

研發抗癌藥物的「心」挑戰

文 / 徐莞曾

心臟疾病是全球主要死亡原因之一。心肌細胞被認為是最終分化的細胞，一旦受損死亡，再生的比例極低。人類誘導性多潛能幹細胞能自我更新，並同時保持其分化成所有類型細胞的功能，包括心肌細胞的特質。此相關技術轉化至臨床應用，可重建疾病模型 (disease modeling)、預測心臟毒性 (cardiotoxicity)，以及進行藥物篩選。

隨著抗癌藥物的進展，癌症的治療選擇多元化，治癒機會也顯著提升。當抗癌的目標不僅為延續生命，亦著重生活品質時，藥物相關的可能併發症將是療效之外的重要考量。化療藥物包括標靶藥物，除了針對腫瘤亦可能在體內其他細胞產生作用，尤其在心臟造成的心臟毒性，心臟衰竭所引發的周邊水腫、呼吸困難、活動力下降，甚至是致命的心律不整，都將嚴重威脅到病人的生命安全。雖然根據目前臨床統計心臟毒性發生率約百分之五到二十，但是大部分病人往往已經產生心臟相關併發症才被診斷，導致介入時間太晚。且許多初期症狀不明顯的病人未被納入統計，故實際上影響的病人應較此統計數字為高。再者，心臟毒性所造成的社會及家庭成本是無法估計的。

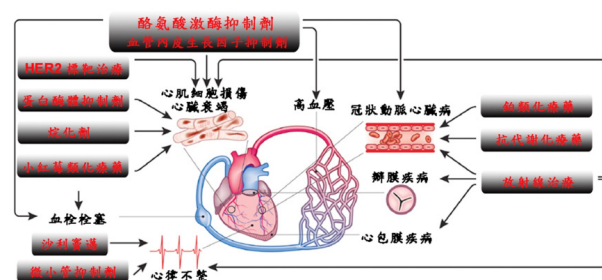
化療藥物以小紅莓類 (anthracyclines) 最為惡名昭彰，會造成不可逆甚至是致命的心臟毒性。小紅莓類藥物會嵌入正在進行複製的細胞 DNA 中，造成 DNA 斷裂；另一方面會抑制 polymerases 使 DNA、RNA 以及蛋白質合成降低，而達到癌症治療效果。但心肌細胞本身並不是頻繁進行複製的細胞，所以小紅莓類藥物造成心臟毒性的機轉似乎與其抗癌作用之機轉不同。小紅莓類藥物中以阿黴素 (doxorubicin) 為例，阿黴素會引起氧化壓力 (oxidative stress)，心肌細胞因為抗氧化的防禦力較差，且含有豐富的粒線體，因此成為氧化壓力形成的 ROS (reactive oxygen species) 攻擊的目

標，而使心肌細胞容易受到破壞而纖維化，造成心臟功能受損。要降低這些藥物的心臟毒性通常需要藉由降低劑量，但也可能因此降低生存率及治癒率。

其他常用的抗代謝化療藥物，如：紫杉醇類藥物，可能會造成心房心室傳導阻滯及心搏過慢，而五氟尿嘧啶 (5-FU) 可因為暫時性的血管痙攣引起心臟急性局部缺血症狀。另一常用藥物順鉑 (cisplatin) 也造成急性心肌缺血發生。乳癌常用的化療藥物：癌得星 (cyclophosphamide)，在高劑量的情況下也有可能造成急性心肌病變。標靶藥物如：泰嘉錠 (lapatinib)，基利克 (imatinib)，蕾莎瓦 (sorafenib)，舒癌特 (sunitinib)；單株抗體如：賀癌平 (trastuzumab) 及癌思停 (bevacizumab) 除了被報導有造成心臟衰竭的疑慮外，也可能與併發高血壓、心律不整或是血栓有關 (圖一)。

一般來說，特別年輕或是較年長的病人，發生心臟毒性的機會較高。此外，若病人本身在接受治療前已經有心衰竭、心血管疾病或是相關危險因子，或是同時併用化療及放射治療、使用藥物劑量過高的病人，發生心臟毒性的機會更是較常人來得高。因此，常規監測病人的心臟功能相當重要。在治療前，病人的心臟射出率需要超過百分之五十才能進行。早期因為對此情況缺乏認知，往往在病人已經出現心臟衰竭症狀才進行相關檢查，以致介入時間點已然太晚。

