

抑制SCUBE2，一新穎VEGFR2輔受體，遏止腫瘤血管新生

摘要

本發明涉及使用至少一種能專一性結合於人類與鼠血管內皮細胞SCUBE2之單株抗體或其片段。於哺乳動物宿主施打有效劑量之SCUBE2單株抗體或其片段能有效達到抗血管新生之治療效果，此SCUBE2單株抗體或其片段同時具有血管新生抑制劑與抗腫瘤製劑之特性。本專利不但可應用於治療腫瘤與血管新生相關疾病，於新生血管型眼部病變上也具開發價值。

技術優勢

血管內皮生長因子 (Vascular endothelial growth factor ; VEGF)於血管新生 (angiogenesis)上扮演重要角色，數種控制血管新生相關疾病之治療方式皆以遏止VEGF訊號傳遞，進而減少血管生成為目標發展而來。雖然這些治療方式對這些疾病的改善確有成效，但也衍生出許多併發症，例如高血壓 (hypertension)，動脈凝血 (artery clots)，傷口癒合異常 (complications in wound healing)與胃腸穿孔 (gastrointestinal perforation)。相較於抗VEGF治療方式，SCUBE2或許為更安全有效的抗血管新生標的，原因如下：

1. SCUBE2高度表達於生長中之內皮細胞 (endothelial cell)而於靜止之內皮細胞表現量較低，並且SCUBE2基因剔除小鼠之血管發育及功能正常。這些結果證實以SCUBE2為標的所發展之抑制病理性血管生成治療方式，並不會影響正常成熟之血管組織。
2. 內皮細胞表面蛋白SCUBE2為血管內皮生長因子受體2 (vascular endothelial growth factor receptor 2 ; VEGFR2)之輔受體 (co-receptor)，於病理性腫瘤血管新生上至為重要。目前研究已經證實抗SCUBE2單株抗體 (anti-SCUBE2 mAb)能促使SCUBE2內在化 (internalization)而降低其於細胞膜上之表現量。這個結果支持了一項新的治療觀點，即藉由SCUBE2單株抗體減少內皮細胞SCUBE2表現量進而降低區域性VEGF訊號傳遞。這種新的治療方式將有助於對抗VEGF療法具有抗藥性之腫瘤患者。
3. SCUBE2於缺氧 (hypoxia)環境中受缺氧誘發因子 (hypoxia-inducible factor ; HIF-1 α)調節而增加其表現量。我們也證實SCUBE2於腫瘤血管中大量表現，因此我們認為SCUBE2不只參與腫瘤生成 (tumorigenesis)，或許於其他血管新生相關疾病上也扮演不可或缺的角色，例如，老年性黃斑部病變 (age related macular degeneration)、糖尿病視網膜病變 (diabetic retinopathy)、青光眼 (glaucoma)、牛皮癬 (psoriasis)、關節炎 (arthritis)及動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)等。

本院覽號

12A-1050325

公告日期

智財權狀態

美國臨時案已申請、PCT已申請、台灣(發明)I669312已獲證、美國US11,066,466B2已獲證、中國ZL201780023573.8已獲證、歐盟已申請、日本特許第6938536號已獲證、印度470283已獲證、台灣(發明)I729393已獲證、台灣(發明)I786619已獲證、美國US11,866,489B2已獲證、台灣(發明)I852158已獲證

應用範圍

- 抑制腫瘤血管新生
- 預防或減緩新生血管型眼部病變 (如老年性黃斑部病變、糖尿病視網膜病變及青光眼等.....)
- 抑制SCUBE2有益於其他血管新生相關疾病 (如牛皮癬、關節炎及動脈粥狀硬化等.....)

創作人

楊瑞彬、林育嬋