

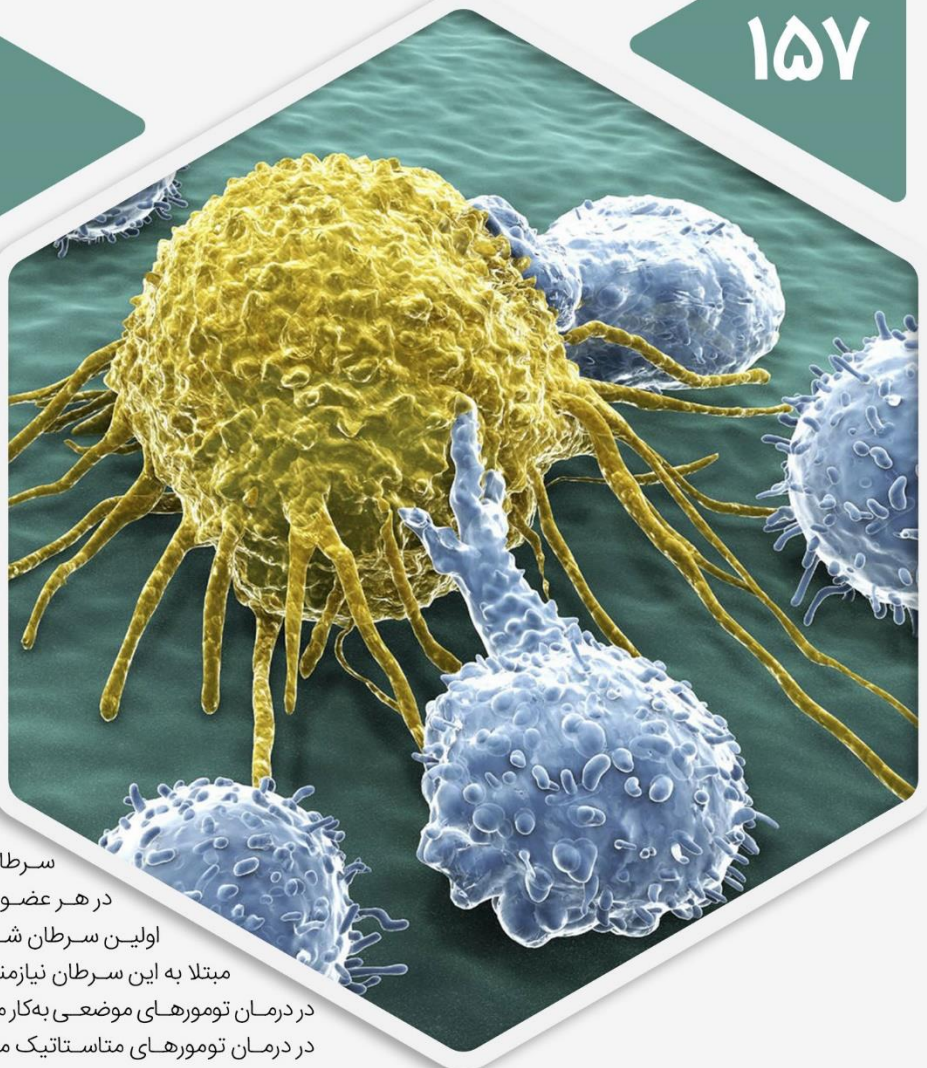
فراخوان مشارکت در اکتساب فناوری

دستیابی به دانش فنی کشف In Silico، تولید و ارزیابی نانوبادی‌های
مهارکننده PD-1 با هدف درمان سرطان

۱۵۷

مهلت ارسال پروپوزال‌ها:

