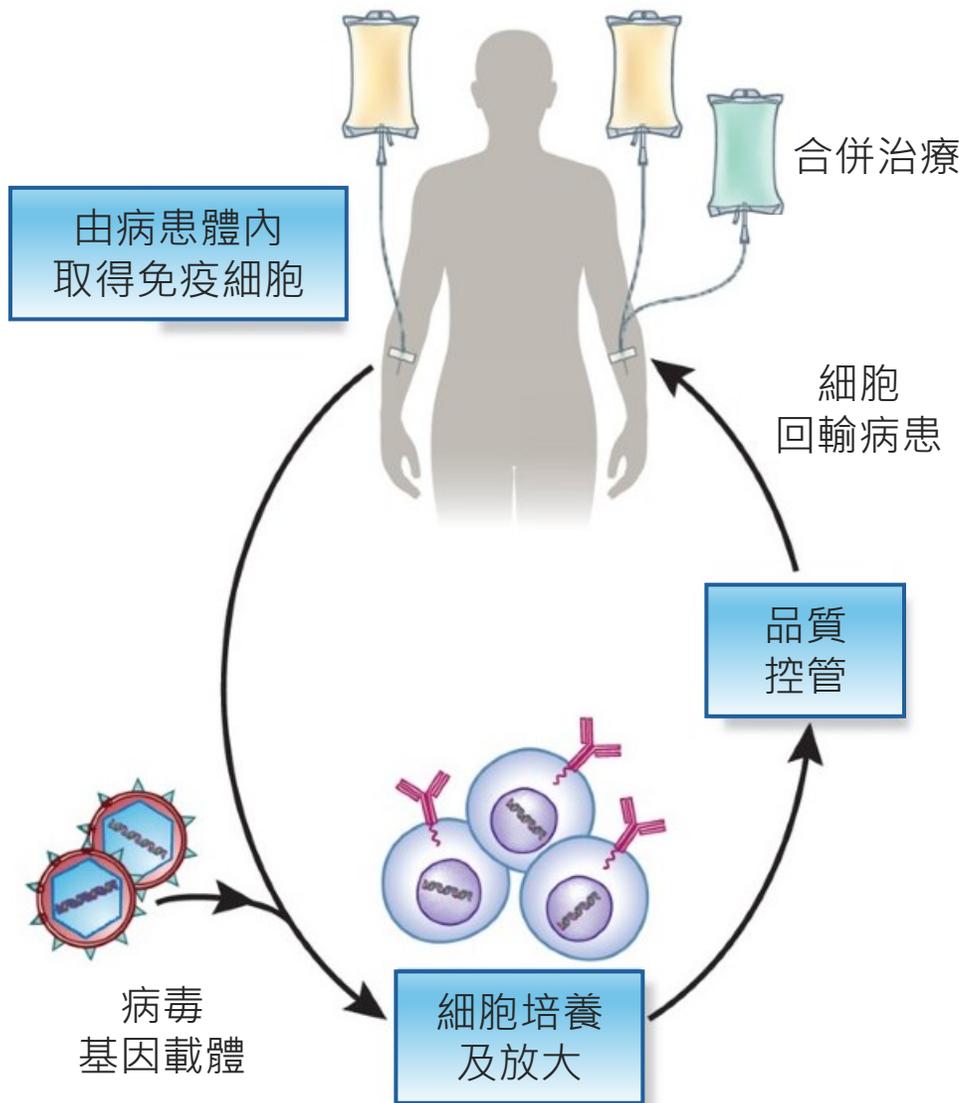


第六屆臺灣藥學聯合學術研討會

幹細胞與奈米醫藥的結合與應用

報告人：江智聖
中國醫藥大學 生醫所
2024/11/17

細胞治療為一新興治療方式 品質控管為細胞治療的重要基礎



細胞治療產業具高成長動能

150 億美元

820億美元

2022



2032

年複合成長率

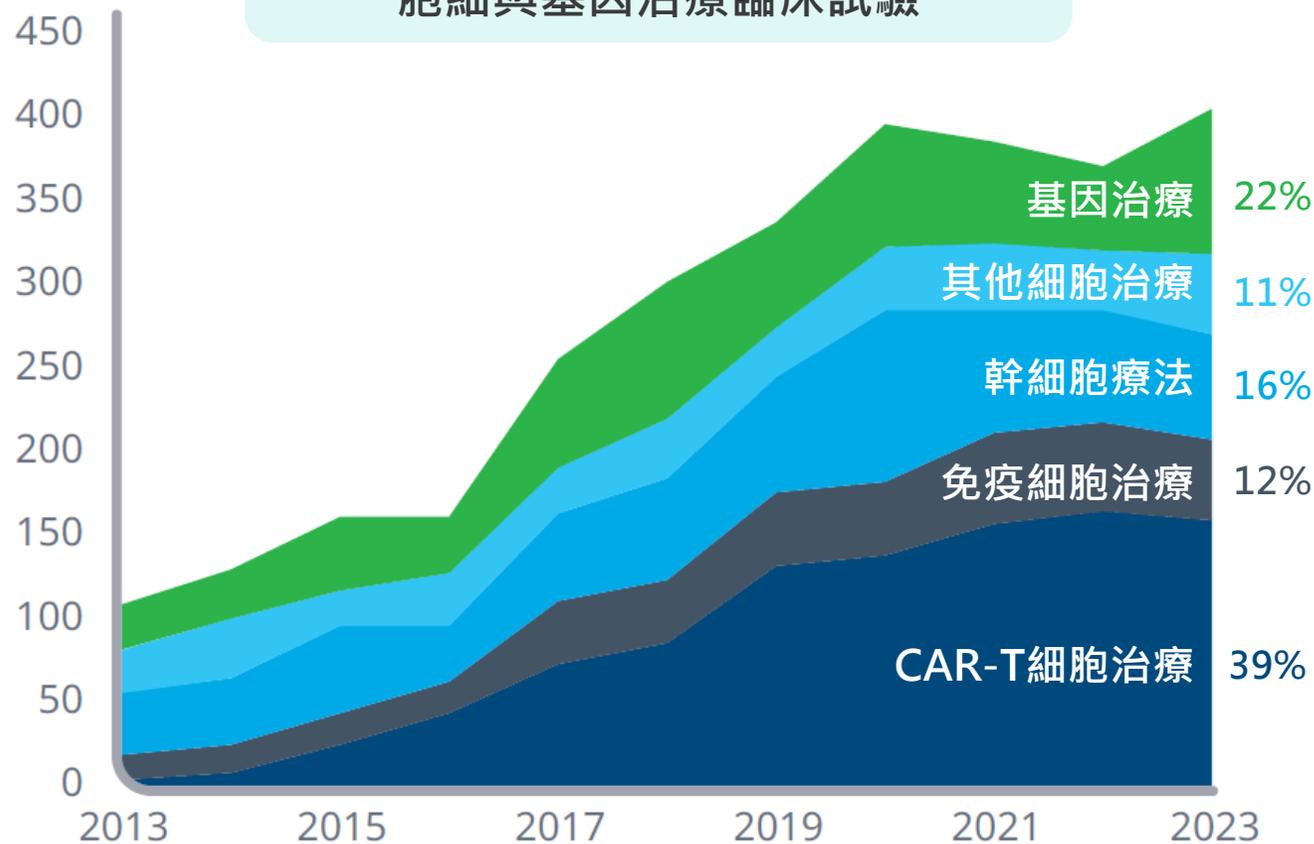
CAGR 18%



Source: www.precedenceresearch.com

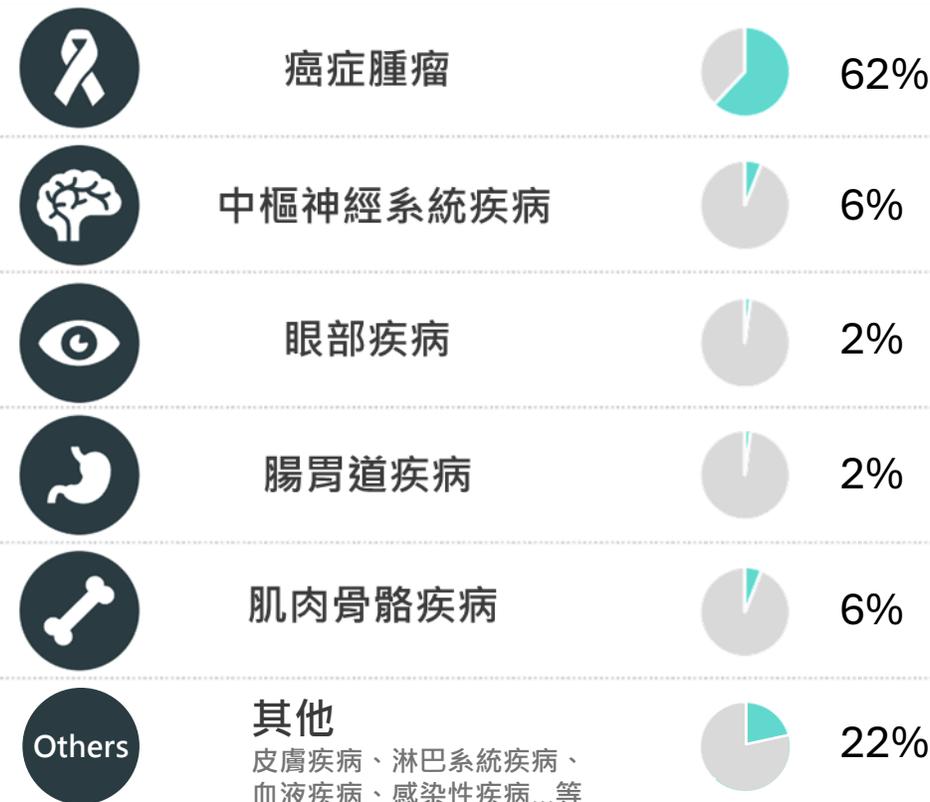
細胞治療產品逐年攀升 臨床應用首重癌症治療

胞細與基因治療臨床試驗



Source: IQVIA Pharma Deals, IQVIA Institute, Jan 2024.

細胞與基因治療的疾病治療分類



Source: Kx analysis of Evaluate Pharma

FDA核准之細胞治療藥品

細胞治療

幹細胞治療

OMISIRGE
Gamida Cell
血癌
核准日期：2023-04-17

RETHYMIC
Enzyvant
Therapeutics
先天性無胸腺兒童罕病
核准日期：2021-10-08

HPC Cord Blood Bloodworks
造血系統疾病
核准日期：2018-06-21

HPC Cord Blood
LifeSouth Community
Blood Centers
造血系統疾病
核准日期：2018-06-21

HPC Cord Blood
MD Anderson Cord
Blood Bank
造血系統疾病
核准日期：2018-06-21

HPC Cord Blood
Clinimmune Labs
造血系統疾病
核准日期：2018-06-21

Ducord (HPC Cord
Blood)
Duke University School of
Medicine
造血系統疾病
核准日期：2018-06-21

