

## بررسی و معرفی محصولات سلول درمانی دارای تأییدیه ارگان‌های نظارتی جهت استفاده در درمان

علی گلچین\*<sup>۱</sup>، شادی محمدپور<sup>۲</sup>، پریسا کنگری<sup>۳</sup>، لیلا روشنگر<sup>۴</sup>، جعفر آی<sup>۵</sup>

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۵/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۱۰/۰۷

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** در بین علوم نوین پزشکی، طب بازساختی توجه پژوهشگران و پزشکان زیادی را به خود جلب کرده است به گونه‌ای که توام با پیشرفت این شاخه از پزشکی، امیدها به درمان بیماری‌های غیرقابل درمان و صعب‌العلاج افزایش یافته است. سلول درمانی به‌عنوان ایده‌ای نوین تحت حوزه طب بازساختی در تعامل با مهندسی بافت و ژنتیک توانسته است گوی سبقت را در علوم نوین پزشکی ربوده و تأییدیه استفاده بالینی چندین محصول دارویی بر پایه سلولی را روانه بازار مصرف کند. هدف از این مطالعه، معرفی و مرور داروهای تأیید شده مبتنی بر سلول درمانی است که امروزه مورد استفاده درمانی قرار گرفته است. **مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مروری غیرسیستمیک بوده که طی آن تمامی محصولات بیولوژیک دارای تأییدیه استفاده درمانی در سطح جهان از سایت‌های مربوط به سازمان‌های مربوطه استخراج و گزارش گردیده است. همچنین جستجوی مقالات به شیوه دستی و الکترونیکی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Science Direct انجام گرفت.

**یافته‌ها:** از آنجایی که محصولات سلول درمانی با فراورده‌های مبتنی بر ژن درمانی و مهندسی بافت قرابت دارد، کلیه فراورده‌های بیولوژیک دارای تأییدیه استفاده بالینی از کشورهای مختلف جهان جمع‌آوری و معرفی شده‌است. در مجموع ایالات متحده با ۱۶ محصول، کره جنوبی با ۱۴ محصول و اتحادیه اروپا با ۸ محصول به ترتیب بیشترین تعداد این محصولات سلول درمانی را دارا می‌باشند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به تازگی این شاخه از پزشکی و ورود محصولات مبتنی بر سلول درمانی به بازار مصرف، یک روند صعودی در تولیدات و توجهات به آینده پزشکی بازساختی و سلول درمانی قابل پیش‌بینی است.

**واژه‌های کلیدی:** طب بازساختی، سلول درمانی، محصولات بیولوژیک

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره یازدهم، ص ۸۶۲-۸۴۷، بهمن ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۹۳۵۶۹۵۶۵۶۳

Email: agolchin.vet10@yahoo.com; golchin.a@umsu.ac.ir

### مقدمه

بیمار و ناکارآمد مورد استفاده قرار می‌گیرد. این تعریف در گذر

زمان جامع‌تر شده و امروزه درمان‌های مدرن مبتنی بر سلول شامل

داروهای احیا کننده‌ای هست که روند جایگزینی یا بازسازی سلول‌ها،

سلول درمانی شامل استفاده از سلول‌های سالم و برنامه ریزی

شده می‌باشد که در جهت بازسازی عملکرد سلول‌ها یا بافت‌های

<sup>۱</sup> استادیار علوم سلولی کاربردی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

<sup>۳</sup> دانشجوی دکتری علوم سلولی کاربردی، گروه علوم سلولی کاربردی و مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز،

ایران

<sup>۴</sup> استاد علوم تشریح، مرکز پژوهشی سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

<sup>۵</sup> استاد علوم سلولی کاربردی و مهندسی بافت، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

همولوگوس سلولی، محصولاتی هستند که برای ترمیم، بازسازی، تعویض یا تکمیل سلول‌ها یا بافت فرد گیرنده استفاده می‌شوند تا عملکرد مخصوص خود را در فرد گیرنده انجام دهد. برای مثال در پیوند سلول‌های مغز استخوان، هدف پیوند سلول‌های پی‌ش‌ساز خونی (HPC) جایگزین با سلول‌های بنیادی خونساز مغز استخوان (HSC) فرد می‌باشد. در محصول غیر همولوگوس، در فرد دریافت کننده عملکرد دیگری از سلول‌های مدنظر نسبت به فرد اهدا کننده وجود دارد. برای مثال، استفاده از سلول‌های پیش‌ساز خونی در ترمیم عضله قلبی (۲). از اهداف مهم در تولید محصولات سلولی قابل استفاده در درمان می‌توان دستیابی به موارد زیر را ذکر نمود:

(۱) تولید جمعیت سلولی ایده آل (۲) زمان مطلوب برای سلول رسانی (۳) روش کارآمد به منظور سلول رسانی

سلول درمانی به عنوان یک روش نوین شناخته شده برای کمک به درمان بیماری‌های مختلف، خصوصاً بیماری‌های صعب‌العلاج است. برای در حال حاضر تلاش‌ها در جهت دستیابی به موثرترین روش استفاده از رهیافت‌های سلول درمانی در درمان بیماری‌ها می‌باشد تا میزان دسترسی و کارآیی آن‌ها از جهت تأمین منابع سلولی کارآمد و روش‌های سلول رسانی و تجویز مناسب (تصویر ۲) در همه بیماران را به حداکثر میزان برساند. بر اساس ماهیت و پاتولوژی بیماری‌ها روش‌های مختلفی مبتنی بر سلول درمانی ارائه می‌گردد که در تصویر ۳ مثالی از انواعی روش‌های پیشنهادی برای یک بیماری عفونی نشان داده شده است. کشورهای مختلف به اقتضای شرایط فرهنگی، اقتصادی و اداری خود در حوزه سلامت آیین نامه‌های اختصاصی برای ثبت و اخذ تأییدیه محصولات پزشکی و خصوصاً سلول درمانی وضع کرده‌اند. در این مطالعه به مرور و معرفی محصولات مبتنی بر سلول درمانی در سطح جهان که دارای تأییدیه مصرف پزشکی از سازمان‌های معتبر می‌باشند، پرداخته شده و همچنین چشم‌انداز و مسائل مهم مرتبط با سلول درمانی مورد بحث قرار گرفته است.

بافت‌ها یا اندام‌های بدن برای بازگرداندن یا ایجاد عملکرد طبیعی را در برمی‌گیرند. سلول درمانی ابتدا با استفاده از سلول‌های بنیادی از منابع جنینی و بالغین مورد توجه قرار گرفت و در سال‌های بعد با پیشرفت تکنولوژی‌های نوین دست‌ورزی سلولی، استفاده از سلول‌های مهندسی شده در درمان بیماری‌ها پررنگ‌تر گردید (تصویر ۱). سلول درمانی تحت حوزه پزشکی بازساختی از تخصص‌های مهم پزشکی شخص محور و پزشکی نوین می‌باشد که اخیراً مورد قبول جامعه علمی پزشکی قرار گرفته است. بنابراین آشنا نمودن جامعه دانشگاهی در سطوح مختلف و تأمین منابع فارسی به صورت مطالعات جمع‌بندی شده و ماحصل تحقیقات علمی بیش از پیش احساس می‌شود. امروزه در تحصیلات دانشگاهی ایران دو رشته علوم سلولی کاربردی و مهندسی بافت در مقطع دکتری تخصصی (Ph.D) تأسیس شده است و رسالت تأمین اهداف این حوزه از علوم پایه پزشکی را به کمک متخصصین پزشکی و با چشم‌انداز پیوند علوم پایه و بالین پیش می‌برند.

هر چند در حالت کلی مبانی کنترل کیفی برای خدمات انتقال خون و سلول درمانی یکسان است اما تفاوت‌هایی نیز وجود دارد (۱). اعتباربخشی آزمایشگاه‌های سلول درمانی از طریق بنیاد اعتباربخشی درمان‌های سلولی (FACT)، سازمان<sup>۱</sup> AABB، کالج پاتولوژیست‌های آمریکا (CAP) و دیگر سازمان‌های غیر دولتی عمدتاً موجود در ایالات متحده آمریکا صورت می‌پذیرد که این سازمان‌ها از اعتبار بین‌المللی نیز برخوردار می‌باشند. از سال ۲۰۰۵ میلادی، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA<sup>۲</sup>) درمان‌های سلولی را بر اساس CFR<sup>۳</sup>(۲۱) بخش ۱۲۷۱ تنظیم کرده است که حاوی مقررات (cGTP) و مقررات مربوط به استفاده و ثبت داروهای جدید (IND<sup>۳</sup>) می‌باشد. سلول درمانی به سه صورت اتولوگ (autologous: منبع سلولی از خود فرد)، سینژنیک (syngeneic: منبع سلولی از دوقلوی همسان)، آلوژنیک (allogeneic: منبع سلولی فردی غیر از خود یا دوقلوی همسان خود) در بیماران نیازمند انجام می‌پذیرد. محصولات سلولی درمانی با دو منظر همولوگوس و غیر همولوگوس مورد استفاده قرار می‌گیرند. منظور از محصولات

