



珈钰生物

Frontier Gate Biotech



深圳珈钰生物科技有限公司

CONTENTS

1. 背景及公司介绍

2. 技术及服务介绍

3. 团队介绍

4. 未来市场布局





/01

背景及公司介绍



肿瘤免疫治疗研究的十大挑战之首

Table 1. Ten Key Challenges for Cancer Immunotherapy

1. Development of pre-clinical models that translate to human immunity
2. Determining the dominant drivers of cancer immunity
3. Understanding organ-specific tumor immune contexture
4. Understanding the molecular and cellular drivers of primary versus secondary immune escape
5. Elucidating the benefit of endogenous versus synthetic immunity
6. Effective and efficient assessment of cancer immunotherapy combinations in early-phase clinical studies
7. Full characterization of the impact of steroids and immune suppression on cancer immunotherapy and autoimmune toxicities
8. Maximizing personalized approaches through composite biomarkers
9. Developing improved regulatory endpoints for cancer immunotherapy
10. Optimizing long-term survival with multi-agent cancer immunotherapy combination regimens

Immunity 2020 Jan 14;52(1):17-35.

肿瘤免疫研究的主要挑战

- 人体实验的**伦理**问题；
- 动物的免疫系统与人类有**明显的区别**；
- 基于动物模型开发的免疫治疗手段，在人的临床实验中大多数以失败告终。

建立免疫系统人源化肿瘤模型解决此瓶颈

CAR - T细胞在免疫缺陷鼠里有效杀灭实体肿瘤，但在临床实验中都以失败告终。

CAR T Cell Therapy for Solid Tumors: Bright Future or Dark Reality?

Molecular Therapy 28, 2320-2339 (2020)

肿瘤免疫治疗实体瘤的瓶颈

In March, Juno Therapeutics (NASDAQ:JUNO) announced that it was ending development of JCAR015 after five patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) died from cerebral edema -- brain swelling -- in its phase 2 clinical trial. The lethal side effect made it unlikely the treatment could get approved, despite extremely strong efficacy data.

After a review of the data, the company said it thought there were protocol modifications and process improvements that would hopefully make JCAR015 safer, but those changes would require Juno to go back to phase 1. Since the biotech has other drug candidates to treat ALL, Juno made a decision with its partner Celgene (NASDAQ:CELG) that it would be best to shelve JCAR015 and focus on the other ALL therapies.

All told, the biotech spent \$46.4 million on the failed drug, which could end up being a little higher depending on wrap-up costs.

Period	JCAR015 Expenses
Aug. 5, 2013 to Dec. 31, 2013	\$7.7 million
2014	\$4.2 million
2015	\$11.3 million
2016	\$21.1 million
Q1 2017	\$2.2 million
Total	\$46.4 million

CAR-T 疗法领军公司朱诺医疗 (Juno Therapeutics) 在其中一条管线花费4640万美金，但临床试验全部失败，最终关闭管线。

DATA SOURCE: JUNO THERAPEUTICS. TOTAL DOESN'T EQUAL SUM OF PERIODS DUE TO ROUNDING.

肿瘤免疫治疗实体瘤的主要瓶颈

- 实体瘤具有复杂的免疫抑制微环境；
- 现有的免疫检查点抑制剂PD1等只对少数实体瘤有效；
- CAR-T细胞治疗对实体瘤效果差。

建立免疫系统人源化肿瘤模型解决此瓶颈

CAR - T细胞在免疫缺陷鼠里有效杀灭实体肿瘤，但在临床实验中都以失败告终。

CAR T Cell Therapy for Solid Tumors: Bright Future or Dark Reality?

Molecular Therapy 28, 2320-2339 (2020)

模式动物

近年来，肿瘤免疫进入高速发展阶段。

模式动物是肿瘤免疫研究的**基础**，选择一个理想的动物模型是理解疾病的发生、发展和治疗干预的**关键**。

现有模式动物介绍



普通鼠

具有完整的免疫系统，但是小鼠的免疫系统**只能**研究小鼠肿瘤，具有**种属差异**

敲除鼠源免疫系统



免疫缺陷鼠

供人源组织移植的理想模型，但**不具备**免疫系统，**无法**开展肿瘤免疫研究

植入人源免疫系统



免疫系统人源化鼠

小鼠免疫系统系统缺失，人免疫系统重建；**可移植**人肿瘤，研究肿瘤与免疫系统的相互作用；目前**最理想**的肿瘤免疫模型

项目简介

珈钰生物由国家创新千人专家徐洋博士所创立

公司主要管线为:

1. 免疫系统人源化鼠CRO服务【目前业务已经开展】；
2. 研发实体瘤的免疫细胞治疗；
3. 研发治疗组织纤维化的干细胞治疗。



前期 [0-3年]

免疫系统人源化鼠CRO

- 已在深圳开展业务
- 建设新的专属动物房
- 开展免疫治疗有效性和安全性评估的CRO业务

实体瘤的免疫细胞治疗

- CAR-T, CAR-DC联合治疗的临床前研究

组织纤维化的干细胞治疗

- 子宫内膜干细胞治疗肺纤维化的临床前研究及临床研究

中期 [3-5年]

- 在其他城市设立分点
- 提高产能效率

- 开展联合治疗的临床研究
- 获得IND批件

- 获得IND批件, 开展临床实验

后期 [>5年]

- 国内、海外业务扩张
- 给予珈钰动物模型开展相关免疫治疗研究

- 完成临床实验, 药品上市



/02

技术及服务介绍



管线一：免疫系统人源化鼠CRO服务总览

基于免疫系统人源化小鼠的免疫疗法有效性、安全性评价

珈钰公司支持的免疫疗法（如细胞治疗CAR-T、NK、Macrophage、DC细胞疗法、疫苗、抗体、小分子药物等）

国内首家提供BLT人源化小鼠的公司

基于免疫系统缺陷NSG大鼠的药物评价及PDX服务

免疫缺陷大鼠（NSG-Rat）具有较好的异种移植效率，更大的可移植量，满足药物研究采样次数，采样量，高通量分析的需求

世界唯一的免疫缺陷大鼠平台

基于免疫系统人源化鼠实体瘤PDX模型的个体化治疗

用于肿瘤病人精准个体化免疫治疗的评估，指导个体化用药



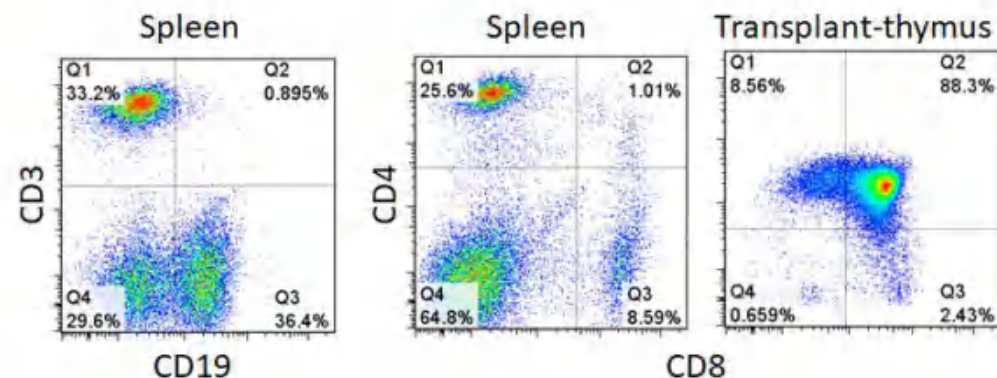
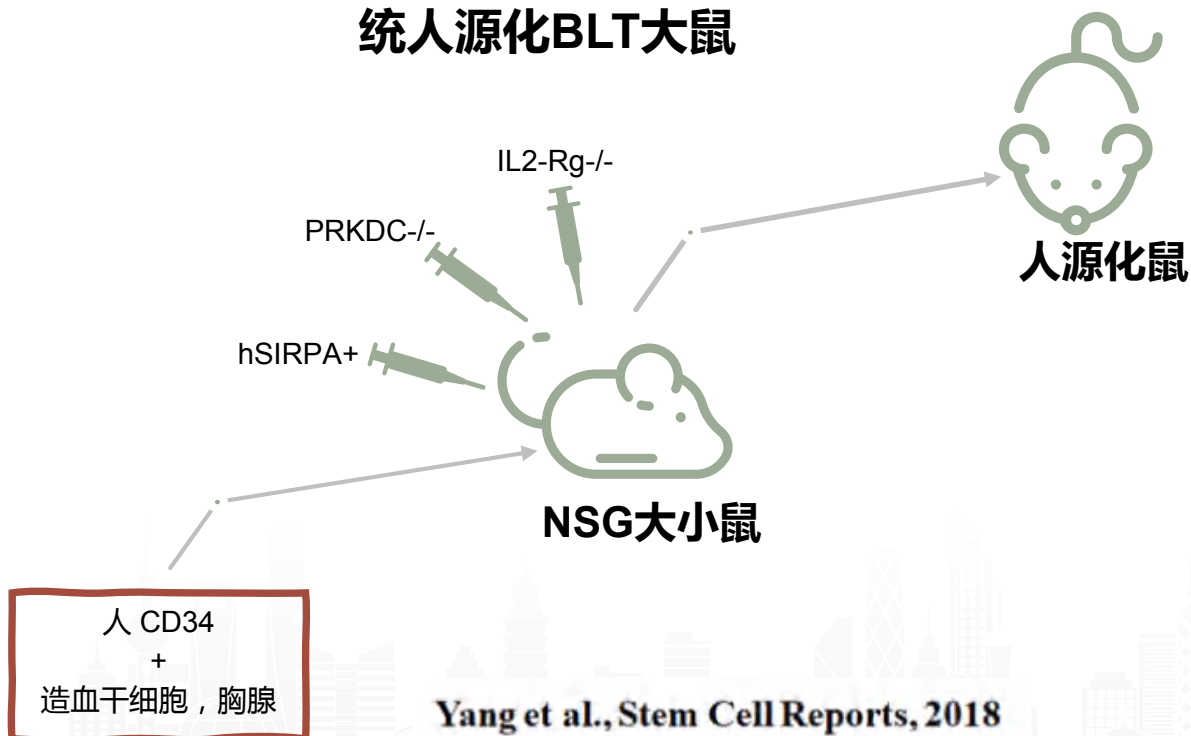
珈钰人源化小鼠种类

