

【台灣藥理學會會務】

【2021生醫年會】

- (1) 第35屆生醫年會由台灣毒物學會主辦，因新型冠狀病毒疫情第三次籌備會議決議將會議延後至110年5月15-16日(周六-日)假國防醫學院召開，屆時歡迎各位會員共襄盛舉。相關訊息詳見 <http://www.jacbs.org.tw/>
- (2) 生醫年會論文徵稿已截止，論文投稿總數 1166 篇，本學會計有 147 篇論文(大會主題競賽: 2、口頭論文: 5、壁報論文: 140)。
- (3) 邀請台大藥理所陳文彬副教授擔任本學會及毒物學會特別演講，時間為110年5月15日14:00-15:00。
- (4) 與毒物學會聯合舉辦 Symposium，主題為:芳香羥受體於藥毒理研究之展望 [Prospect for the Study of Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in Pharmacology/Toxicology]。時間為:110年5月16日9:30-11:30。
- (5) 邀請台大藥理所林泰元副教授擔任研討會主持人，主題為cell therapy相關議題，時間為110年5月16日13:30-15:30。
- (6) 邀請北醫大及國防醫學院聯合舉辦110年度5月15日的藥理學之夜，地點在台大醫院國際會議中心庭園會館(徐州路2號)。
- (7) 原訂2022/7/17-22舉辦之第19屆世界藥理學大會(WCP)，因新型冠狀病毒疫情影響，延期到 2023/7/2-6 舉行。(相關訊息詳見<https://wcp2023.org/>)

【2021APFP】

第14屆亞太國際藥理學家聯盟國際大會因新型冠狀病毒疫情，考量疫苗施打情形，預計本年度第三季後才可望舒緩，因此2021APFP將延後至今年11月26-29日，屆時歡迎各位會員踴躍出席共襄盛舉，相關說明請隨時參見2021APFP網站 <http://2020apfp.com>

【「永信李天德醫藥基金會」一壁報論文獎】

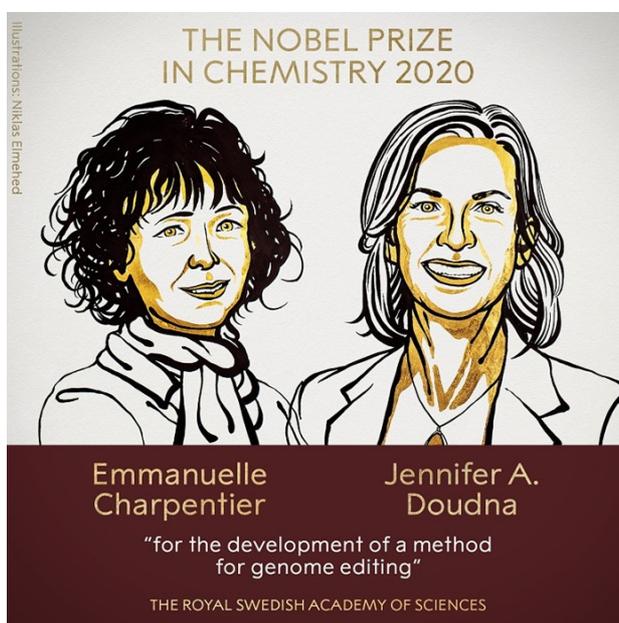
今年生醫年會首度舉辦「永信李天德醫藥基金會」一壁報論文獎。台灣藥理學會是採用參賽者的意願，於生醫年會首日邀請藥理學專家做現場評審後選出獲獎者。為增加投稿者的參賽數，學會延長申請期限至110年3月31日止。請有意願參賽的壁報指導老師將您所推薦之論文摘要(即生醫年會投稿稿件)寄到學會信箱以便彙整。

【學術研究發展新知-1】

上帝手術刀-CRISPR技術重寫生命密碼

撰/童振傑
審閱/王湘翠

CRISPR原本是自然界中細菌的一種免疫系統，能鎖定入侵的病毒，剪碎它們的DNA。經過科學家的解密，利用這項系統的定位與切割功能，把它變成最簡單、便宜又有效的基因編輯工具[1]。更值得一提，這個研究在2012年由兩位科學家提出的發表，如今僅過了八年，就獲得諾貝爾化學獎如此殊榮（圖一），為什麼這套系統能夠重塑整個生命科學呢？讓我們一探究竟這套系統的迷人與強大之處吧！



圖一：2020年諾貝爾化學獎得獎海報[2]。

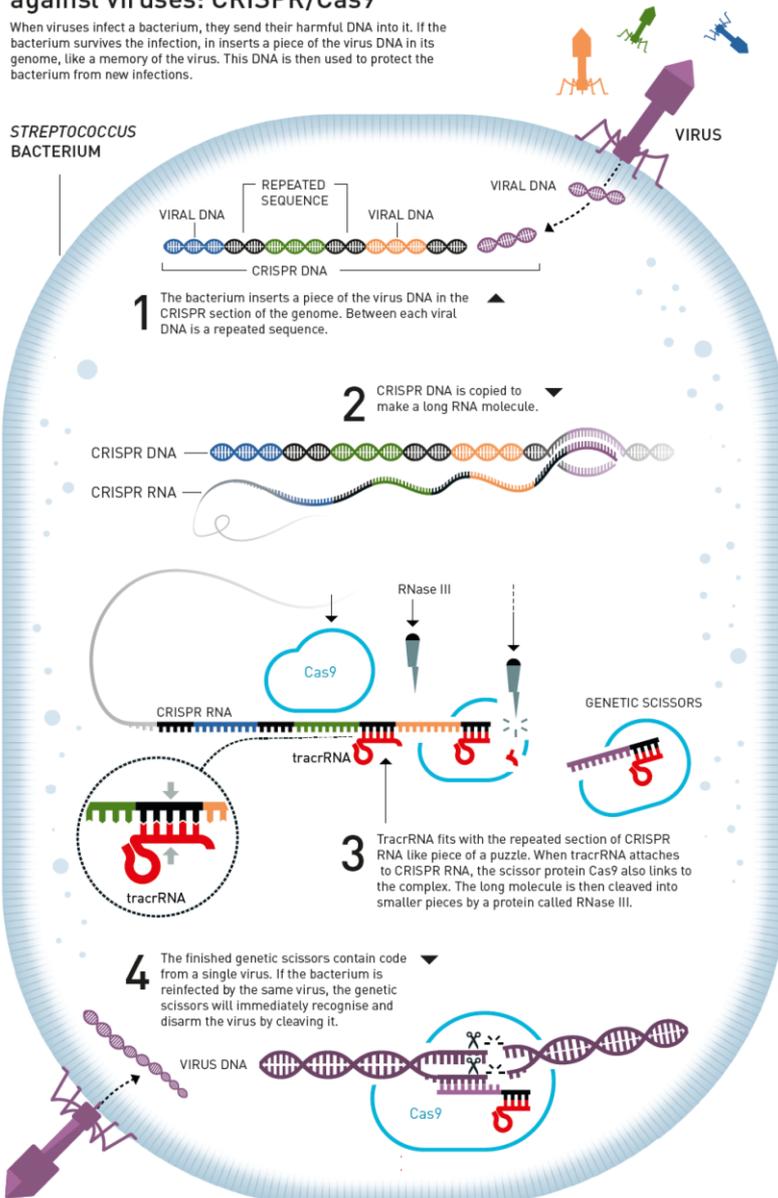
2020年諾貝爾化學獎由來自美國的生物化學家珍妮佛·道德納（Jennifer Doudna）與來自法國的微生物學家艾曼紐爾·夏本提爾（Emmanuelle Charpentier）兩位女性學者同獲此殊榮，以表彰她們「開發出一種基因組編輯方法」之貢獻（圖一）。她們共同開發出CRISPR/Cas9基因剪刀(genetic scissors)[2]，使用此基因技術，研究人員可以高精度地改變動物，植物和微生物的DNA，因此，此技術對生命科學產生了革命性的改變，正在為新的癌症療法做出貢獻，並可能使治癒遺傳性疾病的夢想成真[3-5]。

