

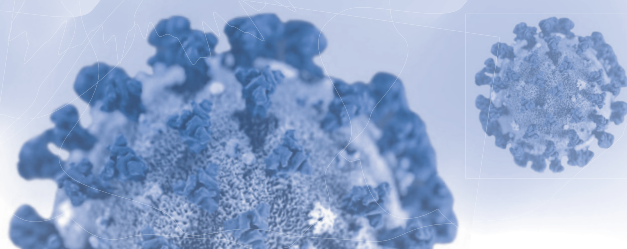
پژوهشگاه رویان

گزارش اقدامات پژوهشگاه رویان در رابطه با بحران ویروس کرونا فروردین ماه ۹۹



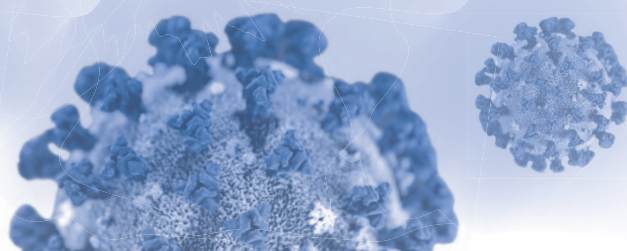


دین مقدس اسلام به‌عنوان مکتبی اجتماعی و انسان‌ساز، اصل مشارکت و مسئولیت همگانی در پیشبرد اهداف اجتماعی را مبنای حرکت جامعه به‌سوی تعالی شناخته است و غیرت ملی مردم ایران در تاریخ افتخارآفرین این سرزمین نیز همواره تکیه‌گاه و پشتیبان این مسیر بوده است.



فهرست

۴	مقدمه
	گزارش فاز اول طرح پژوهشی کارآزمایی مرحله یک بالینی تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی
۵	برای درمان عوارض ARDS عفونت ویروس کووید-۱۹ (nCOVID-19)
۱۱	گزارش راه اندازی و نتایج آزمایشگاه تشخیص طبی ویروس کرونا
۱۴	طرح‌های پژوهشی در دست اجرا و یا در فرایند بررسی و تصویب:
۱۴	کیت تشخیصی سریع
۱۴	بررسی ژنوم ویروس کرونا Coronavirus
۱۶	ایجاد پیشگیری از ابتلا به nCOVID-19
۱۷	بررسی سلول درمانی با سلول‌های ایمنی در مبتلایان به nCOVID-19
۱۸	بررسی سرم خون بند ناف انسانی در درمان مبتلایان به nCOVID-19



مقدمه

به دنبال اطلاع‌رسانی عمومی در خصوص عفونت ویروس کووید ۱۹ در کشور در تاریخ سوم اسفند ماه ۹۸ پژوهشگاه رویان در راستای رسالت اجتماعی خود، سریعاً کمیته پیشگیری از بیماری‌های عفونی متشکل از مدیران بخش‌های درمانی، پشتیبانی و حوزه ریاست در پژوهشگاه تشکیل شد.

بخشی از اقدامات اولیه این کمیته اطلاع‌رسانی به همکاران و بیماران مراجعه‌کننده به مراکز درمان ناباروری و مرکز سلول‌درمانی رویان بود که به صورت نصب تراکت و طراحی و چاپ یک بروشور صورت گرفت. منبع اصلی اطلاعات این بروشور و تراکت‌ها سایت WHO بود.

هم‌زمان با این اقدامات، در زمینه تشخیص و درمان، آزمایشگاه تشخیص ویروس کرونا و سلول‌درمانی این بیماری کارگروه‌هایی با حضور متخصصان و اعضاء هیئت علمی و پژوهشگران داوطلب شکل گرفت تا به مدد الهی و در حد توان گامی برداشته شود.

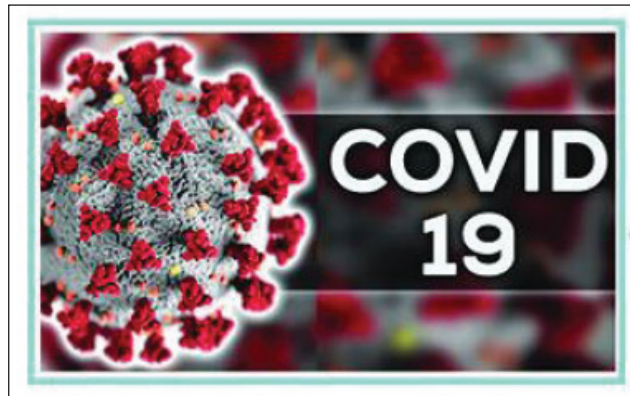
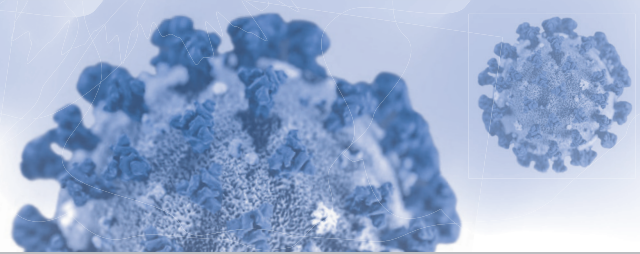
جهت هماهنگی و تسهیل فعالیت‌های تصویب شده طی دو هفته، جلسات متعددی برگزار شد و تصمیماتی برای سیکل‌های درمانی جدید بیماران نابارور، پیشبرد برنامه‌های آزمایشگاه و طرح‌های تحقیقاتی اتخاذ گردید. از طرح‌های تحقیقاتی می‌توان به طراحی کیت تشخیص، سکنس ژنوم ویروس‌های آلوده‌کننده بیماران ایرانی، استفاده از پلاسمای خون افراد بهبود یافته برای تسهیل درمان مبتلایان و طرح‌های سلول‌درمانی اشاره کرد.

در رابطه با تأمین فضا و امکانات آزمایشگاه تشخیص طبی ویروس کرونا، پژوهشگاه رویان یک واحد ساختمانی به صورت کامل به‌همراه تجهیزات را از بخش پژوهشی و آموزشی به همراه پرسنل در اختیار این بخش قرار داد. به جز کیت‌های تست مولکولی تأمین شده توسط انیستیتو پاستور، مابقی هزینه‌ها با کمک خیرین و پژوهشگاه تأمین شده است و تا کنون بیش از ۱۲۰۰ تست رایگان برای مراکز درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است.