CLEVECORD
Cleveland Cord Blood
Center
造血系統疾病
核准日期：2016-09-12

ALLOCORD
SSM Cardinal Glennon
Children's Medical
Center
造血系統疾病
核准日期：2013-05-30

HEMACORD
New York Blood
Center
造血系統疾病
核准日期：2011-11-10

基因修飾 細胞

TECELRA (TCR-T)
Adaptimmune
轉移性或不可切除之滑
膜肉瘤
核准日期：2024-
08-02

CARVYKTI (CAR-T)
Janssen Biotech
復發或難治性多發性骨
髓瘤
核准日期：2022-02-28

ABECMA (CAR-T)
Bristol-Myers
Squibb
復發或難治性多發性骨
髓瘤
核准日期：2021-03-26

BREYANZI (CAR-T)
Bristol-Myers
Squibb
慢性淋巴性白血病
核准日期：2021-02-05

TECARTUS (CAR-T)
Kite Pharma (Gilead)
彌漫性大B細胞淋巴瘤
核准日期：2020-07-24

YESCARTA (CAR-T)
Kite Pharma (Gilead)
復發或難治型的濾泡性
淋巴瘤
核准日期：2017-10-18

KYMRIAH (CAR-T)
Novartis
復發B細胞急性淋巴性
白血病
核准日期：2017-08-30

未經修飾 細胞

AMTAGVI (TIL療法)
Lovance
Biotherapeutics
轉移性黑色素瘤
核准日期：2024-02-16

LANTIDRA
CellTrans Inc
第一型糖尿病 (同種
異體)
核准日期：2021-03-26

MACI
Vericel Corp
膝關節軟骨缺損
核准日期：2013-05-30

GINTUIT
Organogenesis
Incorporated
成人黏膜牙齦疾病治療
核准日期：2013-05-30

STRATAGRAFT
Stratatech
Corporation
深層部分皮層燒傷
核准日期：2021-06-30

LAVIV
Fibrocell
Technologies
成人中重度法令紋
核准日期：2011-06-22

PROVENGE
Dendreon Corp
轉移性去勢抵抗性前列
腺癌
核准日期：2010-04-29

各大藥廠皆投入基因修飾細胞的治療領域



CAR-T 細胞療法

AZD0754 轉移性前列腺癌
AZD6422 胃腸道基質腫瘤
AZD5851 肝細胞癌
AZD0120 造血和淋巴組織腫瘤
C-CAR031 肝細胞癌

TCR-T 細胞療法

NT-112 晚期實體腫瘤
NT-125 晚期實體腫瘤
NT-175 晚期實體腫瘤



novo nordisk®

iPS 幹細胞療法

HS-001 心臟衰竭
Stem Cell 帕金森氏症

abbvie

CAR-T 細胞療法

CLBR001 + SWI019 血液腫瘤



CAR-T 細胞療法

CD19 NEX-T 多發性硬化症
BCMAxGPRC5D CAR T
復發或頑固型多發性骨髓瘤



CAR-T 細胞療法

JNJ-4496 血液惡性腫瘤
JNJ-9530 血液惡性腫瘤



CAR-T 細胞療法

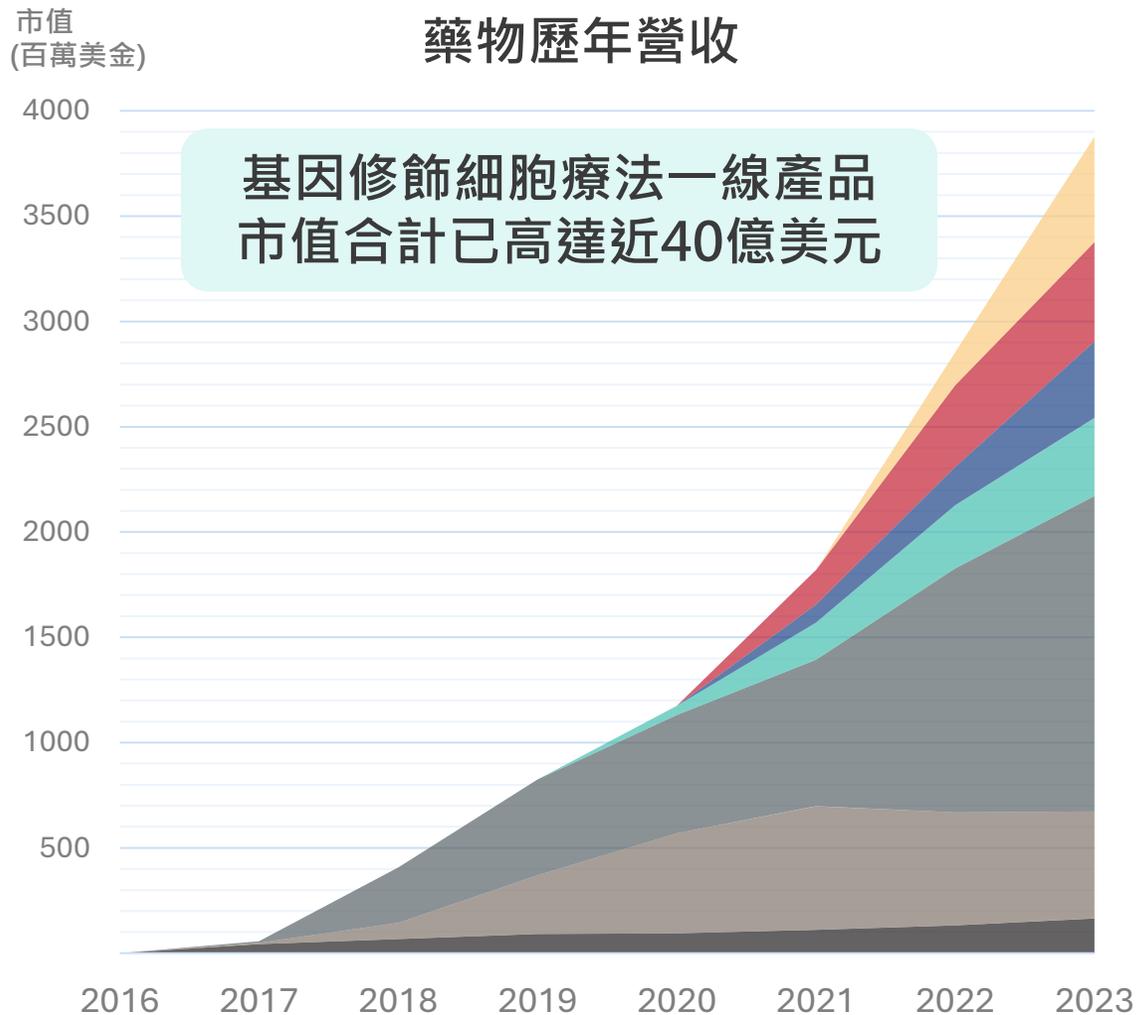
KITE-197 瀰漫大B細胞淋巴瘤
KITE-363 復發型瀰漫大B細胞淋巴瘤
KITE-753 復發型瀰漫大B細胞淋巴瘤



CAR-T 細胞療法

RG6538 (P-BCMA-Allo1)
多發性骨髓瘤

基因修飾細胞療法的市場快速成長



目前缺憾

產品	製備耗時	載體種類
CARVYKTI® (ciltacabtagene autoleucel) Suspension for IV infusion	35 Days	Lentivirus
Abecma™ (idecabtagene vicleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION	28 Days	Lentivirus
Breyanzi™ (lisocabtagene maraleucel) SUSPENSION FOR IV INFUSION	24 Days	AAV
TECARTUS® (brexucabtagene autoleucel) Suspension for IV infusion	15 Days	Retroviral
YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) Suspension for IV infusion	14 Days	Retroviral
KYMRIAH® (tisagenlecleucel) Suspension for IV infusion	21 Days	Lentivirus
maci™ autologous cultured chondrocytes on porcine collagen membrane	4-6 Weeks	未經基因修改

1. 自體來源、製備耗時
2. 載體均為病毒、具致癌風險
3. 迄今尚無治療實體癌產品

中醫大打造即用型(off-the-shelf)雙基因修飾幹細胞 克服現行困境 治療實體癌



中醫大開發之即用型
臍帶間質幹細胞(UMSC)技術



基因轉殖
表現PD-1

1. 無法即時治療

3. 腫瘤表現PD-L1
免疫治療無效

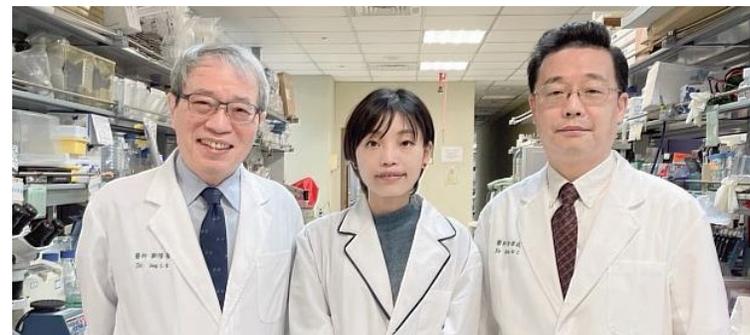
2. 實體癌
治療效果有限

加入TK自殺基因

4. 病毒轉殖系統
具致癌風險



開發高轉殖效率
之非病毒型載體



LB Jeng M.D FT Hsu Ph.D. WC Shyu M.D, Ph.D.



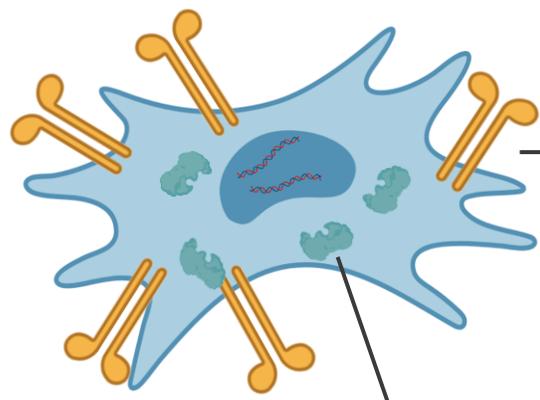
即用型異體細胞治療



透過開發非病毒型PPNP基因轉殖載體，將”HSV-1-TK自殺基因“及”PD-1“轉殖至中醫大開發之臍帶間質幹細胞(UMSC)，以達到透過即用型(off-the-shelf)細胞治療技術，期望在實體癌治療及超高齡病患中帶來新的治療契機

雙基因修飾幹細胞UMSC/PD-1-TK治療實體癌機轉(Mechanism of action, MoA)

UMSC/PD-1-TK (雙基因修飾間質幹細胞)

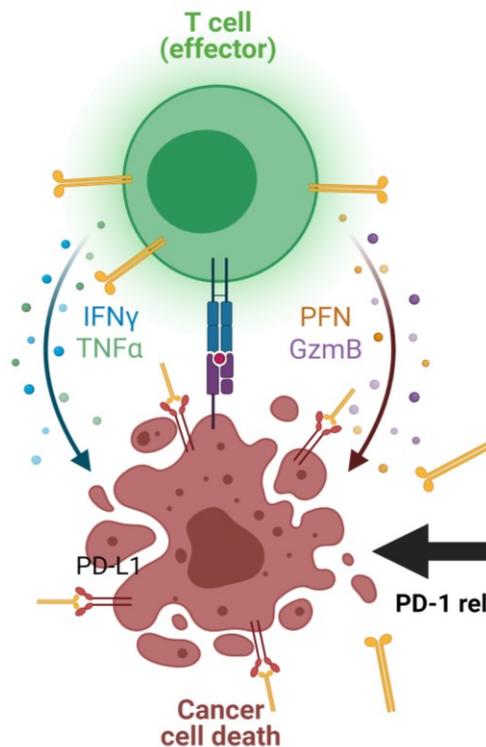


PD-1

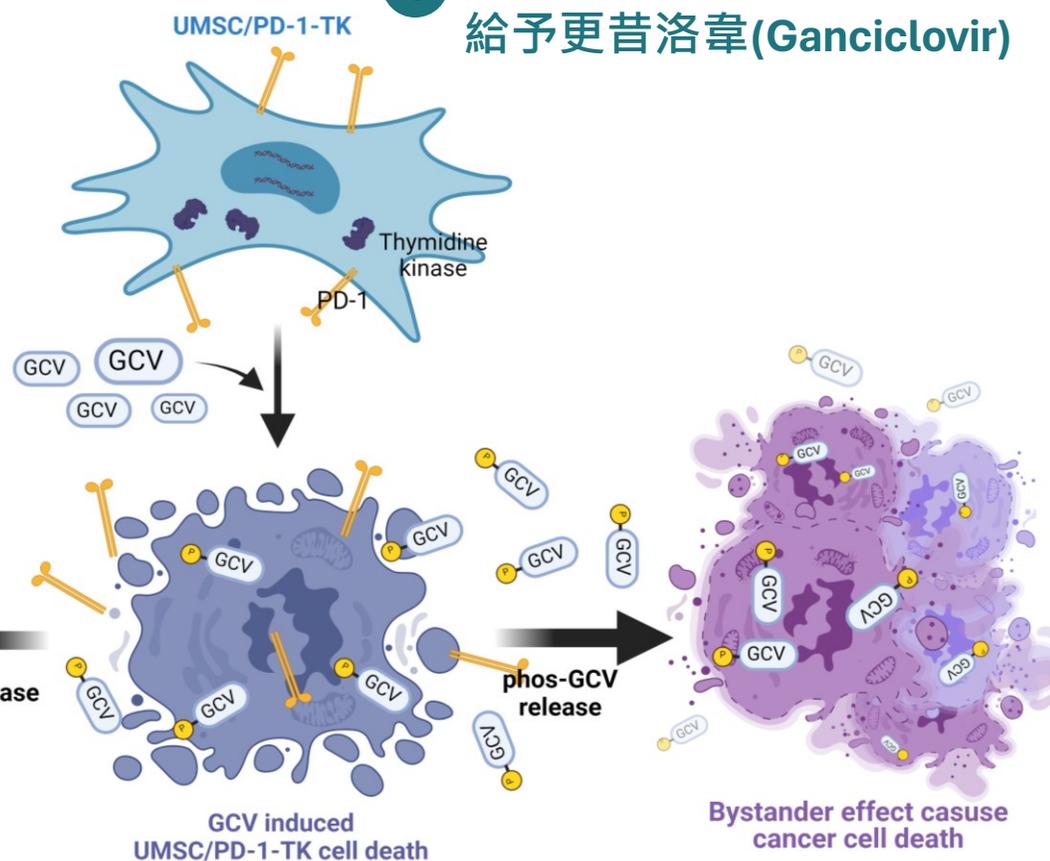
- 抑制PD-L1
- 啟動免疫效應

Thymidine kinase (HSV-1-TK)

- 旁觀者效益毒殺癌細胞



1 施打UMSC/PD-1-TK後 給予更昔洛韋(Ganciclovir)