	PBL小鼠	HSC小鼠	BLT小鼠
小鼠背景	免疫缺陷鼠 (NSG、NOG、BRG等)	免疫缺陷鼠 (NSG、NOG、BRG等)	免疫缺陷鼠 (NSG、NOG、BRG等)
制备方法	尾静脉注射人外周血PBMC	HSC细胞移植初生小鼠	移植Bone Marrow /Liver /Thymus , 尾静脉注射HSC细胞
组织来源	易得	组织来源较广 (胎肝、脐带血、骨髓、外周血)	组织来源限制
操作性	简单、效率较高	难度较低	技术要求较高
免疫细胞重建	时间较短、可以重组PMBC细胞	T细胞、B细胞、DC细胞、NK细胞、单核细胞/巨噬细胞	T细胞、B细胞、DC细胞、NK细胞、单核细胞/巨噬细胞
细胞重现时间	几周	几个月	几个月
T细胞成熟	移植前已经成熟	不成熟	成熟
T细胞功能	弱	弱	强
GHVR	严重、快速	无	可能在6个月后产生
获得性免疫	无	无	强
固有免疫	有	有	有
粘膜免疫	无	无	有
适用的治疗技术研发	GVHR模型	非T细胞依赖性免疫反应	<ul style="list-style-type: none"> • 感染 • 移植免疫 • 自身免疫疾病 • 肿瘤免疫等

珈钰独有

BLT小鼠介绍

突破技术瓶颈，
国际上首次构建成功免疫系
统人源化BLT大鼠



Rong et al. 2014, Cell Stem Cell;
Zhao et al. 2015, Cell Stem Cell (IF: 22.3)

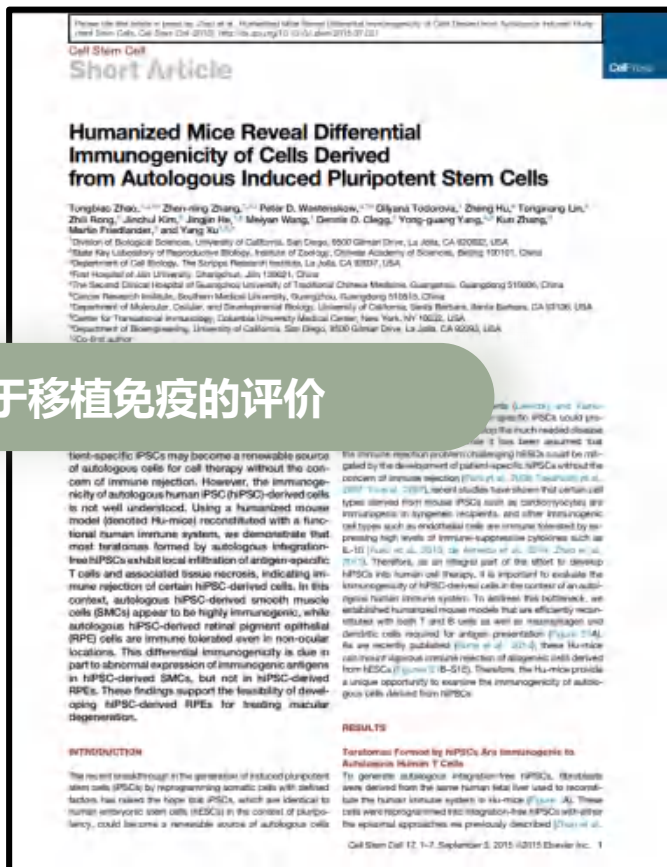
移植人胸腺组织，重塑功能性T细胞及获得性免疫系统，国内**首家**提供BLT小鼠；

