

## عنوان پروژه:

توسعه بیوسیمیلار یک فرآورده درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده با هدف بیان یک ژن سالم یا اصلاح یک ژن معیوب.

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه‌سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):  
آزمایشگاهی، پیش‌بالینی

## خروجی‌های پروژه:

- تولید بیوسیمیلار محصول ژن‌درمانی مبتنی بر سلول مهندسی شده ژنتیکی با هدف بیان یک ژن سالم یا اصلاح نسخه‌ی معیوب ژن.
- اثبات اثربخشی فرآورده‌ی تولیدشده در سطح پیش‌بالینی.
- انجام تست‌های لازم جهت تایید ایمنی و کارایی مطابق با CTD سازمان غذا و دارو.
- اخذ تاییدیه ماژول IV از CTD و ثبت CTA.

## اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

فرآورده‌های ژن‌درمانی مبتنی بر سلول‌های تغییر یافته ژنتیکی (GMCT) سهم قابل توجهی از محصولات مجوزدار یا تحت برررسی در مطالعات کارآزمایی بالینی را به خود اختصاص می‌دهند. دست‌بندی کارآزمایی‌های بالینی فاز ۳ بر مبنای تکنولوژی نشان می‌دهد که بعد از وکتورهای AAV، این فناوری بیشترین درصد فرآورده‌های تحت مطالعه را به خود اختصاص داده‌است. همچنین بیشترین فناوری موجود در میان داروهای مجوزدار ژن‌درمانی، GMCT می‌باشد. شرکت BluebirdBio با ۴ محصول مجوزدار، چندین محصول در فازهای مختلف کارآزمایی بالینی و تحقیق و توسعه، شرکتی پیشرو در این فناوری محسوب می‌شود. Exa-cel و Iovo-cel جدیدترین داروهای ژن‌درمانی مبتنی بر سلول مهندسی شده هستند که موفق به دریافت مجوز از سازمان غذا و داروی آمریکا در اواخر سال ۲۰۲۳ شده‌اند. این فرآورده‌ها مبتنی بر سلول‌های پیش‌ساز یا بنیادی خون‌ساز هستند که به ترتیب توسط کریسپر و با مکانیسم اصلاح ژن، و توسط وکتور لنتی‌ویروس برای افزودن نسخه صحیح ژن مهندسی شده‌اند و برای درمان کم‌خونی داسی شکل و بتا تالاسمی استفاده می‌شوند. بیماری کم‌خونی داسی شکل با ۱۰۰۰۰۰ نفر شیوع در آمریکا و ۱۵۰۰۰ نفر در انگلیس رایج‌ترین بیماری نادر محسوب می‌شود. این بیماری در کشور نیز شیوع قابل توجهی دارند.

## امکان‌پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

هرچند تاکنون در ایران بیشترین تمرکز بر توسعه‌ی فرآورده‌های سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده برای درمان انواع مختلف سرطان با استفاده از کاردی سل بوده‌است، اما از تجربه و زیرساخت حاصله می‌توان برای توسعه‌ی بیوسیمیلار فرآورده‌های ژن‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی برای بیماری‌های دیگر مانند کم‌خونی داسی شکل، لوکودیستروفی متاکروماتیک (MLD) و بتا تالاسمی که شیوع قابل توجهی در کشور دارند، بهره‌برد. بنابراین با راه‌اندازی این پروژه علاوه بر کمک به توسعه‌ی بیشتر زیرساخت‌های ایجاد شده در کشور و بهره‌برداری از رسوب دانش موجود، امکان رفع نیازهای استراتژیک حوزه‌ی سلامت نیز فراهم خواهد آمد.

## واژگان کلیدی:

Genetically modified cell therapy, CAR-T cell, genetically modified hematopoietic stem cells

## بیان و تشریح پروژه:

هدف غایی این پروژه حمایت از پژوهشگرانی است که توسعه‌ی بیوسیمیلار یک محصول ژن‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی شده ژنتیکی (GMCT) را با توجه به اولویت‌های کشور هدف‌گذاری کرده‌باشند تا گامی در رفع خلاهای موجود در صنعت دارویی کشور برداشته شود. در این پروژه گروه تحقیقاتی باید در فاز اولیه فرآورده‌ی ژن‌درمانی بیوسیمیلار مبتنی بر سلول مهندسی ژنتیک شده را طراحی و در مقیاس آزمایشگاهی تولید کند. پس از مطالعات اولیه‌ی اثبات مفهوم، لازم است تست‌های پیش‌بالینی ارزیابی اثربخشی و ایمنی فرآورده

مطابق با دستورالعمل‌های سازمان غذا و دارو برای ثبت CTD جهت اخذ موافقت ماژول IV تکمیل گردد. در نهایت خروجی نهایی پروژه ثبت CTA برای فرآورده توسعه یافته خواهد بود.

از میان داروهای مجوز گرفته حوزه ژن درمانی لیست زیر مربوط به داروهایی است که مبتنی بر فناوری GMCT بوده‌اند:

نام دارو	سال اخذ مجوز	بیماری	شرکت تولید کننده
Strimvelis	2016	ADA-SCID	GlaxoSmithKline
Kymriah(tisagenlecleucel-t)	2017	Acute lymphocytic leukemia; diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	Novartis
Yescarta(axicabtagene ciloleucel)	2017	Diffuse large B-cell lymphoma; nonHodgkin's lymphoma; follicular lymphoma	Kite Pharma (Gilead)
Libmeldy (atidarsagene autotemcel) (OTL-200)	2020	metachromatic leukodystrophy (MLD)	orchard therapeutics
Tecartus(brexucabtagene autoleucel)	2020	Mantle cell lymphoma; acute lymphocytic leukemia	Kite Pharma (Gilead)
Skysona(elivaldogene autotemcel)	2021	Early cerebral adrenoleukodystrophy (CALD)	bluebird bio
Breyanzi(lisocabtagene maraleucel)	2021	Diffuse large B-cell lymphoma; follicular lymphoma	Celgene (Bristol Myers Squibb)
Abecma(idcabtagene vicleucel)	2021	Multiple myeloma	bluebird bio
Zynteglo	2022	transfusion dependent beta thalassemia	bluebirdbio
Carvykti(ciltacabtagene autoleucel)	2022	Multiple myeloma	Legend Biotech
CASGEVY (exa-cel)	2023	sickle cell disease (SCD), and beta thalassemia in UK	vertex pharmaceutical and CRISP therapeutix
LYFGENIA (lovo-cel)	2023	sickle cell disease (SCD)	Bluebird bio

