

بیانیه نیاز تفصیلی

<p>□ معدن □ کشاورزی و امنیت غذایی ☒ سلامت □ حمل و نقل □ آب □ انرژی □ مسکن و اسکان □ نفت و گاز و پتروشیمی □ ICT □ دفاعی</p>	<p>۱. حوزه‌ی کاربری:</p>
<p>تولید بیولوژیکی فیبرولاکتین انسانی با استفاده از سیستم‌های بیان میکروبی یا سلولی جهت کاربرد در پزشکی ترمیمی و تولید داربست‌های زیستی</p>	<p>۲. عنوان نیاز / فرصت:</p>
<p>۱. نبود منبع پایدار و ایمن فیبرولاکتین انسانی در کشور؛ در حال حاضر بیشتر پروتئین‌های مشابه یا وارداتی‌اند یا در مقیاس آزمایشگاهی تولید می‌شوند و امکان دسترسی بالینی محدود است. ۲. روش‌های استخراج از بافت انسانی یا حیوانی با ریسک آلودگی، ایمنی پایین و مشکلات اخلاقی همراه هستند. ۳. تولید سنتتیک یا شیمیایی فیبرولاکتین به دلیل پیچیدگی ساختار و تاخوردگی پروتئین، از نظر اقتصادی و فنی مقرون به صرفه نیست. ۴. در ایران فناوری‌های بیان پروتئین‌های نو ترکیب پیچیده مانند فیبرولاکتین به‌طور صنعتی توسعه نیافته و زیرساخت‌های GMP محدود هستند. ۵. نبود دانش فنی کامل در زمینه انتخاب بهترین سیستم بیان (میکروبی یا سلولی) که بتواند پروتئین را با ساختار صحیح و فعالیت زیستی مناسب تولید کند. ۶. هزینه بالای تولید آزمایشگاهی و نبود مقیاس صنعتی باعث شده تولید داخلی صرفه اقتصادی نداشته باشد و وابستگی به نمونه‌های خارجی ادامه یابد. ۷. کمبود استانداردهای ملی و مسیرهای قانونی شفاف برای تجاری‌سازی بیومتریال‌های نوین مانند فیبرولاکتین. ۸. نبود همکاری گسترده بین شرکت‌های تجهیزات پزشکی و مراکز تحقیقاتی برای انتقال فناوری از مرحله تحقیقاتی به بازار. ۹. نیاز بالای کشور به بیومتریال‌های پیشرفته در درمان زخم‌های مزمن، سوختگی‌ها و جراحی‌های ترمیمی، اما نبود محصول داخلی این نیاز را تشدید کرده است. ۱۰. وابستگی شدید به واردات و تحریم‌های بین‌المللی مانع اصلی دسترسی پلیدار به فیبرولاکتین و محصولات مبتنی بر آن است.</p>	<p>۳. مشکلات + و نواقص موجود و دلیل بروز مشکل:</p>
<p>۱. انتخاب سیستم بیان مناسب (میکروبی یا سلولی پستانداری) که قادر به تولید فیبرولاکتین با ساختار سه‌بعدی و گلیکوزیلاسیون صحیح باشد. ۲. ایجاد زیرساخت تولید در شرایط GMP جهت تضمین کیفیت، ایمنی و قابلیت استفاده بالینی در پزشکی ترمیمی. ۳. توسعه فرآیندهای خالص‌سازی و تاخوردگی صحیح پروتئین برای حفظ فعالیت زیستی فیبرولاکتین. ۴. انجام تست‌های ایمنی، زیست‌سازگاری و کارایی بالینی در مدل‌های حیوانی و انسانی پیش از تجاری‌سازی. ۵. اخذ مجوزهای ملی و بین‌المللی (مانند سازمان غذا و دارو ایران و CE/FDA) برای کاربرد در پزشکی بازساختی و داربست‌های زیستی.</p>	<p>۴. الزامات کلیدی و حیاتی مربوط به نیاز</p>
<p>۱. سیستم بیان: سیستم میکروبی ممکن است نتواند اصلاحات پس از ترجمه لازم برای فعالیت کامل فیبرولاکتین را انجام دهد. ۲. خالص‌سازی: جداسازی پروتئین فعال و خالص پیچیده و هزینه‌بر است.</p>	<p>۵. محدودیت‌ها و قیود</p>

