

肺癌免疫治療新策略

去甲基化藥物促進伽瑪-德爾塔 T 細胞抗癌療效

臺大醫院發表突破性成果於國際知名期刊



肺癌免疫治療新策略-去甲基化藥物促進伽瑪-德爾塔 T 細胞抗癌療效 臺大醫院發表突破性成果於國際知名期刊記者會合照

肺癌多年來一直是國人癌症死因的首位，超過一半以上的病患發現時已是晚期，儘管有化學治療、標靶治療與免疫治療等多種療法，晚期肺癌的五年存活率仍有改善的空間。近年來，癌症免疫療法為許多晚期肺癌病患提供新的治療契機，臨床上使用之免疫檢查點抑制劑，透過重新活化體內 T 細胞來對抗轉移的癌細胞，然而，仍有許多病人對免疫治療的反應並不理想，僅有少部分病人受惠。而新興的「免疫細胞治療」，採用病人本身的免疫細胞，於體外培養、擴增並活化後，再輸回病人體內對抗癌症，臨床上常受限於數量與活性不足，仍有許多問題尚待克服。

臺大醫院內科部蔡幸真醫師研究團隊，結合 DNA 去甲基化藥物與人體內一種特殊的 T 細胞—『伽瑪-德爾塔 ($\gamma\delta$) T 細胞』，研發出治療肺癌的新策略。 $\gamma\delta$ T 細胞為一種介於先天與適應性免疫系統的免疫細胞，與傳統的 T 細胞不同，辨識腫瘤不會受到白血球抗原 (HLA) 的配對限制，並具有迅速的反應能力，然而體內的 $\gamma\delta$ T 細胞數目稀少，且缺乏強化 $\gamma\delta$ T 與癌細胞交互作用的方法，過去被認為臨床應用性有限。DNA 去甲基化藥物臨床上已被核准用來治療血癌，此藥物藉由去除 DNA 上的甲基化修飾，全面性的調控癌細胞內的基因表現，並可改變癌細胞表面的各種抗原蛋白表現量，但是此藥物對於固體癌如肺癌的療效不明，所造成之表面蛋白變化是否會影響免

