以G蛋白偶聯受體做為新一代癌症用藥開發的目標

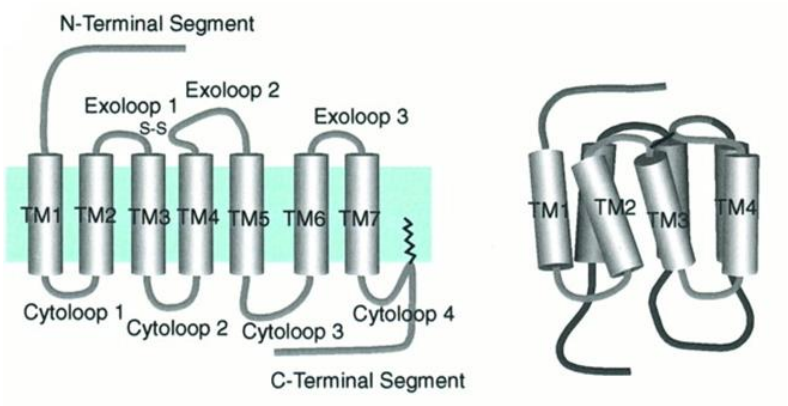
台灣亞太產業分析專業協進會 107 年認證產業分析師 蔡維原

G 蛋白偶聯受體（Protein-Coupled Receptors, GPCRs）是人體中最大的蛋白質家族，其基因數占了人類基因的 2～3%，擁有 826 個成員。因 GPCRs 在細胞內的訊息傳遞扮演著十分重要的角色，也參與了人體許多的生理活動，因此也成為許多藥物作用的目標，以美國 FDA 所核准之藥物為例，截至 2016 年共核准了 1,286 個藥品，其中有 460 個會直接或是間接作用於 GPCRs，約占所有藥物的 36%。目前的 GPCRs 藥物多為小分子產品，而在早期這些小分子藥物多來自大量藥物篩選，其作用的位置多在於 GPCRs 與配體（Ligand）結合處、結構較保守的區域，因此這類型藥物的專一性不佳，另因對脂質的親和力較高，易造成肝臟及神經毒性等副作用。近年因結構生物學及結構解析儀器上的進步，提供了設計專一性高之標靶藥物所需之資訊，GPCRs 的新藥開發亦隨之走向標靶設計，同時包含抗體藥物在內的生物製劑也開始被運用於 GPCRs 藥物的開發上，隨著這些新技術的投入，GPCRs 的治療領域有持續拓展的趨勢。