کمیته‌ی داوری از معیارهای زیر برای امتیازدهی به طرح‌های دریافتی استفاده خواهد کرد:

- بیماری هدف درمان شیوع بالایی در کشور داشته‌باشد.
  - به علت محدودیت‌های سیاسی یا اقتصادی دسترسی کشور به داروهای رایج بیماری هدف دشوار یا همراه با بار مالی بالایی باشد.
  - اثر بخشی درمان‌های هدف توسعه نسبت به درمان‌های رایج بسیار بیشتر یا همراه با عوارض جانبی کمتری باشد.
  - تولید درمان‌های هدف توسعه با توجه به زیرساخت‌های موجود در کشور توجیه اقتصادی داشته‌باشد.
  - تیم تحقیقاتی رزومه‌ی قوی کاملاً مرتبط با موضوع تحقیق داشته‌باشد.
- بنابراین لازم است گروه تحقیقاتی موارد فوق را با دقت بررسی کرده و به تفصیل در پروپوزال تشریح نمایند. لازم به ذکر است که پروپوزال‌هایی که فاقد تشریح موارد فوق باشند در مرحله‌ی غربالگری رد خواهند شد. همچنین گروه‌هایی که برنامه‌ریزی و همکاران لازم برای تولید صنعتی و اقتصادی فرآورده را داشته‌باشند از اولویت بالاتری برخوردار خواهند بود.

## عنوان پروژه:

طراحی و توسعه فرایندهای اتوماسیون و دستگاهی تولید محصولات ژن درمانی (دستگاه و کیت)

مقیاس پروژه (بژوهشی، شبیه سازی، امکان سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

شبیه سازی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی و زیرساختی

## خروجی های پروژه:

تولید نمونه‌ی شبیه‌سازی شده از تجهیزات اتومات تولید فرآورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی.  
طراحی و تولید کیت‌های مصرفی دستگاه‌های تولید فرآورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی موجود در کشور.  
ارائه پرونده فنی قابل ثبت و ارزیابی در اداره کل تجهیزات پزشکی برای دستگاه‌ها.

## اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

اگرچه دانشمندان پتانسیل نامحدودی برای رویکردهای نوین ژن درمانی و سلول درمانی فرآورده‌های پزشکی نسل جدید متصور هستند، اما این رویکردهای نوین با چالش‌های متعددی از جمله تولید تکرارپذیر و مقرون به صرفه از نظر اقتصادی رو به رو می‌باشند. برای کسب مجوز و تولید صنعتی این فرآورده‌های درمانی پیشرفته دو نیاز اساسی وجود دارد: ۱) اثبات ایمنی و اثربخشی فرآورده‌ی برای درمان بیماری هدف، ۲) قابلیت تولید در مقیاس بالا در عین حفظ پیوستگی کیفی فرآورده‌ی درمانی. اتوماسیون این پتانسیل را دارد که بسیاری از چالش‌های موجود را بر طرف و در عین حال کسب تاییدیه‌های تجاری و الزامات نظارتی را تسهیل کند.

فرآیندهای موجود ساخت فرآورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی عمدتاً دستی و در سیستم‌های کشت مسطح انجام می‌شوند. این فرآیندهای تولیدی بسیار پر زحمت هستند، افزایش مقیاس در تولید با این روش‌ها دشوار و شدیداً وابسته به تجربه‌ی اپراتور است. علاوه بر این به علت پیچیدگی بالای این محصولات توجه به هرگونه تغییر جزئی در فرایند تولید اهمیت بالایی در حفظ کارایی محصول دارد. در نتیجه این نوع فرآیند تولید مستعد خطای انسانی است که می‌تواند منجر به افزایش تنوع در بین بچ‌های مختلف تولید، افزایش هزینه‌ی تولید، افزایش خطر آلودگی و حتی از دست رفتن یک بچ تولید شود. برای غلبه بر این مشکلات فرآیند تولید باید به اندازه‌ی کافی ساده باشد تا امکان تکرارپذیری فراهم آید و هزینه‌های ناشی از نیروی کار را به حداقل برساند.

نکته‌ی دیگر در تولید این محصولات توجه به قوانین نظارتی دقیق است. انطباق کامل با شرایط GMP در حوزه‌ی سلول درمانی و ژن درمانی در حال حاضر بدلیل مشکلات مربوط به یافتن منابع اولیه سازگار چالش برانگیز است. این چالش‌ها زمانی تشدید می‌شود که تنوع‌پذیری ذاتی ناشی از تولید محصولات اختصاصی بیمار (اتولوگ) را در نظر بگیریم زیرا در این حالت منبع اولیه سلول‌ها خود فرد بیمار است و ممکن است از استاندارد کیفی لازم برخوردار نباشد. بنابراین فرایندهای تولید محصولات سلول درمانی و ژن درمانی به استراتژی‌های کنترل فرایند گسترده‌ای نیاز دارند که تنوع ذاتی این فرآورده‌های درمانی زنده را در نظر بگیرد. ابزارهای نظارت آنلاین گسترده و در عین حال یکپارچه فرایند برای شناسایی و انطباق تغییرات فرآیند ضروری به نظر می‌رسد. نظارت بهتر بر فرآیند می‌تواند توسعه آن را تسریع کند و کارایی تولید را بهبود بخشد.

رویکردهای اتوماسیون می‌توانند به کلاس‌ها و نسل‌های مختلفی تقسیم شوند: اتوماسیون یک مرحله به تنهایی، ادغام چندین مرحله در یک ماشین (نسل اول) یا کاملاً خودکار (نسل دوم). در اینجا لازم به ذکر است که اصطلاح «کاملاً خودکار» به پلتفرم یا فرآیندی اطلاق می‌شود که جدا از حذف اپراتورهای دستی برای کشت سلول‌ها، نیاز به انتقال دستی مواد از یک واحد به واحد دیگر را نیز برطرف می‌کند. سیستم‌های اتومات نسل اول برای حل معضل عدم یکنواختی ناشی از انتقال دستی مواد توسعه یافتند. این نسل از ابزارهای اتوماسیون از بازوهای رباتیک و ربات‌های پیپتور برای افزایش دقت، تکرارپذیری و پیوستگی فرآیندهایی همانند کشت سلول استفاده می‌کنند. در عین حال امکان تولید و پردازش حجم‌های زیاد از محصول را از طریق یک فرآیند ساده‌تر و زیرساخت کوچک‌تر فراهم می‌کنند. Compact Select™ (Sartorius) یکی از این سیستم‌ها است که از انکوباتور، بازوی رباتیک و پمپ‌های پرستالتیک برای انجام مراحل مختلف کشت سلولی استفاده می‌کند. سیستم Cellmate (Sartorius) نمونه دیگری است که بر اساس همان اصل عمل می‌کند و اجازه می‌دهد تا سلول‌ها در فلاسک‌های غلظان و فلاسک‌های T را بدون تغییر فرآیند تا حجم بیشتری گسترش داد. این سیستم توسط ReNeuron برای تولید فرآورده‌ی درمانی CTX مبتنی بر سلول‌های بنیادی در بچ‌هایی با مقیاس بالا برای درمان سکنه مغزی استفاده شده‌است. Avigen شرکت