بیانیه نیاز تفصیلی

<p>۳. پایداری و کاربرد بالینی: پروتئین باید پایدار، زیست‌سازگار و بدون تحریک ایمنی باشد. سیستم بیان: سیستم‌های میکروبی ممکن است قادر به ایجاد اصلاحات پس از ترجمه (PTM) لازم برای فعالیت کامل FN نباشند. سیستم‌های یوکاریوتی (هائند سلول‌های CHO یا HEK۲۹۳) توانایی تولید FN اصلاح‌شده و زیست‌سازگار را دارند، اما هزینه بالاتری دارند. خالص‌سازی و فرآوری: جداسازی FN فعال و خالص نیازمند کروماتوگرافی چندمرحله‌ای، فیلترگذاری نانومتری و کنترل کیفیت دقیق مطابق استلنداردهای GMP و FDA است. پایداری و ایمنی بالینی: پروتئین تولیدی باید پایدار، زیست‌سازگار، غیرایمنی‌زا و مورد تأیید آزمون‌های استاندارد بین‌المللی (ASTM, ISO ۱۰۹۹۳, FDA Biologics Guidance) باشد. محدودیت هزینه‌ای: پروژه باید در بازه اقتصادی تعیین شده توسط کاربر (مراکز درمانی و تحقیقاتی ایران) انجام شود تا تولید تجاری مقرون‌به‌صرفه باشد. قیود تأییدیه‌ها و آزمون‌ها: شامل آزمون‌های بیولوژیکی، کیفیت زیستی (Bioactivity)، آزمون‌های سمیت سلولی و صدور مجوز بالینی برای کاربردهای داربست‌های پوست و رگ.</p>	
<p>تولید بیولوژیکی فیبرولاکتین انسانی با هدف کاربرد در بازسازی بلفت‌ها و داربست‌های زیستی نیازمند رویکردی چندوجهی است که ترکیبی از مهندسی ژنتیک، بیولوژی سلولی و فرآیندهای خالص‌سازی دقیق را به‌کار می‌گیرد. ابتدا ژن انسانی کدکننده فیبرولاکتین با بهینه‌سازی کدون برای میزبان انتخابی سنتز می‌شود تا بیان پروتئین حداکثری در سیستم میزبان حاصل گردد. این ژن معمولاً در بردارهای بیان استاندارد کلون می‌شود و شامل عناصر تنظیمی مناسب برای کنترل شدت بیان و کاهش تجمع پروتئین‌های غیرفعال است. در سیستم‌های میکروبی مانند E. coli، تولید فیبرولاکتین با بازده بالا و هزینه کم امکان‌پذیر است، که برای تولید انبوه و مقیاس آزمایشگاهی مناسب است. با این حال، مشکلاتی مانند تجمع پروتئین در inclusion body، فقدان اصلاحات پس از ترجمه و کاهش فعالیت زیستی نیازمند استفاده از استراتژی‌های بازآرایی و refolding پس از برداشت است. این فرآیندها شامل بازسازی پروتئین در شرایط کنترل‌شده با عوامل احیاکننده و تثبیت‌کننده است تا ساختار سوم و چهارم پروتئین به شکل فعال بازسازی شود. برای تولید فیبرولاکتین با فعالیت زیستی بالا و اصلاحات پس از ترجمه انسانی، سیستم‌های سلول‌های پستانداران مانند HEK۲۹۳ و CHO به‌کار می‌روند. این سیستم‌ها قادر به انجام گلیکوزیلاسیون‌های پیچیده و اصلاحات پروتئولیتیکی هستند که نقش حیاتی در عملکرد پروتئین با سلول‌ها و ماتریکس خارج‌سلولی دارند. با استفاده از این سیستم‌ها، پروتئین تولید شده قابلیت چسبندگی به سلول‌ها، فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی و حمایت از رشد سلولی را دارا خواهد بود. پس از بیان پروتئین، فرآیند خالص‌سازی مرحله‌ای انجام می‌شود. این شامل کروماتوگرافی affinity برای جداسازی هدف، کروماتوگرافی تعویض یونی برای حذف آلاینده‌های یونی و size-exclusion برای جداسازی پروتئین‌های با اندازه نامطلوب و oligomer غیر فعال است. تضمین حذف کامل اندوتوکسین‌ها و سایر آلاینده‌ها برای کاربرد بالینی الزامی است و نیازمند کنترل کیفی دقیق در هر مرحله می‌باشد. برای کاربرد در داربست‌های زیستی، فیبرولاکتین خالص شده با پلیمرهای زیست‌سازگار یا ژل‌های بیولوژیک ترکیب می‌شود تا شبکه‌ای سه‌بعدی مشابه ماتریکس خارج‌سلولی ایجاد گردد. این داربست‌ها محیط مناسبی برای چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی فراهم می‌آورند و با تنظیم خواص مکانیکی و زیستی، بازسازی بافت‌ها را بهینه می‌کنند. مطالعات پیش‌کاربردی</p>	<p>۶. راه حل فعلی</p>