珈钰团队深耕多年，积累了丰富的丰富经验，制备超过2000只人源化小鼠，成功率**95%以上**

关于BLT小鼠的研究验证



BLT小鼠首次用于移植免疫的评价



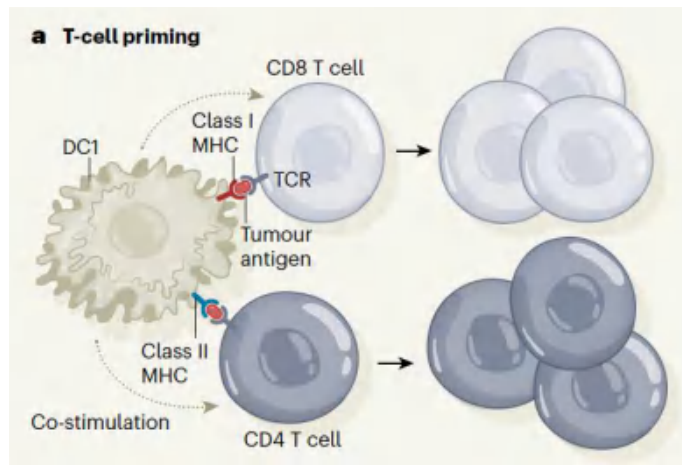
BLT小鼠首次用于实体瘤抗肿瘤药物的评价



管线二-1：细胞治疗—CAR-DC、CAR-T联合治疗

CAR-T细胞对血癌治疗效果显著，但由于实体瘤具有免疫抑制微环境，导致CAR-T细胞治疗对实体瘤的效果不明确。

珈钰生物通过研发CAR-DC（CAR-树突状细胞）打破肿瘤免疫抑制，同时利用CRISPR/CAS9全基因组基因编辑技术高通量筛选打破肿瘤免疫抑制微环境的新靶点，解决CAR-T细胞治疗实体瘤效率低的瓶颈问题。



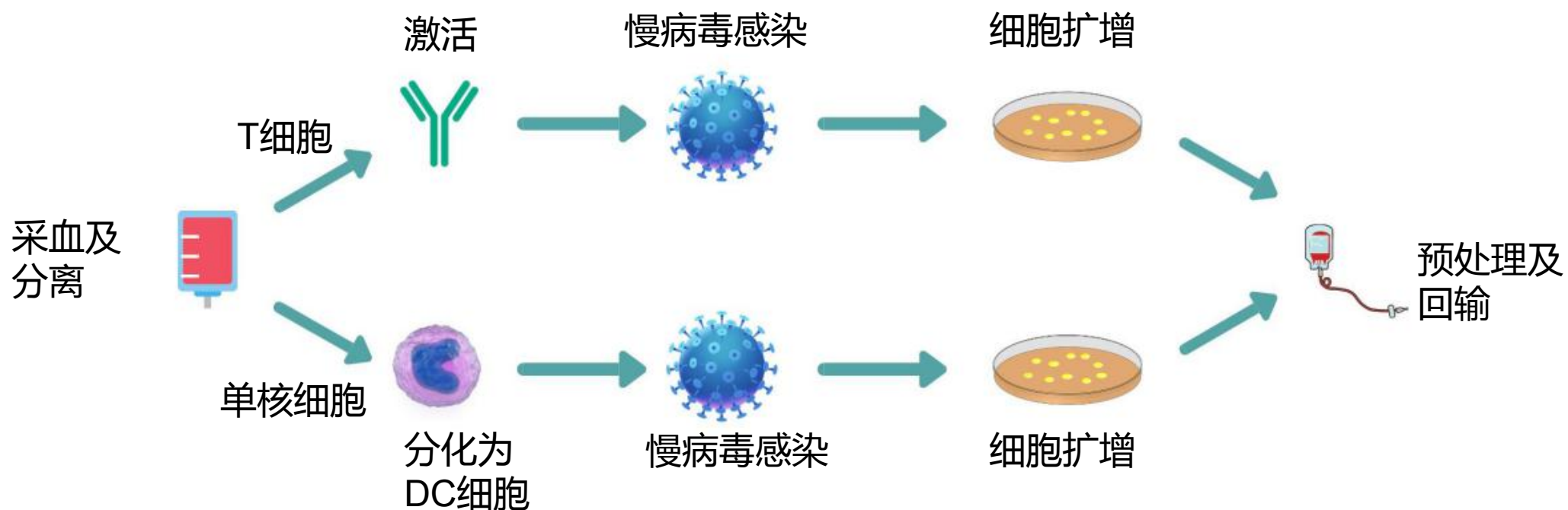
Marianne Burbage, Sebastian Amigorena. A dendritic cell multitasks to tackle cancer, Nature (2020) doi: 10.1038/d41586-020-02339-9

