科技部補助產學合作研究計畫成果精簡進度報告

治療/照影雙功能前驅藥物作為癌症的精確診斷和標靶治療 (1/2)

計 畫 類 別 ： 先導型
計 畫 編 號 ： MOST 109-2622-B-041-001-CC1
執 行 期 間 ： 109年06月01日至110年05月31日
執 行 單 位 ： 嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學藥學系(含碩士班)

計 畫 主 持 人 ： 呂玉玲

處 理 方 式 ：
公開方式：立即公開

中 華 民 國 110 年 02 月 04 日

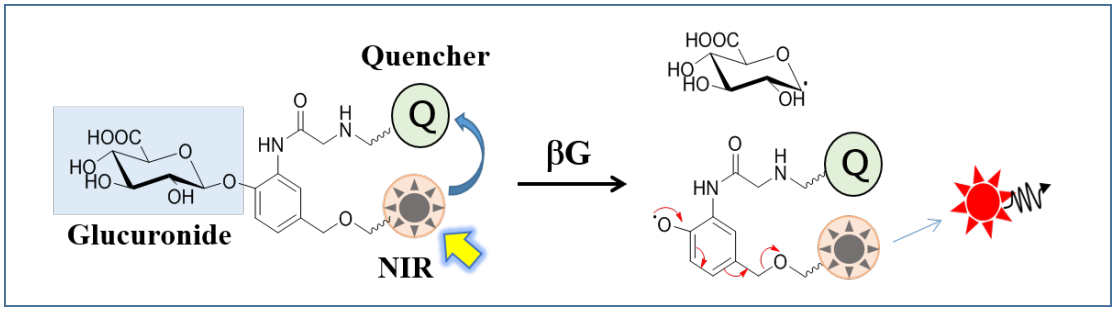
中 文 摘 要 ： 在癌症治療中，為達到精準治療的有效策略是依據腫瘤細胞特定的酵素，將治療劑或顯像劑與標靶基質連接來設計前驅藥物，前驅藥物將可以選擇性水解在病理細胞。葡萄醣醛酸酶(β-glucuronidase, βG)是重要的腫瘤標記。因腫瘤處具有較高的βG活性，開發可同時被葡萄醣醛酸酶(-glucuronidase, G)調控(off/on)之治療/照影雙功能前驅藥物Glu-NIRoff-Prodrug，利用抗腫瘤藥物的發色團, 應用photo-induce proton transfer(PET)原理焠熄近紅外光訊號，使治療/照影雙功能前驅藥物Glu-NIRoff-Prodrug具有低背景的優勢，表現出微不足道的細胞毒性和非常弱的螢光，在G專一性活化後, 前驅藥物由分子釋出有活性的抗腫瘤藥物, 也失去質子轉移焠熄近紅光訊號的作用, 才可再散發近紅外光訊號。我們將葡萄醣醛酸基通過一自分解 (self-immolative) 的苄基苯環中間棒，連接近紅外光發光基團和淬熄基團(Dabcyl)，使兩者之間因足夠近的距離形成分子內複合物，通過靜態和動態交互作用實現螢光猝熄。

