

新型廣效抗病毒藥介紹—DRACO

在病菌感染日趨嚴重的現代，對於細菌，因為抗生素濫用及抗藥性日益增加，我們能使用的後線抗生素越來越少；對於病毒，一直以來我們都沒有有效的藥物來治療，儘管治療愛滋病毒 (HIV) 感染的高效能抗愛滋病毒治療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART 俗稱雞尾酒療法) 有長足進步，但對一般較常見之病毒感染，始終沒有較有效之藥物。克流感 (oseltamivir) 對流感的治療效果也不理想，當初 pleconaril 上市前一度帶給大家曙光，以為可對感冒病毒能有有效的預防跟治療，然而終究因為副作用及人體實驗效果不佳而未能廣泛使用。因此大部分情況下對於病毒感染，我們只能依靠人體的免疫力。

這種情況最近似乎出現了一點希望，美國麻省理工學院的林肯實驗室 (Lincoln Laboratory) 在 2011 年發明個稱為 DRACO 的藥物 (Double-stranded RNA (dsRNA) Activated Caspase Oligomerizer)。雖然這個藥物還沒正式上市，在此簡單介紹一下它的作用及機轉，可以給大家一點靈感及啟發。

我們要使用一個藥物治療，要考慮幾個問題，首先是要能進入人體。

我們知道藥物動力學對一個藥物來說很重要，臨床上許多藥物因為無法在人體達到有效濃度，往往造成臨床治療效果不佳；其次，要能分辨敵我，萬一藥物作用會傷害到人體的正常細胞，未蒙其利先受其害就不好了，許多化療藥物就面臨這樣的副作用；第三則是要有效，像之前提的克流感等藥物雖然有效，但只是縮短一點病程對臨床上治療的效益就不大。我們就來看看 DRACO 為什麼能有神奇的療效。

首先，在分辨敵我上，大部分病毒在轉錄 (transcription) 及複製 (replication) 的時候會製造出長的雙股 DNA (超過 21~23 base pairs)，但人類細胞不會製造這種雙股 DNA，因此藉著辨認這種長的雙股 DNA，DRACO 可以有效地辨認病毒，這也是這個藥名字的由來；而辨認出來敵人之後，則是引起細胞的凋亡反應 (apoptosis)，中間透過一些凋亡傳遞因子來達成 (如 apoptotic protease activating factor 1 (Apaf-1) 或 FLICE-activated death domain [(FADD)]，進一步控制感染。

林肯研究所的專家形容 DRACO 像是 Chimera 這種合成神獸，傳說她

是獅子、羊、跟蛇合一，DRACO 像羊一樣敏銳尋找病毒特有的長雙股 DNA，找到後就用獅子的頭狠狠咬死；至於 DRACO 進入人體的載體，則是依附在一些病毒的標籤蛋白 (proven protein transduction tags)，可以有效進入細胞質跟細胞核，穿過血腦障壁 (blood-brain-barrier)。

那實驗效果如何呢？將 DRACO 針對不同類型的細胞 (肝臟、呼吸道…) 以及不同病毒 (rhinovirus、dengue、influenza、adenovirus…) 做比較，有了令人振奮的結果。由於 DRACO 能有效辨別敵我，對沒有被感染的細胞不會造成傷害，但對各式各樣的病毒 (此研究包括十五種病毒) 都能有效治療，而它的作用時間相當快，只要幾小時就有作用，效力可以持續數天。

因此，雖然目前還只是在動物實驗上成功，但這個藥物給了我們新的思考方向。它的作用機轉不同於過去其他的藥物，而能對不同種類的病毒達到有效治療的效果。雖然離正式上市還有漫長的道路，但就眼前的結果來說令人振奮，或許我們終於找到了一個對抗病毒感染的好武器。然而，病毒、細菌也不斷地變異，再強的武器也可能被破解，在努力研發的同時，我們也要減少藥物的濫用，並做好基本的感管措施以減少抗藥基因的傳播。

【譯者評】過去我們在研發製造

抗病毒製劑上始終無法突破瓶頸，我們研發的速度永遠比不上病毒變異的速度，現有的抗病毒製劑又不夠令人滿意，DRACO 的成功似乎帶來了一點曙光，也可以刺激國內外學者更多思考跟靈感，尋找出更有效的抗微生物製劑。然而，由過去 SARS、流感的慘痛經驗，我們不知道下一次大流行來的會是 H1N1、H5N1、H5N2 還是另一個 SARS？電影「全境擴散」描寫的就是一個融合蝙蝠跟豬基因的新病毒，造成全球的流行與死亡。因此，固然一邊努力研發、期待新藥上市，一邊也要落實手部衛生等基本感管措施，即使遇到新的病毒感染，也能減少病原傳播、降低疫情。其次，疫苗的施打也是重要的措施，美國食品藥物管理局也核准了一些疫苗的使用許可及建議，比如接合型肺炎鏈球菌疫苗也可以施打於五十歲以上的成人，這樣即使得到一些病毒感染也可以減少繼發性肺炎鏈球菌的感染，而子宮頸疫苗 (human papillomavirus vaccine) 也不獨建議女性施打，也鼓勵男性施打以減少病毒感染，這都是抗病毒藥物外的有效措施。【馬偕新竹醫院 林千裕/馬偕醫院 邱南昌 摘評】

參考文獻

1. Rider TH, Zook CE, Boettcher TL, Wick ST, Pancoast JS, Zusman BD, 2011. Broad-spectrum antiviral therapeutics. PLoS One 6: e22572.
2. U.S. Food and Drug Administration. Available: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285431.htm>