DC细胞在抗肿瘤方面有双重作用：

1. 本身为递呈肿瘤抗原，激活免疫系统的APC细胞。
2. DC细胞可激活T细胞的功能，提高T细胞在肿瘤免疫抑制环境的活性。

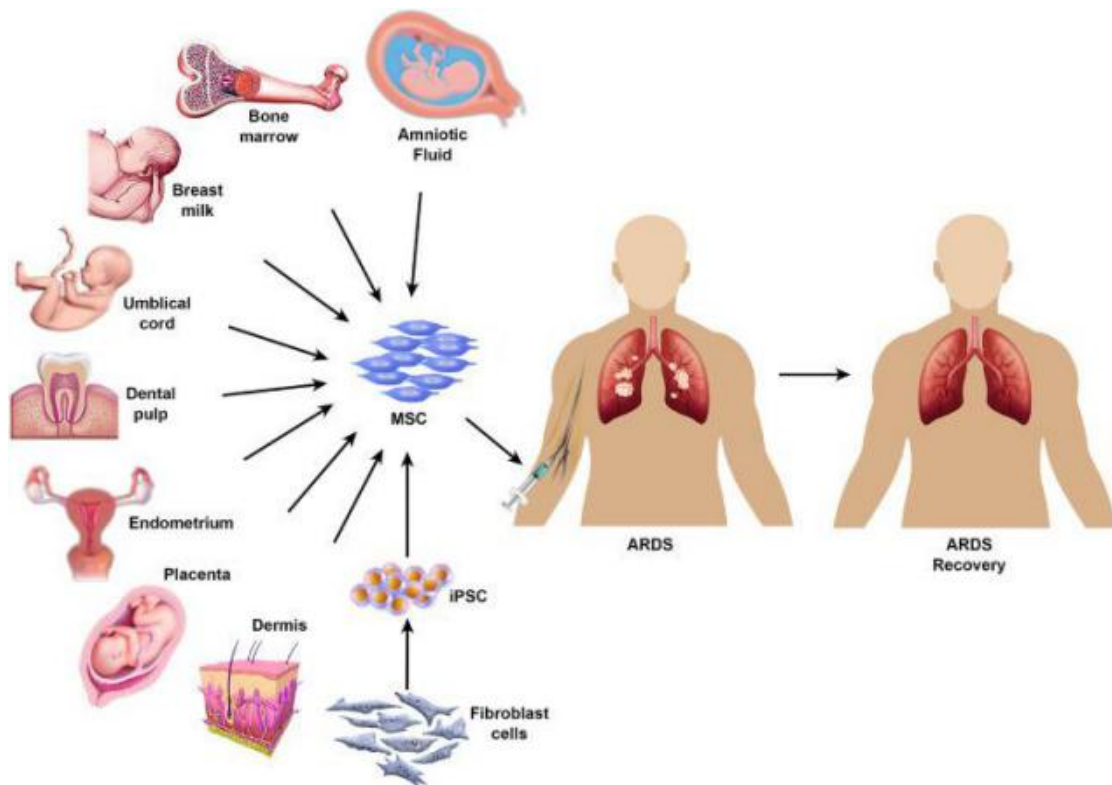
管线二-1：细胞治疗—CAR-DC、CAR-T联合治疗

CAR-DC、CAR-T联合治疗整体流程



管线二-2 干细胞治疗

所谓干细胞，是一种未充分分化、尚不成熟的细胞，具有再生为各种组织器官和人体细胞的潜在功能。干细胞具有可增殖与分化、免疫耐受度高、炎症趋向性、免疫抑制性等特性。



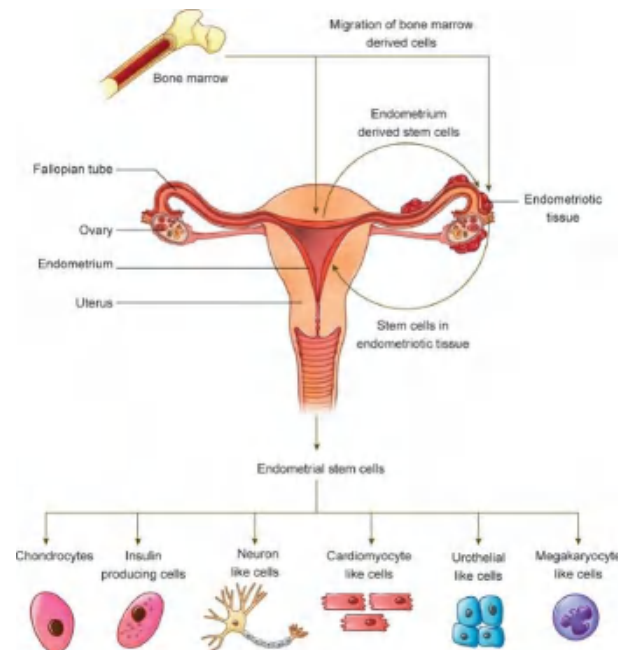
- 干细胞移植治疗是把健康的干细胞移植到患者体内，以达到修复或替换受损细胞或组织，从而达到治愈的目的。
- 干细胞治疗有望用于各类器官退化性、损伤性疾病，比如神经系统疾病、免疫系统疾病。
- 如左图所示，干细胞的来源种类多样，包括骨髓、胚胎、宫内膜、胎盘、脐带、乳齿、羊水等。

图为利用干细胞疗法治疗新冠引起的急性呼吸窘迫综合征

管线二-2 宫内膜干细胞

