

با حمایت صندوق نوآوری و شکوفایی و به
پیشنهاد یک تیم پژوهشی از پژوهشگاه رویان منتشر می‌شود:

فراخوان مشارکت در اکتساب فناوری



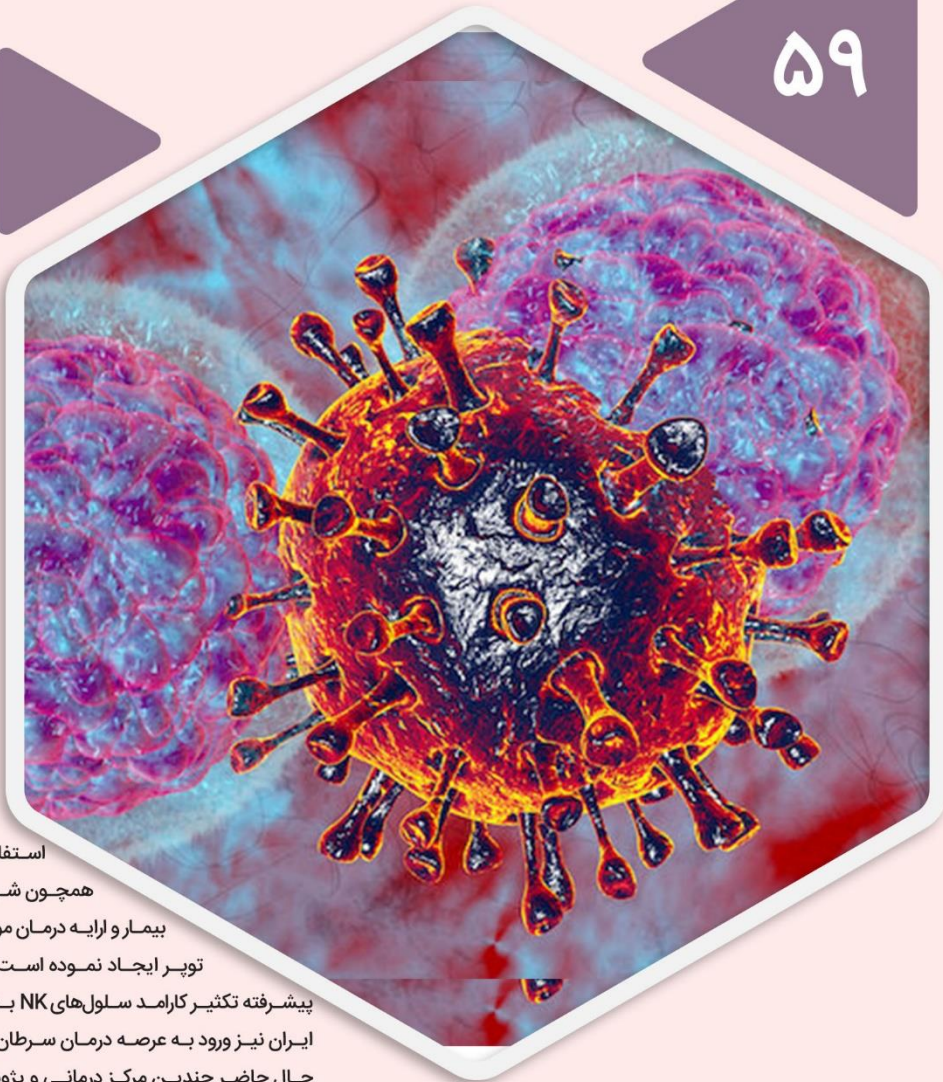
تولید انبوه سلول‌های کشنده طبیعی خون محیطی (NK)

به منظور توسعه بانک آلوژن

۵۹

مهلت ارسال پروپوزال‌ها:

۱۴۰۲/۰۲/۱۵



استفاده از سلول‌های ایمنی NK در کنار سایر درمان‌های معمول سرطان همچون شیمی درمانی و پرتو درمانی، به کمک پزشکان برای افزایش بقای بیمار و ارایه درمان موثرتر آمده است و انقلابی در درمان سرطان‌ها به‌خصوص تومورهای توپر ایجاد نموده است. امروزه بسیاری از کشورهای جهان با دستیابی به فناوری‌های پیشرفته تکثیر کارآمد سلول‌های NK به ارایه خدمات درمانی به بیماران مبتلا به سرطان می‌پردازند. در ایران نیز ورود به عرصه درمان سرطان با بکارگیری سلول‌های NK از چندین سال قبل صورت گرفته و در حال حاضر چندین مرکز درمانی و پژوهشی در حال انجام کار آزمایشی بالینی در این زمینه می‌باشند. با این وجود به دلیل روش‌های گران قیمت تخلیص سلولی و نیز فقدان فناوری کشت انبوه سلول‌های NK که کفایت لازم برای استفاده در درمان را داشته باشند، ایجاد بانک آلوژن و در دسترس از سلول‌های NK از ضروریات موجود در کشور بوده و منجر به کاهش سردرگمی بیماران و نیز کاهش زمان فرایند تهیه سلول NK برای بیماران می‌شود. برای رسیدن به این هدف، دستیابی به فناوری تکثیر انبوه سلول NK بدون استفاده از لایه تغذیه کننده و یا استفاده از سرم‌های حیوانی ضروری به نظر می‌رسد. در حال حاضر کمپانی‌های Zelluna، NKMax، Kiadis Pharma، XNTherapeutic، Tokyo Cancer Clinic و Saisei Immunotherapy Clinics به توسعه فناوری تکثیر محصول NK آلوژن، درمان بیماران سرطانی و حتی غیر سرطانی و ارتقا آن به محصولات CAR-NK دست یافته‌اند. لذا هدف این تحقیق دستیابی به شرایط و کوکتل سایتوکائینی مناسب جهت تکثیر انبوه سلول‌های NK بدون مراحل سخت خالص‌سازی دستگاهی و در محیطی عاری از لایه تغذیه کننده و سرم حیوانی و در نهایت ارزیابی آن‌ها از نظر فعالیت و کارایی در فاز آزمایشگاهی و پری کلینیکال و همچنین تهیه تکنیکال فایل می‌باشد.

✓ اعلام آمادگی برای مشارکت در اکتساب فناوری حاصل از این فراخوان تحقیقاتی و ارائه درخواست تنها برای شرکت‌ها و شتاب‌دهنده‌های دانش بنیان مجاز است.

✓ درخواستی که بیشترین تناسب را با الزامات این اکتساب فناوری داشته باشد، انتخاب و به عنوان «مشارکت کننده» برای مذاکرات تکمیلی به هسته پژوهشی متقاضی معرفی خواهد شد.



ارسال پروپوزال از طریق: ghazal.inif.ir

ارتباط با کارگزاری دانشریف: ۰۹۰۲۵۵۵۵۴۷۱

باسمه تعالی

صندوق نوآوری و شکوفایی به منظور حمایت از گروه‌های پژوهشی توانمند و فعال در حوزه فناوری‌های رو به آینده، خدمت جدیدی را طراحی و عرضه کرده است که در قالب آن، هسته‌های پژوهشی توانمند با فناوری‌های راهبردی و رو به آینده را به عنوان عرضه کننده فناوری و متعاقباً، شرکت‌ها و شتاب‌دهنده‌های توانمند و دانش‌بنیان را به عنوان متقاضی مشارکت در اکتساب فناوری شناسایی می‌نماید.

آنچه پیش رو داریم، عرضه فناوری یکی از هسته‌های پژوهشی است که توسط صندوق نوآوری و شکوفایی شناسایی و پس از بررسی و تصویب در قالب فراخوان منتشر شده است. لطفاً به موارد زیر توجه فرمایید:

۱) اعلام آمادگی برای مشارکت در اکتساب فناوری حاصل از این فراخوان تحقیقاتی و ارائه درخواست تنها برای شرکت‌ها و شتاب‌دهنده‌های دانش‌بنیان مجاز است. تمام شرکت‌ها و شتاب‌دهنده‌های دانش‌بنیان می‌توانند با تدوین و ارسال تقاضای مشارکت در اکتساب فناوری در این فراخوان شرکت کنند.

