**عنوان پروژه: توسعه درمان های مبتنی بر فناوری مهندسی بافت**

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

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

**اهمیّت و آینده حوزه در دنیا:**

پیشرفتهای صورت گرفته در حوزة مهندسی بافت(tissue engineering) به منظور بازسازی بافت­ و اندام­های آسیب­دیده در سال­های اخیر رشد چشمگیری داشته است. از دست رفتگی ارگانی و بافتی به دلیل آسیب­های جراحتی(ناشی از تروما و ...) و یا غیرجراحتی(به دلایلی از قبیل بیماریهای خودایمنی و ...) منجر به بروز مشکلات عمده­ای برای سلامت فرد شده و در مواردی بر روی کیفیت زندگی افراد تأثیر می­گذارد. در درمان­های سنّتیِ آسیب­های بافتی و ارگانی، همواره از یک ناحیة ثانویه در بدن موجود زنده بافتهای خودی به منظور ترمیم(repair) یا جایگزینی(replacement) بافت­ها و یا ارگان­های تخریب شده و یا آسیب­دیده استفاده می­شود. در مورد برخی از ارگان­ها از قبیل کبد، کلیه، پانکراس، پیوندهای آلوژنیک(allogenic) اجازه ترمیم عملکردی و کارکردی فراهم است ولی با این وجود همواره تأمین پیوندهای آلوگرافت محدود بوده و عملاً لیست­های انتظار طولانی منتظر ارگان گویای این نکته است که دهندگان ارگانی و بافتی کافی برای بیماران متقاضی درخواست پیوند وجود نداشته و کافی نیست. از طرف دیگر در بحث پزشکی ساختی به دنبال ترمیم عملکردی و جایگزینی بافت و ارگانهای آسیب دیده با سلولهای مورفوفنکشنال هستیم که این اتفاق فقط با فرآیند regeneration اتفاق می­افتد و نه repair. لذا نیاز به متدهای جدید به منظور غلبه بر محدودیت­های درمانهای سنتی ترمیم ارگانی و بافتی همواره احساس میشود.

مهندسی بافت به رویکردهایی اطلاق می­شود که بر پایة استفاده از داربست­ها(scaffold)، سلول(cell) و مولکولهای فعال بیولوژیک(bioactive molecules) به منظور تولید و فرآوری بافت و ارگان با ویژگیهای عملکردی مشخص است. از طرف دیگر مهندسی بافت به دنبال ایجاد و ساخت سازه­هایی است(construct) که قابلیت بازسازی، نگهداری و بهبود عملکرد و ساختار بافت آسیب دیده و به تبع آن ارگان مدنظر را داشته باشد. بافت­هایی از قبیل پوست و غضروف مصنوعی نمونه­هایی از بافتهایی هستند که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأئید شده­اند ولی با این وجود استفاده از این محصولات همواره در بیماران محدود است.

علاوه بر کاربردهای درمانی و استفاده­های پزشکی، سازه­های مهندسی بافتی برای تشخیص فاکتورهای مهم شیمیایی یا زیستی در قالب و فرم بیوسنسورها و استفاده در تراشه­های بافتی(organ on chip) برای تعیین سمیّت داروها و مطالعات توکسیکولوژیک نیز قابلیت استفاده دارد.

یکی دیگر از اقدامات در این حوزه رویکردها و تکنیک­های مختلفی برای اصلاح ریزمحیط(microenvironment) سلولها در بافت هدف از طریق محیط خارج سلولی(ECM) برای دستیابی به این اهداف استفاده شده است. داربستهای ساختاری سه بعدی(3D) به تنهایی یا به همراه با مولکولهای فعال زیستی(bioactive molecules) یا ژن­ها و سلول­ها نوید بزرگی برای توسعة بافت­های مهندسی شدة عملکردی هستند که به عنوان یک رویکرد نوین و امیدبخش برای بازگرداندن عملکرد و ساختار بافت­های آسیب دیده و ناکارآمد و صرفاً از طریق تحریک مؤلّفه های مولکولی و شیمیایی ریزمحیط اطرف سلولها در بافتهای آسیب دیده امکان­پذیر شده است(in situ regeneration).