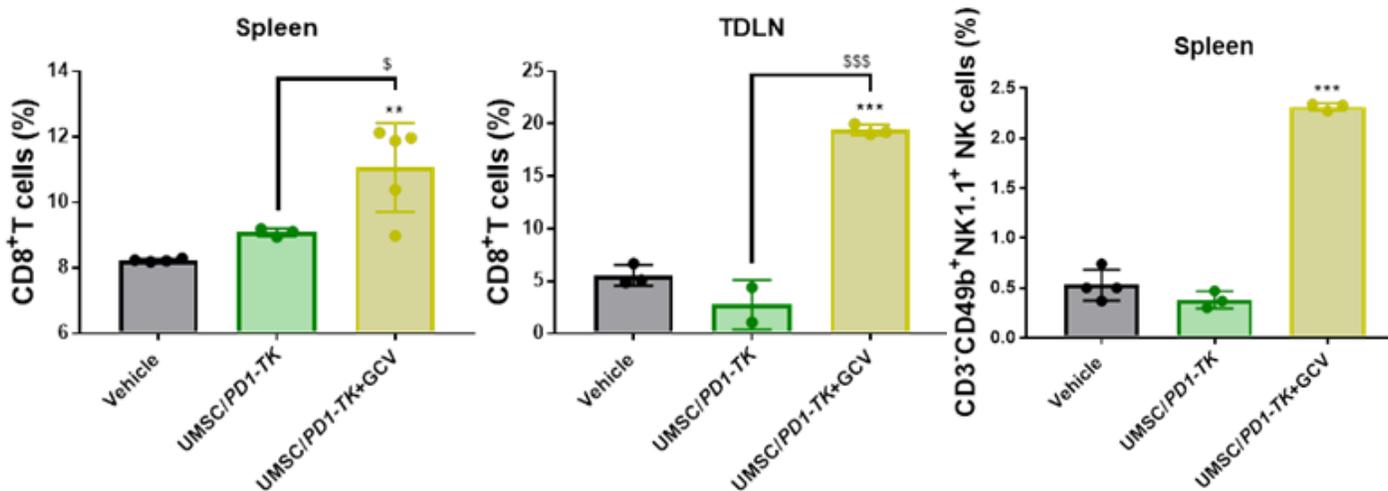


3 UMSC/PD-1-TK釋放PD-1， 改善腫瘤微環境，促進免疫治療效果

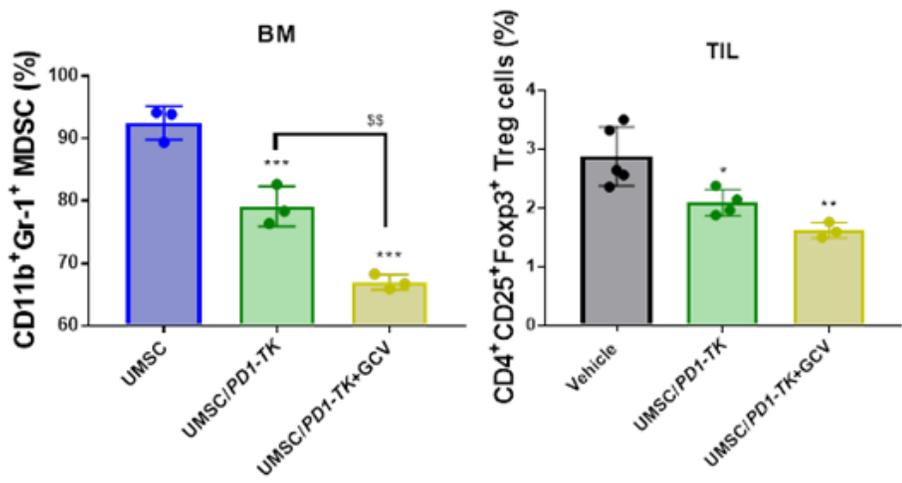
2 更昔洛韋造成UMSC/PD-1-TK死亡， 引發旁觀者效應，毒殺癌細胞

UMSC/PD-1-TK達到免疫調控目的：促進體內免疫正向調節、抑制免疫逃脫

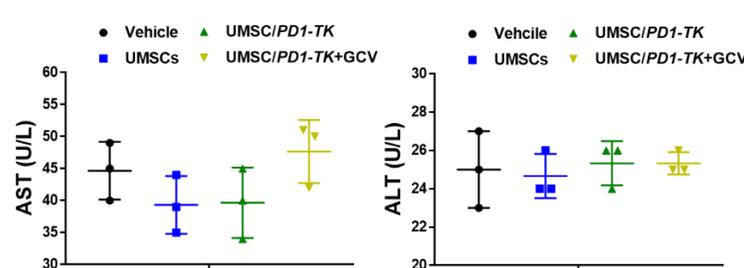
促進正向免疫調節 (CD8+ 殺手性T細胞與自然殺手細胞增加)



抑制免疫逃脫 (MDSC, Treg下降)



UMSC/PD-1-TK安全性佳



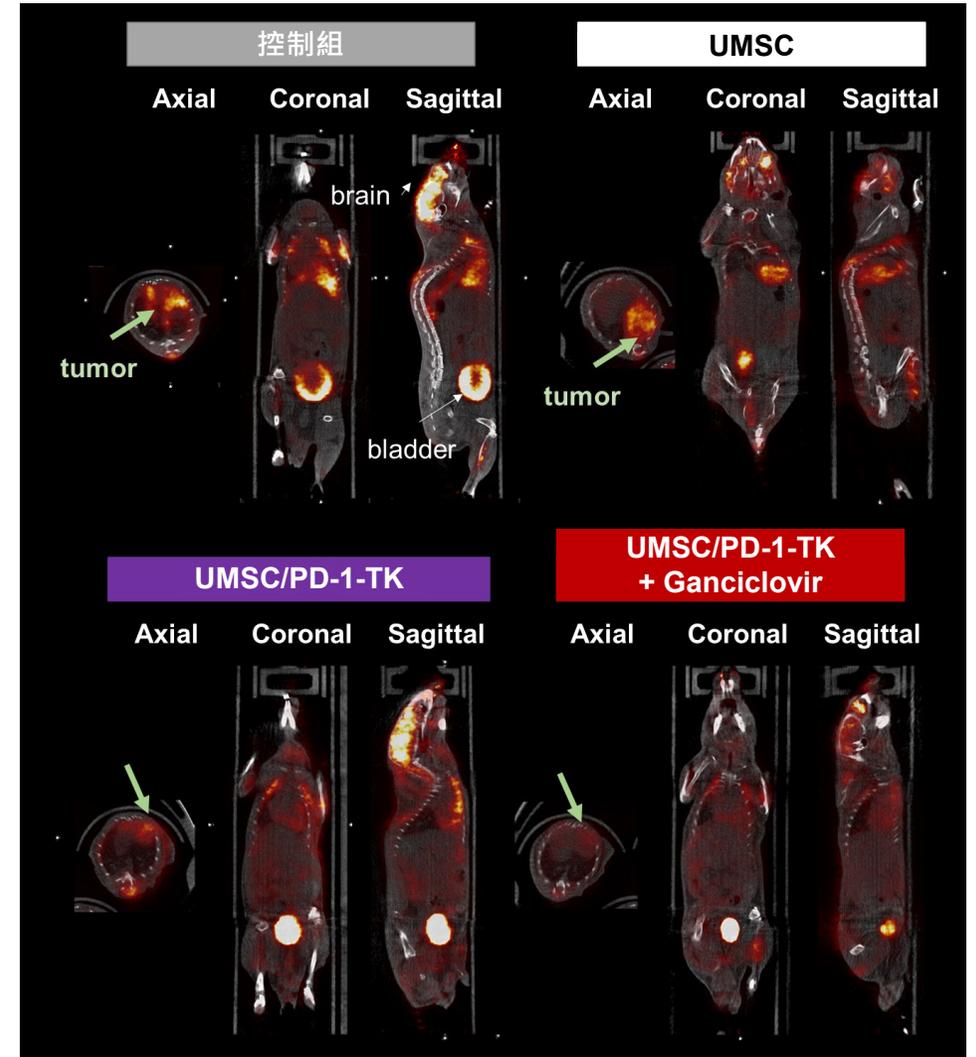
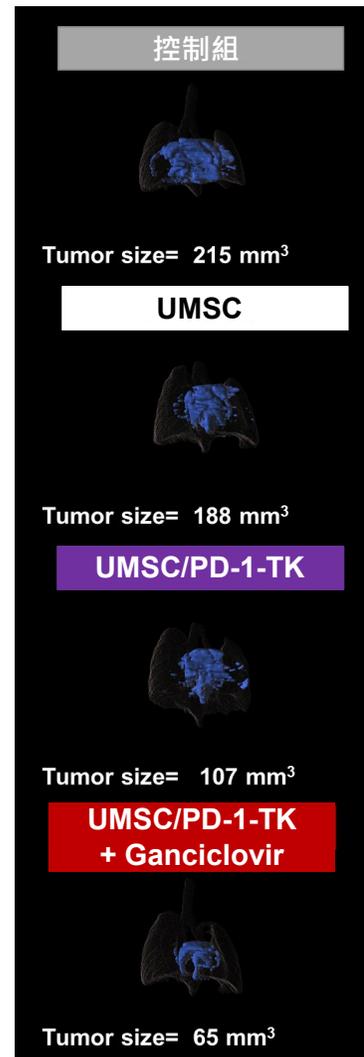
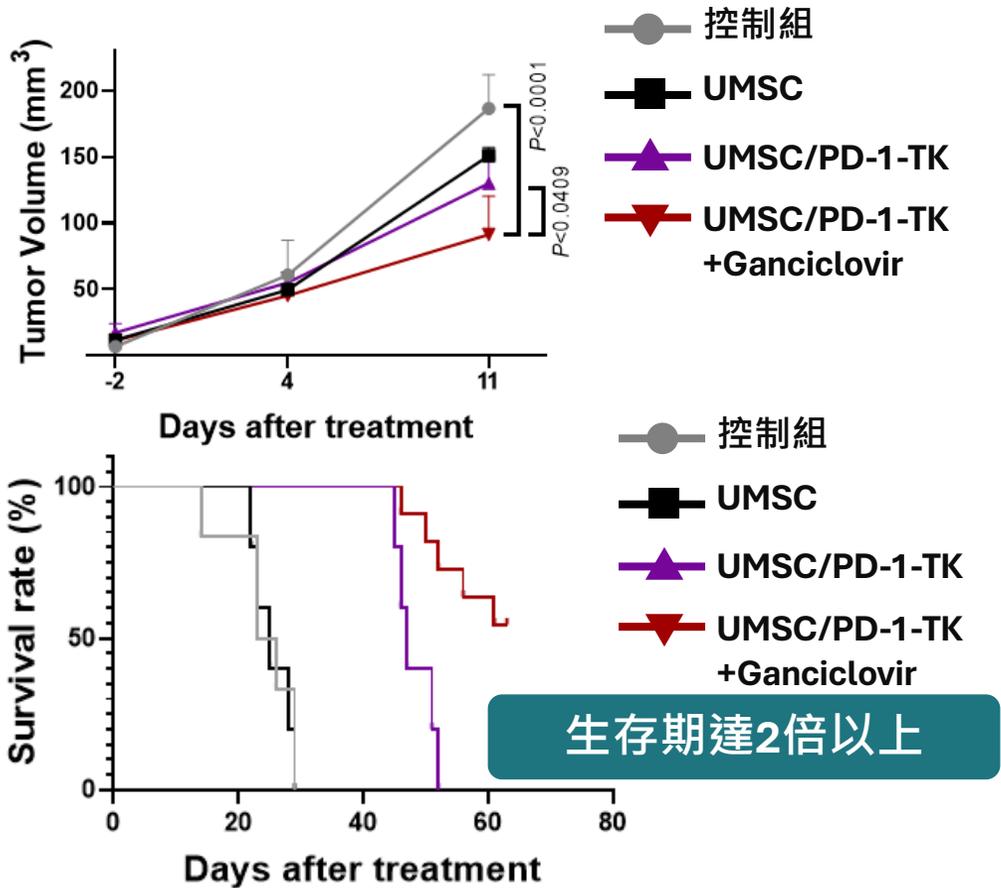
毒理試驗結果
顯示本產品具有高度安全性

檢體編號	GGT	CREA
	(U/L)	(mg/dL)
Vehicle-1	<3	<0.2
Vehicle-2	<3	<0.2
Vehicle-3	<3	<0.2
UMSCs-1	<3	<0.2
UMSCs-2	<3	<0.2
UMSCs-3	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK-1	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK-2	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK-3	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK+G-1	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK+G-2	<3	<0.2
UMSC/PD-1-TK+G-3	<3	<0.2

