

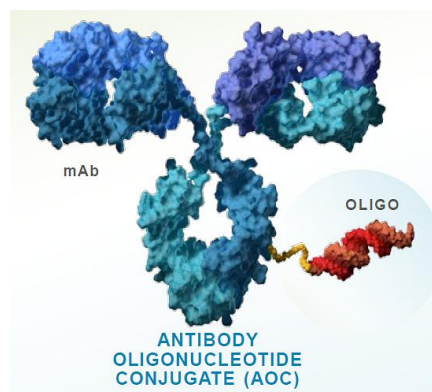
## 核酸藥物傳輸新進展 - 抗體核酸複合物

台灣亞太產業分析專業協進會 106 年認證產業分析師 游佩芬

### 一、AOC 1001-全球第一個抗體核酸複合物藥品進入臨床試驗

2021 年 8 月美國的新創公司 Avidity Biosciences (以下簡稱 Avidity) 所開發的抗體核酸複合物(antibody-oligonucleotide conjugate, 以下簡稱 AOC)藥品 AOC 1001 獲得 FDA 核准進行針對罕見疾病-第一型肌肉強直症(Myotonic Dystrophy type I)的臨床 I/II 期試驗，成為全球第一個展開臨床試驗的抗體核酸複合物藥品。

AOC1001 是 Avidity Biosciences 透過所專有的 AOC™平台技術- 該公司專有的連接子(linker)技術複合抗體與小干擾 RNA(small interference RNA, 以下簡稱 siRNA)藥品(圖 1)，並以抗體的靶向性將核酸攜帶至特定細胞進行治療，類似現在已有產品上市的 ADC (antibody-drug conjugate)技術，只是將具毒殺作用的小分子藥換成核酸，不過由於核酸序列配對的特性而具有選擇性，AOC 比起"無差別毒殺"的 ADC 多了一道專一性的保障，成為受矚目的發展中新藥技術。此外，傳統治療機制無法有成藥性的細胞內標的(如特定核酸序列)，核酸藥品作用機制提供了一個另類的治療方式。



資料來源：Avidity Biosciences 官網(2022/9)

圖 1 AOC 結構

## 二、靶向傳輸是核酸藥物發展的重要瓶頸

核酸作為藥物的概念初始迄今已 40 多年<sup>1</sup>，然而要達到核酸的臨床應用，必須能夠有效地將核酸藥品傳輸至細胞中，目前尚有幾個必須要克服的挑戰：

1. 裸露的核酸分子在血流中，容易受到血漿中核酸酶降解。
2. 組織間、血流中核酸雙股結構，會被細胞上的免疫受體(immunoreceptors)如 Toll-like receptors (TLRs) 辨識為非內生性的核酸，而引發先天免疫反應。
3. 核酸分子比小分子藥大且帶高陰電性，未修飾的核酸無法通過細胞膜進到可作用區域。

基於前述挑戰，目前已有幾項核酸藥物傳輸機制應用於臨床或是正在開發中，然而針對標靶性的傳輸，仍須仰賴更有效的方法，而已經在藥品領域應用多年的抗體，成為攜帶核酸最佳的導向工具之一。

## 三、國際競爭觀測

近期發展較快的幾家 AOC 公司(表 1)，包含 2021 年 8 月通過美國 FDA IND 的 AOC-1001(Avidity Biosciences)，2022 年 5 月取得 FDA IND 核准 TAC-001(Tallac Therapeutics)，以及 2022 年 7 月取得 FDA IND 核准的 DYNE-101、DYNE-251 (Dyne Therapeutics)等。

表 1 幾項開發中的 AOC 藥品

藥品名	開發公司	標靶	具療效之載荷物	標的組織	適應症	臨床開發期別
AOC 1001	Avidity	TfR1- targeted mAb	DMPK siRNA	Muscle	DM1	Phase I
AOC 1044	Avidity	TfR1- targeted mAb	Exon-44- skipping PMO	Muscle	DMD	Phase I in 2022

<sup>1</sup> P. C. Zamecnik and M. L. Stephenson , *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1978, **75** , 280

