ریاست جمهوری
معاونت علمی و فناوری

ستاد توسعه علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی

بسمه تعالی

راهنمای شرکت در چالش نوآوری
ساخت کیت‌های تشخیصی تعیین HLA

کیت‌های تشخیصی تعیین HLA علاوه بر شناسایی برخی از بیماری‌های ژنتیکی که اصطلاحاً وابسته به HLA هستند، در پیوند اعضا برای جلوگیری از رد پیوند و مهم‌تر از آن، در پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نیز کاربرد فراوانی دارند، زیرا عدم تطابق HLA اهداکننده سلول‌های بنیادی و گیرنده پیوند، نه تنها می‌تواند منجر به رد پیوند شود، بلکه می‌تواند به تهاجم سلول‌های پیوندشده به میزبان بینجامد. همچنین حدود ۷۰٪ بیمارانی که برای ادامه حیات خود وابسته به دریافت سلول‌های بنیادی خون‌ساز هستند، در میان خویشاوندان خود اهداکننده مناسبی پیدا نمی‌کنند. در نتیجه ضرورت استفاده از سلول‌های بنیادی اهداکنندگان سازگار غیرخویشاوند دوچندان شده است. لذا با توجه به روند افزایش جمعیت کشور و تغییرات هرم سنی آن، و همچنین شیوع بیماری‌هایی که نیاز به پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز دارند، تعیین HLA و تولید کیت‌های تشخیص آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

بر همین اساس ما در ستاد توسعه علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی به دنبال روش‌های عملی برای «ساخت کیت‌های تشخیصی تعیین HLA» هستیم. شرکت‌های دانش‌بنیان، دانشجویان و اعضای هیات علمی دانشگاه‌ها و پژوهشگاه‌ها، و سایر پژوهشگران و فناوران علاقمند می‌توانند در قالب انفرادی یا گروهی در این چالش شرکت کنند. اگر ایده مناسبی در سر دارید، همین حالا دست به کار شوید ...

مجری:

iChallenge
چالش‌های فناوری و نوآوری ایران

۱. مقدمه و ضرورت مساله

بر روی سلول‌های هسته‌دار بدن هر شخص، مولکول‌های خاصی وجود دارد که در پاسخ ایمنی نقش دارند. گروه بخصوصی از این ملکول‌ها (آنتی‌ژن‌ها) در بین افراد مختلف یک جامعه تفاوت زیادی دارند و می‌توانند به شناسایی سلول‌های خودی از غیرخودی کمک کنند. هرچه افراد از نظر ژنتیکی به هم نزدیک‌تر باشند، این ملکول‌ها در آن‌ها به هم شبیه‌ترند، لذا تفاوت این مولکول‌ها در خویشاوندان نزدیک کمتر است. در صورت انتقال سلول، بافت یا ارگان از یک فرد به فرد دیگر، سیستم ایمنی فرد دریافت‌کننده با استفاده از تفاوت این ملکول‌ها متوجه حضور سلول‌های غیرخودی شده، نسبت به آن‌ها واکنش نشان می‌دهد و می‌کوشد سلول‌های غیرخودی را از بدن حذف کند. به همین دلیل این مولکول‌ها را آنتی‌ژن‌های اصلی سازگاری نسجی[1] و در انسان، آنتی ژن لکوسیتی انسانی[2] می‌نامند.

سیستم HLA به عنوان یک مارکر اپیدمیولوژیک در انگشت‌نگاری DNA (تعیین هویت و ابوت)، سازگاربودن پیونددهنده و گیرنده، کاهش احتمال پس‌زدن GVHD ، و ترانسفوزیون پلاکت سازگار در بیماران مقاوم استفاده می‌شود. همچنین بسیاری از آنتی‌ژن‌های HLA با بیماری‌های خودایمنی نظیر اسپوندیلیت آنکیلوزان، آرتروپاتی‌های واکنشی از جمله سندرم رایتر، بیماری سلیاک، گلومرولونفریت غشایی ایدیوپاتیک، سندرم گودپاسچر و پمفیگوس ولگاریس ارتباط دارند.

همان‌طور که اشاره شد، در پیوند اعضای بدن، HLA شخص دهنده و گیرنده باید با هم تطابق داشته باشد و در غیر این صورت، سیستم ایمنی بدن در مقابل عضو پیوندی حالت دفاعی گرفته و به اصطلاح آن را پس می‌زند. بنابراین در عمل پیوند علاوه بر تشابه گروه خونی و Rh فرد دهنده و گیرنده، باید حداکثر تجانس بین آنتی‌ژن‌های HLA نیز برقرار باشد.

در پیوند سلول‌های بنیادی خونساز[3] که قبل از دهه ۶۰ میلادی و برای درمان بیماران مبتلا به اختلالات خونی/ متابولیکی/ نقایص ایمنی و بیماری‌های خود ایمن انجام گرفت، می‌توان از بانک خون بند ناف و سلول‌های اهدایی (مراکز ثبت HLA) برای درمان بیش از ۶۰ نوع بیماری در ۵ دسته مختلف استفاده کرد که در همه آن‌ها HLA نقش مهمی در موفقیت پیوند و درمان ایفا می‌نماید:

- بیماری‌های بدخیم خونی (سرطان‌های خون)
- بیماری‌های غیر بدخیم که نیاز به پیوند دارند، مانند تالاسمی ماژور
- کم‌کاری مغز استخوان
- بیماری‌های مربوط به نقص سیستم ایمنی ارثی و نقایص ارثی متابولیک که کشنده هستند
- تومورهای جامد که پس از پرتودرمانی و شیمی‌درمانی نیاز به پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دارند.

تنها ۳۰٪ بیمارانی که نیازمند دریافت سلول‌های بنیادی خونساز به عنوان آخرین چاره درمان هستند، شانس پیداکردن اهداکننده مناسب را در بین خویشاوندان (خواهر و برادران و سپس سایر اعضای خانواده) دارند. بنابراین حدود ۷۰٪ این بیماران در بین خویشاوندان خود اهداکننده سازگار پیدا نمی‌کنند و ناگزیر باید از مراکز پذیره‌نویسی اهدا استفاده کنند. این مراکز قادر به ارائه رسالت خود نخواهند بود، مگر با آزمایش تعیین HLA اهداکنندگان و جستجو در بین تعداد زیادی از اهداکنندگان.

به دلیل وجود پلی‌مرفیسم فراوان در ژن HLA برای هر پیوند باید جمعیت زیادی را جستجو نمود. نیاز به پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز در کشور سالانه بیش از ۲۰۰۰ مورد است و برای بیماری‌هایی که اندیکاسیون پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز غیرخودی را دارند، به حدود ۱۰۰۰ مورد می‌رسد. بنابراین نیاز کشور به کیت‌های تعیین HLA سالانه بیش از ۱۰۰ هزار عدد برآورد می‌شود. در حال حاضر در بانک اهدای سلول‌های بنیادی ایران محدودیت داوطلب وجود ندارد و شهروندان ایرانی در این زمینه آگاهانه و بسیار خیرخواهانه رفتار می‌کنند، اما متاسفانه کیت تشخیص HLA به تعداد کافی وجود ندارد و این امر، مشکلات فراوانی را برای پیوند سلول‌های بنیادی به بیماران نیازمند به وجود آورده است. با توجه به این که یکی از سیاست‌های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی افزیش تعداد نمونه‌های بانک HLA کشور است و برای تمامی این آزمایشات نیاز به ... وجود دارد، لذا ساخت و تولید این کیت‌ها در داخل کشور ضروری بوده و از خروج میزان بالایی ارز جلوگیری خواهد کرد.

---

1. Major Histocompatibility Complex (MHC)
2. Human Leukocyte Antigen (HLA)
3. Hematopoietic Stem cell Transplantation (HSCT)

جزئیات بیشتری درباره روش‌های تعیین HLA و سابقه آن‌ها

تعیین HLA به سه روش سرولوژیکی، فلوسیتومتری و مولکولی انجام می‌شود. تاریخچه آزمایش تعیین آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی به زمانی باز می‌گردد که پژوهشگران آنتی‌بادی‌های آگلوتینه‌کننده لکوسیتی را در سرم بیمارانی که در معرض آلوآنتی‌ژن‌ها از طریق انتقال خون یا بارداری قرار گرفته بودند، مشاهده کردند و از آن‌ها به عنوان معرف‌های فنوتایپ منحصر به فرد افراد که خصوصیات متفاوتی را شناسایی می‌نمودند، استفاده کردند.