UMSC/PD-1-TK克服實體癌治療困境 於肺癌治療上達到顯著治療效果

在肺癌模型顯著抑制腫瘤生長 延長生存期

Lewis lung carcinoma (LLC) model



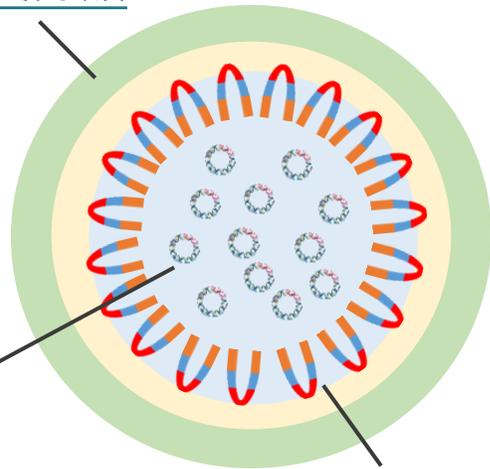
在多重測試系統下，證實雙基因修飾UMSC/PD-1-TK得以有效抑制肺癌生長，具有重大臨床應用價值

PPNP 高效轉殖基因轉殖機制 (Mechanism of action, MoA)

PPNP (polymer-peptide nanoparticle platform) (非病毒型奈米基因轉殖平台)

高生物相容性蛋白質外殼

- 提高細胞存活率
- 增加細胞內吞量

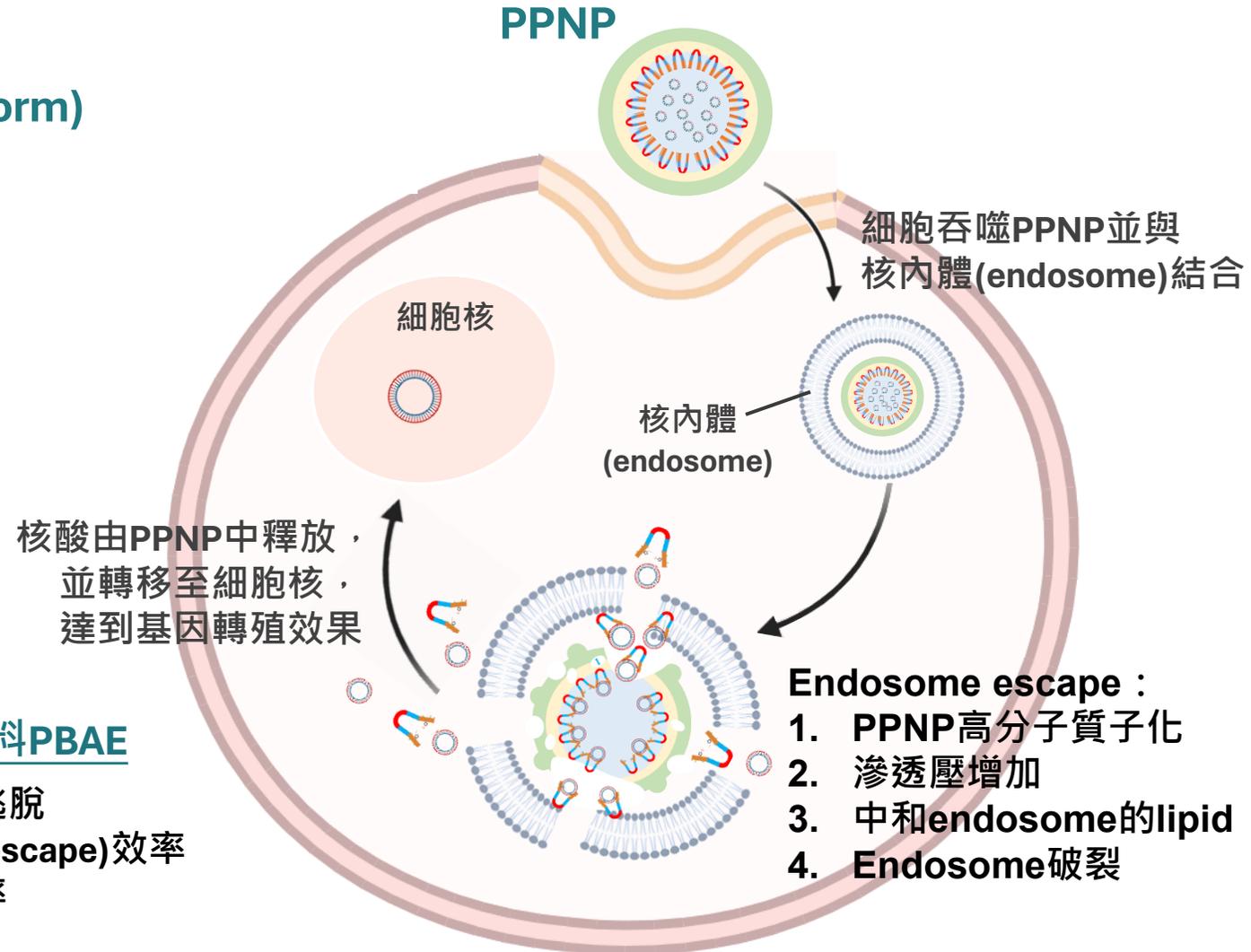


核酸

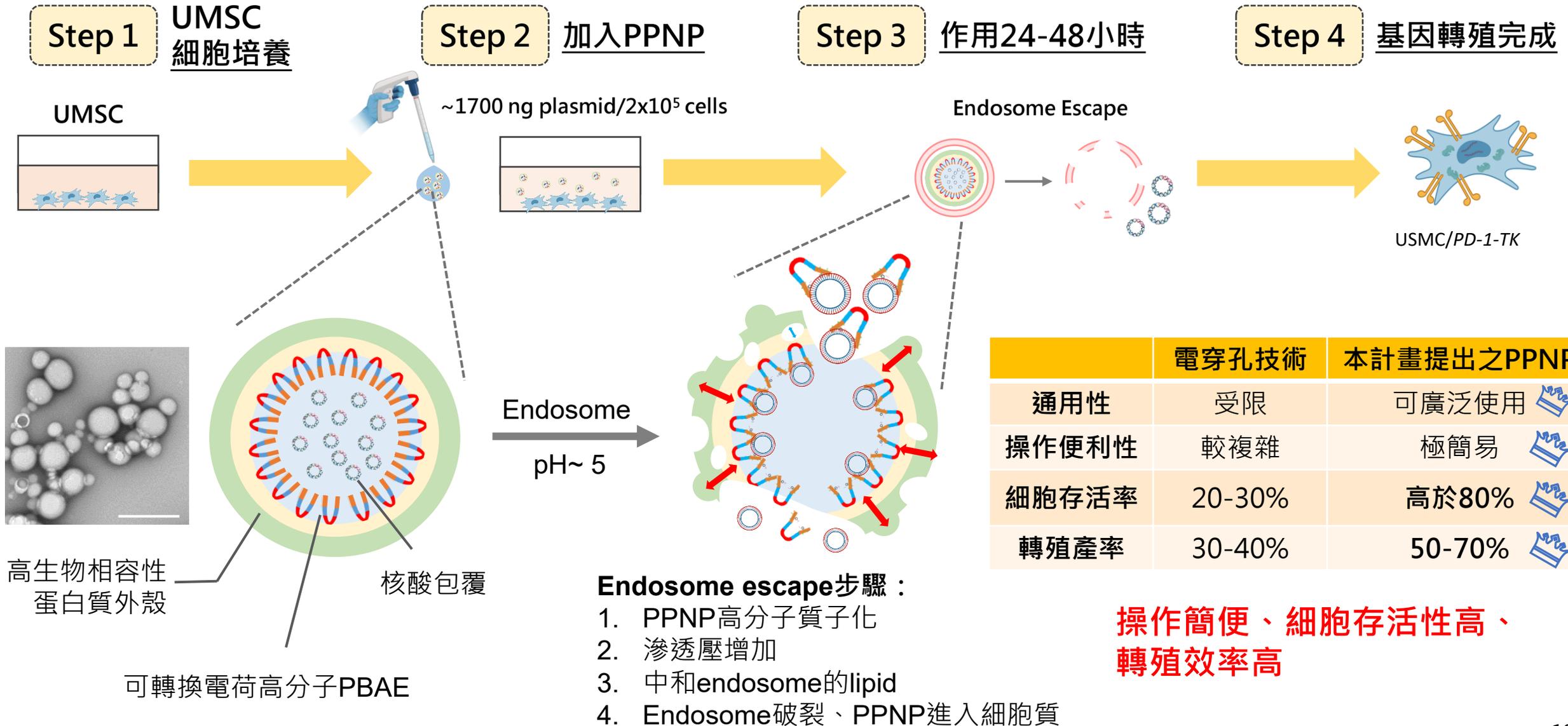
- PD-1-TK plasmid
- 多重核酸包覆及傳遞
- 支援大片段核酸(>10 kbp) 包覆

可轉換電荷材料PBAE

- 提高核內體逃脫 (endosomal escape) 效率
- 提高轉殖效率



創新非病毒型基因轉殖技術PPNP使用方式簡單有效 效果更勝電穿孔技術



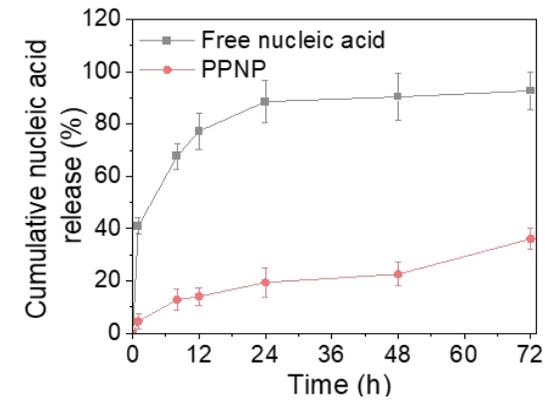
微流道製程開發及轉殖效果驗證/最佳化



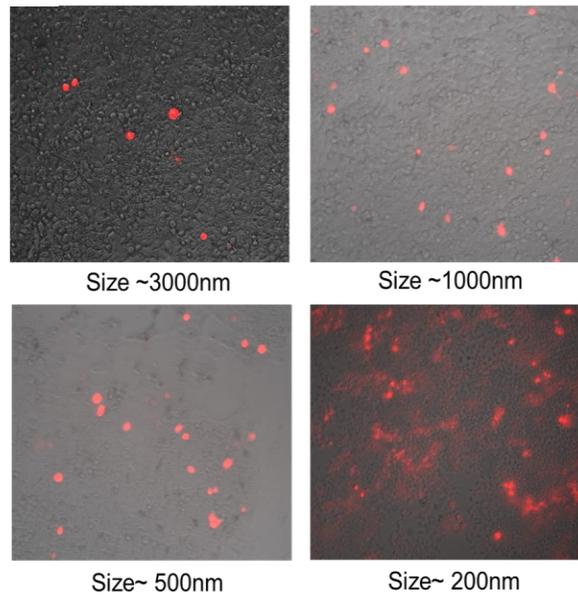
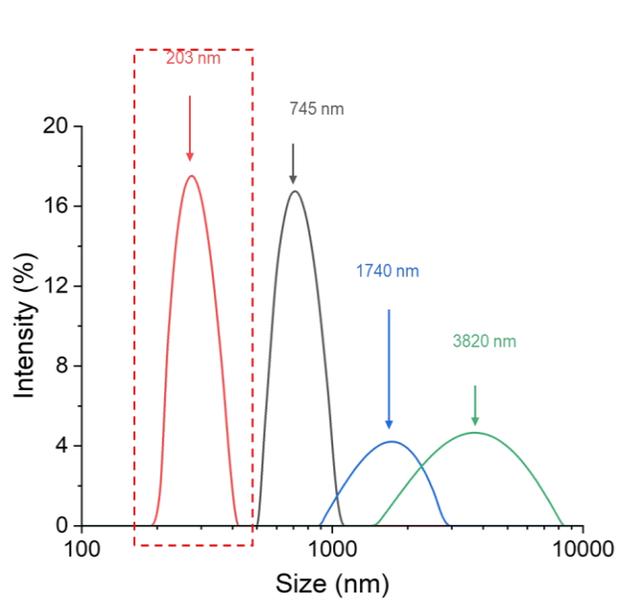
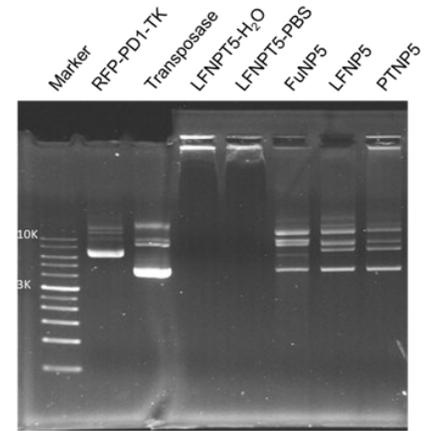
Precision nanosystems, Ignite



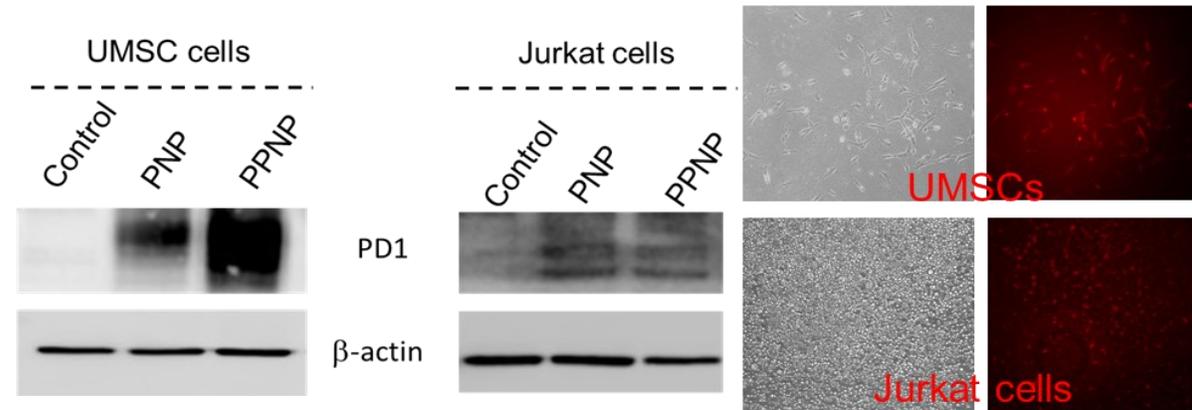
Protect nucleic acid



Dual-loading of long-sequence gene

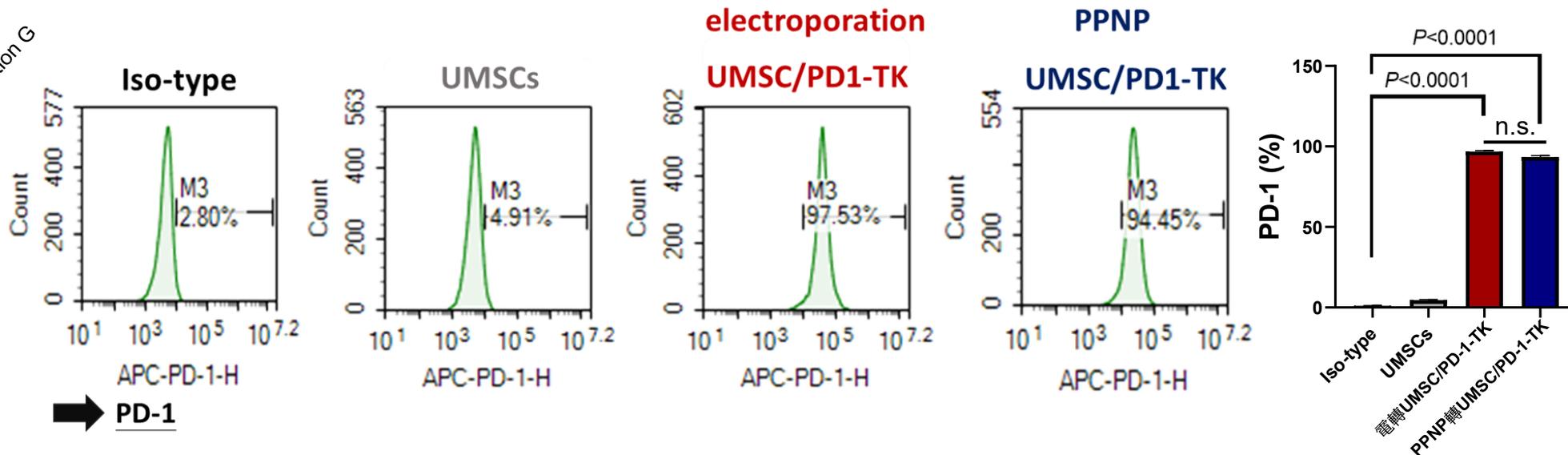
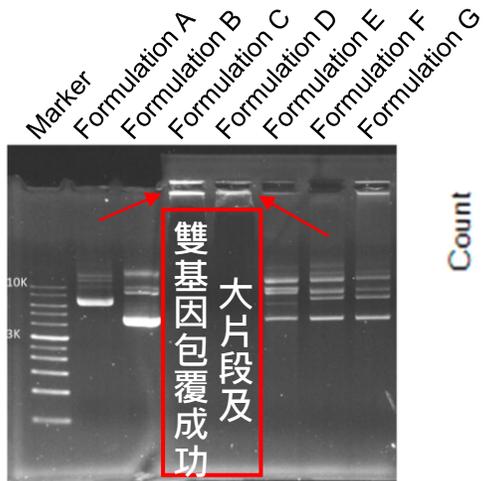


Applicable in multiple cells

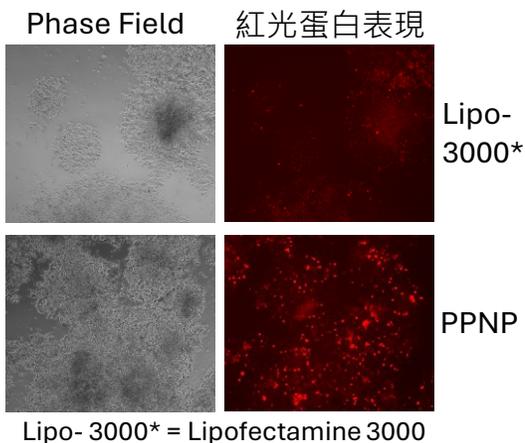
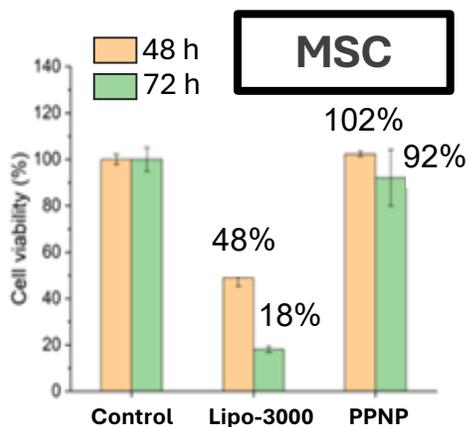


奈米轉殖平台PPNP具有多重優勢 具取代現有技術潛力

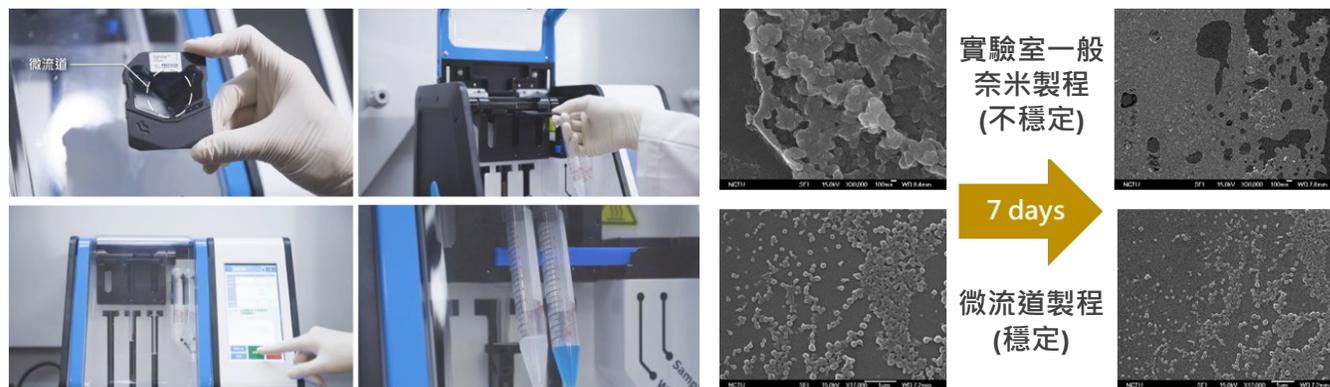
1. 成功達成大片段及多重基因基因的包覆、並在難以轉殖成功的幹細胞上達到高效率轉殖



2. 轉殖產率更勝Lipofectamine 3000



3. 透過微流道製程生產，有利規劃未來工業化發展及臨床應用



PPNP為一核酸藥物傳遞平台 應用領域廣、價值高

細胞膜

傳遞plasmid DNA、
基因編輯工具(e.g., CRISPR)

傳遞siRNA,
LncRNA

傳遞
mRNA

基因編輯、基因修飾細胞療法

基因抑制/干擾療法

疫苗、再生醫療

PPNP轉殖之UMSC/PD-1-TK療法提出一站式解決方案 具有臨床應用價值

新穎奈米基因轉殖平台 + 世界首項用於實體癌治療之**雙基因修飾間質幹細胞**

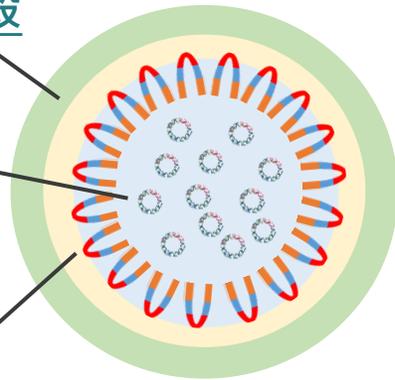
PPNP

(非病毒型奈米基因轉殖平台)

高生物相容性外殼

核酸

可轉換電荷材料



簡易、快速、高效、安全
之基因轉殖

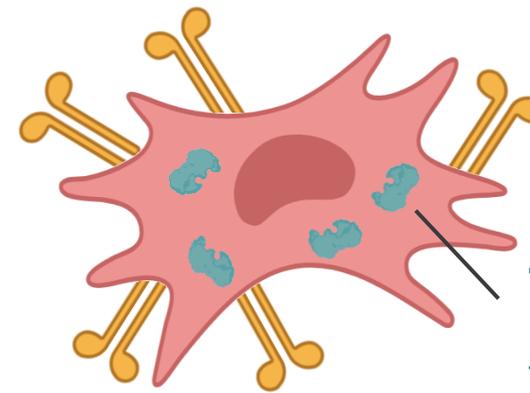


UMSC/PD-1-TK

(雙基因修飾間質幹細胞)

PD-1

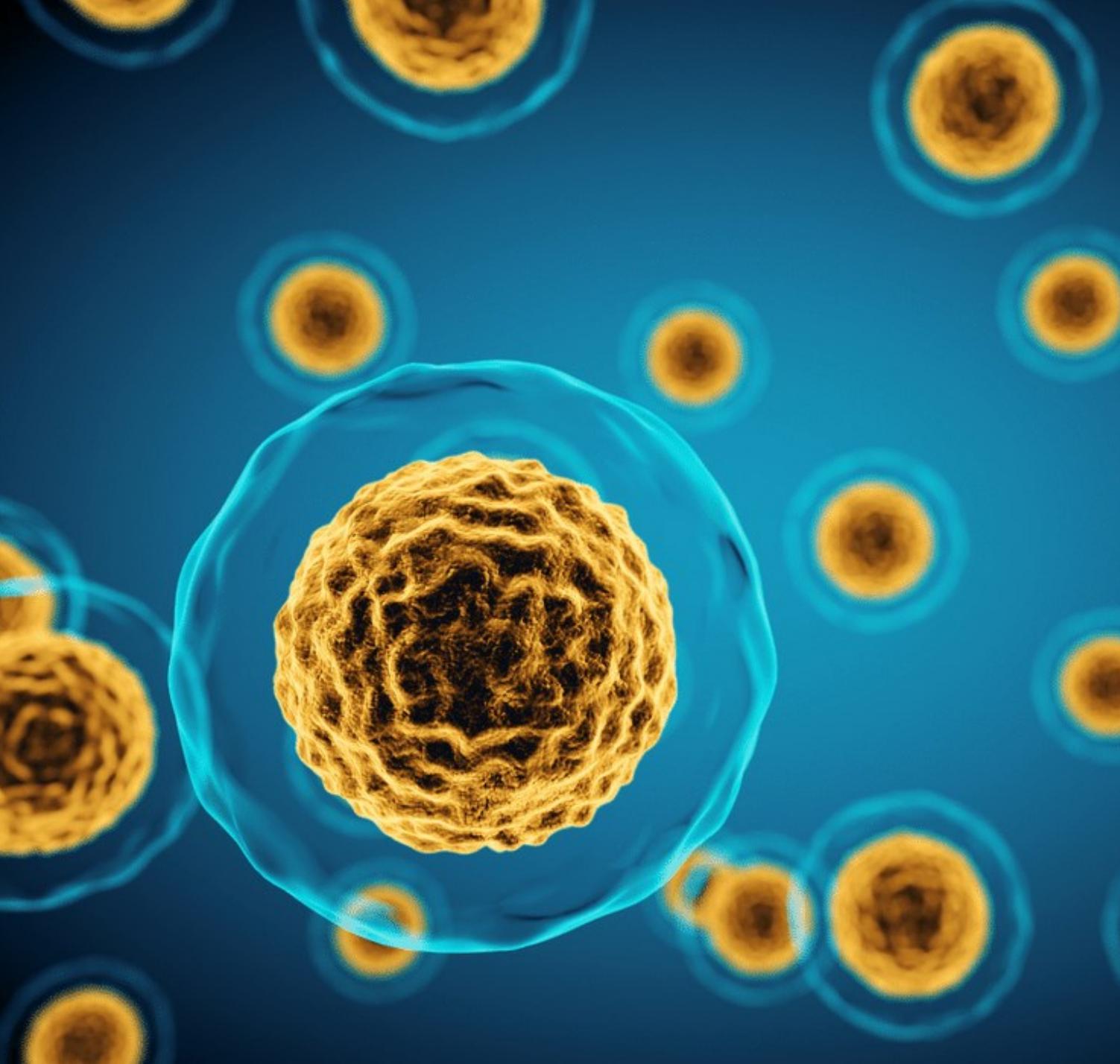
Thymidine kinase
(HSV-1-TK)



