

Game Changer for Cell Therapy

Cell2in brings an innovation in Cell Therapies!!

Cell2in Inc.



	Cell2in Inc.
代表理事	KANG, Heun soo
Established	Feb. 2016
No. of employees	20 (17 researchers)
资本金	1.45亿韩元
股份构成	经营/研究人员 (68.9%), 机构投资者 (24.1%), 技术保证基金(7.0%)
主要业务	细胞治疗剂研发
销售额	226百万韩元 (2019年末为基准)
研发费	5亿2千万韩元(含政府支援金)
主页	www.cell2in.com
企业名称	首尔市钟路区大学路 103 首尔医大 附属 癌症研究所 6层

CEO

2016 ~ 现在 (株) Cell2in 代表理事
 1998 ~ 现在 metabolab (株) 代表理事
 1998 ~ 2004 首尔大医学研究所责任研究院
 1995 ~ 1996 美国 NIH/NHLBI: Post Doc
 1989 ~ 1998 DAESANG(株) 中央研究所制药小组组长
 1983 ~ 1988 奥地利维也纳大学
 医学化学医学博士 (Ph.D.)

Board of Directors

姓名	职责	负责业务	主要经历
Inkyu Kim	CTO	研发总管	首尔医大医学博士, 美国NIH研究院 首尔医大 教授
Daekyun Zhu	VP	业务总管	法国 Univ. Tech. de Compiègne 医学博士 前 (株) DAESANG 生物业务小组组长
Dongmyong Shin	TA	研发 细胞治疗剂	首尔医大医学博士 蔚山医大 教授
Kihang Choi	TA	寻找新细胞 品质测量物质	美国耶鲁大学医学博士 高丽大 教授
Ssanggu Cho	TA	开发定制型 细胞培养培养基	高丽大医学博士 建国大 教授

01 公司介绍

► History



区分	专利题目	备注
FreSHtracer™	测量细胞硫醇水平的实时图像传感器	• KR 10-1862581, 05/24/2018 • US 10,215,757B2, 02/26/2019 • KR 10-1983803, 05/23/2019 • US 10,620,215, 04/14/2020
	测量细胞器内谷胱甘肽用实时荧光图像传感器及其制造方法	• KR 10-2133794, 07/08/2020 • 加拿大申请专利 3,072,434, 02/07/2020 • 澳洲申请专利 2018320601, 02/19/2020 • 美国申请专利 16/640717, 02/20/2020 • 欧洲申请专利 18848372.1, 02/21/2020 • 中国申请专利 201880054675.0, 02/21/2020 • 印度申请专利 202017007994, 02/25/2020 • 日本申请专利 202017007994, 02/19/2020
	测量细胞体内谷胱甘肽用实时荧光图片传感器及运用方法	• KR 10-2019-0178260 12/30/2019
Gene Biomarker	基于FRESH-Tracer分类的细胞遗传因子Profile应用	• PCT/KR2018/008239, 07/20/2018
Device	测量大量浮游细胞的荧光图片装置及运用其的细胞硫醇程度测量方法	• KR 10-2019-0178649 12/30/2019
Cell quality control	运用提高细胞品质的方法实时测量谷胱甘肽的疗效	• KR 10-2119714, 05/01/2020 • 欧洲申请专利 18883520.1, 05/27/2020외 • 中国申请专利 2018800772552, 05/28/2020 • 日本申请专利 2020-546265, 05/27/2020 • 美国申请专利
	利用细胞品质测量方法实时测量谷胱甘肽的疗效	• KR 10-2145929, 08/12/2020 • 美国申请专利 16/768014, 05/28/2020 • 欧洲申请专利 18884812.1, 05/27/2020 • 中国申请专利2018800772361, 05/28/2020 • 日本申请专利 2020-546265, 05/27/2020

02 技术介绍

► Unmet needs in cell therapies

Cell Therapy → Low Efficacies and High Manufacturing Costs due to the Lack of Quality Evaluation

Cell Stem Cell (2016) 170



Kevin Eggan, Harvard University (top left); Malin Parmar, Lund University (top right); Masayo Takahashi, Riken (bottom left); Shinya Yamanaka, Kyoto University/ Gladstone Institutes (bottom right).

CSC: What are the pressing technical challenges that need to be addressed for full clinical potential to be reached?

MP: In my field we now have very good protocols for cell differentiation and we know we can generate cells that function on par with human fetal DA neurons from PSCs. The challenges that lie ahead are associated with meeting the regulatory requirements for cell production as well as safety and efficacy testing prior to use in patients. Related to this is the need to develop much better markers that predict the in vivo therapeutic efficacy and authenticity of grafted cells.

Molecular Therapy (2017) 1067

Perspectives on Manufacturing of High Quality Cell Therapy

Isabelle Rivière^{1,2,3} and Krishnendu Roy^{4,5,6}

Technological Barriers

Besides a few metabolites and culture conditions, such as pH or oxygen content, most manufacturing platforms do not support integrated analytical tools to measure cell properties related to potency, safety, and contamination. Process analytical technologies (PATs), including non-destructive, integrated, and image-based sensors, that can provide feedback on cell quality in real time need to be developed.¹¹

Achieving Large-Scale, Cost-Effective, Reproducible Manufacturing of High-Quality Cells: A Strategy Through 2025

For the United States to maintain and secure its strong foothold in the dynamic cell-based technologies industry, multidisciplinary industry stakeholders—including researchers in the fields of biology, chemistry, and physics; equipment producers; cell and product manufacturers; and regulatory officials—must establish a collaborative U.S. cell manufacturing community. By capitalizing on existing expertise, technologies, and process knowledge, the community can streamline its efforts and accelerate progress toward large-scale, cost-effective, reproducible manufacturing of high-quality cells.

