

## Atsttrin-治療類風濕性關節炎的新發現

在美國的《Science》雜誌四月份的研究報導中，科學家發表了生長因數 progranulin (PGRN) 的受體為腫瘤壞死因子受體(TNFR，tumor necrosis factor receptors)的新發現，並利用三個 PGRN 片段，設計了新型蛋白—Atsttrin，能選擇性的與 TNFR 結合，進而阻礙訊號的傳遞，且進一步的動物實驗中亦顯示 Atsttrin 具有抑制關節炎的活性。已知 PGRN 是一種分泌性多功能生長因數，參與了許多生理過程，例如胚胎發育，組織修復，腫瘤發生，以及炎症等，但其受體相關訊息則是首次被披露。

PGRN/TNFR 的發現，讓人們得以將「生長因數- PGRN」與「細胞激素- TNF $\alpha$ 」，如何同時影響相同「受體-TNFR」的研究做一思考。TNF $\alpha$ /TNFR 在多種生理和病理中具有重要功能，以 TNF $\alpha$  為標靶的抗發炎藥物，特別是針對類風濕性關節炎等自身免疫性疾病已得到很好的臨床效果。PGRN 與 TNF $\alpha$  結合同一受體，卻能拮抗性的阻斷 TNF $\alpha$  的生物活性，引發研究人員的興趣；而最近的研究也顯示，TNFR2 訊號途徑具有保護性，正好與 TNF $\alpha$  的功能相反；目前的猜測是 PGRN 的抗發炎功能是因結合 TNFR2，啟動 TNFR2 媒介的保護性機制或通過抑制 TNF $\alpha$ /TNFR 的結合而抑制了發炎反應。

雖然 PGRN 具多重功能，除了上述的拮抗性阻斷 TNF $\alpha$  的生物活性之外，也能促進細胞增殖，若直接應用到臨床治療用途，恐有致癌風險。因此作者致力於尋找與保留結合 TNFR 能力，而去除具生長因數特性的 PGRN 片段，大量的蛋白質突變體的構建與篩選，終於得到一比 PGRN 抗發炎能力更強的工程蛋白-

Atsttrin，雖然尚未有人體試驗的資料，但著實開啟了治療疾病的新策略，很可能成為風濕性關節炎等自體免疫性疾病的替代藥物。Atsttrin 的命名，即源自 antagonist of TNF $\alpha$ /TNFR signaling via targeting to TNF receptors，透過研究設計將 PGRN 進行最小化，保留結合 TNFR 的能力及其對 TNF $\alpha$ /TNFR 結合的阻斷能力，利用各種體外與體內評估試驗，例如，臨床前動物模型包括基因剔除小鼠、基因轉殖小鼠和膠原蛋白誘導或膠原蛋白抗體誘導的關節炎小鼠模型，最終證明 PGRN 和 Atsttrin 預防和治療風濕性關節炎小鼠的良好效果。

這項研究提出了治療與 TNF $\alpha$  有關的疾病的一種新的治療標靶，與 TNF $\alpha$  有關疾病，包括急慢性炎症、腫瘤、及各種自體免疫性疾病等。在 2009 年，具約 200 億美元市場價值且有成長性的 Remicade®、Enbrel®和 Humira®等，均為 TNF $\alpha$  拮抗劑，不論在治療藥效與市場銷售均表現亮眼；Atsttrin 利用相同標靶，但因選擇性結合受體而拮抗其作用的策略，已在試驗動物上證實其藥效，其人體臨床效果確實值得期待；但蛋白質治療藥物仍有其無法克服的缺點，例如生產方式等等，將面臨其他蛋白質藥物的相同問題；另外，最近發展出的小分子藥物 Tasocitinib 是 JAK 抑制劑，在治療類風濕性關節炎或其他自體免疫疾病的臨床

試驗，已呈現相當好的療效，不僅有口服給藥的便利性，對 TNF $\alpha$  抑制劑控制不好的病人，也有另一選項的機會，預期很快能被核准上市，同時提供了藥物研發的新機會。

出處與延伸閱讀:

- Science (2011) 22: 478-484: The Growth Factor Progranulin Binds to TNF Receptors and Is Therapeutic Against Inflammatory Arthritis in Mice.