دیگری است که پلتفرم Cellmate را برای تولید محصول ژن درمانی ناقل ویروسی مرتبط با آدنو برای آزمایشات بالینی انتخاب کرد. اگرچه پلتفرم‌هایی از این دست برای اتوماسیون فرآیندهای تولید مبتنی بر پلیت با توان عملیاتی بالا مناسب هستند اما کاربرد محدودی برای تولید فرآورده‌های سلول‌درمانی و ژن‌درمانی دارند. در نتیجه پلتفرم‌هایی همچون Ambr15 و Ambr250 توسط شرکت Sartorius توسعه یافتند که توسعه‌ی فرآیند تولید را از طریق امکان کشت سلول با بازده بالا در بیوراکتورهای یکبار مصرف با استفاده از سیستم‌های رباتیک انتقال مایعات امکان‌پذیر ساختند. این پلتفرم‌ها برای کاهش مقیاس مطالعات و توسعه فرآیند بسیار مفید هستند. اگرچه این ابزارهای اتوماسیون مزایای متعددی دارند و خطاهای انسانی را تا حد زیادی کاهش می‌دهند اما استفاده از آن‌ها برای تولید در مقیاس بالا توسط عوامل مختلفی محدود می‌شود. به طور کلی، بیشتر این ربات‌های جایابی مایعات گران هستند و به هزینه‌های بالای سرویس و نگهداری نیاز دارند. علاوه بر این، آنها فاقد انعطاف‌پذیری هستند و برای انجام گردش کار به تجهیزات اضافی (مانند سانتریفیوژ، انکوباتور و غیره) متکی هستند. آنها اغلب به مواد مصرفی خاص سازنده نیاز دارند و عملکرد آنها به شدت به مهارت‌های برنامه‌نویسی اپراتور بستگی دارد.

ابزارهای اتوماسیون نسل دوم بر خلاف ابزارهای اتوماسیون نسل اول علاوه بر اینکه امکان کنترل دستی را کاهش می‌دهند اتوماسیون کامل یک چرخه از فرایندها را نیز امکان‌پذیر می‌سازند. این پلتفرم‌ها در یک طرف بافت فرد اهدا کننده را دریافت می‌کنند و در سمت دیگر فرآورده‌ی نهایی آماده‌ی مصرف را تحویل می‌دهند. این ابزارها امکان اعتبارسنجی و نظارت مستمر بر فرآیند را فراهم می‌کنند و می‌توانند موجب شناخت بهتر فرآیند و بهینه‌سازی سریع‌تر آن شوند. این پلتفرم‌ها سیستم‌های کاملاً بسته‌ای هستند بنابراین تماس انسان با مواد اولیه یا فرآورده‌ی سلولی را در طول فرآیند تولید کاهش می‌دهند، ریسک‌های فرآیند تولید را با حذف آلودگی‌ها و خطای نیروی انسانی به حداقل می‌رسانند و به علت ضرورت استفاده از اتاق‌های تمییز با کلاس ایمنی بالا هزینه‌ی کلی تولید را کاهش می‌دهند. از طرفی این پلتفرم‌ها کاملاً یکپارچه و در عین حال ماژولار هستند در نتیجه یک سیستم انعطاف‌پذیر را ایجاد می‌کنند که ابزار کلیدی برای شتاب‌دهی به فرآیند پیشرفت و تحول حوزه ژن‌درمانی خواهند بود. یک نمونه از این پلتفرم‌ها سیستم ClinIMACS Prodigy ساخت شرکت Miltenyi Biotech است. این سیستم به صورت تجاری در دسترس است. از این سیستم برای تولید فرآورده‌های سلول‌درمانی اتولوگ و ژن‌درمانی استفاده می‌شود. این پلتفرم فعال‌سازی سلول‌ها، ترانسداکشن، تکثیر و برداشت نهایی آن‌ها را از طریق یک سیستم یکپارچه فراهم می‌آورد. پلتفرم ClinIMACS Prodigy مجهز به کیسه‌های نمونه برداری IPC/QC یکپارچه است که امکان نمونه برداری بدون باز کردن سیستم استریل را فراهم می‌کند. ماهیت ماژولار سیستم و قابلیت برنامه‌دهی منعطف امکان بهینه‌سازی پروتکل‌ها را به این سیستم می‌دهد. بنابراین استفاده از آن برای انواع مختلف سلول‌ها از گسترش سلول‌های CAR-T، سلول‌های T ویژه ویروس، ماکروفاژها تا سلول‌های دندریتیک امکان‌پذیر است. به همین دلیل آژانس دارویی اروپا (EMA) این سیستم را برای فرآیند تولید تجاری فرآورده‌های درمانی واجد مجوز تایید کرده‌است.

Cocoon یکی دیگر از پلتفرم‌های تولید مبتنی بر دستگاه است که امکان تولید فرآورده‌های درمانی مبتنی بر سلول اتولوگ را فراهم می‌آورد. این پلتفرم یک سیستم کاملاً بسته اتومات متشکل از چندین واحد عملیاتی است که درون یک محفظه قرار گرفته‌است. از جمله قابلیت‌های این دستگاه می‌توان به کشت، گسترش، تغلیظ، شستشو و فرمولاسیون سلول اشاره کرد. سیستم بسته و خودکار دیگری که هم برای کشت سلولی چسبنده و هم برای کشت سوسپانسیون آزمایش شده است Quantum™ (Terumo BCT) است. این پلت فرم در اصل یک بیوراکتور فیبر توخالی است که شامل کارتریج‌های یکبار مصرف است و سطحی معادل ۲/۱ متر مربع در هر کارتریج را فراهم می‌کند. سیستم Quantum با موفقیت برای کشت سلول‌های استرومایی مشتق از چربی (ASCs)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان (BMMSC) و سلول‌های بنیادی عصبی آزمایش شده است.