Cell2in's Solution

→ 确保细胞治疗剂有效性及生产工程品质评价技术

(美国,美国专利注册, Stem Cell Reports, J. Clin. Inv., Sci. Adv., IJSC, JCM, J Dermatol Sci. 等论文发表)



Stem Cell Reports Article

Real-Time Monitoring of Glutathione in Living Cells Reveals that High Glutathione Levels Are Required to Maintain Stem Cell Function

Eui Man Jeong,^{1,2} Ji-Hye Yoon,³ Jisun Lim,^{1,4} Ji-Woong Shin,¹ A. Young Cho,³ Jinbeom Heo,⁴ Ki Baek Lee,¹ Jin-Haeng Lee,¹ Won Jong Lee,¹ Hyo-Jun Kim,¹ Young Hoon Son,¹ Seok-Jin Lee,¹ Sung-Yup Cho,¹ Dong-Myung Shin,^{4,6} Kihang Choi,^{1,6} and In-Gyu Kim^{1,2,*}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Seoul National University College of Medicine, Seoul 03080, Republic of Korea
²Institute of Human-Environment Interface Biology, Seoul National University College of Medicine, Seoul 03080, Republic of Korea
³Department of Chemistry, Korea University, Seoul 02841, Republic of Korea
⁴Department of Biomedical Sciences, University of Ulsan College of Medicine, Seoul 05503, Republic of Korea

*Correspondence: dshin@snuc.ac.kr (D.-M.S.), kchoi@korea.ac.kr (K.C.), igkim@plaza.snu.ac.kr (I.-G.K.)
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.12.007>



OPEN ACCESS

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

HEALTH AND MEDICINE

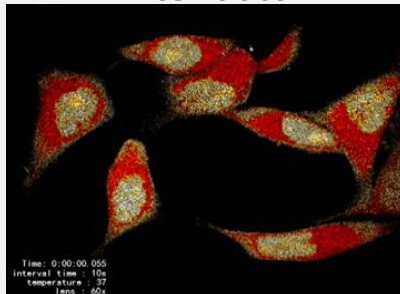
Glutathione dynamics determine the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for graft-versus-host disease via CREB1-NRF2 pathway

Jisun Lim^{1,2*}, Jinbeom Heo^{1,2*}, Hyein Ju^{1,2}, Ji-Woong Shin^{3,4}, YongHwan Kim^{1,2,4}, Seungun Lee^{1,2}, Hwan Yeul Yu^{1,2}, Chae-Min Ryu^{1,2}, HongDuck Yun^{1,2}, Sujin Song^{1,2}, Ki-Sung Hong⁵, Hyung-Min Chung⁵, Hwa-Ryeon Kim⁶, Jae-Seok Roe⁵, Kihang Choi⁷, In-Gyu Kim³, Eui Man Jeong³, Dong-Myung Shin^{1,2†}

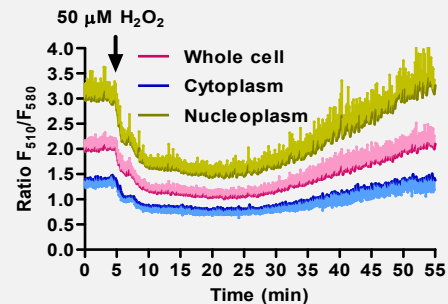
FreSHtracer (开发存活的细胞内谷胱甘肽的可逆性荧光探针)