中 文 關 鍵 詞 ： 葡萄醣醛酸酶; 前驅藥物; 顯像劑和質子轉移焠熄

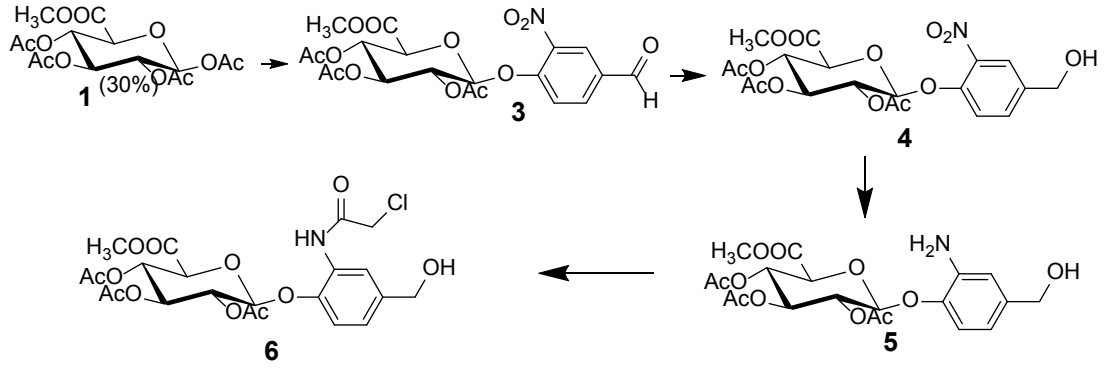
英 文 摘 要 ： In cancer treatment. One attractive strategy for achieving the desired pathologic cell is prodrug. The prodrug specificity is to link an established therapeutic or imaging agent to a targeting substrate, it can hydrolysis selectively in the pathologic cell. Beta-glucuronidase (G) is a tumor biomarker. Because of the high βG activity at the tumor site, its potential biomarker for cancer diagnosis and prodrug therapy. Development theranostics (Glu-NIRoff-Prodrug) via G off/on that combining cancer precision diagnosis and targeted therapy. Antitumor drugs as chromophore, using photo-induce proton transfer (PET) principle to quench near-infrared light signals. Thus, Glu-NIRoff-Prodrug has the advantage of a low background, shows negligible cytotoxicity and very weak fluorescence.

英 文 關 鍵 詞 ： Beta-glucuronidase; prodrug; imaging agent and photo-induce proton transfer (PET)

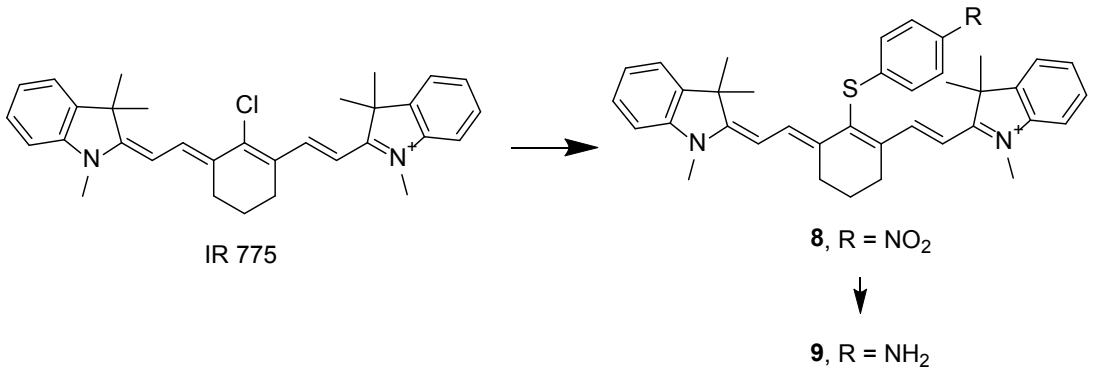
為了開發具低背景值、高穿透力的 β-葡萄醣醛酸酶探針，本研究設計並合成可被βG 調控之近紅外光探針 Glu-NIR$_{off}$-Quencher。