بیانیه نیاز تفصیلی

<p>نشان داده‌اند که فیبرولاکتین انسانی می‌تواند مقاومت مکانیکی داربست را افزایش داده، تجمع سلولی هدف را بهبود دهد و بازسازی بافت را تسریع کند.^۱</p> <p>بهینه‌سازی شرایط بیان، زمان برداشت، فرمولاسیون داربست و غلظت پروتئین به‌عنوان راه‌حل عملی، امکان تولید فیبرولاکتین فعال و پلیدار را فراهم می‌کند. همچنین، استفاده از سیستم‌های میکروبی برای تولید اولیه و سیستم‌های پستانداران برای تولید پروتئین اصلاح‌شده انسانی، ترکیبی کارآمد و اقتصادی ارائه می‌دهد. این رویکرد چندمرحله‌ای، مسیر واضحی برای تولید فیبرولاکتین انسانی با کیفیت بالای بالینی و صنعتی فراهم کرده و امکان استفاده مؤثر در پزشکی ترمیمی و طراحی داربست‌های زیستی را فراهم می‌سازد.^۲</p>	
<p>۱. سنتز و بهینه‌سازی ژن: بازسازی ژن انسانی فیبرولاکتین با بهینه‌سازی کدون برای میزبان انتخابی جهت افزایش بازده بیان و کاهش تجمع پروتئین‌های غیر فعال.</p> <p>۲. انتخاب سیستم بیان مناسب: استفاده از سیستم‌های میکروبی (E. coli, مخمر) برای تولید انبوه اولیه و سیستم‌های سلول پستانداران (HEK293, CHO) برای تولید پروتئین با فعالیت زیستی بالا و اصلاحات پس از ترجمه انسانی.</p> <p>۳. کنترل شرایط کشت و بیان: بهینه‌سازی دما، pH، غلظت مواد مغذی و زمان برداشت برای حداکثر بازده و حفظ فعالیت زیستی پروتئین.</p> <p>۴. فرآیند خالص‌سازی مرحله‌ای: کروماتوگرافی affinity، تعویض یونی و size-exclusion برای جداسازی پروتئین هدف، حذف آلاینده‌ها و اندوتوکسین‌ها و تضمین خلوص و ایمنی محصول نهایی.</p> <p>۵. ترکیب با داربست‌های زیستی: اتصال فیبرولاکتین خالص‌شده به پلیمرهای زیست‌سازگار یا ژل‌های سه‌بعدی برای شبیه‌سازی ماتریکس خارج‌سلولی و ایجاد محیط مناسب برای رشد و تمایز سلولی.</p> <p>۶. ارزیابی عملکرد زیستی: آزمایش‌های <i>in vitro</i> و <i>ex vivo</i> شامل چسبندگی سلولی، تکثیر، تمایز و مقاومت مکانیکی داربست‌ها برای تضمین عملکرد بالینی و اصلاح فرمولاسیون داربست در صورت نیاز.</p>	<p>۷. برنامه‌ها، پروژه‌ها و اقدامات مرتبط</p>
<p>محصول اصلی این پروژه، فیبرولاکتین انسانی خالص و فعال است که برای کاربرد در پزشکی ترمیمی و مهندسی بافت طراحی شده است. این پروتئین به‌طور خاص از طریق سیستم‌های بیان میکروبی و سلول‌های پستانداران تولید می‌شود تا ترکیبی از بازده بالا، هزینه مناسب و فعالیت زیستی مطلوب را ارائه دهد. در سیستم‌های میکروبی، تمرکز بر تولید انبوه و کاهش هزینه‌هاست، در حالی که سیستم‌های سلول پستانداران قادر به انجام اصلاحات پس از ترجمه انسانی مانند گلیکوزیلاسیون هستند که برای فعالیت زیستی پروتئین حیاتی است.</p> <p>فیبرولاکتین تولید شده به‌صورت داربست‌های زیستی یا ترکیب با ژل‌های سه‌بعدی بیولوژیک به بازار عرضه می‌شود تا محیطی مشابه ماتریکس خارج‌سلولی فراهم کند. این داربست‌ها، چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی را بهینه کرده و به بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده سرعت می‌بخشند. از جمله کاربردهای مستقیم محصول می‌توان به ترمیم زخم‌های پوستی، تولید پوست مصنوعی، بازسازی رگ‌ها و حمایت از رشد سلول‌های بنیادی در آزمایشگاه اشاره کرد. خلوص و ثبات پروتئین از طریق فرآیندهای خالص‌سازی چندمرحله‌ای تضمین می‌شود و آزمایش‌های <i>in vitro</i> و <i>ex vivo</i> عملکرد زیستی محصول را تایید می‌کنند. همچنین، با</p>	<p>۸. محصول / راه حل پیشنهادی</p>

