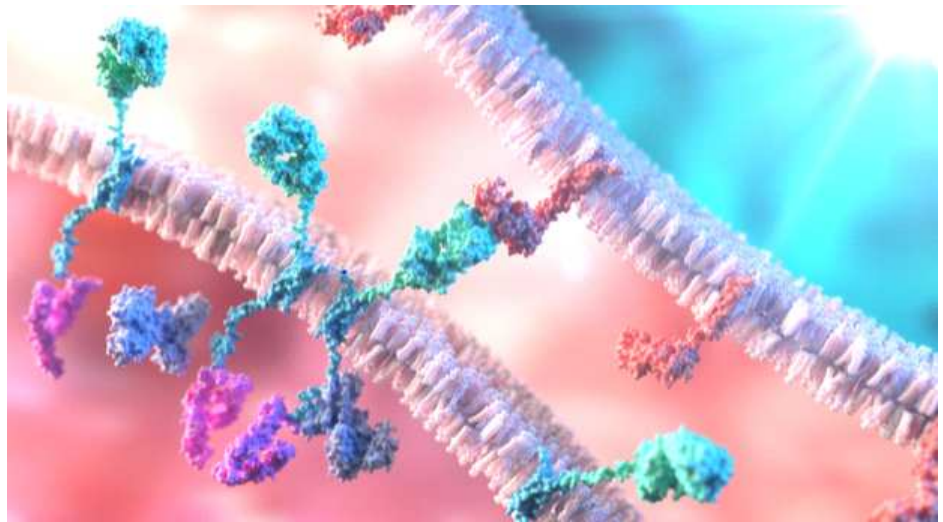


<2019년 4월 2일 Biospace에 실린 'The Next Frontier of CAR-T Therapies: Off-the-Shelf Therapies'과 2019년 5월 24일 Bioprocess International에 실린 'Off-the-shelf CAR-T a 'gamechanger' for multiple myeloma, says Allogene'의 내용을 요약 정리함>

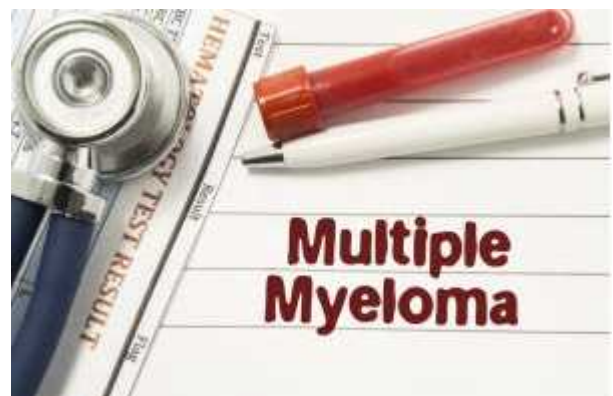
## **The Next Frontier of CAR-T Therapies : Off-the-Shelf Therapies**

Apr 02, 2019 By Chelsea Weidman Burke



## **Off-the-shelf CAR-T a 'gamechanger' for multiple myeloma, says Allogene**

May 24, 2019 by Dan Stanton



# Off-the-shelf CAR-T

작성자 : ICGM 김지영 박사

## 1 개요

- 2017년 8월, 10월 Kimriah(Norvatis사)와 Yescarta(Kite Pharmaceuticals사)가 미국 FDA에서 판매허가를 받음으로서 CAR-T는 다발성 골수암(Multiple Myeloma)의 새로운 치료제로 각광을 받고 있음
- 현재 다발성 골수종 치료제의 후보 제품으로는 Bluebird사와 Celgene사가 공동으로 개발 중인 BB21217, Celgene사의 JCARH125 그리고 Janssen/Legend Biotech사의 LCAR-B38M이 있으며 이들은 모두 자가유래(Autologous) 치료제임

## 2 Autologous CAR-T Therapy 한계

- 자가유래 CAR-T는 환자의 혈액에서 T-세포를 분리하여 암세포를 인지하고 공격하도록 유전적으로 변형시킨 후 다시 환자에게 투여하는 개인 맞춤형 치료제임. 이러한 개인 맞춤형 치료제는 제조에 대략 3~4 주 가량 긴 시간이 걸리고, 노동 집약적이며 치료제의 가격이 매우 비싸다는 단점을 가지고 있음
- 이러한 문제들을 위한 해결책으로 연구자들은 동종이형(Allogenic) 또는 off-the-shelf CAR-T의 개발에 힘쓰고 있음. 환자 맞춤형 치료제와 달리 off-the-shelf CAR-T는 건강한 기증자로부터 세포를 기증 받아서 암세포를 공격하도록 유전적으로 변형한 후 대량생산을 하여 다수의 환자에게 투여할 수 있다는 장점을 가지고 있음

## 3 Off-the-shelf CAR-T Therapy 연구

- 캘리포니아 대학교(UCLA) 연구자들은 인공 흉선 오가노이드(Artificial Thymic Organoid)를 이용하여 다능성(Pluripotent) 줄기세포를 T-세포로 변환 시키는데 성공하였음. 이들 오가노이드(줄기세포로부터 유래한 소형의 단순화된 형태의 3차원 조직)들은 우리 몸에서 혈액 줄기세포를 이용하여 T-세포를 합성하는 기관인 흉선의 역할을 대신 할 수 있음. 연구자들은 사람의 배아줄기세포 뿐 아니라 iPSC (induced Pluripotent Stem Cell)를 사용하였을 경우에도 역시 T-세포의 생성에 성공하였음