CRISPR/Cas9基因剪輯（genome editing）是一個意外的發現，兩位科學家Doudna博士與Charpentier博士共同發現此存在於微生物中一套適應性免疫系統[6]，當病毒DNA進入細胞時，可以藉由此基因剪輯的模式來達到免於病毒感染的風險。2006年，具有二十年的RNA相關研究經驗的Doudna博士在美國加州大學柏克萊分校正在進行RNA干擾(RNA interference)相關研究，從一位微生物學家同事中得知，在微生物中其DNA有著相同密碼的序列一再重複出現，但在重複段落之間存在一組獨特序列，就像一本書中各個獨特的句子之間重複著相同的單字。這些重複序列的陣列稱為「規律成簇的間隔短迴文重複」(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats，簡寫為CRISPR)[7-10]，此序列可能與細菌中和病毒的機制且與Doudna博士正在研究RNA干擾之機制相似，因此啟發了Doudna博士開始研究CRISPR系統。她的團隊研究發現細菌內CRISPR的出現伴隨特定基因編碼，稱為CRISPR-關聯者(CRISPR-associated，簡稱為Cas)，與已知專門用於鬆解和切割DNA的蛋白質之基因非常相似[11, 12]，因此，其團隊也陸續發現不同Cas具有切割DNA之功能[13, 14]。

與此同時，地球另一端的法國生物學家Charpentier博士在瑞典于默奧大學（Umeå University）正研究化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)中存在的小型RNA，且發現這些小型RNA的一部分與重複的CRISPR相互匹配。為了更進一步釐清之間關聯性，Charpentier博士隨後發現了Cas9的存在，也在2011年，於Nature期刊發表細菌基因體中的CRISPR序列所製造出來的長段RNA，需要透過轉本活化RNA (transactivating RNA，簡稱為tracrRNA)的標識，藉此活化RNase III、與其他蛋白，使細菌免於病毒感染 [15]。為了更進一步確立這套系統的運作，在2011年波多黎各舉行的會議中，Charpentier博士向Doudna博士提出合作，在2012年於Science期刊正式向學界發表CRISPR/Cas9這套基因剪輯系統[6]。此系統是幫助細菌受到病毒感染後如何成功地存活，其中機制是當病毒感染細菌後將一部分病毒DNA加入其基因體中形成CRISPR，作為對此病毒感染的記憶。爾後，若有相同的病毒DNA入侵時，透過tracrRNA標示CRISPR RNA，形成RNA的雙股結構，扮演剪刀的Cas9蛋白辨識此結構，而Cas9蛋白上的功能區，作用分別是用來切割互補鏈的HNH核酸酶、與切割非互補鏈的RuvC核酸酶，以除去被標識的病毒DNA，使細菌免於感染（圖二）。

Streptococcus' natural immune system against viruses: CRISPR/Cas9

When viruses infect a bacterium, they send their harmful DNA into it. If the bacterium survives the infection, it inserts a piece of the virus DNA in its genome, like a memory of the virus. This DNA is then used to protect the bacterium from new infections.

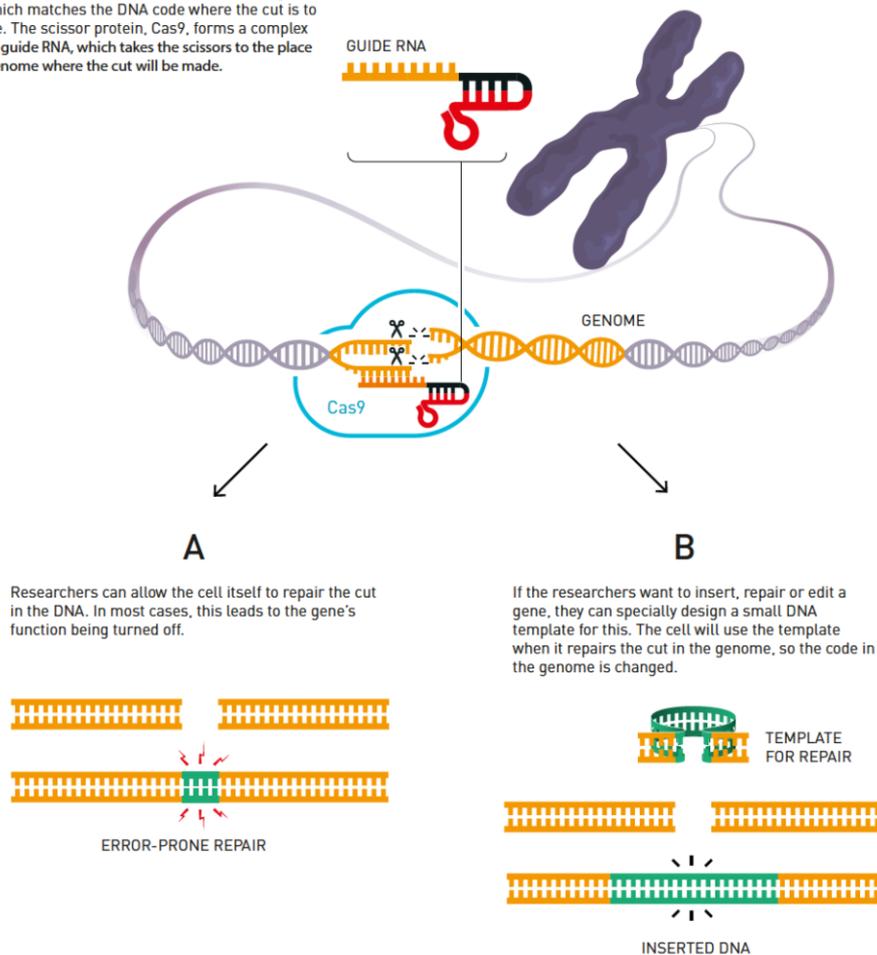


圖二：利用CRISPR/Cas9系統對抗病毒之免疫機制[2]。

然而，為甚麼這樣基因剪輯系統對現今生物學以及醫學造成衝擊？一切得回歸到源頭。我們都知道基因是攜帶遺傳物質的重要密碼，這些密碼構成一個巨大的數據庫，形成了一個生命體。雖然基因的多樣性賦予生命體有各式各樣適應環境的能力，但也部份限制生命體的發展。除此之外，生命體在製造這些密碼時，會不會有出錯的時候？根據臨床治療棘手的疾病裡，皆與DNA突變有著密不可分的關係。不管是因為先天遺傳、或是後天環境促成，當細胞內DNA損傷的修復機制沒有被啟動、或無效時，序列錯誤的基因進一步被高度表現，使功能不全的蛋白質堆積，影響細胞生理機能，嚴重時可能會危及生命。而上述這些窘境皆在CRISPR/Cas9系統的發表後，有了新的治療契機。透過模擬細菌的免疫機制，我們以嚮導RNA（Guide RNA，簡稱為gRNA）辨識目標序列後，剪刀蛋白Cas9剪除標識的DNA。再利用細胞本身的DNA修復機制、或加入人工合成的序列，填補空缺，達到基因改寫的效果（圖三）。

The CRISPR/Cas9 genetic scissors

When researchers are going to edit a genome using the genetic scissors, they artificially construct a guide RNA, which matches the DNA code where the cut is to be made. The scissor protein, Cas9, forms a complex with the guide RNA, which takes the scissors to the place in the genome where the cut will be made.



