرایش کم آنها به تومور های جامد و نیز نگرانی های مربوط به التهاب و سندرم رهایی سایتوکاین مانعی در راه توسعه این نوع سلول ها ایجاد کرده است.</p> <p>سلول های T گاما دلتا، دسته ای از سلول های ایمنی هستند که در واقع پل بین ایمنی ذاتی و اکتسابی شناخته می شوند. این سلول ها می توانند سلول های سرطانی را هم بدون وابستگی به MHC و نئوآنتی ژن و هم از طریق رسپتورهای وابسته به MHC شناسایی نمایند. گیرنده های سطح سلول های $\gamma\delta$T می توانند طیف وسیعی از آنتی ژن ها مانند لیپیدها، آنتی ژن های فسفو و پپتیدها را به روشی مستقل از MHC تشخیص دهند. این ویژگی باعث می شود که این سلول ها بتوانند اثرات ضد توموری در برابر تومورهایی با بار جهشی کم و MHC کاهش یافته اعمال کنند و در برابر تومورهایی که با کاهش بیان آنتی ژن به نوعی از سیستم ایمنی فرار می کنند، همچنان پاسخ دهند. از طرفی عدم وابستگی شناسایی به MHC، این سلول ها را تبدیل به گزینه مناسبی برای سلول درمانی آلوژن کرده است. به طوریکه تا سال 2022، بیش از 10 کارآزمایی بالینی مبتنی بر گاما دلتا T های آلوژن در حال انجام بوده است.</p> <p>همچنین بیش از 2 دهه مطالعه عمیق بر اثرات ضد توموری این سلول ها نشان دهنده تحمل پذیری و ایمن بودن استفاده از این فناوری برای درمان سرطان است که مشکل اثرات جانبی ناشی از سندرم طوفان سایتوکاین در کراتی سل را حل می کند. البته همچنان چالش هایی در مسیر بازدهی بیشتر این فناوری، مانند خستگی سلول های ایمنی یا کاهش تعداد سلول پس از تزریق به فرد در درمان سرطان وجود دارد که با روش های نوین و درمان ترکیبی با مهارکننده های نقاط بازرسی سیستم ایمنی قابل جبران است^{1,2,3}.</p> <p>توجه شرکت های بزرگ دارویی به این حوزه نیز نشان از اهمیت سرمایه گذاری فنی بر روی این فناوری دارد. برای مثال شرکت بزرگ دارویی تاکدا (Takeda) اخیراً استارت آپی به نام Gamma delta therapeutics را خریداری کرده است. این استارت آپ، اولین شرکتی بود که فاز 1 کارآزمایی بالینی را بر روی دسته ی خاصی از سلول های $\gamma\delta$ T cells آغاز کرد. هم چنین در سال 2022 کمپانی بریستول مایر نیز بر روی توسعه آلوژن سلول درمانی با استفاده از این فناوری با شرکت immatics توافق مالی بزرگی امضا کرده است.</p> <p>با توجه به چرخه عمر فناوری و نیز توجه دانشمندان، کارشناسان و فناوران ایمونوتراپی به این حوزه، لزوم توجه به دستیابی دانش فنی استفاده از این سلول ها و مهندسی ژنتیک آنها برای بهینه کردن عملکرد ضد توموری مشخص می گردد.</p>	

تاریخ:	2-عنوان پروژه: طراحی مدارهای منطقی، کلیدهای ایمنی، درمان های ترکیبی برای ساخت سلول درمانی یا ویروس درمانی با قابلیت کنترل عملکرد، تکثیر و ایمنی زایی
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>استفاده از سلول درمانی یا ویروس درمانی، در کنار مزایای بسیاری که به ارمان می آورند، خطراتی را نیز به دنبال دارد. از جمله ای خطرات می توان به القای پاسخ ایمنی در بیمار اشاره کرد. برای مثال، در سلول درمانی CAR T و یا TCR، سلول های سالم نیز هدف قرار میگیرند. در صورتی که این سلول ها طوری طراحی شوند که تنها به آنتی ژنهای مخصوص سلول سرطانی متصل شوند (دروازه AND) و یا در صورت وجود آنتی ژنهای خاصی که نشانگر سلول های سالم هستند متصل نشوند (دروازه NOT) می توان از ایجاد پاسخ ایمنی علیه بیمار جلوگیری کرد. این یک مثال از استفاده از مدار های منطقی در سلول درمانی است. همچنین اگر بتوان طوری این درمان را طراحی کرد که کلید های ایمنی (safety switch) در اجزای آن قرار بگیرند، می توان در صورت نیاز درمان را متوقف کرد. برای مثال استفاده از دامنه EGFRt که میتواند هدف cetuximab قرار بگیرد باعث می شود تا سلول حذف شود و از بروز عوارض جانبی شدید جلوگیری شود.</p> <p>مطالعات بر روی این روش ها از پرمخاطب ترین مطالعات حوزه سلول درمانی و ویروس درمانی در دهه اخیر بوده است. از آنجا که کنترل عوارض جانبی درمان تاثیر به سزایی در محبوبیت درمان دارد، روش های اصلاحی در حال توسعه آینده انسانی و اقتصادی بزرگی را در حوزه سلول درمانی رقم می زنند.</p>	

