

出國報告（出國類別：其他類 參加國際會議）

氯硝柳胺(Niclosamide)透過 STAT3 信號來抑制
T 細胞急性淋巴細胞白血病增殖研究
(參加「2022 第 38 屆國際血液學會
世界大會」報告)

服務機關：臺中榮民總醫院兒童醫學中心

姓名職稱：黃芳亮 科主任

派赴國家：西班牙 巴塞隆納

出國期間：111 年 10 月 04 日至 111 年 10 月 10 日

報告日期：111 年 11 月 07 日

摘要（含關鍵字）

此次參與的血液科會議為第 38 屆世界血液學會年會，海報發表者以實體會議參加。由於參加的是學術會議，以臨床經驗學習與研究成果的海報發表為主。我們論文發表的重點：T 細胞急性淋巴性白血病(T-ALL)是一種常見的兒科癌症，常規治療為化療，第一次緩解後復發的風險很高。氯硝柳胺(niclosamide)是一種傳統的口服抗蠕蟲藥物，是一種潛在的抗癌劑，可調節細胞內信號通路。很少有研究氯硝柳胺對 T-ALL 的影響。我們研究氯硝柳胺對 T-ALL 的抗白血病作用。氯硝柳胺隨劑量和時間依賴性方式顯著降低 Jurkat 和 CCRF-CEM 這兩種 T 細胞急性淋巴性白血病細胞之存活率。氯硝柳胺顯著活化 Jurkat 和 CCRF-CEM 細胞早期和晚期的細胞凋亡。更進一步，氯硝柳胺能以時間和劑量依賴性方式增加活化裂解的 caspase-3 和 LC3B，並且降低 Bcl-2 和 p62 的蛋白質表現，此外，氯硝柳胺在 Jurkat 和 CCRF-CEM 細胞中以劑量依賴性方式抑制 STAT3 蛋白表達。我們得結論，氯硝柳胺具有抗白血病作用，它可能是一種治療 T 細胞急性淋巴性白血病的新方法。我們將此結果投稿今年 10 月 06 日至 10 月 08 日，於西班牙巴塞隆納舉行的 2022 年 38th World Congress of the International Society of Hematology (ISH 2022)獲得論文發表的機會，藉此與國際學者專家交流並吸收最新研究知識與趨勢。

另外參與會議的主題包括兒童急性淋巴性白血病的致病機轉、臨床的相關性與基礎研究；急性骨髓性白血病的治療新方向；CAR-T 在急性 B 細胞淋巴性白血病的治療；造血幹細胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation)相關議題；mRNA 疫苗在免疫力低損患者的議題。會議的重點為兒童血液癌症的治療也是如同成人般以分生精準診斷、細胞治療與免疫治療為未來發展的方向，例如 CAR-T 通過的便是兒科的急性淋巴性白血病的治療方式，也是中榮發展尖端醫學的方向。透過會議與專家介紹討論，更進一步了解造血幹細胞移植的慢性排斥併發症的治療方式，可直接在我的臨床個案上治療使用。最後對於免疫力低損如癌症或器官移植患者，mRNA 疫苗仍是現在必要的保護方式。國際會議有助於國際視野提升，以及促進學術研究的動力與方向，希望於有興趣的年輕醫師，鼓勵他們多參與，讓年輕醫師也有研究的目標與方向。由於此研究主要為基礎臨床的研究，對於臨床病患的未來治療較為助益，希望透過研究與研究部同仁合作，更加强兒童癌症治療的機轉研究與文獻發表。

關鍵字

T 細胞急性淋巴性白血病、氯硝柳胺(niclosamide)、癌症、兒童

目 次

摘要	2
目的	4
過程	4
心得	7
建議	9

內文

一、 目的

職連續二年的通過科技部計畫關於兒童急性淋巴性白血病的機轉研究，除了初步研究成果已發表於 Oncol Report. 2022 Feb;47(2):30. (SCI 3.906)，篇名 Niclosamide suppresses T-cell acute lymphoblastic leukemia growth through activation of apoptosis and autophagy 外，陸續的研究結果，希望於國際血液癌症會議發表，與會議專家討論研究成果，也是精進研究與成果發表的一部分。雖然有通過科技部計畫，但因研究需大量耗材經費，且無法編列國際會議費用預算，所以提出國開會計畫案，在院方與財團法人櫻花文教基金會的幫忙下也順利成行。