圖二：利用CRISPR/Cas9系統來進行基因剪輯[2]。

相比於傳統修飾手法，這種基因剪輯工具非常容易使用。而現在廣泛的應用於基礎研究中。它以精準的更改細胞和實驗動物的DNA，來了解不同基因的功能和相互的作用。在植物學研究中，許多學者便以此套系統進行更精準的基因修飾，將抗旱、抗凍、或是對於重金屬吸收的基因，剪輯到原有序列中，藉此優化植物對於環境的適應力、與大幅度降低對農藥的仰賴程度。臨床醫學上，除了癌症，許多研究者也利用CRISPR/Cas9治療遺傳性血液疾病（例如：鐮刀型紅血球疾病、和 β -地中海型貧血症）[16, 17]、眼疾、甚至是神經退化性疾病，例如：脊髓肌肉萎縮（Amyotrophic lateral sclerosis簡寫為ALS，俗稱漸凍症）、和亨丁頓舞蹈症（Huntington's Disease）[18]。但技術仍需要進一步改善，倘若能在人體上進行測試，可讓為仍飽受疾病所苦的患者多增添治癒希望。

結語

CIRSPR基因編輯技術帶領生命科學領域進入一個全新的時代，正在為新的癌症療法做出貢獻，並可能使治癒遺傳性疾病的夢想成真。如今我們幾乎可以用CIRSPR編輯每一種生物DNA上的字母，到了隨心所欲的地步。然而，在此項基因技術應用之同時，應當符合倫理道德規範，因此在進行涉及人類與動物的實驗之前，都必須先得到倫理委員會的審查和批准。

參考文獻：

1. Jennifer A. Doudna, S.H.S., *A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution* 2017: Houghton Mifflin Harcourt.
2. Sciences, T.R.S.A.o. *Genetic scissors: a tool for rewriting the code of life*. The Nobel Prize in Chemistry 2020. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. 2020.
3. Knott, G.J. and J.A. Doudna, *CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering*. *Science*, 2018. **361**(6405): p. 866-869.
4. Fellmann, C., et al., *Cornerstones of CRISPR-Cas in drug discovery and therapy*. *Nat Rev Drug Discov*, 2017. **16**(2): p. 89-100.
5. Huang, C.H., K.C. Lee, and J.A. Doudna, *Applications of CRISPR-Cas Enzymes in Cancer Therapeutics and Detection*. *Trends Cancer*, 2018. **4**(7): p. 499-512.
6. Jinek, M., et al., *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. *Science*, 2012. **337**(6096): p. 816-21.
7. Jansen, R., et al., *Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes*. *Mol Microbiol*, 2002. **43**(6): p. 1565-75.
8. Mojica, F.J., et al., *Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria*. *Mol Microbiol*, 2000. **36**(1): p. 244-6.
9. Bolotin, A., et al., *Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin*. *Microbiology (Reading)*, 2005. **151**(Pt 8): p. 2551-2561.
10. Mojica, F.J., et al., *Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements*. *J Mol Evol*, 2005. **60**(2): p. 174-82.
11. Makarova, K.S., et al., *A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action*. *Biol Direct*, 2006. **1**: p. 7.
12. Haft, D.H., et al., *A guild of 45 CRISPR-associated (Cas) protein families and multiple CRISPR/Cas subtypes exist in prokaryotic genomes*. *PLoS Comput Biol*, 2005. **1**(6): p. e60.
13. Jiang, F. and J.A. Doudna, *The structural biology of CRISPR-Cas systems*. *Curr Opin Struct Biol*, 2015. **30**: p. 100-111.
14. Burstein, D., et al., *New CRISPR-Cas systems from uncultivated microbes*. *Nature*, 2017. **542**(7640): p. 237-241.
15. Deltcheva, E., et al., *CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III*. *Nature*, 2011. **471**(7340): p. 602-7.
16. Esrick, E.B., et al., *Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease*. *N Engl J Med*, 2020.
17. Frangoul, H., et al., *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and beta-Thalassemia*. *N Engl J Med*, 2020.
18. Ekman, F.K., et al., *CRISPR-Cas9-Mediated Genome Editing Increases Lifespan and Improves Motor Deficits in a Huntington's Disease Mouse Model*. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019. **17**: p. 829-839.

【學術研究發展新知-2】

淺談COVID-19現況—從SARS-CoV-2特性到藥物與疫苗發展

高雄醫學大學藥理學科 鄭玉琪 博士後研究員

一、前言

2019年12月起中國湖北省武漢市爆出不明原因肺炎，疫情迅速蔓延世界各地。台灣於2020年1月15日公告此「嚴重特殊傳染性肺炎」為第五類法定傳染病。2020年2月11日世界衛生組織（WHO）將此肺炎正式命名為「冠狀病毒疾病-19（coronavirus disease 2019, COVID-19）」，國際病毒學分類學會則將此病毒學名定為「嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒2（severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, SARS-CoV-2）」。2020年3月，WHO將「COVID-19」定性為「全球大流行（pandemic）」，意為此疾病在全世界多個國家同時出現人傳人的狀況。根據WHO全球疫情儀表板（WHO COVID-19 Dashboard, <https://covid19.who.int/>）截至2021年3月10日數據，全球COVID-19確診病例數已逾一億一千多萬例，死亡人數超過260萬例。全球COVID-19疫苗總接種量已經超過三億一千多萬人，由於有些疫苗需要施打超過1劑才算完整接種，因此已接受完整接種的人數較少。截至3月10日統計，超過七千多萬人完整接種疫苗，占全球人口百分比0.91%，新增死亡及確診人數有逐漸減緩趨勢，但各國政府和公共衛生機構仍持續觀察是否有新變異病毒株出現，以及評估現有治療方法和疫苗是否有效。儘管科學家加速啟動研究，然SARS-CoV-2病毒是RNA病毒的一種，基因容易突變的特性，仍使得疫情走向充滿許多變數。