۱۴۰۳/۰۷/۳۰



سرطان گروه بزرگی از بیماری‌ها است که می‌تواند تقریباً در هر عضو یا بافتی از بدن رخ دهد. سرطان پستان به‌عنوان اولین سرطان شایع در زنان تلقی می‌شود و مدیریت درمان بیماران مبتلا به این سرطان نیازمند هزینه بالایی می‌باشد. از گذشته، جراحی و رادیوتراپی در درمان تومورهای موضعی به‌کار می‌روند و اثرات امیدوارکننده‌ای داشته‌اند، اما این روش‌ها در درمان تومورهای متاستاتیک موفق نبوده‌اند. امروزه به دلیل عوارض جانبی گسترده و عود مجدد علاوه بر شیمی‌درمانی و جراحی، در درمان سرطان‌های متاستاتیک از درمان‌های هدفمند استفاده می‌شود. PD-1 (Programmed cell death protein 1) به‌عنوان یکی از مارکرهای دخیل در سرکوب ایمنی القا شده به وسیله سلول‌های توموری می‌تواند از مرگ سلول‌های توموری جلوگیری کرده و به پیشرفت تومور کمک کند. به منظور مهار اتصال PD-1 به لیگاند‌های آن در سطح سلول‌های توموری، می‌توان از مهارکننده‌های مختلفی از جمله آنتی‌بادی‌ها، آپتامرها، مولکول‌های کوچک و نانوبادی‌ها استفاده کرد. استفاده از نانوبادی نسبت به سایر مهارکننده‌ها دارای مزیت‌هایی از جمله تولید آسان، قیمت ارزان، اندازه کوچک و توانایی نفوذ بالا به بافت توموری می‌باشد. هدف از این طرح، گزینش نانوبادی بر علیه PD-1 توسط غربال‌گری مجازی، بیان نانوبادی با وزن مولکولی ۱۲ تا ۱۵ کیلودالتون و غلظت ۵ میلی‌گرم در لیتر، تخلیص آن با خلوص بالای ۹۰٪ و ارزیابی آزمایشگاهی تأثیر آن بر پاسخ‌های سلول‌های T در هم‌کشتی با رده سلولی سرطان پستان می‌باشد. نتایج حاصل از این طرح در صورت موفقیت می‌تواند یک ساختار درمانی جدید بر مبنای نانوبادی با مزیت‌های ذکر شده را برای درمان مقاومت ایمنی تومورها، در کنار سایر درمان‌ها و برای جلوگیری از عود بیماری ارائه دهد.

✓ 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 به‌عنوان «مشارکت کننده» برای مذاکرات تکمیلی به‌هسته پژوهشی متقاضی معرفی خواهد شد.



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 ۱۴۰۳/۰۷/۳۰** 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 «مشارکت‌کننده» برای مذاکرات تکمیلی به هسته پژوهشی متقاضی معرفی خواهد شد.

۴) در صورت توافق درخواست‌کننده منتخب (مشارکت‌کننده) و هسته پژوهشی (مجری)، قرارداد ۳ جانبه‌ای مابین «صندوق»، «مشارکت‌کننده» 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، بر عهده مشارکت‌کننده خواهد بود.

۵) حمایت صندوق صرفاً منوط به موافقت مجری و مشارکت‌کننده 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 سوال یا ابهام در خصوص این فرایند را با شرکت سامان صدرای دانا شریف به عنوان کارگزار صندوق نوآوری و شکوفایی در میان بگذارید (شماره تماس: ۰۲۱-۸۸۴۸۶۴۹۸).



سرطان گروه بزرگی از بیماری‌ها است که می‌تواند تقریباً در هر عضو یا بافتی از بدن رخ دهد. سرطان پستان به‌عنوان اولین سرطان شایع در زنان تلقی می‌شود و مدیریت درمان بیماران مبتلا به این سرطان نیازمند هزینه بالایی می‌باشد. از گذشته، جراحی و رادیوتراپی در درمان تومورهای موضعی به‌کار می‌روند و اثرات امیدوارکننده‌ای داشته‌اند؛ اما این روش‌ها در درمان تومورهای متاستاتیک موفق نبوده‌اند. امروزه به دلیل عوارض جانبی گسترده و عود مجدد علاوه بر شیمی‌درمانی و جراحی، در درمان سرطان‌های متاستاتیک از درمان‌های هدفمند^۱ استفاده می‌شود. PD-1 (Programmed cell death protein 1) به‌عنوان یکی از مارکرهای دخیل در سرکوب ایمنی القا شده به‌وسیله سلول‌های توموری، می‌تواند از مرگ سلول‌های توموری جلوگیری کرده و به پیشرفت تومور کمک کند. به‌منظور مهار اتصال PD-1 به لیگاندهای آن در سطح سلول‌های توموری، می‌توان از مهارکننده‌های مختلفی از جمله آنتی‌بادی‌ها، آپتامرها^۲، مولکول‌های کوچک و نانوبادی‌ها استفاده کرد. استفاده از نانوبادی نسبت به سایر مهارکننده‌ها دارای مزیت‌هایی از جمله تولید آسان، قیمت ارزان، اندازه کوچک و توانایی نفوذ بالا به بافت توموری می‌باشد.

