

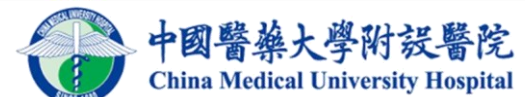
第六屆臺灣藥學聯合學術研討會

幹細胞與奈米醫藥的結合與應用

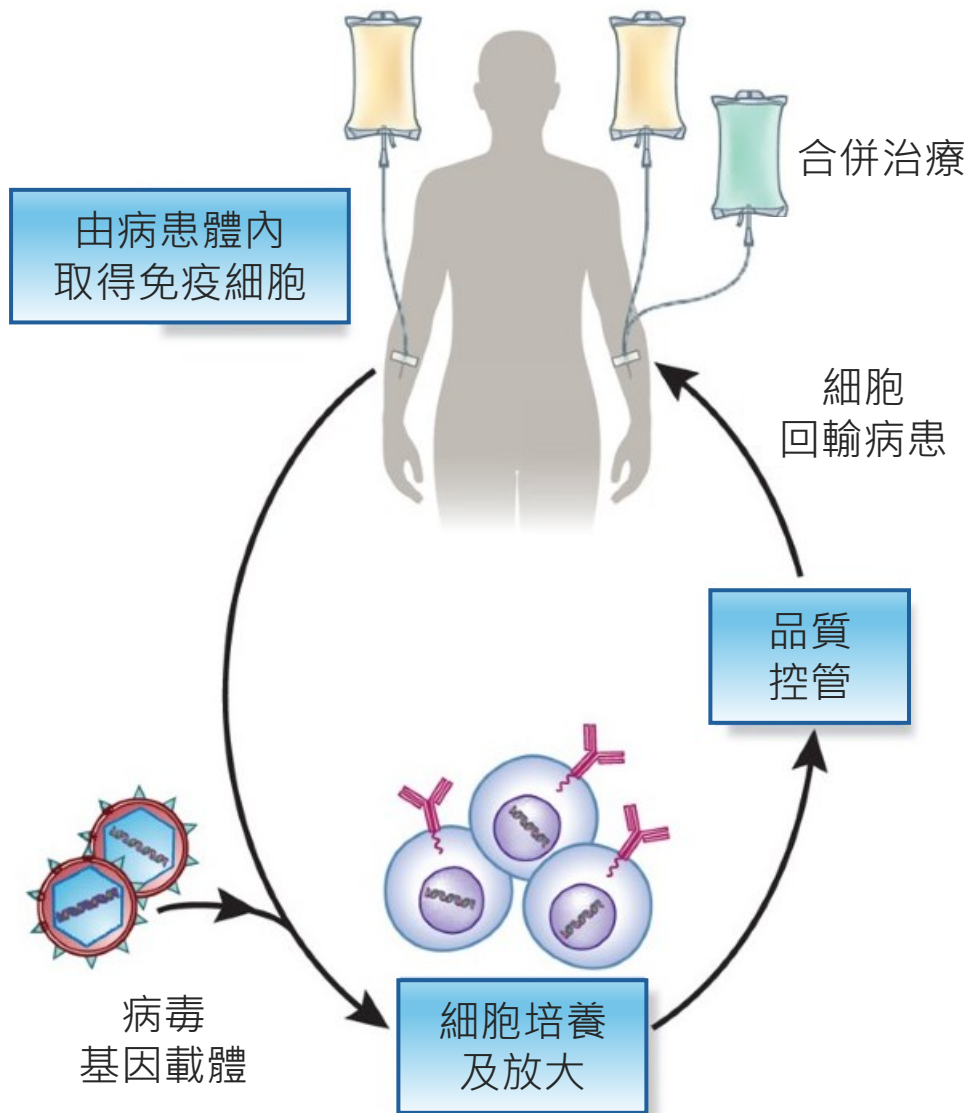
中國醫藥大學

Funding: 超高齡社會之精準再生醫學啟航計畫

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

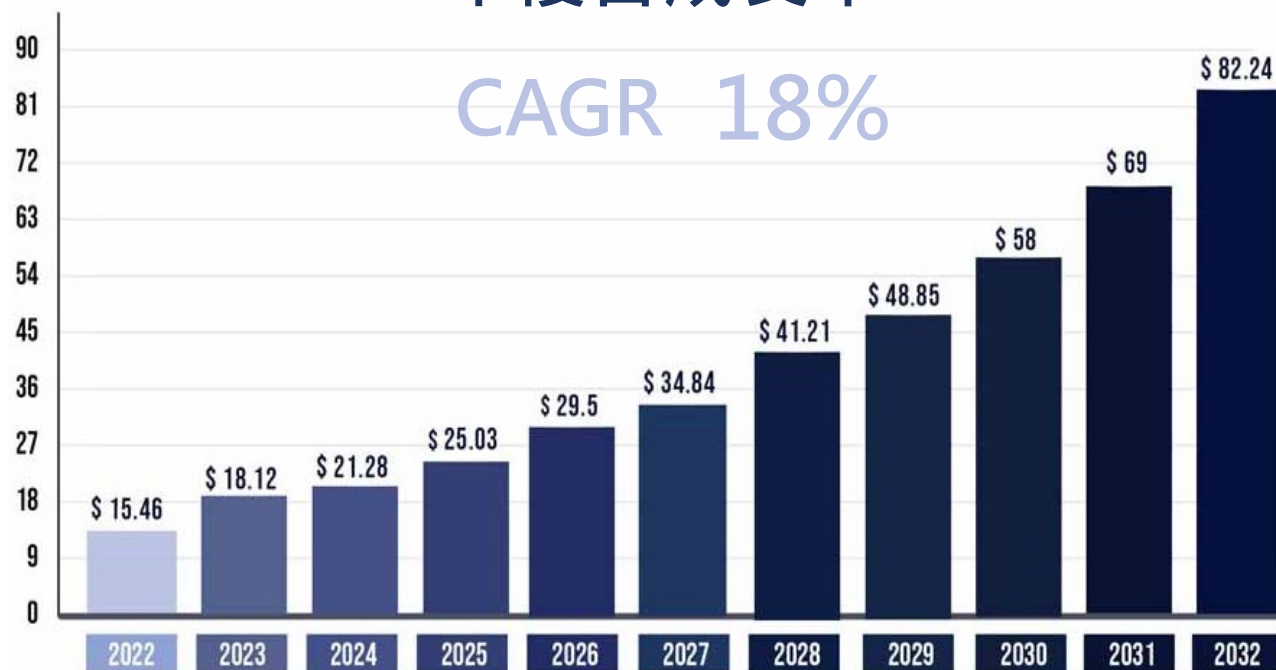
2022



2032

年複合成長率

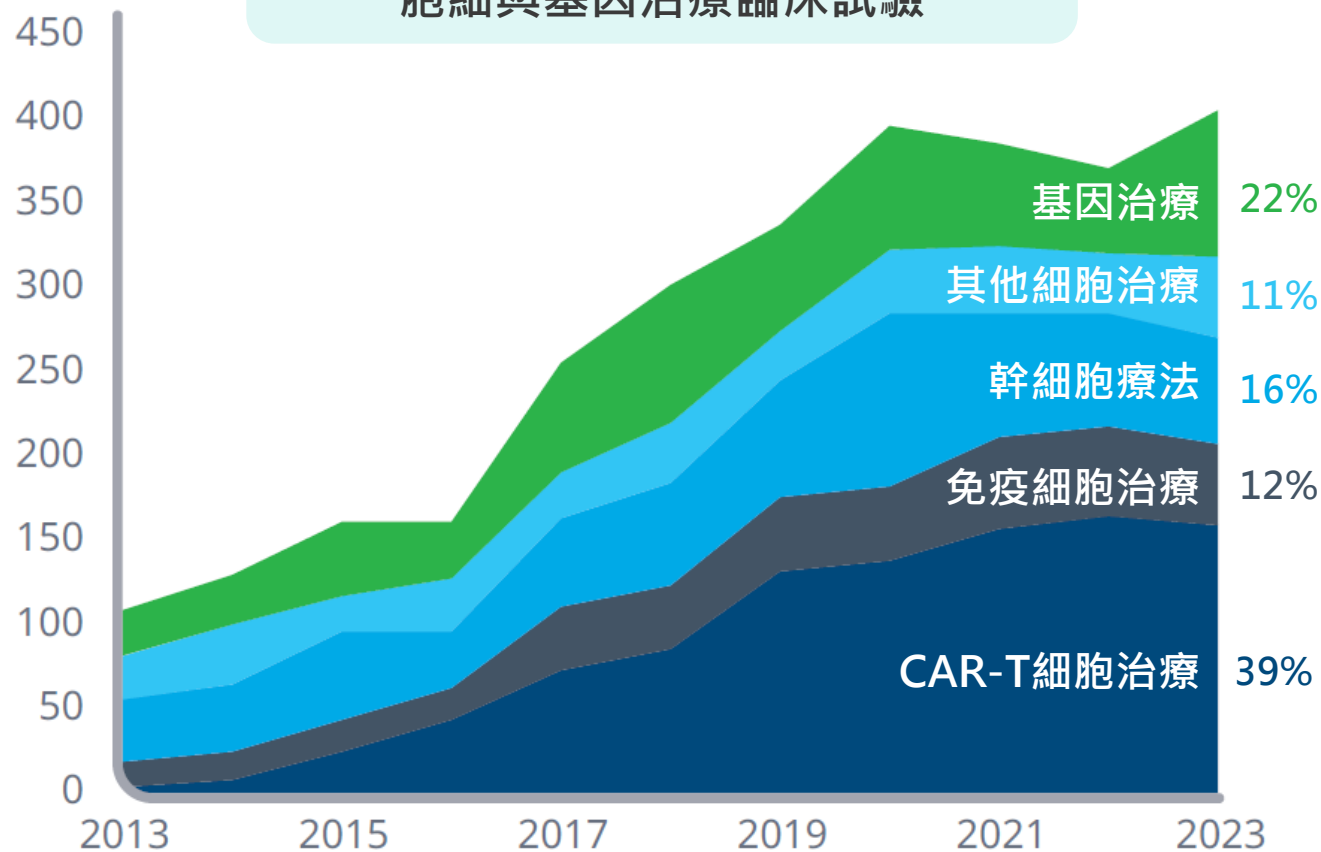
CAGR 18%



Source: www.precedenceresearch.com

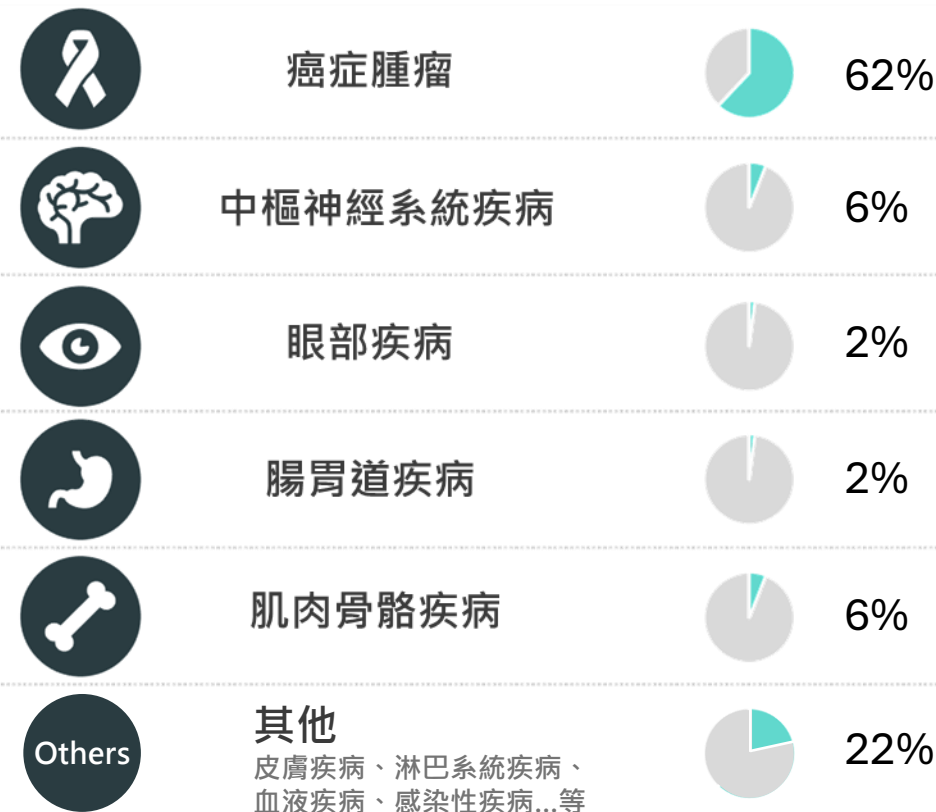
細胞治療產品逐年攀升 臨床應用首重癌症治療

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

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

FDA核准之細胞治療藥品

細胞治療

幹細胞治療 (10)

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 (7)

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)
BMS
復發或難治性多發性骨
髓瘤
核准日期：2021-03-26

BREYANZI (CAR-T)
BMS