一、GPCRs 的作用機制

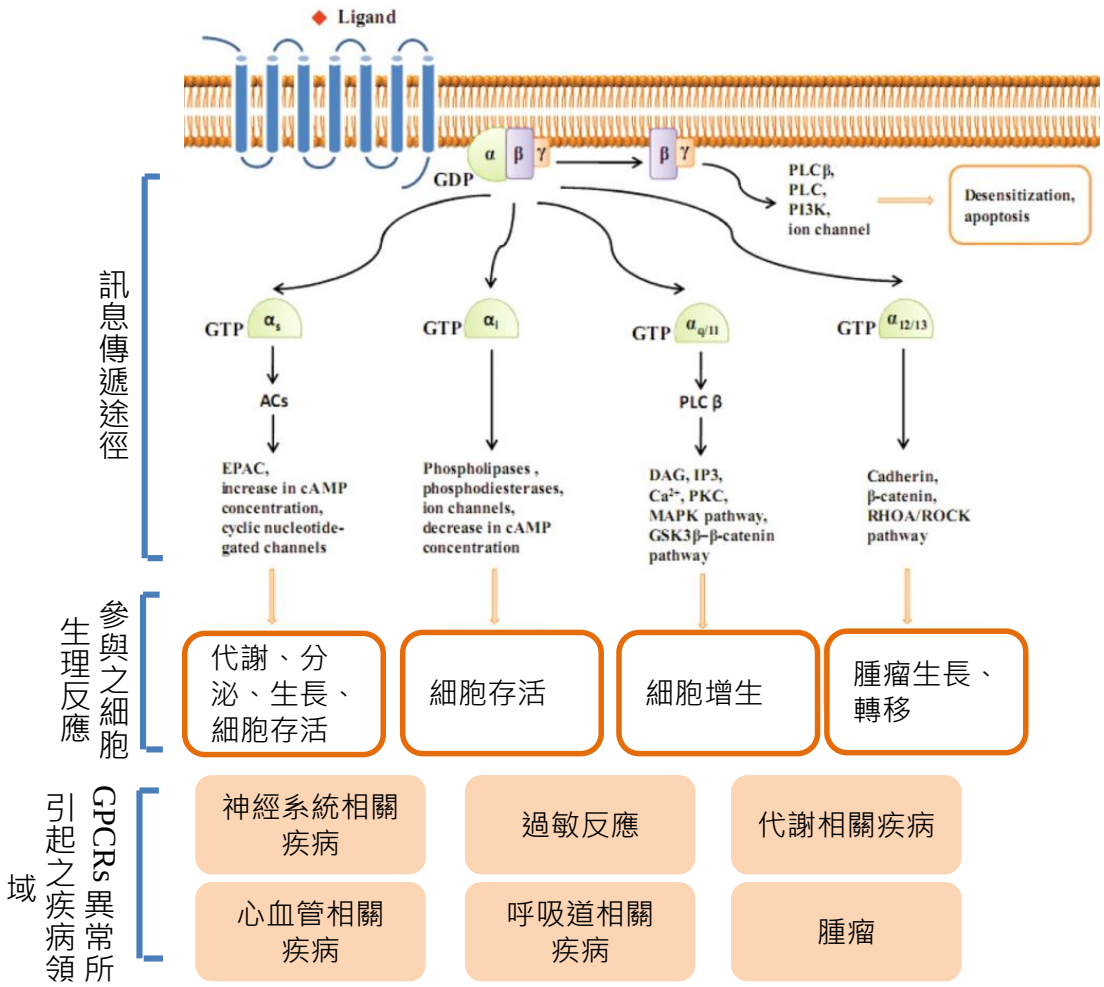
GPCRs 屬於膜蛋白中、多重穿膜蛋白的一員，具有一由 7 個 α 螺旋（α helix）所構成的穿膜構造，在細胞外的部分包含 N-端片段以及 3 個細胞外 loop（Extracellular loop, ECL），而在細胞內則是包括 3 個 loop 以及蛋白質的 C-端片段（圖 1）。由結構上來分類，GPCRs 可再細分為 5 個家族：rhodopsin 家族、secretin 家族、glutamate 家族、frizzled 家族及 adhesion 家族。GPCRs 藉由細胞外的 N-端與 loop 和神經傳導物質（Neurotransmitter）、賀爾蒙（Hormone）、細胞素（Cytokine）及離子等配體結合後，會導致結合在細胞內的 C-端及 loop 的 G 蛋白活化，GPCRs 藉由活化下游的 G 蛋白（G protein）來開啟下游的訊息傳遞。而隨著活化不同的下游 G 蛋白，會開啟包含細胞代謝、生長、存活以及增生等多種生理反應，因此 GPCRs 的功能異常時多會引起疾病，而調控 GPCRs 的功能也是許多疾病的治療方向（圖 2）。

ITIS 智網 http://www.itis.org.tw
經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載



資料來源：Ji et al., (1998.06)

圖 1　GPCRs 之結構



資料來源：Wu et al., (2012.01)；DCB 產資組 ITIS 研究團隊整理（2019.02）

圖 2　GPCRs 之訊息傳導途徑及所參與的生理功能

ITIS 智網　http://www.itis.org.tw
經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