تاریخ:	3-عنوان پروژه: سلول درمانی برای تومورهای جامد
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>تومورهای جامد یکی از عوامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان هستند. با وجود پیشرفت در درمان های مرسوم، مانند شیمی درمانی و پرتو درمانی، بسیاری از بیماران هنوز با گزینه های درمانی محدود روبرو هستند. سلول درمانی به عنوان یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان ظاهر شده است. این رویکرد درمانی می تواند برخلاف درمان های سنتی سرطان هدفمند عمل نماید و تنها بر سلول های سرطانی در بدن موثر واقع شود. با این که درصد زیادی از انواع سرطان های شایع در جهان، تومورهای جامد هستند، امروزه سلول درمانی های مجوزدار تنها در درمان سرطان های مایع کاربرد دارند. اثربخشی سلول درمانی های مجوز دار مانند سلول درمانی CAR-T و یا دیگر سلول درمانی های ذاتی یا اکتسابی در تومورهای جامد همچنان بسیار کم است و با چالش های زیادی رو به رو است. چالش های اصلی در این حوزه در سه دسته اصلی خلاصه میشوند: شناسایی تومور، نفوذ به تومور و زنده ماندن در محیط توموری. از سویی وجود محیط سرکوبگر ایمنی در ریزمحیط توموری باعث اختلال در سلول های ایمنی فرستاده شده به این محیط و تمایز یا از کار افتادن آنها می شود. استفاده از درمان های ترکیبی، شناسایی</p>	

نئوآنتی ژن‌های جدید خاص تومور و مجهز کردن و مهندسی سلول به نحوی که بتواند با چالش‌های موجود در محیط تومور جامد مقابله کند می‌تواند گزینه‌های احتمالی مناسب درمان برای تومورهای جامد باشد.

4-عنوان پروژه: طراحی هوشمند درمان‌های ترکیبی ایمونوتراپی با روش‌های دیگر درمان سرطان برای استفاده در کارآزمایی بالینی

تاریخ:

بیان اهمیت پروژه:

امروزه سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در سرتاسر جهان است. بیش از نیمی از موارد سرطان و مرگ و میر ناشی از آن در کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ می‌دهد و پیش‌بینی می‌شود این نسبت در سال‌های آتی افزایش یابد. درمان‌های کنونی سرطان شامل جراحی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، درمان‌های هورمونی، ایمونوتراپی و درمان‌های هدفمند است. با این حال همچنان درمان قطعی برای اکثر موارد سرطانی وجود ندارد و بازگشت بیماری یا مقاومت دارویی در بسیاری از بیماران پس از درمان‌های خط اول دیده می‌شود.

تاکنون داروها و روش‌های درمانی قابل توجهی برای درمان سرطان‌های مختلف مجوز استفاده در بالین را دریافت کرده‌اند. با این حال ناهمگنی زیاد سلول‌های سرطانی در سطح ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی منجر به بازگشت بیماری بعد از درمان می‌شود. طراحی هوشمند ترکیبی از داروها یا روش‌های درمانی مجوز گرفته پتانسیل زیادی دارد تا با هدف‌گیری چند منظوره سلول‌های سرطانی باعث لیز کامل سلولی در توده ناهمگن سرطانی شود. استفاده از روش‌های مختلف ایمونوتراپی در ترکیب با سایر درمان‌های متداول سرطان نیز می‌تواند باعث ایجاد ایمنی سیستمیک علیه سلول‌های سرطانی شده و از عود مجدد بیماری و متاستاز آن به نواحی دیگر بدن جلوگیری نماید.

