

细胞&基因治疗药物药代动力学研究

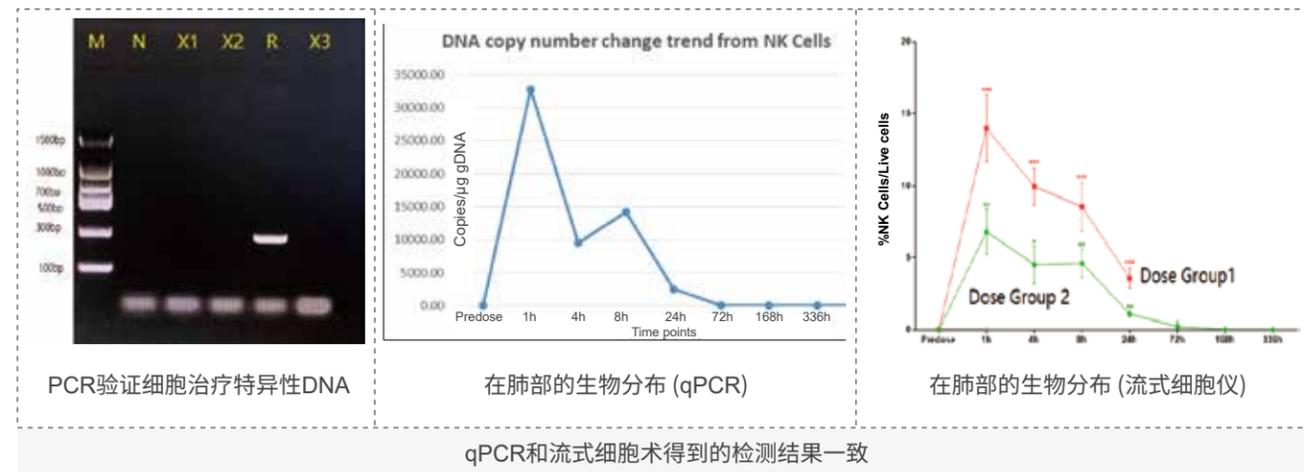
药代动力学研究考虑要点

- 暴露量: 基因治疗产品应根据产品具体特点考虑非临床研究中的实际暴露情况进行分析评价
- 生物分布: 基因治疗产品生物分布是基因治疗产品在体内靶组织和非靶组织的分布、存续和清除
- 脱落: 脱落分析应包括对其排出体外成分感染能力的检测

药代(生物分布)检测技术

- 成像技术
- 流式细胞术
- 免疫组化技术
- 定量PCR技术等

肺部细胞治疗分布的检测



细胞&基因治疗药物非临床安全性评价

在毒理学研究中, 应对基因治疗产品进行全面的安全性分析评估, 必要时还应评估导入基因的表达产物的安全性。基因治疗产品应能在相关动物种属中有效导入/暴露。细胞治疗(如CAR-T细胞)的非临床安全性风险主要包括: 细胞因子释放综合征(CRS)、可逆的神经毒性、B细胞减少、靶向与脱靶(on-target/off-tumor)、移植物抗宿主病(GVHD)、CAR-T细胞的成瘤性/致瘤性等

- 一般毒理学
- 生殖毒性
- 神经毒性
- 复制型病毒风险
- 免疫原性和免疫毒性
- 遗传毒性
- 致癌性
- 局部耐受性

参考文献:

Jing-E Zhou, et al. ShRNA-mediated silencing of PD-1 augments the efficacy of chimeric antigen receptor T cells on subcutaneous prostate and leukemia xenograft. Biomed Pharmacother. 2021 May;137:111339. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111339.



上海美迪西生物医药股份有限公司

地址: 上海市浦东新区川大路585号 电子邮箱: marketing@medicilon.com.cn
电话: +86 (21) 5859-1500 服务热线: 400-780-8018 网址: www.medicilon.com.cn

MEDICILON

美迪西细胞&基因治疗药物研发服务平台

细胞&基因疗法近些年发展突飞猛进, 为很多难治性疾病提供了可能性。随着基因转导和修饰技术、递送载体系统、细胞培养技术等领域的快速发展, 细胞&基因治疗取得了突破进展, 为难治性疾病(尤其是罕见遗传性疾病)提供了全新的治疗理念和思路。

美迪西临床前研究服务涵盖药效学研究、药物安全性评价、药代动力学研究、生物分析等, 建立完善的基因治疗产品研发平台可为细胞与基因治疗类产品提供药理药效、生物分布和安全评价研究的一站式服务。美迪西为细胞免疫治疗药物的临床前研发搭建了一站式的研究平台, 涵盖了包括CAR-T、TCR-T以及CAR-NK和TIL细胞在内的多种免疫治疗手段, 运用丰富的动物模型和多种先进的分析技术, 综合考虑不同研究项目的特点, 已为客户完成了多个免疫治疗方案的临床前开发项目。

细胞&基因治疗药物药理药效学研究

安全药理学

- 研究药物在治疗范围内或治疗范围以上的剂量时对生理功能潜在的非期望影响;
- 一般包括对中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统的影响
- 根据产品特点, 可能需要补充对其他器官系统的研究