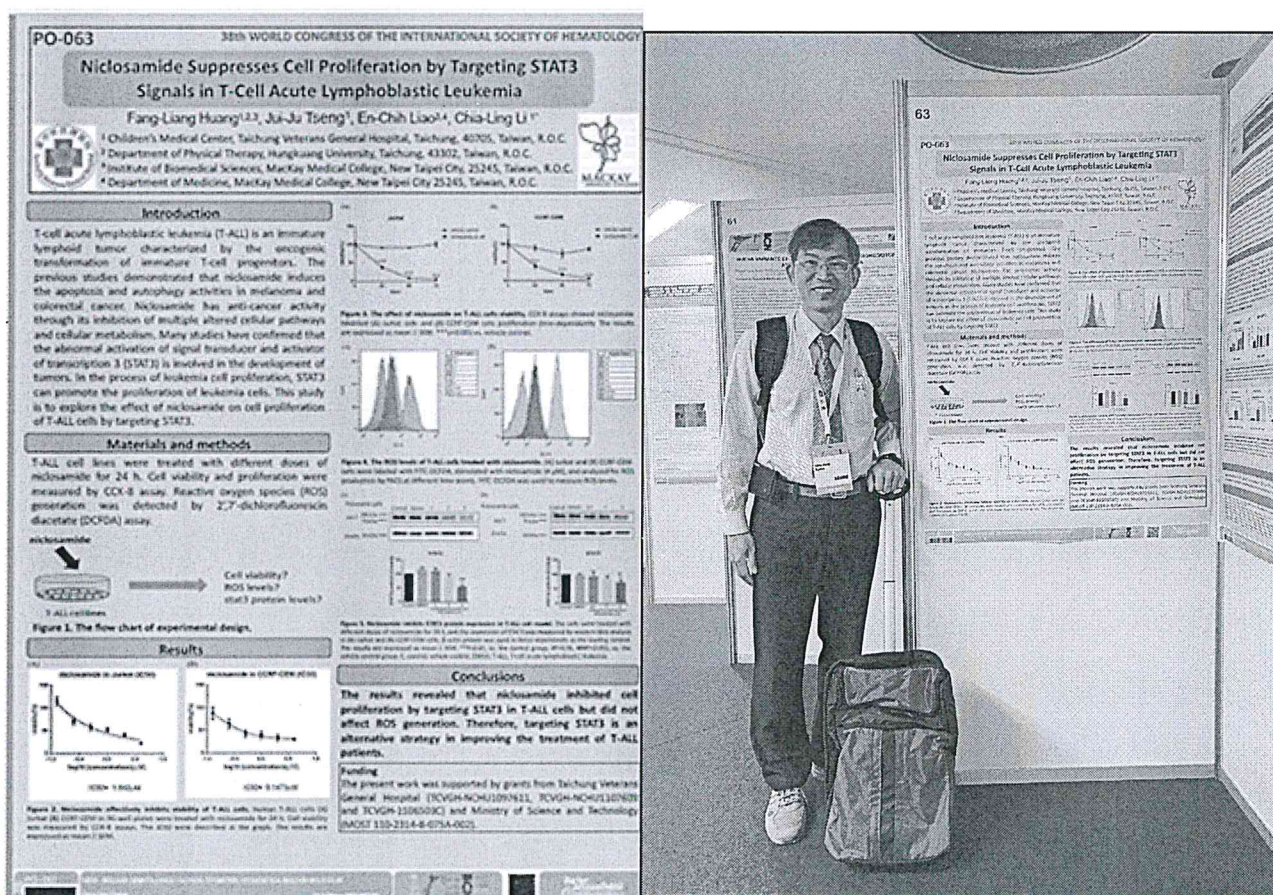


此次參與的血液科會議為第 38 屆世界血液學會年會，去年因疫情沒有舉辦，今年於西班牙巴塞隆納，跟歐洲與西班牙的在地血液科學會合併舉辦且有視訊會議，但海報發表者以實體會議參加。由於參加的是學術會議，以臨床經驗學習與研究成果的海報發表為主。（附圖：參加會議證明書與論文海報發表證明書）