子宫内膜干细胞是一种由子宫内膜脱落，具有多向分化潜能的成体干细胞。其本质上是干细胞，具有增殖和分化的潜能，同时具备间充质干细胞的特性：免疫原性低，定向归巢炎症部位并抑制炎症，也具备修复再生的能力。

主要来源自经血，经血来源丰富，干细胞含量较高，无创采集；亦可以从子宫内膜内获取，但是有创，取材难度较高。



特点：

1. 无伦理问题
2. 特有技术使宫内膜干细胞成为通用工程化干细胞
3. 对于炎症有着非常强的靶向性及抑制性

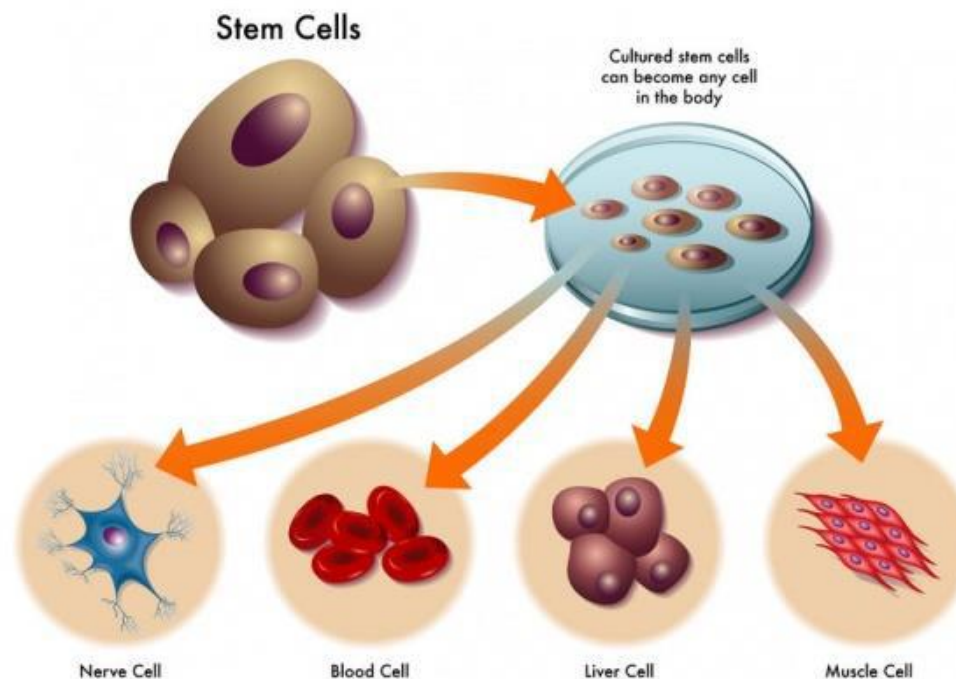
管线二-2 宫内膜干细胞应用—治疗

器官纤维化是器官衰竭，癌变的关键诱因，主要是器官内的炎症反应诱变而来。比如，新冠病毒会诱导肺炎而导致肺纤维化，器官功能丧失甚至死亡。

珈钰公司研发团队发现宫内膜干细胞能够有效抑制炎症导致的肺纤维化，并通过基因编辑获得了更高效抑制肺纤维化的宫内膜干细胞，为临床应用奠定了基础。

宫内膜干细胞在治疗上的应用：

1. 子宫内膜受损
2. 肺纤维化
3. 软骨缺损
4. 关节炎
5. 肝硬化
6. 慢性溃疡



管线二-2 宫内膜干细胞应用—医美

宫内膜干细胞在医美上的应用可分为直接注入或使用干细胞分泌的产物作为医美产品

直接注入干细胞至患处促进细胞再生、抑制炎症反应及纤维化
有以下几种应用:

1. 疤痕、烫伤修复
2. 医美手术后康复
3. 除皱

干细胞提取物、分泌的细胞因子、生长因子，细胞的培养物可用于制成面膜，面霜等。部分有效分泌蛋白质如下：

TABLE 2: The characterization of specific secretory proteins in PSC-CM.

Protein name	UniProtKB ID	Gene	Molecular function	Biological process	Subcellular location	Family	Function
Monocyte chemoattractant protein 1	P43500	CCL2	Cytokine	Chemotaxis, inflammatory response	Secreted	Chemokine CC family	Chemotactic factor that attracts monocytes and eosinophils, but not neutrophils or mast cells. Augments monocyte antimicrobial activity.
Kit ligand	P2583	KITLG	Growth factor	Cell adhesion	Cell membrane, cytoplasm, cytoskeleton, and membrane, secreted	SCF family	Ligand for the receptor-type protein-tyrosine kinase KIT. Plays an essential role in the regulation of cell survival and proliferation, hematopoiesis, stem cell maintenance, gametogenesis, mast cell development, migration and function, and melanogenesis.
Fibroblast growth factor 2	P08038	FGF2	Developmental protein, growth factor, mitogen	Angiogenesis, differentiation	Nucleus, secreted	Heparin-binding growth factors family	Plays an important role in the regulation of cell survival, cell division, angiogenesis, cell differentiation, and cell migration.
Fibroblast growth factor 7	P21781	FGF7	Growth factor, mitogen	UVA	Secreted	Heparin-binding growth factors family	Plays an important role in the regulation of embryonic development, cell proliferation, and cell differentiation.
Angiopoietin-1	Q15389	ANGPT1	Developmental protein	Angiogenesis, differentiation	Secreted	UVA	Plays an important role not only in the regulation of angiogenesis, endothelial cell survival, proliferation, migration, adhesion and cell spreading, and reorganization of the actin cytoskeleton, but also in the maintenance of vascular quiescence. Required for normal angiogenesis and heart development during embryogenesis.
Placenta growth factor	P49763	PGF	Developmental protein, growth factor, mitogen	Angiogenesis, differentiation	Secreted	PDGF/VEGF growth factor family	Growth factor active in angiogenesis and endothelial cell growth, stimulating their proliferation and migration.
Adrenomedullin	P35308	ADM	Hormone	UVA	Secreted	Adrenomedullin family	AM and PAMP are potent hypotensive and vasodilator agents. Numerous actions have been reported, most related to the physiologic control of fluid and electrolyte homeostasis.
Plasminogen activator	P00749	PLAU	Hydrolase, protease, and serine protease	Blood coagulation, fibrinolysis, hemostasis, and plasminogen activation	Secreted	Peptidase S1 family	Specifically cleaves the zymogen plasminogen to form the active enzyme plasmin.
Platelet-derived growth factor	P04085	PDGFA	Developmental protein, growth factor, mitogen	UVA	Secreted	PDGF/VEGF growth factor family	Growth factor that plays an essential role in the regulation of embryonic development, cell proliferation, cell migration, survival, and chemotaxis. Cleaves collagens of types I, II, and III at one site in the helical domain. Also cleaves collagens of types VII and X.
Matrix metalloproteinase-1	P03956	MMP1	Hydrolase, metalloprotease, and protease	Collagen degradation, host-virus interaction	Extracellular matrix, secreted	Peptidase M10A family	Cleaves collagens of types I, II, and III at one site in the helical domain. Also cleaves collagens of types VII and X.
Matrix metalloproteinase-9	P14780	MMP9	Hydrolase, metalloprotease, and protease	Collagen degradation	Extracellular matrix, secreted	Peptidase M10A family	Cleaves type IV and type V collagen into large C-terminal three-quarter fragments and shorter N-terminal one-quarter fragments.