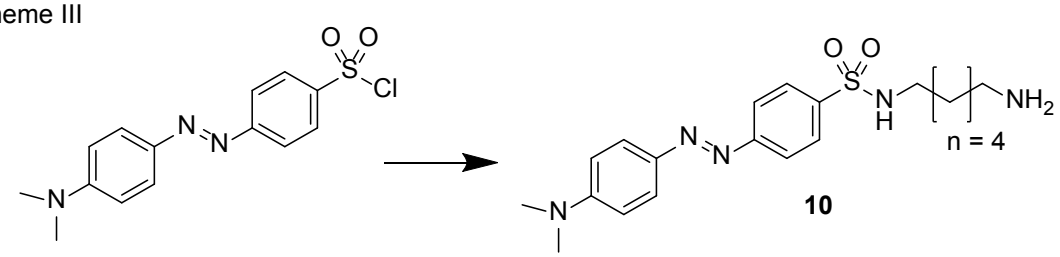
Scheme I



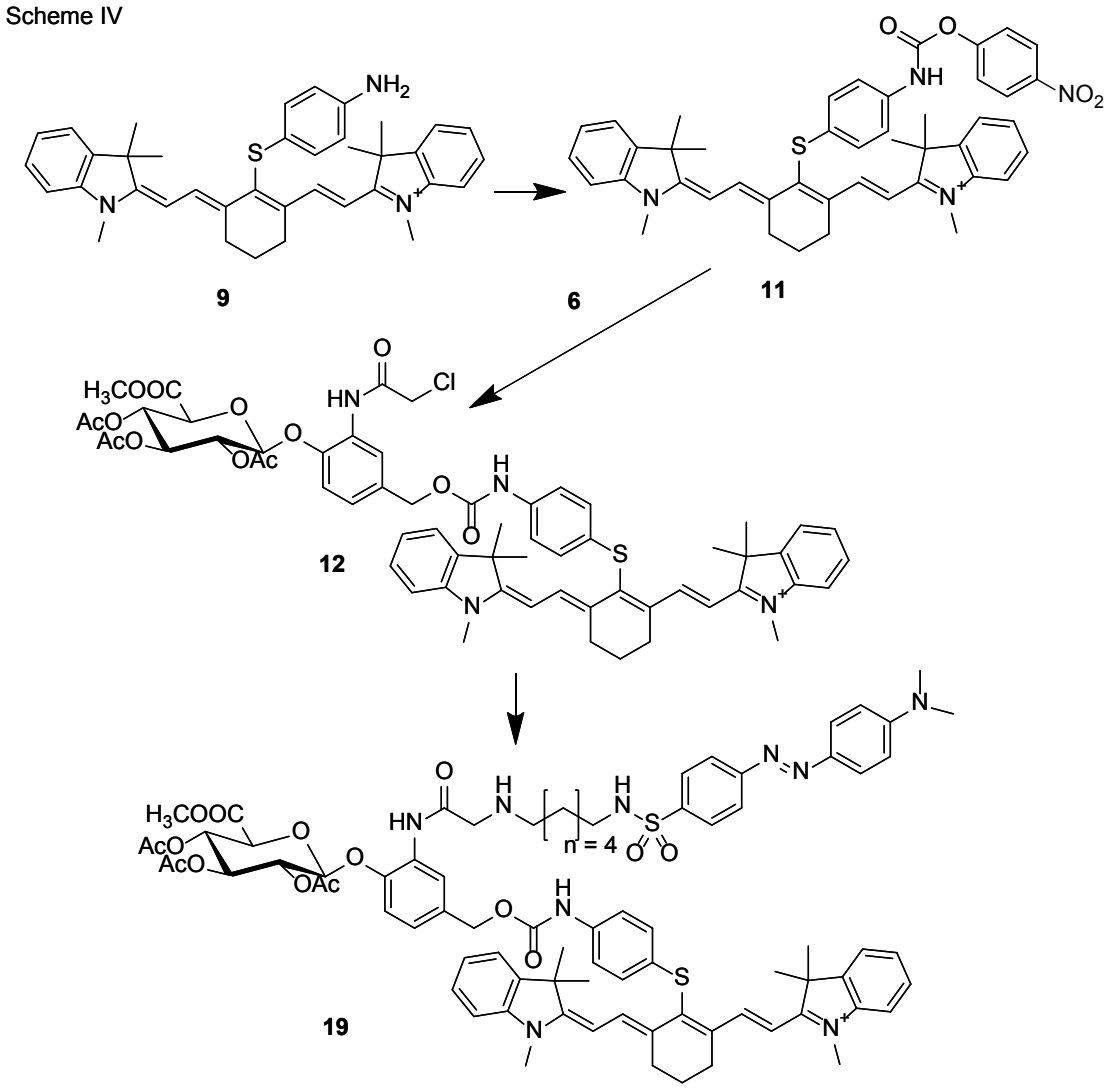
Scheme II

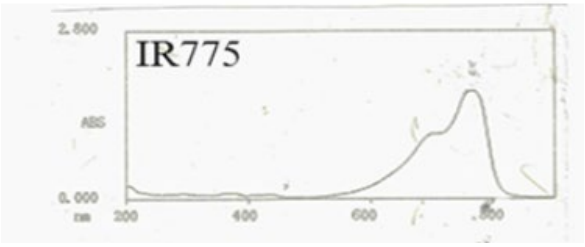


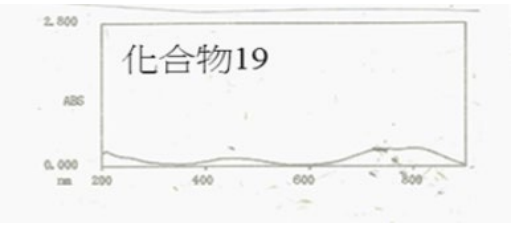
Scheme III



Scheme IV


NH2
S
N
N+
9
O
O
NH
NO2
6
11
H3COOC
AcO
AcO
OAc
HN
Cl
12
H
n = 4
19


IR775
ABS
0.000
nm
200
400
600
800


化合物19
ABS
0.000
nm
200
400
600
800

109年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：呂玉玲	**計畫編號：**109-2622-B-041-001-CC1
計畫名稱：治療/照影雙功能前驅藥物作為癌症的精確診斷和標靶治療(1/2)	

成果項目			量化	單位	質化 （說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等）
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	6	人次	教授合成原理，並協助製備葡萄糖醛酸等化合物
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	1		合成目標化合物
		專任人員	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		

其他成果 （無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。）	1, 成功合成可被G調控之近紅外光探針Glu-NIRoff-Quencher(Glu-NIRoff-Dabcyl, 19). 2, 以紫外光-可見光光度計測IR775、Dabcyl和化合物19，確認化合物19在水溶液中可被淬熄。

本產學合作計畫研發成果及績效達成情形自評表

成果項目		本產學合作計畫預估研究成果及績效指標（作為本計畫後續管考之參據）	計畫達成情形
技術移轉		預計技轉授權 0 項	完成技轉授權 0 項