二、 過程

我們論文發表的重點：T 細胞急性淋巴性白血病 (T-ALL) 是一種常見的兒科癌症，其特徵是未成熟 T 細胞的異常存在。T-ALL 的常規治療為化療，第一次緩解後復發的風險很高。因此，需要開發新的療法。氯硝柳胺(niclosamide)是一種傳統的口服抗蠕蟲藥物，據報導是一種潛在的抗癌劑，可調節細胞內信號通路。很少有研究氯硝柳胺對 T-ALL 的影響。我們研究氯硝柳胺對 T-ALL 的抗白血病作用。我們首先假設氯硝柳胺對 T-ALL 生長的抑制作用是透過

調節細胞自噬和細胞凋亡。在氯硝柳胺治療後，使用 MTT 測定法評估 T-ALL 的細胞存活率，並評估細胞凋亡。在用氯硝柳胺處理的 T-ALL 白血病細胞中，通過蛋白質印跡分析細胞凋亡和細胞自噬相關蛋白的變化。此外，我們也在動物模型中，研究 T-ALL 白血病異種移植小鼠的抗白血病作用。結果顯示，氯硝柳胺隨劑量和時間依賴性方式顯著降低 Jurkat 和 CCRF-CEM 這兩種 T 細胞急性淋巴性白血病細胞之存活率。氯硝柳胺顯著活化 Jurkat 和 CCRF-CEM 細胞早期和晚期的細胞凋亡。更進一步，氯硝柳胺能以時間和劑量依賴性方式增加活化裂解的 caspase-3 和 LC3B，並且降低 Bcl-2 和 p62 的蛋白質表現，此外，氯硝柳胺在 Jurkat 和 CCRF-CEM 細胞中以劑量依賴性方式抑制 STAT3 蛋白表達。結果顯示，氯硝柳胺透過活化裂解的 caspase-3 和 LC3B 抑制 T-ALL 白血病異種移植小鼠的腫瘤生長和疾病進展。我們得出結論，氯硝柳胺具有抗白血病作用，它可能是一種治療 T 細胞急性淋巴性白血病的新方法。



三天的會議除了論文發表外共參加 21 個 lectures，可分為主要 5 個主題。

一、 兒童急性淋巴性白血病的致病機轉、臨床的相關性與基礎研究

由於急性淋巴性白血病是兒童癌症的第一位，所以對於兒童血腫科醫師而言在臨床上很重要，如同固態瘤，血液癌症也都進入精準醫學與生子生物學的研究與治療領域，也是我們正

在研究的相關議題與參與會議的主題。大會中有一個 section 就以兒童急性淋巴性白血病為主題，專家分別講到 1.Fanconi anemia 與白血病的相關性，2.兒童 B 細胞急性淋巴性白血病的各種基因型表現，費城染色體在急性淋巴性白血病相關的預後，3.單株抗體的免疫療法於兒童急性淋巴性白血病的治療角色。演講的個案中特別有提到一個跟我們現在正在治療的孩童有相同 iAMP21 突變基因的高危險群個案，專家(José Luis Fuster)建議應提早使用單株抗體免疫藥物(anti-CD19 Blinatumomab)的使用，會議中也提問了是否可用於預防復發的時機，得到的答案是肯定的治療方式，希望這樣的單株抗體的使用是用於 low leukemia cell burden 時的治療與預防。

二、 急性骨髓性白血病的治療新方向

如同急性淋巴性白血病，骨髓性的白血球病變也是以基因變異來做疾病的分類，更重要的是有許多配對到的標靶藥物可以使用，在成人的急性骨髓性白血病已有 BCL2 inhibitors 的臨床藥物使用如 venetoclax，FLT3 的標靶抑制劑 Midostaurin 與 gilteritinib。在這主題上主要有急性骨髓性白血病的基因變異型與預後的相關性，急性骨髓性白血病形態學的第三型 Acute promyelocytic leukemia(APL 急性前骨髓細胞性白血病)的治療方向，與標靶藥物於急性骨髓性白血病的角色。