AUTOSTEM یک پلتفرم کاملاً خودکار دیگر است که امکان تولید و بانک کاملاً خودکار فرآورده‌های سلول‌درمانی با رویکرد اهدا کننده تا مریض را فراهم می‌آورد. AUTOSTEM امکان جمع‌آوری بافت، جداسازی، گسترش سلولی، برداشت، تغلیظ و انجماد محصولات مبتنی بر سلول را فراهم می‌کند. این یک پلتفرم کاملاً بسته و آماده برای شرایط GMP است که از یک پیپتور، بازوهای رباتیک و فناوری اختصاصی در طراحی منحصر به فرد گیره‌ها تشکیل شده است که امکان تطبیق‌پذیری و انعطاف‌پذیری در جایابی انواع ظروف کشت (مانند لوله‌ها، کرایوبال‌ها) را برای مراحل مختلف فرآیند فراهم می‌کند. پلت فرم AUTOSTEM با سلول‌های بنیادی مزانشیمی/استرومایی انسانی آزمایش شده‌است، اما ماهیت مدولار و انعطاف‌پذیری آن امکان سازگاری با سایر انواع سلول‌های چسبنده و حتی سلول‌های

سوسپانسیون را فراهم می‌کند، بنابراین کاربرد و تطبیق پذیری آن را گسترش می‌دهد.

بطور کلی اتوما سیون و تکنولوژی‌های توانمند ساز همچون دیجیتال سازی، فناوری‌های آنالیز فرآیند و پردازش داده‌ها پتانسیل تغییر مسیر پیش روی ما برای توسعه و تولید محصولات ژن درمانی و سلول درمانی را دارند. پلتفرم‌های کاملاً خودکار جدید (نسل دوم) درک بهتری از تأثیری که فرآیندها ممکن است بر کیفیت سلول داشته باشند را ارائه می‌کنند، قابلیت تکرارپذیری را افزایش می‌دهند، انطباق با مقررات را تسهیل می‌کنند و هزینه‌های تولید را از طریق بهینه‌سازی فرآیندهای زیستی کاهش می‌دهند. با حذف کامل بخش‌هایی که نیاز به کار دست انسان دارند، ایمنی و کارایی محصولات مبتنی بر سلول افزایش می‌یابد. در درازمدت، اتوما سیون می‌تواند باعث کاهش هزینه‌ها شود و راه را برای کاربرد گسترده سلول‌ها و ژن درمانی‌ها به‌عنوان درمان‌های گزینه اول هموار کند و در عین حال دسترسی بهتری را برای بیماران فراهم کند. نسل بعدی سیستم‌های اتومات تولید فرآورده‌های سلول درمانی و ژن درمانی می‌تواند از مزایای هوش مصنوعی و ماشین‌لرنینگ بهره‌مند شوند. این ابزارها می‌توانند برای بهینه‌سازی فرآیند بسیار مفید باشند و چالش‌های تحمیل شده توسط تنوع بیولوژیکی را با آشکار کردن الگوها و همبستگی‌های بین ویژگی‌های بیولوژیکی خاص و نتایج فرآیند به حداقل برسانند.

### امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

در کشور ما پژوهش‌های ژن درمانی سابقه‌ی طولانی دارند. لذا رسوب دانش قابل ملاحظه و پژوهشگران توانمندی در این حوزه در کشور وجود دارد. با این وجود تولید صنعتی فرآورده‌های ژن درمانی صورت نپذیرفته‌است. اخیراً گروه‌های پژوهشی و شرکت‌های دانش‌بنیان متعددی به حوزه‌ی توسعه‌ی فرآورده‌های ژن درمانی مبتنی بر سلول مهندسی ژنتیک شده ورود کرده‌اند. با توجه به افزایش روز افزون فرآورده‌های ژن درمانی و سلول درمانی در حال توسعه و متعاقباً افزایش تعداد فرآورده‌هایی که موفق به اخذ تاییدیه از نهادهای نظارتی می‌شوند، نیاز مبرمی به توسعه‌ی ابزارهای «کاملاً خودکار» برای تولید صنعتی این فرآورده‌ها حس می‌شود. کارایی فرآیند، هزینه‌ی تمام شده‌ی تولید و الزامات نظارتی از جمله مسائل مهمی هستند که باید قبل از صنعتی‌سازی فرآورده‌های ژن و سلول درمانی مورد توجه قرار گیرند. اتوما سیون این پتانسیل را دارد که این مشکلات را مرتفع و راه را برای تولید انبوه و تجاری‌سازی این محصولات هموار نماید.

### واژگان کلیدی:

Automation, Bioreactors, Cell therapy, Gene therapy, Manufacturing

### بیان و تشریح پروژه:

مطلوب است سیستم «کاملاً خودکار» انتخاب شده مبتنی بر نیاز حال یا آتی شرکت‌های دانش بنیان فعال در حوزه‌ی ژن درمانی و سلول درمانی باشد. لذا نیاز سنجی بازار ایران برای دستگاه باید در پروپوزال تشریح گردد. توسعه‌ی ابزارهای اتومات ژن درمانی یا سلول درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده نیازمند تشکیل تیم پژوهشی بین رشته‌ای متشکل از دانشمندان مسلط در حوزه‌های مختلف پژوهشی است. در این پروژه تیم تحقیقاتی نخست باید یکی از ابزارهای اتومات نسل دو «کاملاً خودکار» که موفق به اخذ تاییدیه از نهادهای نظارتی معتبر بین‌المللی شده را انتخاب و طراحی زیرسیستم‌های مختلف آن را انجام دهند. در مرحله‌ی بعد نیاز است ماژول‌های مختلف دستگاه به ترتیب اهمیت تولید و عملکرد آن‌ها مورد ارزیابی و بهینه‌سازی قرار گیرد. نهایتاً مونتاژ دستگاه کاملاً اتومات باید صورت پذیرد سپس عملکرد و تکرارپذیری فرآیند تولید ارزیابی شود. لذا تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

- (۱) دستگاه هدف تولید از چه دستگاهی الگوبرداری شده‌است؟
- (۲) دستگاه الگو تاکنون از چه نهادهای نظارتی و برای چه کاربردهایی مجوز دریافت کرده‌است؟
- (۳) فناوری‌های مورد استفاده در دستگاه تشریح شود.
- (۴) قابلیت‌های تجهیز چیست؟ آیا امکان تولید فرآورده ژن درمانی با شرایط GMP را دارد؟
- (۵) برآورد هزینه‌ی تمام شده‌ی هر دستگاه برای تولید نیمه‌صنعتی چقدر است؟
- (۶) برای تولید زیر سیستم‌ها نیاز به واردات چه تجهیزاتی از چه شرکت‌هایی است؟ آیا امکان واردات این تجهیزات وجود دارد؟
- (۷) برآورد شما از بازار داخلی و بین‌المللی محصول چیست؟

۸) رزومه‌ی کاملاً مرتبط گروه تحقیقاتی.

همچنین در صورتی که گروه‌های تحقیقاتی تولید کیت‌های مصرفی دستگاه‌های اتوماسیون ژن‌درمانی و سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های مهندسی ژنتیک شده‌ای را که قبلاً وارد ایران شده و کشور در تامین آن‌ها با محدودیت رو به رو است، هدف‌گذاری نماید امکان حمایت از آن‌ها تا سقف حمایت فرخوان وجود دارد. تشریح موارد زیر در پروپوزال الزامی است:

۱) تعداد دستگاه‌های موجود در ایران (با ذکر فرد حقیقی یا حقوقی کاربر دستگاه).

۲) میزان مصرف سالیانه کیت و برآورد هزینه‌های ناشی از خرید آن.

۳) سازگاری کیت برای استفاده در سایر دستگاه‌های مشابه موجود در کشور.

۴) تکنولوژی‌های مورد استفاده برای تولید کیت.

۵) ارزیابی هزینه‌ی تمام شده‌ی تولید نیمه صنعتی محصول.

۶) ارزیابی بازار داخلی یا خارجی محصول.

۷) رزومه‌ی کاملاً مرتبط تیم تحقیقاتی.

### عنوان پروژه:

توسعه داروی بیوسیمیلار مبتنی بر الیگونوکلوئید برای درمان بیماری.

مقیاس پروژه (بژوهشی، شبیه‌سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):  
آزمایشگاهی، پایلوت.

### خروجی‌های پروژه:

۵. تولید بایوسیمیلار داروی مبتنی بر نوکلئیک اسید.

۶. انجام تست‌های لازم جهت تایید ایمنی و کارایی

۷. ارائه CTD مورد تایید سازمان غذا و دارو.

### اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

بر اساس گزارش موسسه جهانی مکنزی داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید یکی از شش فناوری موثر بر انقلاب زیستی در آینده جهان به شمار می‌آیند. داروهای مبتنی بر اسیدهای نوکلئیک امروزه به عنوان سومین شکل مهم دارو بعد از مولکول‌های کوچک و آنتی‌بادی‌ها شناخته می‌شوند. داروهای نوکلئیک اسیدی را بر اساس ماهیت مولکول موثره می‌توان به کلاس‌های مختلفی از جمله DNA پلاسمیدی، mRNA، siRNA، miRNA، الیگونوکلوئیدهای آنتی‌سنس، اپتامر و ریپوزایم و ... دسته‌بندی نمود. از میان تمام ساختارهای موجود که بالقوه می‌توانند به عنوان داروهای نوکلئیک اسیدی استفاده شوند، تاکنون siRNA، ASO، اپتامرها و پلاسمید حاوی ژن درمانگر توانسته‌اند برای بیماری‌های مختلف ژنتیکی و غیر ژنتیکی تاییدیه نهادهای نظارتی در کشورهای مختلف جهان را دریافت کنند. در مجموع تاکنون ۲۰ داروی مبتنی بر نوکلئیک اسید موفق به کسب مجوز استفاده در بالین شده‌اند که برای درمان بیماری‌های مختلفی از جمله دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) و آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) کاربرد دارند (واکسن‌ها در این آمار لحاظ نشده‌اند). از میان ۲۰ داروی مجوزدار، ۱۰ دارو الیگونوکلوئیدهای آنتی‌سنس و ۵ دارو مبتنی بر پلنفرم siRNA هستند. از میان ۲۰ داروی ذکر شده، ۴ دارو برای دیستروفی عضلانی دوشن و ۳ دارو برای بیماری آمیلوئیدوز hATTR استفاده می‌شوند.

اولین داروی مبتنی بر الیگو نوکلئوتید را شرکت نوارتیس در سال ۱۹۹۸ وارد بازار نمود. این دارو که Fomivirsen نام دارد یک آنتی‌سنس الیگو نوکلئوتید است که برای درمان عفونت ویروسی CMV استفاده می‌شود. این دارو اولین داروی آنتی‌سنس الیگونوکلوئوتید بود که مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا را دریافت نمود. علاوه بر این شرکت‌های پیشروی دیگری مانند فایزر، Biogene و Sarepta

therapeutics در این حوزه فعال هستند و برای بیماری‌هایی مانند دژنراسیون ماکولار وابسته به سن (AMD)، DMD، SMA و ALS چندین دارو به بازار عرضه کرده‌اند. داروی معروف اسپینرازا برای بیماری SMA، محصول مشترک شرکت Biogen و Ionis می‌باشد. بر روی پایپ لاین شرکت‌های برتر این حوزه نیز نشان از وجود چندین داروی جدید در مراحل تحقیق و توسعه دارد. شرکت Biogen بر روی توسعه داروی آنتی سنس الیگونوکلوئوتید بر روی بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون سرمایه‌گذاری کرده است. این شرکت، استارت آپی به نام Reat را که متمرکز بر الیگونوکلوئوتیدهای آنتی سنس بود، با قیمت ۷ میلیارد دلار خریداری کرده است. روش‌های نوین انتقال این داروها، اصلاحات شیمیایی در ماده موثره دارویی، افزایش نیمه عمر، تحویل هدفمند به بافت مورد نظر و ... از مسائل مهمی است که برای بهبود این نوع داروها به طور گسترده در دست مطالعه هستند. بازار درمان‌های نوکلئیک اسیدها در سال ۲۰۲۳ حدود ۴/۸۹ میلیارد دلار ارزش‌گذاری شده است و پیش‌بینی می‌شود با نرخ رشد سالانه ۱۴/۲۹ درصدی در بازه زمانی ۲۰۲۳ تا ۲۰۲۸ رشد کند و به ارزش حدود ۹/۵۹ میلیارد دلار در سال ۲۰۲۸ برسد. نرخ رشد بالای بازار این داروها نشان از اهمیت و سرعت رشد بالای این فناوری در جهان دارد.