体外药效学研究

细胞治疗(如CAR-T)的效力检测:

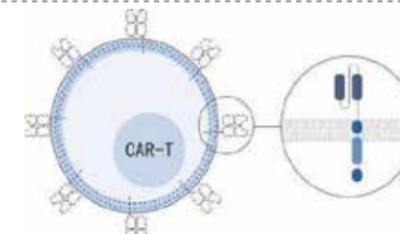
- 肿瘤杀伤率或增殖抑制率
- IFN- γ 的表达量
- CAR-T细胞表型变化

CAR-T的制备与评价



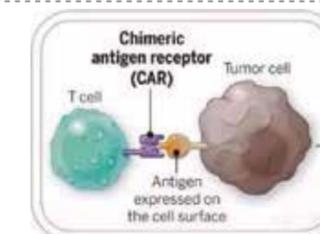
目标细胞系的建立

目标过表达或Luc细胞系
⊕
混合或单一克隆



CAR-T的准备

慢病毒包装和感染
⊕
T细胞的分选和激活

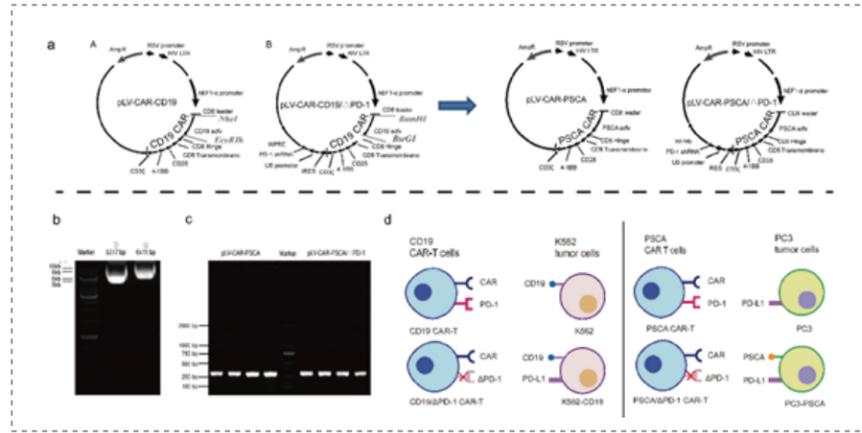


体外分析

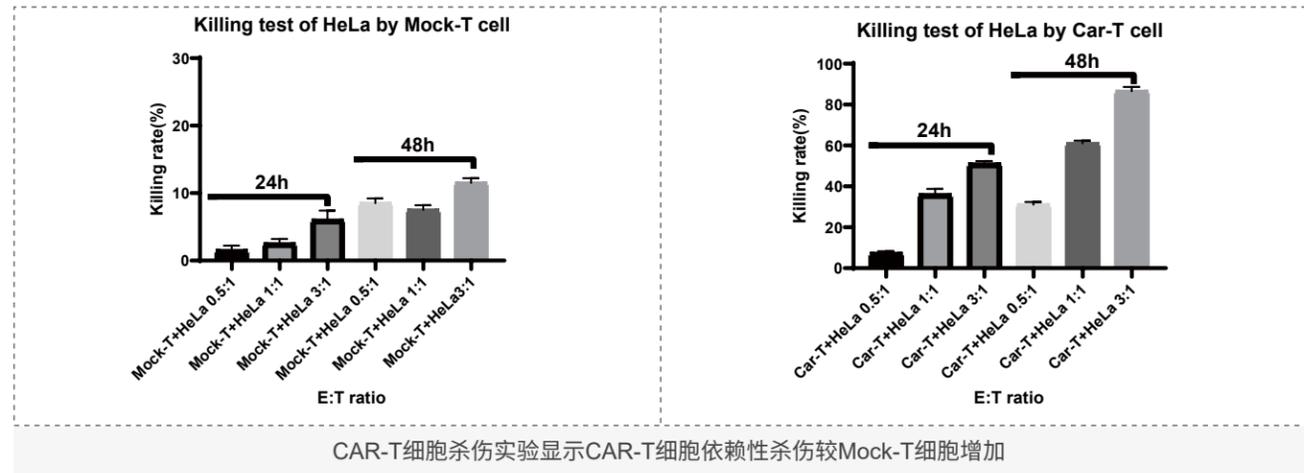
体外杀伤试验
⊕
细胞因子释放

质粒载体构建

将PD-1 shRNA整合到CAR质粒中,再通过慢病毒载体转导进T细胞,获得具有PD-1沉默功能的CAR-T细胞。结果表明,PD-1的有效沉默显著抑制了肿瘤微环境的免疫抑制作用,延长了CAR-T细胞的活化时间,从而产生了较长的肿瘤杀伤作用。PD-1沉默的CAR-T细胞显著延长了皮下前列腺和白血病异种移植小鼠的存活期。证明PD-1沉默技术是促进CAR-T细胞对皮下前列腺和白血病异种移植治疗效果的合适解决方案^[1]。此实验中质粒测序工作完全由美迪西完成。