三、 CAR-T 在急性 B 細胞淋巴性白血病的治療

由於 CAR-T 於兒童急性 B 細胞白血病已經有通過美國 FDA，反應率可達約 80%，為頑固型或復發型的 B 細胞白血病的有效治療方式，甚至取代造血幹細胞的移植，是精準醫學細胞治療很成功的療法，也是院內發展尖端醫療的重要項目。此次會議也聽到關於日本專家(Hosen Naoki. 保仙直毅)研究 CAR-T 用於 multiple myeloma 的治療，雖然兒科沒有 multiple myeloma 的臨床個案，但是對於未來 CAR-T 於癌症的治療，應是越來越廣泛。西班牙的專家醫師提出 CAR-T 仍有治療上的侷限性包括需要 centralized factories，非所有的歐洲國家都有通過，主要是 B-cell 的相關癌症，尚無法使用於固態瘤，價格昂貴，與可能發生的副作用等問題。

四、 造血幹細胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation)相關議題

造血幹細胞移植技術已經成熟到一定的程度了，中榮兒童血腫科歷年來移植也超過 75 個案，是治療血液癌症很重要的成功方式。但在中低收入的國家仍是屬於昂貴的治療方式，因為是世界血液學會議，所以有一位來自 Mexico 的專家就講中低收入國家如何發展造血幹細胞移植，包括由自體幹細胞移植開始，不用冷凍保存幹細胞，臍帶血幹細胞較為昂貴，減少 TBI(total

body irradiation)的步驟等，累積成功移植的經驗。我們的發展已經皆經歷過這些建議且有健保在幫忙，所以在中榮兒童血腫科採取的治療措施，是以病童的最佳治療與可使用到的方式為考量。另一個收穫是關於移植後慢性排斥的臨床表現與處置，由於自己在治療上會遇到移植後嚴重慢性排斥反映的患童，尤其是全身皮膚的硬化與關節肌肉的僵硬表現，會造成患者雖然移植成功但是卻生活與活動受限的副作用。Johns Hopkins 來的教授 Francisco Javier Bolanos 介紹皮膚慢性排斥的機轉與藥物 Ruxolitinib (台灣 Jakavi 捷可衛)的治療，Ruxolitinib 可以抑制 JAK 激酶，進而影響多項細胞激素及生長因子作用，透過調控基因表現，進而影響到造血功能及免疫功能，除了可用於復發/難治型骨髓纖維化外，現也使用於移植後嚴重慢性排斥的患者，臨床效果反應良好。但聽到的臨床個案多為成人的研究，經討論認為兒童的個案較少，所以仍應有更多的資料，才能反映出在兒童移植後產生慢性排斥後的治療效果。

五、 mRNA 疫苗在免疫力低損患者的議題

免疫力低損患者若感染到新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)會有更嚴重的疾病致死率是大家所公認與實證過的結果，而因應此次新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)的感染而發展出來的 mRNA 疫苗，於實際的臨床運用上已有一定的成效，但是對於免疫力低損的病人而言，還是需要更多的研究來佐證其有效性與安全性。這是血液科醫師與血液癌症患者都很關心的議題，大會也特別有此專論，由 Paul Moss 教授來討論此 mRNA 疫苗於 chronic lymphoid leukemia 在英國的研究，結論為有一定的疫苗效果但是需要較多次的追加劑，疫苗整體於免疫力低損的病人的保護力可以讓死亡率下降的到距統計學上的差異，總結是打優於不打，副作用並沒有上升太多，結論與預期的結果並無太大的差異。不過資料仍是以成人免疫力低損的病人為主，包含移植患者，兒童相關的研究資料仍較少。

另一位莫得納公司的專家，提出更進一步對於免疫力低下的病人發展出除新型冠狀病毒以外的病原的 mRNA 疫苗，例如 CMV 病毒，流感病毒的 mRNA 疫苗的設計與發展。在 mRNA 成熟的疫苗技術下可以發展更多的新型疫苗，這是一個新的預防醫學領域，現已經上市的便是次世代的新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)疫苗。