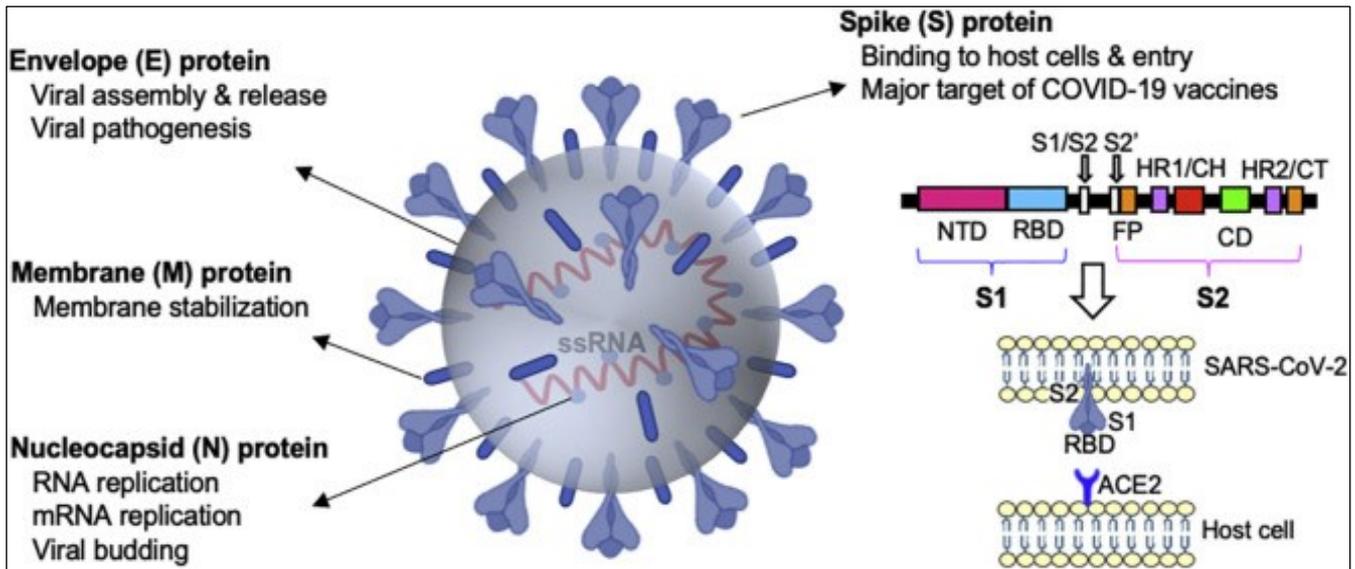
二、SARS-CoV-2的結構及特性

冠狀病毒（Coronavirinae, CoVs）是造成人類與動物疾病的重要病原體，外表為圓形，在電子顯微鏡下可看到類似皇冠的突起因此得名。冠狀病毒會引起人類和脊椎動物的疾病，屬於人畜共通傳染疾病，目前有七種已知的人類冠狀病毒。人類感染冠狀病毒以呼吸道症狀為主，包括鼻塞、流鼻水、咳嗽、發燒等一般上呼吸道感染症狀，但嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒（SARS-CoV）、中東呼吸症候群冠狀病毒（MERS-CoV）與新型冠狀病毒SARS-CoV-2感染後比一般人類冠狀病毒症狀嚴重，部分個案可能出現嚴重的肺炎與呼吸衰竭等。

SARS-CoV-2屬β冠狀病毒（β-coronavirus），為有外套膜之單股正鏈RNA病毒（enveloped positive-sense single-stranded RNA viruses, +ssRNA），病毒顆粒呈圓形或橢圓形，直徑60~140 nm[1]，其基因組全長29,903 鹼基對（GenBank accession no. MN908947），可編碼 9860個胺基酸，包括棘蛋白（spike protein, S蛋白）、封套蛋白（envelope protein, E蛋白）、膜蛋白（membrane protein, M蛋白）及核鞘蛋白（nucleocapsid protein, N蛋白）四個結構蛋白，及其它非結構蛋白，如木瓜蛋白酶樣蛋白酶（papain-like protease, PL^{pro}）、3-胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶（3-chymotrypsin-like protease, 3CL^{pro}）、解旋酶（Helicase）、RNA依賴性RNA聚合酶（RNA-dependent RNA polymerase, RdRp）（圖一）。

SARS-CoV-2的四種結構蛋白各有不同功能，S蛋白有兩個功能區：一個是S1受體結合區（receptor binding domain, RBD），能特異性結合宿主細胞表面受體，另一個是S2結構區介導病毒和宿主細胞膜融合，為病毒感染細胞所需；M蛋白是跨膜蛋白，促進病毒的組裝和釋放；E蛋白主要構成胞膜的短凸起，目前對E蛋白的作用機理和結構了解得最少，推測它可能與冠狀病毒早期在細胞表面的吸附及病毒的組裝、釋放和發病機制有關；N蛋白位於病毒內部，包覆病毒的遺傳物質RNA，協助病毒出芽(budding)，和複製[2-6]。

S蛋白是藥物及疫苗開發的主要靶點，如圖一右所示，S蛋白結構為同型三聚體I類融合蛋白（homotrimeric class I fusion protein），包含三個元素：S1亞基（subunit），RBD和S2亞基。S1亞基包含氨基端結構域（NH₂-terminal domain, NTD）和羧基端結構域（COOH-terminal domain, CTD），它們通常處於閉合構形，直到特定的蛋白酶切割S1 / S2和S2'位點為止。RBD位於S1-CTD中，是與宿主細胞表面上的血管收縮素轉化酶2（angiotensin-converting enzyme 2, ACE2）受體結合所必需的。S2亞基結構域形成三聚體結構（homotrimeric assembly），包含融合肽（FP）和兩個七肽重複序列（HR1和HR2），為病毒膜與宿主膜融合所必需[6]。