در رابطه با سلول‌درمانی پروژه‌های زیر با مشارکت پژوهشکده سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان، مراکز درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، شرکت سل تک فارمد و شرکت فناوری بن‌یاخته‌های رویان در حال انجام است:

الف) کارآزمایی بالینی مرحله یک و دو تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان عوارض ARDS عفونت ویروس کووید ۱۹ (nCOVID-19)

ب) بررسی ایمنی تزریق سلول‌های کشنده ذاتی (Natural Killer Cells) فعال شده از دهنده خویشاوند در مبتلایان به nCOV-19



گزارش فاز اول طرح پژوهشی کارآزمایی مرحله یک بالینی تجویز سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای درمان عوارض ARDS عفونت ویروس کوید ۱۹ (nCOVID-19)

همکاران: بیمارستان‌های مسیح دانشوری و شریعتی از دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی و تهران و شرکت‌های دانش‌بنیان سل تک‌فارمد و بن‌یاخته‌های رویان

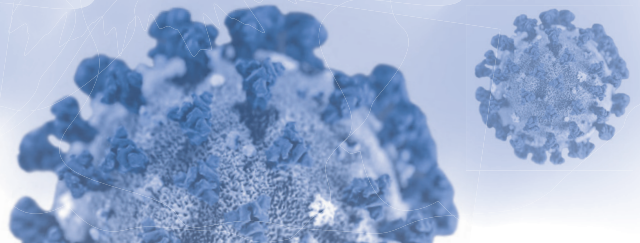
خلاصه طرح: ویروس کرونا منجر به بروز بیماری کوید ۱۹ می‌شود که یکی از عوارض آن فعالیت شدید سیستم ایمنی بدن به‌ویژه ریه‌ها و به دنبال آن سندرم زجر تنفسی حاد است. در حال حاضر داروی قطعی برای سندرم زجر تنفسی شناخته نشده است و میزان مرگ و میر مبتلایان به آن زیاد است. از طرفی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی موثری در تعدیل واکنش‌های سیستم ایمنی و ترمیم بافت به دنبال آسیب وارد شده دارند. لذا در این مطالعه اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای ارزیابی اطمینان‌بخشی از نظر بی‌خطر بودن و اثربخشی احتمالی در بیماران کوید ۱۹ با شدت بیماری متوسط و شدید انجام شد. این طرح پژوهشی در موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران بررسی و با شناسه اخلاق IR.NIMAD.REC.1398.412 در ۱۳۹۸/۱۲/۲۲ مصوب شده است.

در این مطالعه شش بیمار با سندرم زجر تنفسی حاد حاصل از کوید ۱۹ و در بازه سنی ۵۲ تا ۶۵ سال وارد مطالعه شدند. این مطالعه به صورت چند مرکزی و کارآزمایی بالینی مرحله یک انجام شد. بیماران در آی.سی.یو بیمارستان‌های مسیح دانشوری و شریعتی از دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی و تهران بستری و از تاریخ ۲۵ اسفند ماه ۱۳۹۸ تا ۱۰ فروردین ۱۳۹۹ وارد مطالعه شدند. به هر بیمار در سه نوبت سلول بنیادی مزانشیمی کلینیکال گرید با کیفیت GMP به صورت داخل وریدی، تزریق شد. تهیه سلول‌ها در شرکت دانش بنیان سل تک‌فارمد وابسته به ستاد فرمان اجرایی امام(ره) و پژوهشگاه رویان و با همکاری شرکت دانش بنیان بن‌یاخته‌های رویان و پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی رویان انجام شد. این سلول‌ها به صورت رایگان در قالب پروژه تحقیقاتی در اختیار بیماران قرار گرفتند. در تمامی شش بیمار درصد اشباع اکسیژن به شکل قابل توجهی افزایش یافت و یکی از بیماران تحت ECMO بعد از تزریق اول از دستگاه جدا شد. سه بیمار با درجه متوسط عوارض بیماری، خوب و از بیمارستان مرخص شدند. بنا به اظهارات تیم بالینی این مطالعه، در صورت عدم دریافت این تیمار سلولی، شدت عوارض بیماری این بیماران از متوسط به شدید افزایش می‌یافت. اما سه بیمار با درجه شدید عوارض بیماری علی‌رغم بهبودی ابتدایی به علت وخامت حال اولیه در زمان ورود به مطالعه، جبران عوارض شدید بیماری حاصل نشد و این دسته از بیماران با دلایل غیرمرتبط با نوع مداخله (تزریق سلولی) نظیر ایست قلبی تنفسی فوت کردند.

بنابراین به نظر می‌رسد تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی در این بیماران بی‌خطر و مطمئن است و می‌تواند در درمان بیماران کوید ۱۹ با شدت متوسط مفید باشد. براساس تجارب حاصل از این مطالعه، به زودی مرحله دوم مطالعه برای ارزیابی بیشتر اطمینان بخشی و بازدهی اثر تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت مقایسه دو روش درمانی همراه با گروه کنترل با همکاری چندین مرکز بالینی شروع خواهد شد.

حامیان طرح: معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری، مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی (نیماد)، ستاد فرمان اجرایی امام (ره) و صندوق سرمایه‌گذاری جسورانه رویش لوتوس





جلسات هماهنگی

۱. به دنبال گسترش بیماری کرونا و اعلام شرایط اضطرار در کشور، اولین جلسه در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۰ به منظور بررسی موضوع اقدامات انجام شده در سایر کشورها، در پژوهشگاه رویان برگزار شد و با توجه به شروع یک کارآزمایی بالینی در کشور چین با استفاده از سلول‌های بنیادی بندناف در بیماران مبتلا به کرونا مقرر شد با هماهنگی وزارت بهداشت و همکاری مراکز پذیرش بیماران کرونایی امکان انجام کارآزمایی بالینی به صورت ملی فراهم شود.



۲. اولین جلسه با تیم بالینی بیمارستان مسیح دانشوری و با حضور آقایان دکتر ولایتی رئیس محترم بیمارستان و دکتر شاهرودی رئیس پژوهشگاه رویان در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۱ برگزار شد. در این جلسه راهکارهای اجرای طرح در قالب پروژه مشترک مورد بررسی قرار گرفت و مقرر شد تیم تخصصی بیمارستان مسیح دانشوری متشکل از متخصصان ریه، عفونی، مراقبت‌های ویژه و ویروس شناس در این طرح مشارکت داشته باشند و جلسه هماهنگی آن در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۲ برگزار شد.
۳. با توجه به اعلام آمادگی بیمارستان شریعتی برای همکاری در این طرح ملی، جلسه هماهنگی در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۳ با حضور جناب آقای دکتر واسعی و تیم تخصصی برگزار شد و نحوه انتخاب بیماران و نوع سلول تعیین گردید.
۴. به منظور هماهنگی با وزارت بهداشت در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۴ جلسه‌ای با حضور دکتر ملک زاده معاون تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت برگزار شد و بعد از تشریح طرح مقرر شد سریعاً پروپوزال در سایت نیماد ثبت و بعد از دریافت کد اخلاق، کارآزمایی بالینی فاز یک و دو آغاز شود.
۵. تیم‌های تولید سلول و بالینی جلسات منظمی در تاریخ‌های ۱۲/۱۷، ۱۲/۱۹ و ۱۲/۲۰ برگزار کردند و نهایتاً با تکمیل پروپوزال و ثبت آن در سایت نیماد کد اخلاق در پژوهش در تاریخ ۹۸/۱۲/۲۲ دریافت شد.