۲) درخواست‌های مشارکت در اکتساب فناوری صرفاً باید در چارچوبی که در انتهای همین فراخوان آمده است، تدوین و **حداکثر تا تاریخ ۱۴۰۲/۰۲/۱۵** در سامانه غزال صندوق نوآوری و شکوفایی به نشانی ghazal.inif.ir ثبت شوند. درخواست‌هایی که در چارچوبی غیر از آن، یا به روش‌های دیگر به دست صندوق برسند، وارد فرایند ارزیابی نخواهند شد.

۳) پس از اتمام مهلت ارسال درخواست مشارکت در اکتساب فناوری، فرایند ارزیابی آن‌ها توسط صندوق نوآوری و شکوفایی آغاز خواهد شد. درخواستی که بیشترین تناسب را با الزامات این اکتساب فناوری داشته باشد، انتخاب و به عنوان «مشارکت کننده» برای مذاکرات تکمیلی به هسته پژوهشی متقاضی معرفی خواهد شد.

۴) در صورت توافق درخواست کننده منتخب (مشارکت کننده) و هسته پژوهشی (مجری)، قرارداد ۳ جانبه‌ای مابین «صندوق»، «مشارکت کننده» و «مجری» منعقد خواهد شد. در قالب این قرارداد، صندوق نوآوری حداکثر تا ۷۰ درصد هزینه اجرای طرح تحقیقاتی را به شکل بلاعوض و به طور مرحله‌ای و متناسب با پیشرفت اجرای طرح، به مجری پرداخت خواهد کرد و مابقی هزینه‌های اجرای طرح، برعهده مشارکت کننده خواهد بود.

۵) حمایت صندوق صرفاً منوط به موافقت مجری و مشارکت کننده در خصوص مالکیت مادی و معنوی این طرح، بر اساس شرایط مندرج در بند "تسهیم مالکیت فکری" این فراخوان خواهد بود.

۶) تدوین و ارسال درخواست مشارکت در قالب این فراخوان، به منزله بهره‌مندی از حمایت‌های صندوق نوآوری و شکوفایی نخواهد بود و برای فرستنده حقی ایجاد نمی‌کند. صندوق نوآوری و شکوفایی خود را ملزم به رعایت محرمانگی می‌داند و مفاد کلیه طرح‌های ارسالی محرمانه نزد صندوق نوآوری و شکوفایی باقی خواهد ماند.

۷) حمایت و راهبری صندوق نوآوری و شکوفایی در موضوع این فراخوان، صرفاً تا مرحله اکتساب فناوری است و مسئولیت همکاری‌های بعدی مانند تجاری‌سازی، تولید صنعتی، افزایش مقیاس و غیره بر عهده مشارکت‌کننده و مجری می‌باشد.

۸) هرگونه سؤال یا ابهام در خصوص این فرایند را با شرکت سامان صدرای دانا شریف به‌عنوان کارگزار صندوق نوآوری و شکوفایی در میان بگذارید (شماره تماس: ۰۹۰۲۵۵۵۵۴۷۱)



