**عنوان پروژه: توسعه درمان های مبتنی بر فناوری سلول و فرآورده های سلولی**

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

**آزمایشگاهی، پیش­بالینی، پایلوت، بالینی(کارآزمائی بالینی)**

**اهمیّت و آینده حوزه در دنیا:**

درمانهای مبتنی بر سلول، که شامل تجویز سلول به عنوان عامل زنده و فرآورده­های سلولی به عنوان مشتقات بالقوه منتج از سلول برای درمان بیماریهای صعب­­العلاج و لاعلاج پیشنهاد شده است، در سال­های اخیر رشد فزآینده­ای را هم در گسترة بالینی و هم در پهنة بازار دارویی تجربه کرده است. به طور خاص و محدود، تعداد معدودی از درمان­های مبتنی بر سلول و فرآورده­های سلولی بر موانع نظارتی غلبه کرده و وارد استفاده تجاری شده­اند که در عین حال منجر به هیجان و اقبال عمومی فزآینده­ای شده­اند. عموم این درمانهای مجوز دار شامل درمانهای موفقیت­آمیز سرطان­های لنفوئیدی با استفاده از انتقال سلولهای لنفوسیتهای T بازبرنامه­ریزی شدة ژنتیکی می­شود که منجر به تأئیدیه FDA برای داروهایی از قبیل KYMRIAH (tisagenlecleucel) و Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) در سال 2017 به ترتیب برای درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد(ALL) و لنفوم سلول B بزرگ(LBCL) شد. دیگر موفقیت­های اخیر شامل تأئید استفاده از سلولهای بنیادی لیمبال مشتق از بیمار برای ترمیم اپیتلیوم آسیب دیده قرنیه و همچنین سلولهای بنیادی بالغ برای درمان فسیتول­های مرتبط با بیماری کرون است. این پیشرفت­ها بر اساس دهه­ها تحقیق پایه ایجاد شده­اند و موفقیت­های به دست آمده و همچنین سایر روشهای درمانی پیشتاز در این حوزه منجر به برانگیختن علاقه به تحقیقات بین­رشته­ای زیست­پزشکی و مهندسی شده است که قبلاً منفک از هم بوده­اند. این رشد فزاینده با تعداد روزافزون کارآزمائیهای بالینی و مجموعة رو به رشدی از درمان­های تأئید شدة تجاری همراه بوده است.

در رویکردهای درمانی مبتنی بر سلول و فرآوردهای سلولی، سلولها با سطوح مختلف توان تمایزی و تکثیری اخذ و تکثیر میشوند و

پس از رسیدن به یک مقیاس مناسب و تأئیدیه های کنترل کیفیت مطلوب به عنوان عوامل درمانی(therapeutic agents) به بدن بیمار منتقل و تحویل داده میشوند. انواع مختلفی از سلولها کاندید عوامل درمانی سلولی و فرآورده­های مبتنی بر سلول هستند که از جمله آنها سلولهای بنیادی مزانشیمی هستند. در حال حاضر چندین محصول مبتنی بر سلول و فرآورده های سلولی که موفق به اخذ مجوز از نهادهای نظارتی شده­اند در بازار محصولات سلول­درمانی وجود دارند. تخمین زده می­شود که تعداد زیادی از مراکز درمانی سلول درمانی در بازار جهانی در بیماریهای مختلف وجود داشته باشد که درمانهای مبتنی بر ایمونوتراپی و مهندسی سلول همچنان در خط مقدم درمانهای مبتنی بر سلول باشند. با توجه به هزینه بر بودن و نیاز به وجود زیرساخت­های کشت و فرآوری سلول و محصولات مرتبط و گران بودن و زمانبر بودن اخذ مجوزهای سلول درمانی، تلاشهای زیادی در جهت تعدیل و کاهش قیمتهای تمام شده سلول و فرآورده های سلولی در حال انجام است تا در نهایت قیمت تمام شده این عاملهای درمانی در بالین احساس شود که منجر به اثرگذاری بیشتر آن در بالین خواهد شد. در همین راستا تولید محصولات و فرآورده­های سلولی آلوگرافت و تهیه تولیدات بیولوژیک سلولی off the shelf در جهت تجاری سازی و مارکتینگ مؤثّر این نوع عوامل درمانی همواره مدنظر بوده است. تولید فرآورده­های سلولی الوژن علاوه بر کاهش هزینه و قیمتهای تمام شدة درمانهای مبتنی بر سلول، میتواند این محصولات را به صورت پکیج درمانی آماده تحویل و بدون زمان لازم برای پردازش و فرآوری محصولات سلولی تبدیل نموده و مشکلات ناشی از تهیه و آماده سازی سلولهای اتولوگ را تا حد امکان کاهش دهد. در صورتی که این مهم اتفاق بیفتد، محصولات و فرآورده های سلولی به صورت خارج از قفسه(off the shelf) در دسترس بوده و نیاز به ساخت و فرآوری خاص برای هدف خاصی ا نخواهند داشت و در نتیجه این محصولات به صورت بچ­های بزرگ ذخیره شده و آماده استفاده بوده و از مراکز ویژه و مورد تأئید قابل تهیه و سفارش خواهند بود.