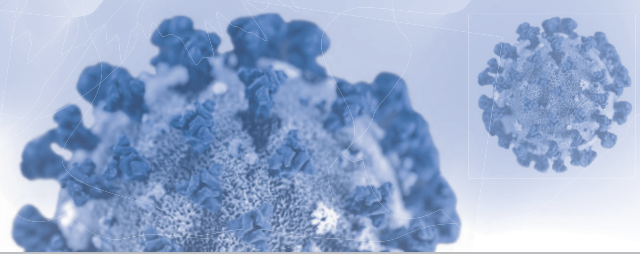
موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران

مصورات اختراق در پژوهش

	IR-NIMAD REC 1398-412	شماره:
تاریخ تصویب: ۳۴۸/۱۳۴۳	موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران	محل بررسی:
	موضوع:	تصمیم شماره:
	صورت کلیه اختلاق: پروپوزال طرح در زمینه توسعه استفاده از سلول‌های بنیادی بندناف در بیماران مبتلا به کرونا مقرر شد و با توجه به اعلام آمادگی بیمارستان شریعتی برای همکاری در این طرح ملی، جلسه هماهنگی در تاریخ ۹۸/۱۲/۱۳ با حضور جناب آقای دکتر واسعی و تیم تخصصی برگزار شد و نحوه انتخاب بیماران و نوع سلول تعیین گردید.	
	۱. شرح کلیه تصویبات: مطالعه در زمینه اختلاق در پژوهش، کمیسیون مسئولیت‌های حقوقی و حرفه‌ای اثر از طرح بر مبنای شدا و همکاران باقی نمانده است. ۲. کلیه مستندات مربوطه در این خصوص بر اساس مدارک دریافت شده در تاریخ ۳۴۸/۱۳۴۳ منبذ و ضروری است هرگونه تغییرات و اصلاحات اعمال شده در این مستندات، توسط مسئولان مدارخ طرح فوراً به کمیته اختلاق اطلاع داده شود. ۳. سایر توضیحات:	
	Mesenchymal stem cell therapy for ARDS in Coronavirus infection with two protocols: A randomized placebo-controlled Phase 1 and 2 clinical trial	عنوان طرح تحقیقاتی (فارسی):
	Mesenchymal stem cell therapy for ARDS in Coronavirus infection with two protocols: A randomized, placebo-controlled Phase 1 and 2 clinical trial	عنوان طرح تحقیقاتی (انگلیسی):
	نام و نام خانوادگی: دکتر حسین باهراوند آدرس الکترونیکی: hossein.baharvand@gmail.com	

دکتر حسین باهراوند

دبیر کمیته دانشگاهی، مسئول اختلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی
 موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران



۶. مرحله اول با تزریق برای شش بیمار از تاریخ ۹۸/۱۲/۲۵ آغاز و در تاریخ ۹۹/۰۱/۰۶ به اتمام رسید.

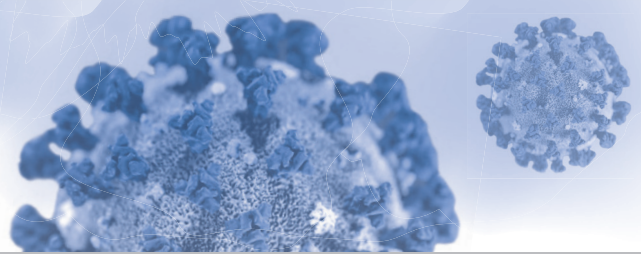


۷. جلسه ارزیابی فاز یک کارآزمایی بالینی در تاریخ ۹۹/۰۱/۱۶ با حضور تیم تخصصی از بیمارستان‌های مسیح دانشوری و شریعتی و تیم تولید سلول از پژوهشگاه رویان در شرکت فناوری بن‌باخته‌های رویان تشکیل شد و نتایج مورد بررسی قرار گرفت و مقرر شد فاز دو مطالعه در سه گروه ۱۰ نفره با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان، بافت بندناف و جفت انجام شود.



فرایند تامین سلول‌های بنیادی مزانشیمی

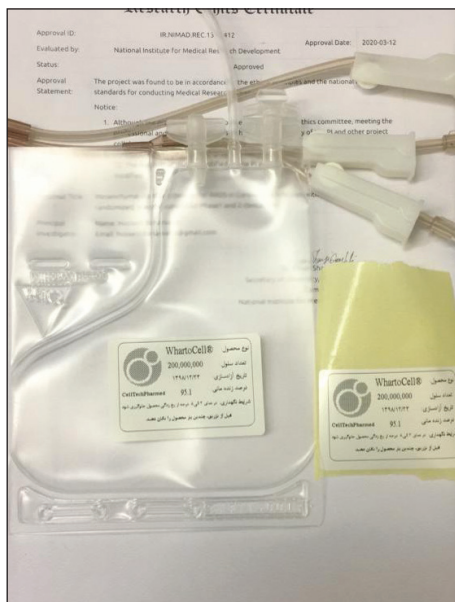
امروزه، پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌صورت آلوژن و یا اتولوگ به عنوان یک روش درمانی مناسب و جایگزین در مدیریت بسیاری از بیماری‌ها و به‌خصوص در پزشکی بازساختی شناخته شده است. منابع این سلول‌ها مغز استخوان، بافت چربی و بافت‌های جنینی هستند. مطالعات متعدد، ایمن بودن پیوند این سلول‌ها را نشان داده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از بندناف، به‌دلیل دسترسی آسان، روش برداشت غیرتهاجمی برای اهداکنندگان و خطر پایین آلودگی‌های ویروسی و امکان تکثیر در مقیاس بالا نسبت به سایر سلول‌های بنیادی مزانشیمی گزینه مناسب‌تری جهت تحقیقات و در نهایت استفاده کلینیکی برای سلول درمانی محسوب می‌شوند. در واقع سلول‌های مزانشیمی بندناف به چندین دلیل مورد توجه قرار گرفته است که مهم‌ترین آنها عبارتند از: فراوانی و دسترسی آسان، جمع‌آوری و



پردازش غیرتهاجمی، ملاحظات اخلاقی کمتر، خاصیت ایمنونژنسیته کمتر، خاصیت تعدیل کنندگی ایمنی بیشتر و قدرت مهاجرت به ناحیه صدمه دیده.