هدف از این طرح، گزینش نانوبادی علیه PD-1 توسط غربال‌گری مجازی، بیان نانوبادی با وزن مولکولی ۱۲ تا ۱۵ کیلودالتون و غلظت ۵ میلی‌گرم در لیتر، تخلیص آن با خلوص بالای ۹۰٪ و ارزیابی آزمایشگاهی تأثیر آن بر پاسخ‌های سلول‌های T در هم‌کشتی با رده سلولی سرطان پستان می‌باشد. نتایج حاصل از این طرح در صورت موفقیت می‌تواند یک ساختار درمانی جدید بر مبنای نانوبادی با مزیت‌های ذکر شده را برای درمان مقاومت ایمنی تومورها، در کنار سایر درمان‌ها و برای جلوگیری از عود بیماری ارائه دهد.

¹ Target therapy

² Aptamer

درباره تیم پژوهشی



نام و نام خانوادگی	رشته / مقطع تحصیلی	همکار/مشاور طرح	وضعیت و محل اشتغال فعلی
رضا فلک	دکتری تخصصی ایمونولوژی	مجری	عضو هیئت علمی / دانشگاه علوم پزشکی ایران
کوثر باقرزاده	دکتری تخصصی شیمی تجزیه	همکار	عضو هیئت علمی / دانشگاه علوم پزشکی ایران
الهه صفری	دکتری تخصصی ایمونولوژی	همکار	عضو هیئت علمی / دانشگاه علوم پزشکی ایران
مهدی بهدانی	دکتری تخصصی زیست فناوری پزشکی	همکار	عضو هیئت علمی / انستیتو پاستور ایران
کوثر ملک پور	دانشجوی دکتری تخصصی ایمونولوژی	همکار	دانشجو دکتری / دانشگاه علوم پزشکی ایران

سوابق عرضه کننده فناوری و مسئول اصلی تیم پژوهشی



دکتر رضا فلک، عضو هیئت علمی و دانشیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشند که در بیش از ۷۰ طرح تحقیقاتی و راهنمایی و مشاوره بیش از ۲۰ دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد و دکتری حضور داشته‌اند. ایشان بیش از ۱۰۰ مقاله علمی بین‌المللی چاپ نموده‌اند. زمینه پژوهشی تخصصی ایشان حوزه سرطان است.

دکتر کوثر باقرزاده، عضو هیئت علمی و استادیار مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشند. ایشان در ۱۴ طرح تحقیقاتی حضور داشته و ۳۴ مقاله علمی بین‌المللی چاپ نموده‌اند. زمینه پژوهشی تخصصی ایشان، استفاده از علوم بیوشیمی ساختاری و بیوانفورماتیک در حوزه درمان و تشخیص پزشکی می‌باشد.

دکتر مهدی بهدانی، عضو هیئت علمی و استاد انستیتو پاستور ایران می‌باشند. ایشان در ۳۰ طرح تحقیقاتی حضور داشته و ۱۲۳ مقاله علمی بین‌المللی را چاپ نموده‌اند. زمینه پژوهشی تخصصی ایشان، تولید پروتئین‌های نو ترکیب از جمله آنتی‌بادی و نانوبادی است.

دکتر الهه صفری، عضو هیئت علمی و دانشیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشند که در بیش از ۵۰ طرح تحقیقاتی و راهنمایی و مشاوره بیش از ۱۰ دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد و دکتری حضور داشته‌اند. ایشان بیش از ۳۰ مقاله علمی بین‌المللی چاپ نموده‌اند. زمینه پژوهشی تخصصی ایشان حوزه سرطان و شناسایی بیومارکرهای سرطانی است.

کوثر ملک‌پور، دانشجوی دکتری ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشند که در بیش از ۱۰ طرح تحقیقاتی حضور داشته‌اند. ایشان بیش از ۱۰ مقاله علمی بین‌المللی چاپ نموده‌اند. زمینه پژوهشی تخصصی ایشان حوزه سلول‌های بنیادی و سرطان است.