درمانهای مبتنی بر محصولات مهندسی بافت، 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 مهندسی بافت 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 نمونه­هایی از محصولات مهندسی بافت مورد تأئید سازمان غذا و داروی آمریکا(FDA-approved tissue engineered products) هستند. 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 مهندسی بافت، محصولات بافتی(tissue products) سنتزی و یا طبیعی به عنوان عوامل درمانی(therapeutic agents) به بدن بیمار ایمپلنت میشوند.. در حال حاضر چندین محصول مبتنی بر فرآورده­های بافتی که موفق به اخذ مجوز از نهادهای نظارتی شده­اند در بازار محصولات مهندسی بافت وجود دارند. تخمین زده می­شود که تعداد زیادی از مراکز درمانی در بازار جهانی در بیماریهای مختلف وجود داشته باشد که درمانهای مبتنی بر مهندسی بافت را در خط مقدم درمانهای خود در نظر داشته باشند. با توجه به هزینه بر بودن و نیاز به وجود زیرساخت­های کشت و فرآوری سلول و محصولات ارگانی و بافتی و گران بودن و زمانبر بودن اخذ مجوزهای آن، تلاشهای زیادی در جهت تعدیل و کاهش قیمتهای تمام شده آنها 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 مبتنی بر بافت و ارگانی آلوگرافت و تهیه تولیدات بافتی off the shelf در جهت تجاری سازی و مارکتینگ مؤثّر این نوع عوامل درمانی مدنظر بوده است. تولید فرآورده­های بیومتریالی مهندسی شدة الوژن علاوه بر کاهش هزینه و قیمتهای تمام شده، میتوانند به صورت یک پکیج درمانی آماده تحویل و بدون زمان لازم برای پردازش و فرآوری تبدیل نموده و مشکلات ناشی از تهیه و آماده سازی اتولوگ و یا زنوگرافت آن را تا حد امکان کاهش دهد. در صورتی که این مهم اتفاق بیفتد، محصولات و فرآورده های مهندسی بافتی و بیومتریالی به صورت خارج از قفسه(off the shelf) در دسترس بوده و نیاز به ساخت و فرآوری خاص برای هدف خاصی را نخواهند داشت و آماده استفاده بوده و از مراکز ویژه و مورد تأئید قابل تهیه و سفارش خواهند بود.

فناوری تولید محصولات بیومتریالی و مهندسی شدة بافتی و آلوژن سازی آنها در حال حاضر در سطح جهانی در حال انجام است و ساختارها و سکوهای توسعه فناوری در شرکتهای بزرگ صنعتی و دارویی به این حیطه اختصاص یافته 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 و برخی از آنها مجوزهای بالینی خود را دریافت کرده است و توسط کمپانی­های معتبر دنیا تولید و فرآوری میشوند که عبارتند از: محصول GraftJacketR، از شرکت Wright Medical Technology است که یک بافت درمیس انسانی(Human dermis) است و برای ترمیم زخم­های پا(Foot ulcer repair) استفاده میشود؛ محصول RestoreR، از کمپانی DePuy Orthopaedics، که یک محصول زیرمخاط رودة کوچک(SIS: small intestinal submucosa) خوکی(Porcine SIS) است که به منظور تقویت بافت نرم(soft tissue reinforcement) کاربرد دارد؛ محصول مهندسی بافت FDA-approved به نام CuffPatchTM، از کمپانی Biomet Orthopedics, Inc.، که یک محصول SIS خوکی است که به منظور ترمیم روتاتور کاف(rotator cuff repair) در ناحیة کتف استفاده میشود.؛ محصول SurgisisR از کمپانی Cook Surgical، که این محصول نیز یک محصول SIS خوکی است و برای ترمیم عارضة فتق(hernias repair) استفاده میشود؛ محصول TissueMendR از کمپانی TEI Bio-science که یک پوست جنینی گاوی است که به منظور ترمیم روتاتور کاف(rotator cuff repair) کاربرد دارد؛ محصول DurepairR ، محصولی از کمپانی TEI T Bio-science که یک ماتریکس کلاژنی است که در ترمیم dura mater مننژ مغز کاربرد دارد؛ سایر محصولات مبتنی بر فرآورده­های مهندسی بافتی عبارتند از ApligratftR از شرکت Organogenesis Inc. که در اصل سلولهای فیبروبلاست انسانی/کراتینوسیت انسانی بر روی کلاژن نوع-1 گاوی و ECM ترشحی هستند که به منظور ترمیم زخم وریدی پا کاربرد دارند؛ OrCelTM از شرکت Ortec Intemational که در اصل سلولهای فیبروبلاستی انسانی قرار گرفته بر روی کلاژن گاوی میباشند که بر درمان زخمهای سوختگی کاربرد دارند؛ محصول OsteoplugTM از کمپانی Osteopore International که در اصل پلی کاپرولاکتون(PCL) است که برای trephination burr hole coverage یا ترمیم پرنمودن سوراخ تریفیناسیون پس از جراحی جمجمه مغز به دنبال هماتوم ساب‌دورال مزمن جراحی شده کاربرد دارند. محصول OsteomeshTM، که PCL بوده و برای ترمیم کرانیوفاشیال و ترمیم استخوانها و بافتهای آسیب دیده نواحی سر و صورت کاربرد دارند و محصول کمپانی Osteopore International است؛ محصول Sculptr از کمپانی  **دارد.**  Aventis Pharmaceutical, Inc. که یک فرآورده بر پایة PLLA با پلی-ال-لاکتیک اسید است که به غنوان یک فیلر پوستی(dermal filler) کاربرد وسیعی دارد. محصول TranscyteTMاز شرکت تجاری Advanced Tissue Sciences, Inc. که یک محصول فسیروبلاست انسانی بر روی کلاژن کوت شده با مش نایلونی است و برای درمان سوختگیهای جزئی خفیف تا متوسط کاربرد دارد؛ و فرآوردة DermagraftTM از شرکت Advanced Tissue Sciences, Inc که یک محصول داربستی با سلولهای فیبروبلاست انسانی بر روی داربست PLGA( (poly(lactic-co-glycolic acidمیباشد و در درمان و ترمیم زخمهای پای دیابتی کاربرد دارد.

**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 مهندسی بافت محدودی معرفی شده 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 مبتنی بر مهندسی بافت پیشرفت چندانی حاصل نشده است 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 پیشروان منطقه 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 مبتنی بر محصولات مهندسی بافت در میان بیماران به شدت بالا رفته و بر اساس نیاز فزاینده­ای که 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:** مهندسی بافت، داربست، بازسازی، کارآزمایی بالینی، مطالعات پیش­بالینی

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

* تولبد رده­های سلولی متفاوت و انجام تست­های توان تمایزی و تکثیری و تستهای کنترل کیفیت و مواد و تجهیزات لازم برای کشت سلولی و به عنوان یه عامل مهم ایجاد سازه­های طبیعی و مصنوعی بیومتریالی.
* 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 بهینه­سازی و توسعة فناوریهای مبتنی بر ارگانوئید، میکروفلوئیدیک و ارگان روی تراشه(organ on chip)

**بیان و تشریح پروژه:**

این فناوری قصد دارد با بکار گیری قدرت تکثیر و تمایز سلول های بافت های مختلف، بویژه سلول‌های بنیادی و قرار دادن آنها در داخل داربست‌های متنوع طبیعی و مصنوعی و یا هیبرید و با خواص فیزیکوشیمیایی و مکانیکی مناسب و زیست سازگار به همراه استفاده از مولکول های زیست فعال، بافت های آسیب دیده و از دست رفته را ترمیم کرده و عملکرد بافت های مذکور را به آنها باز گرداند. در پروژة توسعه درمان های مبتنی بر فناوری­های مهندسی بافت، 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 از سازه­های بافتی مورد استفاده قرار میگیرند. در این فناوری اصول مهندسی و زیست شناسی جهت ساخت داربست های سلولی مختلف به منظور ترمیم ضایعات مختلف بافتی به کار گرفته می شود. در فرآیند تکامل این زمینه فناورانه، سه عنصر سلول، داربست و فاکتورهای رشد بیوشیمیایی جزء سه مولفه اصلی این رشته معرفی شده­اند که در طراحی انواع مطالعات مورد استفاده قرار خواهد گرفت. 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 مهندسی بافت هم در سطح مطالعات آزمایشگاهی، درون تنی و پیش­بالینی و مطالعات کارآزمایی بالینی است. استفاده از این فرآورده­ها و محصولات مبتنی بر مهندسی بافت با کاربرد off the shelf و آلوژن و یونیورسال نیز در این مهم حائز اهمیت خواهد بود. رویکردها و تکنیک­های مختلفی برای اصلاح ریزمحیط سلولها در بافت هدف از طریق محیط خارج سلولی برای دستیابی به این اهداف درمانی نیز یکی دیگر از اهداف این مطالعات خواهد بود. داربستهای ساختاری سه بعدی(3D) به تنهایی با همراه با مولکولهای فعال زیستی(bioactive molecules) یا ژن­ها و سلول­ها نوید بزرگی برای توسعة بافت­های مهندسی شدة عملکردی هستند. نظر به اهمیت و کاربرد این رشته در پزشکی ترمیمی و بازگرداندن عملکرد بافت های از دست رفته، توجه به این رشته و تربیت نیروهای متخصص در جهان رو به افزایش است، به طوری که دانشگاه ها و مراکز علمی معتبر دنیا به این رشته توچه وافر دارند. در کشور ما این رشته تحصیلی یک علم نوپا، مستعد و رو به رشد است که با همکاری سایر رشته ها پتانسیل اصلاح ضایعات مختلف بافتی را در خود دارد.

**خروجی­های مورد انتظار:**

* تولید، و فرآوری فرآورده­های مهندسی بافت در مقیاس تجاری و با نگاه off the shelf و آلوژن به عنوان عوامل درمانی با کاربرد و استفاده بالینی
* تهیه سازه­های بافتی با درجه بالایی از ایمنی، کارایی، تمامیت و یکپارچگی مشابه با بافت native و قابلیت دسترس برای بیماران
* 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 پرونده فنی یا Technical file در نهاد ناظر (پرونده های تجهیزات پزشکی)
* اخذ تائیدیه انجام مطالعه بالینی و گزارش نهایی آن در نهاد ناظر
* ارتقا سطح فناوری به TRL 8-9