二、以 GPCRs 作為腫瘤新藥開發時會面臨的瓶頸及突破

以藥物類型分析之，92.9%的現行 GPCRs 藥物為小分子藥物，其次為 5%的胜肽藥物，而至今僅有兩個針對 GPCRs 的抗體藥物上市。傳統上 GPCRs 的主要治療領域為神經系統、呼吸道及心血管相關疾病，而約有 3%的現行 GPCRs 藥物與腫瘤治療相關（18 個），但目前已知 GPCRs 與腫瘤細胞的增生及轉移有著密切的關係（圖 2）。因此雖然腫瘤疾病非目前 GPCRs 的主要治療領域，不過隨著對 GCPRs 之生理功能的了解，GPCRs 在腫瘤治療領域也逐漸受到重視。根據統計，在 20%的癌症病人中皆發現了 GPCRs 的表現異常，依此推論 GPCRs 應為腫瘤治療上的好標的，與目前癌症用藥狀況不符，根據推測可能有以下的原因：

（1）缺乏 GPCRs 在癌症細胞完整調查，雖然有發現 GPCRs 在腫瘤上的異常，但缺乏以大規模、完整的基因體學研究方法去分析 GPCRs 在各種腫瘤上的表現及分布，因此不易找到針對特定腫瘤的專一標靶，也導致廠商不敢投入。

（2）目前 GPCRs 的藥物多是模擬配體的結構來對 GPCRs 進行抑制，但因不同的 GPCRs 常會與同一個配體結合，容易因脫靶（off target）造成副作用，導致藥物開發失敗。

（3）GPCRs 因其多重穿膜蛋白的特性，不易純化及產出完整之結晶，而無法得知其完整結構來設計藥物。且其 N-端及 ECL 並無固定構型，使得獲得有功能的結構資訊更加不易。

隨著知識上的累積及技術上的創新，目前對於以上的藥物開發障礙已漸有解決的方法。針對 GPCRs 在不同癌症的關聯性，目前已有研發團隊針對 GPCRs 在不同腫瘤的表現進行分析及整理，且目前已經有初步的成果發表。而針對現有配體藥物的易脫靶及不易純化產出 GPCRs 結晶的問題，得力於 Cryo-EM（低溫電子顯微技術）等工具及電腦運算上的精進，已可獲得較完整的結構資訊以供藥物設計，不過截至 2017 年僅有 127 個 GPCRs 已做到結構分析，仍需要一段時間後才可完成整個 GPCRs 家族的結構分析，但已有藥物根據完整結構分析來設計，且已經進入臨床階段，以 Adenosine A2A 受體（A2AR）為例子，因其在腫瘤微環境中的免疫抑制性扮演重要角色，且在實驗上證實可藉由抑制 A2AR 而降低腫瘤的免疫抑制性，根據 A2AR 之完整結構而產生之標靶藥物-AZD4635，將於 2019 年進入臨床Ⅱ期。

ITIS 智網 http://www.itis.org.tw
經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

三、結語

GPCRs 參與了許多與癌症產生相關的生理活動，比如細胞增生、細胞凋亡、免疫調控、血管新生以及腫瘤轉移等，且在 20%的癌症病人發現了 GPCRs 突變，因此就學理上來說 GRCRs 可為治療癌症的目標之一，但因受限於對 GPCRs 結構上的了解有限，時至今日仍少有以 GPCRs 為治療標之癌症用藥，不過隨著新技術上的突破，相關的藥物開發亦隨時間增加。以中國科學院上海藥物研究所為例，近年完成多個 GPCRs 的結構分析，便是著眼於 GPCRs 在癌症藥物上的潛力，欲藉這些 GPCRs 結構資訊開發新穎的腫瘤藥物。雖然臺灣在這個領域上發展較晚，但在結構生物學上有其累積多年的研發能量及專業，搭配上臺灣在軟體運算開發上的軟實力，再加上對於新藥開發事務的逐漸熟捻，相信可在 GPCRs 的癌症用藥上走出自己的一條道路。

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 http://www.itis.org.tw/

ITIS 智網　http://www.itis.org.tw
經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載