專利	國內	預估 0 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
	國外	預估 0 件	提出申請 0 件，獲得 0 件
人才培育		博士 0 人，畢業任職於業界 0 人	博士 0 人，畢業任職於業界 0 人
		碩士 0 人，畢業任職於業界 0 人	碩士 0 人，畢業任職於業界 0 人
		其他 5 人，畢業任職於業界 0 人	其他 6 人，畢業任職於業界 0 人
論文著作	國內	期刊論文 0 件	發表期刊論文 0 件
		研討會論文 0 件	發表研討會論文 0 件
		SCI論文 0 件	發表SCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 0 件
	國外	期刊論文 0 件	發表期刊論文 0 件
		學術論文 0 件	發表學術論文 0 件
		研討會論文 0 件	發表研討會論文 0 件
		SCI/SSCI論文 0 件	發表SCI/SSCI論文 0 件
		專書 0 件	完成專書 0 件
		技術報告 0 件	完成技術報告 0 件
其他協助產業發展之具體績效		新公司或衍生公司 0 家	設立新公司或衍生公司(名稱)：
計畫產出成果簡述：請以文字敘述計畫非量化產出之技術應用具體效益。（限600字以內）		1, 成功合成可被G調控之近紅外光探針Glu-NIRoff-Quencher(Glu-NIRoff-Dabcyl, 19). 2, 以紫外光-可見光光度計測IR775、Dabcyl和化合物19，確認化合物19在水溶液中可被淬熄。	
請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估		■達成目標 □未達成目標（請說明，以100字為限） □實驗失敗 □因故實驗中斷 □其他原因 說明：	
本研究具有政策應用參考價值		□否 ■是，建議提供機關科技部,衛生福利部,	

	（勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關）
本研究具影響公共利益之重大發現	□否 ■是 說明：（以150字為限） 應用photo-induce proton transfer(PET)原理焠熄近紅外光訊號，使治療/照影雙功能前驅藥物Glu-NIRoff-Prodrug具有低背景的優勢，表現出微不足道的細胞毒性和非常弱的螢光，在G專一性活化後, 前驅藥物由分子釋出有活性的抗腫瘤藥物, 也失去質子轉移焠熄近紅光訊