<b>AOC FSHD</b>	Avidity	TfR1- targeted mAb	DUX4 siRNA	Muscle	FSHD	Phase I in 2022
<b>DYNE-251</b>	Dyne	TfR1- targeted Fab	Exon-51- skipping PMO	Muscle	DMD	Phase I
<b>DYNE-101</b>	Dyne	TfR1- targeted Fab	DMPK ASO	Muscle	DM1	Phase I
<b>DYNE-301</b>	Dyne	TfR1- targeted Fab	DUX4 ASO	Muscle	FSHD	IND in 2022
<b>TAC-001</b>	Tallac	CD22-targeted mAb	CpG (TLR9 agonist)	B cells	Cancer	Phase I
<b>ALTA-002</b>	Tallac/ALX Oncology	SIRP $\alpha$ - targeted mAb	CpG (TLR9 agonist)	Dendritic cells	Cancer	IND in 2022
<b>NA</b>	Denali/ Secarna	TfR1- targeted mAb, via Fc	Undisclosed ASO	Brain	NA	Preclinical
<b>NA</b>	Gennao Bio	Cell- penetrating antibody	Undisclosed	Cancer and muscle	NA	Preclinical

資料來源：工研院產科國際所 ITIS 研究團隊 (2022/09)

以下即針對這三家產品已進入臨床試驗的公司介紹：

### 1. Avidity Biosciences：

2013 年成立於美國加州聖地牙哥的 Avidity Biosciences，算是 AOC 發展的元老。迄今共 5 輪募資，金額達 1.4 億美元。投資方包含風險投資公司(如 Alethea Capital、CureDuchenne Venture 等)、藥廠(Eli Lilly、Takeda、Brace pharma 等)。

該公司早期發展的核酸載體技術為表面帶抗體的多聚體奈米微粒 (polymeric nanoparticle with antibodies)，意欲透過抗體的靶向功能與奈米顆粒作為核酸藥物載荷工具，發展具組織專一性的核酸治療平台。不過，過程中發現這一類技術除了核酸會從多聚體滲漏外，製程的複雜也令 Avidity 不得不思考其他方法；為降低製程複雜性，以及確保核酸能精準攜帶到病灶組織，該公司發展將核酸直接複合至抗體的技術，而

在後續的驗證中，發現這一技術的確能達到該公司設立的目標。

而在適應症部分，Avidity 聚焦肌肉相關的罕見疾病，包含 DMPK(Myotonic dystrophy protein kinase, 肌肉強直症)、DMD(Duchenne Muscular Dystrophy, 裘馨氏肌肉失養症)、FSHD(Facioscapulohumeral muscular dystrophy, 面肩胛肱肌失養症)等。此外，臨床前開發的適應症還有肌肉萎縮、龐貝氏症、以及針對免疫、心臟等不同組織細胞的 AOC 療法。

所使用的核心技術 AOC™平台(表 1)，係透過整合蛋白質工程、抗體工程與核酸工程等技術，如優化抗原決定區之選擇性、最佳化寡核酸:抗體比、抵抗溶小體(lysosomal)酵素並無脫靶效應 挑選出最佳 AOC 組合。目前除 AOC1001 進入臨床 I 期，AOC1020 與 AOC1044 也準備向 US FDA 遞交 IND 申請。

**表 2 Avidity Biosciences 的 AOC™平台技術特性**

AOC 元件	組成元件特性	Avidity Biosciences 技術
抗體	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 公認的藥物安全性</li> <li>2. 高度專一性與親和性</li> <li>3. 較長的生理半衰期</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 透過抗體工程技術去除 effector 功能</li> <li>2. 抗原決定區選擇性設計優化活性</li> </ol>
連接子	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 已知的連接子</li> <li>2. 適用於多種寡核苷酸模式</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 強化的耐久性</li> <li>2. 工程化複合位</li> <li>3. 最佳化寡核酸:抗體比</li> </ol>
siRNA	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 吸引人的藥物安全性，已知不會造成血小板減少、無肝腎毒性</li> <li>2. 藥效在 nanomolar 範圍</li> <li>3. 在細胞質與細胞核中持續作用</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 透過核酸工程技術可抵抗溶小體(lysosomal)酵素</li> <li>2. 透過選擇性與修飾降低脫靶效應</li> </ol>

資料來源：工研院產科國際所 ITIS 研究團隊 (2022/09)