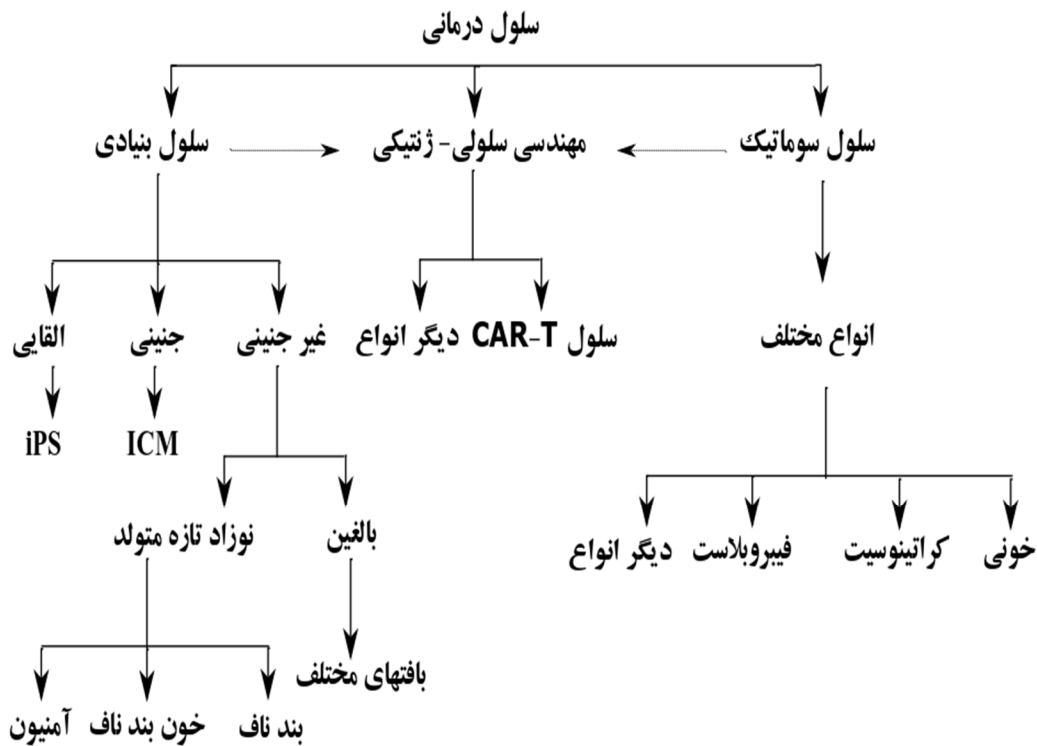
<sup>2</sup> Food and Drug Administration

<sup>3</sup> Investigational New Drug (IND)

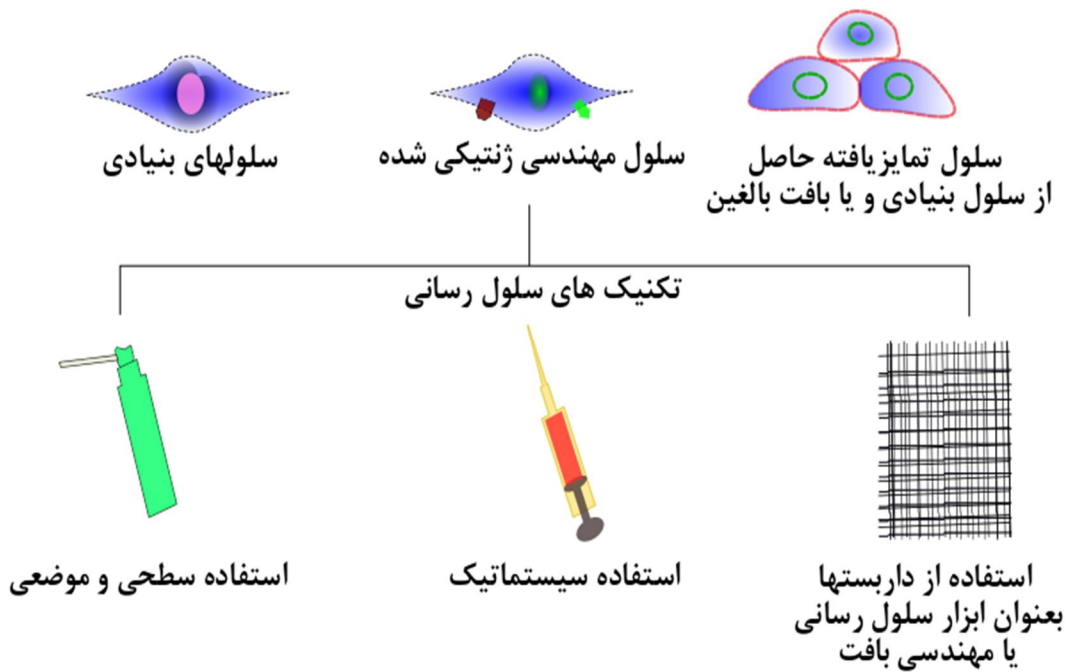
The Code of Federal Regulation(CFR)

<sup>1</sup> AABB (American Association of Blood Banks): ارگانی

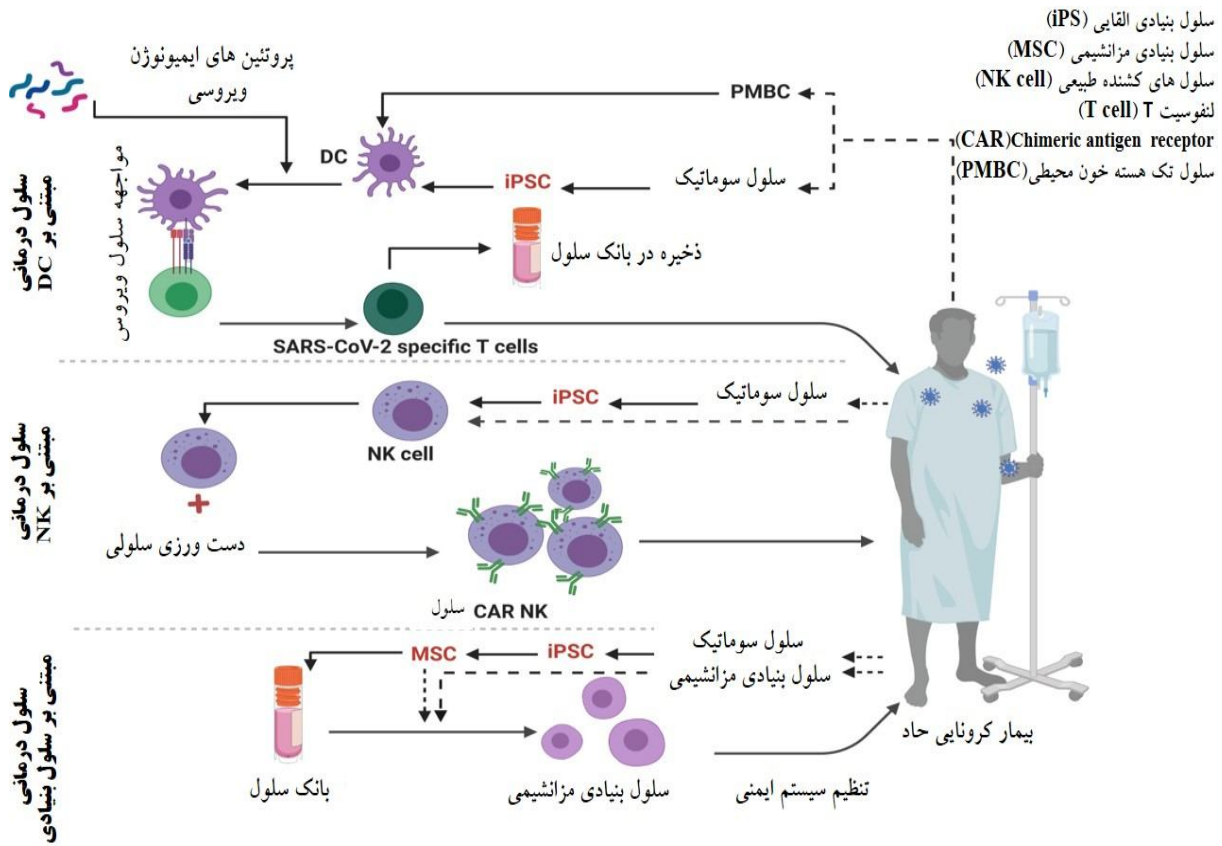
مهم در تنظیم استانداردها، تسهیلات اعتباربخشی و فعالیتهای آموزشی در ایالات متحده می‌باشد.



تصویر (۱): نموداری اجمالی از منابع سلولی مختلف مورد استفاده در زمینه سلول درمانی



تصویر (۲): اجمالی از پروتکل عملی سلول درمانی جهت ارائه سلول‌های مناسب برای مصارف بالینی



تصویر (۳): روش های درمانی پیشنهادی مبتنی بر سلول درمانی جهت استفاده در درمان بیماری های حاد عفونی مانند عفونت حاد کروناویروسی

روش کار (and Drug Safety) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج گردآوری و بر اساس کشور و منطقه گزارش گردید.

### یافته ها

با توجه به نتایج به دست آمده از مرور مطالعات و داده های سازمان های مربوطه اغلب کشورها فاقد داروهای بیولوژیکی مبتنی بر سلول و دارای تأییدیه استفاده در موارد بالینی بودند. در این بین چون ارائه مجوز استفاده بالینی محصولات پزشکی در اتحادیه اروپا به طور متمرکز صورت می پذیرد داروهای بیولوژیک آن به صورت واحد گزارش شده است. در مجموع ایالات متحده، کره جنوبی، اتحادیه اروپا، هند، ژاپن، کانادا، استرالیا و چین به ترتیب با ۱۶، ۱۴، ۸، ۴، ۲ و ۱ محصول بیولوژیک مبتنی بر سلول در بازار خدمات سلول درمانی حضور دارند. در زیر به معرفی داروهای بیولوژیکی

### روش کار

طی این مطالعه جستجوی مقالات به شیوه دستی و الکترونیکی در پایگاه های اطلاعاتی MEDLINE، EMBASE، Scopus و Science Direct با استفاده از فیلتر "کارآزمایی بالینی" و "اورجینال" انجام گرفت. به منظور استخراج و تأیید محصولات دارویی بیولوژیکی مبتنی بر سلول-ژن درمانی، کتابخانه محصولات دارویی سازمان های مرتبط از نقاط مختلف جهان شامل ایالات متحده آمریکا (FDA)، اتحادیه اروپا (EMA: European Medicines Therapeutic Goods: TGA)، استرالیا (Administration Chinese Food and Drug: CSFDA)، چین (Administration Drug Controller General: DCGI)، هند (Administration Pharmaceuticals and Medical: PMDA)، ژاپن (of India Ministry of Food: MFDS) و کره جنوبی (Devices Agency)

و پزشکی ایالات متحده و به پیرو آن سر تا سر جهان صادر می‌شود. در طبقه بندی اطلاعات این سازمان و سایت الکترونیکی آن، بخش مربوط به محصولات و داروهای مرتبط سلول و ژن، در زیرمجموعه واکسن، خون و مواد بیولوژیک قرار دارد. کمیته تصمیم‌گیری سلول، بافت و ژن اطلاعات مرتبط با ای‌من‌ی، اثربخشی و استفاده مناسب از سلول‌های انسانی، بافت‌های انسانی، درمان‌های مبتنی بر انتقال ژن و یا محصولات با منشأ حیوانی را بررسی و ارزیابی نموده و در خصوص استفاده از آنها به‌منظور پیشگیری و درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌های انسانی و بازسازی، ترمیم و یا جایگزینی بافت‌ها برایگزینه‌های مختلف درمانی تصمیم‌گیری می‌کنند. آیین‌نامه‌ها، محصولات و داروهای سلول درمانی در دو زیر واحد محصولات سلولی-ژن درمانی و محصولات بافتی از زیرمجموعه‌های FDA قابل مشاهده هستند. زیر واحد محصولات بافتی که شامل نمونه‌هایی از بافت‌های مختلف بدن همچون استخوان، پوست، قرنیه، لیگامان، تاندون‌ها، سخت شامه، دریچه‌های قلبی، سلول‌های بنیادی-پیش-ساز خونی مشتق از خون محیطی مادر و بند ناف، تخمک‌ها و غیره می‌باشد (۱۶). مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک CBER<sup>۲</sup> (FDA مقررات مربوط به داروهای) سلولی و ژنتیکی انسانی و همچنین دستگاه‌های خاص مربوط به سلول و ژن درمانی را تنظیم می‌کند. در زیر داروهای مورد تأیید این سازمان جهت استفاده در مطالعات بالینی معرفی می‌گردد.