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 (7)

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

STRATAGRAFT
Stratatech Corp.
深層部分皮膚燒傷
核准日期：2021-06-30

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

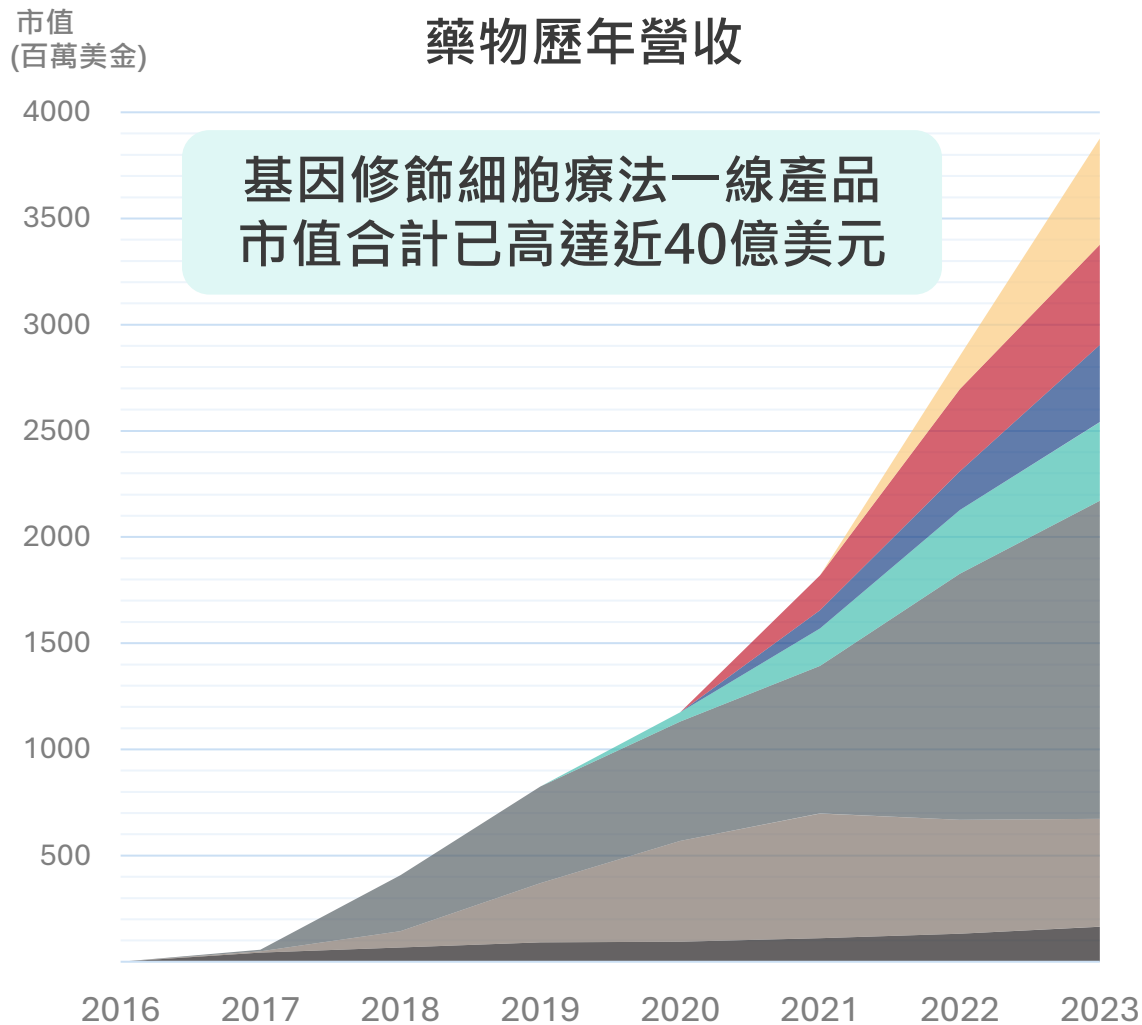
GINTUIT
Organogenesis
Incorporated
成人黏膜牙齦疾病治療
核准日期：2013-05-30

LAVIV
Fibrocell Tech.
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

統計至2024/10

基因修飾細胞療法的市場快速成長



目前缺憾



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

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

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
免疫檢查哨抑制蛋白



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“自殺基因”及“免疫檢查哨抑制蛋白”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