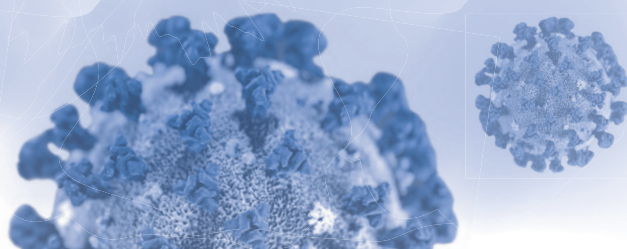


سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخراج شده از بندناف در شرکت سل تک‌فارمد تولید می‌شود. این محصول با رعایت استانداردهای سازمان غذا و دارو و در اتاق‌های تمیز مجوزدار و بازرسی شده توسط وزارت بهداشت عرضه می‌شود. این فراورده پس از انجام تست‌های کنترل کیفیت و احراز سلامت و صحت به مراکز درمانی ارسال می‌گردد.



فرایند لجستیک و انتقال نمونه

انتقال ایمن و سریع نمونه تهیه شده اهمیت زیادی دارد. بدین منظور از سیستم حمل‌ونقل مجهز بانک خون بندناف رویان



استفاده شد تا نمونه در کوتاه‌ترین زمان با حفظ زنجیره سرما در اختیار مراکز درمانی قرار گیرد. نمونه بعد از دریافت از شرکت سل تک فارمد در کمتر از یک ساعت به بیمارستان‌های شریعتی و مسیح دانشوری منتقل شد. در فاز یک مطالعه این فرایند طی ۱۰ روز برای ۱۸ مورد تزریق سلول با موفقیت صورت گرفت.



فرایند تزریق سلول

با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، بیماران کاندید تزریق سلول توسط تیم بالینی در بیمارستان‌های شریعتی و مسیح دانشوری مشخص شدند؛ برای این منظور در هر یک از مراکز ۳ بیمار انتخاب و از روز ۲۵/۱۲/۹۸ تزریق سلول آغاز شد و در سه نوبت به فاصله ۴۸ ساعت به میزان ۲۰۰ میلیون سلول هر بار تزریق صورت گرفت. سلول مزانشیم در حجم ۱۰۰ میلی لیتر از طریق رگ محیطی یا مرکزی بیمار در مدت ۳۰ دقیقه به بیمار تزریق شد. مراقبت حین تزریق سلول از نظر بررسی واکنش‌های احتمالی به دقت صورت گرفت و خوشبختانه هیچ مورد خاصی حین تزریق و بعد از آن مشاهده نشد.





تیم تخصصی تامین سلول در پژوهشگاه رویان ، سل تک فارمد و شرکت فناوری بن‌یاخته‌های رویان

- دکتر حسین بهاروند
- دکتر مسعود وثوق
- دکتر مرتضی ضرابی
- دکتر انسیه حاجی‌زاده



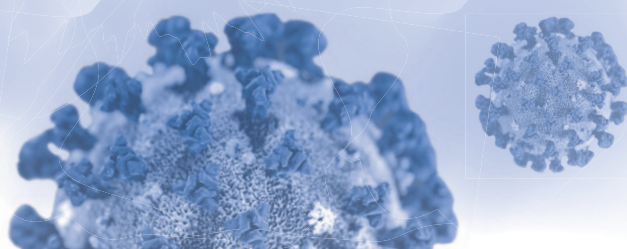
تیم تخصصی بالینی در بیمارستان شریعتی

- دکتر واسعی
- دکتر سروری
- دکتر علیان نژاد
- دکتر ناصر اقدمی



تیم تخصصی بالینی در بیمارستان مسیح دانشوری

- دکتر هاشمیان
- دکتر ناجی



گزارش راه‌اندازی و نتایج آزمایشگاه تشخیص طبی ویروس کرونا

در ابتدا طی جلسات متعدد با حضور مسئولین و متخصصان بخش‌های تحقیقات و درمان پژوهشگاه رویان از ۱۰ تا ۱۷ اسفند ماه ۹۸ برای راه‌اندازی این آزمایشگاه تصمیم گرفته شد و یک ساختمان آموزشی واقع در منطقه زعفرانیه تهران که دارای اتاق تمیز (Clean Room) است، به عنوان محل مناسب انتخاب گردید. بلافاصله در هفدهم اسفندماه، فراخوانی برای جذب همکاران پژوهشگر داوطلب که آمادگی همکاری داشتند برای شرکت در کارگاه آموزشی آزمایشگاه تشخیص طبی ویروس کرونا (۲۰ اسفندماه)، در پژوهشگاه منتشر شد.

از دیگر اقدامات هماهنگی جهت اجرا می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

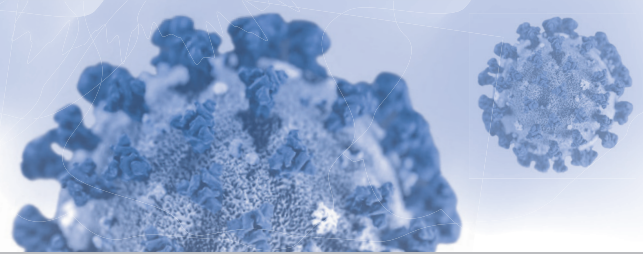
۱. برگزاری جلسات متعدد با آقای دکتر سید علیرضا ناجی مسئول فنی مرکز تحقیقات ویروس شناسی آزمایشگاه ویروس شناسی بیمارستان مسیح دانشوری و تیم اجرایی در محل تعیین شده جهت بازدید از محل آزمایشگاه قبل و بعد از تجهیز آن در تاریخ‌های ۱۷ تا ۲۴ اسفندماه.



۲. شست‌وشو و ضد عفونی کردن آزمایشگاه‌ها.

۳. تجهیز آزمایشگاه با انتقال دستگاه‌های Real Time PCR و سایر تجهیزات مورد نیاز از آزمایشگاه‌های تحقیقاتی گروه‌های پژوهشی دو پژوهشکده علوم تولید مثل و سلول‌های بنیادی به محل موردنظر (۱۷ تا ۲۱ اسفندماه ۹۸).





۴. برگزاری و اجرای کارگاه آشنایی با حضور حدود ۳۰ داوطلب و رعایت کامل اصول ایمنی (در حضور مسئول بهداشت) در تاریخ ۲۰ اسفند

پژوهشگاه رویان
روانشناسان
علوم زندگی
موسسه عالی
پزشکانه

پسندمه تعالی
کارگاه آشنایی با اصول علمی آزمایشگاه تشخیصی ویروس SARS-CoV2
زمان برگزاری: سه شنبه، ۱۳۹۸/۱۲/۲۰ (ساعت ۹ لغایت ۱۴)
مکان برگزاری: پژوهشگاه رویان، ساختمان زعفرانیه - سالن همایش

زمان	مستشاران	موضوع سخنرانی
۹:۳۰-۱۰:۳۰	خلیلو دکتر شکر	بهداشتی هموس
۱۰:۳۰-۱۱:۳۰	دکتر عارفان	هموس نسبی هموس
۱۱:۳۰-۱۲:۰۰		بهداشتی و استراحت
۱۲:۰۰-۱۲:۳۰	دکتر مهدیزاده	فیزیولوژی و اختلالات ریوی COVID-19
۱۲:۳۰-۱۲:۴۵	دکتر حسینی	تعیین ریسک کار در آزمایشگاه هموس
۱۲:۴۵-۱۳:۳۰	خلیلو خالد خیدری	انسلی دامون علمی تشخیص نسبی هموس
۱۳:۳۰-۱۴:۰۰		تهایر

با تشکر فراوان از حضور همه همکاران و اساتید محترم
مهدی تاجدینی

تاریخ: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰
مکان: سالن همایش
موضوع: کارگاه آشنایی با اصول علمی آزمایشگاه تشخیصی ویروس SARS-CoV2
مدرس: مهدی تاجدینی



۵. تهیه فرم مشخصات فردی و رضایت‌نامه برای شرکت‌کنندگان در کارگاه که توسط آنها تکمیل شد

پژوهشگاه رویان
روانشناسان
علوم زندگی
موسسه عالی
پزشکانه

فرم اطلاعات شخصی

نام و نام خانوادگی:
مقطع و رشته تحصیلی:
محل کار فعلی:
شماره موبایل:
شماره ثابت منزل:
آدرس منزل:

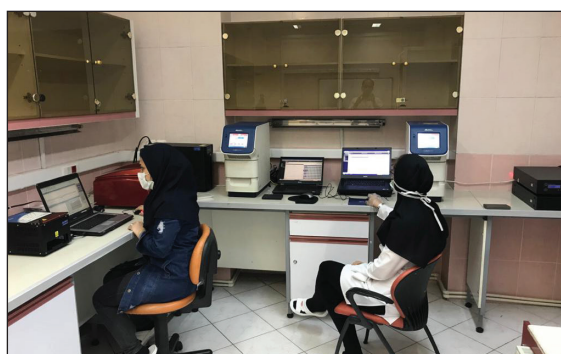
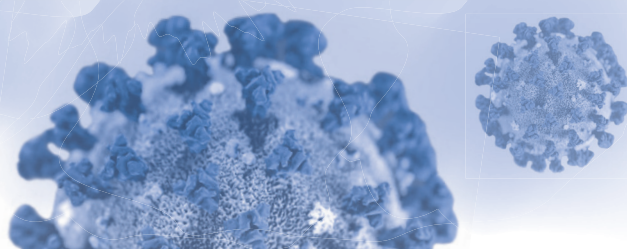
سابقه کار:
 استخراج DNA/RNA PCR Realtime-PCR
 کار با ویروس سابقه کار در آزمایشگاه تشخیص نسبی
 آشنایی داده‌های Realtime-PCR
 سایر موارد:

اینجانب با رضایت کامل و به صورت داوطلبانه تمایلی خود را جهت همکاری در راه اندازی و خدمت رسانی آزمایشگاه تشخیصی ویروس رویان اعلام می‌کنم.

تاریخ: _____
امضاء و تاریخ:

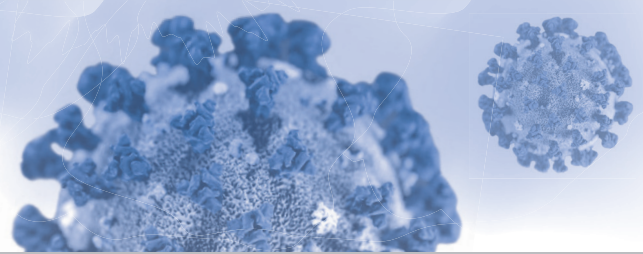
تاریخ: ۱۳۹۸/۱۲/۲۰
مکان: سالن همایش
موضوع: کارگاه آشنایی با اصول علمی آزمایشگاه تشخیصی ویروس SARS-CoV2
مدرس: مهدی تاجدینی

۶. ست‌آپ آزمایش تست تشخیص ویروس کرونا در تاریخ ۲۲ اسفند با دریافت کیت از مسیح دانشوری جهت ۱۰۰ تست، (البته با نمونه کنترل مثبت کیت و نه با نمونه آلوده)



در نهایت راه اندازی آزمایشگاه با تلاش فراوان بیش از ۱۰ نفر از پژوهشگران کارشناس ارشد داوطلب پژوهشگاه و چهار عضو هیئت علمی دارای دکترای تخصصی با حمایت هیئت رئیسه پژوهشگاه با موفقیت انجام شد و در تاریخ ۲۶ اسفند ۹۸ مجوز انجام تست تشخیص کرونا به مدت ۳ ماه دریافت شد. شایان ذکر است که آقای دکتر سید ابوالحسن شاهزاده فاضلی به عنوان مسئول فنی و آقای دکتر مهدی توتونچی در سمت مدیر اجرایی این آزمایشگاه در حال خدمت هستند.

- به جز کیت های تست مولکولی که انیستیتو پاستور در اختیار قرار داد مابقی هزینه ها با کمک خیرین که غالباً همکاران متخصص پژوهشگاه هستند و پژوهشگاه تامین شده است. با تلاش شبانه روزی همکاران، این آزمایشگاه تا کنون بیش از ۱۲۰۰ تست رایگان برای مراکز درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام داده است. آزمایشگاه ظرفیت انجام ۲۰۰ تست در روز را دارد که در صورت نیاز به ۱۰۰۰ نمونه در روز قابل افزایش است.



طرح‌های پژوهشی در دست اجرا یا در فرایند بررسی و تصویب

تولید کیت تشخیصی سریع

عنوان: طراحی و تولید کیت تشخیصی ویروس‌های بیماری‌زا سیستم تنفسی فصلی (H1N1 and Coronavirus)
مسئولین طرح: دکتر سید ابوالحسن شاهزاده فاضلی، دکتر مهدی توتونچی و دکتر امیر امیری یکتا

خلاصه طرح: با توجه به موقعیت حساس ژئوپولیتیک ایران امکان حملات بیوتروریسم علیه کشور همواره وجود دارد. تولید کیت‌های تشخیصی سریع این امکان را فراهم می‌کند که با شناسایی نواحی اختصاصی ژنوم ویروس جدید و طراحی جفت پرایمرهای اختصاصی جدید، در قالب پدافند غیرعامل علیه این گونه حملات به‌موقع و به سرعت وارد عمل شد. مقایسه کیت‌های تشخیص ویروس‌های پاتوژن موجود در بازار: با انجام این طرح ما به کیت تشخیصی دست‌یابی پیدا خواهیم کرد که با درجه حساسیت و اختصاصیت بسیار بالا بتواند هم‌زمان انواع ویروس‌های بیماری‌زای سیستم تنفسی فصلی را در سریع‌ترین زمان ممکن در تمام افراد (دارای علائم بالینی و یا فقد علائم) تشخیص دهد.

