淺談癌症療法演進與藥物開發之生物反應器應用

撰稿人：鄭倩芸

癌症是全球的第二大死因，佔全球死亡人數的 13 %，而根據國際癌症研究中心的資料估計，全球每年癌症發病人數將以每年 3-5% 的速度遞增，更預測在 2020 年可能會有 2000 萬起的新發癌症病例，即使在醫療進步的現代仍是世界各國積極研究尚欲解決的難題。

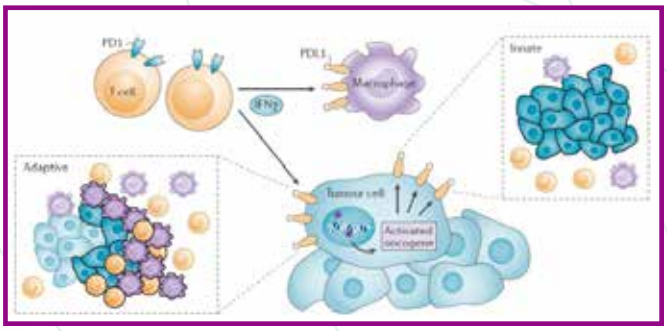
戰勝癌症的「黃金鐵三角」?!

手術治療、放射性治療與化學藥物治療過去一直是癌症治療的主流方式，早期並且淺層的病灶，可以透過手術切除的方式根除固體腫瘤，而放射性治療則是利用 X 光、帶電荷的電子或質子，透過具有穿透力的高能量放射線直接殺死癌細胞或是阻止其增生。手術與放射性治療同屬於局部性療法，對於多數分散且易移轉的癌細胞效果有限，僅止於腫瘤尚未轉移的初期癌症具有較好的療效。化學藥物治療又稱為細胞毒性化學療法（Cytotoxic Chemotherapy），是以藥物特性抑制或是干擾 DNA 的合成複製以阻斷癌細胞不斷分裂增殖，屬於全身性抗癌療法。然而傳統化療對於細胞毒殺作用缺乏選擇性，在殺死癌細胞的同時也會傷害人體正常細胞，往往在病程後期會嚴重損耗患者的免疫抵抗能力且多半有較強的副作用，進而導致其他併發症產生，同時也可能誘發癌細胞突變形成抗藥性而造成癒後復發的情況。

標靶藥物的崛起

隨著醫學和癌症研究的發展，對於部分癌症特性與生化途徑也有了更深入的了解，自 2000 年起便興起藉由具有特異性的藥物來抑制致癌基因的療法，這類藥物不同於傳統的化療，只會針對癌細胞進行毒殺，對於其餘的正常細胞不具有影響，在臨床上被稱之為標靶治療（Targeted Therapy）。

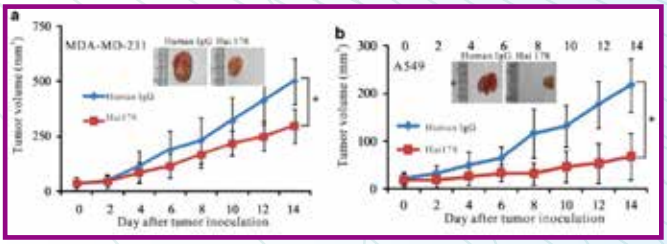
標靶藥物大致可區分為單株抗體藥以及小分子抑制劑。單株抗體藥物會辨識腫瘤細胞表面特殊的抗原或蛋白，藉此阻斷標的癌細胞或其周圍組織以達到抑制腫瘤生長的目的，小分子抑制劑可穿透細胞膜進入內部與標靶點結合，進一步干擾蛋白酶的活性，阻斷癌症組織間訊息傳遞的途徑，此類藥物可針對移轉與增生能力強的癌細胞組織具有較顯著的療效。



▲圖一 D-1/ PD-L1 免疫檢查點抑制劑作用原理

PD-L1 是由癌細胞分泌的抗原蛋白，能夠與 T-cell 上的 PD-1 結合並阻斷免疫反應的啟動，而施加 PD-1/ PD-L1 的抑制劑則可以解除該效應，促使 T-cell 全力攻擊癌細胞達到治療的效果。

2016 年 Chen 等人研究結果發現，團隊篩選出的單株抗體 Hai178 具有阻斷腫瘤 ATPase 的效果，將 Hai178 plasmid 轉染至以 Applikon 5L bioreactor 培養獲得表現穩定的 CHO 細胞株，對於腫瘤生長具有顯著的抑制成效（圖二）。



◆圖二、單株抗體 Hai178 分別在乳腺癌細胞 MDA-MD-231 及肺腺癌上皮細胞 A549 作用後均有顯著縮小腫瘤體積的趨勢

免疫療法新紀元

與前述針對癌細胞對症下藥的各項療法相比，免疫療法則是以增強患者本身的免疫反應，進而使體內產生抗體來抵抗癌細胞。目前針對癌症的免疫治療可以概分為以下三類 :