طراحی هوشمند استفاده از درمان‌های ایمونوتراپی در ترکیب با سایر روش‌های متداول درمان سرطان نیازمند به دانش عمیق درباره زیست‌شناسی سرطان، هال‌مارک‌های سرطان، مسیرهای متابولیک و ... است. در این طراحی علاوه بر انتخاب اهداف اختصاصی دقیق برای هر سرطان، لازم است رویکردهای مناسبی نیز برای درمان لحاظ شود. از این رو علاوه بر دانش زیست‌شناسی سرطان، لازم است به نتایج بازدهی، ایمنی، دینامیک دارویی و ... در داروها و درمان‌های موجود و نیز میزان هزینه آن‌ها برای انتخاب نهایی ترکیب دارویی توجه شود.

لازم به ذکر است در سال 2015 پروژه ای بین‌المللی تحت عنوان The Halifax project انجام شد که در آن رویکرد مشابهی برای طراحی بهترین روش‌های درمانی برای هر سرطان انجام شده است. استفاده از نتایج این تحقیق گسترده، برای طراحی مدل بهینه درمان سرطان در هر نوع سرطان می‌تواند بسیار کمک‌کننده باشد⁴.

اهمیت دیگر این موضوع در پیشنهاد ترکیب بهینه داروهای موجود و مجوز دار برای استفاده در بالین است. از آنجا که فرایند توسعه داروی جدید با صرف هزینه بالایی همراه است، می‌توان از ترکیب بهینه داروهای موجود برای کارایی بهتر در بالین بدون صرف هزینه بالای طراحی دارو بهره برد. البته وجود یک تیم متخصص شامل اساتید محترم دانشگاه و نیز پزشکان انکولوژیست در پیشنهاد نهایی طراحی درمان ترکیبی و طراحی کارآزمایی بالینی یک امر ضروری برای انجام این پروژه خواهد بود.

5-عنوان پروژه: درمان مبتنی بر آنتی بادی های IgM

تاریخ:

بیان اهمیت پروژه:

امروزه از آنتی بادی های IgG به طور گسترده برای کاربردهای مختلف استفاده می شود. این پروتئین Y شکل شناخته شده با توانایی اتصال به اهداف خاص - در درمان سرطان، بیماری های عفونی و بیماری های خود ایمنی و التهابی موثر است. تکنولوژی تولید این نوع آنتی بادی ها در کشور ما نیز به خوبی بالغ شده است. با این حال آنتی بادی های IgG تنها دو واحد اتصال دارند. به همین دلیل ظرفیت اتصال (avidity) محدودی دارند اما با قدرت اتصال (affinity) بالایی به هدف خود متصل می شوند.

مولتیمر IgM دارای 10 (پنتامر) یا 12 (هگزامر) جایگاه اتصال آنتی ژن است. اگرچه قدرت اتصال به آنتی ژن در آنتی بادی های IgM طبیعی به طور معمول کمتر از IgG است، چند ظرفیتی بودن آن ها امکان اتصال با تمایل بالا و درگیری موثر سیستم کمپلمان را برای القای لیز سلولی وابسته به آن فراهم می کند. ظرفیت زیاد آنتی بادی های IgM آنها را به ویژه در اتصال آنتی ژن هایی با سطح بیان پایین و آنتی ژن های غیر پروتئینی مانند کربوهیدرات ها یا لیپیدهای موجود در سطوح میکروبی کارآمد می کند. قدرت اتصال آنتی بادی IgG در این موارد برای هدفگیری موثر این سلولها کافی نیست اما IgM قدرت اتصال بالاتری دارد. ظرفیت اتصال بالای IgM باعث می شود احتمال اتصال آن در سلول هدف افزایش یابد؛ بویژه در مواقعی که سلول سرطانی با کاهش بیان آنتی ژن های سرطانی خود از سیستم ایمنی فرار می کند.