سلول‌های ایمنی NK از جمله سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که نقش اصلی را در مبارزه با سلول‌های بدخیم و آلوده به ویروس داشته، و همچنین منجر به تنظیم سلول‌های ایمنی اکتسابی می‌شوند. با توجه به توسعه سلول‌درمانی و فناوری مهندسی سلول‌های ایمنی برای مقابله اختصاصی با سرطان (CAR-NK, CAR-T cell)، ایجاد پلتفرم‌های کشت انبوه سلول‌های ایمنی در کشور و ایجاد بانک‌های زیستی قابل کاربرد در درمان، ضروری به نظر می‌رسد. لذا هدف از این مطالعه ایجاد و دستیابی به فناوری تکثیر انبوه سلول‌های NK در محیطی عاری از لایه تغذیه‌کننده و فاقد سرم حیوانی می‌باشد. دستاورد حاصل از طرح، منجر به توسعه بانک آلوژن و کاهش قیمت محصول سلولی خواهد شد. سلول‌های NK ۱۰ تا ۱۵ درصد لنفوسیت‌های خون محیطی را شامل می‌شوند. سلول‌های جدا شده در شرایط آزمایشگاه بدون استفاده از لایه تغذیه‌کننده کشت داده می‌شوند. با استفاده از فرمول، ترکیبی از کوکتل فرموله شده سایتوکاینی و کوچک‌مولکولی که طی مطالعات قبلی به آن دست یافته‌ایم، سلول‌های NK کشت داده می‌شوند. در این طرح از لایه تغذیه‌کننده برای تکثیر سلول‌ها استفاده نشده، بلکه از کوکتل سایتوکاینی بهره گرفته می‌شود. همچنین به منظور دستیابی به کشت انبوه با کاهش آلودگی‌های میکروبی، از ظروف کشت اختصاصی همچون کیسه‌های مخصوص و نیز ظروف بیوراکتور استفاده خواهد شد. امیدواریم که با فرمول بدست آمده و نیز تغییر ظروف کشت به تکثیر حدود ۴۰۰ برابری و کاهش ۱۰ برابری قیمت محصول NK آلوژن نایل شویم. همچنین در این پروژه قصد داریم که پس از رسیدن به محصول، کیفیت سلول‌ها در مدل پیش‌بالینی و پاسخ ضدتوموری آن را بررسی نماییم و تمامی تست‌های استاندارد مربوط به بانک‌های آلوژن (استریلیتی، پایدارسنجی، سیتوژنتیک و کاریوتایپ) را تحت شرایط GLP و با رعایت الزامات استاندارد جهانی FACT-JACIE Standards اجرا نماییم تا در مراحل و پروژه‌های بعدی، ورود به تولید در شرایط GMP آسانتر شود. همچنین یکی دیگر از اهداف این پروژه بررسی کیفیت سلول‌ها پس از ذخیره‌سازی و فریز می‌باشد. با توجه به شرایط موجود در کشور به نظر می‌رسد که حدود ۳ تا ۴ سال پس از تولید در شرایط GMP بتوانیم به مجوز بانک سلولی تولید شده توسط سازمان غذا و دارو ایران دست یابیم. هم‌چنین اخذ مجوز استاندارد ایزو ۱۳۰۲۲ (Medical Products Containing Viable Human cells-)، یک سال پس از اجرای پروژه امکان‌پذیر خواهد شد.

درباره تیم پژوهشی



نام و نام خانوادگی	رشته / مقطع تحصیلی	همکار / مشاور طرح	وضعیت شغلی
الهام امیرچقماقی	ایمنی‌شناسی / دکتری	مجری	عضو هیئت‌علمی پژوهشگاه رویان
جواد فیروزی	سلولی کاربردی / دکتری	همکار	پژوهشگر پژوهشکده سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان
پریسا شمس	زیست‌شناسی تکوینی / کارشناسی ارشد	همکار	دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه علم و فرهنگ

سوابق عرضه‌کننده فناوری و مسئول اصلی تیم پژوهشی



سایر اعضای تیم پژوهشی اعم از دامپزشکان، اپیدمیولوژیست و غیره نیز در پژوهشگاه رویان مشغول به فعالیت می‌باشند که در تهیه مدل حیوانی همکاری خواهند داشت. تیم حاضر تجربه خوبی در جداسازی سلول‌های NK، تکثیر و انجماد آن داشته و چندین پژوهش مرتبط در این زمینه داشته‌اند که در مجلات معتبر چاپ شده و یا در حال چاپ است. هم‌چنین رسیدن به محصول مورد نظر در مقیاس آزمایشگاهی توسط این گروه انجام گرفته‌است و امید است که با اجرای این طرح بتوانند به فناوری کشت انبوه دست یابند.

