

附件一：技術簡介

題目：開發針對 ASPM 之蛋白抑制劑

單位：財團法人國家衛生研究院癌症研究所

研發特點 (與目前世界技術比較) 與成果

胰臟腺癌是治療效果最差的實體腫瘤之一，唯一被美國 FDA 核准的化療藥物 Gemcitabine 只能延長進展性 (Advanced) 或轉移性胰臟癌病人約為一個月的存活期，而治療胰臟癌的新藥或標靶藥物的進展卻是相當緩慢，目前只有 Erlotinib 被美國 FDA 核准和 Gemcitabine 併用在胰臟癌的治療。因此能找尋治療胰臟腺癌的致病重要機轉以及治療標的便成為迫切的課題。國衛院癌研所發現 ASPM (Abnormal spindle-like microcephaly related) 是胰臟腺癌的重要腫瘤惡化因子，其可反映胰臟癌中 Wnt 訊息傳導途徑以及癌幹原細胞 (Cancer stem cell) 的活性。以 RNA 抑制技術降低 ASPM 在胰臟癌細胞的表現後腫瘤會失去大部分生長及轉移的能力，因此有機會針對 ASPM-Wnt 訊息傳導-癌幹細胞的關聯開發為治療進展性及轉移性胰臟癌的標靶治療。此一治療可以利用蛋白質藥物或是小分子抑制劑等方式進行；此外由於轉移性癌症與原發性癌症相比 ASPM 表現上昇大於 5 到 10 倍，因此可以在藥物試驗的過程中提供較高的治療窗口，藉此大大提高針對 ASPM 所開發的治療方式在將來臨床治療上的成功率，因此 ASPM 是非常值得投資的胰臟癌治療標的。

除了胰臟癌之外，國衛院癌研所進一步發現 ASPM 在其他種腺體癌症，諸如乳癌或攝護腺癌中的表現明顯高於正常組織，其表現量愈高，病人的復發率愈高而存活期愈短，而且是病人預後的獨立危險因子。同樣的，以 RNA 抑制技術降低 ASPM 的表現後可以明顯降低乳癌或攝護腺癌細胞生長以及移動能力，同時更可以降低 Wnt 訊息傳導途徑以及癌幹原細胞的活性，在動物實驗中能有效抑制乳癌的生長及轉移速度。因此本發明也可應用於開發針對 ASPM-Wnt 訊息傳導-癌幹細胞的關聯為治療進展性及轉移性乳癌或攝護腺癌的標靶治療。

國衛院癌研所已發現 ASPM 藉由穩定 Wnt 訊息傳導中特定蛋白而發揮其促進癌幹原性的作用，此一過程發生在細胞膜下層的細胞質中。抑制 ASPM 活性的小分子蛋白必須具有細胞穿透性，而且能夠有效抑止 ASPM 與其他蛋白的連結或交互作用之特性。

合作對象

尋求合作研發或技術授權廠商共同進行藥物開發及臨床前試驗，尤以具備蛋白藥物開發經驗者以及蛋白細胞穿透技術者為佳，以求本計畫之妥適商品化。