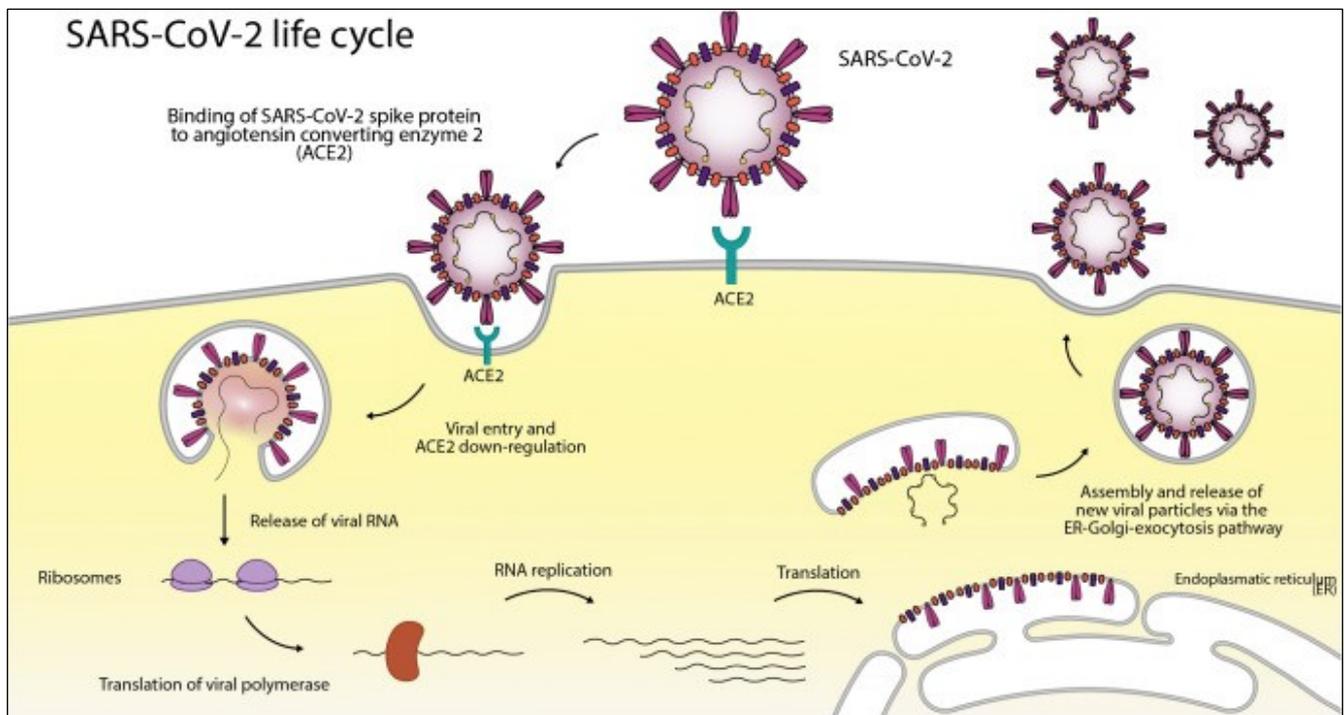


圖一、SARS-CoV-2結構具有單股正鏈RNA，並編碼S，M，E和N蛋白質[6]。

(RBD, receptor binding domain; NTD, N-terminal subdomain; CTD, C-terminal subdomain (CTD); FP, fusion peptide; HR1 and HR2, heptad repeats)

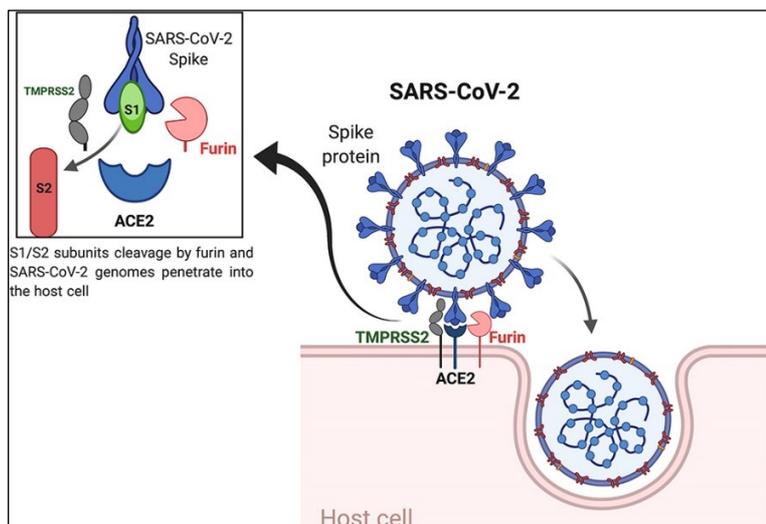
三、SARS-CoV-2感染機制

SARS-CoV-2和一般病毒一樣本身缺乏RNA聚合酶，也缺乏RNA複製需要的原料如鹼基和能量供應，本身不能進行複製，病毒顆粒也不能像細胞那樣進行分裂。因此，當SARS-CoV-2透過S蛋白與人類細胞表面的特異受體ACE2結合後，以病毒基因組RNA為模板，轉譯出病毒RNA聚合酶，負責病毒RNA複製和病毒結構蛋白mRNA和蛋白質的合成。利用宿主的膜結構，再大量組裝新病毒，宿主細胞破裂後，病毒釋放再侵入其它細胞。如此反覆過程中，破壞宿主細胞的同時，宿主細胞內容物也被釋放而產生發炎反應，這是病毒感染人類後導致疾病的重要感染機制[7](圖二)。



圖二、SARS-CoV-2生命週期：從與ACE2受體結合後的附着、進入、複製、組裝和釋放[7]

目前已經清楚SARS-CoV和SARS-CoV-2進入並感染細胞途徑都是通過S蛋白內的RBD與人類細胞表面的ACE2結合進行的。與SARS-CoV不同，SARS-CoV-2 S蛋白S1/S2通常構形是閉合的，RBD無法與ACE2結合。而當SARS-CoV-2病毒感染宿主細胞時，在S1與S2功能區中間，有兩個重要的蛋白酶切割處（圖三）。第一個為前蛋白轉化酶 furin（proprotein convertase furin）負責切割 S1/S2 功能區塊，使得S1蛋白上RBD和宿主的ACE2產生高度的親和力。第二個為跨膜絲氨酸蛋白酶2（transmembrane protease serine 2, TMPRSS2），在S蛋白結合ACE2受體後，再次切割使S蛋白，使其利用S2結構域來與宿主細胞膜融合[8-10]。與SARS-CoV受體結合區的結合能力相比，SARS-CoV-2受體結合區對ACE2的親和力高約10至20倍，可以更牢固地與可溶性ACE2結合，可能是SARS-CoV-2具有高感染力的一個重要原因[11, 12]。

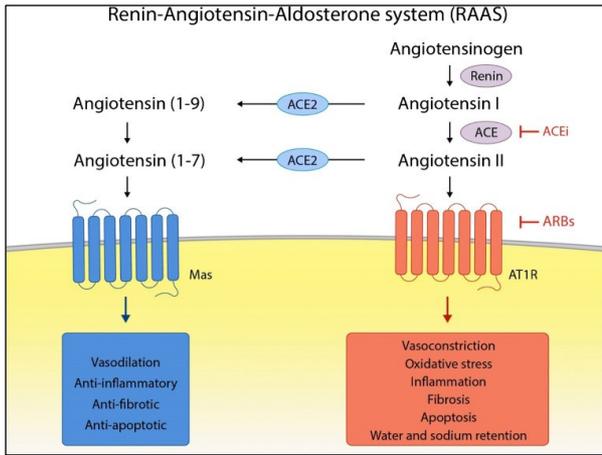


圖三、Furin和TMPRSS2作用於SARS-CoV-2的S蛋白，使與宿主細胞的ACE2受體結合[10]。

四、腎素-血管收縮素-醛固酮系統及血管收縮素轉化酶2 (RAAS and ACE2)

腎素-血管收縮素-醛固酮系統（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）是調節血壓和體液恆定的重要內分泌系統。如圖四，肝臟合成的血管收縮素原（Angiotensinogen）經由腎素（Renin）蛋白酶催化形成血管收縮素I（angiotensin I, Ang I），Ang I本身是沒有生物活性的，它必需經由血管收縮素轉化酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）催化為血管收縮素II（angiotensin II, Ang II），才具有收縮血管作用，也能刺激腎上腺皮質分泌醛固酮，促進腎臟對水和鈉離子的再吸收，繼而增加體液容量使血壓升高。Ang II是RAAS的關鍵調節因子，可通過血管收縮素II受體1型受體（Angiotensin II type 1 receptor, AT1R）和Mas受體兩種G蛋白偶聯受體結合發揮功能。ACE2能催化Ang I裂解成Ang-(1-9)，及催化Ang II裂解成Ang-(1-7)。Ang-(1-7)與Mas受體結合，促進血管舒張，抗氧化和抗增殖作用，從而減弱了Ang II的作用。ACE2/Ang-(1-7)/Mas軸與ACE/Ang II/AT1R軸彼此抗衡是RAAS的重要調節途徑。SARS-CoV-2的S蛋白可與Ang II競爭ACE2，進而阻斷ACE2的活性，加劇RAAS的不平衡，從而導致Ang II介導的血管收縮增加和Ang-(1-7)介導的血管舒張減少[10]，使得肺部微血管通透性增加，造成肺水腫等症狀，最後導致嚴重肺損傷和急性肺衰竭。

