攜手長聖生技研究 CAR.BiTE-GDT 細胞治療成果

｜榮登國際期刊並獲多國專利｜

文／編輯部

長聖國際生技公司劉銖淇董事長表示，CAR.BiTE-GDT在自動化大量製備製程下，相較於自體CAR-T培養製程能大幅降低成本，使得細胞治療價格更親民、提高應用的機會。（攝影／沈小茵）

癌症長期為國人十大死因之首，細胞治療為全球新興療法，透過施打免疫細胞、幹細胞等特定細胞治療癌症等疾病。然而，實體腫瘤（肺癌、乳癌、大腸直腸癌等）仍是當今細胞療法公認最難攻克的城池，且實體癌症也佔了超過9成的所有癌症病人數。

本院院長兼細胞治療轉譯中心主任周德陽教授帶領研究團隊為求突破，歷經多年研發「可異體移植、非病毒基改之多靶向奈米抗體－CAR.BiTE-γδT免疫細胞治療」，在動物實驗展現多項亮麗成果：包括有效滲透到實體癌內部，且分泌BiTE（雙導向T細胞活化抗體）激活周邊免疫細胞共同對抗癌細胞；以肺癌和三陰性乳癌等小鼠模式證明能延長3～5倍生存時間，使癌細胞消失9成以上；以此新型奈米抗體基礎CAR.BiTE搭配γδT細胞，即使癌症靶點變異或丟失、抗原異質性也逃不掉等重要特質。

跨越現行細胞治療法的鴻溝 為全球癌症治療做出重要貢獻

此項創新生技研究成果獲得科學研究權威國際期刊《先進科學（Advanced Science）》於2023年3月刊登，相關研究技術已在美國等多國進行專利審查，並技轉給長聖國際生技公司進行製程開發和申請臨床試驗。周德陽院長表示，本院自行研發的「CAR.BiTE-γδT細胞治療」是以廣大的實體癌症病人為中心，為全球醫學做出重要貢獻，專家團隊在實驗室歷經多年挑戰，成功跨越現行細胞治療法的鴻溝，做到能對抗多種實體癌症（肺癌、大腸癌和乳癌等），並以異體移植產品大量大規模製備，具備隨取隨用，幫助癌症病人無法等待自體細胞製造的時間和風險。此外，此細胞治療有助於大幅降低生產成本和普遍應用，未來將有望應用於各種表達HLA-G的癌症病人，而且能合併標靶和化療使用，可望大幅改善病人預後，延長生存時間。

可異體移植、非病毒基因改造
架上隨用免等待，突破當前困境

周德陽院長說明，現行的6個CAR-T產品，甚至是開發中的CAR-T產品，幾乎是以病患的自體免疫細胞進行基因改造，再回輸其體內來對抗癌症，對於末期癌症病患經常因無法等待細胞產品多達兩個月製作時程而緩不濟急。此外，癌症病人本身免疫能力已經不良，所以病人的免疫細胞品質通常欠佳，常常無法順利製成細胞產品，加上末期癌症病人血液都有正在轉移的癌細胞，也容易汙染自體CAR-T產品；另外，運用病毒來作基因改造製作CAR-T細胞也有突變風險，這些無疑都是當前CAR-T治療癌症最大的困境。

基於上述臨床困境，本院專家團隊開發的多靶向、多功能CAR.BiTE-γδT是屬於「可異體移植、非病毒基改」的免疫細胞治療方案。更可貴的是，專家團隊的設計採取比照一般藥物般架上隨取隨用的策略，對於搶救晚期癌症病患而言，達到跟時間賽跑並有效解決病患本身細胞品質問題及額外致癌風險等問題。

展現關鍵成果逆轉免疫抑制
活化免疫細胞、對抗原丟失也有效

近年免疫細胞治療的最大突破，是美國FDA核可上市的基因改造免疫細胞療法CAR-T細胞，這是藉由將認識癌細胞抗原的抗體基因，透過病毒植入從病人分離出來的T細胞，使得體外大量培養的基因改造T細胞能認識癌細胞並加以攻擊，在血液癌症中取得重大成功。