#### محصولات دارویی مبتنی بر سلول

از شانزده داروی سلول-ژن درمانی این دارای تأییدیه FDA، هشت دارو متعلق به سلول‌های پیش‌ساز خونی مشتق از خون بند ناف جهت پیوند به بیماران با اختلالات خونی می‌باشد.

- چهار محصول سلولی که توانسته‌اند تأییدیه FDA را جهت ورود به استفاده بالینی اخذ کنند فاقد نام تجاری می‌باشند. این محصولات که سلول‌های پیش‌ساز خونی مشتق از خون بندناف می‌باشند در بیماران با اختلالات خون‌سازی با منشأ ارثی یا اکتسابی و نیز متعاقب درمان‌های رایج سرطان مورد تجویز قرار می‌گیرند. از آن جایی که دو فرد گیرنده و اهداکننده پیوند ممکن است با یکدیگر نسبت خویشاوندی داشته باشند (مثل پیوند سلول-های بنیادی خون‌ساز بین خواهر-برادر و یا از سایر اعضا خانواده) و یا غیرخویشاوند باشند (دریافت سلول از افراد بالغ یا از خون بند ناف سایرین)، این محصولات در گروه داروهای سلولی آلوژنیک قرار می‌گیرند. در پیوند آلوژن چنانچه گیرنده و اهداکننده پیوند از نظر آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی با یکدیگر شبیه باشند، شانس موفقیت پیوند بیشتر است. بیمار برحسب نوع پیوند داروهای سرکوب‌کننده

مبتنی بر سلول خواهیم پرداخت، ولی قبل از آن درخصوص برخی موارد مهم در این زمینه اشاره‌هایی خواهیم داشت.

#### بیماری‌های قابل درمان با سلول درمانی:

امروزه سلول درمانی در درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. پتانسیل‌های بالقوه سلول‌های بنیادی و تکنیک‌های جدید دست‌ورزیژنتیکی منجر به دستیابی به انواعی از سلول‌های مورد نیاز جهت درمان بیماری‌ها گردیده است. این سلول‌ها در مجاورت ماتریکس‌های زیست-تقلیدی توانایی ترمیم و تولید بافت‌های مهندسی شده مشابه بدن را میسر می‌سازند. با این حال مسائل و محدودیت‌هایی در این زمینه وجود دارد که رفع آنها بررسی‌ها و پژوهش‌های بیشتری را نیاز دارد. همچنین محدودیت در دسترسی به ابزار و زیست‌مواد مورد نیاز و از طرفی مباحث اخلاقی چالش برانگیز از سرعت پیش‌روی این شاخه علمی کاسته است (۳-۵). با این حال درمان بیماری‌های غیرقابل درمان و صعب‌العلاج که پیامدهای جانی و مالی زیادی بر جامعه انسانی وارد می‌سازد به عنوان موتورهای محرکی جهت افزایش سرعت پیشبرد درمان‌های مبتنی بر سلول با چشم‌انداز رسیدن به محصولات با کارایی بالا و قابل استفاده در موارد بالینی عمل می‌کنند. انواع مختلفی از سرطان‌ها: سرطان سینه (۶)، پانکراس (۷)، لنفوم‌ها (۸)، بیماری‌های پوستی (اپیدرمیولیز بلوسا، ویتیلیگو، انواع زخم‌های پوستی) (۳)، بیماری‌های عصبی (آسیب‌های نخاعی، ALS و پارکینسون (۹)، بیماری‌های قلبی (سکته‌قلبی و آریتمی‌های قلبی (۱۰)، بیماری‌های اسکلتی (بیماری‌های استخوانی: ترمیم‌های استخوانی (۱۱)، استئوآرتریت و استئوپروزیس (۱۲)، بیماری‌های ماهیچه‌ای (۱۳) بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی و حتی عفونت‌های حاد و ویروسی همچون COVID-19 (۱۴،۱۵) کاندیدهای اصلی سلول درمانی می‌باشند.

#### سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA)

سازمان غذا و دارو ایالات متحده (FDA) به عنوان معتبرترین ارگان مسئول حفظ و ارتقای سطح سلامت جامعه از طریق تنظیم و نظارت بر ایمنی مواد غذایی-دارویی، مکمل‌های غذایی، واکسن، خون، محصولات بیولوژیک، دستگاه‌های پزشکی، دستگاه‌های ساطع اشعه الکترومغناطیس ERED محصولات دامپزشکی و لوازم آرایشی در این کشور و جهان شناخته می‌شود. مدرک تأییدیه FDA یک گواهینامه بی‌المللی است که از طریق سازمان غذا و دارو آمریکا جهت تأیید محصول تولیدکنندگان محصولات غذایی، دارویی

<sup>2</sup> center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

سلول‌های بنیادی پیش‌ساز خونی پیوند زده شده سپس در کنام مغز استخوانی مستقر و بالغ می‌شوند و در نهایت به جریان خون منتقل می‌شوند، جایی که آنها می‌توانند به‌طور کامل و یا تقریبی سلول‌های بالغ خونی و عملکرد سیستم ایمنی را بازسازی کنند (۲۰).

• **DUCORD® (HPC, Cord Blood)**: (سلول پیش-ساز خونی مشتق از جمعیت سلول‌های بنیادی خون بند ناف)، یک منبع سلولی آلوژنیک است که مانند دیگر محصولات مشتق از خون بند ناف، در پروتکل‌های پیوند سلول پیش‌ساز خونی در بیماران غیر هم‌خون همراه با یک رژیم مناسب آغازین برای بازسازی هماتوپوئیت و ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به اختلالات ارثی یا اکتسابی سیستم خونساز همچون لوسمی، لنفوم و اختلالات سیستم ایمنی بدن تجویز می‌شود. دسته‌های اختلالاتی که نیاز به بازسازی هموگلوبین و ایمونولوژی دارند عبارتند از بدخیمی‌ها، بیماری‌های متابولیک، نارسایی مغز استخوان، هموگلوبینوپاتی، نقص ایمنی و اختلالات خودایمنی و همچنین بیماران تحت درمان‌های تضعیف‌کننده مغز استخوان. این بیماری‌ها معمولاً جدی، تهدیدکننده زندگی و نیازمند اقدامات جدی پزشکی هستند.

• **LAVIV (azficel-T®)**: پس از تقریباً ۱۰ سال از تمرکز بر روی تولید محصولات سلولی با منشأ اتولوگ، در ماه ژوئن سال ۲۰۱۱، اداره غذا و داروی ایالات متحده (FDA)، داروی **LAVIV (azficel-T®)** را به عنوان اولین داروی اتولوگ سلول درمانی تأیید کرد (۲۱). این دارو یک درمان سلولی اتولوگ به‌منظور از بین بردن چین و چروک‌های صورت و اطراف بینیاست که به‌صورت داخل پوستی (ID) تجویز می‌شود. هر درمان LAVIV شامل استحصال فیبروبلاست‌های خود بیمار از پشت گوش فرد می‌باشد که پس از ۹۰ روز کشت، سلول‌های گسترش یافته در طول یک پروتکل خاص درمانی به داخل پوست تزریق می‌شود. داده‌های حاصل از کمپانی LAVIV برای اخذ تأییدیه FDA کافی بود، اما از آنجایی که LAVIV داروی جدیدی می‌باشد، تصویب آن به نظارت گسترده در بازار مصرف پس از عرضه از لحاظ اثرات ایمنی و سرطان پوست وابسته است (۲۲). اثربخشی LAVIV بیش از شش ماه تأیید نشده است.

• **MACI®**: یک داربست سلولیزه شده هست که برای بهبود ضایعات غضروفی منفرد یا چند ضلعی با ابعاد میانگین ۲-۱۰ سانتی متر مربع در مفصل زانو همراه یا بدون دخالت استخوان در بزرگسالان استفاده می‌شود. MACI® محصولی پیشرو از داربست‌های سه بعدی به‌منظور کشت سلول‌های کندروسیتی است که در کشورهای اروپایی، استرالیا و آمریکا به صورت رایج مورد استفاده قرار گرفته است (۲۳، ۲۴). معمولاً ضایعات غضروفی بزرگتر از ۳-۴ سانتی متر مربع همراه با از بین رفتگی استخوانی با استفاده

سیستم دفاعی و یا مغز استخوان دریافت می‌کند تا احتمال بروز واکنش‌های نامناسب ایمنی را کاهش دهند زیرا این واکنش‌ها از جایگزینی سلول‌های پیوندی در بدن بیمار جلوگیری می‌نمایند (۱۶).