实时监控存活细胞的谷胱甘肽程度

FreSHtracer

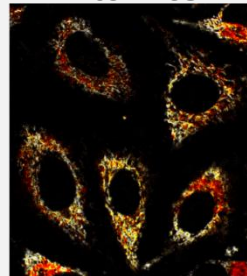


活着的细胞



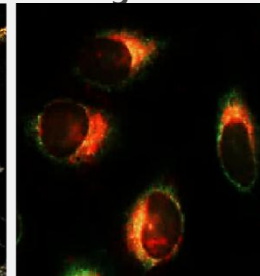
细胞器特异性 FreSHtracer

Mito-FreSH



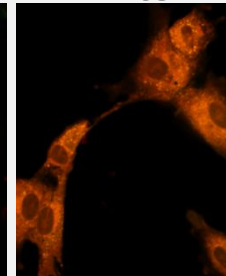
线粒体

Golgi-FreSH



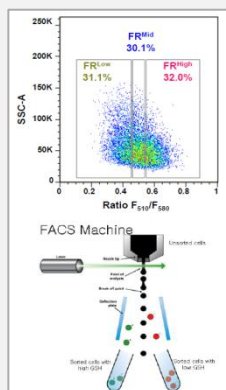
高尔基体

ER-FreSH

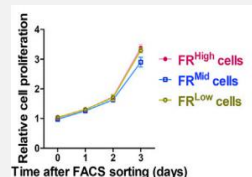


内质网

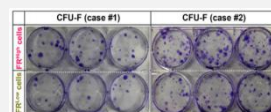
谷胱甘肽高的间充质干细胞高性能验证

按谷胱甘肽程度
分离干细胞

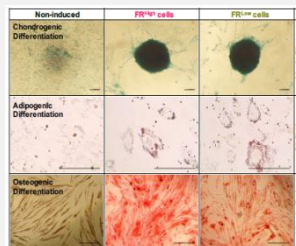
细胞增殖



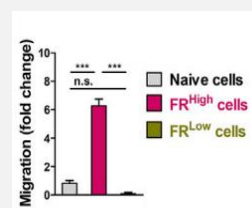
自我更新功能



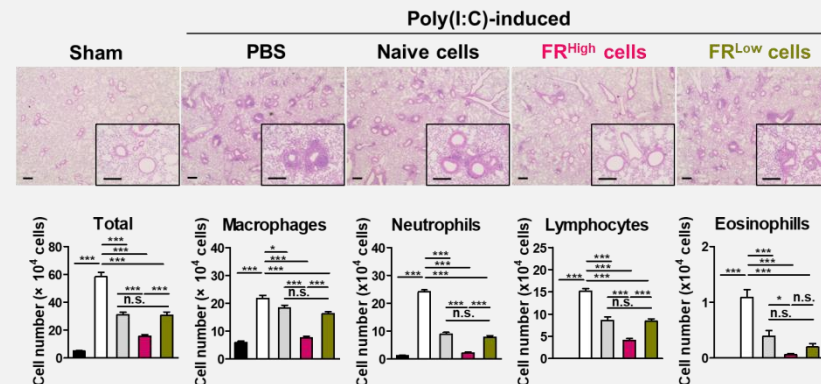
分化功能



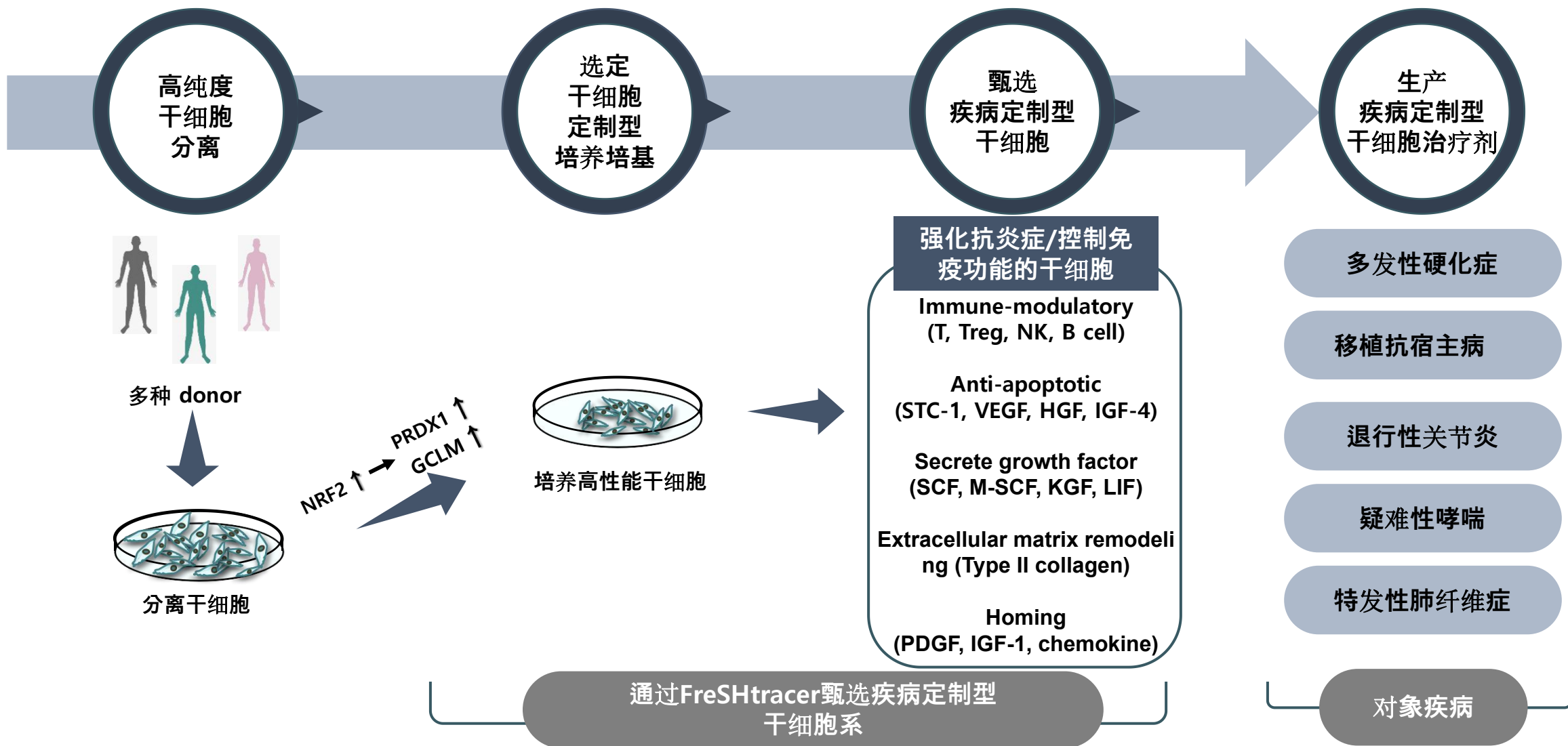
迁移功能



哮喘动物模型治疗效能

Jeong et al *Stem Cell Reports* 2018 Feb 13;10(2):600-614

=> Manufacturing of Consistent and High Quality Stem Cell Therapeutics

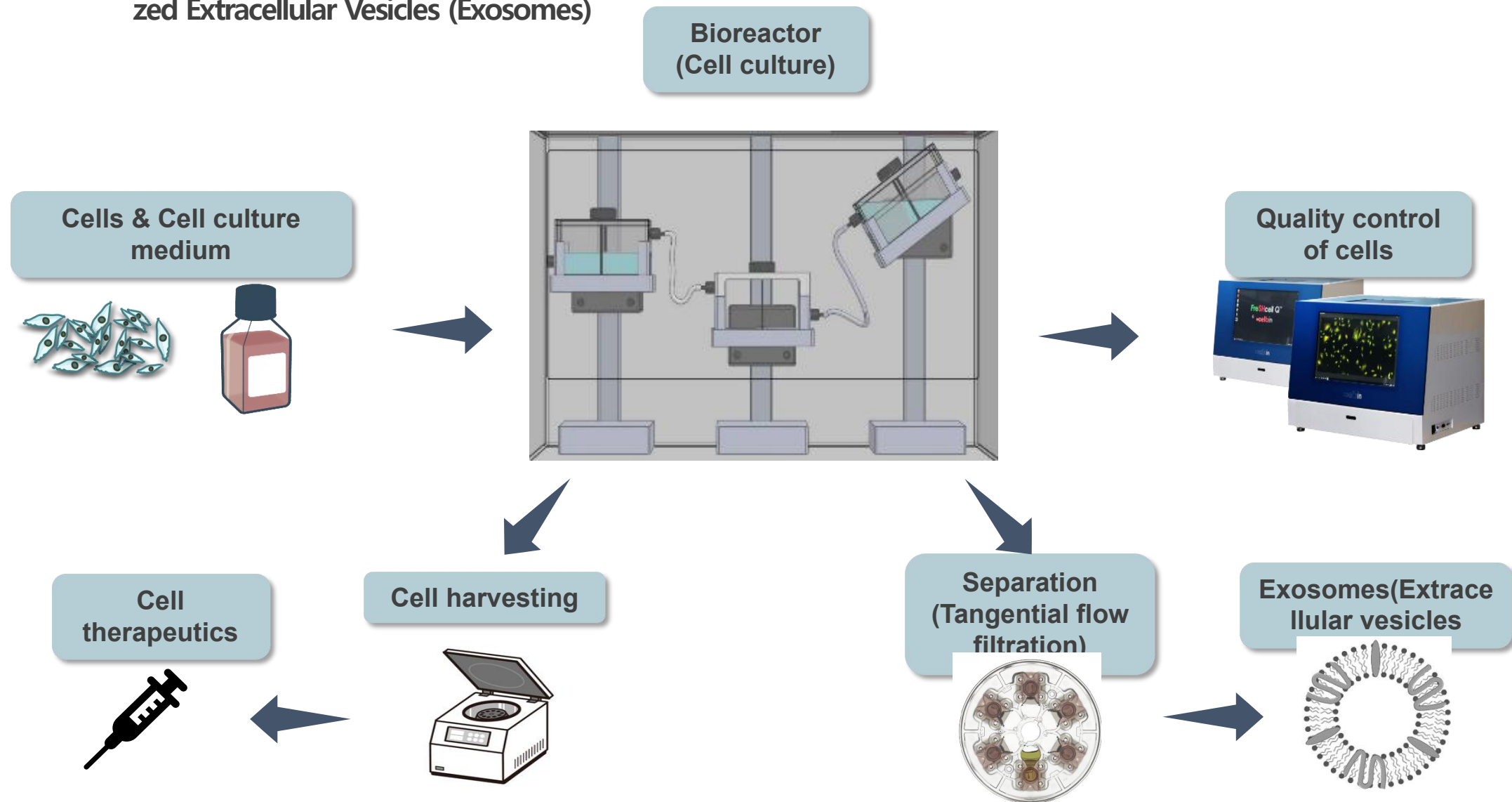


T	Efficacy assessment of autologous stem cells and immune cells, and development of cell culture medium
H	Quality assessment of SVF(Stromal Vascular Fraction)
M, S	Quality assessment by uses for exosomes derived from stem cells
L, H, L	Mass production of exosomes derived from stem cells and development of their separation technologies
E	Culture and quality assessment of human pancreas cells
H Hospital (Japan)	Efficacy assessment of autologous stem cells and immune cells
C (Israel)	Quality assessment of hematopoietic stem cells