ACE2是一種帶有鋅離子的金屬蛋白酶，屬I型跨膜糖蛋白，廣泛分佈於肺、心臟、腎臟、胃腸、神經和大腦等細胞中，以兩種形式存在，一種為膜結合式（membranous），包括位於胞外的N端PD區（peptidase domain, 肽酶結構域）可結合至SARS-CoV-2 S蛋白的RBD，以及位於胞內的C端CLD區（Collectrin-like domain, collectrin樣結構域），存在細胞膜上，可作為SARS-CoV-2 S蛋白的受體，另一種為可溶式(soluble)ACE2則存在循環中[13]。SARS-CoV-2也是通過病毒脂質膜上的S-protein辨識人類宿主細胞的ACE2受體。與受體結合後，被Furin和TMPRSS2蛋白酶切割，繼而由ACE2胞內結構來幫助的入侵和感染人類（圖三）[10, 14]。相關大規模臨床統計研究發現，只有不到10%的細胞會同時表現ACE2和TMPRSS2，其中三種最有可能被SARS-CoV-2直接攻擊的細胞類型，包括鼻腔裡的杯狀分泌細胞（goblet secretory cells），肺部的第II型肺泡細胞（type II pneumocytes）以及消化道的吸收性腸上皮細胞（absorptive enterocytes）[15]。另外研究也發現，60歲以上的老年人和具有慢性病的人，與兒童和年輕健康的成年人相比，會更容易引起嚴重症狀。尤其是糖尿病和高血壓慢性病患者，使用ACE抑制劑（ACE inhibitor, ACEi）和AT1R阻滯劑（angiotensin receptor blockers, ARBs）治療後，ACE2的表達顯著增加，也提高了SARS-CoV-2感染的嚴重程度[7]。



圖四、腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (RAAS) [7]。
(ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; AT1R, angiotensin type 1 receptor)

五、抗SARS-CoV-2藥物

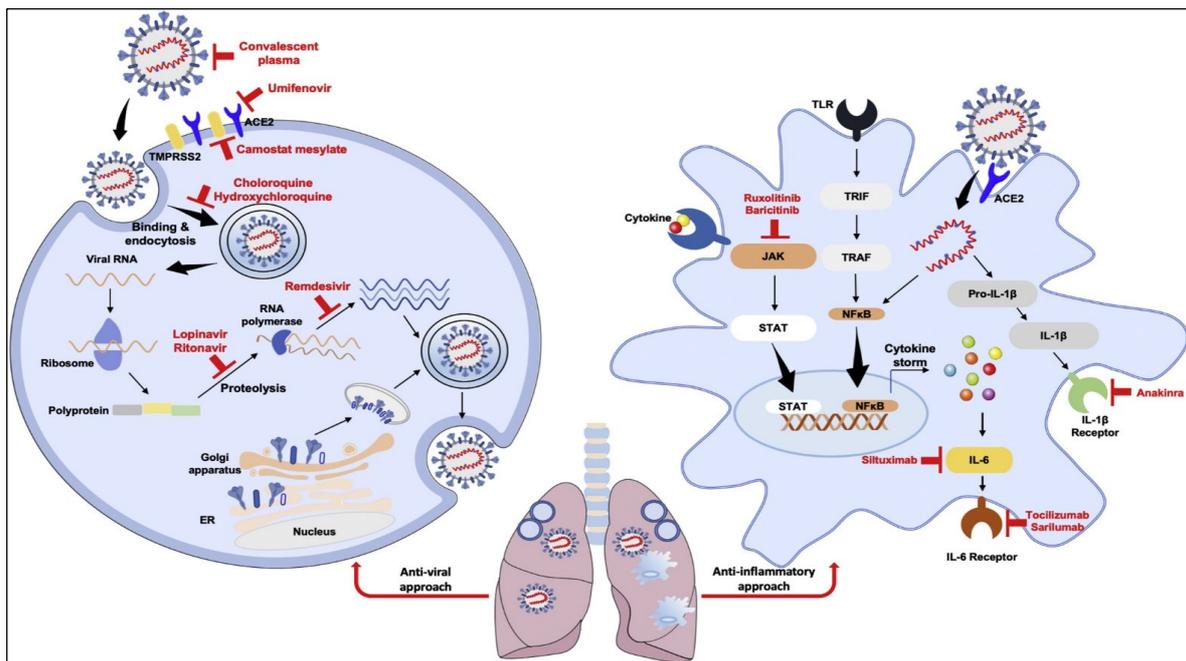
面對新興傳染病的流行，除了非藥物介入措施 (non-pharmaceutical intervention)，如個人防護、維持個體距離、減少集會等手段外，有效的藥物及疫苗對於疫情控制是不可或缺的利器。SARS-CoV-2為單股正鏈RNA病毒，其結構蛋白，如S蛋白，和其他4個非結構蛋白，如PL^{pro}、3CL^{pro}、Helicase、RdRp在病毒增殖中具關鍵性作用。因此，這五種蛋白被認為是開發抗病毒藥物的重要標靶，可以阻斷病毒在感染的宿主細胞大量複製增殖。已有多個研究團隊利用人工智慧運算分析及大數據的方式，模擬宿主受病毒感染後的體內細胞變化機制，比對冠狀病毒主要的蛋白酶3D構造圖像，期望找到具有意義抑制新冠病毒活性的潛力藥物[16-18]。

COVID-19的藥物研發，初期主要透過老藥新用策略，利用以往治療其他冠狀病毒感染症 (SARS-CoV、MERS-CoV) 的藥物為基礎，篩選出潛在抗SARS-CoV-2的候選藥物，可以大幅縮短臨床試驗的時間 (表一)，抗病毒藥物瑞德西韋 (Remdesivir)，主要抑制RNA病毒RdRp的活性、美國食品暨藥物管理局 (FDA) 已核准使用於治療COVID-19住院患者，使得remdesivir成為美國第一也是唯一一種獲准用的藥物。而羥氯奎寧 (hydroxychloroquine) / 氯奎寧 (chloroquine)，雖然曾被美國前總統川普捧為能扭轉疫情的抗瘧疾藥物，但相關臨床證據顯示，對已經染疫的患者來說，並沒有實質上的幫助。由於奎寧類藥物的副作用，以及與 remdesivir 共用可能會因為藥物交互作用，導致抗病毒效果下降，於2020年6月15日遭FDA撤回其用於治療 COVID-19 的緊急使用授權，但藥物本身抗病毒的效用佳，目前仍有許多與COVID-19相關的臨床試驗在進行[19]。由於許多SARS-CoV-2 感染重症病患體內細胞激素 (cytokine) 明顯升高，因此使用細胞激素抑制劑的免疫試劑包括 IL-6 抑制劑 Tocilizumab, Sarillumab, Siltuximab 等、JAK 抑制劑 Ruxolitinib, Baricitinib 等、IL-1抑制劑 Anakinra, 及抗發炎藥物等，可能藉由降低細胞激素濃度而改善免疫風暴，達到治療效果。血清治療由於痊癒患者恢復期血清 (convalescent plasma) 中具有SARS-CoV-2 抗體，因此注射恢復期血清亦可能具有治療效果。但由於來源有限，難有標準化製程與劑量等因素，目前尚未被廣泛使用。而間質幹細胞及免疫細胞療法，已知可以調節CD4⁺、CD8⁺ T細胞的活性，並減少這些細胞分泌引起發炎反應的細胞因子，細胞療法應用於新冠肺炎的治療也已有數件臨床試驗進行中[6]。