ضرورت مسئله



درمان سرطان با استفاده از روش‌های نوین سلول‌درمانی و با کمک سلول‌های ایمنی از زمان‌های بسیار قبل، مورد توجه بوده است و با ورود سلول‌های مهندسی شده T-CAR، مورد استقبال بیشتر پزشکان و بیماران قرار گرفته است. یکی از ضروریات سلول‌درمانی مبتنی بر سلول‌های ایمنی، تکثیر انبوه این سلول‌ها و حفظ طولانی‌مدت آن‌ها در بانک‌های زیستی به منظور تامین به موقع منابع سلولی مورد نیاز برای بیماران است. با توجه به کاربرد آلوژن سلول‌های NK و همچنین سودمند بودن این سلول‌ها در مبارزه علیه سرطان‌های بافتی از یکسو و از سوی دیگر با افزایش رخداد سرطان‌های بافتی با افزایش سن جمعیت، به نظر می‌رسد که توجه به توسعه فناوری تکثیر این سلول‌ها و ایجاد بانک آلوژن بسیار ضروری باشد. روش‌های گوناگونی برای تکثیر سلول‌های NK در مطالعات دیگران وجود دارد که برخی از آن‌ها قابلیت کاربرد در بالین را ندارند. دسترسی به فناوری‌هایی که منجر به افزایش سلولی بدون لایه تغذیه‌کننده و عاری از سرم باشند مورد توجه محققانی است که در توسعه سلول‌ها برای بالین کوشش می‌نمایند. از سوی دیگر با توجه به منابع مالی موجود در کشور و نیز توجه به بودجه اقتصادی بیماران برای هزینه‌کرد درمان سرطان (به‌خصوص درمان‌های مبتنی بر سلول که غالباً گران‌قیمت نیز می‌باشند)، توسعه روش‌های کشت که منجر به افزایش چند برابری سلول شده و مقرون‌به‌صرفه نیز باشد، یکی دیگر از ضروریات مورد توجه برای بومی‌سازی فناوری‌های مبتنی بر سلول در کشور محسوب می‌شود. در این طرح با توجه به تجربه قبلی تیم تحقیقاتی، قرار است که به کشت انبوه سلول‌های NK با استفاده از فرمول خاص سیتوکایینی و ترکیب کوچک مولکولی پرداخت که منجر به افزایش چند صد برابری سلول می‌شود. در تحقیق حاضر سعی خواهد شد که حداقل امکان از لایه تغذیه‌کننده و یا سرم حیوانی برای تکثیر استفاده نشود. علاوه بر اینکه کیفیت سلول‌ها و اثر ضدتوموری آن‌ها در آزمون‌های حیوانی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین فرایند انجماد سلول‌ها (با روش‌های مختلف) و کارآمدی آن‌ها پس از ذوب نیز بررسی خواهد شد. در نهایت در صورت رسیدن به محصول موثر، سعی خواهد شد که استانداردهای مورد نیاز سازمان‌های مجوزدهنده نیز اجرا شود تا محصولی با قابلیت کاربرد در بالین تولید شود.

مسئله اصلی تحقیق

استفاده از سلول‌های NK در درمان بیماران مبتلا به سرطان در بسیاری از کشورهای اروپایی و آمریکا مورد استفاده قرار می‌گیرد. بزرگترین چالش در این مسیر تکثیر و تولید انبوه سلول‌های NK است که در داخل ایران با موفقیت چشمگیری رو به رو نبوده، در حالیکه در خارج از ایران چندین شرکت بزرگ و مهم در حال تکثیر و فروش تجاری محصول NK با قیمت‌های گزاف هستند.

مطالعات جهانی نشان می‌دهد که چنانچه به تکثیر این سلول‌ها در محیط آزمایشگاه پرداخته شود، علاوه بر صرفه اقتصادی برای جامعه، تعداد بیشتری از بیماران بتوانند از این خدمات بهره ببرند. بنابراین، لزوم تحقیق بر روی توسعه روشی به منظور تکثیر سلول‌های NK که از تعداد کم سلول بتوان به روش تکثیر به تعداد بالایی سلول دست پیدا کرد، وجود دارد. برای حل این چالش، مطالعه حاضر طراحی شده است که سلول‌های NK با استفاده از تکنیک MACS از خون محیطی جداسازی شوند، و سپس با پروتکل مشخص و بدون استفاده از سلول تغذیه‌کننده، سلول‌های NK تکثیر داده شوند. هدف این مطالعه، دستیابی به فرمول تکثیر سلول NK به دست آمده در مطالعات قبلی در سطح بزرگتر و تکثیر انبوه آن با استفاده از ظروف مخصوص کشت است. باید توجه داشت که تمام مراحل تحت GLP و به شیوه‌ای انجام خواهد شد که تغییر آن به تولید GMP امکان‌پذیر باشد. درحقیقت در این مرحله به تولید مقیاس‌پذیر در حالت GLP پرداخته خواهد شد و پس از دستیابی به نتایج مطلوب، در آینده به تولید تحت GMP و با قابلیت استفاده در درمان خواهیم پرداخت. در صورت موفقیت‌آمیز بودن نتایج این مطالعه، سلول‌های NK را به تعداد زیاد تکثیر و در بانک سلولی فریز کرده و در نهایت در روند سلول‌درمانی بیماران به صورت آلوژن مورد استفاده قرار داد.