N (Sweden)	Quality assessment of donor cells for diabetes treatment (for clinical trials purposes)
E (France)	Development of injectable cell preservation solution
L (Swiss)	Quality control for processes of massive cell culture
R (Italy)	Development of supplement for cell culture medium
R (Poland)	Development of 3D matrix for massive cell production
K (Japan)	Development of cell line-specific chemically defined culture media
E (Lithuania)	Development of stem cell-derived exosome production and exosome separation technologies for disease treatment

03

主要业务

► Mass production system of high-quality stem cell therapeutics & Production of homogeneous nano-sized Extracellular Vesicles (Exosomes)



03

主要业务

► Product Pipeline : Cell Therapeutics

Pipeline	2019	2020	2021	2022	2023	合作企业
Multiple Sclerosis	临床前		研究人员主导临床		技术转让	K医院 (神经科)
Graft vs. Host Disease	临床前		研究人员主导临床		技术转让	S医院 (血液肿瘤内科)
Ideopathic Pulmonary Fibrosis	临床前		研究人员主导临床		技术转让	A医院 (呼吸内科)
Osteoarthritis	临床前			临床 1,2期		首尔大医院 (整形外科)
Refractory Asthma	临床前			临床 1,2期		首尔大医院 (过敏临床科)
Animal Aging/Auto-immune-related Diseases	临床前	临床			技术转让	J社(Japan) C Animal Hospital

推进情况

- 2019. 7 – 2020. 6: 宠物为对象现场实验结果, 确认产生效果/完成验证, C 动物医院)
- 2021-2022: SNU医院神经科专门医师研究人员主导的临床
- 因保护脑和脊椎中枢神经的纤维神经末梢髓磷脂损伤引起的自我免疫性罕见疑难性疾病
- 所需费用: 5万韩元(不含政府研究费, 寻找临床, 海外市场合作伙伴等)

市场规模

- 全球250万名患者 / 国内2500名
- 神经性自我免疫疾病 190亿\$(2017 Medipharms today) -> 7600\$/人
- 国内 180亿市场