یکی از معایب استفاده از IgM های طبیعی، قدرت اتصال ضعیف آنهاست. این مساله با استفاده از روش های جدید مهندسی ژنتیک و تغییرات در توالی دامنه اتصال آنتی بادی قابل حل است. همچنین امکان ساخت آنتی بادی های کایمری که قسمتی از IgG را که در افزایش قدرت اتصال موثر است در دامنه اتصال IgM جایگزین کنند، وجود دارد. همچنین راه دیگر برای ساخت پروتئین چند ظرفیتی ایجاد جهش در زنجیره سنگین IgG است، به نحوی که بتواند مانند IgM ساختار هگزامر تشکیل دهد. آنتی بادی GEN1029 با این تکنولوژی ساخته شده و کارآزمایی بالینی آن در سال 2018 برای تومورهای جامد آغاز شد. (NCT03576131) مزیت دیگر استفاده از IgM بر IgG امکان تولید آنتی بادی های چند اختصاصیتی است. با استفاده از IgG میتوان آنتی بادی های دو اختصاصیتی تولید کرد اما در IgM می توان تا 12 جایگاه اتصال برای آنتی بادی چند اختصاصیتی تولید شده در نظر گرفت. برای مثال آنتی بادی IGM-2323 یک آنتی بادی دو اختصاصیتی است که 10 جایگاه اتصال برای CD-20 و یک جایگاه اتصال برای CD3 دارد.

همچنین اخیراً شرکت Sanofi با یکی از شرکت های تولیدکننده آنتی بادی IgM مهندسی شده به توافق مالی به ارزش حدود 6 میلیارد دلار برای توسعه این نوع آنتی بادی ها رسیده است. شرکت IgM-biosciences تاکنون 6 آنتی بادی IgM را وارد کارآزمایی بالینی فاز 1 کرده است و بر توسعه این فناوری متمرکز است.

با توجه به آینده و کاربرد فراوان این تکنولوژی در حوزه علم و فناوری، ورود به این حوزه و کسب دانش فنی مهندسی و تولید آنتی بادی IgM با اهداف درمانی و تشخیصی برای کشور حائز اهمیت است. همچنین با توجه به فناوری توسعه یافته IgG در ایران و سهم بازار گسترده آنتی بادی ها در کل بازار ایمونوتراپی، ورود به این حوزه جدید آنتی بادی می تواند منجر به توسعه ظرفیت فعلی کشور شود.^{5,6}

6-عنوان پروژه: توسعه وکتورهای نوین برای مهندسی ژنوم سلول/ویروس درمانی	تاریخ:
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>استفاده از وکتورهای ویروسی برای مهندسی سازه‌های ژنتیکی در سلول درمانی تاریخچه ای طولانی دارد. استفاده از این نوع وکتورها مزایا و معایب خاص خود را دارد. در بحث تولید سلول درمانی مانند CAR-T cell درمانی استفاده از لنتی ویروس‌ها کاربرد گسترده‌ای دارد. با این حال استفاده از برخی روش‌های مهندسی ژنتیک که از وکتورهای غیر ویروسی استفاده می‌کنند اخیراً جایگاه ویژه‌ای در مطالعات مربوط به ایمونوتراپی پیدا کرده است. استفاده از این نوع وکتورها، برخی چالش‌های موجود در استفاده از وکتورهای ویروسی مانند تحریک ایمنی زایی، وجود ایمنی قبلی نسبت به وکتور ویروسی، لزوم ساخت و مهندسی ویروس در تیتراژ بالا و ... را حذف می‌کند. برای مثال استفاده از transposase نیز در برخی مطالعات دیده می‌شود. این روش با نام Sleeping Beauty transposase توسط یکی از شرکت‌های نوآور حوزه ایمونوتراپی برای مهندسی سلول T به کار برده شده و در کارآزمایی بالینی فاز I نیز امنیت آن محرز شده است. (NCT04102436 و NCT05194735)</p> <p>مسئله دیگر مهندسی سازه به صورت هدفمند و غیر تصادفی است که در مواردی مانند حذف TCR نرمال سلول مهندسی شده اهمیت پیدا می‌کند. برای این منظور تیز استفاده از برخی روش‌های مهندسی ژنتیک مانند روش‌های مبتنی بر نوکلئازها مانند کریسپر یا ZFN قابل استفاده است.</p> <p>به طور کلی استفاده از روش‌های مهندسی ژنوم غیر ویروسی، اعم از روش‌های تغییر ژنوم تصادفی، نیمه تصادفی و دقیق یکی از حوزه‌های مهم در تکنولوژی‌های مهندسی سلول در درمان‌های مبتنی بر سلول یا ویروس ایمونوتراپی است که لازم است همزمان با روش‌های مهندسی با استفاده از وکتورهای ویروسی به آن پرداخته شود.⁷</p>	