- 연구자들은 이러한 기술을 off-the-shelf CAR-T 치료제의 개발에 사용할 예정임. 이들은 인공 흥선 오가노이드를 이용해서 암세포를 공격하는 T-세포를 만들어 낼 수 있도록 유전적으로 편집된 다능성 줄기세포를 만들어 낸 후에 이들 줄기세포를 무한정 증폭시키는 방법을 사용할 예정임
- 이 기술의 전망이 밝아 보이기는 하지만 아직도 풀어야 할 문제점이 남아있음. 인공 흥선 오가노이드에서 만들어진 T-세포는 세포의 표면에서 일부 환자에게 맞지 않는 물질들을 발현하는데 이들 물질들이 있을 경우 환자들이 T-세포에 대하여 거부반응을 일으킴. 이 연구의 다음 단계는 암세포에 맞서 싸우는 수용체를 발현하면서 세포에 대한 거부반응을 유도하는 물질을 발현하지 않는 T-세포를 만들어내는 것이며 이러한 연구는 off-the-shelf T-세포 치료제 개발과정에서 중요한 단계가 될 것임
- Off-the-shelf 치료제의 개발은 현재 생명공학계에서도 핫 토픽이며 UCLA/Kite의 인공 흥선 오가노이드를 포함하여 다양한 회사에서 다음 세대의 획기적인 치료제 개발을 진행하고 있음

#### 4 Off-the-shelf CAR-T Therapy 개발 동향

- Cellectis사는 유전자 가위와 동종이형(Allogenic) CAR-T 치료제 또는 Universal CAR-T (UCART) 세포 분야의 개척자이며 다양한 UCARTs를 개발 중임
  - ① **UCART123** : 급성 골수성 백혈병(AML, Acute Myeloid Leukemia) 환자에서 발견되는 CD123<sup>+</sup> 백혈병 세포를 표적으로 하는 UCART123은 현재 2 건의 공개 임상 1상 시험을 위한 환자를 모집 중임. AML123은 대략 156명의 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 평가하고, ABC123은 72명의 Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm (BPDCD) 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 확인하고 있음
  - ② **UCART22** : CD22<sup>+</sup> B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) 환자와 CD22<sup>+</sup> B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) 환자를 치료할 수 있도록 디자인되었음. UCART22는 현재 재발성 또는 난치성 CD22<sup>+</sup> B-ALL 환자를 대상으로 안전성과 유효성을 확인하기 위한 공개형, 용량 증가(Dose-escalating) 임상 1상 시험을 진행 중임
  - ③ **UCARTCS1** : 다발성 골수종(Multiple Myeloma) 등과 같이 CS-1을 발현하는 혈액암을 치료하기 위하여 개발 중임
  - ④ **UCARTCLL1** : AML 등과 같은 CLL-1을 발현하는 혈액 종양을 치료하기 위해 비임상 단계에서 개발 중임

- Cellectis는 동종이형 CAR-T 개발에 집중하고 있는 회사인 Allogene Therapeutics 사와도 공동 개발을 진행 중임
  - **ALLO-501** : CD19을 표적으로 하고 있으며 재발성 또는 난치성 NHL을 치료하기 위해 개발 중임. FDA에서 지난 1월에 ALLO-501에 대한 임상시험을 승인하였으며 임상1상 시험이 몇 달 내로 시작될 것으로 예상됨
- Allogene사는 2개의 CAR-T 치료제가 새로이 임상승인을 받았음
  - ① **ALLO-715** : B-cell Maturation Antigen (BCMA)를 표적으로 하고 있는 재발성 또는 난치성 MM 치료제로 임상시험 신청서를 제출하였으며 올해 말에 임상 1상 시험을 시작할 수 있을 것으로 기대함
  - ② **ALLO-819** : CD135 (FLT3로도 알려진)을 표적으로 하고 있는 재발성 또는 난치성 AML 치료제
- Allogene사는 Cellectis사, Pfizer사와 함께 공동 개발을 진행 중임
  - **UCART19** : 재발성 또는 난치성 CD19<sup>+</sup> B-ALL 환자를 대상으로 하는 3개의 개방형 임상 1상 시험을 진행 중임
    - ⓐ PALL : 18명의 소아환자를 대상으로 치료제의 안전성과 타당성을 조사 중
    - ⓑ CALM : 40명의 성인 환자를 대상으로 안전성과 저항성을 평가하는 용량 증가 시험 중
    - ⓒ 200명의 중증 혈액 종양 환자를 대상으로 장기간에 걸친 안전성과 유효성 후속 시험을 진행 중임
  - Allogene은 2018년 12월에 미국 종양학회에서 7명의 PALL 환자와 14명의 CALM 환자를 합친 21명의 임상 1상 데이터를 보고 하였음
    - ⓐ UCART19, Fludarabine/Cyclophosphamide, CD-52 항체를 처리한 17명의 환자 중에서 14명(82%)의 환자가 UCART19 세포의 유의미한 증가와 함께 증상이 완치되는 것을 볼 수 있었음
    - ⓑ UCART19과 Fludarabine/Cyclophosphamide 만(CD-52 항체 처리 제외)을 투여한 4명의 환자는 UCART19 세포 최소한의 증가와 증상의 호전을 볼 수 없었음
    - ⓒ 이 결과는 동종이형 CAR-T 치료제에서 CD-25 항체의 중요성을 강조하고 있음

## 5 결론

- off-the-shelf CAR-T 치료제가 아직도 개발 단계이지만, 자가유래(Autologous) CAR-T 치료제와 비교할 때 제조의 효율성 및 범용성에서의 큰 우위와 장점으로 인해 많은 기대를 받고 있음
- Allogene에서는 One Batch의 off-the-shelf CAR-T 세포를 이용하여 100명의 환자를 치료할 수 있을 것으로 예상하고 있음