竞争产品

- (Biogen Idec的 FDA 认可产品tecpidera: 激活Nrf2 pathwa, 诱导患部组织生成GSH, 起到促进抗氧化反应, 抗炎症及细胞保护作用.
- 虽试图利用类固醇, interferon beta, glatiramer acetate, 单克隆抗体, mitoxantrone, 环孢菌素等多种免疫遏制剂的治疗方法, 但即使持续治疗, 生存期也只在2年之内
- MSC干细胞治疗剂 2a期临床试验中 (剑桥大学)
- MSC 干细胞治疗剂 1/2期临床试验中 (以色列赫得塞希伯来大学, 美国约翰斯霍普金斯大学)

技术差别性

- 培养宠物犬胎盘干细胞后，投入IV结果证实有治疗效果.
- 根据细胞培养培养基及细胞品质不同，已确认其治疗效果上有差异
- 干细胞治疗剂的细胞内GSH指标对治疗效果有影响

Before injection



After injection



宠物犬 (Schnauzers, F, 9yo) 对象动物干细胞投入前, 投入后症状改善

MRI 确认结果, 变为正常状态

推进情况

- 2018. 10 – 2019. 1: Cellect社共同研究; 2019. 3: 发表研究结果
- 2020. 3: 法国 E社和MTA; 2020. 4: *Science Advances*, 发表研究结果
- 现在:HSC + GvHD, Cord Blood 关联项目建设, 推进EuroStars业务
- 2021-2022: S医院 血液肿瘤内科专门医师研究人员主导临床
- 所需费用: 5亿韩元(不含政府研究费, 寻求临床, 海外市场合作伙伴等)

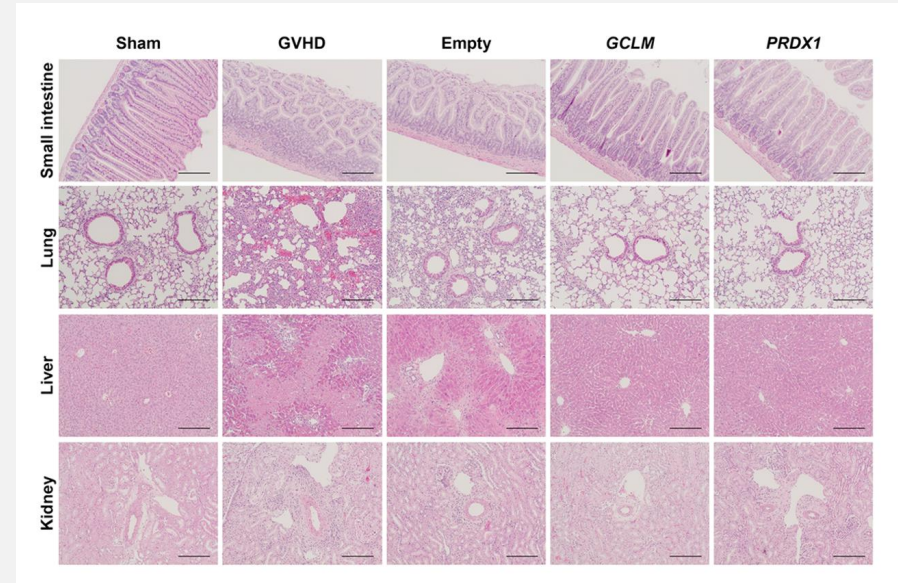
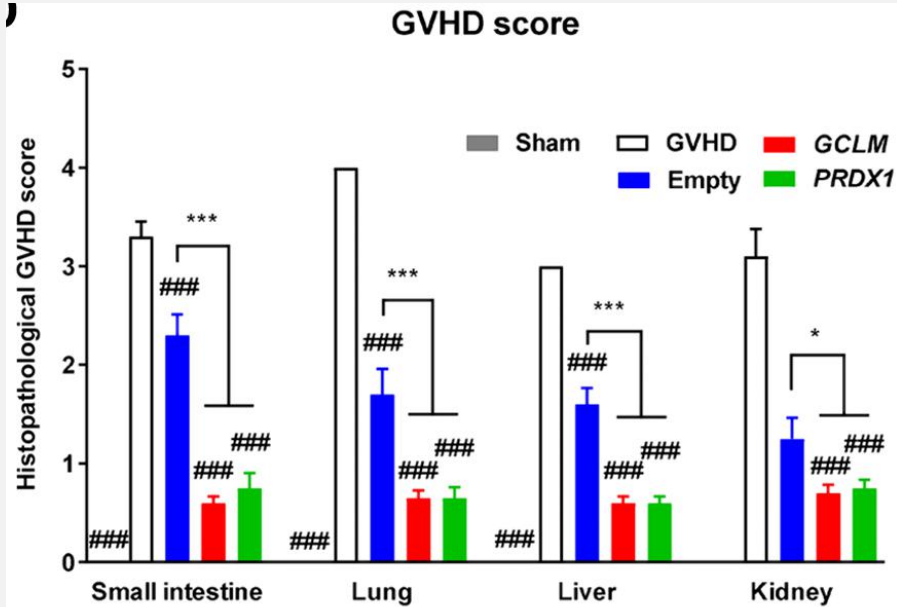
市场规模

- 全球主要7个国家(美国, 德国, 法国, 意大利, 西班牙, 英国, 日本) 市场: 408Mn\$(2018年), 1.3Bn\$(2027年) (Market Forecast Report by DelveInsight Perspective)
- 骨髓(HSC)移植后经常发生的威胁生命的并发症
- 供应骨髓人的细胞攻击接受骨髓人的皮肤, 消化器官, 肝, 肺, 眼睛等器官时产生相应并发症
- 导致急性慢性疾病, 感染, 身体不遂, 生活质量下降, 死亡等