Repurposed drugs for COVID-19.			
Category	Drugs	Mechanism of action	Status of clinical use
Anti-viral	Remdesivir	Inhibition of viral replication	Approved by the FDA
	Favipiravir	Inhibition of viral-RNA dependent RNA polymerase	Under clinical trials
	Lopinavir-Ritonavir	Inhibition of protease enzymes (HIV reverse transcriptase inhibitors)	Under clinical trials
	Umifenovir	Inhibition of viral and cellular membrane fusion	Under clinical trials
	Camostat (TMPRSS2 inhibitor)	Blockade of viral maturation and entry to host cells	Under clinical trials
	Hydroxychloroquine	Inhibition of virus entry, elevate endosomal pH and interfere with ACE2 glycosylation	Emergency use terminated by the FDA (Serious cardiac events)
	Azithromycin	Indirect immunomodulatory effects	Under clinical trials
Anti-inflammatory	Tocilizumab	Blockade of IL-6 receptors and its downstream signaling pathways	Under clinical trials
	Anakinra	Blockade of IL-1 receptors and its downstream signaling pathways	Under clinical trials
	Ruxolitinib	JAK signaling inhibition, Immune suppression	Under clinical trials
	Baricitinib	Inhibition of viral invasion and JAK signaling, Immune suppression	Under clinical trials
	Thalidomide	Reduction of inflammatory cell infiltration, reduce cytokine storm	Under clinical trials
	Glucocorticoids	Suppression of immune and inflammatory response	Dexamethasone authorized use in critically ill patients
Monoclonal antibody	Bamlanivimab	Inhibit viral entry into host cells	Emergency Use Authorization
	Casirivimab and imdevimab	Inhibit viral entry into host cells	Emergency Use Authorization
Plasma therapy	Convalescent plasma	Virus elimination via virus-specific antibodies	Under clinical trials
Cell-based therapy	Mesenchymal stem cell	Facilitate tissue regeneration and immune suppression	Under clinical trials
	NK cell	Strengthen immune response	Under clinical trials

表一、重新用於COVID-19的藥物葛分類，作用機制及臨床使用狀況[6]

已知SARS-CoV-2是通過S蛋白與ACE2受體結合，導致病毒-宿主膜融合而進入感染人類細胞。圖五以SARS-CoV-2感染宿主的生命周期為主，示意目前抗SARS-CoV-2藥物治療的潛在靶點，以及針對靶點的藥物使用策略。Umifenovir和Camostat mesilate可抑制病毒進入的融合過程。病毒通過內吞作用（endocytosis）進入細胞，hydroxychloroquine / chloroquine抑制改變細胞內溶小體（lysosome）酸鹼值並干擾ACE2的糖基化。病毒RNA被釋放至宿主細胞後轉譯成必需的病毒多蛋白（viral polyproteins）3CL^{pro}和PL^{pro}，洛匹那韋（Lopinavir）/利托那韋（Ritonavir）主要透過與病毒多蛋白結合，抑制3CL^{pro}和PL^{pro}的活性。另外，病毒複製需要RNA聚合酶，而Remdesivir會作用於新生成的病毒RNA中，導致RNA合成停滯，從而阻止病毒複製。宿主細胞被SARS-CoV-2感染會誘導大量細胞因子釋放，包括IL-6，IL-1 β ，IL-1和IL-1並激活NF- κ B和JAK-STAT訊號路徑，利用Tocilizumab和sarilumab單株抗體結合到膜和可溶性IL-6受體上，可抑制JAK-STAT訊號路徑並減弱發炎現象，及利用Baricitinib和ruxolitinib抑制JAK1和JAK2的激酶活性，或利用IL-1受體拮抗劑anakinra，都為了減少過度發炎和呼吸窘迫的症狀[6]。



圖五、SARS-CoV-2感染和信號通路作為潛在治療靶標的示意圖[6]。

六、COVID-19 疫苗

抗SARS-CoV-2新藥開發對於降低感染患者症狀極為重要，對於增強一般未感染者，有效的疫苗對疫情控制更為急迫，不僅用於個人醫療保健，而且期望獲得群體免疫效應。預防接種是預防COVID-19疾病和死亡的最安全，最具成本效益的方法。

自從辨識SARS-CoV-2病毒及其基因組以來，開發了300多個疫苗。現在有40多個正在接受臨床評估，其中有10個處於III期臨床試驗中，然而理想的抗原必須對SARS-CoV-2具有特異性，並易於被免疫系統識別。S蛋白的RBD是使SARS-CoV-2失去活性的主要標靶，透過阻止病毒與ACE2受體的結合，可限制病毒增殖和擴散。目前全球可供施打的四種疫苗，包括由美國FDA批准的三個緊急使用疫苗，分別是由輝瑞生物科技公司（Pfizer / BioNTech）生產名為BNT162b2疫苗，及莫德納（Moderna）藥廠所生產名為mRNA-1273疫苗，此兩者為mRNA疫苗。和強生公司（Johnson & Johnson）所生產DNA疫苗。另一種尚未在美國取得許可，但已經廣為接種的AZ疫苗，是由英國牛津大學（Oxford University）和阿斯特捷利康藥廠（AstraZeneca）合作的DNA疫苗。

mRNA疫苗優點是易於設計，適應性高，利用脂質奈米顆粒（lipid nanoparticles, LNPs）包裝message RNA，將S抗原編碼的mRNA遞送到宿主細胞的細胞質，轉譯為標靶抗原蛋白，以誘導強烈的免疫反應，缺點是mRNA是長而脆弱的單鏈分子形式，容易被分解，不穩定性的特性和體內遞送效率低是需要改進的障礙。DNA疫苗是透過改良的腺病毒當載體，攜帶S抗原編碼的基因（雙股DNA），一旦病毒進入細胞，會將基因置入細胞核中，細胞據此製造S蛋白，並呈現在細胞表面，供免疫細胞辨認。優點是易於大量生

產，可刺激長期的體液性免疫力 (humoral immunity) 和細胞免疫 (cellular immunity)，且雙股DNA較單股mRNA穩定，不需要冷藏。缺點是DNA的半衰期比mRNA更長，DNA需要進入細胞核進行轉錄，這可能導致宿主基因重組和突變，而呈現不同免疫反應的可能性[6]。