7- مهندسی TCR برای سلول درمانی	تاریخ:
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>یکی از حوزه‌های سلول درمانی، درمان سرطان با سلول‌های T مهندسی شده می‌باشد. یک دسته از این سلول‌ها، سلول‌های کارتی سل و دسته‌ای دیگر سلول‌هایی هستند که گیرنده TCR آنها به گونه‌ای مهندسی شده که نوآنتی‌ژن‌ها را شناسایی کند. برخلاف سلول‌های CAR-T که آنتی‌ژن عرضه شده در سطح سلول را شناسایی می‌کنند، سلول‌های TCR-T مهندسی شده می‌توانند آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط MHC ها را در سلول سرطانی تشخیص دهند و به آن‌ها متصل شوند. این توانایی آن‌ها را برای استفاده گسترده‌تر در انواع سرطان‌ها مناسب می‌سازد زیرا مطالعات نشان می‌دهند تنها حدود 28 درصد آنتی‌ژن‌ها به صورت مستقیم بر روی سطح نمایان می‌شوند و درصد بیشتری از آنتی‌ژن‌های سرطانی درون سلول پردازش شده و توسط MHC ها عرضه می‌شوند. در حال حاضر سلول‌های درمانی با سلول‌های TCR مهندسی شده پتانسیل بالایی در درمان تومورهای جامد و سرطان‌های مایع نشان داده است که برخی وارد کارآزمایی بالینی نیز شده‌اند.</p>	

همچنین این سلول درمانی در محصولات پایپ لاین برخی از شرکت‌های ایمونوتراپی مانند شرکت Adaptimmune therapeutics دیده می‌شود. این شرکت از تکنولوژی SPEAR T cell استفاده می‌کند تا بتواند بهترین ساختار TCR که بتواند نتوانتی ژن را در تومورهای جامد شناسایی کرده و منجر به فعال شدن سلول T علیه آن سلول شود، شناسایی کند.

همچنین در برخی مطالعات از سلول‌های TCR-Like CAR اشاره شده است که در این سلول‌ها قسمت خارج سلولی رسپتور می‌تواند نتوانتی ژن عرضه شده در سطح MHC را شناسایی کند و قسمت درون سلول آن مانند سلول‌های CAR-T طراحی شده است. این سلول‌ها نیز می‌توانند آنتی ژن‌های درون سلولی عرضه شده توسط MHC را شناسایی کنند. هرچند تعداد آنتی ژن لازم برای اتصال و فعالسازی سلول T در سلول‌های TCR-T از این نوع سلول‌ها کمتر است.

در این نوع سلول‌ها اگر TCR نرمال سلول همچنان وجود داشته باشد، احتمال دارد با TCR مهندسی شده یک رسپتور ناهمگن را در سطح سلول جاسازی کند. به این منظور لازم است سلول به گونه‌ای مهندسی شود تا TCR نرمال سلول حذف شده و TCR مهندسی شده جایگزین گردد. همچنین برای فعالیت کارا تر این سلول‌ها می‌توان رسپتورهای دیگر یا ژن‌های خارجی دیگری را وارد سازه سلولی کرد تا ضمن هدفگیری اختصاصی سلول سرطانی، از قدرت تکثیر و کارایی بالاتری نیز برخوردار باشند.

تاریخ:	8- واکسن‌های سرطان مبتنی بر mRNA
<p>بیان اهمیت پروژه:</p> <p>دهه گذشته شاهد پیشرفت‌های قابل توجه فناوری در تحقیقات واکسن سرطان بوده است، مانند ابزارهایی برای نمایه‌سازی ایمونونومیک و کشف نتوانتی ژن‌های جدید، روش‌های فرمول‌سازی، و پلتفرم‌های تحویل. از جمله این تکنولوژی‌های نوین فرمولاسیون واکسن سرطان mRNA شامل mRNA مصنوعی است که یک آنتی ژن منفرد یا چندگانه را کد می‌کند. در سال 2020 پس از وقوع پاندمی COVID-19 اولین واکسن بر پایه mRNA توانست تاییدیه FDA را دریافت کند و توانست جان بسیاری از انسان‌ها را از خطر مرگ نجات دهد.</p> <p>واکسن‌های سرطان با تکنولوژی mRNA از mRNA کدکننده آنتی ژن‌های تومور یا مولکول‌های تعدیل‌کننده ایمنی برای تحویل پروتئین‌های مربوطه، همراه با ناقل‌ها و ادجوانت‌های مرتبط، برای القای پاسخ‌های ضد توموری استفاده می‌کنند.</p> <p>از مزایای واکسن‌های mRNA این است که وارد ژنوم نمی‌شوند، غیر عفونی و نسبتاً قابل تحمل هستند. انتخاب واحدهای کدگذاری شده در رونوشت mRNA انعطاف‌پذیر و متنوع است و به کدگذاری مولکول‌های آنتی ژنیک و تعدیل‌کننده ایمنی اجازه می‌دهد تا پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و ذاتی را القا و تنظیم کند و یک آنتی ژن رمزگذاری شده حاوی اپی‌توپ‌های متعدد به سلول‌های ایمنی بدن عرضه کند.</p> <p>هم‌اکنون در سید تولید شرکت‌های صاحب این تکنولوژی مانند فایزر، مدرنا و بایونتک، واکسن‌های سرطان بر پایه mRNA در مراحل مختلف تحقیق و توسعه و نیز کارآزمایی بالینی برای درمان انواع مختلف سرطان‌ها هستند که اثربخشی مثبتی در غلبه بر این بیماری صعب‌العلاج را نشان می‌دهند. همچنین واکسن‌های شخصی‌سازی شده سرطان نیز در میان کاندیداهای درمانی واکسن‌های سرطان این شرکت‌ها دیده می‌شود.</p>	