竞争产品

- Prochymal® (Mesoblast): 人体骨髓间充质干细胞治疗剂.
- 类固醇无反应移植物抗宿主病的治疗剂获得许可(加拿大)
- 免疫遏制剂, 类固醇, 环孢菌素, 他克莫司, JAK2 遏制剂, BTX 遏制剂
- Janssen : Imbruvica
- JCR Pharma : Temcell HS

技术差别性



High-GRC MSCs(FreSHtracer技术分离的干细胞) had enhanced therapeutic efficacy in GVHD (Lim et al. *Science Advances*, 2020)

推进情况

- 2020: 通过动物实验确认 **in vivo**效能
- 2021-2022: A医院呼吸内科, 胸外科专业医师研究人员主导进行临床
- 所需费用: 5亿韩元(不含政府研究费, 寻求临床, 寻找海外市场合伙人等)

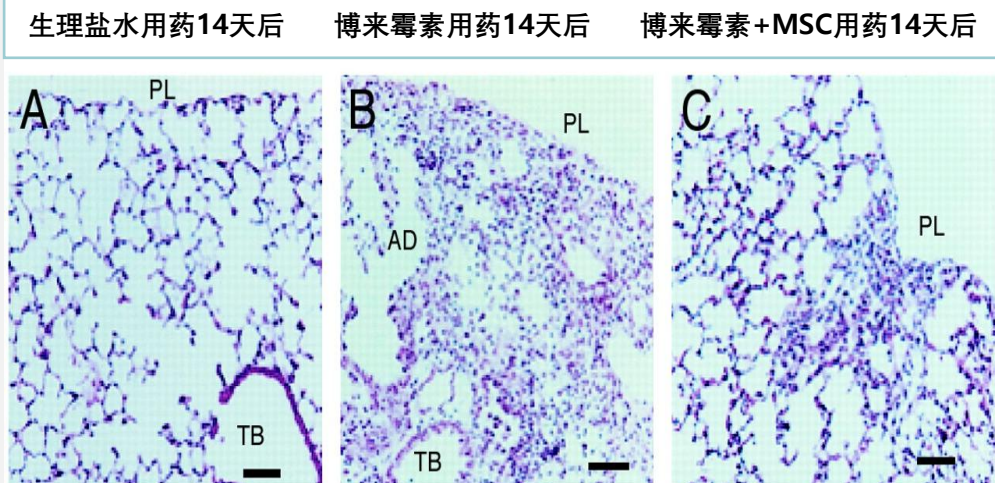
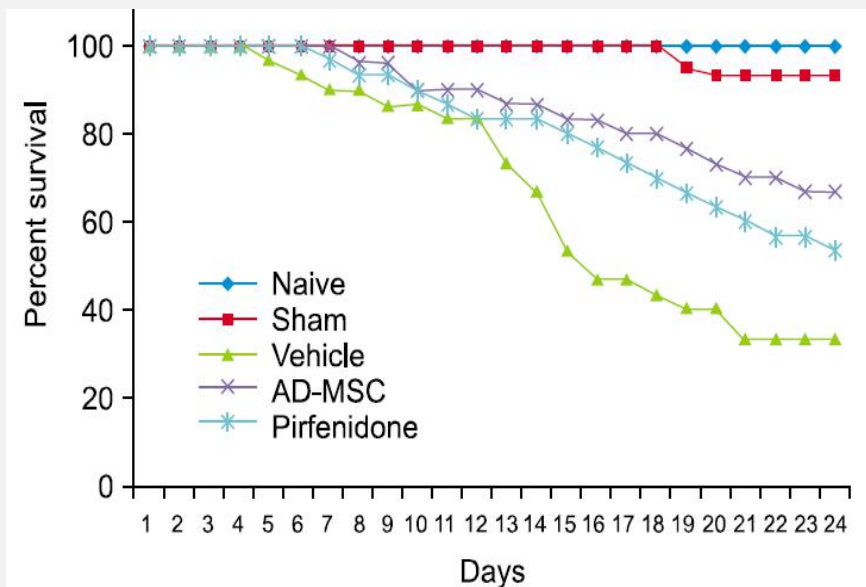
市场规模

- 治疗剂有限, 尚无可痊愈的药物
- 年平均增长率为13.6%, 2015年为基准, 从9亿美金发展到2025年的 32亿美金 (医药新闻 <http://www.newsmpr.com>)
- 主要7大市场诊断的有病案例在约10万 8000件

竞争产品

- 虽然在特发性领域正在进行干细胞治疗研究和新药研究较为活跃
但尚无商品化的肺部纤维症干细胞产品
- OFEV (Tyrosine kinase inhibitor), 吡非尼酮, 尼达尼布, BBT-877(Bridge Bio)

技术差别性



确认肺纤维症的小鼠模型治疗的生存率及MSC效果

推进情况

- 2016~2022: 首尔大共同研究 (福祉部), 非临床试验(毒性, 药理)
- ~2020: 安全性试验
~2021: IND filing
2022~2024: 1-2期 临床试验
- 所需费用: 10亿韩元(不含政府研究费, 寻求临床, 海外市场合作伙伴等)