1. 無法即時治療

2. 實體癌
治療效果有限

加入自殺基因

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

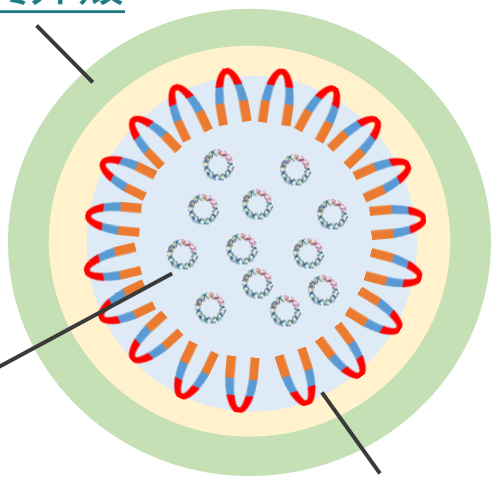
3. 腫瘤表現PD-L1
免疫治療無效

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

PPNP (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

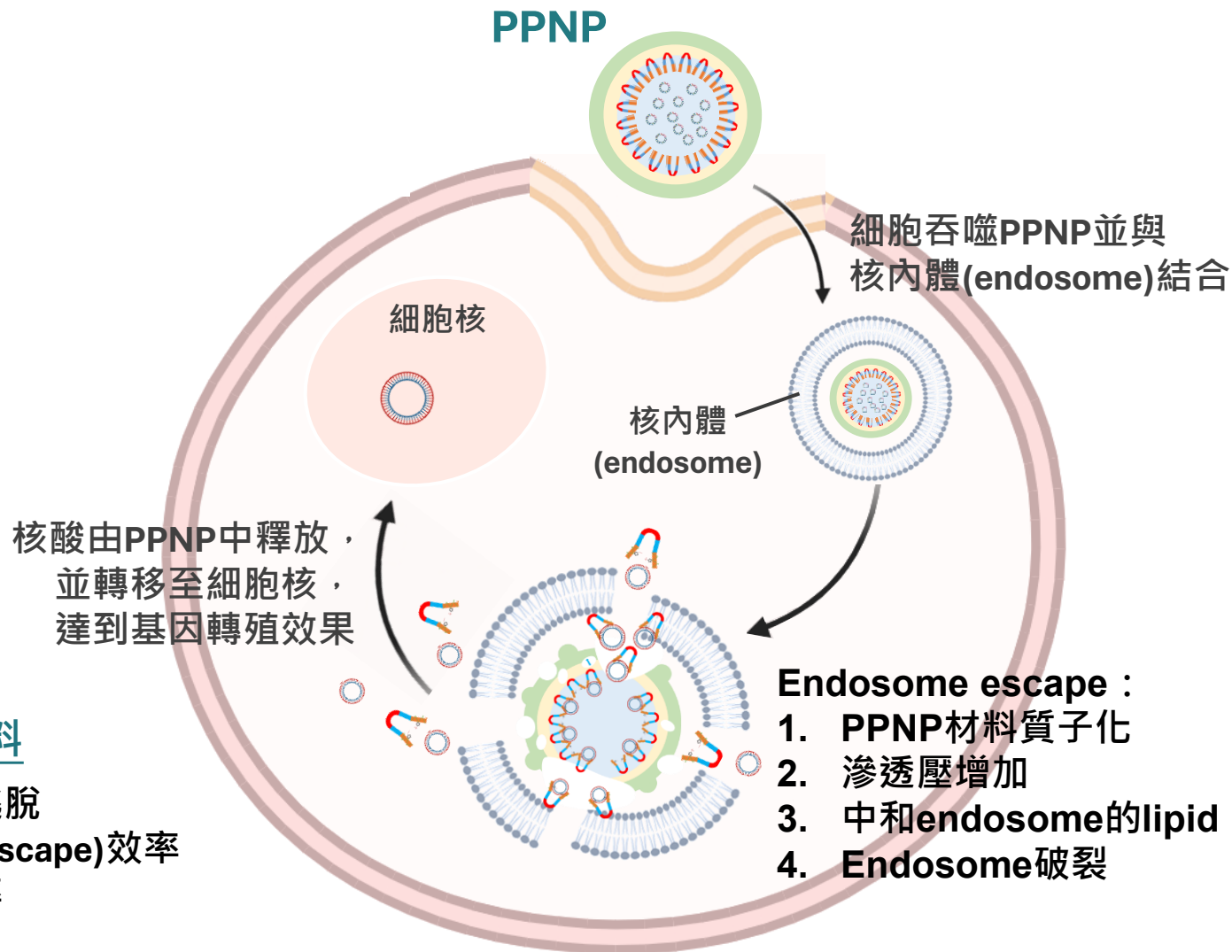


核酸

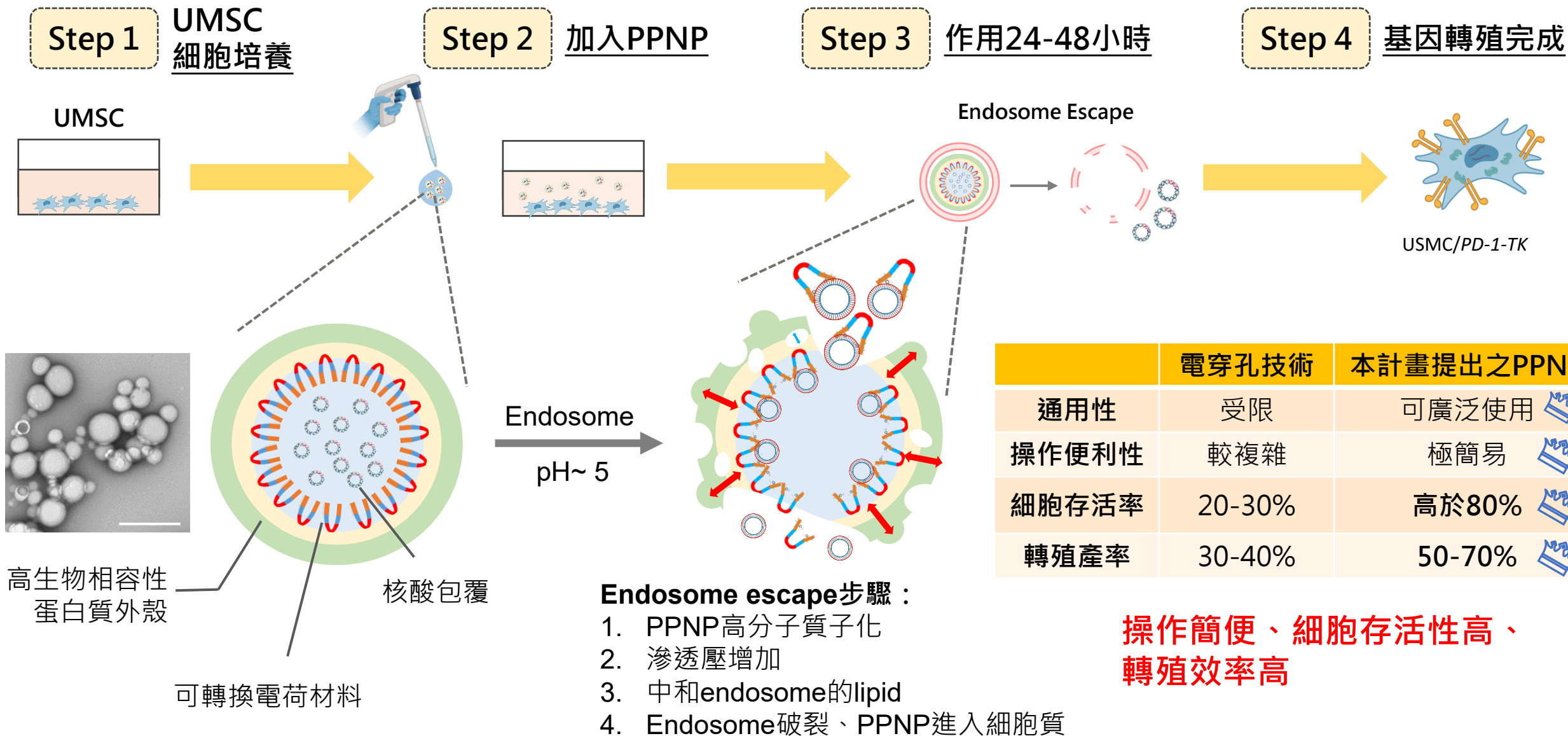
- PD-1-TK plasmid
- 多重核酸包覆及傳遞
- 支援大片段核酸 (>10 kbp) 包覆