• **ALLOCORD®**: اولین داروی سلولی که در ۲۰ اکتبر ۲۰۱۱ موفق به اخذ تأییدیه FDA گردید. این دارو یک محصول سلول درمانی مبتنی بر استفاده از سلول‌های پیش‌ساز خون بند ناف است که به‌منظور پیوند همراه با یک رژیم مناسب درمانی برای بازسازی سیستم خون و ایمنی در بیماران غیرهم‌خون مبتلا به اختلالات ارثی یا اکتسابی سیستم خونساز و به‌صورت تزریق داخل وریدی (IV) تجویز می‌شود. همچنین این دارو برای بیماران تحت درمان‌های تضعیف‌کننده مغز استخوان همچون انواعی از سرطان‌ها مؤثر است. ارزیابی میزان تأثیرگذاری برای یک بیمار به ویژگی‌های بیمار، از جمله فرد بیمار، شدت بیماری، عوامل خطر و مشخصه‌های خاص بیماری، ویژگی‌های پیوند، انواع سلول‌های پیش‌ساز خونی و دیگر متغیرهای تأثیرگذار بستگی دارد (۱۷). همانند دیگر رهیافت‌های پیوند مغز استخوان، انجام تست‌های خونی (HLA<sup>۱</sup>) قبل استفاده از این دارو ضروری می‌باشد.

• **CLEVECORD®**: (سلول پیش‌ساز خون)، محصول سلول بنیادی مشتق از خون بند ناف (۱۸) که یک سلول درمانی آلوژنیک با استفاده از سلول‌های بنیادی خونساز مشتق از خون بند ناف می‌باشد و در پروتکل‌های پیوند سلول پیش‌ساز خونی در بیماران غیر هم‌خون همراه با یک رژیم مناسب آغازین برای بازسازی سلول‌های هماتوپوئیتیک و ایمونولوژیک در بیماران مبتلا به اختلالات ارثی یا اکتسابی سیستم خونساز همچون لوسمی، لنفوم و اختلالات سیستم ایمنی بدن تجویز می‌شود. همچنین این دارو برای بیماران تحت درمان‌های تضعیف‌کننده مغز استخوان همچون انواعی از سرطان‌ها تجویز می‌گردد (۱۹).

• **HEMACORD®**: این محصول از تخلیه خون بندناف یا پلاسمای جنین‌های تازه متولد شده تولید می‌شود و پس از آن فرایند خالص‌سازی، تغلیظ و انجماد صورت می‌گیرد. اولین مجوز برای تولید خون بند ناف به مرکز نیویورک خون (NYBC) برای **Hemacord®**، (سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز خون جدا شده از خون بند ناف انسان) به‌منظور استفاده در پیوند آلوژنیک در برخی از اختلالات خونی یا بدخیمی‌ها اعطا شده است. سلول‌های پیش‌ساز **Hemacord®** پس از پیوند به یک گیرنده آلوژنیک، به مغز استخوانی منتقل می‌شوند که از طریق پرتودرمانی از سلول‌های اندوژن آن خارج شده است. سلول‌های پیش‌ساز **Hemacord®** پس از پیوند به یک گیرنده آلوژنیک، به مغز استخوانی که از طریق پرتو درمانی سلول‌های اندوژن آن خارج شده‌اند، منتقل می‌شوند.

تولید Apligrat<sup>®</sup> از نظر اندازه، مناسب برای درمان زخم‌های پوستی در بیماران زخم پای سیاهرگی و زخم پای دیابتی است (۲۸).

• **YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel):** یک محصول ایمونوسل تراپی اتولوگ و مهندسی ژنتیک شده از سلول‌های لنفوسیت T ارائه کننده آنتی بادی CD19 علیه سلول‌های دارای مارکر می‌باشد که برای درمان بیماران بالغ مبتلا به لنفوم سلول‌های بزرگ B منتشره (DLBCL)<sup>3</sup>، لنفوم اولیه-میانی بزرگ سلول‌های B، لنفوم سلول B با حدت بالا و DLBCL ناشی از لنفوم فولیکولار استفاده می‌شود. کارایی چشمگیر این دارو در مدت زمان کوتاهی توسط بسیاری از گزارش‌های رسانه‌ای برجسته شد و تأییدیه FDA برای این محصول نقطه عطفی بر درمان‌های مبتنی بر سلول گردید. این دارو برای درمان بیماران مبتلا به لنفوم اولیه سیستم عصبی مرکزی توصیه نمی‌شود و احتمال عوارض جانبی گسترده برای بیمار وجود دارد که حتی ممکن است منجر به مرگ گردد، بنابراین عوارض طولانی مدت آن نیازمند مطالعات بیشتری در آینده می‌باشد. با این حال، پیشرفت در فرایندهای تولید سلول‌های T تغییر ژنتیک شده، می‌تواند نسخه بهتر درمان مبتنی بر T-cell، حتی برای فراتر از درمان سرطان و به منظور ارائه روشی برای درمان بیماری‌های عفونی و خود ایمنی ارائه دهد (۲۹).

• **KYMRIAH<sup>®</sup> (Tisagenlecleucel):** این محصول یک ایمونوسل تراپی اتولوگ با سلول‌های لنفوسیت T مهندسی شده جهت ارائه آنتی بادی علیه CD19 است که برای درمان بیماران با لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)<sup>2</sup> سلول‌های لنفوسیت B مقاوم وعودکننده توسط کمپانی Novartis ارائه شده است. این دارو را می‌توان نقطه عطفی در درمان بیماران مبتلا لوسمی لنفوم حاد سلول‌های B قلمداد کرد. درمان‌های استاندارد موجود برای بیماران مبتلا به ALL-B دارای میزان شکست بسیار بالایی هستند، از این رو توسعه درمان‌های جدید از الزامات خاصی برخوردارند. نتایج حاصل از کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهد که درمان با استفاده از KYMRIAH می‌تواند با موفقیت پاسخ‌های بالایی را در بیماران ALL-B ایجاد کند. با این حال، سمیت مرتبط، مانند سندرم آزاد سازی سیتوکین‌ها و سندرم انسفالوپاتی مرتبط با CAR T، ممکن است عوارض شدید یا حتی کشنده ایجاد نماید، بنابراین مدیریت چنین سمیت‌هایی حیاتی است (۳۰، ۳۱).

• **PROVENGE<sup>®</sup> (Autologous Cellular Immunotherapy):** اولین واکسن سرطانی- سلول درمانی اتولوگ است که توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده است. پروتکل درمانی اختصاص به تولید سلول‌های T اختصاصی

از MACI<sup>®</sup> همراه با پیوند استخوان اتولوگ صورت می‌گیرد (۲۵). نتایج پیگیری کوتاه مدت و میان مدت در بیماران استفاده کننده از MACI<sup>®</sup>، نشان دهنده بهبود بالینی، رادیوگرافی، عملکردی و میزان بالای بازگشت به فعالیت‌های کامل و طبیعی فردی باشد (۲۶). کارآیی این محصول در دیگر مفاصل بدن، غیر از مفصل زانو و همچنین در افراد بالای ۵۵ سال هنوز مورد تأیید واقع نشده است.

• **Gintuit<sup>®</sup>:** اولین محصول سلول درمانی در مراقبت‌های دندان که توانست تأییدیه FDA را کسب کند. دندانپزشکان به طور معمول در موارد پوسیدگی دندان نیازمند عمل جراحی لثه نیز می‌باشند که گاهی عمل دردناکی بوده و ممکن است طی آن نتیجه مطلوب حاصل نگردد. Gintuit<sup>®</sup> یک گزینه جدید به منظور درمان بازسازی لثه می‌باشد. به عبارتی می‌توان گفت در حال حاضر Gintuit<sup>®</sup> محصول مشابه والگوبرداری شده Apligrat<sup>®</sup> در بازار می‌باشد که در سال ۱۹۹۸ برای درمان زخم توسط FDA تأیید شده است. تهیه Apligrat<sup>®</sup> و Gintuit<sup>®</sup> طی روند یکسانی از پوست ختنه گاه انسانی جمع آوری و تحت هضم آنزیمی قرار می‌گیرد. سلول‌های حاصل با استفاده از سانتریفیوژ به کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها جدا می‌شوند که به صورت جداگانه در بانک‌های اصلی سلولی برای استفاده در آینده کشت، تکثیر و ذخیره می‌شوند. در محصول نهایی، دو نوع سلول مذکور در غشای متخلخل دو لایه‌ای پلی کربنات کنار هم قرار می‌گیرند. کراتینوسیت‌ها باعث تقویت ساختاری محصول و فیبروبلاست‌ها طویک ساختار ماتریکس کلاژن گاو، ترشح سیتوکین‌ها و عوامل رشد مؤثر در بهبود زخم را فراهم می‌کنند (۲۷). Gintuit<sup>®</sup> محصولی آلونژیک مختص جراحی لثه بوده و قابل استفاده در زخم‌های ۷/۵-۰/۷۵ میلی متری لثه می‌باشد.

• **Apligrat<sup>®</sup>:** اولین بافت آنالوگ تجاری در دسترس است که از فیبروبلاست و کراتینوسیت‌های گرفته شده از پوست ختنه گاه نوزاد، تشکیل می‌شود. FDA این محصول را برای زخم‌های وریدی یا که ترمیم آن بیش از چهار هفته طول می‌کشد و همچنین برای زخم پای دیابتی، بولوساپیدرمولیز، پیودرماگانگرونوزوم، انواع زخم‌های سوختگی، زخم‌های فشاری و سارکوئیدوز اولسراتیو توصیه می‌کند. مکانیسم عمل این محصول با ساختار دولایه هنوز ناشناخته است. قابل توجه است تا به امروز تقریباً تمامی درمان‌های اختصاصی استفاده شده از Apligrat<sup>®</sup> فقط از ۱۲ نمونه پوستی تولید شده است. پروتکل

<sup>3</sup> Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)

بیشتر بیماران می‌گردد (۲۸،۳۴). البته اثرات Imlygic هنوز برای بهبود بقای کلی یا اثرات متاستاز احشایی اثبات نشده است.

• **ANDEXXA®**: فاکتور انعقادی (FXa) پروتئین نوترکیب و جدیدترین دارو در زیر مجموعه داروهای سلول و ژن درمانی می‌باشد که یک پروتئین اصلاح شده انسانی بوده و برای بیماران تحت درمان با داروهای مهارکننده فاکتور انعقادی (FXa) شامل rivaroxaban و apixaban به صورت تزریق وریدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. از موارد تجویز آن مواقعی است که نیاز به خنثی سازی اثر داروهای فوق در مواردی مانند نیاز به ضد انعقاد به دلیل خونریزی‌های غیر قابل کنترل و خطرناک وجود دارد. با این حال تأیید ادامه کاربردها طی نتایج مطالعات بعدی میسر می‌شود تا امکان بهبودی در هموستاز را تأیید نماید (۳۵،۳۶).