فناوری تولید محصولات و فرآورده های سلولی و آلوژن سازی سلول درمانی در حال حاضر در سطح جهانی در حال انجام است. در میان مطالعات صورت گرفته در این حوزه میتوان به محصولات متعدد اشاره کرد که برخی از آنها در مرحله مطالعات تحقیقاتی(investigational) است که عبارتند از: allogenic HSCs که در حیطة درمانی انکولوژی استفاده میشود که موسسات معتبری در دنیا از جمله Bloodworks Northwest، ِDucord، Clinimmune Labs، َAllocord، Hemacord، Life South، Clevecord، MD Anderson در این زمینه در حال فعالیت هستند. برخی از محصولات حتی به بازار(market) نیز رسیده اند؛ Allograft dendritic cells با نام تجاری Sipuleucel-T(Provenge) که توسط کمپانی Dendron Pharmaceuticals LLC به فروش می­رسد، یک داروی ایمونوتراپی سرطان مبتنی بر سلول برای سرطان پروستات است. داروی Tisagenlecleucel (Kymriah; Novartis)، یک محصول سلولی Autologous CAR-T cells که از گلبولهای سفید خون فرد گرفته شده و برای بیماران تا 25 سال مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد(ALL) در حال عود و یا مفاوم به درمان استفاده میشود. سایر داروهای مبتنی بر Autologous CAR-T cells شامل Axicabtagene ciloleucel (Yescarta; Kite/Gilead)، برای درمان لنفوم غیر هوچکین non-Hodgkin lymphoma؛ Brexucabtagene autoleucel (Tecartus: Kite/Gilead)، برای درمان بزرگسالان مبتلا به بیماری لنفوم غیر هوچکین لنفوم سلول مانتل؛ Idecabtagene vicleucel (Abecma; Bristol-Myers Squibb)، برای درمان بیماری مولتیپل میلوما عود کننده و مقاوم؛ Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi; Bristol-Myers Squibb)، برای درمان افراد مبتلا به لنفوم سلول-B بزرگ منتشر عود کننده یا مقاوم به درمان؛ که تمامی آنها وارد بازار شده و در حوزة انکولوژی کاربرد وسیعی یافته­اند. محصولات سلولی دیگر نیز معرفی شده­اند که در سایر حیطه­های درمانی به غیر از انکولوژی و سرطان کاربرد دارند؛ از جمله Allogeneically derived fibroblasts (Apligraf; Organogenesis)؛ که یک فرآورده سلولی فیبروبلاستی آلوژن است که وارد بازار شده است که در اصل یک بافت دولایه متشکل با فیبروبلاست و کراتینوسیت اپیدرمی است؛ Articular cartilage-derived cells (ChondroCelect; TiGenix) که در حوزه غضروف کاربرد دارد و سلولهای کندروسیت اتولوگ انسانی است؛ Azficel-T (Laviv; Fibrocell Technologies, Inc.، که سلولهای فیبروبلاست اتولوگ است که در حوزه درماتولوزی کاربرد دارد و برای بهبود ظاهر چین و چروک­های متوسط تا شدید نازوفابیال در بزرگسالان کاربرد دارد؛ Allogeneic cultured keratinocytes and fibroblasts in bovine collagen (Gintuit; Organogenesis)، که سلولهای کراتینوسیت انسانی و فیبروبلاست در بافت کلاژن گاوی هستند که در اصل یک محصول داربست سلولی آلوژنیک بوده که برای کاربرد موضعی در بستر زخم عروقی ایجاد شده در مخاط لثه استفاده میشود؛ Autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane (MACI; Vericel Corp.)، که سلولهای کندروسیت اتولوگ را شامل شده که در ضایعات و آسیبهای غضروفی کاربرد دارد؛ Ex vivo expanded autologous human corneal epithelial cells containing stem cells (Holoclar; Chiesi Farmaceutici، که مشتمل بر سلولهای بنیادی اتولوگ لیمبال چشم می باشد و برای درمان ضایعات بافت پوششی قرنیه چشم استفاده میشود؛ Patient-derived chondrocytes (Spherox; Co-Don Ag)، که سلولهای اتولوگ کندروسیتی بوده و در حوزه ضایعات غضروف خصوصاً زانو در بیمارانی که علائم مانند درد و مشکلات حرکتی زانو را تجربه کرده­اند، استفاده میشود؛ Adipose-derived mesenchymal stem cells (Alofisel; Takeda)، که در اصل سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی آلوژن که برای درمان فیستول­های پیچیدة پری آنال در بیماران مبتلا به بیماری کرون لومینال غیرفعال و یا خفیف فعال مورد استفاده قرار میگیرد و در سال 2018 از اتحادیة اروپا(EU) و در سال 2021 از کشور ژاپن تأئیدیه­های لازم برای تولید و بازار دریافت کرد و وارد مارکت شد، همگی این محصولات سلولی به مارکت و بازار درمانی رسیده است.