■ مدت زمان اجرا: ۶ تا ۱۲ ماه از زمان تصویب طرح

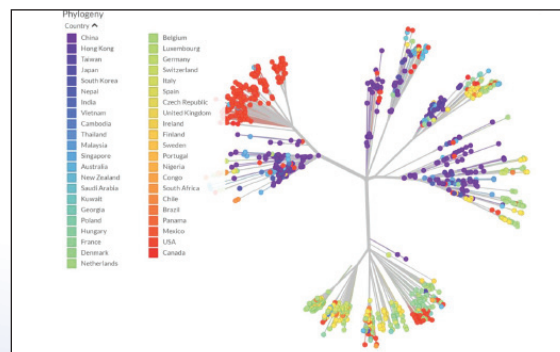
بررسی ژنوم ویروس کرونا Coronavirus

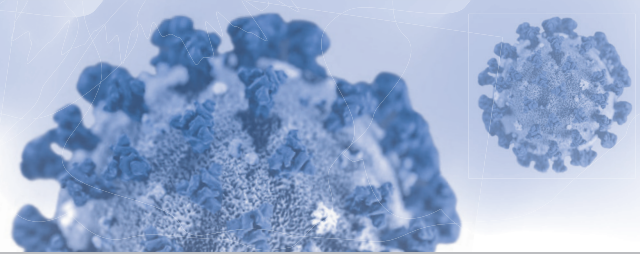
عنوان: توالی یابی کل ژنوم SARS-CoV-2 از بیماران مبتلا به COVID-19 در ایران

مسئول طرح: دکتر مهدی توتونچی
همکاران طرح: دکتر نجمه صالحی، دکتر ارونند اکبری

خلاصه طرح: ویروس‌های خانواده کروناویروس‌ها نیز نشان‌دهنده سرعت بالای جهش بازها در RNA این ویروس است. بدیهی است که هرچه RNA دارای نرخ جهش «یک در هر ده هزار، تا یک در هر یک میلیون» نوکلئوتید در هر سلول عفونی شده است. مطالعات ژنتیکی و تکاملی انجام شده بر کروناویروس‌ها نیز نشان‌دهنده سرعت بالای جهش بازها در RNA این ویروس است. بدیهی است که هرچه این ویروس، افراد بیشتری را آلوده کند ژنوم آن متحمل جهش‌های بیشتری خواهد شد. در مرحله تشخیص این ویروس، مبنی بر استفاده از روش‌های مولکولی مانند RT-PCR، اگرچه پرایمر و پروب مختص نواحی محافظت شده ژنوم ویروس طراحی شده‌اند، اما همواره احتمال وجود جهش در این نواحی وجود خواهد داشت که ممکن است منجر به عدم اتصال پرایمر و یا پروب اختصاصی و عدم انجام واکنش PCR و در انتها، منجر به پاسخ منفی کاذب در نتیجه آزمایش تشخیصی شود. از طرف دیگر، وجود جهش در جایگاه‌های اتصال پروتئین‌های ویروس SARS-CoV-2 موجب تغییر در پذیرنده ویروسی موجود بر سطح سلول‌های انسانی است، که در نهایت نیاز است، دارو و واکسن‌های طراحی شده قبلی، مطابق با این تغییرات، تعویض شوند. این امر مهم، موجب شده است که کشورهای مختلف، سعی بر توالی‌یابی SARS-CoV-2 در راستای مطالعه بهتر این ویروس، تشخیص بیماری و در نهایت شناسایی دارو و واکسن اختصاصی برای کشور خود کنند.

تا ۲۴ مارس ۲۰۲۰، عموماً ۱۴۵۸ توالی کل ژنوم SARS-CoV-2 از افراد مبتلا به COVID-19 در کشورهای مختلف جهان مشخص شده و در پایگاه داده (GISAID) (Global initiative on sharing all influenza data) قرار گرفته است (شکل ۱). بررسی این توالی‌ها نشان‌دهنده تغییرات این ویروس، طی انتقال و انتشار در دنیاست.





توالی‌یابی کل ژنوم SARS-CoV-2 از بیماران COVID-19 در ایران: متاسفانه تاکنون توالی‌یابی کل ژنوم SARS-CoV-2 از بیماران COVID-19 در ایران انجام نشده است. اما ۱۳ توالی کامل ژنوم از افرادی که سابقه سفر به ایران داشته و یا با مبتلایان ایرانی در تماس بود اند که به COVID-19 مبتلا شده‌اند، در پایگاه داده GISAID قرار گرفته است. بررسی‌ها روی توالی‌های کل ژنوم، نشان از وجود «تعداد نسبتاً زیاد» جهش در توالی‌های ایرانی داشته است. در نتیجه، این ۱۳ توالی، از پایگاه داده GISAID استخراج شد و مورد بررسی‌های تکمیلی قرار گرفت، جهش‌ها در پروتئین‌های شناخته شده برای ویروس SARS-CoV-2 در افراد ایرانی، در یک مقاله (خلاصه آن به پیوست آمده است) جمع‌آوری شده است که در حال چاپ است.

We would be grateful to review Short Communication(s) entitled, "SARS-CoV-2 Sequence Profiling in Iranian COVID-19 patients" submitted to Cell Journal (Yakhteh). Please indicate whether you are interested to review this manuscript or not.

[I accept to review this manuscript](#)

[I reject to review this manuscript](#)

It is highly appreciated if you review till "14 April 2020".

The abstract of the manuscript is in the following section.

