

【台灣藥理學會會務】**【2024第38屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】**

感謝大家踴躍參加3/23-24兩日，在國防醫學大學舉行的第38屆生物醫學聯合年會，大會的主題為“Biomedicine & Life”。特別邀請花蓮慈濟醫院林欣榮院長做特別演講。本屆生醫年會論文投稿總數 1,045 篇。台灣藥理學會在本屆大會表現亮眼，無論是出席人數達371人，投稿論文篇數達 220 篇(大會主題競賽 1篇、口頭論文 4篇、壁報論文 215篇)皆位居9大學會之冠。此外，本學會邀請到中研院 陳儀莊 特聘研究員進行特別演講，講題為：Microglial Galectin-3 and Neuroinflammation – with A Specific Focus on Neurodegenerative Diseases。另有兩場主題分別為：Ocular Pharmacology and Regenerative Therapy及癌症新穎標靶及治療的精采學術研討會。再次感謝大家的協助及熱烈參加，讓此會議達到學術交流，提供國內醫學界及生技產業從業人員獲取最新學術新知的目標。

【112年度台灣藥理學會學術獎項得獎名單】

- (1) 112年度「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」
得獎人：柯泰名 副教授 陽明交通大學生物科技學系
- (2) 112年度「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」
得獎人：劉政吟 博士後研究員 台大藥理所
- (3) 112年度「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」
優等：陳晉豪 同學 成功大學 基礎醫學研究所
陳璟 同學 陽明交通大學 藥理學研究所
佳作：吳宇軒 同學 台大藥理所
黃上恩 同學 高醫大醫學系藥理學科

【2024永信李天德醫藥基金會壁報論文獎得獎名單】

本年度本學會報名參加第3屆永信李天德醫藥基金會壁報論文獎的會員非常踴躍，共計40篇論文，經過激烈的實地評審決選，最後得獎名單如下：

(1) 特優獎

博士組

蘇珮嘉 | 成大基礎醫學研究所
賴允涵 | 台大藥理所
洪毓傑 | 成大基礎醫學研究所

碩士組

賴彥霖 | 台大藥理所
何孟亭 | 成大藥理所
黃子瑜 | 陽交大 藥理所

(2) 優等獎

博士組

張婉婷 | 台大藥理所
 邱韋中 | 陽交大醫學生物技術暨檢驗學系
 滕民豪 | 台大藥理所
 蔡筱琪 | 中國醫藥大學北港附設醫院
 楊秉澤 | 台大藥理所
 鄭景元 | 台大藥理所
 黃川芹 | 成大基礎醫學研究所

碩士組

楊凱豪 | 陽交大藥理所
 劉祐榛 | 台大藥理所
 張雄皓 | 成大藥理所
 楊淳麟 | 北醫癌症生物學與藥物發現研究所
 許家銘 | 北醫臨床基因體與蛋白質體學碩士學位學程
 陳俊鴻 | 北醫癌症生物學與藥物發現研究所
 范網雲 | 北醫生化暨分子細胞生物學系

【第12屆理監事改選】

本會於112/03/23 15:10會員大會時順利完成第十二屆之理監事改選作業，第12屆理監事當選名單如下：

監事		理事 (依姓氏筆畫排列)		理事 (依姓氏筆畫排列)	
1	顏茂雄	1	王士維	11	湯智昕
2	張文昌	2	吳文彬	12	黃聰龍
3	符文美	3	吳炳男	13	蕭哲志
4	簡伯武	4	吳錦楨	14	羅怡卿
5	林琬琬	5	李燕媚	15	嚴錦城
		6	林建煌		
		7	洪啟峯		候補理事
		8	許準榕	1	林泰元
		9	陳文彬	2	葉竹來
		10	陳儀莊	3	劉朝榮