1. 非病毒型載體 (安全、不具致癌性)
2. 可攜帶大片段核酸 (應用廣)
3. 使用方便、產率高 (降低成本)

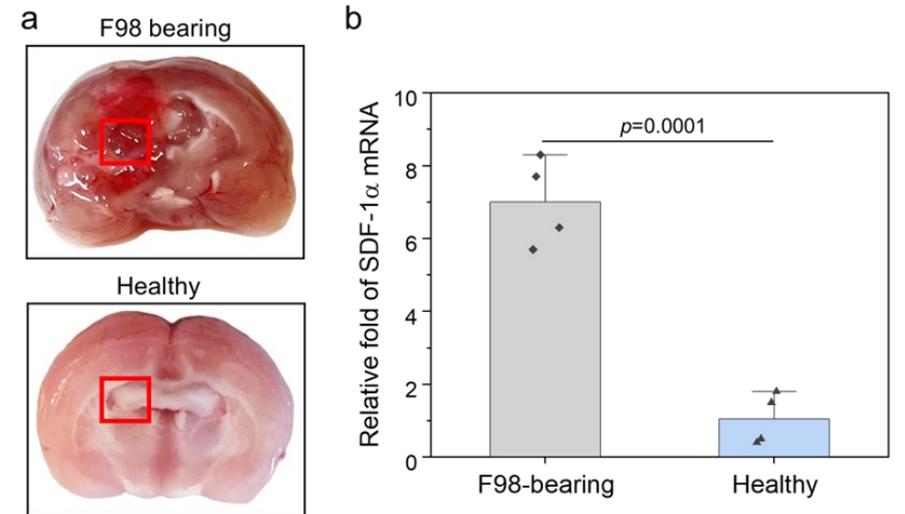
1. 異體細胞治療 (不受來源限制)
2. 即用型 (可隨時展開治療)
3. 首創UMSC雙基因修飾 (提高免疫治療效果)

臨床前試驗證實具有高療效及安全性，目前已與監管單位溝通，將全力實現臨床應用價值

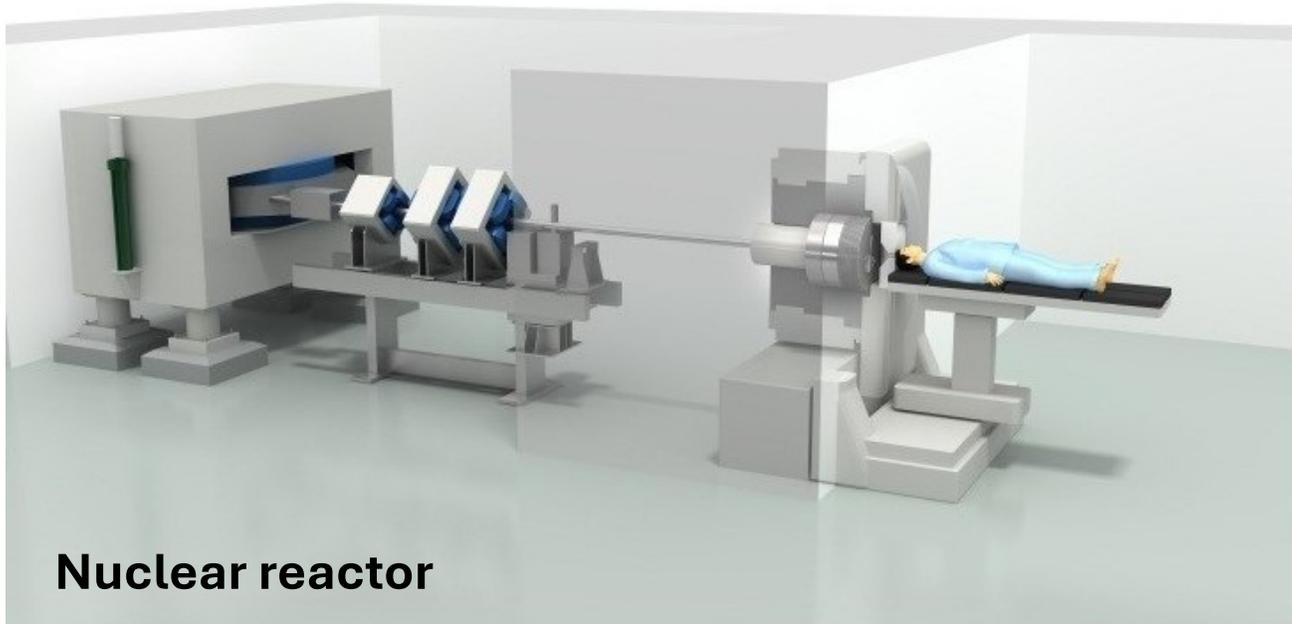


Mesenchymal stem cell (MSC)

- ◆ 具有穿透血腦屏障(BBB)能力
- ◆ 具有與腫瘤標靶(homing)與融合(fusion)的能力(SDF-1 α – CXCR4 axis)

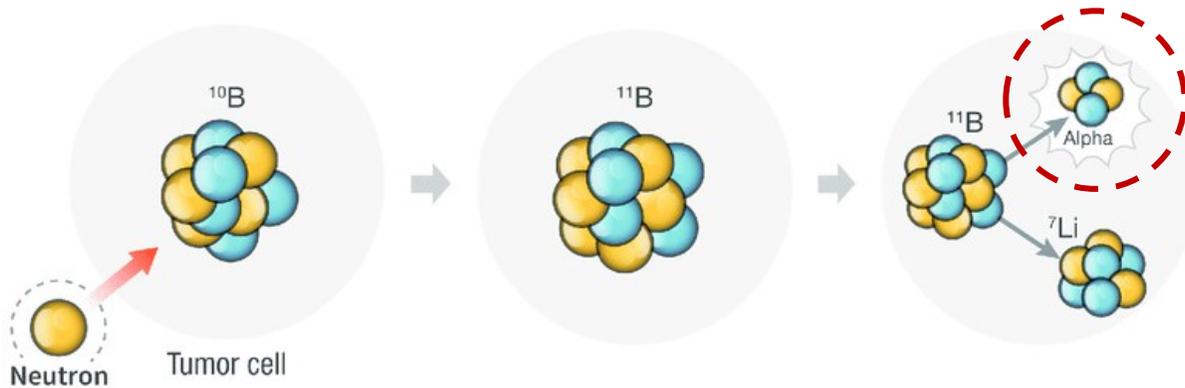


硼中子捕獲療法 (boron capture therapy, BNCT)



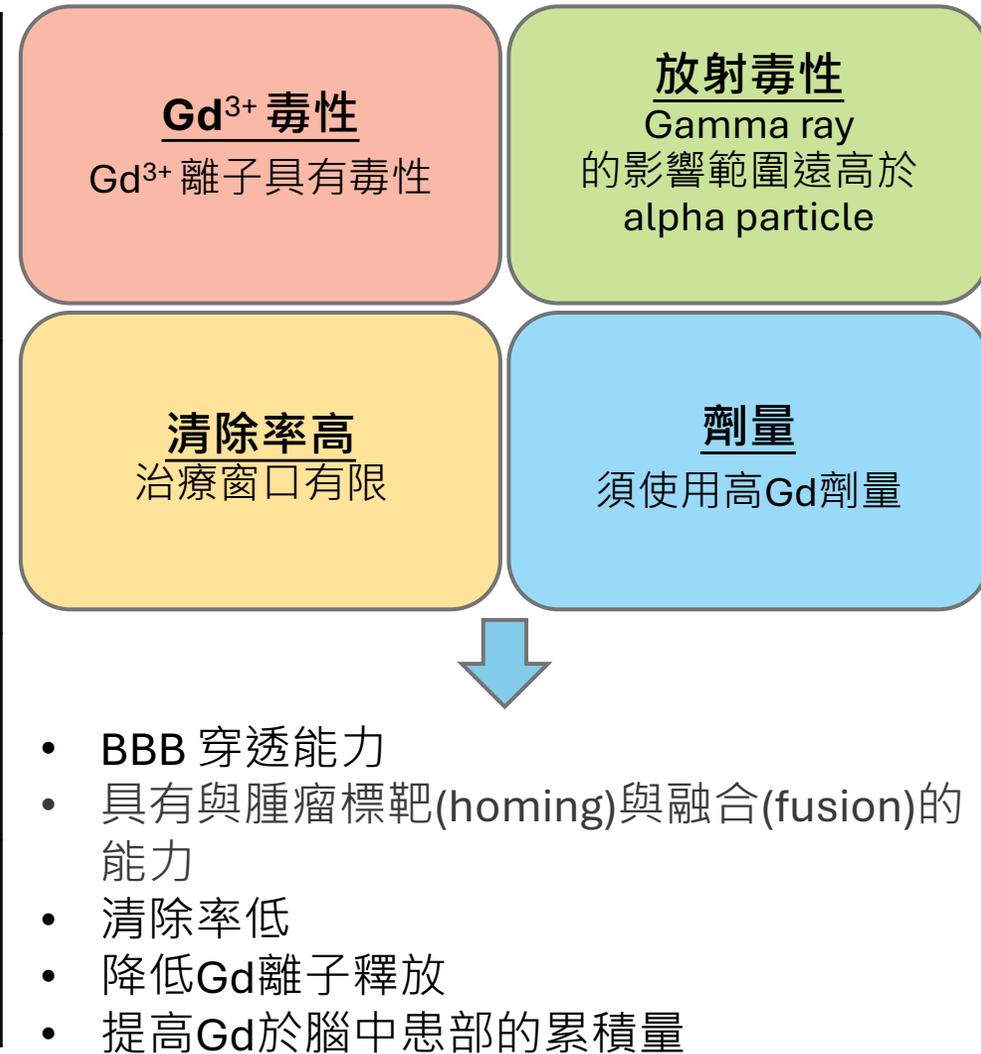
Nuclear reactor

1. ^{10}B has a high neutron capture cross-section of fast neutron (快中子)
2. Require tumor-to-blood (T/B ratio) > 3-4
3. After the capture of a neutron, ^{10}B becomes ^{11}B , and further decay and release ^7Li and an **alpha particle**
4. Alpha particle travels within the tumor tissue to achieve a precision radiotherapy