然而，目前CAR-T細胞對於佔罹癌人數大宗的實體癌症（佔9成癌症病人）包括肺癌、大腸癌和乳癌，並沒有任何CAR-T細胞產品可供臨床使用。這是因為狡猾的實體癌細胞不同於血癌細胞，實體癌顧名思義呈現猶如城堡般的狀態，讓免疫細胞難以入侵，還會製造許多免疫干擾因子如HLA-G（約3成表現率，惡性度越高越多）和PD-L1（約1～4成表現率）來抑制和耗損免疫細胞。此外，實體癌細胞還有抗原異質性，意思是同一顆腫瘤裡面每個細胞抗原表現可能不一樣，讓以往單一標靶的CAR-T細胞無法有效清除癌細胞使得快速復發。上述原因使得CAR-T治療實體癌尚未在臨床試驗中成功，因此多靶向、多功能又能防止免疫抑制的CAR-T是能在實體癌成功的關鍵。然而，目前全世界並沒有任何CAR-T產品，只有少數雙靶向CAR-T正在進行臨床試驗。

本院CAR.BiTE-GDT細胞研究領先全球多項技術突破。一、隨取隨用免等待；二、多靶向設計，能克服抗原異質性有效清除實體癌細胞；三、RNA（mRNA）做基因改造能避免突變產生；四、自動化量產能大量製備品質穩定的CAR.BiTE-GDT細胞；五、全奈米抗體改造；六、使用的是天生多功能的GDT細胞做改造，GDT細胞天生能調節免疫系統、可以異體移植不會排斥宿主以及具有抗癌能力。目前開發進度於臨床前試驗，預計年中6～7月正式提出申請美國IND新藥研發審核。

在動物實驗室中，此研究展現4項關鍵成效

❶ 在相關應用實驗證實，有效滲透到實體癌內部，並分泌BiTE（雙導向T細胞活化抗體）激活周邊免疫細胞，共同對抗癌細胞。

❷ 細胞原型產品除了符合美國FDA異體移植規範，且不會傷害表現CAR.BiTE靶點的正常組織細胞。

❸ 肺癌和三陰性乳癌小鼠模式證明，多靶向多功能CAR.BiTE-γδT有效延長3～5倍生存時間，甚至有一段時間內癌細胞幾乎消失。

❹ 新型奈米抗體基礎CAR.BiTE搭配天生有抗癌能力的GDT細胞，癌症靶點變異或丟失、抗原異質性也逃不掉。

對於治療病人與生產製程，具備以下5項優點

1. CAR.BiTE-γδT具有對抗多種難治實體癌症的潛力

目前CAR-T細胞對於佔罹癌人數大宗的實體癌症，例如肺癌、大腸癌和乳癌，並沒有任何CAR-T細胞產品能臨床使用。此研究在實驗室肺癌和三陰性乳癌小鼠模式，證明多靶向多功能打擊9成以上實體癌症細胞，並有效延長生存時間。

2. 解決癌症病人無法等待自體細胞製造的時間和風險

隨取隨用的異體移植CAR.BiTE-γδT細胞，能在病人檢驗完成當天馬上使用，相較於傳統自體CAR-T需要一個半月或更久時間製備，更能爭取機會搶救晚期癌症病人，並解決病人本身細胞品質問題及額外的致癌風險等問題。

3. 異體移植可大量大規模製備，具隨取隨用的特質

異體移植CAR.BiTE-γδT製備、凍存和檢驗後，就能隨時配合病人需求解凍使用，半天內就能完成療程。

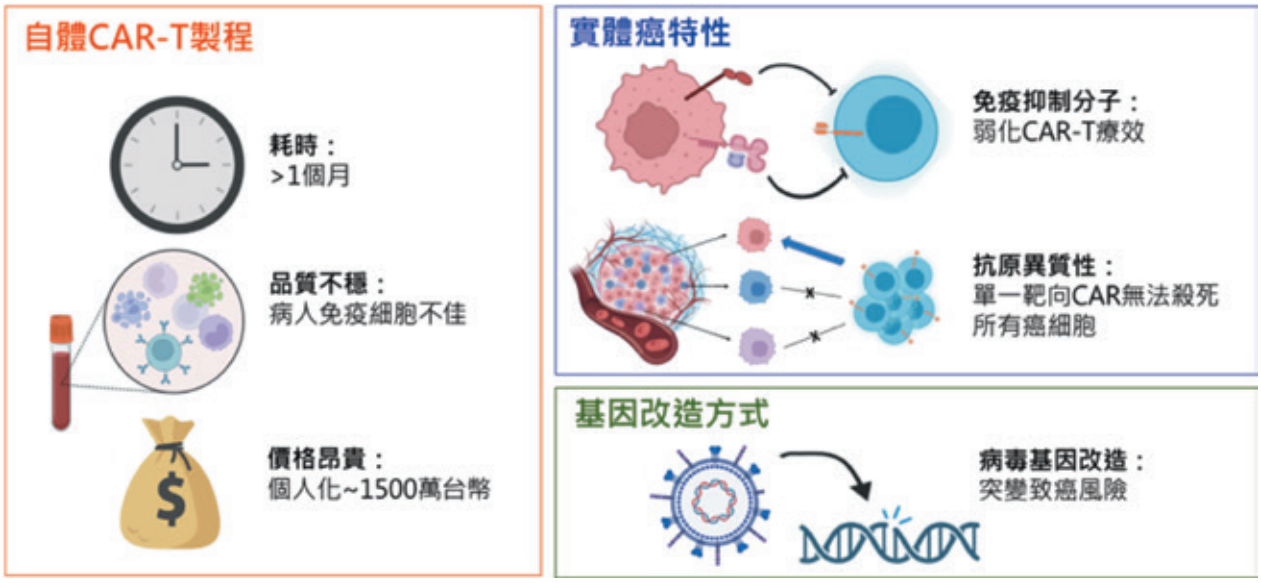

圖1：傳統CAR-T細胞發展限制。

4. 大幅降低高昂的生產成本，提高普遍應用的機會

目前CAR-T細胞治療要價新台幣1200～1500萬元左右，而CAR.BiTE-γδT在自動化大量製備製程下，相較於自體CAR-T培養製程預計能降低5倍成本左右，使得細胞治療價格更加親民，提高普遍應用的機會。

5. 合併其他療法改善病人預後，可望延長生存時間

此療法能應用於各種表達HLA-G的癌症病人，而且可以合併標靶和化療使用，可望延長生存時間。

研究論文榮登權威期刊《先進科學》多項專利獲美日歐盟台灣授證

此項研究論文「BiTE-secreting CAR-γδT as a dual targeting strategy for the treatment of solid tumors」，已於今年3月獲得科學研究權威國際期刊《先進科學（Advanced Science）》接受刊登，廣受全球細胞治療學者和生技領域專家的高度關注。目前在美國等多國進行專利審查，並技轉予長聖國際生技公司，進行產品製程轉換和臨床試驗籌備階段，預計於今年內開展臨床試驗，應用於肺癌、大腸癌和三陰性乳癌等有表現HLA-G靶點的癌症病人的治療，為末期實體癌症治療帶來新策略與新希望。

由周德陽院長帶領本院專家團隊，研發可異體移植、訊息RNA（mRNA）改造的多靶向奈米抗體CAR.BiTE-γδT細胞療法，突破可治療多種難治實體癌症的限制（如圖1、圖2），HLA-G和PD-L1常共同表現於病人癌組織中，CAR.BiTE-γδT細胞有效滲透到實體癌組織中（如圖3），甚至能清除癌細胞，並激活其它免疫細胞共同對抗癌細胞且對於正常組織沒有傷害（如圖4、圖5）。

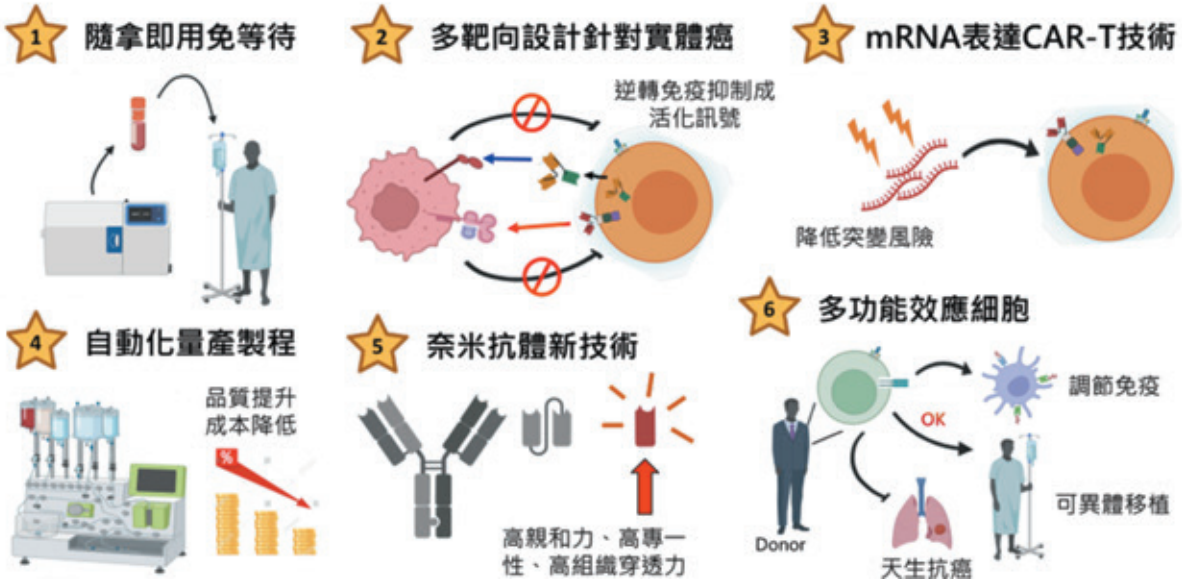

圖2：本院CAR.BiTE-gdT細胞治療領先全球的6大技術突破。

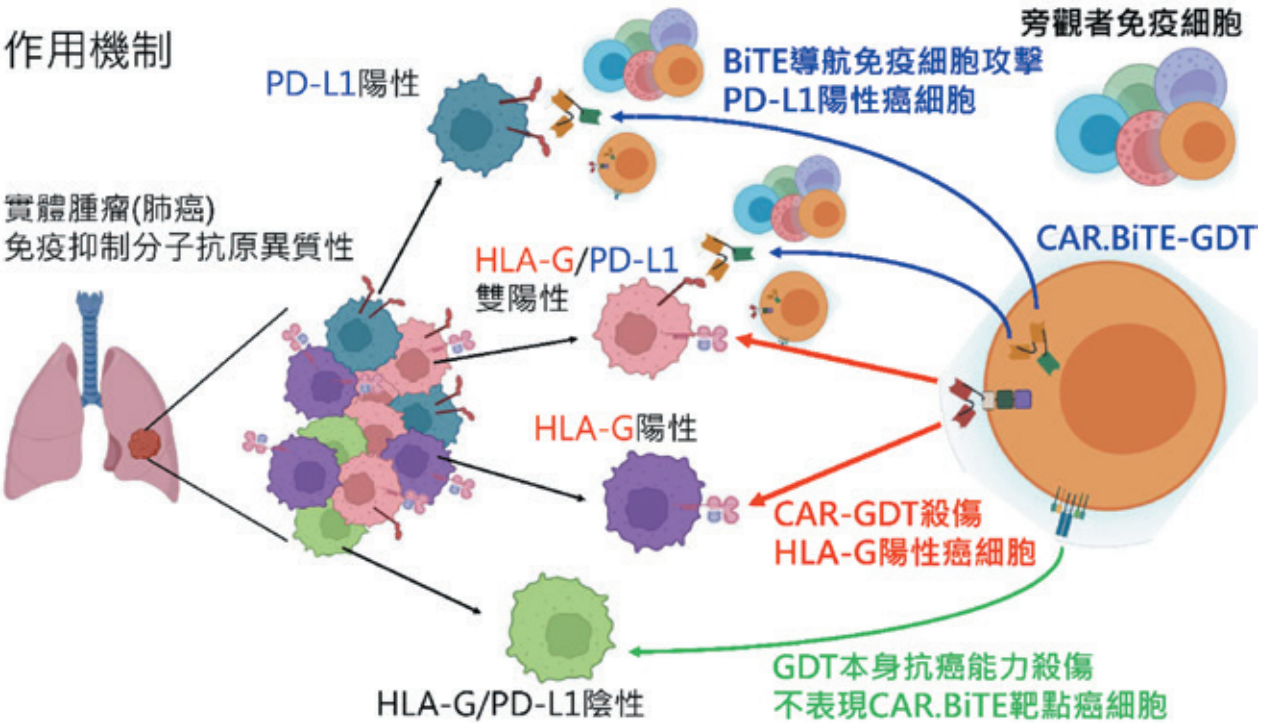

圖3：CAR001作用機轉利用CAR.BiTE-gdT（GDT）特性，可以完全辨識異質腫瘤抗原及減少腫瘤免疫抑制。

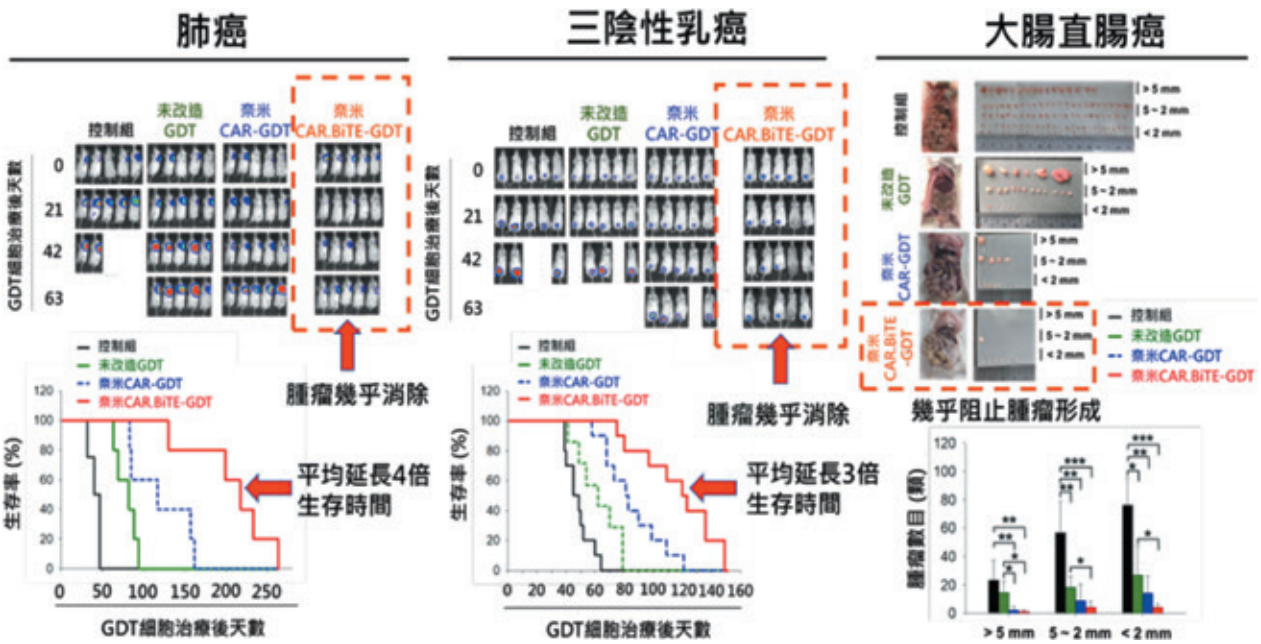

圖4：CAR.BiTE-gdT（GDT）細胞在小鼠實驗模式有效治療肺癌、乳癌和大腸癌；CAR.BiTE-gdT（GDT）細胞在肺癌小鼠能延長平均4倍生存時間（左）、在三陰性乳癌小鼠延長平均3倍生存時間（中）、在大腸直腸癌小鼠實驗中顯著阻止腫瘤形成（右）。

公司 / 類型	細胞類型	異體移植	靶點	分泌	基因改造方式	適應症	進度
中國附醫CAR001	Vδ2	Y	HLA-G	αPD-L1 BiTE	mRNA	實體癌	Preclinical/IND
CytoMed	Vδ2	Y	NKG2DL	N	慢病毒	實體癌	Ph1
Adicet Bio	Vδ1	Y	GPC-3	sIL-15	慢病毒	實體癌	Preclinical
Expression Therapeutics	Vδ2	Y	Undisclosed	N	慢病毒	實體癌	Preclinical
TC BioPharm	Vδ1/Vδ2	Y	Undisclosed	N	N.A.	N.A.	Preclinical
GammaDelta Therapeutics	Vδ1	Y	Undisclosed	N	N.A.	N.A.	Preclinical
Beijing Doing Biomedical	Vδ2	Y	CD19	N	慢病毒	血液癌	Ph1/Ph2
Adicet Bio, Inc.	Vδ1	Y	CD20	N	慢病毒	血液癌	Ph1
PersonGen BioTherapeutics	VδT	Y	CD7	N	慢病毒	血液癌	Ph1

圖5：本院可異體移植CAR.BiTE-gdT細胞技術（CMUH CAR001），與世界上CAR-gdT、mRNA CAR-T和多靶向CAR-T技術比較圖：比較當前類似的CAR-T技術後，只有CMUH CAR001同時具備使用Vδ2（V delta 2）gdT細胞、可異體移植、雙靶點且靶向免疫確認點、可分泌BiTE抗體、mRNA基因改造和應用於多種實體癌的所有特性。