可轉換電荷材料

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



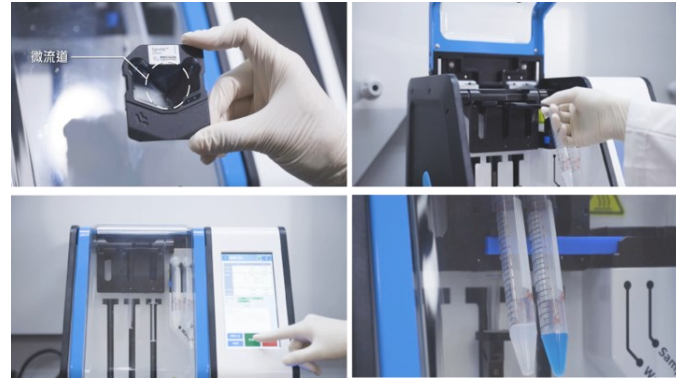
創新非病毒型基因轉殖技術PPNP使用方式簡單有效



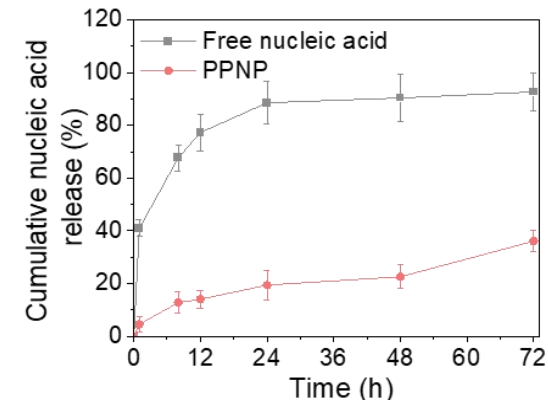
微流道製程開發及轉殖效果驗證/最佳化



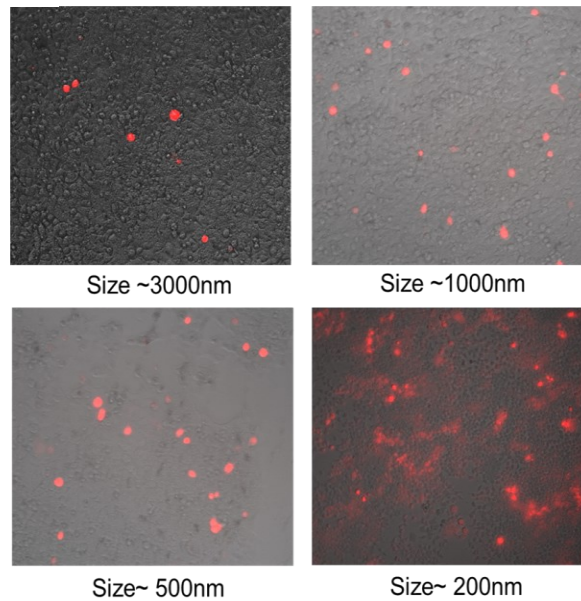
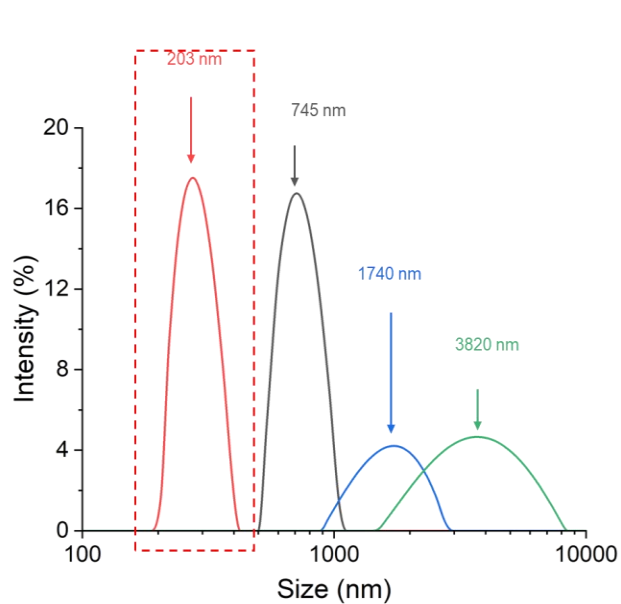
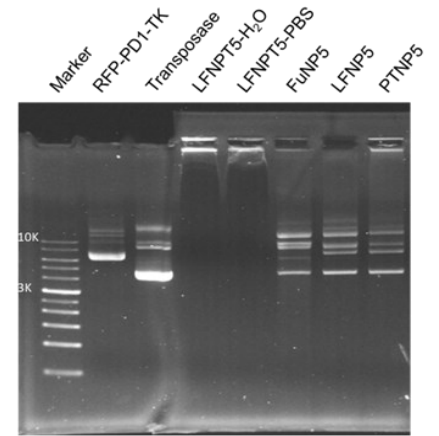
Precision nanosystems, Ignite



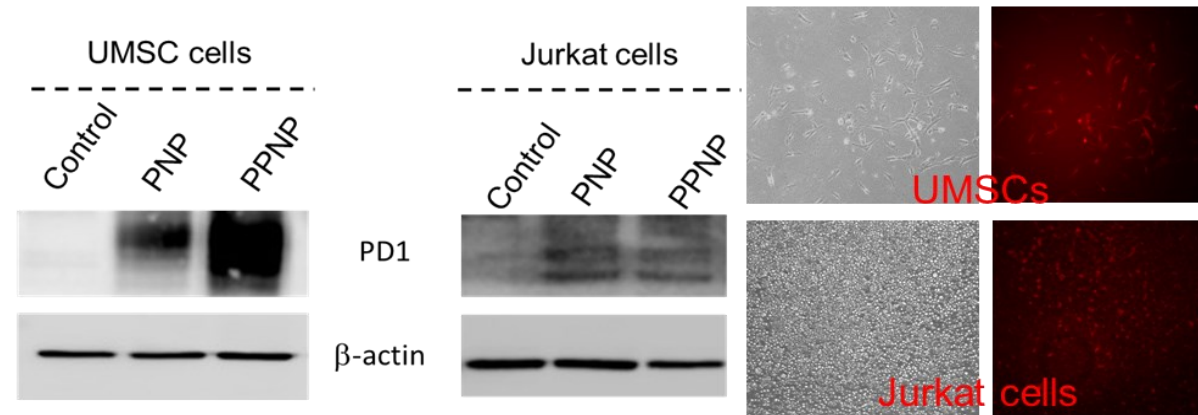
Protect nucleic acid



Dual-loading of long-sequence gene

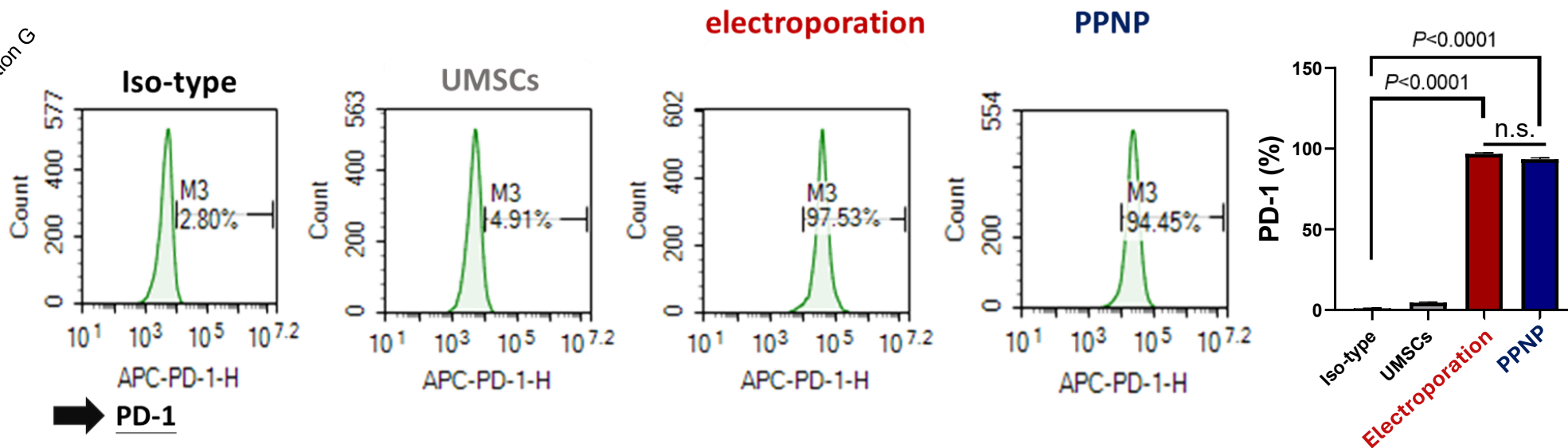
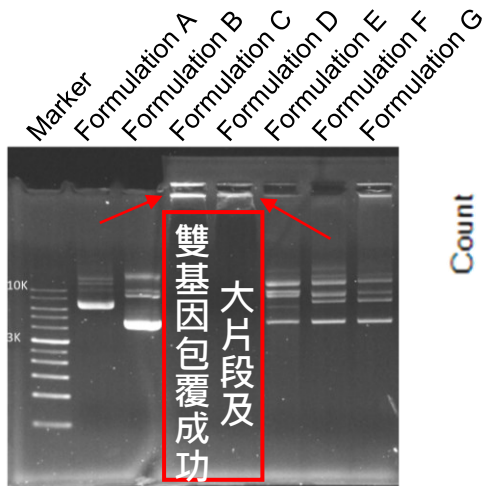


Applicable in multiple cells

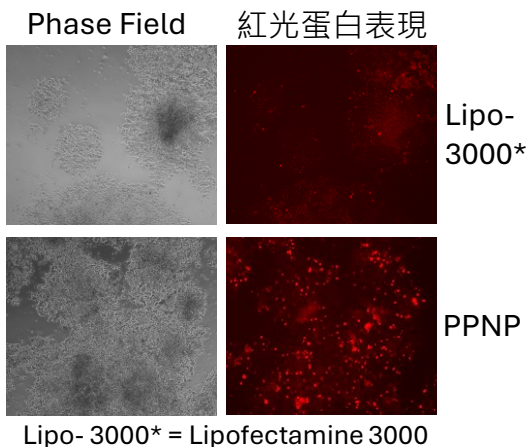
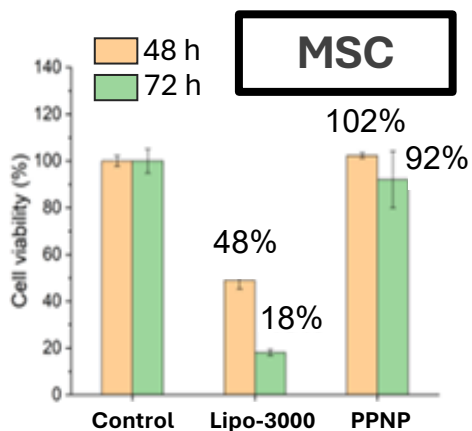