روند صعودی ثبت گزارشات علمی و کارآزمایی‌های بالینی در جهان نیز نشان از توجه گسترده‌ی محققان به رویکردها درمانی مبتنی بر الیگونوکلوئوتیدها دارد. در بین داروهای الیگونوکلوئوتیدی، آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها بیشترین سهم را هم در میان درمان‌های تحت مطالعه در کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱ و ۲ و هم در میان داروهای مجوزدار دارند. در صد مطالعات بالینی آنتی سنس الیگونوکلوئوتیدها حتی از کریسپر، اپتامر و siRNA ها نیز بیشتر است. پس از ظهور فناوری واکسن mRNA در زمان شیوع کووید-۱۹، توسعه داروهای مبتنی بر فناوری mRNA نیز شتاب جدی گرفته است. در مجموع می‌توان گفت این داروها نقش مهمی را در حال و آینده نزدیک صنعت درمان مبتنی بر نوکلئیک اسید ایفا خواهند کرد.

(برای اطلاعات بیشتر به فایل " احصاء اولویت‌های پژوهشی حوزه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید و ژن درمانی " مراجعه شود.)

### امکان پذیری و توسعه دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

از سال ۱۹۹۸ این نوع درمان به صورت رسمی وارد فضای تجاری در جهان شده است و از سالها قبل مطالعات علمی و بالینی بر روی این فناوری در جریان بوده است. سرمایه‌گذاری شرکت‌های مهم و نیز روند رشد اسناد علمی این حوزه نشانه‌ای از توجه گسترده به این حوزه در سطح جهان است. بنابراین ایجاد زیرساخت‌های لازم برای طراحی و سنتز الیگونوکلوئوتیدها با قابلیت استفاده در بالین، مطابق با روند جهانی، در کشور ما نیز ضروری به نظر می‌رسد. در ایران گروه‌های تحقیقاتی متعددی در حوزه‌ی درمان‌های الیگونوکلوئوتیدی فعالیت داشته‌اند. در دوره‌ی همه‌گیری کرونا نیز چند گروه تحقیقاتی به صورت جدی به توسعه‌ی واکسن‌های مبتنی بر پلتفرم mRNA ورود کرده‌اند. لذا رسوب دانش قابل توجهی در این حوزه وجود دارد. علیرغم وجود دانشمندان و نیروی انسانی با تجربه، متأسفانه تاکنون تولید صنعتی درمان‌های مبتنی بر پلتفرم‌های الیگونوکلوئوتیدی در کشور صورت نپذیرفته است. این درحالی است که با توجه به شیوع برخی بیماری‌های نادر در کشور مانند دیستروفی عضلانی دوشن و نیز بیماری SMA و همچنین عدم دسترسی کشور به داروهای مجوزدار برای این بیماری‌ها به علت محدودیت‌های ناشی از تحریم ورود جدی محققان کشور به توسعه‌ی فرآورده‌های بیوسیمیلار برخی از داروهای مجوز دار ضروری به نظر می‌رسد. علاوه بر این با توجه به تعدد داروهایی که در پایپ لاین شرکت‌های برتر این حوزه به چشم می‌خورد، در صورت ایجاد زیرساخت برای توسعه‌ی این فناوری‌ها در کشور، می‌توان از آن برای توسعه‌ی درمان سایر بیماری‌ها (نه فقط بیماری‌های نادر) نیز بهره برد. مزیت مهم این داروها، بر طاقچه بودن آن‌هاست و برخلاف برخی از داروهای ژن درمانی از سهولت تولید بیشتری برخوردارند.

### واژگان کلیدی:

**Nucleic acid based medicine, Nucleic acid therapeutics, nucleic acid drugs, Anti sense oligonucleotides, siRNA, mRNA**

### بیان و تشریح پروژه:

نظر به اهمیت این حوزه در جهان و لزوم توسعه فناوری‌های مربوطه در کشور، هدف غایی این پروژه حمایت از پژوهشگرانی است که توسعه یک محصول بایوسیمیلار از دسته داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید را هدف‌گذاری کرده‌باشند تا از این طریق گام مهمی در رفع خلاهای موجود در کشور برداشته‌شود.

از میان داروهای واجد مجوز، آنتی سنس الیگو نوکلئوتید و siRNA فناوری غالب هستند. تنها یک داروی اپتامر در بین این داروها به چشم می‌خورد که در سال ۲۰۰۴ برای بیماری AMD مجوز گرفته است. بنابراین اولویت این طرح توسعهی فرآورده‌های بایوسیمیلار داروهای آنتی سنس الیگونوکلئوتید و یا siRNA و یا داروهای مبتنی بر mRNA بایوسیمیلار موجود در فاز ۲ یا ۳ است. سایر داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید نیز در صورت وجود محصول مشابه دارای مجوز از نهادهای معتبر نظارتی مورد بررسی قرار خواهند گرفت مشروط به آنکه توسعهی فرآورده از نظر آمار بیماران مصرف کنندهی درمان و بار اقتصادی درمان‌های رایج برای کشور قابل توجیه باشد. لیست محصولات مجوزدار مطابق جدول زیر است؛ میزان شیوع جهانی بیماری‌هایی که در این جدول با داروهای آنتی سنس الیگونوکلئوتید درمان شده‌اند، به این ترتیب می‌باشد:

DMD> hypertriglyceridemia> SMA> ALS

در مورد siRNA به این ترتیب می‌باشد:

Dyslipidaemia> hATTR amyloidosis> AHP > hyperoxaluria

نام دارو	سال اخذ مجوز	بیماری	فناوری مورد استفاده	شرکت تولید کننده
Fomivirsen (Vitraven)	1998	cytomegalovirus (CMV) retinitis	antisense oligonucleotide	Novartis
Mipomersen (Kynamro)	2003	hoFH, homozygous familial hypercholesterolemia	antisense oligonucleotide	Genzyme
Macugen Pegaptanib	2004	age-related macular degeneration (AMD)	first aptameric nucleic acid drug	Eyeteq/Pfizer
Neovasculgen(Cambiogenplasmid)	2011	Peripheral vascular disease; limb ischemia	plasmid encoding VEGF	Human Stem Cells Institute
(nusinersen) spinraza	2016	SMA	antisense oligonucleotide	Ionis/Biogen
Eteplirsen (exondys 51)	2016	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	antisense oligonucleotide	Sarepta Therapeutics
Ampligen(rintatolimod )	2016	Chronic fatigue syndrome	mismatched, double-stranded RNA molecule	AIM ImmunoTech
Patisiran (Onpatro)	2018	hATTR amyloidosis	lipid nanoparticle/siRNA	Alnylam
Inotersen (Tegsedi)	2018	polyneuropathy associated with hereditary transthyretin amyloidosis	antisense oligonucleotide	Ionis Pharmaceuticals/Akcea/PTC
Volanesorsen (Waylivra)	2019	hypertriglyceridemia	antisense oligonucleotide	Ionis/Akcea/PTC
Golodirsen (Vyondys 53)	2019	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	antisense oligonucleotide	Sarepta Therapeutics
GIVLAARI (givosiran)	2019	acute hepatic porphyria (AHP)	GalNAc-SiRNA	Alnylam
OXLUMO (lumasiran)	2020	primary hATTR amyloidosis type 1	GalNAc-SiRNA	Alnylam
Viltepso(viltolarsen)	2020	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	morpholino antisense oligonucleotide	NS Pharma
AMONDYS 45 (casimersen)	2021	Duchenne muscular dystrophy (DMD)	morpholino antisense oligonucleotide	Sarepta Therapeutics
(inclisiran) leqvio	2021	primary hypercholesterolaemia	siRNA	Alnylam



		or mixed dyslipidaemia			
Orphatec	cyclic pyranopterin monophosphate	Molybdenum cofactor deficiency	2021	Nulibry(fosdenopterin)	18
Alnylam	GalNAc-SiRNA	hATTR amyloidosis,	2022	AMVUTTRA (vutrisiran)	19
Biogene	antisense oligonucleotide	amyotrophic lateral sclerosis (ALS)- SOD1-ALS	2023	QALSODY (tofersen)	20

لازم به ذکر است علاوه بر داروهای فوق داروهای مبتنی بر mRNA که برای درمان بیماری استفاده می شوند در صورت وجود نمونه مشابه در کارآزمایی بالینی فاز ۲ یا ۳ و یا مجوزدار نیز مورد بررسی قرار خواهد گرفت. هرچند حمایت از واکنش‌های سرطان مبتنی بر mRNA جزو فراخوان ایمونوتراپی بوده است و در این فراخوان لحاظ نمی‌شود.

کمیته‌ی داوری از معیارهای زیر برای امتیازدهی به طرح‌های دریافتی استفاده خواهد کرد:

۶. بیماری هدف درمان شیوع قابل توجهی در کشور داشته‌باشد.
  ۷. به علت محدودیت‌های سیاسی یا اقتصادی دسترسی کشور به داروهای رایج بیماری هدف دشوار یا همراه با بار مالی بالایی باشد.
  ۸. اثربخشی درمان‌های هدف توسعه نسبت به درمان‌های رایج بسیار بیشتر یا همراه با عوارض جانبی کمتری باشد.
  ۹. تولید درمان‌های هدف توسعه با توجه به زیرساخت‌های موجود در کشور توجیه اقتصادی داشته‌باشد.
  ۱۰. تیم تحقیقاتی رزومه‌ی قوی کاملاً مرتبط با موضوع تحقیق داشته‌باشد.
- بنابراین لازم است گروه تحقیقاتی موارد فوق را با دقت بررسی کرده و به تفصیل در پروپوزال تشریح نمایند. لازم به ذکر است که پروپوزال‌هایی که فاقد تشریح موارد فوق باشند در مرحله‌ی غربالگری رد خواهند شد.

### عنوان پروژه:

توسعه محصولات بیوسیمیلار ژن درمانی مبتنی بر پلنفرم‌های ویروسی

مقیاس پروژه (پژوهشی، شبیه سازی، امکان‌سنجی، آزمایشگاهی، پایلوت، صنعتی، زیرساختی):

آزمایشگاهی، پایلوت، پیش‌بالینی

### خروجی‌های پروژه:

۸. تولید فرآورده‌ی ژن درمانی بیوسیمیلار مبتنی بر پلنفرم‌های ویروسی.
۹. اثبات اثربخشی داروی تولیدشده در سطح پیش‌بالینی.
۱۰. انجام تست‌های لازم جهت تایید ایمنی و کارایی مطابق با CTD سازمان غذا و دارو.
۱۱. اخذ تاییدیه ماژول IV از CTD و ثبت CTA.

### اهمیت و آینده حوزه در دنیا:

ژن‌درمانی یکی از رویکردهای نوین درمانی است که در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها با منشأ ژنتیکی نویدبخش است. هدف رویکردهای ژن‌درمانی عرضه‌ی ژن درمانگر به سلول‌های هدف است تا فنوتیپ بیماری را در بنیادی‌ترین سطح یعنی سطح ژنتیکی درمان نماید. بنابراین ژن‌درمانی در اغلب موارد نیازمند یک ناقل برای دلیوری موثر ژن درمانگر به سلول هدف است. وکتورهای ویروسی به دلیل مزایای برجسته‌ای که دارند از جمله راندمان بالای انتقال ژن و القاء بیان طولانی مدت ژن درمانگر از زمره وکتورهایی هستند که به صورت گسترده‌ای در مطالعات پیش‌بالینی و بالین مورد استفاده قرار گرفته‌اند. رویکردهای ژن‌درمانی مبتنی بر ناقل‌های ویروسی در نتیجه‌ی چند دهه مطالعه و توسعه به نتایج بالینی نویدبخشی از جمله چندین محصول تایید شده برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله انواع مختلف سرطان و بیماری‌های مونوژنیک دست یافته‌اند. استفاده بالینی از رویکردهای ژن‌درمانی در سال‌های اخیر به سرعت در حال رشد است. علاوه بر این در حال حاضر تعداد زیادی کارآزمایی بالینی برای بهره‌گیری بیشتر از پتانسیل این وکتورها در دست انجام است. AAV، آدنوویروس‌ها و لنتی‌ویروس‌ها سه نوع کلیدی از