**محصولات دارای تأییدیه استفاده درمانی در دیگر کشورها و مناطق جهان: استرالیا:**

**کندروسیت (T - Ortho-ACI Orthocell Pty Ltd):** تنها محصول سلول درمانی در استرالیا که در مارس ۲۰۱۷ توانست مجوز استفاده بالینی از TGA را کسب کند. این محصول شامل کندروسیت هایی است که به صورت اتولوگ برای درمان ضایعات غضروفی در زانو، کشکک و مچ پا کشت می‌شوند.

**کانادا:**

• **(Novartis Pharmaceuticals Canada INC) KYMRIAH®**: کمپانی NOVARTIS پس از اخذ تأییدیه FDA برای عرضه این محصول در امریکا، توانست مجوز سازمان سلامت کانادا را نیز برای این محصول بگیرد. ایمنو تراپی با سلول های T- اتولوگوس که به صورت مستقیم از نظر ژنتیکی علیه B-cell های با مارکر CD19 مهندسی شده‌اند تا برای درمان نوزادان و بیماران بالغ جوان ۲۵-۳۰ ساله با B-cell ALL (لوکمیا لنفوسیتی حاد) مقاوم به درمان‌های مرسوم قابل استفاده شوند. در شرایط طبیعی درمان، بیماری آن‌ها بعد از پیوند سلول بنیادی دوباره عود می‌کند و برای پیوند سلول بنیادی واجد شرایط نیستند. از طرفی دارای تجربه متاستاز و عود چندین باره بیماری را دارند. این محصول همچنین برای درمان بیماران بالغ دارای لنفومای B-cell بزرگ عود شده یا مقاوم مورد استفاده قرار می‌گیرد شامل DLBCL، لنفومای B سل درجه بالا و DBCL تبدیل شونده از فولیکولار لنفوما. با این حال، این دارو در رده محصولات ژن درمانی

دارد که توانایی شناسایی و کشتن سلول‌های سرطانی بیان کننده PAP (پروستات اسید فسفاتاز) را دارا باشند. در مردان مبتلا به سرطان پروستات متاستاز دهنده مقاوم، Provenge® میزان زنده‌مانی طولانی‌تر، به‌طور متوسط ۴ ماه بیشتر، در مقایسه با درمان دارونمایی نشان می‌دهد. طی ۳ سال، نسبت بیماران در قید حیات در گروه واکسن زنده، ۵۰٪ بیشتر از گروه کنترل بوده است. Provenge® به منظور القای پاسخگویی سیستم ایمنی بدن به اسید فسفاتاز پروستات طراحی شده است، به‌گونه‌ای که از سیستم ایمنی بدن خود برای تشخیص و مبارزه با سرطان استفاده می‌کند. در حال حاضر، هیچ عامل دیگری که مزایای افزایش زنده‌مانی را برای این گروه از بیماران بدون عوارض خاص به ارمغان آورد وجود ندارد به تنها داروی موجود (docetaxel<sup>۴</sup>) است که سمیت‌های ذاتی آن اغلب بیماران و پزشکان را به تأخیر در استفاده از آن مجبور می‌کند. استراتژی‌های مستقیم جهت افزایش کارایی Provenge® احتمالاً نتایج بهتری به دنبال خواهد داشت (۲۹).

• **(voretigene neparvec-rzyl) LUXTURNA®**: یک ژن درمان مبتنی بر وکتور آدنوویروسی است که برای درمان بیماران مبتلا به دیستروفی شبکیه چشم با جهش‌های دو آلی مربوط به ۶۵RPE طراحی شده است. بیماران باید سلول‌های شبکیه با زنده‌مانی مشخص را دارا باشند اما نقص ژنی در این بیماران منجر به نابینایی مادرزاد یا نوع لیبر (LCA) و التهاب شبکیه رنگدانه ای چشم (RP) می‌گردد (۳۲). این دارو به عنوان اولین داروی جایگزین ژنی در ایالات متحده است که به‌منظور درمان یک بیماری ژنتیکی با یک داروی ژنی خاص تأییدیه گرفته است و همچنین اولین دارویی اخذ کننده تأییدیه FDA برای درمان این بیماری می‌باشد (۳۳).

• **(Talimogene laherparepvec) IMLYGIC®**: یک درمان مبتنی بر ویروس انکولیتیک اصلاح ژن شده می‌باشد که برای درمان موضعی ضایعات پوستی و زیر جلدی در بیماران مبتلا به ملانوم مکرر پس از جراحی اولیه طراحی شده است. این دارو یک ایمونوتراپی ویروسی ساده درون سلولی است که از ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ استفاده شده است و به صورت ژنتیکی برای افزایش شناسایی تومور و تحریک پاسخ ایمنی علیه تومور استفاده می‌شود. نتایج حاکی از مطالعات کارآزمایی بالینی فاز III این دارو نشان داده است که این دارو مؤثرتر از فاکتورهای طبیعی بدن همچون فاکتور GM-CSF<sup>۵</sup> عمل می‌کند و منجر به زنده‌مانی

۲. نوعی داروی شیمی درمانی مورد استفاده در درمان سرطان پستان، سرطان معده، سرطان پروستات و سرطان ریه

4. Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL)  
Granulocyte-macrophage colony-(GM-CSF)<sup>۱</sup> stimulating factor



این محصول در رده محصولات ژن-سلول درمانی دسته بندی شده و در ۲۷ آگوست ۲۰۱۸ مجوز مارکتینگ گرفت (۳۷،۳۸).

- **ALLOFISEL<sup>®</sup>**: سلول‌های بنیادی چربی کشت شده که به صورت سوسپانسیون برای درمان فیستول پری آنال در بیمای کرون مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول در رده محصولات سلول درمانی سوماتیک دسته بندی می‌شود و در مارس ۲۰۱۸ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است (۳۷).

- **SPHEROX<sup>®</sup>**: اسفروئیدهای ماتریکس کندروسیت-های اتولوگوس که برای ترمیم ضایعات غضروفی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول در رده محصولات بافتی دسته بندی شده و در جولای ۲۰۱۷ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است. مجوز مارکتینگ آن تحت چندین تعهد شامل مطالعه طول مدت ایمنی و اثربخشی پس از مجوز، بررسی اعتبار سنجی می‌باشد (۳۷).

- **ZALMOXIS<sup>®</sup>**: لنفوسیت‌های T اصلاح ژنتیکی شده با یک ژن کشته می‌باشد که به منظور کنترل مکانیسم GvHD بعد از پیوند مغز استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول در رده محصولات ژن درمانی دسته بندی شده است و در آگوست ۲۰۱۶ مجوز مارکتینگ اخذ کرده است. تحت شرایط مشروط مجوز مارکتینگ را دریافت کرده است (۳۷).

- **STRIMVELIS<sup>®</sup>**: سلول‌های CD<sub>34</sub> اتولوگوس ترانسدیوس شده با یک وکتور رتروویروسی هستند که توالی ADA (C<sub>dn</sub><sup>1</sup>) انسانی را برای نقص ایمنی مرکب با کمبود AAD کد می‌کنند. این محصول در رده ژن-سلول درمانی دسته بندی می‌شود و در مارس ۲۰۱۶ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است که مجوز آن تحت شرایط مانیتورینگ اضافی تا ۲۰۳۷ گارانتی شده است (۳۷).

- **IMLYGIC<sup>®</sup>**: ایمونوتراپی انکولایتیک مشتق از ویروس هرپس سیمپلکس ۱- مهندسی ژنتیک شده برای آلوده کردن و همانند سازی درون سلول‌های ملانوما و برای تولید GM-CSF برای ملانوما غیر قابل درمان می‌باشد. این محصول در رده محصولات ژن درمانی می‌باشد و در اکتبر ۲۰۱۵ مجوز مارکتینگ FDA و EMA دریافت کرده است و مجوز آن به صورت مشروط تا ۲۰۳۷ گارانتی شده است (۳۷،۳۸).

- **HOLOCLAR<sup>®</sup>**: محصول سلولی بر پایه سلول‌های اپی تلیالی کروئال انسانی اتولوگوس هست که به صورت Ex-vivo کشت و تکثیر داده می‌شود و دربر گیرنده سلول‌های بنیادی برای

نیز دسته بندی می‌شود و در تاریخ ۵ سپتامبر ۲۰۱۸ مجوز مارکتینگ گرفته است و هم اکنون نیز در بازار موجود است.

- **PROCHYMAL<sup>®</sup>** (MESOBLAST INTERNATIONAL SARL): سلول‌های مزانشیمی انسانی که به صورت آلوژنیک ex-vivo برای پیشگیری از (GvHD<sup>۶</sup>) در بیماران نوزاد مورد استفاده قرار می‌گیرند. این محصول در رده محصولات سلول درمانی دسته بندی می‌شود و در ۲ می ۲۰۱۵ مجوز مارکتینگ اخذ کرد ولی وارد بازار نشده است.

#### چین:

- **(Shenzhen SiBiono Gene Tech Co.Ltd) GENDICINE<sup>®</sup>**: این محصول یک آدنوویروس نوترکیب بیان کننده p53 برای درمان کارسینومای سلول اسکوموس (فلسی) سر و گردن می‌باشد که در رده محصولات ژن درمانی دسته بندی شده است و در اکتبر ۲۰۰۳ مجوز مارکتینگ از FDA چین دریافت کرده است و هنوز مورد استفاده است.

#### اروپا:

آژانس پزشکی اروپا EMA نیز طی چند سال اخیر مجوز چندین محصول دارویی مشابه محصولات FDA را صادر کرده است. از بین محصولات دارای مجوز استفاده بالینی EMA، مجوز مارکتینگ چهار محصول MACI، PROVENGEDendreon، GLYBERA، (TiGenix NV) به حالت حذف یا تعلیق در آمده است (۳۸، ۳۹).

- **YESCARTA<sup>®</sup>**: به دنبال اخذ تأییدیه FDA، این محصول ژن-سلول درمانی که یک ایمونوتراپی با سلول T اتولوگوس است و از نظر ژنتیکی علیه B-cell های با مارکر CD<sub>19</sub> تغییر یافته و برای درمان بیماران بالغ DLBCL و PMBCL<sup>۷</sup> مقاوم یا عود کننده مورد استفاده قرار می‌گیرد، توانست مجوز مارکتینگ EMA را در ۲۳ آگوست ۲۰۱۸ اخذ کند. جزئیات شرایط مجوز بازاریابی در وبسایت EMA نشان داده شده است (۳۷،۳۸).