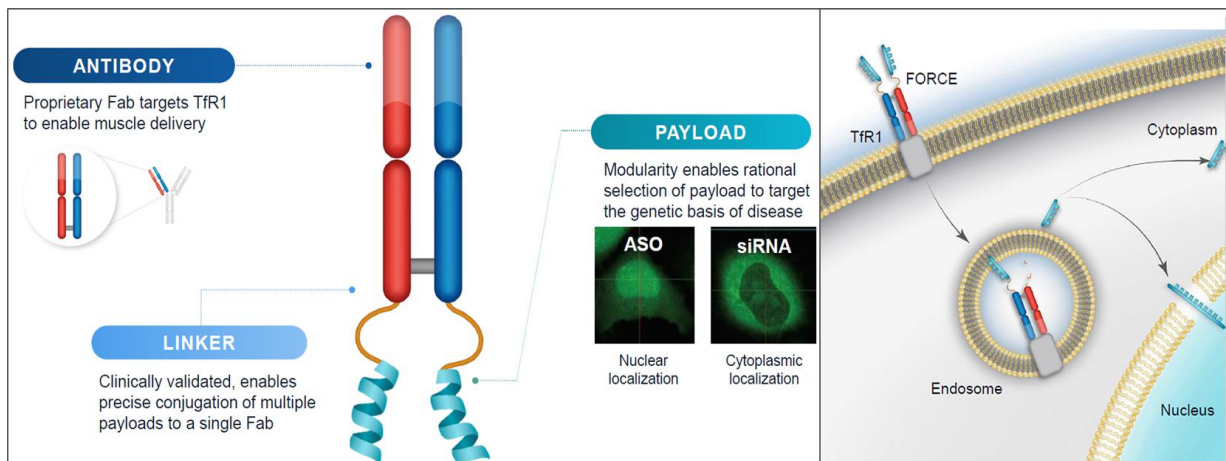
## 2. Dyne Therapeutics :

Dyne 在 2018 年成立於美國麻州波士頓，經過 A、B 兩輪募資共募得 1.65 億美元，2020 年 9 月公開上市，加上上市後的募集金額迄今已募資達 3.33 億美元。主要投資

方包含美國的生醫風險投資公司 Atlas Venture、MPM capital、以及歐洲風險投資公司 Forbion Capital 等。

在適應症部分，Dyne 同樣聚焦肌肉(包含骨骼肌、心肌、平滑肌等)相關的罕見疾病的 first-in-class 或 best-in-class 療法開發，目前主要針對疾病包含 Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1)、Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)、以及 Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)等，未來規劃擴展至其他罕見的骨骼肌疾病、心臟甚至是代謝疾病。

Dyne 的核心技術為 Dyne FORCE™平台(圖 2)，不同於 Avidity 採用全抗體，FORCE™ 僅使用抗體上與抗原結合 Fab 區域作為載體，連接子部分採用已經臨床驗證、可精準複合的技術(Val-Cit linker)，以及可針對疾病的遺傳特性合理選擇有效模組化的核酸設計。選擇採用 Fab，主要在於 Fab 相對全抗體小可增加病患耐受性，而無 Fc 區域也可降低免疫系統活化風險。而該公司在篩選靶向肌肉細胞 Tfr1 受體的 Fab 時，也特別篩選具選擇性不會干擾該受體運鐵功能的 Fab。而該公司選用的 linker 可精準複合多種不同作用機制的核酸分子，如 ASOs(anti-sense oligonucleotide)、siRNAs(small interference RNAs)以及 PMOs<sup>2</sup> (phosphorodiamidate morpholino oligomer)等，也可優化每個 Fab 分子攜帶的核酸分子數，提供針對不同疾病開發不同機制療法的彈性。



資料來源：Dyne Therapeutics 官網(2022/09)

圖 2 FORCE™ 技術介紹與作用機制示意圖

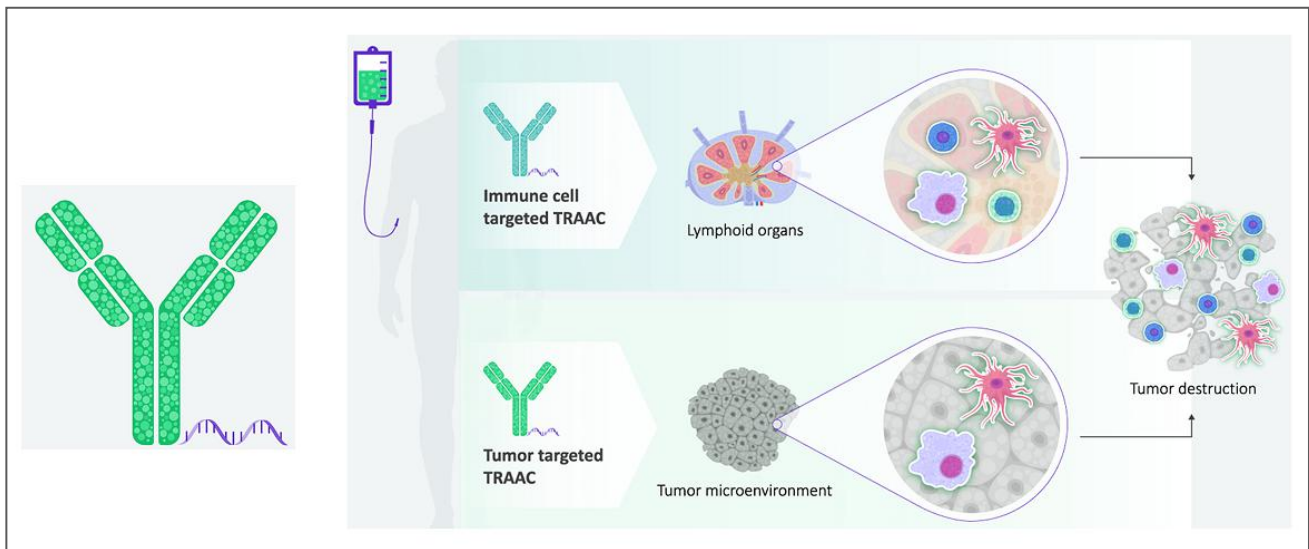
<sup>2</sup> PMOs 是一種用來修飾基因表現的分子，嗎啉基寡核苷酸是一種反義技術，可用來阻礙其他分子與特定核酸序列的結合。可阻擋 RNA 上約 25 個鹼基的區域。(資料來源：維基百科)

### 3. Tallac Therapeutics :

Tallac 在 2018 年於美國加州聖地牙哥成立，成立迄今經兩輪募資，共募得資金 8,320 萬美元。主要投資方均為風險投資公司，包含 venBio Partners、MLR Ventures (Merck & Co. 旗下投資公司)、經緯中國、Morningside Venture 等。

與前述兩家針對罕見疾病不同，Tallac 聚焦腫瘤免疫，透過公司獨有的新型類 Toll 受體促進劑(Toll-like receptor agonist)抗體複合物平台(TRAAC)能夠全身傳輸差異化的靶向 TLR9 促進劑 (T-CpG) 以活化免疫系統。目前開發的主要適應症包含表現特定受體的實體腫瘤，這些受體為 CD22、SIRP  $\alpha$ 、Nectin-4 等。旗艦產品線 TAC1001 於 2002 年 5 月獲准進行臨床 I 期試驗。

Tallac 核心技術為 TRAAC 平台(圖 3)，透過全身傳輸差異化的靶向 TLR9 促進劑 (T-CpG) 以活化免疫系統。T-CpG 由含有單體 CpG 的寡核苷酸組成，單體部分透過工程技術優化作為抗體複合物的效力和穩定性。TRAAC 使用特定位複合技術，精準將 CpG 分子複合於抗體上，可以微調藥物的活性。而透過選擇合適的細胞靶標和抗體與 T-CpG 複合，可活化全身或局部腫瘤微環境中特定免疫細胞群。



資料來源：Tallac Therapeutics 官網(2022/09)

圖 3 TRAAC 技術與作用機制示意圖

## 四、結論

核酸藥物在 COVID-19 mRNA 疫苗的成功下，成為近年來繼細胞治療後，受人矚目的療法。然而，核酸在細胞外的不穩定，以及如何讓核酸藥物具靶向性，成為發展的重點。本文即介紹以目前進入成長期的 ADC 技術為典範，所轉化的 AOC 技術之最新發展與應用場景觀測，希冀提供國內藥物開發業者未來研發一個新視角。

核酸複合抗體應用在診斷與影像已經超過 10 年，不過在治療應用尚屬於萌芽中，透過前述三家進入臨床發展的公司個案淺析，可以發現核酸藥品的應用發展的瓶頸已逐步被克服，特別是在靶向傳輸。隨著抗體藥品、ADC 技術逐漸發展成熟，以抗體作為核酸藥品靶向傳輸，是一種非常合理的應用，特別是核酸在辨識序列上的專一性，使得此藥物較 ADC 更具特異性；此外，AOC 可攜帶不同核酸類型機制，也擴大此類藥品的多元應用。而這些公司在罕病、腫瘤等未被滿足應用發展，將可透過特殊審查通道(孤兒藥、fast-track 等)加速藥物臨床開發，期待在近年能看到此領域的飛躍發展，而這類技術未來發展也值得國內生物製劑公司、CDMO 公司關注。

(本文作者為工研院產科國際所執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>