奈米轉殖平台PPNP具有多重優勢 具取代現有技術潛力

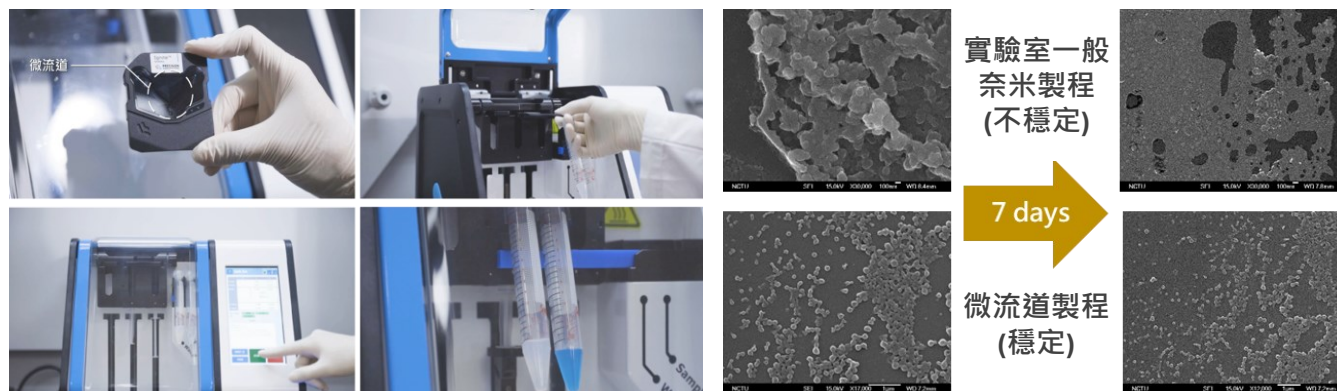
1. 成功達成大片段及多重基因基因的包覆、並在難以轉殖成功的幹細胞上達到高效率轉殖



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**

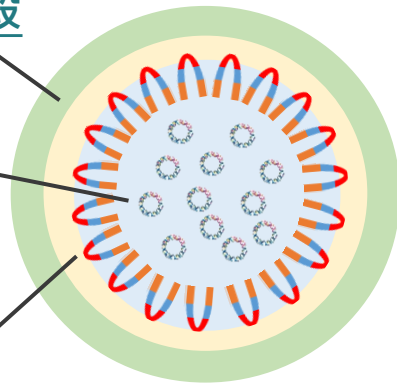
PPNP

(非病毒型奈米基因轉殖平台)

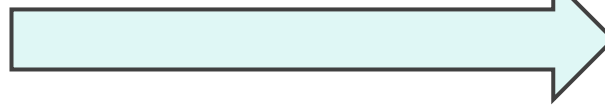
高生物相容性外殼

核酸

可轉換電荷材料



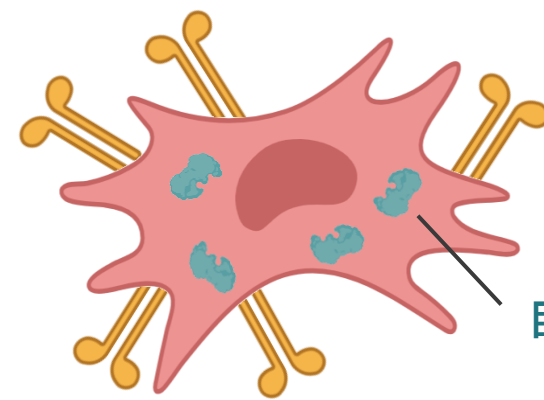
簡易、快速、高效、安全
之基因轉殖



雙基因修飾間質幹細胞

免疫檢查哨
抑制蛋白

自殺基因



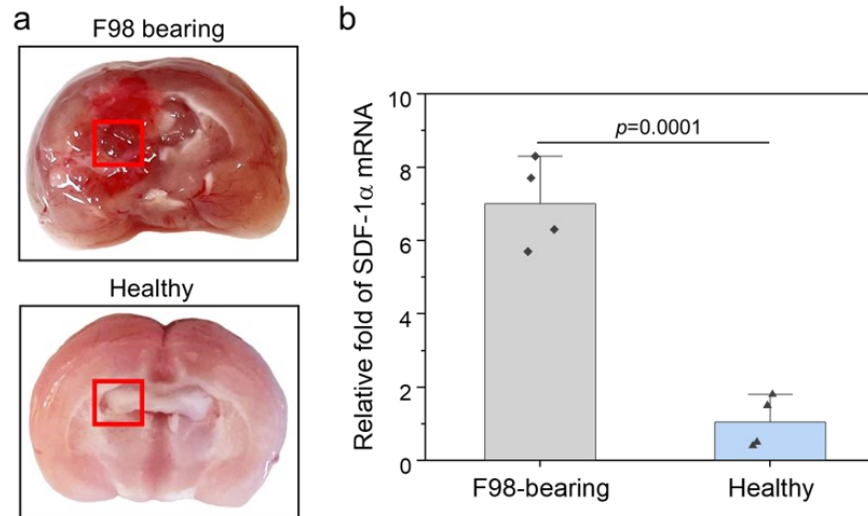
1. 非病毒型載體 (安全、不具致癌性)
2. 可攜帶大片段核酸 (應用廣)
3. 使用方便、產率高 (降低成本)

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)

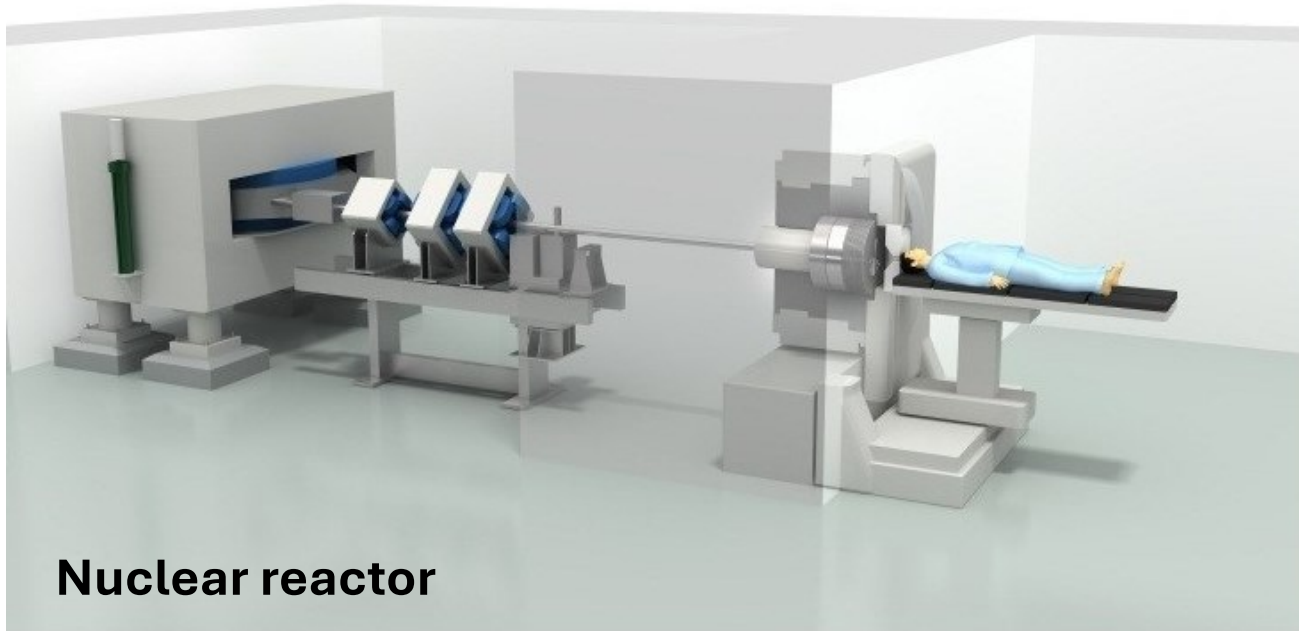
臨床前試驗證實具有高療效及安全性，目前已與監管單位溝通，將全力實現臨床應用價值

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)

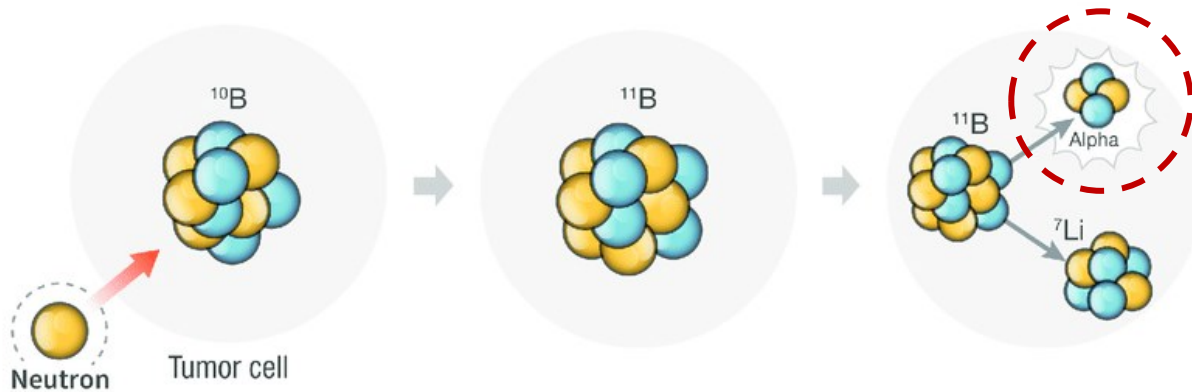


硼中子捕獲療法 (boron capture therapy, BNCT)



