

抗體藥物複合物

毛蓓領^{1,2}

¹辜公亮基金會和信治癌中心醫院，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

近年來，癌症標靶療法進展神速，很多以前學理上的想像現已成真。「抗體藥物複合物（antibody-drug conjugate; ADC）」就是一個最新的例子，值得我們注意。

如果癌細胞表面有特殊可辨認的標誌，那麼我們就有可能製造「單株抗體（monoclonal antibody; mAb）」來攻擊它，以此研發癌症標靶療法。例如，以「賀癌平（Herceptin）」攻擊乳癌的HER2受體、以「爾必得舒（Erbixub）」攻擊大腸癌的EGFR受體、以「莫須瘤（Mabthera）」攻擊B細胞腫瘤的CD20受體。一旦這些單株抗體結合到癌細胞特殊的標誌時，不但可干擾受體之機能，還可引發免疫反應，最終導致癌細胞的死亡。

然而，道高一尺魔高一丈，癌細胞可產生抗藥性來抵抗單株抗體之殺害。譬如，當乳癌細胞之PI3K/PTEN途徑因突變而活化時，癌細胞對「賀癌平」就產生了抗藥性^{1,2,3}。當大腸癌細胞

之KRAS因突變而活化時，癌細胞對「爾必得舒」就產生了抗藥性⁴。為了改進單株抗體這個武器，ADC於焉誕生。簡單地說，ADC乃是將「有細胞毒性的小分子藥物」結合到「單株抗體」所構成的藥品。在ADC裡，單株抗體像導彈一般，其主要功能是尋找標的細胞，而小分子藥物則像「彈頭內的炸藥（payload）」；亦即ADC的設計是從單株抗體當成載體來投擲小分子藥物。也因如此，ADC可克服癌細胞對單株抗體產生的抗藥性⁵。由此可見，ADC要成功地誕生需具體備以下四個條件。

腫瘤伴隨抗原

首先，擬被攻擊的癌細胞需有高特異性的腫瘤伴隨抗原（tumor-associated antigen; TAA）⁶。TAA常為細胞膜上過度表現之蛋白，所以一旦ADC與之結合後會被細胞攝入（internalization）。理想情況下，研發者所選的TAA最好在正常細胞是低度甚至完全不表現的；然而實際上，能在正常細

通訊作者：毛蓓領 醫師

電話：886-2-2897-0011 ext 1732

傳真：886-2-2858-6134

地址：112 台北市北投區立德路125號 辜公亮基金會和信治癌中心醫院

電子郵件：bethmau@kfsyscc.org

胞上表現的抗原也不是絕對不能用來研發成ADC。譬如，CD30是屬於「腫瘤壞死因子受體（tumor necrosis factor receptor; TNFR）」家族的成員⁷。在正常情況下，它出現於某些活化的B和T細胞及活化的單核球⁸。不過，CD30也明顯表現於「何杰金氏病（Hodgkin disease）」和「回變性大細胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma）」的腫瘤細胞，因此是個不錯的TAA。此外，有時能表現TAA的正常細胞對病人已不重要了，因此研發者也就不必擔心ADC濫殺正常細胞。譬如，以「前列腺特異性膜抗原（prostate-specific membrane antigen; PSMA）」當TAA的話，我們就不必在乎正常前列腺細胞也可表現TAA，因為大部份前列腺癌病人在使用ADC前已切除前列腺了。

單株抗體

ADC的第二項條件是能成功地製造單株抗體。經過最近十多年來的經驗，研發者在這方面倒是比較駕輕就熟。基本上來說，ADC所使用的單株抗體可以是混種的（chimeric）、人類化的（humanized）或人類的。例如，以EGFR為TAA的cetuximab是混種（1/3為鼠類、2/3為人類）的IgG1單株抗體。以CD30為TAA的cAC10也是混種單株抗體，它是以老鼠的抗CD30單株抗體AC10與人類的gamma 1重鏈及kappa輕鏈恆定區（constant region）組合而成的⁹。以HER2為TAA的trastuzumab則是人類化的單株抗體，它含有2個抗原專一性的位置，而在抗體Fc的部份則為人類的IgG1。以EGFR為TAA的panitumumab是純人類的IgG2單株抗體，以此用於大腸直腸癌的治療時

就不會因產生「人對鼠抗體（human anti-mouse antibodies）」而減低其藥效。

小分子藥物

ADC的第三項條件是有毒性強的小分子藥物。ADC透過單株抗體尋找到特定之標的細胞後，就會被細胞攝入，然後ADC在細胞內釋出小分子藥物來殺死標的細胞。目前使用的這類的小分子藥物毒性甚高，包括DNA損傷藥（如calicheamicin和duocarmycin），以及微小管標靶（microtubule-targeting）藥（如auristatin和maytansinoid）。以maytansine為例，它是Kupchan等人於1972年從衣索匹亞的植物Maytenus ovatus分離出的抗癌藥物¹⁰。maytansine可和「小管素（tubulin）」結合而抑制「微小管（microtubule）」的聚合¹¹。maytansine的藥效是長春花生物鹼類（vinca alkaloid）的100倍、太平洋紫杉醇（paclitaxel）的24到270倍^{5,11,12}。正因如此，早期的臨床試驗即因其高毒性（如神經病變、腹瀉、虛弱）而被終止¹²。然而，此高毒性在ADC的設計中卻是極佳的選擇，因為單株抗體可避開絕大多數的正常細胞，而高毒性則只需一點劑量即足夠殺癌細胞。目前以trastuzumab為載體的「炸藥」為衍生自maytansine的DM1；以cAC10為載體的「炸藥」則是monomethyl auristatin E（MMAE）。一般而言，小分子藥物約300到1000道爾頓。平均每個單株抗體，trastuzumab可聯結3至3.6個DM1；cAC10可聯結3至5單位的MMAE。