وکتورهای ویروسی مورد استفاده در ژن‌درمانی هستند. مطالعات علم‌سنجی و بررسی روند انتشار مقالات نشان می‌دهد که پلت‌فرم‌های مبتنی بر ترروویروس و آدنوویروس روندی نزولی را در مقالات منتشره حوزه ژن‌درمانی تا حدود سال ۲۰۱۶ طی کرده‌اند و از آن پس مجدداً افزایش یافته‌اند. پتنت‌های این دو حوزه نیز روند مشابهی را نشان می‌دهند. از طرف دیگر بررسی‌های علم‌سنجی، مطالعات بازار، پایپ‌لاین شرکت‌ها و کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که ویروس AAV یکی از فناوری‌های خوش‌آئینه در توسعه فرآورده‌های نوین درمانی است. در بین محصولات مجوزدار حوزه ژن‌درمانی در سراسر جهان، این پلت‌فرم ویروسی دومین فناوری رایج استفاده شده است به طوری که از میان ۲۲ داروی ژن‌درمانی، ۷ دارو مبتنی بر AAV، و سه داروی دیگر مبتنی بر ترروویروس، آدنوویروس و ویروس هرپس سیمپلکس بوده‌اند. لازم به ذکر است ویروس‌های استفاده شده بعنوان ویروس انکولانتیک یا واکسن در این آمار لحاظ نشده‌اند. تنها ۳ داروی مبتنی بر این ویروس در سال ۲۰۲۳ مجوز استفاده در بالین را برای بیماری‌های دسترونی عضلانی دو‌شن، هموفیلی A و B دریافت نموده‌اند. همچنین بررسی کارآزمایی‌های بالینی ژن‌درمانی نشان می‌دهد ویروس AAV، لنتی ویروس، ترروویروس و آدنوویروس به ترتیب ۴۲٪، ۲۰٪، ۱۷٪ و ۱۶٪ از این مطالعات را تشکیل می‌دهند. نرخ رشد سالانه حدود ۲۴٪ پیش‌بینی شده است. برخی تراکنش‌های مالی بزرگ شرکت‌های فناور حوزه ژن‌درمانی نیز در قالب سرمایه‌گذاری بر روی این پلت‌فرم ویروسی بوده است که می‌تواند تاییدی بر ادعای فوق باشد. برای مثال شرکت‌های Bayer، Roche و نوارتیس، که از شرکت‌های برتر حوزه دارو و درمان هستند، بین سال‌های ۲۰۱۸ تا ۲۰۲۰ مجموعاً به مبلغ ۱۷ میلیارد دلار بر روی شرکت‌های فناور مبتنی بر این ویروس سرمایه‌گذاری کرده‌اند.

(برای اطلاعات بیشتر به فایل "احصاء اولویت‌های پژوهشی حوزه داروهای مبتنی بر نوکلئیک اسید و ژن‌درمانی" مراجعه شود.)

### امکان پذیری و توسعه‌دهندگی ظرفیت فعلی ایران:

ژن‌درمانی در طول تاریخچه‌ی حدود چهار ساله‌ی خود با تحولات بسیاری همراه بوده و گام‌های بزرگی در مبارزه با بیماری‌های انسانی برداشته است. حوزه ژن‌درمانی در طی دوره‌ی پنج ساله‌ی گذشته شاهد توسعه‌ی موجی از داروهای مبتنی بر پلت‌فرم‌های ویروسی علیه بیماری‌های مختلفی بوده است که موفق به اخذ تاییدیه نهادهای نظارتی نیز شده‌اند. این رویکردهای درمانی از درمان‌های سرطان مبتنی بر وکتورهای ویروسی تا درمان بیماری‌های تک‌ژنی با تاثیرگذاری شگرفی همراه بوده است. وکتورهای ویروسی نقطه‌ی کانونی اکثر این رویکردهای ژن‌درمانی محسوب می‌شوند که به محققان و متخصصان بالینی اجازه داده‌اند پلت‌فرم‌های دارویی قدرتمندی را توسعه دهند و چهره‌ی پزشکی مدرن را تغییر دهند. مطالعات علم‌سنجی و ارزیابی روند ثبت مطالعات کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که آینده‌ی رویکردهای ژن‌درمانی مبتنی بر ویروس روشن و التیام بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی انسانی با این فناوری‌ها در دسترس خواهد بود. اگرچه گروه‌های آکادمیک متعددی در حال فعالیت در این حوزه می‌باشند، اما هدف این فراخوان، حمایت از دانشمندان فعال در این حوزه به منظور حرکت به سمت تولید یک فرآورده‌ی بیوسیمیلار ژن‌درمانی مبتنی بر پلت‌فرم‌های ویروسی است تا در مراحل بعد مقدمات تولید صنعتی اقتصادی فرآورده یا فرآورده‌های مشابه برای استفاده در بالین فراهم آید.

### واژگان کلیدی:

Gene therapy, Adeno-associated virus, lentivirus, Adenoviruse, Virus-based gene therapy products

### بیان و تشریح پروژه:

با توجه به اهمیت این حوزه در جهان و لزوم توسعه‌ی دانش و فناوری مرتبط در کشور، هدف این پروژه حمایت از پژوهشگرانی است که توسعه یک محصول مشابه محصولات مجوزدار جهانی در حوزه ژن‌درمانی مبتنی بر پلت‌فرم ویروسی (ذکر شده در جدول زیر) را در راستای اولویت‌ها و نیازهای کشور هدف‌گذاری کرده‌باشند. بنابراین گروه تحقیقاتی می‌بایست در مرحله‌ی نخست فرآورده‌ی درمانی را طراحی و در مقیاس آزمایشگاهی تولید کند. سپس تست‌های ارزیابی اثربخشی و ایمنی فرآورده را در سطح پیش‌بالینی مطابق با دستورالعمل‌های سازمان غذا و دارو برای ثبت CTD با هدف اخذ ماژول IV تکمیل کنند و برای فرآورده CTA ثبت نمایند. فاز مطالعاتی اولیه برای بررسی روش‌های مختلف تولید اقتصادی این ویروس و بهینه‌سازی فرایندهای بالادستی و پایین دستی و انتخاب بهترین فرایندها ضروری است.

کمپته‌ی داوری از معیارهای زیر برای امتیازدهی به طرح‌های دریافتی استفاده خواهد کرد:

۱۱. بیماری و جنبش ژنتیکی هدف درمان شیوع بالایی در کشور داشته‌باشد.
۱۲. به علت محدودیت‌های سیاسی یا اقتصادی دسترسی کشور به داروهای رایج بیماری هدف دشوار یا همراه با بار مالی بالایی باشد.
۱۳. اثربخشی درمان‌های هدف توسعه نسبت به درمان‌های رایج بسیار بیشتر یا همراه با عوارض جانبی کمتری باشد.
۱۴. تولید درمان‌های هدف توسعه با توجه به زیرساخت‌های موجود در کشور توجیه اقتصادی داشته‌باشد.

۱۵. تیم تحقیقاتی رزومه‌ی قوی کاملاً مرتبط با موضوع تحقیق داشته‌باشد.

بنابراین لازم است گروه تحقیقاتی موارد فوق را با دقت بررسی کرده و به تفصیل در پروپوزال تشریح نمایند. لازم به ذکر است که پروپوزال‌هایی که فاقد تشریح موارد فوق باشند در مرحله‌ی غربالگری رد خواهند شد. همچنین گروه‌هایی که برنامه‌ریزی و همکاران تجاری لازم برای تولید صنعتی و اقتصادی فرآورده را داشته‌باشند از اولویت بالاتری برخوردار خواهند بود.