**امکان­پذیری و توسعه­دهندگی ظرفیت فعلی ایران:**

در حال حاضر گروه­های تحقیقاتی و صنعتی دارویی زیادی در سراسر دنیا به طور جدی در این حوزه فعالیت دارند اما با همه این تلاشها تاکنون محصولات بر پایة سلول اندکی معرفی شده است و سهم کشور ایران تنها یک محصول سلول درمانی با مجوز تجویز بالینی(MA دار) با عنوان ریکالرسل برای درمان بیماری ویتیلگو است و در مورد سایر بیماریها و محصولات مرتبط با آن بسیاری از آنها هنوز وارد مطالعات کارآزمائی بالینی نشده­اند و یا در مراحل اولیة اخذ کارآزمائی­های بالینی هستند. از طرف دیگر در حوزه­های تحقیقاتی و پیش­بالینی خصوصاً در زمینة آلوژن­سازی محصولات و فرآورده­های سلولی نواقص و خلأ زیادی وجود دارد و بنابراین نیاز است تا تحقیقات ترجمانی(translational) در این حوزه با شدت بیشتری صورت گرفته و دنبال شود تا در صورت اخذ تأئیدیه­های تجویز بالینی به عنوان عوامل درمانی، درمانهای مشابه برای سایر بیماریها در سطح کشور و جهان اتخاذ شود. ما در حال حاضر هر چند در حوزة تحقیقات و پژوهش در این حوزه جزو سرآمدان هستیم ولی در عین حال در فضای به شدت رقابتی علم و فناوری موجود، از سطح جهانی این حوزه عقب مانده­ایم. امروز مطالبة دریافت خدمات بر پایة فرآورده­های سلولی در میان مردم و بیماران به شدت بالا رفته و بر اساس نیاز فزاینده­ای که وجود دارد و به تبع آن تقاضا نیز وجود دارد، می بایست وارد مرحلة جدیدی از ترجمان دانش این حوزه از پژوهش به فناوری و معرفی محصول و در نهایت ارائه خدمات بالینی برپایه نیاز بازار درمانی شویم.

**واژگان کلیدی:** سلولهای بنیادی، سلول­درمانی، فرآورده سلولی، کارآزمایی بالینی، مطالعات پیش­بالینی

**اقلام مورد نیاز(ابزار، مواد، تکنولوژی، زیرساخت):**

* رده­های سلولی متفاوت و انجام تست­های توان تمایزی و تکثیری و تستهای کنترل کیفیت و مواد و تجهیزات لازم برای کشت سلولی
* اقلام و تجهیزات مورد نیاز در حوزه کشت سلول، مهندسی سلول، استحصال و استخراج سایر فرآورده­های سلولی و روشهای دست­ورزی سلولی
* مواد و تجهیزات لازم برای کشت، تکثیر، مقیاس­افزایی و تمایز سلول­های بنیادی
* مدل­های حیوانی و آزمایشگاهی مناسب برای مطالعات پیش­بالینی
* مواد و تجهیزات مورد نیاز برای جداسازی و استخراخ و مشخصه یابی فرآورده­های مشتق از سلول از جمله اگزوزوم­ها.