CAR-T细胞杀伤试验



体内药效学研究

- ### 细胞治疗受试物

 - 可采用健康志愿者捐赠的血液制备
 - 可采用动物来源替代产品进行一些概念验证性研究 (Proof-of-Concept)
 - 非临床试验受试物和临床用样品的异同均应在新药申报时予以说明

基因治疗受试物

 - 考虑生产过程、关键质量特征 (如滴度)、临床拟用制剂等因素
 - 如果有种属特异性,应考察评估受试物在非临床研究中的活性
 - 若载体采用了表达性标签,应分析标签对非临床试验支持性的影响

检测方法和评价指标

- 生物发光成像 (Bioluminescent Imaging, BLI)
- 流式细胞术:检测动物体内肿瘤细胞的数量
- 流式细胞术、ELISA、MSD:肿瘤相关的细胞因子的变化
- 相关参数:瘤体积、瘤重、动物体内肿瘤细胞的定植部位和动物中位存活期等



动物模型 常用的细胞&基因治疗药物的非临床研究动物模型 (下表举例部分,更多可按最后联系方式进行咨询)

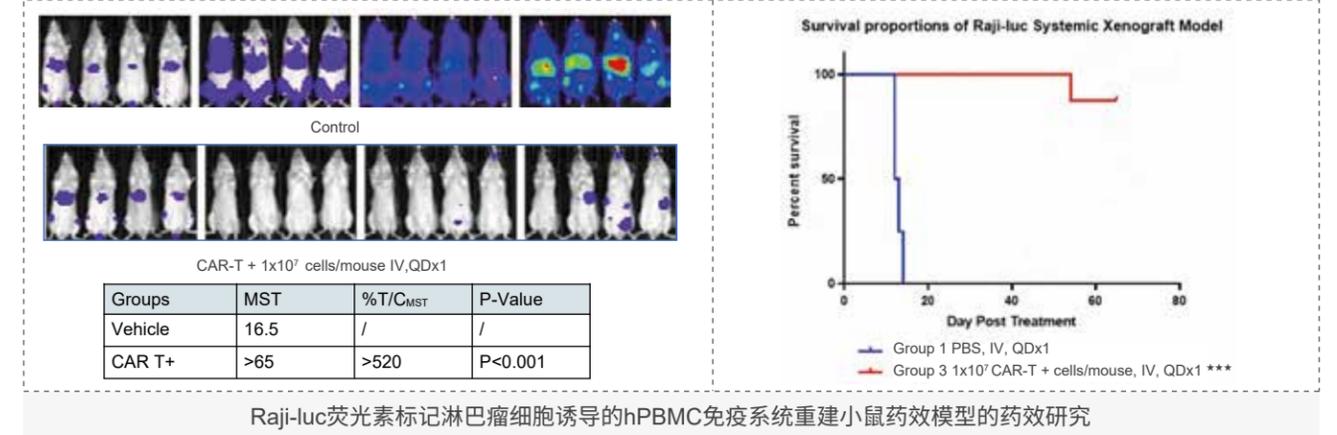
Cancer Type	Cell Lines	Cancer Type	Cell Lines
Brain Cancer	U-87 MG, LN-229, U-251 MG	Renal	786-O, OS-RC-2, A498, ACHN
Breast Cancer	BT474, HCC1569, HCC1954, HCC70, JIMT-1	Lung Cancer	A549, Calu-1, Calu-3, Calu-6, HCC827
Colon Cancer	COLO 205, DLD-1, HCT-116, HCT-15, HT-29	Lymphoma	SU-DHL-4, DB, Mino, Daudi, JeKo-1, Raji
Gastric	Hs 746T, NCI-N87, SNU-16, MKN-45	Myeloma	MM.1S, NCI-H929, RPMI-8226, OPM-2
Leukemia	CCRF-CEM, HEL, HL-60, K-562, MV-4-11	Ovary	A2780, OVCAR-3, SK-OV-3
Liver Cancer	Hep G2, HuH-7	Pancreatic	AsPC-1, Bx PC-3, Capan, CFPAC-1

CDX模型

Cancer Type	Cell Lines	Cancer Type	Cell Lines
Breast Cancer	4T1, EMT6, JC, EO771	Breast Cancer	HCC1954, MDA-MB-231, JIMT-1
Colon Cancer	CT26.WT, MC-38, Colon26	Colon Cancer	HT29, LoVo, Ls174T, HT-15
Leukemia	C1498, L1210, WEHI-3	Gastric Cancer	NCI-N87, NUGC-4
Lung Cancer	LLC1, KLN205	Lung Cancer	HCC827, NCI-H1975, NCI-H292,
Lymphoma	A20, EL4, L5178-R, E.G7-OVA	Lymphoma	Raji, TMD8, MOLM-13
Melanoma	B16-F10, Clone-M3	Myeloma	RPMI-8226, NCI-H929, MM.1S

同源小鼠模型 人免疫系统重建人源化小鼠模型 (PBMC, HSC CD34⁺)

免疫系统重建人源化小鼠模型



双特异性CAR-T药效研究:CD19/BCMA