ضرورت مسئله



سرطان دومین علت مرگ‌ومیر در جوامع انسانی بعد از بیماری‌های قلب و عروق است. سرطان پستان شایع‌ترین تومور بدخیم زنان در جهان است. این سرطان به دلیل میزان مرگ‌ومیر و عوارض بالای آن یکی از نگرانی‌های بهداشتی اصلی در بین زنان می‌باشد. میزان بروز این تومور بدخیم در تمام مناطق جهان رو به افزایش است؛ اما بیشترین میزان ابتلا در کشورهای صنعتی رخ می‌دهد.

درمان‌های متعددی برای سرطان پستان از جمله جراحی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، هورمون‌تراپی و ایمونوتراپی وجود دارد. با وجود در دسترس بودن این درمان‌ها، بروز سرطان پستان و مرگ‌ومیر همچنان بالاست. به همین دلیل تلاش‌ها برای یافتن درمان‌های جدید در این حوزه کماکان در حال انجام است. همچنین امروزه رویکرد استفاده از درمان‌های ترکیبی در اولویت قرار دارد.

استفاده از ایمونوتراپی یکی از اصلی‌ترین پیشنهادها به‌عنوان یک بازوی درمان ترکیبی است. امروزه از آنتی‌بادی‌ها و سلول‌درمانی برای درمان بسیاری از تومورها استفاده می‌شود. سلول‌های سرطانی در طول زمان و تکامل آموخته‌اند که مانع از شکل‌گیری پاسخ‌های سیستم ایمنی گردند.

سلول‌های توموری می‌توانند با تولید فاکتورهای محلول از جمله سایتوکاین‌های ضدالتهابی، این عمل را انجام دهند. با این حال بیشتر مکانیسم‌های مرتبط با سرکوب ایمنی القاشده به وسیله سلول‌های توموری، به ارتباط مستقیم این سلول‌ها با یکدیگر بستگی دارد. سلول‌های توموری با بیان کردن لیگاندهای مرتبط با نقاط بازرسی ایمنی (ICPs¹) بخشی از این عمل را انجام می‌دهند.

مولکول‌های نقاط بازرسی ایمنی شامل موارد زیر است:

- CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4)
- PD-1
- LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3)
- TIM-3 (T cell Immunoglobulin and Mucin protein-3)
- ...

عملکرد اصلی نقاط بازرسی ایمنی، هموستاز پاسخ‌های سیستم ایمنی و جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های نابجا می‌باشد. ICPs نقش مهمی در تحمل مرکزی و محیطی دارند و از ایجاد خودایمنی جلوگیری می‌کنند. در عین حال در طول گسترش و تکامل تومور، سلول‌های توموری توانایی بیان لیگاندهای ICPs را به دست آورده و از ایجاد پاسخ‌های ایمنی علیه این سلول‌ها جلوگیری کرده و به پیشرفت تومور کمک می‌کنند. استفاده از مهارکننده‌های این مسیر، منجر به مهار اتصال PD-1 و PD-L1 در سلول‌های توموری و افزایش پاسخ‌های سیستم ایمنی علیه سلول‌های سرطانی می‌شوند؛ بنابراین این مهارکننده‌ها می‌توانند به عنوان یکی از بازوهای درمان‌های ترکیبی برای بیماران مبتلا به سرطان استفاده شوند.

¹ Immune Checkpoints



مسئله اصلی تحقیق

دستیابی به دانش فنی
 کشف In Silico، تولید و
 ارزیابی نانوبادی‌های
 مهارکننده PD-1 با هدف
 درمان سرطان

PD-1 و لیگاندهای آن، PD-L1 و PD-L2 در کنترل پاسخ‌های ایمنی در مرحله اجرایی اهمیت بسیار زیادی دارند. PD-1 عضو سرکوب‌کننده سیستم ایمنی رایج در سطح سلول‌های T است و نقش مهمی در کاهش فعالیت سیستم ایمنی و افزایش تحمل به خود ایفا می‌کند. PD-L1 و PD-L2 در سطح سلول‌های تومور بدخیم بیش از حد بیان می‌شوند و در این محل، این مولکول‌ها به PD-1 متصل‌شده و از تکثیر سلول‌های PD-1⁺ جلوگیری می‌کنند و در فرار ایمنی تومورها که منجر به شکست درمان می‌شود، شرکت می‌کنند. مسیر مبتنی بر PD1/PDL1 یک مسیر بسیار مهم در ایمونوتراپی سرطان بوده و در سال‌های اخیر به یک نقطه بازرسی ایمنی مهم تبدیل شده است. در بسیاری از مطالعات با استفاده از مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (ICBs¹) بر پایه آنتی‌بادی، به مهار عملکرد ICPS پرداخته شده و نتایج امیدبخشی نیز مشاهده شده است. به‌طوری‌که تعدادی از این آنتی‌بادی‌ها همچون Pembrolizumab، Nivolumab، Cemiplimab و Dostarlimab علیه PD-1 و Atezolizumab، Durvalumab، Avelumab علیه PD-L1 تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را گرفته و امروزه در درمان بدخیمی‌های خونی و جامد مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه با توجه به اندازه بزرگ، عوارض جانبی و هزینه بسیار بالای تولید آنتی‌بادی‌ها، رویکردهای جانشین همچون استفاده از نانوبادی‌ها در تحقیقات مختلف استفاده می‌شوند.

نانوبادی، دامنه متغیر زنجیره سنگین آنتی‌بادی است که برای اولین بار دو دهه پیش از سرم خانواده Camelidae جدا شد. نانوبادی‌ها دارای طول ۴ نانومتر، عرض ۲.۵ نانومتر و وزن مولکولی ۱۲ تا ۱۵ کیلودالتون می‌باشند. این ساختارها در مقایسه با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال معمولی، فاقد زنجیره سبک (L) و دامنه ثابت زنجیره سنگین (CH) می‌باشند. باین‌حال، ظرفیت اتصال آنتی‌ژنی نانوبادی‌ها به دلایل زیر مشابه با آنتی‌بادی‌های معمولی باقی می‌ماند. اول، ناحیه تعیین‌کننده مکمل (CDR3) نانوبادی‌های مشابه یا حتی طولانی‌تر از حوزه VH انسانی (دامنه متغیر زنجیره سنگین آنتی‌بادی) است.

¹ Immune checkpoint blockade

در قسمت اول از ۳ تا ۲۸ اسید آمینه تشکیل شده است، در حالی که در قسمت دوم فقط ۸ تا ۱۵ اسید آمینه دارد. در نتیجه نانوبادی‌ها می‌توانند اپی‌توپ‌های^۱ پنهان یا مدفون را تشخیص دهند که توسط آنتی‌بادی‌های سنتی قابل تشخیص نیستند. دوم، نانوبادی‌ها می‌توانند ساختارهای انگشت ماندی را برای تشخیص حفره‌ها یا اپی‌توپ‌های پنهانی که برای آنتی‌بادی‌ها در دسترس نیستند، تشکیل دهند. این ویژگی نه تنها میل ترکیبی و ویژگی نانوبادی‌ها را افزایش می‌دهد، بلکه کشف اهداف دارویی جدید از جمله پاکت‌های اتصال‌گیرنده یا محل‌های فعال آنزیمی را امکان‌پذیر می‌کند. سوم، نانوبادی‌ها، پایداری، آب‌دوستی و حلالیت در آب بسیار بالایی دارند که به حفظ میل پیوندی آن‌ها در شرایط مختلف کمک می‌کند. نانوبادی‌ها، به‌عنوان کوچک‌ترین قطعات اتصال‌دهنده آنتی‌ژن مشتق‌شده به‌طور طبیعی دارای مزایای متعددی از جمله حلالیت بالا، پایداری بالا، اختصاصیت بالا، میل ترکیبی بالا، تمایل به تجمع کم، کلونینگ آسان در سلول‌های باکتری، مخمر یا پستانداران و نفوذپذیری بالا می‌باشند.

ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی پروتئین‌ها همراه با شکل مکان‌های پیوندی سوبسترا، تمایل لیگاندها، اعم از مولکول‌های کوچک و ماکرومولکول‌ها، فعالیت‌های کاتالیتیکی خاص را تعریف می‌کند. داشتن یک توصیف دقیق از این خواص ساختاری و شیمیایی که داروپذیری یک پروتئین را تعیین می‌کنند، در شناسایی، طراحی و یا انتخاب ترکیبات خاص با ویژگی‌های مربوطه، بسیار مهم است. پیشرفت‌های فنی، به‌خصوص در روش‌های محاسباتی، غربال‌گری مجازی را به تکنیکی مناسب برای بررسی سریع کتابخانه‌های ترکیبات گوناگون و پایگاه‌های داده‌ای بزرگ برای مولکول‌های مورد نظر تبدیل کرده است. مطالعه ساختارهای جدید به‌دست آمده معمولاً با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و مکانیک کوانتومی صورت می‌گیرد. افزایش قدرت رایانه‌ها و بهبود مداوم روش‌های شبیه‌سازی باعث شده است که امروزه روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و مکانیک کوانتومی از یک مدل آزمایشی فیزیک آماری به یک روش سودمند برای تخمین خواص مواد گوناگون تبدیل شوند؛ لذا شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و مکانیک کوانتومی، به‌عنوان یک آزمایشگاه مجازی، با به‌کارگیری روش‌های محاسباتی به مطالعه و بررسی ساختار، حرکت و توابع مولکولی پرداخته و بدین ترتیب به‌صورت یک واسطه میان تجربیات آزمایشگاهی و اطلاعات نظری عمل می‌کند.

¹ Epitope

در این طرح سعی بر آن است که ابتدا شناختی دقیق از چگونگی برهم کنش مهارکننده‌های شناخته شده PD-1 بدست آورده و سپس با استفاده از روش غربال‌گری مجازی بانک نانوبادی‌ها به نانوبادی‌هایی با تأثیر مهارکنندگی بالا و اختصاصی دست‌یافت.

در این مطالعه با توجه به اهمیت نانوبادی‌ها و پتانسیل بالای آن‌ها برای استفاده به‌عنوان گزینه‌های درمانی، پس از گزینش بهترین نانوبادی‌ها بر اساس میل اتصال آن‌ها به PD-1 و سنتز آن‌ها، از نانوبادی‌های تولیدشده برای مهار PD-1 بیان‌شده بر سطح سلول‌های T استفاده خواهد شد. سپس به‌منظور بررسی عملکردهای نانوبادی و تأثیر مهار PD-1، پاسخ‌های سلول‌های T تیمار شده با نانوبادی در هم‌کشتی با رده سلولی سرطان پستان مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

مزایا

در این طرح برای اولین بار از غربال‌گری مجازی برای گزینش نانوبادی علیه PD-1 استفاده می‌شود. توسط این روش، مسیر مرسوم تولید نانوبادی توسط شتر کنار گذاشته می‌شود که منجر به کاهش هزینه مورد نیاز و رعایت مسائل اخلاقی در استفاده از حداقل تعداد حیوانات در تحقیقات می‌شود.

آنتی‌بادی ضد PD-1 از جمله داروهای مورد استفاده در انواع تومورهای توپر و بدخیم می‌باشد. با توجه به قیمت بالای محصولات مبتنی بر آنتی‌بادی ضد PD-1 خارجی، مانند Pembrolizumab با قیمت ۷۲۰ میلیون ریال و محصولات داخلی، مانند Zak aria با قیمت ۱۷۰ میلیون ریال و همچنین معایبی که کاربرد درمانی آن‌ها را محدود می‌کند، به نظر می‌رسد که تولید یک ساختار درمانی جدید بر مبنای نانوبادی با قیمت مقرون‌به‌صرفه، با ارزش درمانی بالاتر و عوارض جانبی کمتر، می‌تواند به درمان بیماران مبتلا به تومورهای توپر کمک کرده و امید به زندگی را در آن‌ها افزایش دهد. با توجه به افزایش نرخ ابتلا به سرطان، نیاز به این دارو در حوزه درمان سرطان حیاتی بوده و می‌تواند در کنار درمان‌هایی از جمله جراحی و شیمی‌درمانی برای جلوگیری از عود بیماری مورد استفاده قرار گیرد.

کاربرد



- از نانوبادی‌های تولید شده علیه PD-1 می‌توان در موارد زیر استفاده کرد:
- درمان بیماران مبتلا به انواع تومورهای توپر و بدخیم با بیان بالای PD-L1 در کنار سایر درمان‌ها از جمله جراحی و شیمی‌درمانی و به‌منظور جلوگیری از عود بیماری
 - بررسی پویایی و توزیع سلول‌های $CD8^+$ T داخل توموری و سلول‌های میلوئید $CD11b^+$ در حوزه تشخیص سرطان
 - استراتژی‌های سلول‌درمانی CAR-T
 - تقویت سیستم ایمنی در بیماران مبتلا به عفونت‌های ویروسی همچون HIV
 - شناسایی سلول‌های بیان‌کننده PD-1 در طرح‌های تحقیقاتی

خروجی‌های مورد انتظار تحقیق



هدف از این مطالعه، گزینش نانوبادی‌های مهارکننده PD-1 با استفاده از روش‌های غربال‌گری مجازی و شبیه‌سازی محاسباتی دینامیک مولکولی و Umbrella Sampling، بیان آن و ارزیابی آزمایشگاهی اثر آن بر روی پاسخ‌های سلول‌های T در هم‌کشتی با رده سلولی سرطان پستان و بررسی تکثیر، آپوپتوز و میزان تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی در سلول‌های T و رده سلولی سرطان پستان می‌باشد. مراحل مورد انتظار در این پروژه عبارت‌اند از:

۱. ایجاد بانک ساختار سه‌بعدی نانوبادی‌ها با خواص دارویی شامل بیش از ۷۰۰ نانوبادی
۲. گزینش نانوبادی با تمایل بالا جهت اتصال به PD-1 با استفاده از روش غربال‌گری مجازی
۳. شبیه‌سازی تمایل به برهم‌کنش با استفاده از روش شبیه‌سازی دینامیک مولکولی
۴. سنتز نانوبادی منتخب با وزن مولکولی ۱۲ تا ۱۵ کیلودالتون و غلظت ۵ میلی‌گرم در لیتر
۵. تأیید بیان و تخلیص نانوبادی منتخب با خلوص بالای ۹۰٪
۶. فعال‌سازی سلول‌های T به‌منظور افزایش بیان PD-1
۷. تعیین میزان بیان سطحی PD-1 در سلول‌های T قبل و بعد از فعال‌سازی
۸. تعیین میزان بیان سطحی PD-L1 در رده سلولی سرطانی
۹. تأیید اتصال نانوبادی سنتز شده به PD-1 بیان‌شده در سطح سلول‌های T

۱۰. تعیین میزان آپوپتوز در سلول‌های رده سلولی سرطانی در هم‌کشتی با سلول‌های T تیمار شده با دوز مؤثر نانوبادی نسبت به گروه‌های کنترل
۱۱. تعیین میزان تکثیر در سلول‌های رده سلولی سرطانی در هم‌کشتی با سلول‌های T تیمار شده با دوز مؤثر نانوبادی نسبت به گروه‌های کنترل
۱۲. تعیین میزان تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی در سلول‌های T تیمار شده با دوز مؤثر نانوبادی در هم‌کشتی با سلول‌های رده سلولی سرطانی نسبت به گروه‌های کنترل
۱۳. تعیین میزان تکثیر سلول‌های T تیمار شده با دوز مؤثر نانوبادی در هم‌کشتی با سلول‌های رده سلولی سرطانی نسبت به گروه‌های کنترل
۱۴. تعیین میزان آپوپتوز سلول‌های T تیمار شده با دوز مؤثر نانوبادی در هم‌کشتی با سلول‌های رده سلولی سرطانی نسبت به گروه‌های کنترل

هزینه و زمان اجرای طرح

- هزینه اجرای طرح حدود ۸۰۰ میلیون تومان برآورد می‌شود.
- مدت‌زمان اجرای طرح حدود ۱۲ ماه برآورد می‌شود.

تسهیم مالکیت فکری

- **مالکیت معنوی:** مشارکت‌کننده در مالکیت معنوی ناشی از اجرای تحقیق سهیم 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 با توجه 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 ۱۴۰۳/۰۷/۳۰ 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 نوآوری و شکوفایی برسند، وارد فرآیند ارزیابی نخواهند شد.



تهران، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، خیابان پردیس،

زاینده رود 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: ۰۲۱۸۸۴۸۶۴۹۸

پست الکترونیکی: Info@Danasharifco.ir