預防心臟毒性發生的方式，目前被證實較有效果者，



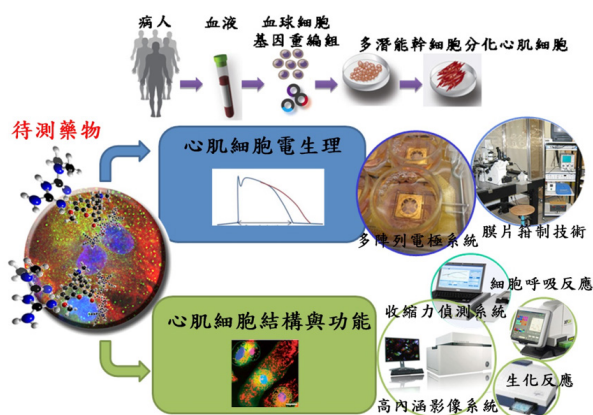
圖一、各類抗癌治療方式潛在的心臟毒性

例如微脂體小紅莓 (pegylated liposomal doxorubicin)，藉由包裹傳統小紅莓，使其在血液中循環時間較久，因此較有機會專一地作用在腫瘤處，避免對其他器官造成影響而減低對心臟的毒性；或心臟耐受性較好的小紅莓類藥物（速溶泛艾黴素 epirubicin）也是另一種合適的選擇。另有傳統心臟衰竭治療藥物如：乙型阻斷劑及血管張力素轉化酶抑制劑，雖也被報導可能具有預防或治療心臟毒性功效，但目前仍缺乏證據。進來鑒於幹細胞增生、培養、萃取技術的了解，使得利用幹細胞治療作為受損心肌的修護燃起曙光。進來有更多的證據支持，利用幹細胞治療心臟疾病已有實質的幫助，而非空談理論。另一方面，人類誘導性多潛能幹細胞分化的心肌細胞 (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte) 因大規模量產的技術性突破，使病人特定的心肌細胞在體外能重建疾病並進行藥物毒性測試，並且可用來研究心臟毒性相關基因多型性、生物訊息傳導途徑和臨床表現之間的關係。此外，根據臺灣人現有臨床和人口為基礎的資料庫，選取代表性之族群，製造其多潛能幹細胞分化的心肌細胞，與抗癌藥物反應後，進行電生理測試以及功能

結構的完整性分析，可從異常之反應過程中，發現與毒性相關的生物

標誌物，以便在臺灣人群中對心臟毒性主要危險因素的診斷和治療進行「個人化醫療」。這種利用幹細胞平臺來開發藥物毒性偵測的方法提供了探討遺傳因素的機會，可確定其潛在的生物途徑，為生物標誌物的發展提供依據，並對基於幹細胞體外疾病重建和治療手段進行檢測，最終的目標是優化個人的醫療服務，包括診斷、治療和預防心臟毒性的發生，並可大規模的篩選新興有效的心臟保護劑 (圖二)。

癌症治療完善周全的治療計畫及適當的劑量，再加上幹細胞技術開啟的新紀元，研發並選擇有效的藥物、用在治療反應較佳及心臟毒性風險較低的病人身上，同時控制心血管疾病相關的危險因子，對疾病以及可能的併發症有良好的認知，配合醫療團隊密切追蹤，除了能達到治療腫瘤以及增加存活率的目標，也能夠避免心臟毒性產生，讓病人放「心」抗癌。



圖二、利用病人血液細胞量產之多潛能幹細胞分化心肌細胞可應用於藥物毒性之預測及心臟保護劑之篩選

參考資料：

1. Feaster TK, Cadar AG, Wang L, Williams CH, Chun YW, Hempel JE, et al. Matrigel Mat-tress: A method for the generation of single contracting human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ Res* 2015;117:995-1000.
2. Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes recapitulate the predilection of breast cancer patients to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2016;22:547-56.
3. Liang P, Lan F, Lee AS, Gong T, Sanchez-Freire V, Wang Y, et al. Drug screening using a library of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals disease-specific patterns of cardiotoxicity. *Circulation* 2013;127:1677-91.
4. Maillet A, Tan K, Chai X, Sadananda SN, Mehta A, Ooi J, et al. Modeling doxorubicin-induced cardiotoxicity in human pluripotent stem cell derived-cardiomyocytes. *Sci Rep* 2016;6:25333.
5. Sharma A, Burridge PW, McKeithan WL, Serrano R, Shukla P, Sayed N, et al. High-throughput screening of tyrosine kinase inhibitor cardiotoxicity with human induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med* 2017;9: eaaf2584.

