

عنوان پروژه: توسعه سلول درمانی های مبتنی بر $\gamma\delta$ T cells

بیان اهمیت پروژه

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 کارتی 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. 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 ۲۰۲۲، بیش از ۱۰ کارآزمایی بالینی مبتنی بر گاما دلتا T های آلوژن در حال انجام بوده است. همچنین بیش از ۲ 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 کارتی 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^{۱،۲،۳}. 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) اخیرا استارت آپی به نام Gamma delta therapeutics را خریداری کرده است. این استارت آپ، اولین شرکتی بود که فاز ۱ کارآزمایی بالینی را بر روی دسته ی خاصی از سلول های $\gamma\delta$ T آغاز کرد. هم چنین در سال ۲۰۲۲ کمپانی بریستول مایر نیز بر روی توسعه آلوژن سلول درمانی با استفاده از این فناوری با شرکت immatics توافق مالی بزرگی امضا کرده است. 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.

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

بیان اهمیت پروژه

استفاده از سلول درمانی یا ویروس درمانی، در کنار مزایای بسیاری که به ارمغان 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. 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 زند.





عنوان پروژه: درمان مبتنی بر آنتی بادی های IgM

بیان اهمیت پروژه

امروزه از آنتی بادی های IgG به طور گسترده برای کاربردهای مختلف استفاده می‌شود. 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 می‌شوند. مولتیمر IgM دارای ۱۰ (پنتامر) یا ۱۲ (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 می‌کند. 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 می‌کند. 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 می‌شود 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 می‌کند. 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 G1029 با این تکنولوژی ساخته شده و کارآزمایی بالینی آن در سال ۲۰۱۸ برای تومورهای جامد آغاز شد. (NCT03576131) مزیت دیگر استفاده از IgM بر IgG امکان تولید آنتی بادی های چند اختصاصیتی است. با استفاده از IgM میتوان آنتی بادی های دو اختصاصیتی تولید کرد اما در IgM میتوان تا ۱۲ جایگاه اتصال برای آنتی بادی چند اختصاصیتی تولید شده در نظر گرفت. برای مثال آنتی بادی IGM-۲۳۲۳ یک آنتی بادی دو اختصاصیتی است که ۱۰ جایگاه اتصال برای CD-20 و یک جایگاه اتصال برای CD۳ دارد. همچنین اخیراً شرکت Sanofi با یکی از شرکت های تولیدکننده آنتی بادی IgM مهندسی شده به توافق مالی به ارزش حدود ۶ میلیارد دلار برای توسعه این نوع آنتی بادی ها رسیده است. شرکت IgM-biosciences تاکنون ۶ آنتی بادی IgM را وارد کارآزمایی بالینی فاز ۱ 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 می‌تواند منجر به توسعه ظرفیت فعلی کشور شود.^{۴،۵}

عنوان پروژه: توسعه وکتورهای نوین برای مهندسی ژنوم سلول / ویروس درمانی

بیان اهمیت پروژه

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 cell CAR-T 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 تیترا 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 ۱ نیز امنیت آن محرز شده است. (NCT04102436 و NCT05194735)

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.

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.^۴

عنوان پروژه: مهندسی TCR برای سلول درمانی

بیان اهمیت پروژه

یکی از حوزه‌های سلول درمانی، درمان سرطان با سلول‌های T مهندسی شده می‌باشد. یک دسته از این سلول‌ها، سلول‌های کارتی سل و دسته ای دیگر سلول‌هایی هستند که گیرنده TCR آنها به گونه ای مهندسی شده که نتوانتی ژن‌ها را شناسایی کند. برخلاف سلول‌های CAR-T که آنتی ژن عرضه شده در سطح سلول را شناسایی می‌کنند، سلول‌های TCR-T مهندسی شده می‌توانند آنتی ژن‌های 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 ۲۸ درصد آنتی ژن‌ها به صورت مستقیم بر روی سطح نمایان می‌شوند و درصد بیشتری از آنتی ژن‌های سرطانی درون سلول پردازش شده و توسط MHC ها عرضه می‌شوند. در حال حاضر سلول 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. 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 گونه ای 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.



