單一步驟賦予任何”聚乙二醇-奈米”腫瘤趨向性之創新平台

作者:高千涵博士、鄭添祿教授

利用甲氧基聚乙二醇(methoxypolyethylene glycol; mPEG)修飾奈米藥物與造影劑是全球藥物開發的常見步驟，因此已有許多甲氧基聚乙二醇-奈米藥物與造影劑(mPEG-NPs)於臨床上使用，例如: Lipo-DOX®與 Genexol-PM®。為了增進 mPEG-NPs 的腫瘤治療與照影的專一性，並降低副作用，利用化學方法修飾上抗體是目前癌症藥物的研發趨勢，然而化學修飾方法的步驟繁複，且常導致修飾的抗體方向不一致、奈米藥物或造影劑的結構改變、生產方式困難等問題，而遲遲未能於臨床上使用。

有鑑於此，本團隊建構一個雙功能抗體的簡單混合平台(Figure 1.)，可改變市面上任何 mPEG-NPs 的腫瘤趨向性。我們研發出人類化雙功能抗體(BsAb; mPEG x Tumor antigens (腫瘤標記)，此結構一端為 Anti-mPEG，可非共價鍵結合各種 mPEG-NPs 的甲氧基聚乙二醇末端，結合的同時可將另一端 Anti-tumor antigens (Her2,EGFR….)呈現於 mPEG-NPs 外側，藉此 mPEG-NPs 便可獲得腫瘤專一性，此外， mPEG-NPs 的結構不因 BsAb 的修飾而改變,同時還可解決抗體方向性不一致的問題。目前本團隊利用 EGFR 過度表現大腸癌動物模式，確認修飾 mPEGxEGFR (EGFR 專一性的 BsAb)的 Lipo-DOX®，可專一的提升 EGFR 過度表現腫瘤的療效，同時未產生嚴重的副作用。本創新的平台具有以下優點:

1. 一個簡單的混和步驟便可改變腫瘤專一性
2. 可依據不同病人的需求而修飾專屬的腫瘤專一性 BsAb
3. 任何的 mPEG-NPs 皆可被 BsAb 修飾

4. 人類化的雙功能抗體可降低免疫反應

5. 修飾後抗體方向性一致

6. 奈米的結構不因 BsAb 修飾改變

7. 已申請美國臨時案(P2776-US)，PCT (Patent Cooperation Treaty；專利合作條約)申請中，準備全球佈局。(有創新專利的研究，才能貢獻全人類)

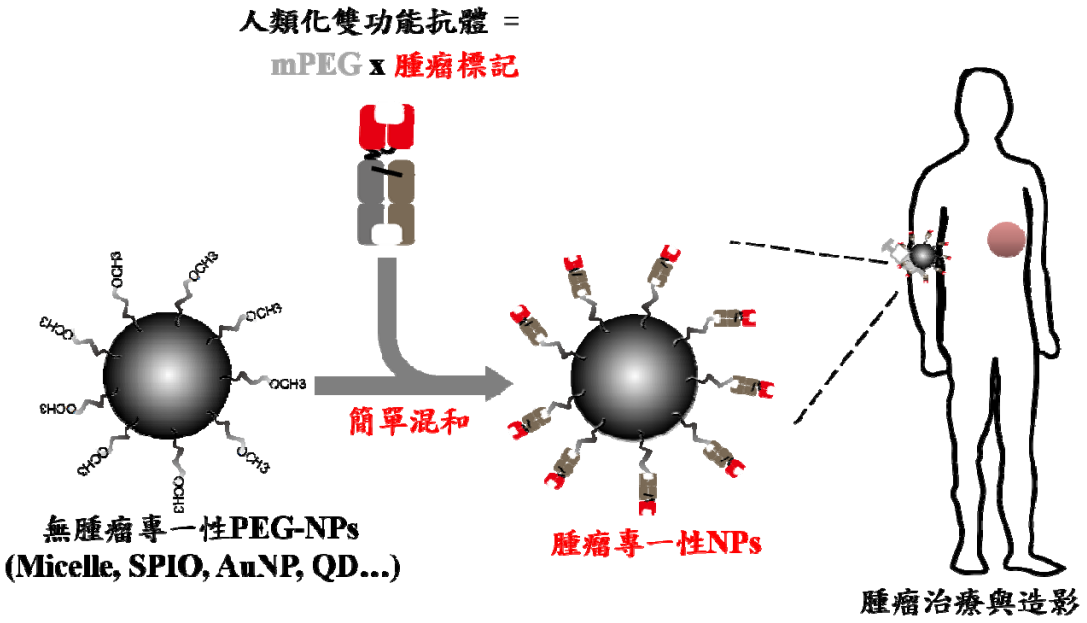

Figure 1.
雙功能抗體的簡單混和步驟：可給予任何甲氧基聚乙二醇修飾奈米腫瘤專一性。我們所建構的人類化雙功能抗體，可同時結合甲氧基聚乙二醇修飾奈米上的甲氧基端，與腫瘤細胞上過度表現的腫瘤標記。藉由簡單的混和雙功能抗體與聚乙二醇修飾奈米，便可使聚乙二醇修飾奈米依據其腫瘤專一性進行腫瘤結合，更因此增加其累積於腫瘤處與提升治療效果。