تا کنون سه جایگاه HLA کلاس یک با نام‌های HLA-A, B, C و ۵ جایگاه کلاس دو با نام‌های HLA-DR, DQ, DP, DM, DO شناسایی شده و مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین بیش از ۱۸۰۰ پلی‌مورفیسم مشخص شده است. مولکول‌های HLA کلاس یک (A, B, C) در سطح اکثر سلول‌های هسته‌دار و پلاکت‌ها وجود دارند. اما مولکول‌های کلاس دو (DR, DP, DQ) در سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مانند سلول‌های دندریتیک، بیگانه‌خوار و سلول‌های اندوتلیال مشاهده می‌شوند و در سیستم ایمنی، برای تشخیص خودی از غیر خودی نقش اساسی ایفا می‌کنند. آنتی‌ژن‌های HLA به عنوان حامل برای حضور پپتیدها درسطح سلول استفاده می‌شوند. HLA با تحریک پاسخ ایمنی مناسب از طریق میان کنش HLA– و گیرنده سلول T، شاخص‌های غیرخودی را تشخیص می‌دهد.

اولین روش استفاده‌شده برای تعیین پلی‌مورفیسم HLA، لنفوسایتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان بود. در این آزمایش که یک روش سرولوژیک است، آنتی‌سرم‌های حاوی آنتی‌بادی مشخص ضد HLA با لنفوسیت‌های خون محیطی مجاور گردیده و پس از گذشت زمان انکوباسیون، کمپلمان سرم خرگوش به آن اضافه شده و مجدداً انکوبه می‌شود. در صورتی که در سطح لنفوسیت‌ها آنتی‌ژنی که آنتی‌بادی آن در آنتی‌سرم موجود است، وجود داشته باشد، کمپلکس آنتی ژن ـ آنتی بادی تشکیل شده و سپس کمپلمان فعال می‌شود. در اثر فعال‌شدن کمپلمان در غشای سلولی منافذ کوچکی ایجاد شده و لیز سلولی اتفاق می‌افتد. این سلول‌های لیزشده با استفاده از رنگ حیاتی (ائوزین، تریپان بلو) در زیر میکروسکوپ دارای فاز کنتراست قابل مشاهده و شمارش می‌باشند.

اما HLA typing به روش مولکولی با استفاده از تکنیک PCR و یا NGS انجام می‌شود. روش مولکولی به سرعت جای روش‌های سرولوژیکی را گرفته است. یکی از فواید روش مولکولی این است که می‌توان از نمونه‌هایی با حجم کمتر استفاده کرد. به علاوه، این روش الگوی HLA را بسیار دقیق‌تر، سریع‌تر و با ضریب خطای به مراتب پایین‌تر بررسی می‌کند. از مزایای دیگر روش مولکولی این است که می‌توان از آن برای تعیین سازگاری در تشخیص قبل از باروری (PGD) نیز استفاده کرد. روش مولکولی با استفاده از STR یا تعیین هاپلوتایپ[1] تنها برای اعضای یک خانواده امکان‌پذیر است. پیشرفت‌های بعدی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توالی SSP روش‌های سریع‌تر می‌باشند و به‌طور فزاینده‌ای در تعیین HLA مورد استفاده قرار می‌گیرند.

---

1. Haplotyping

بر این اساس ما در ستاد توسعه فناوری علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی به دنبال روش‌های عملی برای «ساخت کیت‌های تشخیصی تعیین HLA» هستیم. شرکت‌های دانش‌بنیان، دانشجویان و اعضای هیات علمی دانشگاه‌ها و پژوهشگاه‌های علوم پزشکی و فنی، و سایر پژوهشگران و فناوران علاقمند می‌توانند در قالب انفرادی یا گروهی در این چالش شرکت کنند. شرکت در این چالش برای همه علاقمندان آزاد و رایگان است. برندگان این چالش می‌توانند در رویدادی که همزمان و در جوار دومین جشنواره ملی و کنگره بین‌المللی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی (تیرماه سال ۹۶) با حضور سرمایه‌گذاران و حامیان بالقوه (نظیر مراکز رشد و پارک‌ها، شتابدهنده‌ها، صندوق‌های توسعه فناوری و امثال آن‌ها) برگزار می‌شود، طرح خود را ارایه کرده و برای توسعه و تجاری‌سازی طرح خود با آن‌ها مذاکره نمایند.