Gadolinium (Gd) NCT as a potential next generation target

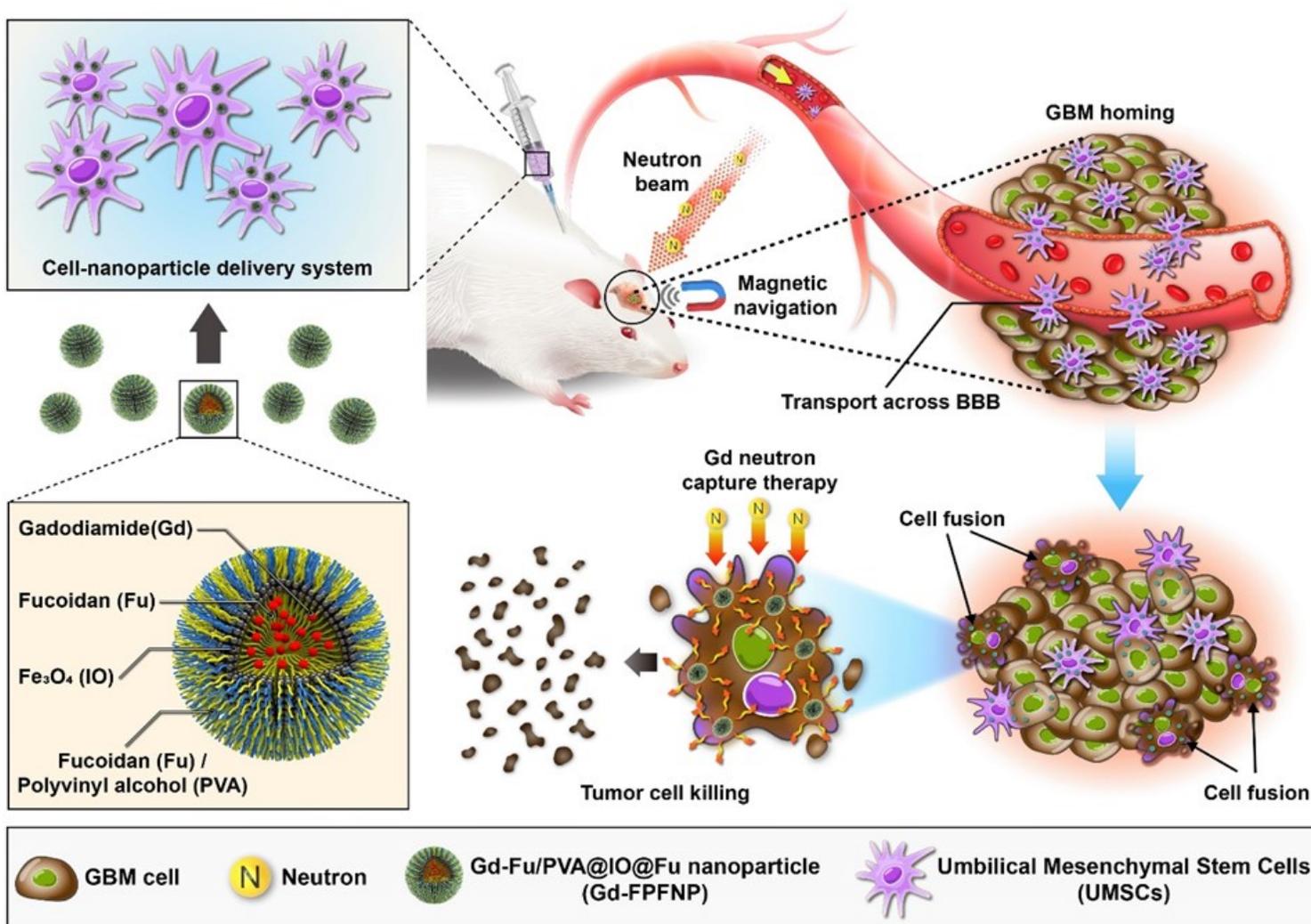
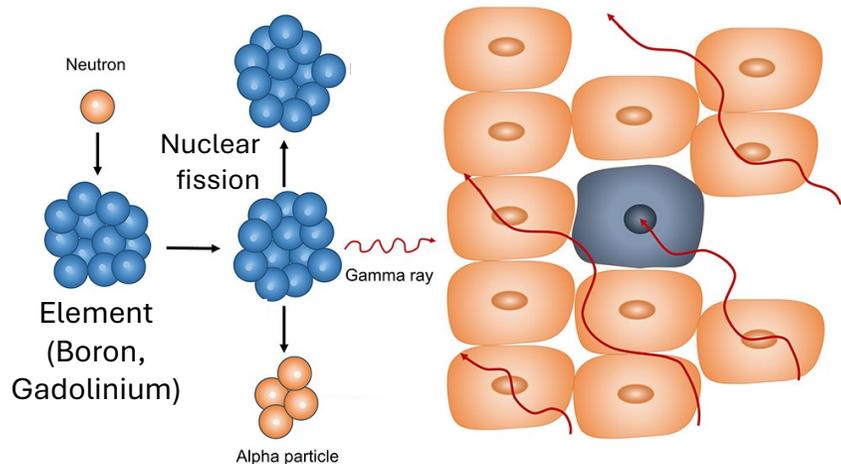
	硼中子捕獲療法 (BNCT)	釷($\ll \gamma$)硼中子捕獲療法 GdNCT
中子微觀俘獲截面 Capture cross section	3,840 Barn	Highest (245,000 Barn)
光電效應轉換產物 Photoelectric products	高直線能量轉移(LET) 產物 (alpha particle)	同時含有高直線能量轉移(Auger elections)與 low LET (Gamma Ray)
腫瘤專一性 Tumor specificity	可接受	高, <u>Gd-DTPA</u> 即為腦癌的顯影劑
臨床應用方便性 Clinical application	須經長時間輸注 (BSH, 8~14 h)	或可於注射後30分鐘使用



幹細胞-奈米藥物複合體 (Stem cell-nanoparticle system, SNS) : 新型生物性標靶放療

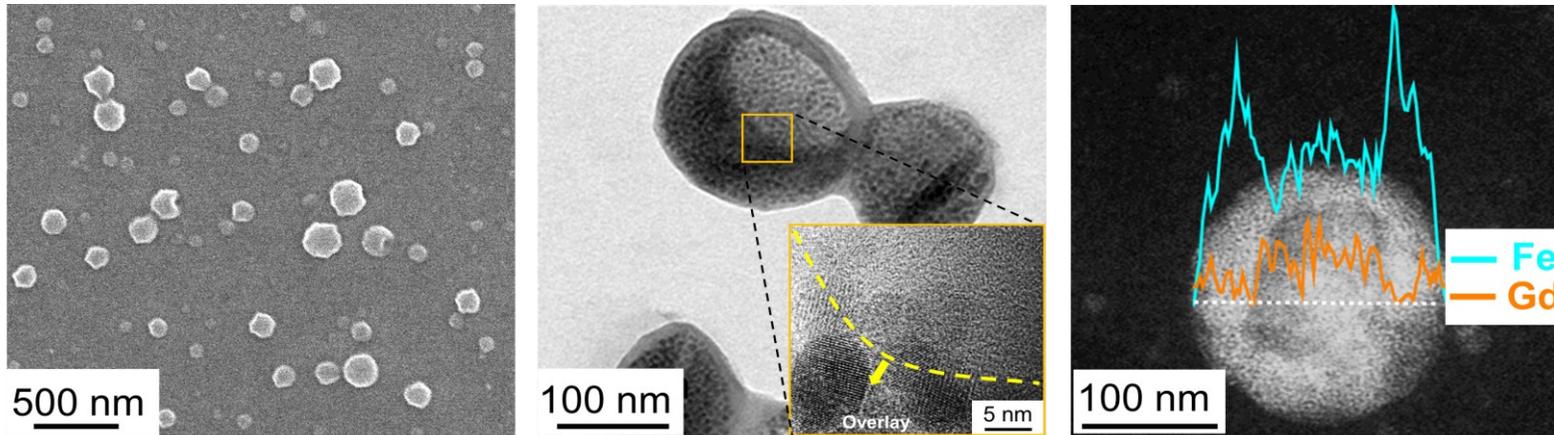


YH Lai Ph.D.

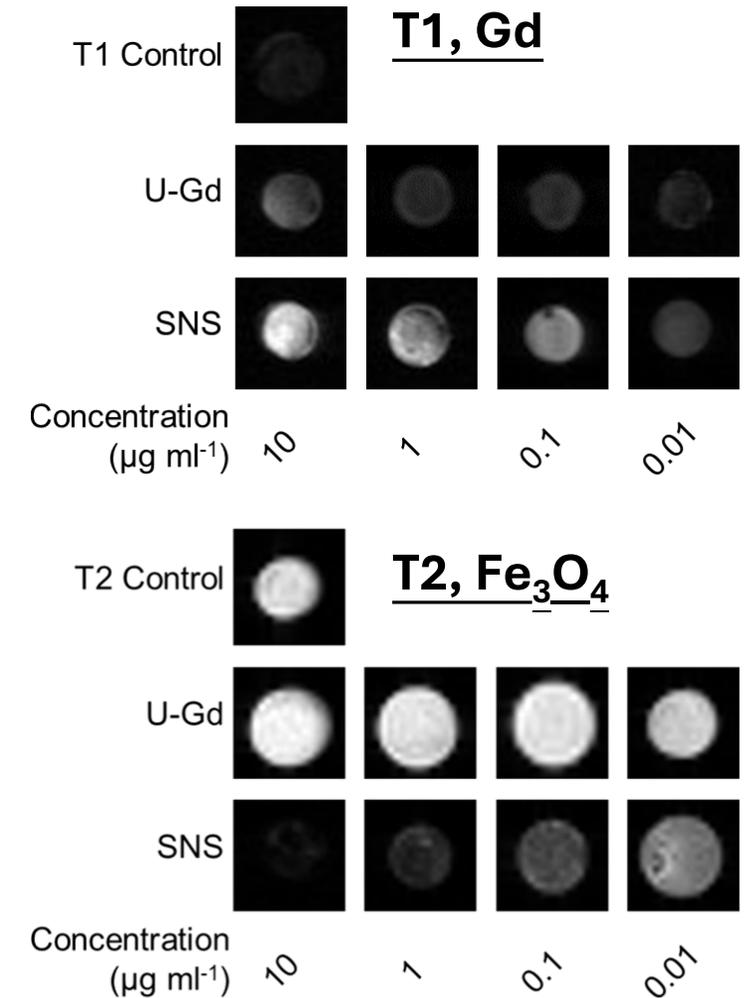
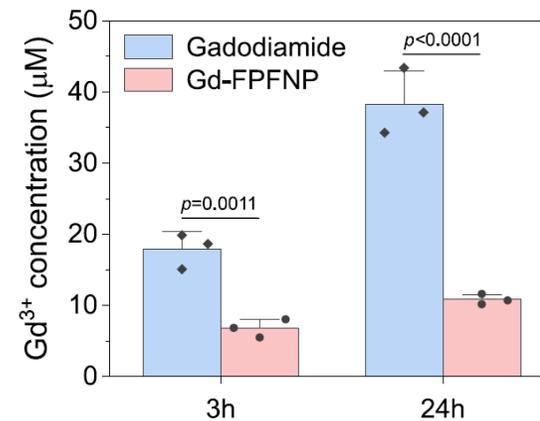
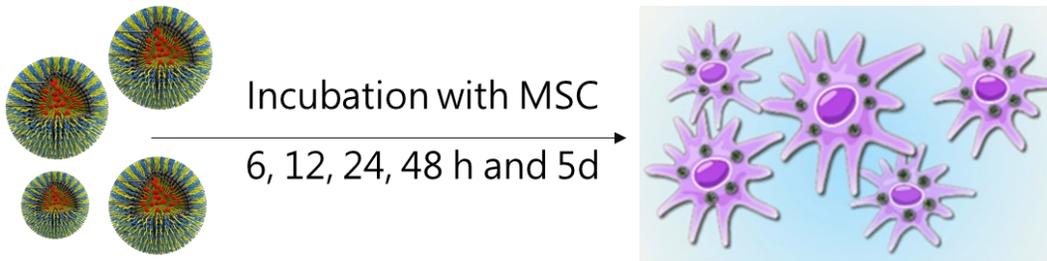


帶有磁性的Gd-FPFNPs奈米粒子

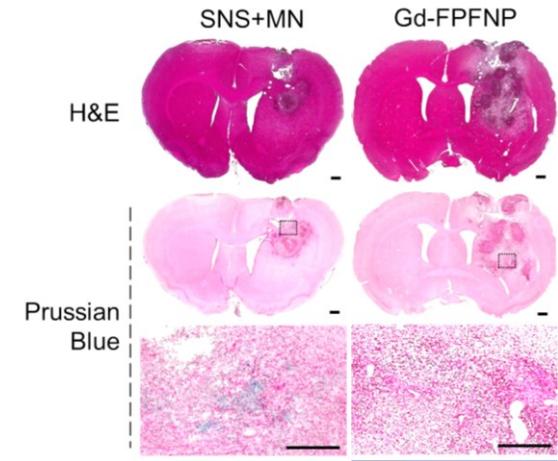
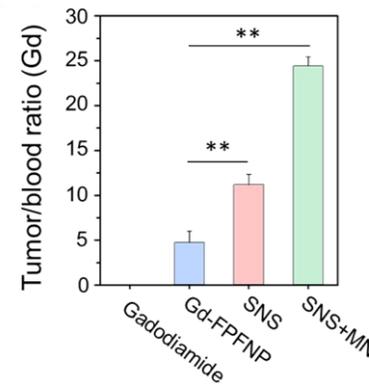
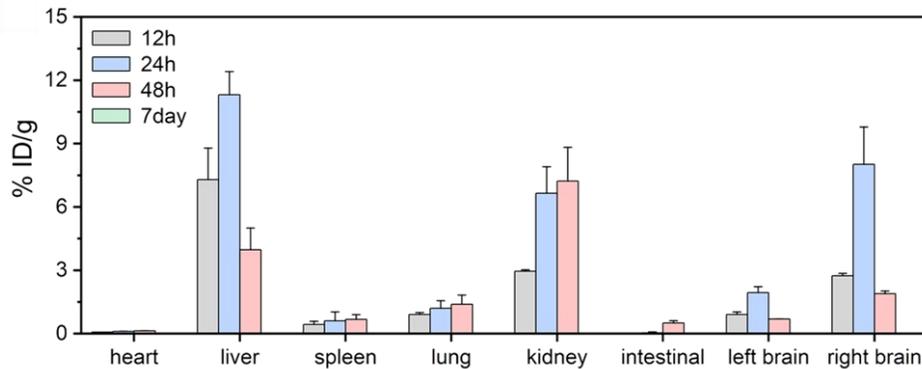
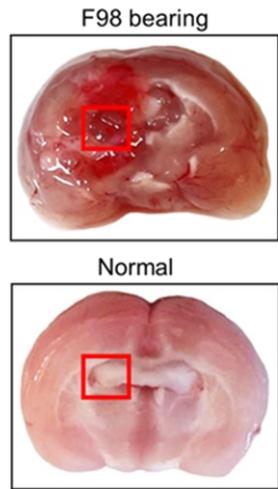
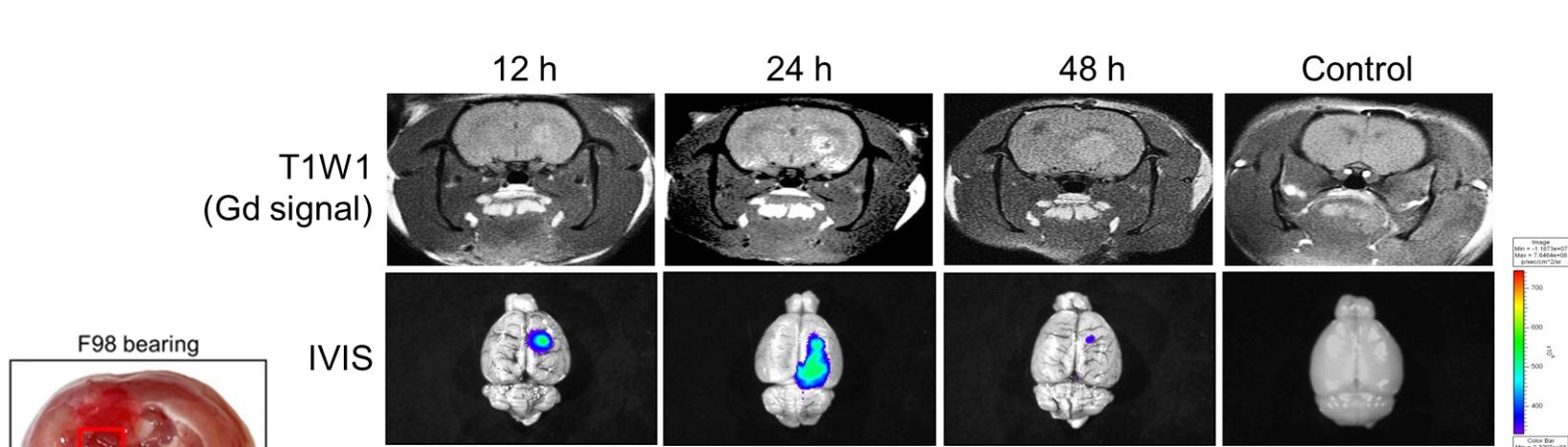
Gd-encapsulated double emulsion nanoparticle (Gd-FPFNPs)