9- پیش بینی نتوانتی ژن های سرطانی و درمان های مبتنی بر آن

تاریخ:

بیان اهمیت پروژه:

نتوانتی ژن ها پپتیدهای منحصر به فردی هستند که از پروتئین های جهش یافته مشتق شده اند و در سطح سلول های سرطانی قرار گرفته و توسط سیستم ایمنی به عنوان بیگانه شناخته می شوند. شناسایی نتوانتی ژن ها یک مرحله حساس در توسعه درمان های سرطان ایمنی محور شخصی سازی شده است. با شناسایی تغییرات خاص در سلول های سرطانی، امکان ساخت درمانی که به صورت شخصی سازی شده بر اساس ویژگی های ژنتیکی و مولکولی منحصر به فرد آن تومور طراحی شده باشد وجود دارد. امروزه شناخت نتوانتی ژن ها در ساخت درمان هدفمند و واکسن های درمانی شخصی سازی شده اهمیت قابل توجهی در مطالعات مربوطه دارد. واکسن های شخصی سازی شده اخیراً به موفقیت های قابل توجهی دست یافته اند که باعث شتاب تحقیقات در این حوزه شده است. همچنین برخی شرکت های برتر حوزه ایمونوتراپی از الگوریتم های مختلفی برای شناخت نتوانتی ژن ها و استفاده از آن ها در ساخت محصولات جدید خود از جمله واکسن های سرطان نسل دوم (پپتیدی یا پروتئینی) و نسل سوم (نوکلئیک اسید و وکتورهای ویروسی) و نیز سلول درمانی های مبتنی بر نتوانتی ژن استفاده کرده اند. برای مثال از میان محصولات موجود در پایپ لاین شرکت ها می توان به شرکت مدرنا اشاره کرد که دو واکسن سرطان مبتنی بر نتوانتی ژن را در فاز 1 و 2 کارآزمایی بالینی دارد. همچنین برخی از شرکت های مطرح حوزه ایمونوتراپی (مانند Evaxion biotech) با نمونه گیری از بیمار با الگوریتم های مشخص خود نتوانتی ژن های سرطانی را شناسایی می کنند و اقدام به تولید واکسن شخصی سازی شده می نمایند.

1. Saura-Esteller, J. *et al.* Gamma Delta T-Cell Based Cancer Immunotherapy: Past-Present-Future. *Front. Immunol.* **13**, 915837 (2022).
2. Deng, J. & Yin, H. Gamma delta ($\gamma\delta$) T cells in cancer immunotherapy; where it comes from, where it will go? *Eur. J. Pharmacol.* **919**, 174803 (2022).
3. Big bets on new cancer therapies and how to find them. Available at: www.nature.com/articles/d43747-022-00187-2. (Accessed: 1st September 2022)
4. Block, K. I. *et al.* Seminars in Cancer Biology Designing a broad-spectrum integrative approach for cancer prevention and treatment. *Semin. Cancer Biol.* **35**, S276–S304 (2015).
5. Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F. & Peterson, M. S. Structure , Function , and Therapeutic Use of IgM Antibodies. (2020).
6. IgM bioscience pipeline.
7. Ellis, G. I., Sheppard, N. C. & Riley, J. L. Genetic engineering of T cells for immunotherapy. *Nat. Rev. Genet.* **0123456789**,