此外，我們將持續開發多種人類化雙功能抗體，便可改變市面上任何甲氧基聚乙二醇-奈米藥物或造影劑的腫瘤趨向性，當雙功能抗體與甲氧基聚乙二醇-奈米種類愈多，針對不同腫瘤專一性的奈米組合也就越多，未來透過 N 個雙功能抗體 x N 個甲氧基聚乙二醇-奈米的組合可產生多種 N^2 個技轉 (Figure 2)，產業效益可幾何性廣大，商機無限。

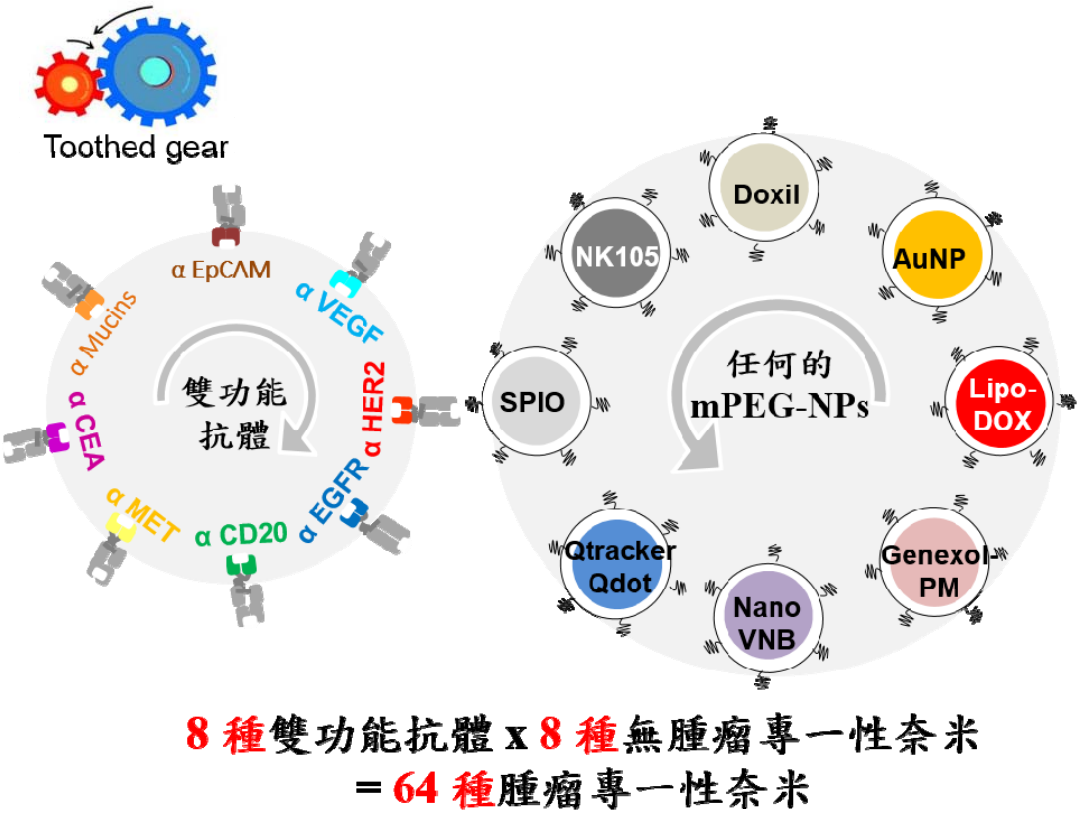

Figure 2. 擴大雙功能抗體的簡單混和步驟成平台的概念。持續開發多種人類化雙功能抗體，以搭配未來臨床上的各式甲氧基聚乙二醇修飾的奈米藥物或造影劑，當雙功能抗體與甲氧基聚乙二醇修飾奈米種類愈多，針對不同腫瘤專一性的奈米組合也就越多，就愈能達到"將癌症治療走向個人化醫療"的目標，同時也能產生更多技術轉移的機會，以加速專一性抗癌藥物與造影劑推向臨床使用的時程。

未來我們期望利用此雙功能抗體的簡單混合平台，賦予奈米藥物跟造影劑有腫瘤專一性，以便更快進入臨床，也愈能達到 "將癌症治療更走向個人化醫療" 的目標，為了達到這個轉譯目標，我們團隊也積極參加許多招商與投顧說明會，參加全國性競賽更榮獲 2014 年第十一屆國家新創獎-學研創新獎、第九屆全國戰國策校園創業競賽第三名與高雄醫學大學第三屆校園創業競賽創業組第一名，藉由競賽的參與，以提升技術平台於產業市場的能見度(Figure 3)。目前也吸引許多國內外廠商的興趣與合作，期待讓我們的這項創新技術能進入臨床試驗並推向臨床使用，以提升癌症病人的福祉。

Figure 3. 雙功能抗體簡單混合平台的獲獎紀錄。於 2014 年本團隊榮獲第十一屆國家新創獎學研新創組、第九屆全國戰國策校園創業競賽第三名與高雄醫學大學第三屆校園創業競賽創業組第一名，藉由競賽的參與，以提升技術平台於市場的能見度。