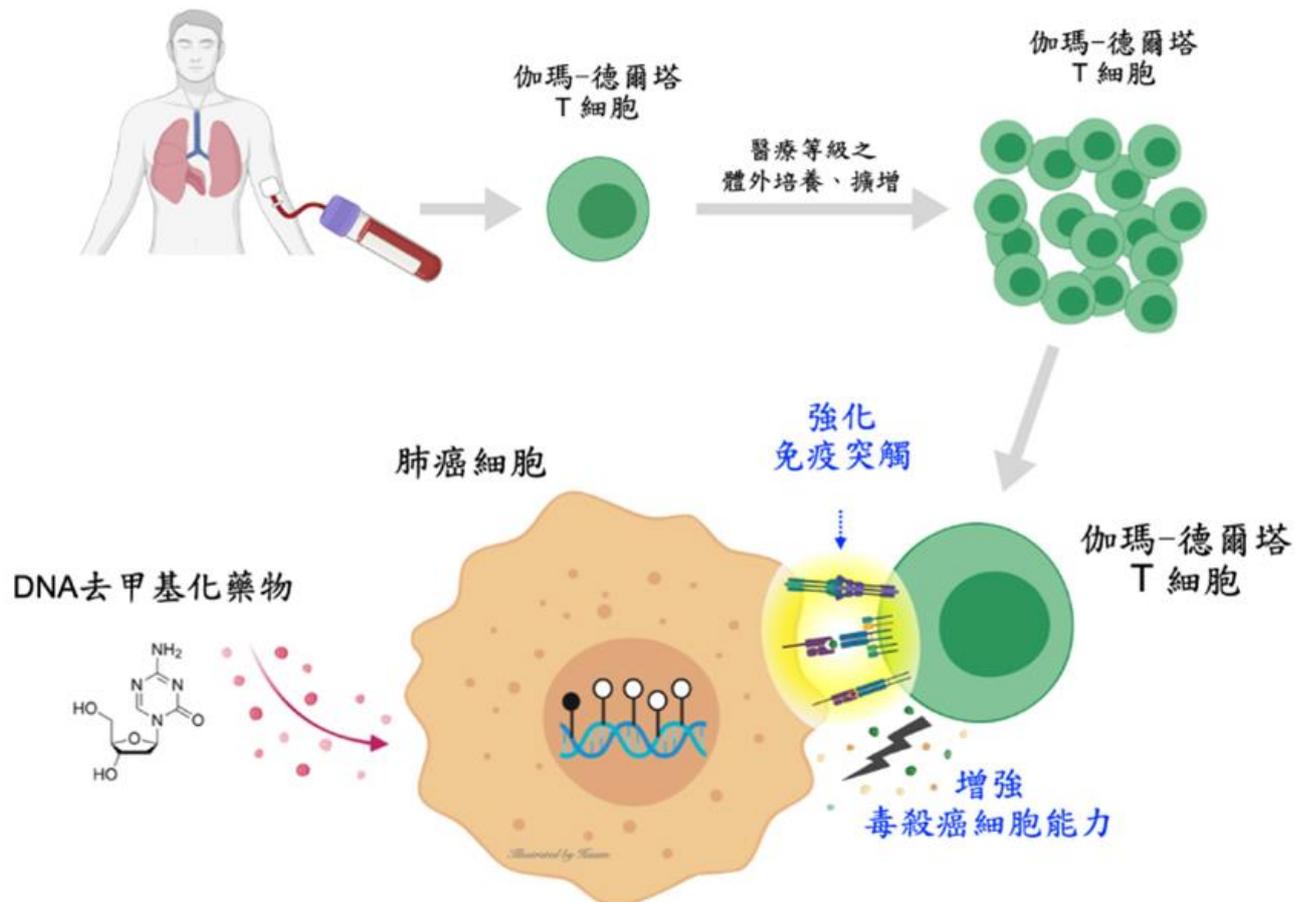
疫細胞之作用並不清楚。

蔡醫師所帶領的研究團隊經過數年的研究發現，肺癌細胞經過 DNA 去甲基化藥物 (Decitabine) 治療後，重整細胞骨架排列，並增強癌細胞表面黏附分子的表現，在 $\gamma\delta$ T 與癌細胞之間形成穩定的『免疫突觸』，大幅提高 $\gamma\delta$ T 的精準殺傷力。研究團隊經多種體外細胞與動物實驗測試，證實以 DNA 去甲基化藥物治療肺癌細胞後，可顯著的增強 $\gamma\delta$ T 細胞之腫瘤毒殺作用，並能延長肺癌實驗小鼠之整體存活率。團隊更進一步發現，免疫突觸上之一種黏附分子 ICAM-1 與細胞骨架蛋白 F-actin 的聚合，於去甲基化藥物對於 $\gamma\delta$ T 的增強作用扮演關鍵的角色。此外，蔡醫師的研究團隊分析了數百名國內外肺癌病人的腫瘤組織全基因體，以大數據運算找到一組含有 33 個基因的基因印記 (gene signature)，可以協助預測肺癌病人對於免疫細胞治療的感受性，找到適合接受表觀遺傳藥物與 $\gamma\delta$ T 細胞協同療法的病人族群，為精準免疫治療奠定基礎，期能造福更多晚期肺癌的病患。

除了肺癌之外，以去甲基化藥物助攻之 $\gamma\delta$ T 細胞療法，未來亦可能用於治療其他癌症如大腸癌、卵巢癌等。 $\gamma\delta$ T 細胞可與免疫檢查點抑制劑療法合併使用，或是用於對現行免疫療法有抵抗性的病患；再者，由於 $\gamma\delta$ T 細胞不

需透過白血球抗原 (HLA) 來辨識癌細胞，為少數可以應用於異體移植的免疫細胞，細胞來源不限於病人本身；另外，亦可利用基因工程的方式，製成嵌合抗原受體重組 $\gamma\delta$ T 細胞 (CAR- $\gamma\delta$ T)，將來有助於開發各式創新的免疫治療策略，建立新的癌症治療準則。本突破性成果具有高度的臨床應用性，於 2021 年 4 月 12 日發表於國際知名期刊自然通訊 (Nature Communications) 。

肺癌免疫療法新篇章 ～以DNA去甲基化藥物助攻之伽瑪-德爾塔T細胞治療～



透過DNA去甲基化藥物調控肺癌表面黏附分子，
促進免疫突觸形成，增強伽瑪-德爾塔T細胞精準攻擊癌細胞的能力



公共事務室

NTUHF