穩定的連接子

ADC的第四項條件是小分子藥物要穩穩地黏在單株抗體上。它必須讓單株抗體把小分子藥物緊緊抓住，否則血液藥物游離濃度會過高；但又必須足夠脆弱，因而可在細胞內斷裂，否則小分子藥物之藥效無從發揮。因此，兩者間的「連接子（linker）」要有適度的穩定性。換句話說說，這些藥物被抗體緊緊黏著時是無毒的，直到抗體找到標的細胞並在細胞內釋放後才會發揮毒性。此設計可迴避藥物在血中釋放而殺死正常細胞。例如，cAC10與MMAE間以「Val-Cit 連接子」穩定結合，因此這種ADC在血漿中10天僅釋出不到2%的藥物¹³。不過，此連接子可被蛋白酶切斷，因此當細胞攝入ADC後，溶酶體的酵素即可將MMAE釋放。此藥阻斷小管素的聚合，使細胞週期停在G2/M，導致細胞凋亡¹⁴。

結語

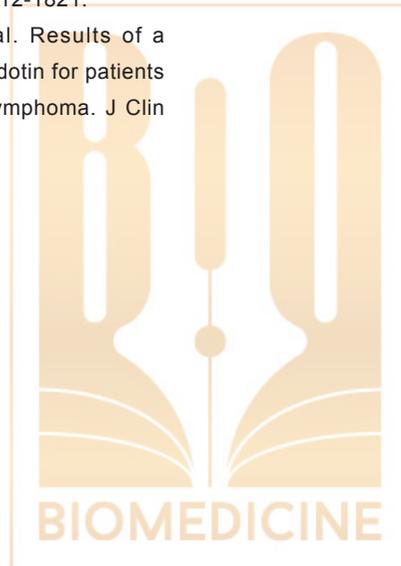
ADC的研發有很多失敗的例子。例如，曾被美國FDA加速批准用於治療淋巴瘤的ADC，即因連接子不穩定，使血中藥物毒性過高而終止進行。又例如，蓖麻毒蛋白（ricin）曾被選為小分子藥物。然而，因其引起的嚴重免疫反應而告失敗。相反地，幾個成功的例子卻非常令人鼓舞。以攻擊CD30的ADC為例，Brentuximab vedotin的第一期臨床試驗首先於2010年完成¹⁵，接下來成功的第二期臨床試驗¹⁶讓美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）很快地於2011年8月批准其臨床使用。新藥研發速度真的很快。國內醫界得用功

獲得新知，才能將科技進展嘉惠於病人。

參考文獻

1. Eichhorn PJA, Gili M, Scaltriti M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/ phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP- BEZ235. *Cancer Res.* 2008; 68:9221-9230.
2. Nagata Y, Lan K-H, Zhou X, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell.* 2004;6:117-127.
3. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell.* 2009;15:429-440.
4. 梁金銅。專家評論：KRAS突變的臨床意義與分子檢測。《生物醫學》2010;3:291-292。
5. Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 128:347-356.
6. Teicher BA, Chari RV. Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential. *Clin Cancer Res* 2011;17:6389-6397.
7. Clodi K, Younes A. Reed-Sternberg cells and the TNF family of receptors/ligands. *Leuk Lymphoma.* 1997;27:195-205.
8. Younes A, Consoli U, Snell V, et al. CD30 ligand in lymphoma patients with CD30+ tumors. *J Clin Oncol.* 1997;15:3355-3362.
9. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30 monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood.* 2003;102:1458-1465.
10. Kupchan SM, Komoda Y, Court WA, et al. Maytansine, a novel antileukemic ansa macrolide from *Maytenus ovatus*. *J. Am. Chem. Soc.* 1972;94:1354-1356.
11. Remillard S, Rebhun LI, Howie GA, Kupchan SM. Antimitotic activity of the potent tumor inhibitor maytansine. *Science.* 1975;189:1002-1005.
12. Cassady JM, Chan KK, Floss HG, Leistner E. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 2004;52:1-26.

13. Dubowchik GM, Firestone RA, Padilla L, et al. Cathepsin B-labile dipeptide linkers for lysosomal release of doxorubicin from internalizing immunoconjugates: model studies of enzymatic drug release and antigen-specific in vitro anticancer activity. *Bioconjug Chem.* 2002;13:855-869.
14. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, Sanderson RJ, Benjamin DR, Sievers EL, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody- drug conjugate. *Clin Cancer Res* 2010;16:888-897.
15. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD-30 positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363:1812-1821.
16. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2197-2203.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL