



漫談 精準醫療(下)

◆ 文 / 閻雲 臺北醫學大學校長

藥物基因學 (pharmacogenomics) 與精準醫療亦息息相關！病患會不會因為服藥而導致過敏、藥物的劑量需要多少才合適、副作用的掌控又如何、不同藥物之間有可能產生交叉反應嗎？……經由藥物基因學的協助，可以將給藥方式作更精準的執行，確保治療的有效與安全，同時也可避免藥物的浪費。

臺灣醫界目前所用的藥物與劑量，均是承接國外的知識，我們華人族群對某些藥物的代謝，不見得與外國人一樣，藥物代謝需要靠基因，如果代謝得慢，有可能產生藥物的副作用，難道我們不該知道嗎？

我認為精準醫療對人極重要的一點，是對我們藥物代謝的基因的了解，乃至於對人的保護與劑量的規範，這是很重要的一環。

當然除了藥物之外，疾病診斷的應用也已展開了，不少生技公司都在從事個人基因檢測服務，畢竟是被動地等著人家送樣本來做診斷，營運上仍十分辛苦，而臺灣尚未像美國一樣開放婚前基因鑑定。因此，我們在迎接精準醫療時代來臨，是不是在法規上也該做好準備呢？

疾病發生率的預測與模式，同樣是精準醫療重要的一環，第一步就是要將個人或夫妻的基因做好分析：如果你罹患糖尿病的機率是常人的一點五倍，或許一點五倍聽起來不高，但如果不控制或注意，暴飲暴食，或不愛運動，很有可能提高到三倍，所以精準醫療將帶動以基

因預測、搭配生活習慣，同時運用目前很流行的所謂配戴式的健康器具的個人保健型態——計算你的運動量、飲食，再配合基因特性，即可預測一個人未來罹患疾病的可能機率，如此一來，大家就有了警惕作用，而這些知識都在精準醫療世界裡爆發，並且串連起來，可想而知，未來從預防到治療，精準醫療將會帶來多麼強大的衝擊與影響。

從定義上，以及目前大家最能接受的，莫過於是「基因診斷」。在基因診斷上，對這些罕見（稀有或少見）疾病來說，由於它們都是單一基因發生問題，就更加地容易診斷，同時也變成目前最重要的診斷與治療方法之一，然而基因診斷不僅於此，它牽涉到面向很多，包括：婚前診斷、妊娠中的診斷、乃至於年長者的預測疾病等，都涵蓋於基因診斷之中，所以它也發揮了預防醫學的功能。

誠然，其中也有太多像政府的法律規範、道德與倫理層面等問題，這些挑戰都要隨著我們經驗與知識的累積，以及知識傳播的方式，進一步來做些未來的規範。

有一點比較不常被提及的，即基因診斷已與製藥發生密切的關係。傳統上，我們製藥都是要從化學結構出發，然後經過多次篩選，選到了這些可能有用的藥物，再從中深入分析它與標的的蛋白或基因之間的強、弱關係等，最後再進行這些藥物的強化與修飾，乃至於藥物的給藥與投藥方式。

但是由於基因學問愈來愈發達之後，我們在這方面也愈做愈精準、愈做愈快，不再需要從藥物結構出發，可以自基因的結構開始，當基因變成了蛋白、蛋白就有了結構，蛋白結構與疾病的基因結構必定不一樣，如果是單基因的話，問題就比較簡單，我們可以直接針對它；如果是多基因的話，還要考慮很多上下游蛋白互相的影響狀況。

從基因結構的變化，我們可以倒回去找它能夠與哪一種化學結構相適應、相結合，再從這樣的結構進一步研發，這種方式目前逐漸成為全世界藥物的驅動力，甚至也可說是顯學。

基因診斷同時可加速藥物的發展，也因此這幾年藥物發展的速度逐步加快，當藥物發展加快之後，相對地，我們針對某些疾病的某些基因做的藥物速度也快了，而臨床測試的速度也快了，因為我們不再需要對所有的人群進行篩選或測試，僅須針對有這樣基因變化的人進行測試，臨床實驗的數據也較以往更為精確。

如此一來，自然也使得整個製藥業的面貌、乃至於臨床實驗的設計，全盤被改變了，不僅速度加快，臨床實驗的成功率也大幅提高，不再為臨床試驗的失敗者沒能得到治療而感到遺憾。

由於人的疾病通常是多基因的，而非單基因的，所以前述所說的是一種理想，針對少數的像一些家庭遺傳性癌症比較有意義，然後對多基因造成的疾病而言，像癌症、神經學上的疾病等，則未必如此容易。

可是透過基因編輯，也就是二〇一六年唐獎得主珍妮佛·道納 (Jennifer A. Doudna)、伊曼紐·夏彭提耶 (Emmanuelle Charpentier)、張峰 (Feng Zhang) 三人所創造的 CRISPR/Cas9，當有些基因被確認 (identify) 變化，就可以先從基因修飾開始解決，對於複雜的或不易修飾的，才進入到下一步用藥來解決，所以這是可以多管齊下的。

在這樣的結合上，我們會看到愈來愈多以基因與基因相呼應進行的藥物設計與複合治療，這也使治療效果大幅提升。

我們在這基因研究上，想變化生活習慣，乃至於疾病治療，確實還有一段路要走，因為人的行為影響生活習慣，而人的行為過於複雜，所以基因只能預測對某一些疾病如高血壓或心臟病的罹患可能性，對於治療疾病只能做為參考，還是要從製藥學上進一步結合。(整理／趙慧珍) 