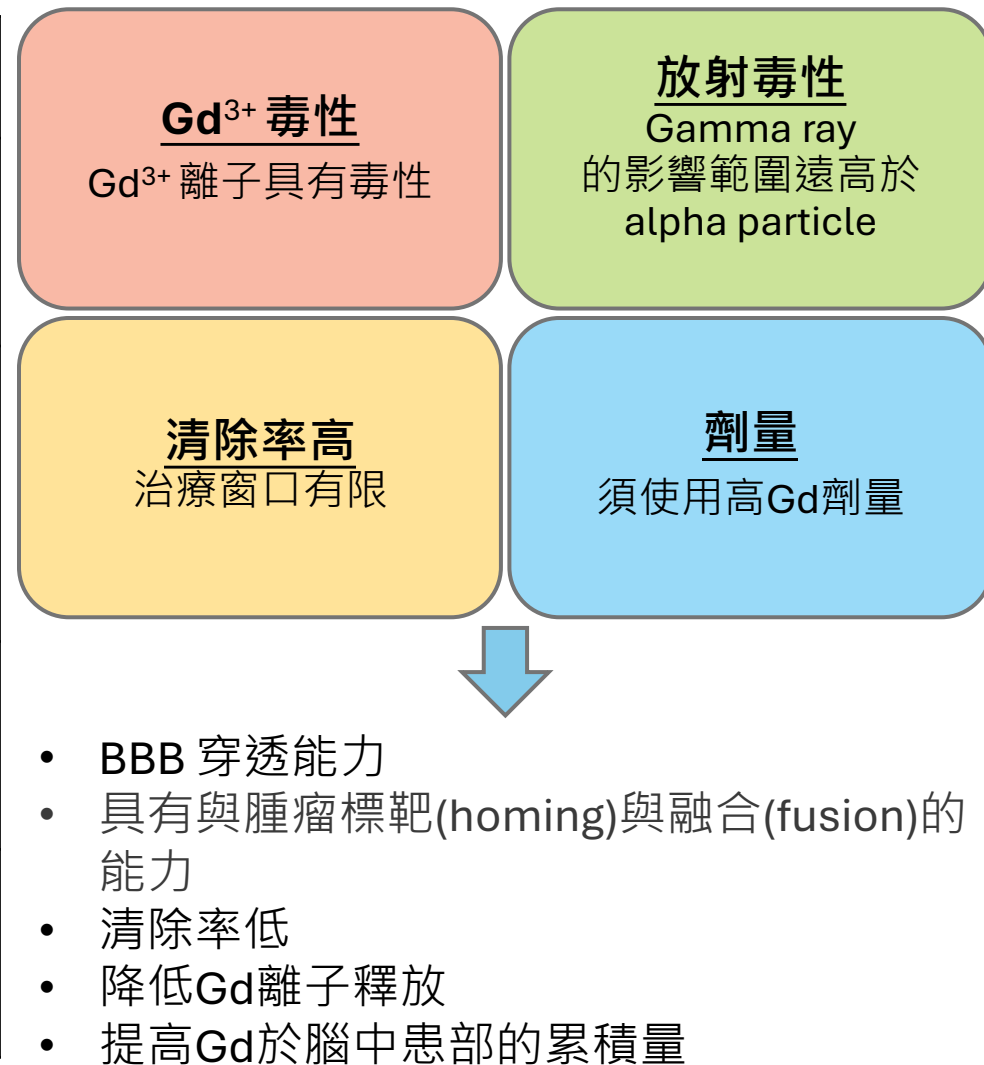
Nuclear reactor

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

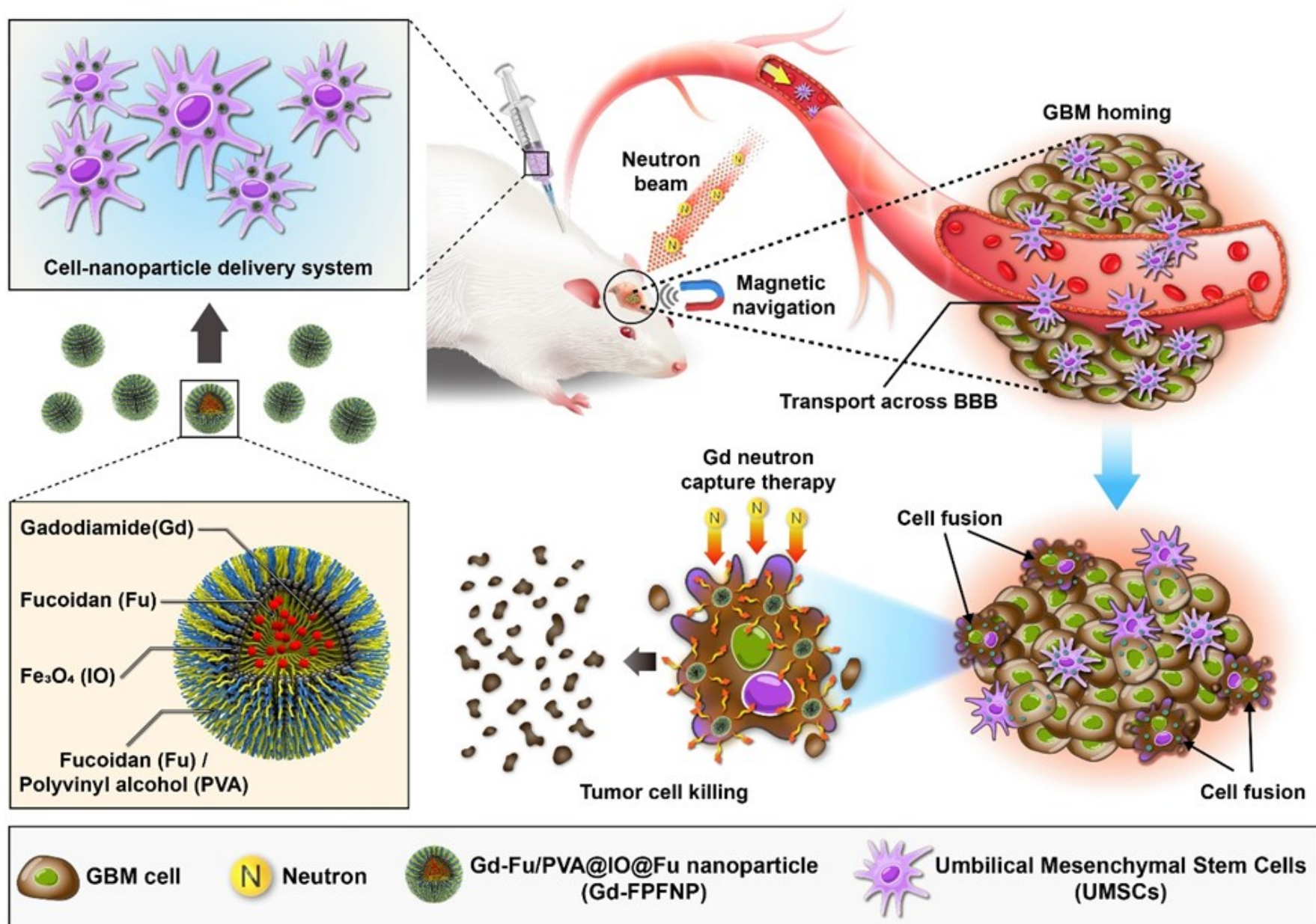


Gadolinium (Gd) NCT as a potential next generation target

	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

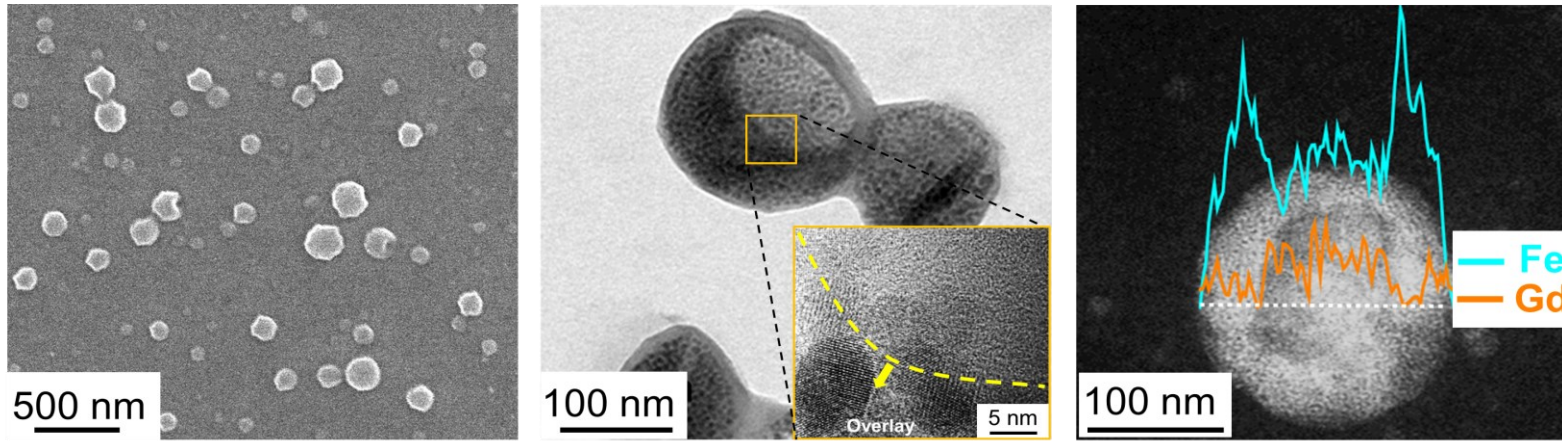


幹細胞-奈米藥物複合體 (Stem cell-nanoparticle system, SNS) : 新型生物性標靶放療