مسئله اصلی تحقیق

(عرضه فناوری)

«تولید انبوه سلول‌های
کشنده طبیعی خون
محیطی (NK) به منظور
توسعه بانک آلوژن»



- عاری از ترکیبات جانوری
- فاقد لایه تغذیه کننده
- مقرون به صرفه
- قابلیت کاربرد برای اکثر بیماران بدون نیاز به تشابه‌سنجی ژنتیکی
- دارای استانداردهای لازم محصولات سلولی



- بیماران سرطانی بدخیم
- بیماران مبتلا به خودایمنی (اتوایمیون)
- افراد با سیستم ایمنی ضعیف

خروجی‌های مورد انتظار تحقیق

- توسعه فناوری کشت انبوه و کارآمد سلول‌های NK
- فرمول ماده موثر در انجماد بهینه سلول‌های NK حاصل از کشت
- دانش فنی تولید انبوه، انجماد و نگهداری طولانی مدت سلول‌های NK
- محصول سلولی NK حاصل از کشت با استانداردهای لازم محصولات قابل کاربرد در بالین

هزینه و زمان اجرای طرح

- هزینه اجرای طرح حدود ۳۰۰ میلیون تومان برآورد می‌شود.
- مدت زمان اجرای طرح حدود ۲۰ ماه برآورد می‌شود.

تسهیم مالکیت فکری

- **مالکیت معنوی:** مشارکت‌کننده در مالکیت معنوی ناشی از اجرای تحقیق سهم خواهد بود و انتشار مقاله مشترک توسط مجری و مشارکت‌کننده در ژورنال‌های داخلی و خارجی، ارائه مقاله در کنفرانس‌ها و سمینارها با موافقت و اشاره به نام همه دست‌اندرکاران مجاز خواهد بود.
- **مالکیت منافع مادی:** سهم مشارکت شرکت/شتاب‌دهنده متقاضی حداقل ۱۰ و حداکثر ۳۵ درصد خواهد بود (منافع مالی ناشی از توسعه این فناوری بر اساس توافق طرفین و مشترک خواهد بود و باتوجه به سهم آورده نقدی و غیرنقدی توسعه‌دهنده، سهم مالکیت قابل مذاکره و توافق است).

ارسال درخواست



درخواست‌های مشارکت صرفاً باید در چارچوب موردنظر صندوق نوآوری و شکوفایی، تدوین و حداکثر تا تاریخ ۱۴۰۲/۰۲/۱۵ در سامانه غزال صندوق نوآوری و شکوفایی به نشانی ghazal.inif.ir ثبت شوند. درخواست‌هایی که در چارچوبی غیراز آن، یا به روش‌های دیگر به دست صندوق نوآوری و شکوفایی برسند، وارد فرآیند ارزیابی نخواهند شد.



تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، خیابان پردیس،

زاینده‌رود شرقی، شماره ۲۴، مجتمع شکوفایی

شرکت‌های دانش‌بنیان

کدپستی: ۱۹۹۱۹۱۳۱۱۱

تلفن: ۰۲۱-۴۲۱۷۰۰۰۰

پست الکترونیکی: info@inif.ir



دانا شریف
DANA SHARIF

Challenge.ir

تهران، گیشا، خیابان سیزدهم، نبش خیابان کسروی،

پلاک ۹

تلفن: ۰۹۰۲۵۵۵۵۴۷۱

پست الکترونیکی: Info@Danasharifco.ir