^۱ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11113129>

^۲ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11305923>

بیانیه نیاز تفصیلی

<p>فرمولاسیون مناسب، محصول نهایی قابلیت ذخیره‌سازی طولانی‌مدت و انتقال امن به محیط‌های بالینی را دارد.</p> <p>این محصول، یک راه‌حل نوآورانه و کاربردی برای مشکلات موجود در ترمیم بافت‌ها و طراحی داربست‌های زیستی ارائه می‌دهد، که مزایای آن شامل کاهش زمان بازسازی بافت، افزایش مقاومت مکانیکی داربست، بهبود چسبندگی سلولی و امکان شخصی‌سازی برای نیازهای بالینی مختلف است.</p> <p>محصول همچنین می‌تواند به عنوان پلتفرم مهندسی داربست‌های زیستی چندمنظوره مورد استفاده قرار گیرد، به طوری که با تغییر ترکیب پلیمر یا غلظت فیبرولاکتین، خواص مکانیکی و زیستی داربست قابل تنظیم است. این انعطاف‌پذیری، کاربرد محصول را در حوزه‌های مختلف پزشکی ترمیمی، مهندسی بافت و تحقیقات سلولی افزایش می‌دهد و آن را به یک گزینه رقابتی و قابل اعتماد برای استفاده صنعتی و بالینی تبدیل می‌کند.</p>	
<p>لازم به توضیح است کاربر بعد از دستیابی تیم به نمونه‌ی نیمه صنعتی حاضر به حمایت و سرمایه‌گذاری است</p> <p><input type="checkbox"/> سرمایه‌گذاری برای توسعه محصول</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> بازاریابی و فروش محصول</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> تسهیل فروش محصول (از طریق وضع مقررات و ...)</p> <p><input type="checkbox"/> قرارداد خرید تضمینی محصول</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> قرار دادن در لیست تأمین‌کنندگان (Vendor List) و تعامل مانند سایر تأمین‌کنندگان</p>	<p>۹. نحوه حمایت بهره‌بردار از حل مسئله</p>
<p>فیبرولاکتین انسانی، مهندسی بافت، داربست، پزشکی ترمیمی.</p>	<p>۱۰. کلمات کلیدی</p>