- **KYMRIA<sup>®</sup>**: شاخه اروپایی کمپانی Novartis، مجوز این محصول ایمونوسل تراپی را در اروپا نیز اخذ کرده است. ایمونوتراپی با سلول T اتولوگوس که از نظر ژنتیکی تغییر یافته و علیه B-cell با مارکر CD<sub>19</sub> در بیماران نوزاد و بالغ جوان بالای ۲۵ سال با بیماری لوکمای لنفوسیتی حاد B-cell مقاوم، دارای عود بعد از پیوند یا در عودهای مداوم مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین برای درمان بیماران با (DLBCL<sup>۸</sup>) که دوبار یا بیشتر به صورت سیستمیک درمان شده‌اند نیز این درمان توصیه می‌شود.

<sup>8</sup> Diffuse Large B-Cell Lymphoma

<sup>9</sup> complementary DNA

<sup>6</sup> Graft Versus Host Disease

<sup>7</sup> primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)

پایه مهندسی بافت بوده و در سپتامبر ۲۰۱۵ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است و هم اکنون به صورت مشروط تأییدیه دارد (۱۶).

- **JACC<sup>®</sup>**: یک محصول بر پایه مهندسی بافت محسوب می‌شود که در جولای ۲۰۱۲ مجوز مارکتینگ دریافت کرده و هم اکنون در بازار وجود دارد. این محصول حاوی کندروسیت های اتولوگ کشت داده شده در محیط سه بعدی در بستر کلاژن هستند که بافتی غضروف مانند ایجاد می‌کنند (۴۱). این محصول قبلاً نیز به عنوان یک ابزار پزشکی مجوز دریافت نموده بود.

- **JACE<sup>®</sup>**: اپیدرم کشت شده اتولوگ که برای درمان سوختگی شدید مورد استفاده می‌باشد. این محصول نیز بر پایه مهندسی بافت می‌باشد که در اکتبر ۲۰۰۷ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است و هم اکنون در بازار وجود دارد و قبلاً به عنوان یک ابزار پزشکی مجوز دریافت نموده بود (۱۶).

#### نیوزلند:

- **PROCHYMAL<sup>®</sup>**: این محصول فرمولاسیون داخل وریدی سلول‌های بنیادی مزانشیمی استحصال شده از مغز استخوان می‌باشد که اهدا کنندگان سالم و بالغ در محدوده سنی ۱۸ تا ۳۰ سال به دست می‌آید (۴۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی بالغ انسانی آلونژیک که به صورت EX\_vivo کشت شده و برای نجات بیماران در بازه سنی ۶ ماهه تا ۱۷ ساله که در معرض GVHD و مقاومت دارویی به درمان سیستمیک با کورتیکوستروئید یا سایر عوامل سرکوب کننده ایمنی هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول سلول درمانی در ۲۰۱۴ مجوز مارکتینگ دریافت نموده است ولی تأییدیه آن تمدید نشده است (۴۳).

#### کره جنوبی:

- **Allo Kera Heal<sup>®</sup>**: یک محصول کامپوزیت سلولی هست که در آن کراتینوسیت‌های پوستی آلونژیک در یک هیدروژل حساس به گرما به صورت سوسپانسیون در آمده و برای درمان سوختگی درجه ۲ مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول سلول درمانی که در اکتبر ۲۰۱۵ مجوز مارکتینگ دریافت نموده است هم اکنون در بازار موجود است (۴۴).

- **NEURONATA-R<sup>®</sup>**: شرکت CORESTEM در سال ۲۰۱۵ اولین درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی برای بیماری اسکروز جانبی آمیوتروفیک در کره جنوبی را راه اندازی کرد (۴۵). طی این رهیافت درمانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان که به صورت اتولوگ استحصال شده و برای درمان اسکروز جانبی آمیوتروفیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول سلول درمانی می‌باشد که در جولای ۲۰۱۴ مجوز

نقص شدید سلول‌های بنیادی لیمبال (LSCD<sup>۱۰</sup>) می‌باشد. این محصول در رده سلول درمانی سوماتیک دسته بندی می‌شود و در فوریه ۲۰۱۵ به صورت مشروط مجوز مارکتینگ دریافت کرده است (۳۷).

#### هند:

- **CARTIGROW<sup>®</sup>**: محصولی اتولوگ که در آن سلول‌های غضروفی کشت شده که برای درمان ضایعات غضروفی آرتیکولار مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول سلول درمانی در آوریل ۲۰۱۷ به صورت مشروط مجوز مارکتینگ دریافت کرده است. در خصوص این محصول نظارت بر بازار وجود دارد (۱۶).

- **OSSGROW<sup>®</sup>**: استئوبلاست‌های اتولوگوس کشت شده برای درمان آواسکولار نکروزیس (مرگ بافت استخوانی) یا استئونکروزیس در مفصل ران مورد استفاده قرار می‌گیرد و یک محصول سلول درمانی است که در آوریل ۲۰۱۷ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است که به صورت مشروط می‌باشد و نظارت بر بازار وجود دارد (۱۶). تا کنون بیش از ۶۰۰ بیمار با ضایعات استخوانی در هند با استفاده از OSSGROW<sup>®</sup> با موفقیت درمان شده‌اند (۳۹).

- **APCEDEN<sup>®</sup>**: این محصول بر پایه سلول‌های دندرتیک بالغ مشتق از مونوسیت‌های اتولوگوس برای درمان کارسینومای پروستات، تخمدان، کولورکتال و ریه می‌باشد و در آوریل ۲۰۱۷ به صورت مشروط مجوز مارکتینگ دریافت کرده است. برای این محصول نظارت بر بازار وجود دارد (۱۶).

- **STEMPEUCEL<sup>®</sup>**: سلول‌های مزانشیمی بالغ آلونژیک کشت شده به صورت Ex-vivo که برای درمان بیماری قلبی burgers استفاده می‌شود. در این بیماری کاهش جریان خون وجود دارد. این محصول سلول درمانی در می ۲۰۱۶ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است. این محصول هم اکنون در بازار وجود دارد ولی سطح تولید آن محدود می‌باشد (۱۶).

#### ژاپن:

- **Temcell HS<sup>®</sup>**: این محصول از سلول‌های بنیادی مزانشیمی آلونژیک مشتق می‌شود و اولین دارو بر پایه سلول درمانی می‌باشد که برای درمان GVHD تأییدیه گرفته است (۴۰). این محصول سلول درمانی در سپتامبر ۲۰۱۵ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است و هم اکنون نیز در بازار وجود دارد (۴۰).

- **Heart Sheet<sup>®</sup>**: محصولی دو بعدی از میوبلاست اسکلتی اتولوگ که برای درمان مشکلات قلبی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. این محصول یک محصول سلول درمانی در واقع بر

<sup>10</sup> Limbal Stem Cell Deficiency

چسب فیبرینی مورد استفاده قرار گیرند. یک محصول سلول درمانی می‌باشد که در آگوست ۲۰۰۹ مجوز مارکتینگ اخذ نموده است و هم اکنون در بازار وجود دارد (۴۹).

- **Immuncell-LC<sup>®</sup>**: این محصول حاوی سلول T فعال شده‌ای هست که به صورت اتولوگ برای سرطان کبد مورد استفاده می‌باشد و یک محصول سلول درمانی محسوب می‌شود که در آگوست ۲۰۰۹ مجوز مارکتینگ اخذ نموده است و هم اکنون در بازار برای هپاتوسلولار کارسینوما و همچنین در کلینیکال تریال‌ها برای تشخیص زودرس گلیوبلاستوما (فاز ۳ کامل شده) و سرطان پانکراتیک پیشرفته (فاز ۲ کامل شده) مورد استفاده است (۴۴،۵۰).
- **CeraVax-RCC<sup>®</sup>**: سلول‌های دندریتیک اتولوگ برای کارسینومای متاستاتیک کلیه می‌باشد که یک محصول سلول درمانی می‌باشد. هر چند این محصول در می ۲۰۰۷ مجوز مشروط جهت استفاده بالینی را دریافت کرد ولی در ۲۰۱۳ از MFDS مجوز تولید محصول گرفته است (۴۴،۴۹).

- **KeraHeal<sup>®</sup>**: حاوی کراتینوسیت‌های پوستی اتولوگ برای استفاده در زخم‌های سوختگی درجه ۲ که بیش از ۳۰٪ و نیز سوختگی‌های درجه ۳ را بیش از ۱۰٪/سطح کلی پوست را درگیر کرده‌اند می‌باشد (۴۹،۵۱). یک محصول سلول درمانی که در می ۲۰۰۶ مجوز مارکتینگ دریافت نموده است و هم اکنون در بازار موجود می‌باشد (۴۹).

- **Holoderm<sup>®</sup>**: مشابه KeraHeal<sup>®</sup> حاوی کراتینوسیت‌های پوستی اتولوگ برای استفاده در زخم‌های سوختگی درجه ۲ که بیش از ۳۰٪ و نیز سوختگی‌های درجه ۳ را بیش از ۱۰٪/سطح کلی پوست را درگیر کرده‌اند می‌باشد. این محصول بر پایه سلول-بافت می‌باشد که در دسامبر ۲۰۰۲ مجوز مارکتینگ دریافت نموده است و هم اکنون در بازار موجود می‌باشد (۴۹).

- **Chondron<sup>®</sup>**: کندروسیت‌های اتولوگ کشت شده برای ضایعه غضروفی فوکال زانو که می‌تواند همراه یا بدون چسب فیبرینی استفاده شود. این محصول سلول درمانی در ژانویه ۲۰۰۱ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است و هنوز در بازار موجود است (۴۹).

### بحث و چشم انداز

سلول درمانی به‌عنوان پنجره جدیدی از درمان برای درمان بیماری‌های غیرقابل درمان و یا صعب‌العلاج مطرح است. کشف سلول‌های بنیادی جنینی، استخراج سلول‌های بنیادی از بافت‌های

مارکتینگ دریافت کرده است (۴۵). از نظر وضعیت کنونی این محصول، داروی (ORPHAN<sup>11</sup>) محسوب می‌شوند (۴۶).