آن‌چه پیش رو دارید، راهنمای شرکت در این چالش است که به توصیف مساله اصلی، ملاحظات فنی، معیارهای ارزیابی، و فرایند و زمان‌بندی برگزاری چالش می‌پردازد.

۲. مساله اصلی

مساله محوری این چالش، «ساخت کیت‌های تشخیصی تعیین HLA» است. انتخاب روش تعیین HLA کاملاً آزاد است و هیچ محدودیتی ندارد.

۳. ملاحظات فنی

ملاحظات فنی این چالش به شرح زیر است:

- کیت ساخته‌شده باید دقت لازم (Sensitivity) همانند کیت‌های خارجی موجود در بازار را داشته باشد و به طور اختصاصی قادر به شناسایی HLA درخواستی باشد.
- کیت ساخته‌شده نباید برای بررسی نهایی نیازمند نرم‌افزارهای دستگاه‌های خارجی باشد تا در صورت قطع پشتیبانی خارجی و عدم دسترسی به نرم‌افزارها، روند طراحی، ساخت و تولید کیت با مشکل مواجه نشود.

۴. معیارهای ارزیابی

معیارهای ارزیابی این چالش به شرح زیر است:

- عملکرد فنی روش
- توجیه اقتصادی (شامل هزینه تمام‌شده، سرمایه‌گذاری اولیه مورد نیاز و امثال آن)
- توجیه فنی (سهولت یا پیچیدگی فرایند، وضعیت تامین مواد اولیه، تجهیزات مورد نیاز و امثال آن)

۵. فرایند برگزاری چالش

این چالش در ۴ مرحله برگزار می‌شود:

۱.طرح مفهومی: در این مرحله شرکت‌کنندگان می‌بایست حداکثر تا اول تیرماه سال ۹۶، طرح مفهومی خود را در چارچوبی که در اختیار آن‌ها قرار می‌گیرد، مدون نموده و در سایت چالش بارگذاری نمایند.

پس از اتمام مهلت ثبت طرح‌های مفهومی، ارزیابی طرح‌ها (شامل غربال اولیه و داوری حضوری) آغاز خواهد شد. از صاحبان طرح‌هایی که بتوانند غربال اولیه را با موفقیت پشت سر بگذارند، برای جلسات توجیهی و نهایتاً ارایه حضوری طرح نزد هیات داوران دعوت خواهد شد.

سرانجام به ۳ طرح برگزیده از سوی هیات داوران بسته به الزامات طرح مفهومی، ۱۰ میلیون تومان تسهیلات آزمایشگاهی (شامل خرید ملزومات و استفاده از تجهیزات آزمایشگاهی) تعلق خواهد گرفت و برندگان راهی مرحله دوم خواهند شد.

۲.برگزاری کارگاه آموزشی تجاری‌سازی: در این مرحله صاحبان طرح‌های مرحله اول در یک سمینار/کارگاه آموزشی نیم تا یک روزه شرکت خواهند کرد تا ضمن آشنایی بیشتر با اصول و فنون تجاری‌سازی فناوری، برای ارایه طرح‌های خود نزد سرمایه‌گذاران و حامیان بالقوه آماده شوند. شرکت در این کارگاه برای شرکت‌کنندگان هزینه‌ای ندارد، اما برای حضور و ارایه طرح در فن‌بازار الزامی است.