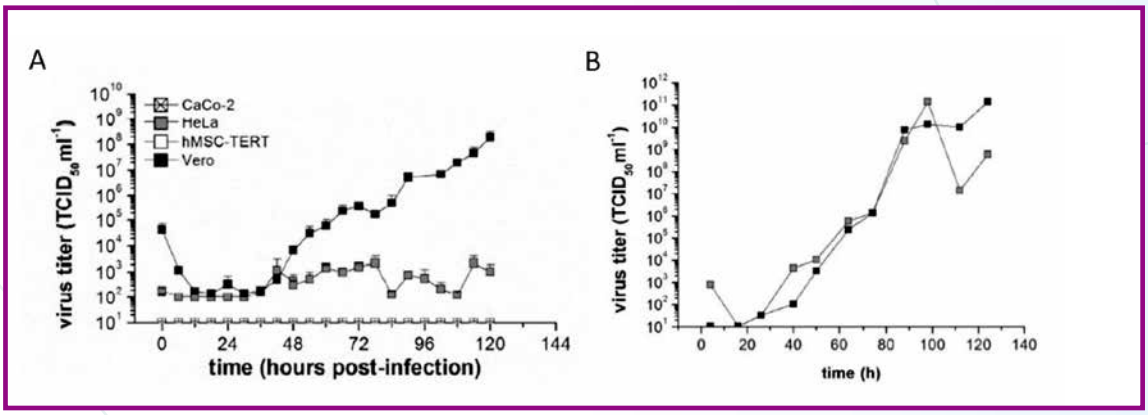
一 免疫檢查點抑制劑

利用投遞與癌細胞表面特定分子結合的單株抗體藥物，阻斷腫瘤細胞對免疫系統的抑制現象，間接增強抗體及提高免疫反應，如 CTLA-4 及 PD-1/PD-L1 等生物標誌物，亦屬標靶藥物的一種。

二 癌症疫苗

傳統的疫苗取自於異體（Allogeneic）或自體（Autologous）的腫瘤細胞，透過放射線或藥物的處理，失活的腫瘤細胞被輸回患者體內後，會受到 Antigen Presenting Cell（APC）等免疫細胞或 Major Histocompatibility Complex（MHC）辨識後引發免疫反應，進而殲滅體內其他的癌細胞。近年來則嘗試以基因工程方式製作出醣蛋白或胜肽分子作為辨識抗原，抑或是將癌細胞的抗原基因插入病毒或細菌載體中製成 DNA 疫苗，這類疫苗的優勢在於無需體外培養腫瘤細胞，此外也不受到異體間的排斥反應限制，多點抗原標靶更可強化其療效，成為另一波研究趨勢。

麻疹病毒（Measles Virus, MV）對於癌細胞具有極佳的親和力，因此溶瘤麻疹病毒製劑的研發儼然成為癌症臨床試驗的潛在療法與研究趨勢之一。然而以溶瘤病毒作為癌症治療劑最大的瓶頸，便是需要極高濃度的病毒顆粒作為有效劑量，為此 2016 年 Grein T.A. 等人通過篩選宿主細胞作為轉染 MV 病毒的載體，同時更利用 Applikon 1L 玻璃型生物反應器進行 Vero cell 的培養放大，透過精準的製程參數調控，相對於 T-Flask 的靜態培養取得更高的病毒力價（圖三）。



◆圖三、Vero cell 分別以 T-Flask 以及 1L bioreactor 培養系統獲得的病毒 TiterA: T-Flask，轉染後第 120 小時達到病毒 Titer 的高峰（8.65 x 10^8 $TCID_{50}$ ml^{-1}）；B: Applikon 1L bioreactor，轉染後第 120 小時病毒 Titer 攀升至 10^{11} $TCID_{50}$ ml^{-1}

三 細胞治療

細胞治療即是透過強化體內免疫細胞如淋巴細胞（T-Cell and B-Cell）、巨噬細胞（Macrophage）、樹突細胞（Dendritic Cell, DC）、自然殺手細胞（Natural Killer Cell）及毒殺型 T 細胞（Cytotoxic T Cell, CTL），增加針對腫瘤細胞表面的特異抗原辨識以達到抗癌的目的。CAR-T 為近年來治療淋巴白血病和淋巴瘤的熱門免疫療法之一，主要就是透過基因編輯改造取自於患者自體的 T 細胞，使之能夠更專一的辨識腫瘤上的特殊蛋白分子，更精準地毒殺癌細胞。

徹底消滅癌細胞不是夢？

癌症之所以令人聞之色變，主要是因為癌細胞不僅會異常增生，同時還會侵犯周圍組織並轉移到其他器官，不斷地產生基因突變，使得治療上格外艱困。免疫治療之所以蔚成風潮，主要是由於傳統的化療與放療成效僅侷限於較初期的癌症，或是標靶療法只針對特定腫瘤；免疫療法相較之下更有機會適用於多種癌症，甚至是晚期也具有治療的潛力。然而並非所有的患者都適用於免疫治療，除了有免疫風暴造成生理的衝擊之外，以目前的臨床試驗和醫療現況仍無法證實單一的免疫療法在初期癌症具有絕對性的療效，因此現階段免疫療法仍無法完全取代並成為第一線的唯一療法，仍需透過其他療法的輔助共同對抗難纏的癌症。

參考資料：
Anagnostou VK. et al.（2015） Cancer Immunotherapy: A Future Paradigm Shift in the Treatment of Non–Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research. 21（5）: 976-984.
Chen C. et al.（2016） A humanized chimeric antibody Hai178 targeted to the β subunit of F1F0 ATP synthase. Tumor Biology. Volume 37, Issue 12, pp 15903–15912.
Grein T.A. et al.（2016） Screening Different Host Cell Lines for the Dynamic Production of Measles Virus. American Institute of Chemical Engineers Biotechnology Progress, 33:989–997.
Shannon E. et al.（2017） Bioreactors for cell therapies: Current status and future advances. Cytotherapy. Volume 19, Issue 1.
Suzanne LT. et al.（2016） Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nature Review Cancer. 16（5）: 275-287.