市场规模

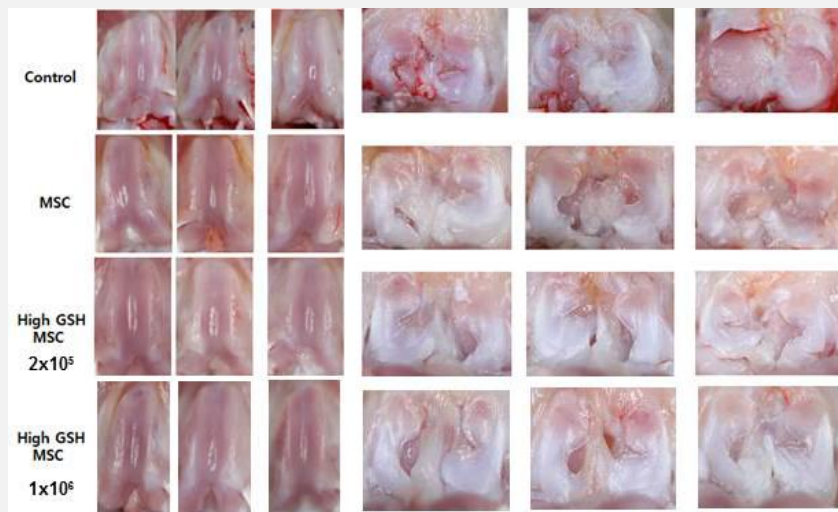
- 大约全球人口的10~15%人群正受退行性关节炎困扰, 老年人每10人中有8人发病 (科学和技术, 韩国科学技术团体, '10年)
- 国内退行性关节炎患者人数500万名, 全球2亿3600万名
- 年平均增长3%, 2018年 406亿美金

竞争产品

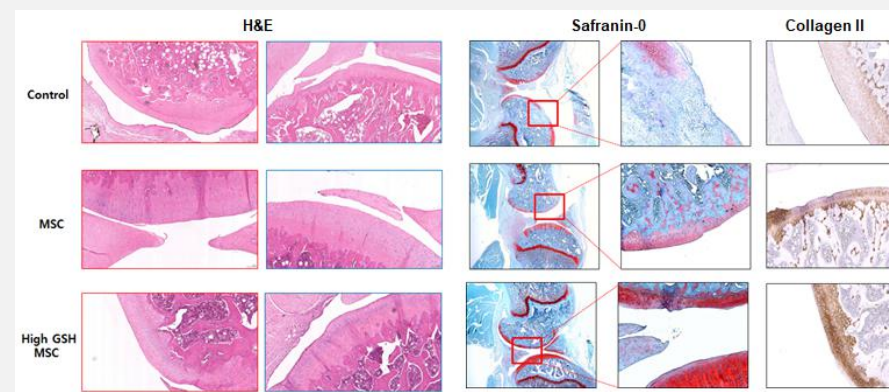
- **Medipost** 注射型 MSC治疗剂(2019药监局临床1期进行中)
- 治疗退行性关节炎的主要产品
- (阵痛消炎剂) 主要开发对心血管系副作用少的产品和天然物的产品
- (破尿酸治疗剂) 主要开发连接结合成分的产品
- (细胞治疗剂) 之前的自体细胞治疗剂在商品化中失败, 干细胞治疗剂上市。

技术差别性

● Gross



● Histological analysis



在骨关节炎动物模型中确认了软骨再生效果
与其他干细胞相比，确认有软骨再生功效
发现GAG 及 Type II collagen的呈现卓越

推进情况

- 2017~2022: 首尔大医院共同研究(科技部), 非临床试验(毒性, 药理)
- ~2020: 稳定性试验,
- ~2021: IND filing
- 2022~2024: 1-2期临床试验
- 所需费用: 10亿韩元(不含政府研究费, 寻求临床, 寻找海外市场合作伙伴等)

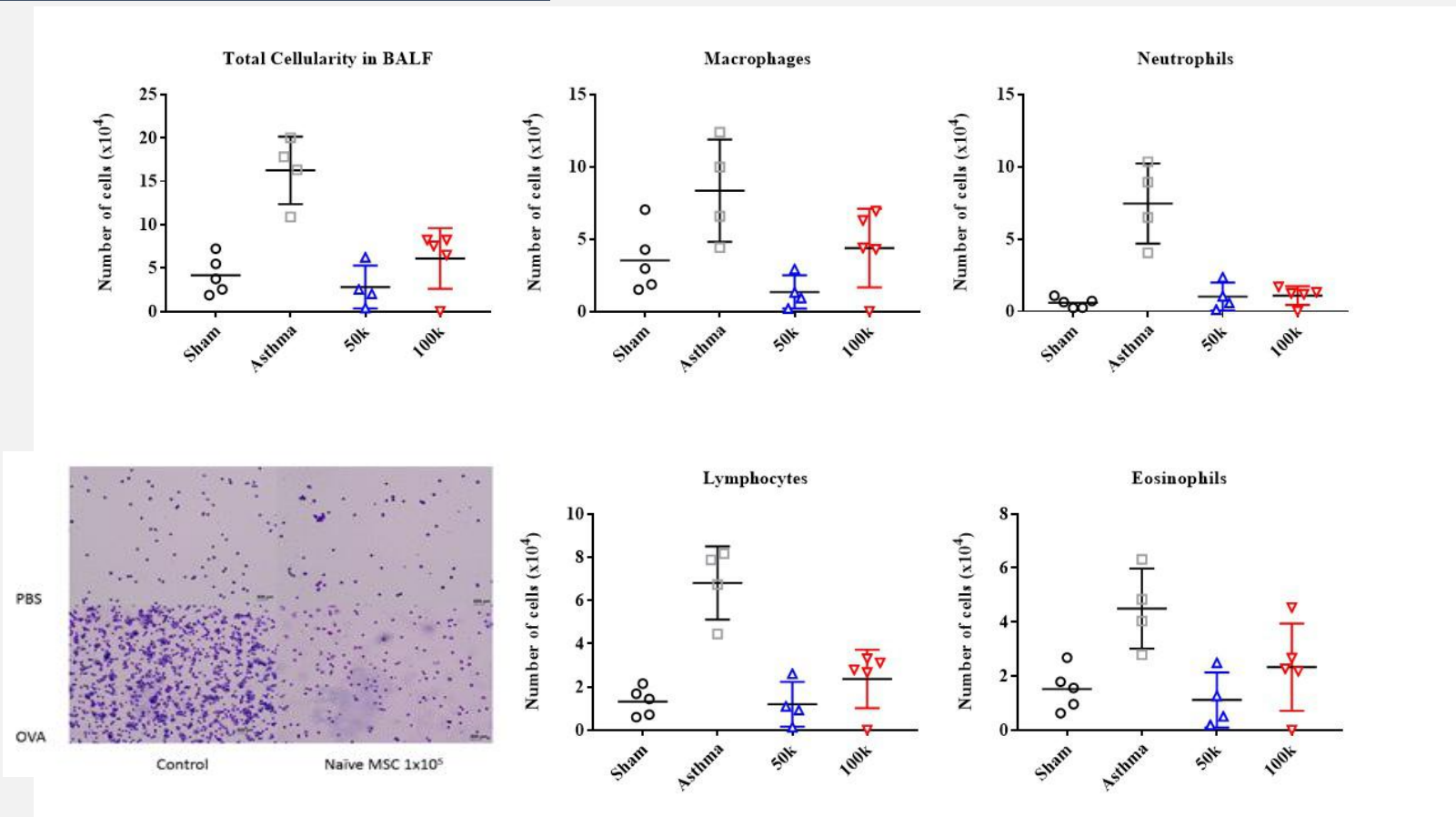
市场规模

- 医疗费用: 2002年 \$214 million, 增加到约2015年 \$1,019 million的约 4.7倍
住院的直接医疗费用2002年 \$84 million, 增加到2015年 \$522 million的约 6.2倍
(出处: 医疗新闻亚洲大Haeshim Park教授)

竞争产品

- Corticosteroid (1980)
- Anti-leukotriene (1990)
- Anti-IgE (2000)
- Monoclonal antibodies (2010)
- Stem cell (2020)

技术差别性



在多种哮喘动物模型(OVA, HDM, IL-13 TG)中验证出抗哮喘效果

市场规模

- 国内宠物医疗市场 1兆韩元(2021年, 农村经济研究院)
- 美国 650亿美金(2016, APPA)

竞争产品

- Vetbiobank (France) – Canipren (狗关节炎) / Felipren (猫牙周炎)
- VetStem (USA) – Steminsure (关节炎) / (猫炎症性肝部, 肾脏疾病)
- DS pama animalis health (Japan) – 狗椎间盘凸出

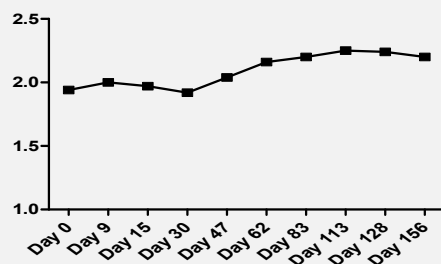
推进情况及合作机构

- 2019年 7月设立干细胞治疗中心, 针对宠物j100个体进行了 500次以上治疗(C动物医院)
=> 多种老化及自我免疫相关疾病治疗效果得到验证
- J社: 签订技术转让协议('18.11), 共同业务进军日本动物细胞治疗剂市场
- K大学动物医院动物医药品许可临床试验(2021), 得到兽医检疫本部的动物医药品(脑膜炎)许可(2020 – 2021)
- 10亿韩元(不含政府研究费, 日本 J社, 欧洲 V社, 美国 S社, 中国合作伙伴等的合作, 市场开拓等)

技术差别性

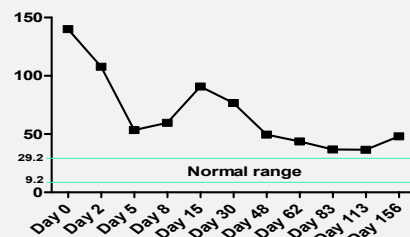
• 体重变化

Body Weight (kg)

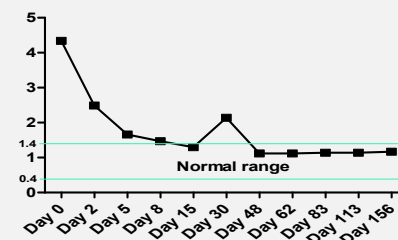


• 肾功能衰竭指标 – BUN, Creatinine

BUN (mg/dL)

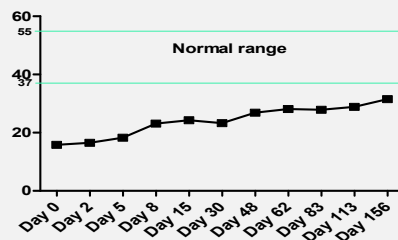
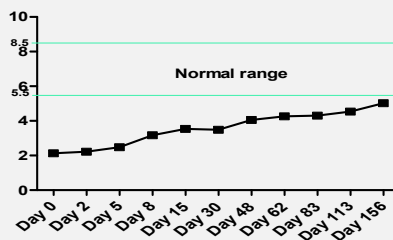


Creatinine (mg/dL)

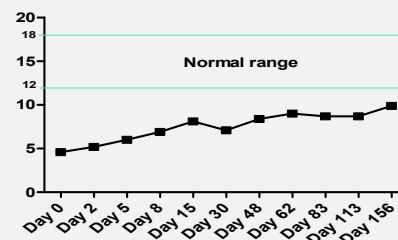


• 贫血指标 – Hematocrit, RBC, Hemoglobin

Hematocrit (%)

RBC ($10^{12}/L$)

Hemoglobin (g/dL)



针对宠物 (Maltese, 17yo) 投入动物干细胞之前, 投入后因老化而引起的
肾功能衰竭相关指标, 贫血指标都进入正常范畴获得改善