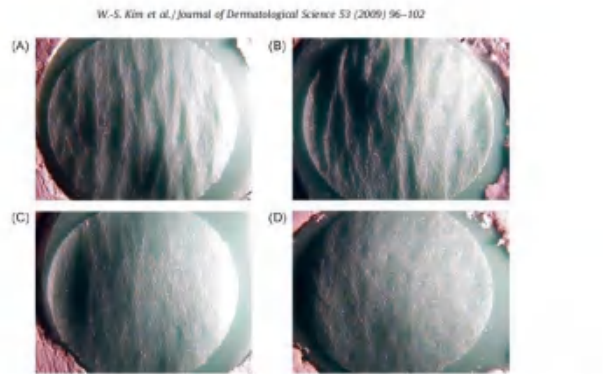


Fig. 1. Evaluation of wrinkles by replica analysis after ADSC injection. Control (A), 1×10^5 cells (B), 1×10^6 cells (C), and 1×10^7 cells (D).

W. S. Kim, B. S. Park, S. H. Park, H. K. Kim, and J. H. Sung, "Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by secretory factors," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 53, no. 2, pp. 96–102, 2009.

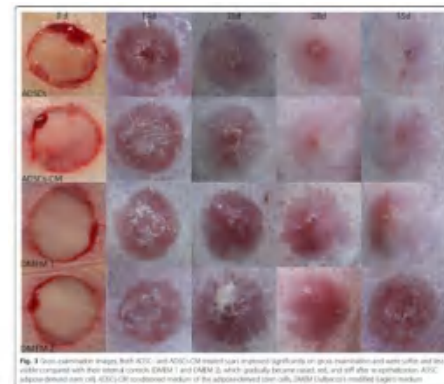


Fig. 2. Immunofluorescence images show ADSCs and ADSCs-derived secretory factors in skin. Immunofluorescence images were taken and analyzed compared with their internal controls (ADSCs 1 and ADSCs 2, which gradually became control cells) and after an experiment. ADSCs (adipose-derived stem cell), ADSCs (control) marker of the adipose-derived stem cell, ADSCs (culture) marker (Laguerre marker).

J. -H. Kim, M. Jung, H. -S. Kim, Y. -M. Kim, and E. -H. Choi, "Adipose-derived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin," *Exp. Dermatol.*, vol. 20, no. 5, pp. 383 - 387, 2011.

Xu, Y., Guo, S., Wei, C., Li, H., Chen, L., Yin, C., & Zhang, C. (2016). The comparison of adipose stem cell and placental stem cell in secretion characteristics and in facial antiaging. *Stem cells international*, 2016.



/03

团队介绍



团队介绍-创始人介绍



徐洋 教授

创始人、CEO

- 哈佛大学免疫学博士，MIT博士后
- 2008年获加州圣地亚哥分校（UCSD）终生教授
- 科技部863再生医学领域首席科学家
- 国家创新千人、长江学者
- 在Nature、Cell、Nature Cell Biology、Cell Stem Cell等主流学术期刊发表SCI论文100余篇，被引用约一万五千余次
- 申请了多项干细胞治疗技术的专利

- 徐洋教授在干细胞治疗领域深耕十数年
- 2011年发表 在Nature上的文章：The immunogenicity of the induced pluripotent stem cells. 是iPSCs最早的基础研究之一
- 2014年在Cell Stem Cell上发表文章：An Effective Approach to Prevent Immune Rejection of Human ESC-Derived Allografts. 建立了抑制hESC分化细胞免疫耐受的新策略
- 2015年在Cell Stem Cell上发表的文章：Humanized Mice Reveal Differential Immunogenicity of Cells Derived from Autologous Induced Pluripotent Stem Cells. 建立了可用于评估干细胞治疗的免疫系统人源化鼠模型
- 2020年在Ebiomedicine上发表的文章：
 - hESC-derived immune suppressive dendritic cells induce immune tolerance of parental hESC-derived allografts. 利用hESC分化的免疫抑制性树突状细胞诱导免疫耐受
- 其他研究包括发现影响干细胞免疫反应通路的基因以及避免干细胞治疗免疫排斥的办法等

团队介绍-核心技术团队

核心技术团队由4个海外高层次人才组成

陈渠博士 深圳市海外高层次人才孔雀B类

人源化鼠、实体瘤模型、肿瘤免疫治疗
研发、拟担任CTO

喻莉莉博士 深圳市海外高层次人才孔雀C类

临床医师，干细胞治疗研发，拟任研发骨
干及市场营销主管

武侠博士 深圳市海外高层次人才孔雀C类（在申）

新型免疫检查点抑制剂研发

何景进博士 深圳市海外高层次人才孔雀C类

人源化鼠，实体瘤模型，免疫系统缺陷NSG大小鼠
市场



/04

市场布局



市场布局

珈钰的CRO服务**主要面向**需要使用动物模型进行临床前试验的**生物医药公司**，通过产生的现金流推进细胞治疗管线。



Thanks.



珈钰生物
Frontier Gate Biotech