- **CUPISTEM<sup>®</sup>**: سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی با منبع آلوژن که برای درمان فیستول‌های کرون مورد استفاده است. یک محصول سلول درمانی می‌باشد که در ژانویه ۲۰۱۲ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است (۴۶). استفاده درمانی از این دارو تا ژانویه ۲۰۱۴ از طریق بیمه حمایت شد اما در حال حاضر یک داروی ORPHAN می‌باشد (۴۶).

- **CARTISTEM<sup>®</sup>**: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف انسان که برای درمان ضایعات غضروف آرتیکولار زانو در بیماران با استئوآرتریت مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۷). این محصول سلول درمانی که در ژانویه ۲۰۱۲ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است و هم اکنون در بازار وجود دارد (۴۷).
- **CELL GRAM<sup>®</sup>-AMI**: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان که برای درمان بیماران سکنه قلبی حاد مورد استفاده قرار می‌گیرد و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد (۴۷). این محصول سلول درمانی در جولای ۲۰۱۱ مجوز مارکتینگ دریافت کرده است که نام آن در زمان تأیید Heart-icellgram-AMI بوده است و هم اکنون در بازار موجود است (۴۴،۴۷).

- **CureSkin Inj**: یک محصول سلول درمانی حاوی فیبروبلاست‌های درمی پوست با منشأ اتولوگ هستند که در می ۲۰۱۰ مجوز استفاده در درمان اسکار ناشی از آکنه را دریافت نمود و هم اکنون نیز در بازار وجود دارد (۴۸).

- **(Anterogen)QUEENCELL<sup>®</sup>**: استحصال شده از بافت چربی اتولوگ می‌باشد که در واقع سلول بافت چربی مورد دستکاری اندکی قرار گرفته و برای درمان آسیب‌های بافتی زیر جلدی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴۶). این محصول سلول درمانی در مارس ۲۰۱۰ مجوز مارکتینگ دریافت نموده است و هم اکنون در بازار وجود دارد (۴۴).

- **KALODERM<sup>®</sup>**: کراتینوسیت‌های آلوژنیک با لایه ساختاری برای درمان سوختگی درجه ۲ یا زخم پای دیابتی مورد استفاده قرار می‌گیرد و یک محصول سلول درمانی-مهدسی بافت محسوب می‌شود (۴۴). این محصول در مارس ۲۰۰۵ برای سوختگی و در ژانویه ۲۰۱۰ برای زخم پای دیابتیک مجوز مارکتینگ اخذ نموده است و هم اکنون نیز در بازار وجود دارد (۴۴).

- **RMS Ossron<sup>®</sup>**: استئوبلاست‌های اتولوگ کشت شده برای تشکیل استخوان کانونی هستند که می‌تواند همراه با یا بدون

<sup>1</sup> دارویی که جهت درمان بیماری‌های نادر استفاده می‌شود.

و دلواپسی دیگر، تمایز سلول‌های مشتق شده از رده جنینی به سلول‌های ناخواسته بافت‌های دیگر می‌باشد. از طرفی رواج روش‌های پیشرفته و دقیق مهندسی ژنوم سلول‌ها همچون روش ویرایش یونمی CRISPR چشم اندازه‌های نوینی در استفاده از سلول‌های مهندسی شده در درمان بیماری‌ها گشوده است (۵۴). بنابراین توسعه و بهینه سازی بیشتر پروتکل‌های تمایز و خالص سازی برای به حداقل رساندن تولید انواع سلول‌های ناخواسته برای آزمایشات پیش کلینیکی و درمان بالینی ضروری و لازم می‌باشند.

سلول درمانی بجای دارو درمانی ایده اولیه‌ای است که با مشاهده ویژگی‌های منحصر به فرد سلول‌های بنیادی و برخی از لاین‌های سلولی مهندسی ژنتیک شده در بین محققان و پزشکان مطرح شده است. این هدف شاید برای برخی از بیماری‌ها در آینده نه چندان دور محقق شود ولی به‌منظور پیاده سازی آن در سطح غالب درمان امری است که نیازمند گذر زمان و تحقیق‌های بیشتر می‌باشد. با این حال اخذ تأییدیه FDA برای محصولات سلول‌های T گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR T cells) انگیزه وافری برای فتح قله‌های موفقیت در بین محققین فعال در زمینه سلول درمانی ایجاد کرد، اما محدودیت‌های اقتصادی و عدم پاسخگویی به انتظارات پزشکان و بیماران در استفاده از این محصول‌ها باعث شد قدری واقع بینانه تر به این مبحث توجه کنند. از جمله امتیازهای این شاخه از درمان که باعث شتاب دادن به پیشرفت‌های آن شده است بین رشته‌ای بودن آن و ایجاد زمینه همکاری مشترک بین متخصصین از رشته‌های مختلف بیومواد، ژنتیک، زیست شناسی، داروسازی، پزشکی و ... بوده است. کارآزمایی‌های بالینی بسیاری در بیماری‌های مختلف با استفاده از منابع مختلف سلولی در حال انجام است که لیستی از آنها در سایت <https://clinicaltrials.gov> ثبت گردیده است. طبق اغلب نظرسنجی‌ها و پیشبینی‌ها پزشکی بازساختی و درمان‌های مبتنی بر سلول از گزینه‌های اصلی درمانی آینده پزشکی هستند هرچند در حال حاضر با محدودیت‌هایی در تولید همچون دشواری در تولید حجم بالای محصول و نیز مشکلاتی در بالین همچون رد پیوند مواجه هستند. با این حال سلول درمانی کماکان امیدواری‌های بسیاری را در بین جامعه علوم پزشکی برای درمان بیماری‌ها به خود اختصاص داده است. امری که مسلم است و پیشرفت به سوی این امر مهم نباید از دیدگان محققان جوان و مسئولان سلامت کشور دور بماند.

**تضاد منافع:** نویسندگان مقاله اعلام میدارند که هیچگونه تضادمنافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مختلف بالغین، کشف سلول‌های بنیادی القایی (iPS)، معرفی سلول‌های T گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR T cells) و معرفی تکنیک‌های جدید دست‌ورزی ژنومی همچون کریسپر در کنار هم باعث شد سلول درمانی در تمام دنیا مورد توجه شرکت‌های بزرگ تجاری فعال در زمینه پزشکی و داروسازی قرار گیرد. طی سال‌های اخیر دانشگاه‌های بزرگ دنیا شروع به تربیت دانشجو در رشته‌های مرتبط با سلول درمانی و پزشکی بازساختی کرده‌اند و پروژه‌های بزرگ تحقیقاتی در این زمینه طراحی می‌کنند. پیشرفت‌های پزشکی در درمان بسیاری از بیماری‌های گذشته، ظهور بیماری‌های نوپدید و افزایش بیماری‌هایی همچون سرطان، دیابت و بیماری‌های قلبی و عصبی باعث تغییر نگاه دانشمندان و پزشکان از شکل سنتی درمان به سمت اشکال نوینی گردید که در زمره آنها سلول درمانی به چشم می‌خورد.

محدودیت‌ها و مشکلاتی که در استفاده بالینی از محصول سلول درمانی از جمله مسئله رد پیوند وجود دارد باعث شده است اخیراً پژوهش‌ها بر روی محصولات مشتق شده از سلول‌ها معطوف گردد. از جمله این محصولات اگزوزومها می‌باشند. به کارگیری اگزوزوم‌ها در حوزه سلول درمانی به عنوان یک روش نوین برای کمک به بیماری‌های مختلف، خصوصاً بیماری‌های صعب‌العلاج سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی است. اگزوزوم‌ها یکی از وزیکول‌های خارج سلولی هستند که امروزه از آن به عنوان سیستم انتقال دارو در حوزه سلول درمانی جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود. این وزیکول‌های خارج سلولی در ابعاد نانو از انواع سلول‌ها از جمله سلول‌ها ترشح می‌شوند و یک واسطه مهم سیگنالینگ در سلول‌ها می‌باشند که در رفتار عملکردی سلول‌های هدف تأثیرگذارند (۵۲). وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند یک اثر درمانی بر قلب آسیب دیده داشته باشند شواهد نشان می‌دهد. وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از قلب سرشار از میکرو RNA هستند که نقش مهمی در کنترل فرایندهای سلولی دارند (۵۳). بنابراین اگزوزوم‌ها به عنوان یکی از وزیکول‌های خارج سلولی می‌توانند به عنوان یک روش نوین سلول درمانی در جهت درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گیرند. از جمله دیگر نگرانی‌ها و محدودیت‌های استفاده از سلول‌های پرتوان جنینی، پتانسیل آن‌ها در تشکیل تومورهای لایه زایا می‌باشد که در مطالعات تجربی روی موش و دیگر مدل‌ها دیده شده است (۵)، لذا ضروری است که مشتقات سلول‌های بنیادی جنینی به عنوان کاندیدای در نظر گرفته شده برای استفاده در جایگزین پیوند سلولی عاری از سلول‌های تومورژنیک باشند. نگرانی