**بیان و تشریح پروژه:**

در پروژة توسعه درمان های مبتنی بر فناوری سلول و فرآورده های سلولی، سلولهای مختلف خصوصاً سلولهای بنیادی از منابع مختلف با توان تمایزی متفاوت اخذ میگردند و پس از مشخصه­یابی و کنترل کیفی و مقیاس­افزایی آن هم به صورت naïve و هم به صورت دستورزی شده و بسته به زمینة درمانی(therapeutic area) و نوع سلول(cell type)، به عنوان یک عامل درمانی(therapeutic product) مورد استفاده قرار میگیرند. در این فرآیند مؤلّفه­هایی از قبیل منبع سلولی مورد استفاده(cell source)، تعدیل و دستورزی صورت گرفته(modification)، فرآیند تولید(manufacturing process)، آزمایشات و مشخصه­یابی­های صورت گرفته(testing and characterization)، روش توزیع و تحویل فرآورده(distribution/delivery)، و در نهایت کاربرد بالینی(clinical application)، همگی جزو زمینه­های تحقیقاتی، پژوهشی و استفادة بالینی این پروژه خواهد بود. همچنین مطالعات پیش­بالینی، بررسی کیفیت، اثربخشی و ایمنی فرآورده سلولی در فاز مطالعات حیوانی و پیش­بالینی، ارزیابی سمیّت و مطالعات توکسیکولوژی، مطالعات ارگانوئید و همچنین ارگان روی تراشه(organ on chip)، مطالعات کارآزمایی بالینی و مطالعات آلوژن­سازی؛ دامنة این حوزه از این طرح را در برخواهد گرفت.

**اهداف پروژه:**

هدف از این پروژه و طرح، توسعه درمان های مبتنی بر فناوری سلول و فرآورده های سلولی هم به صورت بکر(naive) و هم از طریق دستورزیهای سلولی و مولکولی است. استفاده از این فرآورده­ها و محصولات سلولی با کاربرد off the shelf و آلوژن نیز در این مهم حائز اهمیت خواهد بود. تولید سلولهای یونیورسال با ظرفیت بالای کاهش بیانی مولکولهای MHC(ablation of MHC genes) و در نتیجه جلوگیری از رد پیوند سلولی برای اهداف درمانی یکی از مسائل مهم دیگر در این حوزه است. هر چند مسائلی از قبیل نوع منبع سلولی(autologous، allogeneic، xenogeneic، sequestered cells به صورت انکپسوله یا device، سلولهای غیر ایمونوژن تعدیل شده با دستورزی ژنتیکی(genetically modified non-immunogenic cells))، عدم نیاز به استفاده از داروهای سرکوب ایمنی(immunosuppression) و عدم تهییج سیستم ایمنی، مسائل مربوط به پیوند سلولی(cell engraftment)، ماندگاریِ بالقوه و مانای سلول و فرآورده­های مشتق از آن(retention and cell permanent)، مسائل مربوط به دوام پاسخگویی(durability of response) و اثردهی بلند مدت و بادوام با میزان بالای زنده­مانی(long-term, highly viable)، میزان دوز مورد استفاده(dosing) همواره در این طرح مورد مداقّه قرار خواهد گرفت.

**خروجی­های مورد انتظار:**

* تولید، و فرآوری فرآورده­های سلول­درمانی بر پایة سلول و مشتقات سلولی در مقیاس تجاری و با نگاه off the shelf و آلوژن به عنوان عوامل درمانی با کاربرد و استفاده بالینی
* تهیه سلول و مشتقات سلولی با درجه بالایی از ایمنی(safety)، کارایی(efficacy)، و قابلیت دسترس برای بیماران(accessibility)
* اخذ تأئیدیه ماژول 3 و 4 پرونده جامع دارویی (CTD) و ثبت CTA (پرونده های بیولوژیک)
* اخذ CTA و ثبت بخش مرتبط در ماژول 5 CTD در سازمان غذا و دارو (پرونده های بیولوژیک)
* اخذ تائیدیه انجام مطالعه بالینی و گزارش نهایی آن در نهاد ناظر
* ارتقا سطح فناوری به TRL 8-9