七、結語

由於RNA病毒會不斷自我複製，病毒RNA在複製過程中，幾乎沒有錯誤修復機制，所以變異很快。而疫苗是根據固定的病毒基因或蛋白進行研發，RNA病毒容易突變，造成有效的RNA病毒疫苗研發困難，不易預防。如今SARS-CoV-2持續不斷突變，疫情仍持續蔓延，開發新疫苗並調整疫苗開發策略，將成為長期防疫需求。依現有數據，可見疫苗接種仍有助於保護個人，並減少COVID-19大流行，但藥物治療上一直未有新突破，因此目前各國學者及藥廠運用不同概念和多樣化技術平台，透過人工智慧及大數據，欲找出不同的疫苗來適應不同的人群[20, 21]。我國內各研究單位也持續在藥物及疫苗研究上努力，期望找出具有抑制SARS-CoV-2活性的潛力藥物，為治療COVID-19患者帶來一線曙光。

參考文獻

1. Zhu, N., et al., *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med, 2020. **382**(8): p. 727-733.
2. Chan, J.F., et al., *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg Microbes Infect, 2020. **9**(1): p. 221-236.
3. Huang, Y., et al., *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19*. Acta Pharmacol Sin, 2020. **41**(9): p. 1141-1149.
4. Naqvi, A.A.T., et al., *Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach*. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020. **1866**(10): p. 165878.
5. Hasoksuz, M., S. Kilic, and F. Sarac, *Coronaviruses and SARS-COV-2*. Turk J Med Sci, 2020. **50**(SI-1): p. 549-556.
6. Chung, J.Y., M.N. Thone, and Y.J. Kwon, *COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view*. Adv Drug Deliv Rev, 2020. **170**: p. 1-25.
7. Beyerstedt, S., E.B. Casaro, and E.B. Rangel, *COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021.
8. Walls, A.C., et al., *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. Cell, 2020. **181**(2): p. 281-292 e6.
9. Bestle, D., et al., *TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells*. Life Sci Alliance, 2020. **3**(9).
10. Lippi, G., et al., *Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)?* Clin Chem Lab Med, 2020. **58**(9): p. 1415-1422.
11. Wrapp, D., et al., *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. Science, 2020. **367**(6483): p. 1260-1263.
12. Xu, J., et al., *SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis*. Respir Res, 2020. **21**(1): p. 182.
13. Yan, R., et al., *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2*. Science, 2020. **367**(6485): p. 1444-1448.
14. Dong, M., et al., *ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19*. Biomed Pharmacother, 2020. **131**: p. 110678.
15. Ziegler, C.G.K., et al., *SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues*. Cell, 2020. **181**(5): p. 1016-1035 e19.
16. Wu, C., et al., *Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods*. Acta Pharm Sin B, 2020. **10**(5): p. 766-788.
17. Huang, J., et al., *Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19*. J Clin Med, 2020. **9**(4).
18. Gupta, V., et al., *Comparative Genomics and Integrated Network Approach Unveiled Undirected Phylogeny Patterns, Co-mutational Hot Spots, Functional Cross Talk, and Regulatory Interactions in SARS-CoV-2*. mSystems, 2021. **6**(1).
19. Indari, O., et al., *An Update on Antiviral Therapy Against SARS-CoV-2: How Far Have We Come?* 2021. **12**(133).
20. Forni, G., A. Mantovani, and R. Covid-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, *COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead*. Cell Death Differ, 2021. **28**(2): p. 626-639.
21. Bhatti, J.S., et al., *Therapeutic Strategies in the Development of Anti-viral Drugs and Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection*. Mol Neurobiol, 2020. **57**(11): p. 4856-4877.

【學術會議、演講與活動】

1. 2021台灣粒線體醫學暨研究學會學術研討會暨年會:粒線體病理生理學與粒線體靶向醫學將於6/26/於台大醫學院R102舉行 (相關訊息詳見 http://www.tsmrm.com/ugC_News_Detail.asp?hidNewsID=80)
2. IUBMB Focused Meeting on Neurodegenerative Diseases 將於 2021/4/21-23 於中研院舉行 (相關訊息詳見 <https://iubmb.org/event/focused-meeting-neurodegenerative-diseases/>)

【徵才公告】**1. 國立臺灣大學醫學院免疫學研究所 徵求所長人選**

- 一、應徵資格：免疫學或相關學門專長之傑出人士。具副教授以上資格且有學術成就、教育理念及領導能力者。
- 二、起聘日期：民國 110 年 8 月 1 日起。
- 三、推薦辦法：接受國內外免疫學及相關學門教授、副教授或學術研究機構研究員、副研究員三人以上推薦，並經本人同意。被推薦人應符合應徵資格。
- 四、檢附文件：
 1. 候選人同意書一份。
 2. 推薦信三封。
 3. 履歷表(附照片)一份，包括現職、學歷、經歷、榮譽、服務、連絡方式(含 e-mail)。
 4. 五年內著作表一份。
 5. 對本所短、中、長期發展計畫書一份。
- 五、截止日期：以上文件皆需電子檔，請 e-mail 給免疫所李湘鈴小姐 (immunol@ntu.edu.tw)，於中華民國 110 年 3 月 31 日 下午五點前務必寄達，逾時恕不收件。
- 六、聯絡地址：100 臺北市中正區仁愛路一段一號五樓免疫所
聯絡電話：(02)23123456 轉 88726 傳真：(02)23217921
E-mail：immunol@ntu.edu.tw

2. 臺灣大學醫學院 藥理學科暨研究所誠徵主任兼所長

- 一、起聘日期：110年8月1日
- 二、應徵資格：
藥理學相關領域之教授或副教授。
具有卓越研究、教學成就、並有教育理念及領導能力者
- 三、檢具資料：
 1. 請備電子檔，內含詳細履歷表，包括現職、學歷、經歷、榮譽、服務、論文著作目錄、連絡方式(含E-mail)，及五位可供諮詢專家學者之名單。
 2. 簡述個人對於台大藥理學科(所)之認知、經營理念及未來目標和發展策略之電子檔。
 3. 相關學門教授或副教授三人(含)以上之推薦函(請推薦人直接郵寄紙本至「臺大醫學院藥理學科主任遴選委員會」)。
- 四、截止日期：110年5月14日下午5時前送達
「臺大醫學院藥理學科主任遴選委員會」
- 五、聯絡地址：
臺北市仁愛路一段一號 藥理學科
「臺大醫學院藥理學科主任遴選委員會」收
傳真：886-2-23915297
電話：886-2-23123456轉88328
E-mail：momoshen@ntu.edu.t

【第十一屆藥理簡訊編輯委員】 (依照姓名筆劃排序)

王湘翠 (陽明) 吳文彬 (輔大) 吳宗圃 (長庚) 吳青錫 (台大) 吳炳男 (高醫)
洪浩淵 (國防) 陳炳焜 (成大) 陳俊翰 (北醫) 賴志嘉 (慈濟) 謝文聰 (中國醫)
關宇翔 (中山) 鍾鏡湖 (馬偕)
召集人 林泰元 (台大)

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長：林琬琬 教授

秘書長：林泰元 副教授

秘書處聯絡人：黃婷茵

電話：0966-528529；02-23123456 轉 88324

Line ID: [tpharmacol](https://www.line.me/tv/pharmacol)；傳真：02-23915297

學會會址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

聯絡地址：10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

電子信箱：tpharmacol@gmail.com

學會網址：<http://www.pharmacology.org.tw/>

.....