## References

1. Quinley ED. Quality and Regulatory Issues in Cellular Therapy. In: Shaz BH, Hillyer CD, editor. Elsevier; 2013.. p. 577–84.
2. Shi PA. Chapter 57 – Patient Blood Management. In: Transfusion Medicine and Hemostasis. 2013. p. 373–81.
3. Golchin A, Farahany TZ, Khojasteh A, Soleimanifar F, Ardeshiryajimi A. The Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Skin Diseases: An Update and Concise Review. *Curr Stem Cell Res Ther* 2018 ;14(1):22–33.
4. Golchin A, Rekabgardan M, Taheri RA, Nourani MR. Promotion of Cell-Based Therapy: Special Focus on the Cooperation of Mesenchymal Stem Cell Therapy and Gene Therapy for Clinical Trial Studies. In: Turksen K, editor. *Advances in experimental medicine and biology* [Internet]. Springer, New York, NY; 2018.p. 103–18. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2018\\_256](http://link.springer.com/10.1007/5584_2018_256)
5. Golchin A, Chatziparasidou A, Ranjbarvan P, Niknam Z, Ardeshiryajimi A. Embryonic Stem Cells in Clinical Trials: Current Overview of Developments and Challenges. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer, New York, NY; 2020 [cited 2020 Nov 19]. p. 1–19. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2020\\_592](http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_592)
6. Gallo S, Sangiolo D, Carnevale Schianca F, Aglietta M, Montemurro F. Treating breast cancer with cell-based approaches: an overview. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(10):1255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28728493>
7. Singh HM, Ungerechts G, Tsimberidou AM. Gene and cell therapy for pancreatic cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(4):505–16.
8. Rivière I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors: A Cell and Gene Therapy Perspective. *Mol Ther*. 2017;25(5):1117–24.
9. Golchin A, Niknejad H. Cell Therapy Using Embryonic Stem Cell Source in Clinical Trial Studies: Advantages and Limitations. *J Maz Univ Med Sci* 2017 ;27(148):161–75.
10. Chen C-H, Sereti K-I, Wu BM, Ardehali R. Translational aspects of cardiac cell therapy. *J Cell Mol Med* 2015;19(8):1757–72.
11. Salehi-Nik N, Rezai Rad M, Kheiri L, Nazeman P, Nadjmi N, Khojasteh A. Buccal Fat Pad as a Potential Source of Stem Cells for Bone Regeneration: A Literature Review. *Stem Cells Int* 2017 ;2017:1–13.
12. Budd E, Waddell S, de Andrés MC, Oreffo ROC. The Potential of microRNAs for Stem Cell-based Therapy for Degenerative Skeletal Diseases. *Curr Mol Biol Reports* 2017;3(4):263–75.
13. Chal J, Pourquié O. Making muscle: skeletal myogenesis in vivo and in vitro. *Development* 2017;144(12):2104–22. A
14. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshiryajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Rep* 2020 : 1–7..
15. Golchin A. Cell-Based Therapy for Severe COVID-19 Patients: Clinical Trials and Cost-Utility. *Stem Cell Rev Rep* 2020 :1–7.
16. Cuende N, Rasko JEJ, Koh MBC, Dominici M, IKONOMOU L. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. *Cytotherapy* 2018;20(11):1401–13.
17. Research C for BE and. Cellular & Gene Therapy Products. 2018 [cited 2018 May 6]; Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/default.htm>
18. Stockwell S. *Oncology times*. Lippincott Williams & Wilkins; 2016. p. 12.
19. Research C for BE and. Approved Products - CLEVECORD (HPC Cord Blood). 2016 [cited 2018 May 7];20(38):12. Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Cell>

- ularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm518869.htm
20. Allison M. Hemacord approval may foreshadow regulatory creep for HSC therapies. *Nat Biotechnol* 2012;30(4):304.
  21. Schmidt C. FDA approves first cell therapy for wrinkle-free visage. *Nat Biotechnol* 2011;29(8):674–5.
  22. McArdle A, Senarath-Yapa K, Walmsley GG, Hu M, Atashroo DA, Tevlin R, et al. The role of stem cells in aesthetic surgery: fact or fiction? *Plast Reconstr Surg* 2014;134(2):193–200.
  23. Gobbi A, Kon E, Berruto M, Francisco R, Filardo G, Marcacci M. Patellofemoral Full-Thickness Chondral Defects Treated with Hyalograft-C. *Am J Sports Med* 2006;34(11):1763–73.
  24. Dunkin BS, Lattermann C. New and Emerging Techniques in Cartilage Repair: MACI. *Oper Tech Sports Med*. 2013;21(2):100–7.
  25. Ochs BG, Müller-Horvat C, Albrecht D, Schewe B, Weise K, Aicher WK, et al. Remodeling of Articular Cartilage and Subchondral Bone After Bone Grafting and Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation for Osteochondritis Dissecans of the Knee. *Am J Sports Med* 2011;39(4):764–73.
  26. Dekker TJ, Erickson B, Adams SB, Gross CE. Topical Review: MACI as an Emerging Technology for the Treatment of Talar Osteochondral Lesions. *Foot Ankle Int* 2017;38(9):1045–8.
  27. Schmidt C. Gintuit cell therapy approval signals shift at US regulator. *Nat Biotechnol* 2012;30(6):479.
  28. Golchin A, Farahany TZTZ. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Rev Reports* 2019;15(2):1–10.
  29. Zheng P-P, Kros JM, Li J. Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discov Today* 2018;23(6):1175–82.
  30. Liu Y, Chen X, Han W, Zhang Y. Tisagenlecleucel, an approved anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of leukemia. *Drugs of Today* 2017;53(11):597.
  31. Tisagenlecleucel (Kymriah) for ALL. *Med Lett Drugs Ther* 2017;59(1532):177–8.
  32. Shaberman B. A Retinal Research Nonprofit Paves the Way for Commercializing Gene Therapies. *Hum Gene Ther* 2017;28(12):1118–21.
  33. Voretigene Neparvovec-rzyl (Luxturna) for Inherited Retinal Dystrophy. *Med Lett Drugs Ther* 2018 ;60(1543):53-5.
  34. Golchin A, Shams F, Kangari P, Azari A, Hosseinzadeh S. Regenerative Medicine: Injectable Cell-Based Therapeutics and Approved Products. *Adv Exp Med Biol* 2020;1237:75-95.
  35. Research C for BE and. Approved Products - ANDEXXA (coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo). [cited 2018 May 10]; Available from: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm606681.htm>
  36. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015;373(25):2413–24.
  37. Biologicals: finished product | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/biologicals/biologicals-finished-product>
  38. Approved Cellular and Gene Therapy Products | FDA [Internet]. [cited 2020 Dec 10]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

39. Best Treatment for Avascular Necrosis (AVN) [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.regrow.in/ossgrow-for-avn>
40. Products | JCR Pharmaceuticals Co., Ltd. [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: [https://www.jcrpharm.co.jp/en/site/en/biopharmaceutical/product\\_tem.html](https://www.jcrpharm.co.jp/en/site/en/biopharmaceutical/product_tem.html)
41. Igarashi T, Kaneko T, Yoshizawa S, Takada K, Matsu-ura Y, Ikegami H, et al. Autologous chondrocyte implantation with a Reveille cartilage processor for articular cartilage injury: a case report. *J Surg Case Reports* 2020;2020(4):1–7.
42. Prochymal - First Stem Cell Drug Approved [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/245704#1>
43. Medsafe Home Page [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: <https://www.medsafe.govt.nz/>
44. Cuende N, Rasko JEJ, Koh MBC, Dominici M, Ikonomidou L. Cell, tissue and gene products with marketing authorization in 2018 worldwide. *Cytotherapy* 2018;20(11):1401–13.
45. Corestem. First licensed stem cell therapy for ALS [Internet]. 2019. Available from: <https://assets.zapnito.com/users/171693/documents/49888/1fa5a859-fbdc-4673-b44c-af6340216877.pdf>
46. Manufactures|Bio&Cosmetics|Our Works|Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_30/view.do?seq=71337](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71337)
47. Manufactures|Bio&Cosmetics|Our Works|Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_30/view.do?seq=70957](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=70957)
48. Manufactures|Bio&Cosmetics|Our Works|Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_30/view.do?seq=71390](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=71390)
49. Manufactures|Bio&Cosmetics|Our Works|Ministry of Food and Drug Safety [Internet]. [cited 2020 Dec 11]. Available from: [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_30/view.do?seq=70954](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_30/view.do?seq=70954)
50. Yoon JS, Song BG, Lee JH, Lee HY, Kim SW, Chang Y, et al. Adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma: A propensity score-matched analysis of real-world data. *BMC Cancer* 2019;19(1):523.
51. Yim H, Yang HT, Cho YS, Seo CH, Lee BC, Ko JH, et al. Clinical study of cultured epithelial autografts in liquid suspension in severe burn patients. *Burns* 2011 37(6):1067–71.
52. Golchin A, Hosseinzadeh S, Ardeshiryajimi A. The exosomes released from different cell types and their effects in wound healing. *J Cell Biochem* 2018;119(7):5043–52.
53. Rezaie J, Rahbarghazi R, Pezeshki M, Mazhar M, Yekani F, Khaksar M, et al. Cardioprotective role of extracellular vesicles: A highlight on exosome beneficial effects in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol* 2019;234(12):21732–45. 54.
54. Golchin A, Shams F, Karami F. Advancing mesenchymal stem cell therapy with CRISPR/Cas9 for clinical trial studies. *Adv Exp Med Biol* 2020;1247:89–100.

## OVERVIEW OF BIOLOGIC PRODUCTS WITH MARKETING AUTHORIZATION APPROVAL FOR CLINICAL APPLICATION

Ali Golchin<sup>\*1</sup>, Shadi Mohammad pour<sup>2</sup>, Parisa Kangari<sup>3</sup>, Leila Roshangar<sup>4</sup>, Jafar Ai<sup>5</sup>

Received: 11 August, 2020; Accepted: 27 December, 2020

### Abstract

**Background & Aims:** Among the different fields of modern medical sciences, regenerative medicine has attracted the attention of many researchers and physicians. The development of this branch of medicine has increased hopes for the treatment of incurable diseases. As a new idea in regenerative medicine in interaction with tissue engineering and genetics, cell therapy has been able to snatch the lead in modern medical sciences and confirm the clinical use of several cell-based pharmaceutical products. Cell therapy aims to transplant healthy human cells to replace or repair damaged cells for therapeutic purposes. Hence, this study aims to introduce and review approved cell-based drugs that are currently used in therapy.

**Materials & Methods:** This study is a non-systematic review in which all biological products with therapeutic approval worldwide were extracted and reported from relevant organizations' sites. Articles were also searched manually and electronically in PubMed, Scopus, and Science Direct databases.

**Results:** Since cell therapy products are related to products based on gene therapy and tissue engineering, all biological products with clinical use approval were collected and introduced from different countries. In total, the United States with 16 products, South Korea with 14 products, and the European Union with 8 products had the highest number of cell therapy products, respectively.

**Conclusion:** Due to the novelty of this branch of medicine and the entry of cell therapy-based products into the consumer market, a rising trend in production and attention to the future of reconstructive medicine and cell therapy is predictable.

**Keywords:** Biological products, cellular therapy, regenerative medicine

**Address:** Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

**Tel:** +98 9356956563

**Email:** agolchin.vet10@yahoo.com; golchin.a@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2020; 31(11): 862 ISSN: 2717-008X

<sup>1</sup>Assistant Professor of applied cell sciences, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Urmia, Iran (Corresponding author)

<sup>2</sup>MSc Student of Physiology, Department of Physiology, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

<sup>3</sup>Ph.D. Student of applied cell sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup>Professor of Anatomy, Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

<sup>5</sup>Professor of Tissue engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.