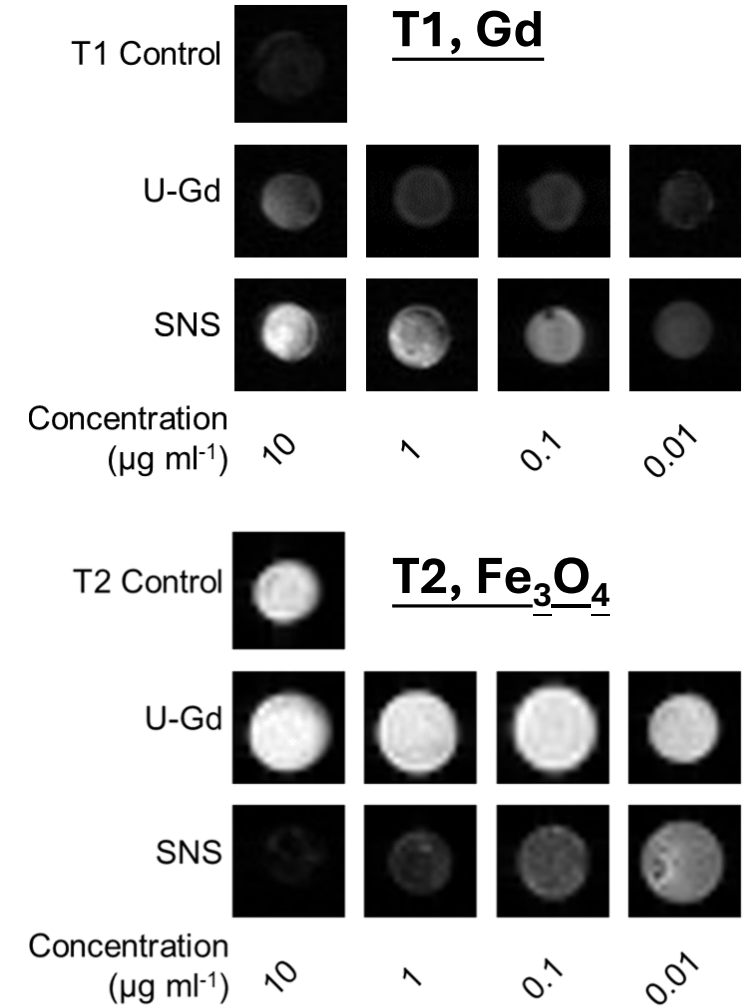
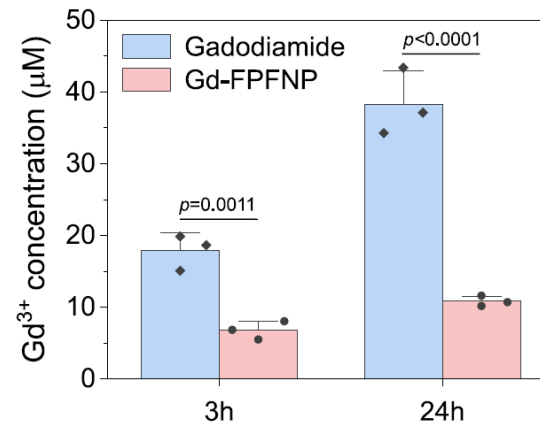
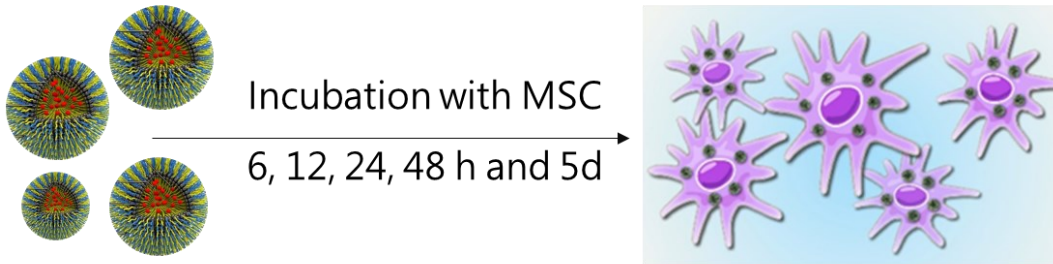


帶有磁性的Gd-FPFNPs奈米粒子

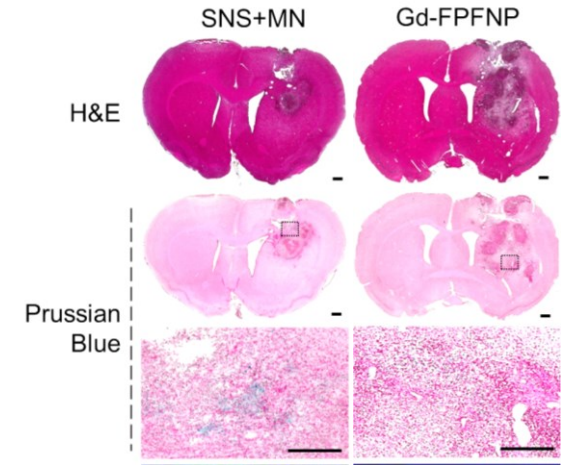
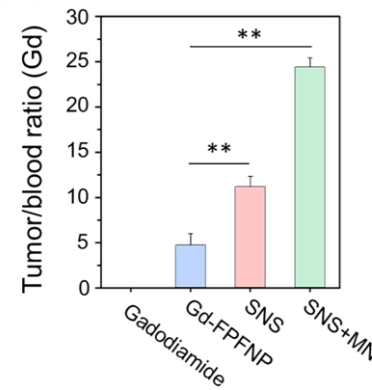
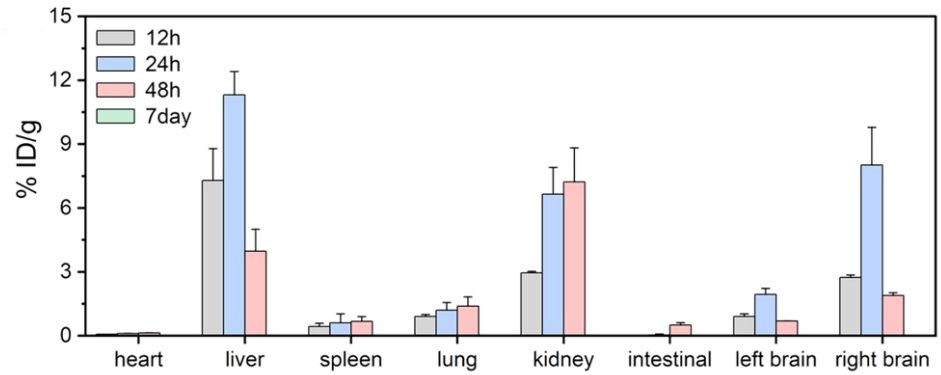
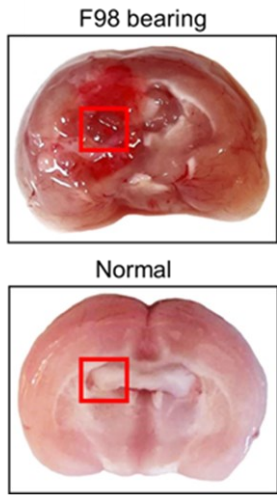
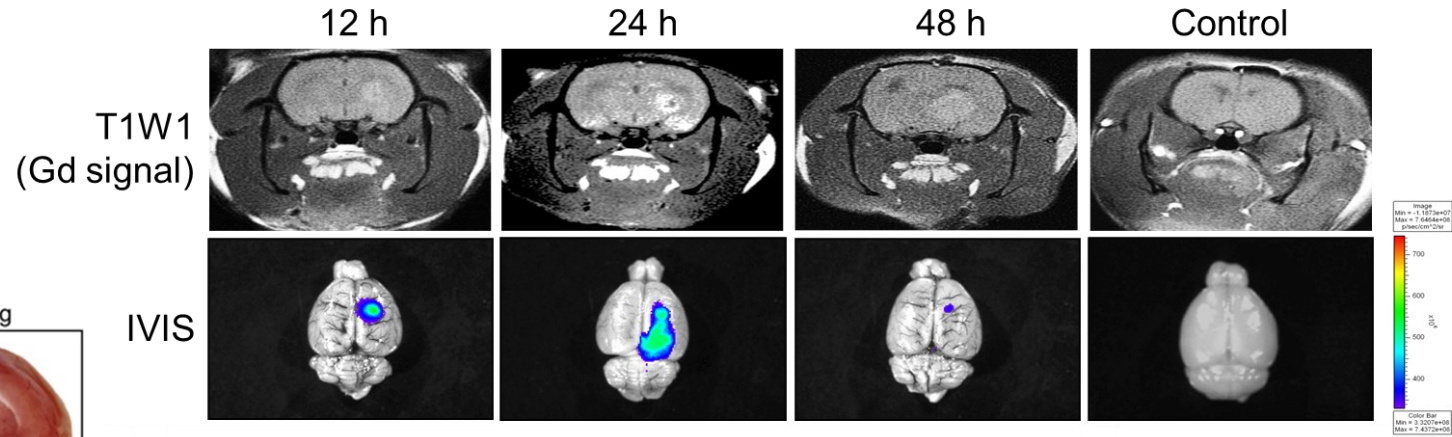
Gd-encapsulated double emulsion nanoparticle (Gd-FPFNPs)