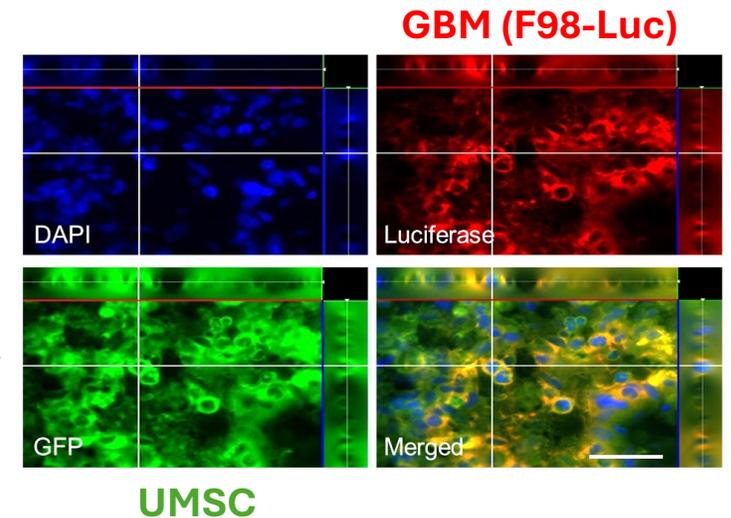
Stem cell-nanoparticle system (SNS)



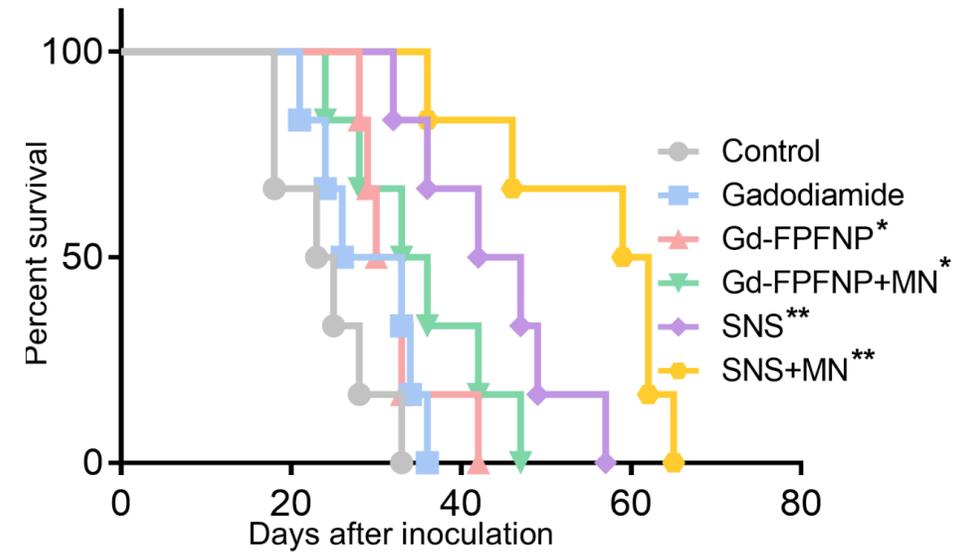
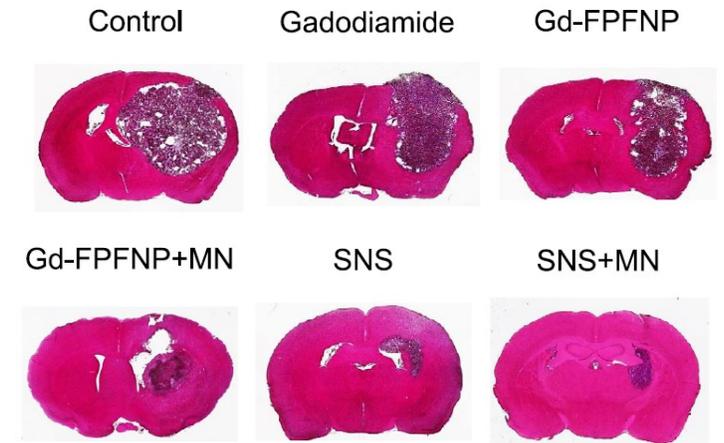
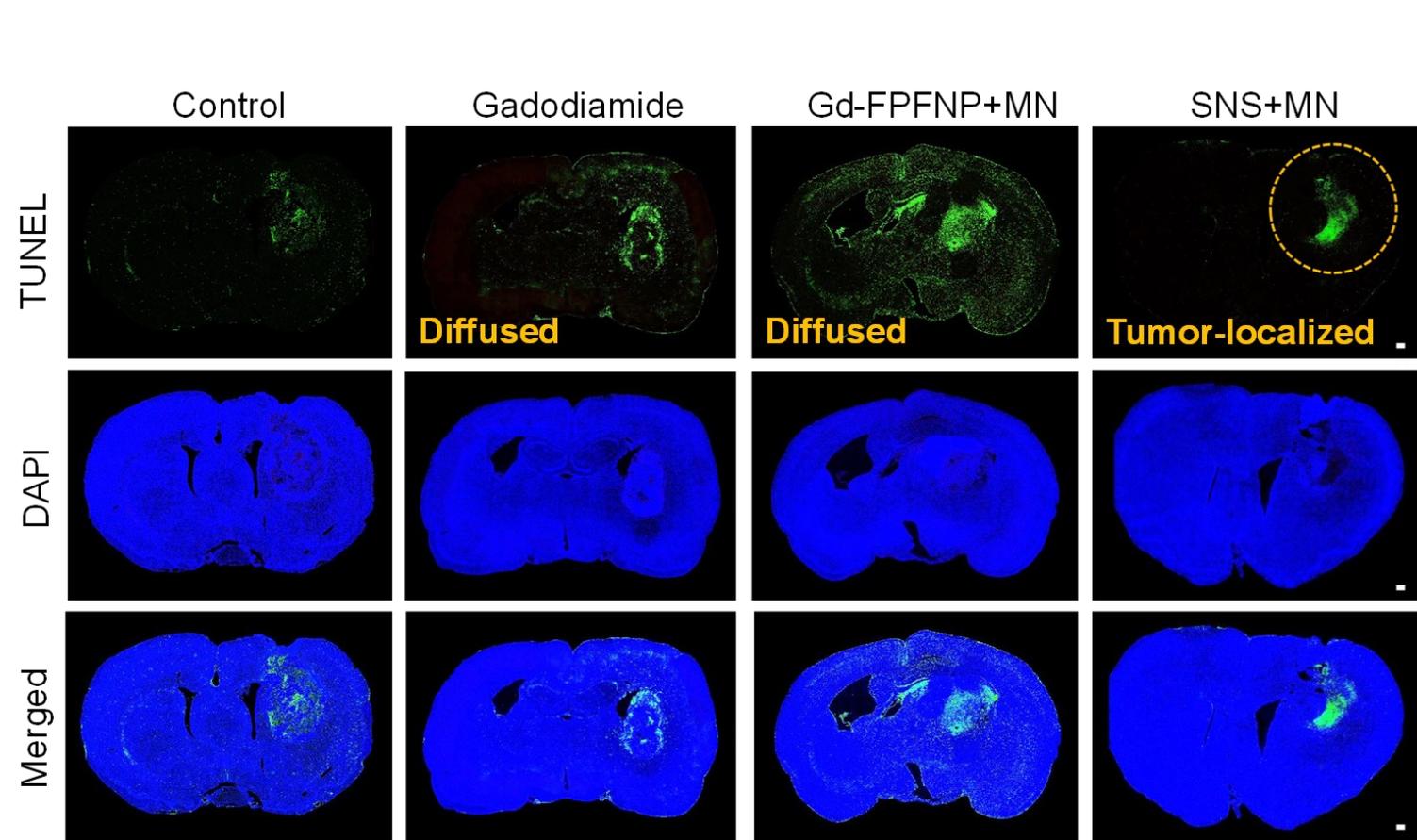
SNS 選擇性的標靶患有腫瘤的腦區 且可與癌細胞完成融合



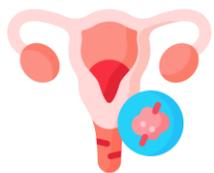
Intracarotid injection (2×10^6 cell in 500 μ L, containing 109.3 μ g Gd per rat)



SNS可將放療效果精準施作於腫瘤內，且不影響其他正常組織



細胞-奈米藥物複合系統可發展為一平台式技術



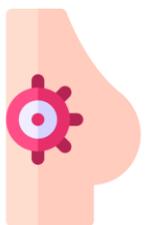
Ovarian Cancer



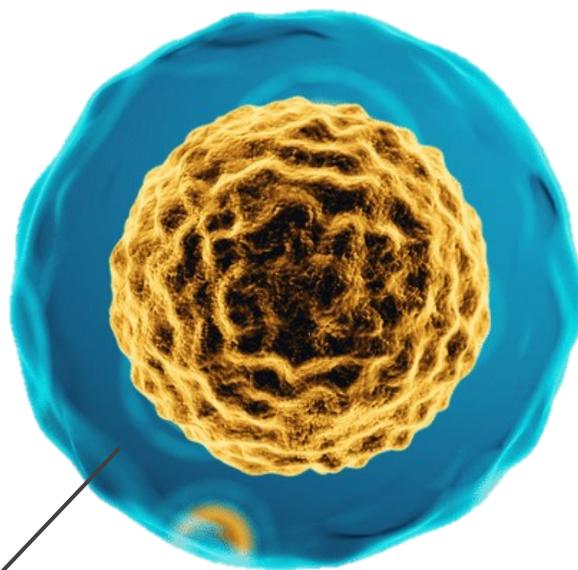
Prostate Cancer



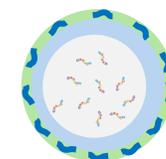
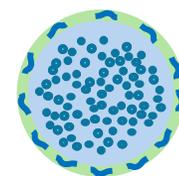
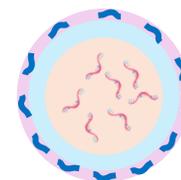
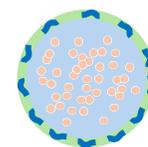
Pancreatic Cancer



Breast Cancer



- 幹細胞
- 免疫細胞



奈米藥物

From teamwork and bench-side to successful clinical translation

Prof. Long-Bin Jeng

President Mien-Chie Hung

John S. Kuo, M.D Ph.D.

Chon-Haw Tsai, M.D Ph.D.

Prof. San-Yuan Chen

Prof. Woei-Cherng Shyu

Prof. Fei-Ting Hsu

Dr. Debbie Chang

Dr. Wei Lee

Dr. Yen-Ho Lai

Bo-Jie Huang

Wan-Zhen Hong

Chien Wee Wei

Ting-Yu Chang

I-Jung Tsai

Jui-Yu Chen