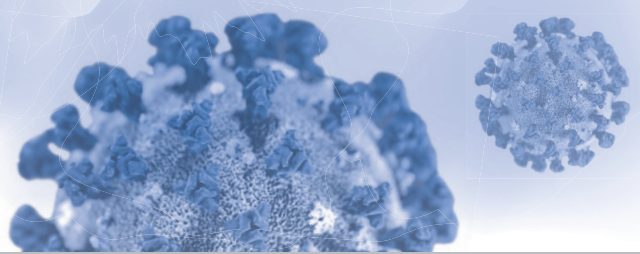
Title: SARS-CoV-2 Sequence Profiling in Iranian COVID-19 patients

[Abstract](#)

The etiologic agent SARS-CoV-2 has caused the outbreak of COVID-19 which is spread widely around the world. It is vital to uncover and investigate the full genome sequence of SARS-CoV-2 throughout the world to track changes in SARS-CoV-2. To this purpose, SARS-CoV-2 full genome sequence profiling of 19 patients in different countries that already had a travel history to Iran or contacts with Iranian cases were provided. The results showed 43 different nucleotide mutations that caused 24 nonsynonymous mutations in protein sequences in Iranian data. R207C, V378I, M2796I, L3606F, and A6407V in ORF1ab were common mutations in these sequences. Also, some of the detected mutations only were found in Iranian data in comparison with all the available sequences of SARS-CoV-2. The position of S protein mutation showed they were far from the binding site of this protein with angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) as the host cell receptor. These results can be helpful to design specific diagnostic tests, trace the SARS-CoV-2 sequence changes in Iran, and explore therapeutic processes.

شایان ذکر است ۱۹ توالی تک ژنی حدوداً با ۳۰۰ باز (یک هزارم از کل توالی این ویروس) از بیماران مبتلا به COVID-19 در ایران توسط روش سنجر در دانشگاه علوم پزشکی تهران، علوم پزشکی ایران و انیستیتو پاستور ایران توالی‌یابی و در این پایگاه قرار داده شده است. این در حالی است که با تهیه دستگاه مربوطه میتوان توالی کل ژنوم ویروس SARS-CoV-2 در ایران را برای تعداد زیادی از بیماران مورد بررسی قرار داد تا بتوان کیت تشخیصی دقیق‌تری برای آن طراحی کرده و از طرف دیگر دارو و واکسن اختصاصی و دقیقی برای بیماران ایرانی طراحی کرد.

■ مدت زمان اجرای طرح: شش ماه



ایجاد پیشگیری از ابتلا به nCOVID-19

عنوان: بررسی حضور آنتی‌بادی‌های منوکلونال مهارکننده ویروس و طراحی واکسن با مطالعه بهبود یافته‌گان از nCOV-19 در کشور ایران

مسئول طرح: دکتر محمد مرادی

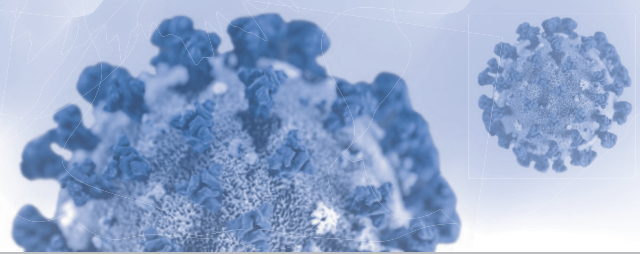
خلاصه طرح: در حال حاضر مراکز پژوهشی و شرکت‌های داروسازی بزرگ با سرعت زیاد در تلاش برای یافتن اطلاعات ساختاری و رفتاری nCOVID-19 و نقش آن در ایجاد پاسخ ایمنی مناسب با طراحی پلتفرم‌های مختلف برای واکسن‌سازی هستند که زمان‌بر است و افق زمانی مشخصی جهت حصول به نتیجه ندارند.

در این میان مطالعه و بررسی پاسخ ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی بهبود یافتگان از عفونت nCOVID-19 ممکن است تصویری قابل بهره‌برداری از عملکرد متقابل ویروس و سیستم ایمنی انسان نشان دهد که بتواند راه کوتاه‌تر و موثرتری برای یافتن واکسن باشد.

یکی از راه‌های مهار و خنثی کردن ویروس، بهره‌گیری از آنتی‌بادی‌های مهارکننده neutralizing است که با اتصال به نقاط RBS این SPIK پروتئین مانع از عملکرد آن می‌شود. لذا با بررسی حضور آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده neutralizing و سپس شناسایی کلونی‌های سلول‌های B تولیدکننده آنها می‌توان به منوکلونال آنتی‌بادی خنثی‌کننده که میتواند مانع از استقرار عفونت ویروسی nCOVID-19 شود، دست یافت. به‌طور خلاصه پس از کلون کردن سلول‌های B و کلون رسپتور آن BCR می‌توان به تولید منوکلونال آنتی‌بادی انسانی با کاربریهای مختلف در امر درمان، پیشگیری و تشخیص عفونت‌های ویروس nCOVID-19 اقدام کرد که هرچه تعداد و تنوع این کلونهای مهارکننده بیشتر باشد احتمال فرار ویروس بر اثر موتاسیون از neutralization کمتر می‌گردد.

با بهره‌گیری از تکنیک‌های پیشرفته سلولی و مولکولی، می‌توان به شناسایی و جداسازی و تعیین هویت کلون‌های سلولی B و T اقدام کرد که دارای نقش درمانی، حفاظتی و یا پروفیلاتیک هستند. فرایند جداسازی کلون T اختصاصی ویروس که نقش حفاظتی دارند با گسترش اطلاعات از ساختار پروتئینی و تعیین epitope هایی که از نظر ایمنی‌زایی و dominant بودن می‌تواند با بهره‌گیری از تکنیک‌های تکامل یافته epitope mapping به شناسایی ساختارهای موردنظر در ژنوم ویروسی و پروتئینهای ساختاری ویروس nCOVID-19 اقدام کرد که میتواند برای طراحی واکسنها موثر و اختصاصی علیه ویروس بسیار موثر باشد.

در نهایت با بهره‌گیری از نتایج مراحل اول و دوم و شناسایی Dominant epitope مربوط به پروتئین‌های SPIK و سایر پروتئین‌های ساختاری ویروس و همچنین دیگر پلتفرم‌ها مناسب، اقدام به طراحی و ساخت واکسن nCOVID-19 خواهد شد.