三、 心得

一、兒童急性淋巴性白血病的致病機轉、臨床的相關性與基礎研究

在這主題的心得為：1.精準分生醫療包括染色體或基因的變異，於兒童白血病治療預後的相

關性越來越重要，進入精準醫學的領域不僅靠一般傳統的化療藥物，單株抗體與標靶治療的藥物，在治療的成功性與副作用上角色越來越多，也是現在醫院正發展的重點醫療方向，但相對的是價位高，且兒童為易受傷害族群，所以在臨床使用上與通過健保給付的條件需要更嚴格的被檢驗，但是我們認為未來的臨床分生相關治療發展一定是必要的。2.投稿的海報主要是基礎研究的藥物治療機轉的研究，題目為亞氯硝胺(Niclosamide)透過 STAT3 信號來抑制 T 細胞急性淋巴細胞白血病增殖研究，參加完會議與海報的交流後，發現兒童急性淋巴性白血病的治療部分皆往細胞治療與免疫療法的方向，致病機轉與一般藥物治療的基礎研究較少。所以這個主題的研究，雖然連二年通過科技部計畫，但我們的研究團隊也要思考一下，是否將來的研究方向，應包含未來治療趨勢。

二、急性骨髓性白血病的治療新方向

這主題的心得為：1.兒科急性骨髓性白血病的治療成效不如淋巴性白血病，所以需要導入標靶藥物，但是在臨床研究上都較成人晚，效益與副作用皆資料較少，且都須自費使用。例如年初我們一位 8 歲女童 AML 合併 FLT3 的變異，經造血幹細胞移植後，仍需 Midostaurin 標靶藥物的治療，但可參考的資料並不多，所以須多參考國外專家經驗。2.APL 的治療一般十分良好，不需造血幹細胞移植治療，但若復發或對第一線藥物 ATRA(A 酸)的治療反應不佳的話，需考慮到 Arsenic derivatives (砷)的治療與移植，這部分講者特別提醒治療前有 5.7%的合併症如腦出血與肺出血造成死亡，是臨床治療要特別注意的地方，因我們的個案不多所以透過經驗分享可以增進治療結果。

三、CAR-T 在急性 B 細胞淋巴性白血病的治療

這主題的心得：CAR-T 的治療技術日趨成熟，隨著研究發展，適應症也會越來越廣泛，一定是未來癌症治療的方向之一。但是仍有許多問題需克服，包括臨床的實驗室設備與醫師的熟悉度，治療過程免疫細胞與癌症細胞的監測，與可能遇到的免疫相關副作用如 CRS (cytokine reactive syndrome)，neurotoxicity 等可能致命的嚴重副作用，皆應深入了解。

四、mRNA 疫苗在免疫力低損患者的議題

這主題的心得：免疫力低下的患者因具較高的風險，所以更須事先的疾病預防，但是因為本身疾病的關係，安全性的考量也更多。在與照顧的患者溝通上更需有更多的實證與安全性的資料來佐證，現今的資料仍以接種的建議為主，兒童也是如此。

四、 建議事項（包括改進作法）

- I. 會議的重點為兒童血液癌症的治療也是如同成人般以分生精準診斷、細胞治療與免疫治療為未來發展的方向，例如 CAR-T 通過的便是兒科的急性淋巴性白血病的治療方式，也是中榮發展尖端醫學的方向。透過會議與專家介紹討論，更進一步了解造血幹細胞移植的慢性排斥併發症的治療方式，可直接在我的臨床個案上治療使用。最後對於免疫力低損如癌症或器官移植患者，mRNA 疫苗仍是現在必要的保護方式。
- II. 國際會議有助於國際視野提升，以及促進學術研究的動力與方向，希望於有興趣的年輕醫師，鼓勵他們多參與，讓年輕醫師也有研究的目標與方向。今年兒童血液腫瘤科有一位 fellow(陳其延醫師)接受訓練，希望在明年受訓期間，找到想研究的方向，可以申請國外會議，擴展國際視野。
- III. 由於此研究主要為基礎臨床的研究，可能對於臨床病患的未來治療較為助益，希望透過研究與研究部同仁合作，更加強兒童癌症治療的機轉研究與文獻發表。