عنوان پروژه: واکسن های سرطان مبتنی بر mRNA

بیان اهمیت پروژه

دهه گذشته شاهد پیشرفت های قابل توجه فناوری در تحقیقات واکسن سرطان بوده است، مانند ابزارهایی برای نمایه سازی ایمنوژنومیک و کشف نئوآنتی ژن های جدید، روش های فرمول سازی، و پلتفرم های تحویل. از جمله این تکنولوژی های نوین فرمولاسیون واکسن سرطان mRNA شامل mRNA مصنوعی است که یک آنتی ژن منفرد یا چندگانه را کد می کند. در سال ۲۰۲۰ پس از وقوع پاندمی COVID-19 اولین واکسن بر پایه mRNA توانست تاییدیه FDA را دریافت کند و توانست جان بسیاری از انسان ها را از خطر مرگ نجات دهد.

واکسن های سرطان با تکنولوژی mRNA از mRNA کدکننده آنتی ژن های تومور یا مولکول های تعدیل کننده ایمنی برای تحویل پروتئین های مربوطه، همراه با ناقل ها و ادجوانت های مرتبط، برای القای پاسخ های ضد توموری استفاده می کنند. از مزایای واکسن های mRNA این است که وارد ژنوم نمی شوند، غیرعفونی و نسبتاً قابل تحمل هستند. انتخاب واحدهای کدگذاری شده در رونوشت mRNA انعطاف پذیر و متنوع است و به کدگذاری مولکول های آنتی ژنیک و تعدیل کننده ایمنی اجازه می دهد تا پاسخ های ایمنی تطبیقی و ذاتی را القا و تنظیم کند و یک آنتی ژن رمزگذاری شده حاوی اپی توپ های متعدد به سلول های ایمنی بدن عرضه کند.

هم اکنون در سبب تولید شرکت های صاحب این تکنولوژی مانند فایزر، مدرنا و بایونتک، واکسن های سرطان بر پایه mRNA در مراحل مختلف تحقیق و توسعه و نیز کارآزمایی بالینی برای درمان انواع مختلف سرطان ها هستند که اثربخشی مثبتی در غلبه بر این بیماری صعب العلاج را نشان می دهند. همچنین واکسن های شخصی سازی شده سرطان نیز در میان کاندیداهای درمانی واکسن های سرطان این شرکت ها دیده می شود.

عنوان پروژه: پیش بینی نئوآنتی ژن های سرطانی و درمان های مبتنی بر آن

بیان اهمیت پروژه

نئوآنتی 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 نئوآنتی 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 براساس ویژگی های ژنتیکی و مولکولی منحصربه فرد آن تومور طراحی شده باشد وجود دارد. امروزه شناخت نئوآنتی 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 ایمونوترابی از الگوریتم های مختلفی برای شناخت نئوآنتی 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 نئوآنتی 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 نئوآنتی ژن را در فاز ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی دارد. همچنین برخی از شرکت های مطرح حوزه ایمونوترابی (مانند Evaxion biotech) با نمونه گیری از بیمار با الگوریتم های مشخص خود نئوآنتی ژن های سرطانی را شناسایی می کنند و اقدام به تولید واکسن شخصی سازی شده می نمایند.



عنوان پروژه: توسعه‌ی فرآورده‌های ایمونوتراپی سلولی "آلوزنیک" از طریق مهندسی ژنتیک

بیان اهمیت پروژه

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. سلول درمانی آلوزن، علی‌رغم وجود چالش‌های فنی، دو مزیت مهم به همراه دارد:

۱. پروژه 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 آلوزن 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.

هرچند تا رسیدن به بازار هنوز چالش‌های بسیاری در مسیر آلوزن‌سازی سلول درمانی 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 آلوزن تغییر یافته و مجهز به سازه CAR است، بدین صورت که از سلول‌های بنیادی iPSC نشأت گرفته، CD38 در آن ناکاوت شده، آنتی‌ژن CAR-BCMA، CD16 و IL15 receptor fusion در آن بیان شده است. FT819 یک T cell آلوزن 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.

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 آلوزن‌سازی در جریان است. رویکرد استفاده از آلوزن 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. لذا توسعه فناوری‌های آلوزن‌سازی فرآورده‌های ایمنی-درمانی مبتنی بر سلول برای کشور ضروری به نظر است.

منابع:

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,