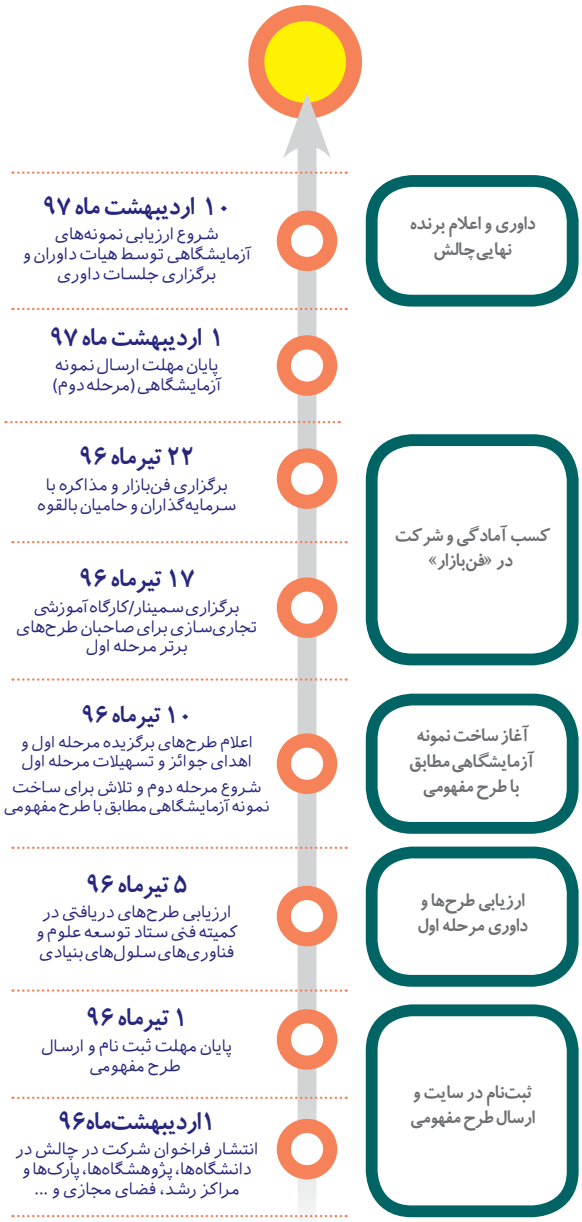
۳.برگزاری فن‌بازار: همزمان با دومین جشنواره ملی و کنگره

بین‌المللی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی (تیرماه ۹۶)، در قالب یک رویداد نیم‌روزه از صاحبان طرح‌های برتر دعوت می‌شود تا طرح‌های خود را در حضور جمعی از سرمایه‌گذاران و حامیان بالقوه (مانند صندوق‌های توسعه فناوری، سرمایه‌گذاران خطرپذیر، شتابدهنده‌های مرتبط، نمایندگان مراکز رشد یا پارک‌های فناوری، خیرین فناوری و دیگر افراد یا نهادهای حمایتگر و علاقمند) ارایه نمایند تا بتوانند برای دریافت حمایت مذاکره نمایند. نکته مهم اینکه حمایت سرمایه‌گذاران یا حامیان بالقوه، مانع دریافت حمایت‌ها و تسهیلات ستاد توسعه علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی نمی‌باشد.

٤.ساخت نمونه آزمایشگاهی: برندگان مرحله اول در این مرحله می‌بایست حداکثر ظرف ۱۰ ماه و با استفاده از تسهیلات آزمایشگاهی که دریافت نموده‌اند، یک «نمونه آزمایشگاهی» مطابق با طرح مفهومی خود بسازند و نتایج آن روی مدل‌های حیوانی را ارایه نمایند. در پایان این مرحله، نمونه‌های آزمایشگاهی توسط هیات داوران با معیارهای ارزیابی (بند ۴) بررسی خواهد شد تا برنده نهایی اعلام گردد. به برندگان اول و دوم این مرحله به ترتیب ۱۰ و ۵ میلیون تومان جایزه نقدی از سوی ستاد توسعه علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی اعطا خواهد شد.

***

۲۰ اردیبهشت ماه ۹۷
معرفی برنده نهایی چالش



فرآیند برگزاری چالش فناوری
توسعه روش‌های هدفمندسازی سلول‌ها

نحوه ثبت‌نام و ارسال طرح

۱

تمامی طرح‌ها باید از طریق سایت چالش ارسال شوند.
برای این منظور در صورتی که قبلا ثبت نام نکرده‌اید، ابتدا در سایت ثبت‌نام نمایید. برای ثبت‌نام می توانید از بخش ثبت‌نام در صفحه اصلی و یا بخش ثبت‌نام و آپلود طرح در صفحه چالش وارد شوید.

۲

با ایجاد حساب کاربری و ورود به سایت، می‌توانید از طریق بخش ثبت نام و آپلود طرح نسبت به بارگذاری طرح مورد نظر خود اقدام نمایید.

۳

ثبت‌نام در سایت و شرکت در چالش رایگان است.
همچنین با ارسال طرح پیشنهادی مورد نظر خود، موافقت خود را با منشور حقوقی سایت نیز اعلام می‌نمایید.

https://telegram.me/iChallenge
۰۲۱_۸۸۷۳۱۳۶۲
iChallenge.ir
info@iChallenge.ir