學術研究績效獎勵

臺灣大學 106 年度學術研究績效獎勵，藥學專業學院教師共 18 篇獲獎

傑出論文獎勵共 11 篇

- 王繼娟** The Association Between Long-Term Bisphosphonate Use and the Risk of Fracture among Women Aged 50 or Older with Osteoporosis. *J Womens Health*. 2016 Jul; 25(7):738-46.
- 沈麗娟** Selective intracellular delivery of recombinant arginine deiminase (ADI) using pH-sensitive cell penetrating peptides to overcome ADI resistance in hypoxic breast cancer cells. *Molecular Pharmaceutics*. 2016; 13: 262-71.
- 林文貞** Nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of acid labile lansoprazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016; 108: 297-303.
- 許麗卿** Hemiasterlin derivative (R)(S)(S)-BF65 and Akt inhibitor MK-2206 synergistically inhibit SKOV3 ovarian cancer cell growth. *Biochem Pharmacol*. 2016; 113: 12-23.
- 郭錦樺** Estimation and correction of the blood volume variations of dried blood spots using a postcolumn infused-internal standard strategy with LC-ESI-MS. *Analytical Chemistry*. 2016; 88 (12): 6457-6464.
- Using water plug-assisted analyte focusing by micelle collapse in combination with microemulsion electrokinetic chromatography for analyzing phthalate esters. *Journal of Chromatography A*. 2016; 1445: 149-157.
- 楊家榮** Novel histone deacetylase inhibitor MPT0G009 induces cell apoptosis and synergistic anticancer activity with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand against human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2016 JAN; 7(1): 402-417.
- 2-(Phenylsulfonyl)quinoline N-hydroxyacrylamides as potent anticancer agents inhibiting histone deacetylase. *European Journal of Molecular Chemistry*. 2016. OCT; 122:92-101.
- 楊雅雯** Yang, Y.-W.*, Luo, W.-H. Cellular biodistribution of polymeric nanoparticles in the immune system. *J. Controlled Release*. 2016; 227: 82-93.
- 蕭斐元** Functional and Mental Health Outcomes of the Joint Effects of Spousal Health: The Potential Threats of "Concordant Frailty". *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(4):324-30.
- 顧記華** Non-immunosuppressive triazole-based small molecule induces anticancer activity against human hormone-refractory prostate cancers: the role in inhibition of PI3K/AKT/mTOR and c-Myc signaling pathways. *Oncotarget*. 2016;7:76995-77009.

優秀論文獎勵共 7 篇

- 王繼娟** Comparative Outcome Analysis of Penicillin-Based Versus Fluoroquinolone-Based Antibiotic Therapy for Community-Acquired Pneumonia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine*. 2016 Feb;95(6):e2763.
- 沈麗娟** Antidepressants and valvular heart disease: A nested case-control study in Taiwan. *Medicine*. 2016; 95(14):e3172.
- 忻凌偉** A Novel Potential Positron Emission Tomography Imaging Agent for Vesicular Monoamine Transporter Type 2. *PLOS ONE*. 2016; 11: p1-11. September 9. DOI:10.1371/journal.pone.0161295.
- 林淑文** Use of Hypoprothrombinemia-Inducing Cephalosporins and the Risk of Hemorrhagic Events: A Nationwide Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158407.
- 梁碧惠** Rearrangement Reactions in the Fluorination of D-Glucopyranoside at C-4 Position by DAST. *Tetrahedron*. 2016, 72, 5571-5577.
- 楊雅雯** Luo, W.-H., Yang, Y.-W.* Activation of antigen-specific CD8+ T cells by poly-DL-lactide/glycolide (PLGA) nanoparticle-primed Gr-1^{high} cells. *Pharm. Res*. 2016; 33: 942-955.
- 蕭斐元** Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporosis Int*. 2016;27(1):57-63.