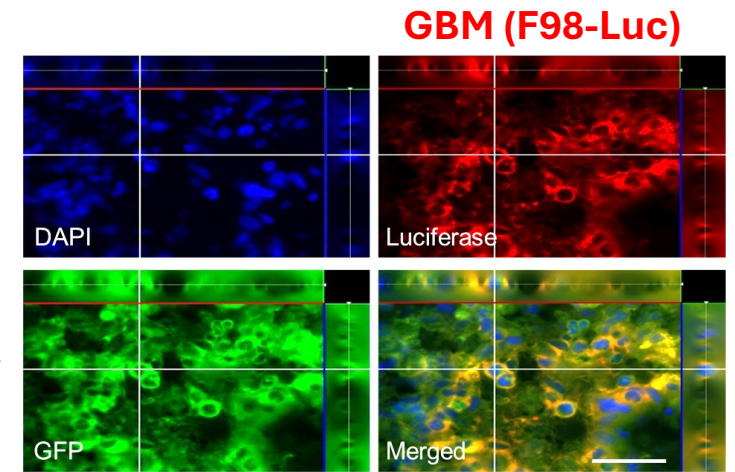
Stem cell-nanoparticle system (SNS)



SNS 選擇性的標靶患有腫瘤的腦區 且可與癌細胞完成融合

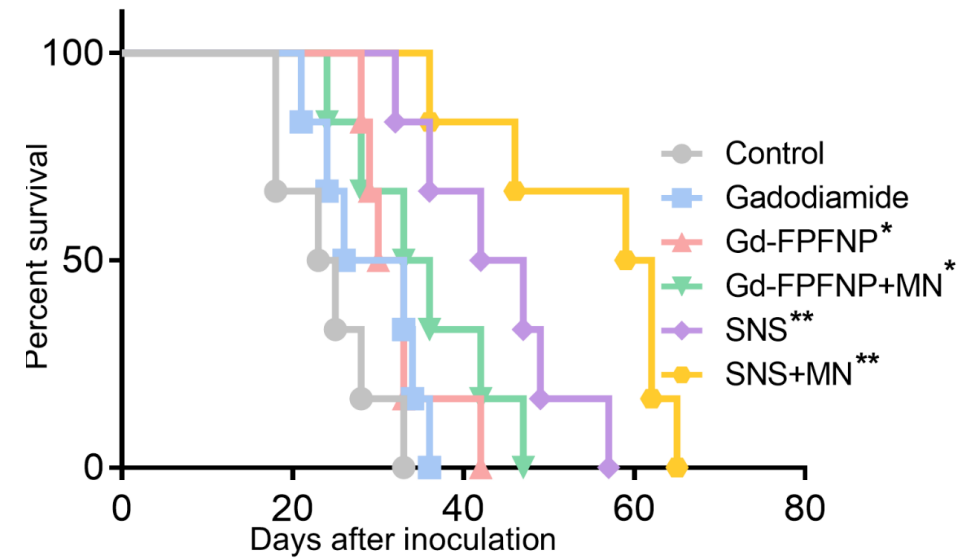
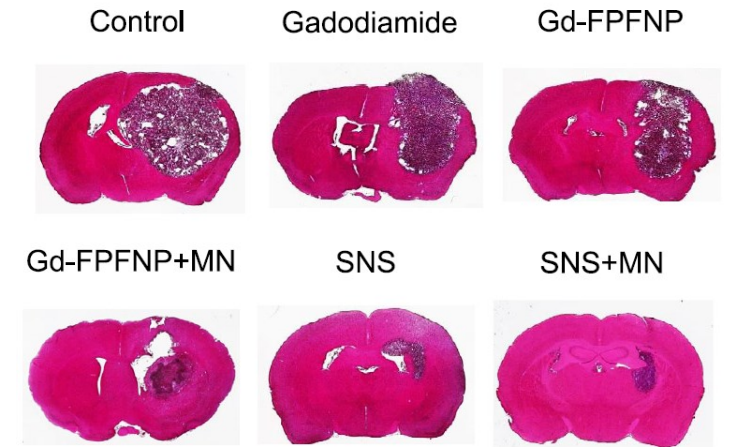
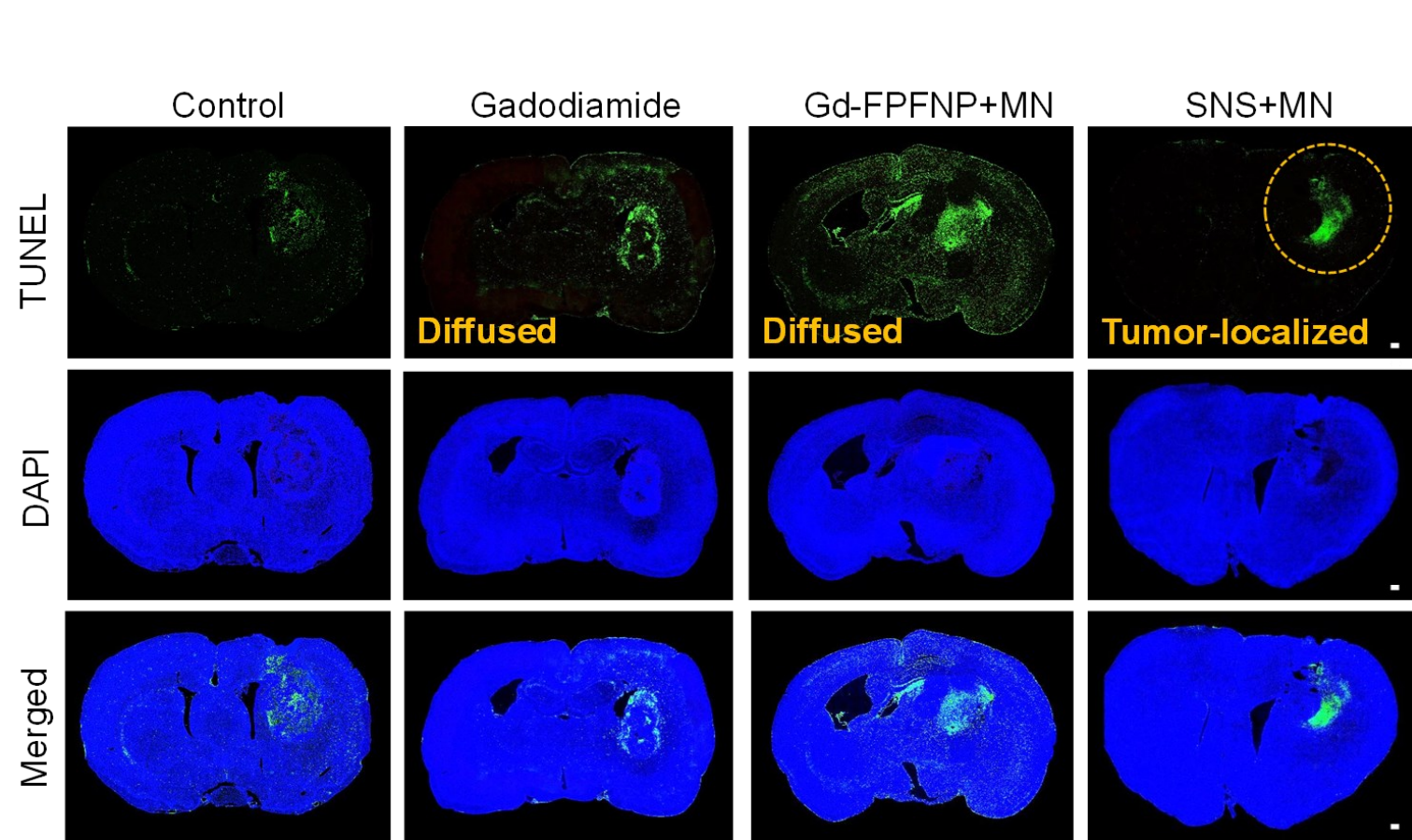


Intracarotid injection (2×10^6 cell in 500 μ L, containing 109.3 μ g Gd per rat)

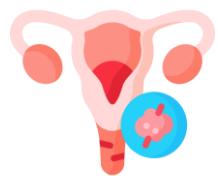


UMSC

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



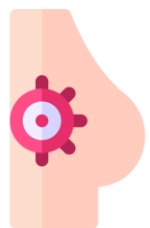
Ovarian Cancer



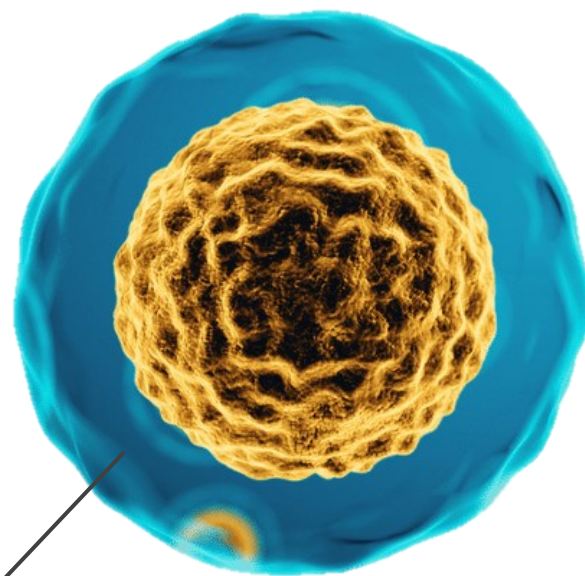
Prostate Cancer



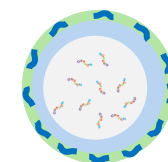
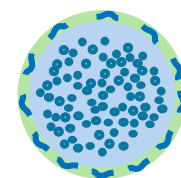
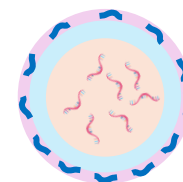
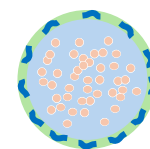
Pancreatic Cancer



Breast Cancer



- 幹細胞
- 免疫細胞



奈米藥物