بررسی سلول‌درمانی با سلول‌های ایمنی در مبتلایان به nCOVID-19

عنوان: بررسی ایمنی تزریق سلول‌های NK فعال شده، از دهنده خویشاوند (Haplo identical) در مبتلایان به nCOVID-19

مسئولین طرح: دکتر مرضیه ابراهیمی، دکتر محمد رضا صالحی و دکتر امیرعلی حمیدیه

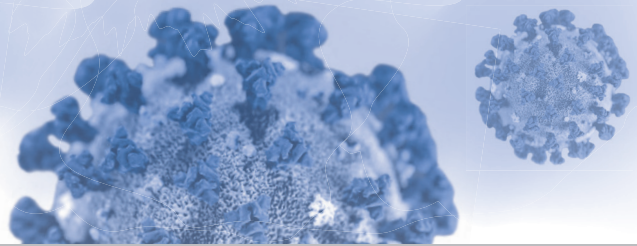
همکاران طرح: دکتر ناصر اقدمی، منیره محمد، دکتر مهدی زاده

خلاصه طرح: اپیدمی کرونا ویروس ۲۰۱۹ (باعث بیماری کووید ۱۹) در سراسر جهان گسترش یافته و تعداد فزاینده‌ای از هم‌وطنان ما را مبتلا کرده است. nCOVID-19 باعث دیسترس شدید تنفسی می‌شود و با مرگ و میر ۲ درصد همراه است. در حال حاضر هیچ واکسن و هیچ درمان ضد ویروسی خاصی برای COVID-19 توصیه نشده است. ابتلای حدود ۲۰ درصد از بیماران شدید و مدیریت بالینی تا حد زیادی دشوار و همراه با مراقبت‌های حمایتی شدید برای بیماران با شدت و خامت بالاست. بنابراین، یافتن یک روش درمانی ایمن و مؤثر برای nCOVID-19 ضروری است. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) از جمله سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که وظیفه حذف سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های توموری را دارند؛ اگرچه وظیفه آنها در برابر ویروس nCOVID-19 ناشناخته است. هرچند طبق گزارش‌ها، سطح سرمی سلول‌های NK در بیماران SARS نسبت به افراد سالم پایین‌تر است.

این مطالعه با هدف بررسی ایمنی سلول‌های NK فعال شده در مبتلایان به nCOVID-19 سطح sever صورت خواهد گرفت. در ابتدا بیماران از نظر تعداد و فعالیت سلول‌های NK مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورت پایین بودن سطح این سلول‌ها داشتن سایر شرایط ورود به مطالعه انتخاب می‌شوند. سلول‌های NK از دهنده خویشاوند با تشابه نیمی از HLA (Haplo Identical) جدا و فعال می‌گردند. دهنده از نظر بیماری‌های ویروسی و نیز ویروس nCOVID-19 بررسی شده و در صورت مناسب بودن سطح سلول‌های NK و رضایت برای شرکت در مطالعه، وارد کارآزمایی بالینی خواهد شد. سلول‌های منوسیت توسط دستگاه الکتروفورز و سلول‌های NK توسط دستگاه CliniMACS جدا و در معرض ۱۵ نوع IL مختلف فعال می‌شوند. سلول‌ها پس از برداشت نمونه برای تست‌های سترونی به بیمار تزریق شده و عوارض تا مدت ۲۱ روز پس از تزریق مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

■ **محل اجرای طرح:** پژوهشگاه رویان و بخش عفونی بیمارستان امام خمینی (ره)

■ **مدت زمان اجرای طرح:** شش ماه



بررسی سرم خون بند ناف انسانی در درمان مبتلایان به nCOVID-19

عنوان: بررسی ایمنی و اثربخشی (فاز اول و دوم) سرم خون بند ناف انسانی در درمان پنومونیای بیماران مبتلا به nCOVID-19
مسئولین طرح: دکتر رضا مقدس علی، دکتر مرتضی ضرابی، دکتر رسول علیان نژاد

خلاصه طرح: عفونت ویروس کووید-۱۹ باعث مجموعه‌ای از بیماری‌های تنفسی شدید مشابه با سندرم تنفسی حاد شدید می‌شوند که نیازمند مراقبت‌های ویژه (ICU) هستند و متأسفانه مرگومیر بالایی دارند. در حال حاضر دارویی برای این عفونت تأیید نشده است و بیشتر داروهای مورد استفاده جنبه حمایتی دارند و برای بهبود علامتی هستند. در این عفونت ما مواجه با حجم بالایی از التهاب و تخریب بافت ریوی هستیم بنابراین به چند دلیل در این بیماری درمان‌ها باید شامل حمایت از عملکرد اندام‌های حیاتی به‌ویژه ریه‌ها باشد و بنابراین درمان‌های حمایتی باید اولاً باعث کاهش التهاب شوند و از طرف دیگر بازسازی و ترمیم بافت ریوی را پیش ببرند. خون بند ناف که حاوی مقادیر زیادی فرآورده‌های بیولوژیک از جمله سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های پلاسمایی است برای درمان انواع بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقایسه با سرم خون محیطی، به طور معنی‌داری سرم و پلاسمای خون بند ناف حاوی غلظت‌های بالاتری از مولکول‌ها شامل اینترلوکین‌های ضدالتهابی از جمله اینترلوکین‌های ۴، ۵، ۶، ۷، ۱۰ و ۱۵ و MCP-1، SCF و SDF و همچنین فاکتورهای رشد دخیل در فرایندهای ترمیمی همچون HGF، PDGF-BB، G-CSF و VEGF است. در مجموع سرم و پلاسمای خون بند ناف می‌تواند مواد مغذی اساسی را برای تجدید اپیتلیالی شدن فراهم کرده و تکثیر، مهاجرت، و تمایز اپیتلیوم سطحی را تسهیل کند. بنابراین سرم و پلاسمای خون بند ناف حاوی منابع غنی از سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد با اثرات ضد التهابی، ضد آپوپتوز و آنژیوژنز هستند و می‌توانند در جنبه‌های گوناگون پزشکی بازساختی استفاده شوند. در عین حال به طور معنی‌داری سرم خون بند ناف در مقایسه با پلاسمای خون بند ناف از مقادیر بیشتری از فاکتورهای ضد التهابی و ترمیمی برخوردار است. لذا این کارآزمایی بالینی به منظور بررسی ایمنی و اثربخشی سرم خون بند ناف انسانی برای درمان پنومونیای بیماران به دنبال عفونت با ویروس کووید-۱۹ است. در مجموع ۴۶ بیمار با تایید بیماری پنومونیا به دنبال آلودگی با ویروس کووید-۱۹ وارد این مطالعه خواهند شد. در مرحله بررسی ایمنی (فاز اول) شش بیمار وارد مطالعه می‌شوند و در سه نوبت و به صورت یک روز درمیان هر بار حدود ۱۰۰ میلی لیتر سرم خون بند ناف Pooled را به صورت داخل وریدی دریافت می‌کنند و در صورت تأیید ایمنی، در فاز بررسی اثربخشی (فاز دوم) تعداد ۴۰ بیمار در دو گروه درمان و کنترل وارد مطالعه می‌شوند. گروه درمان همانند مرحله بررسی ایمنی سرم خون بند ناف را دریافت خواهند کرد و در فواصل منظم پیگیری خواهند شد. گروه کنترل به غیر از سرم خون بند ناف تمامی درمان‌های رایج را دریافت خواهند کرد.

- محل اجرای طرح: پژوهشگاه رویان (بانک خون بند ناف) و بخش عفونی بیمارستان شریعتی
- مدت زمان اجرای طرح: دوازده ماه



پژوهشگاه رویان