【學術研究發展新知】

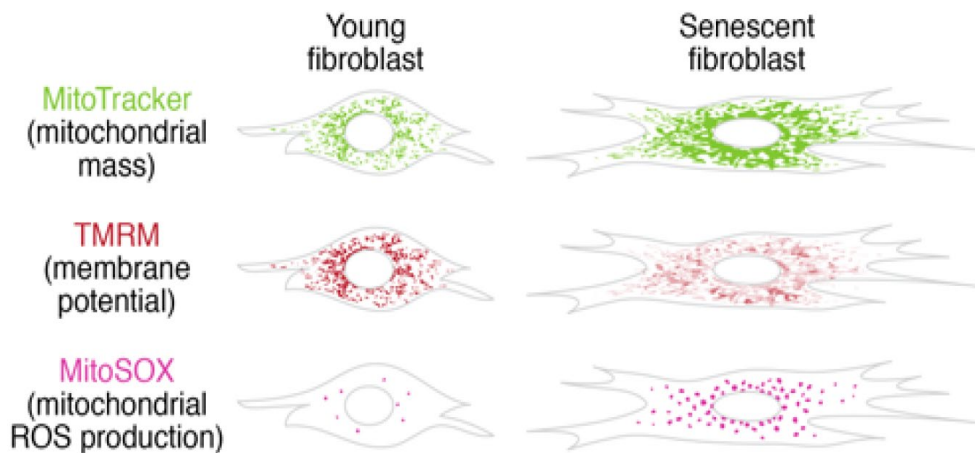
衰老分泌相關之外泌體於抗癌研究中應用

高雄醫學大學醫學研究所藥理暨中醫藥組博士生-蔡尚杰

衰老 (Senescence)

衰老(Senescence)是一個隨著年齡增長而發生的生物過程，其可定義為主動性產生內源性因素所引發之組織器官退化，導致生物體內部組織器官逐漸衰敗的生理變化 [1]，衰老細胞在衰老過程中會產生一種稱為衰老相關分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的複雜混合物，其中包括細胞激素、趨化因子、生長因子和基質重塑酵素，最後常常伴隨著計劃性細胞死亡(Programmed cell death)，這是一種正常的生理現象，可以幫助清除老化或損壞的細胞，以維持組織的健康狀態。

細胞衰老最初被描述為DNA損傷反應引起的端粒功能失調，導致原代培養細胞的複製能力不可逆地喪失 [1]。越來越多的研究證據表明，端粒功能障礙可以由多種情況引起，包括細胞複製縮短、DNA損傷劑、癌基因活化、粒線體功能障礙和染色質修飾等其他細胞壓力 [2-4]。在衰老過程中，衰老細胞具有一系列特徵，其中包括大量構件的存在，這些構件之間的相互作用對於維持和穩定衰老表型是必要的。這些構件包括營養訊號失調、自噬/粒線體自噬功能障礙、大規模表觀遺傳重編程和生長週期停滯。值得注意的是，衰老細胞在有絲分裂後也會激活相同的衰老構件標記，這表明衰老細胞具有增殖能力 [5]。衰老細胞會激活促發炎轉錄因子，推動細胞外分泌的促發炎因子的產生，並形成促進腫瘤發生的微環境。這種微環境可促進腫瘤的生長、血管生成、免疫逃脫和轉移等過程 [6-11]。在這些過程中，衰老相關的粒線體功能障礙被認為是最重要的因素之一。在衰老過程中，細胞內和細胞外的粒線體數量通常會增加，而與衰老相關的粒線體功能障礙的特徵是每個粒線體的呼吸能力下降，同時粒線體膜電位(mitochondrial membrane potential, MMP)降低。低MMP通常與活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加相關(參見圖一)。



Satomi et al, 2022

圖一：衰老過程中粒線體功能障礙

目前，針對衰老的標靶治療策略主要包括以下幾個方向：1. 衰老誘導：透過誘導癌細胞衰老，成為一種治療策略，可抑制癌細胞增殖並預防腫瘤進展。然而，衰老誘導作為治療策略的有效性可能受到癌症背景、腫瘤類型和癌症階段的影響 [12]。2. 抗衰老藥物 (Senolytics)：這些小分子化合物需要通過基礎科學研究以確定其是否能夠選擇性地消除衰老細胞並改善人體健康。透過標靶消除衰老細胞，抗衰老藥物有望抑制腫瘤進展並改善治療效果。然而，抗衰老藥物的開發需要進一步評估，以盡量減少脫靶效應並保護正常組織功能 [13]。3. 衰老調節劑 (Senomorphics)：衰老調節劑是一類能夠調節衰老細胞分泌特徵而不誘導衰老或消除衰老細胞的分子。通過調節衰老細胞的分泌特徵，抑制促腫瘤作用的細胞外分泌物，同時保留衰老細胞對腫瘤的抑制作用 [14]。4. 聯合療法：

將針對衰老的治療方法與其他抗癌療法(如化療、免疫療法或標靶療法)結合使用，可以提高治療效果並克服抗藥性機制。這種綜合治療策略有助於更有效地對抗癌症 [15, 16]。

外泌體 (exosome) 作用

外泌體是一種細胞釋放的小型囊泡，直徑約為30到150奈米 [17]。最初認為外泌體是用於清除細胞代謝產物的機制，但近年的研究表明它們在細胞間通訊和訊號傳遞中扮演著重要角色。外泌體具有脂質雙層膜，並攜帶生物活性成分，包括蛋白質(如細胞骨架蛋白、熱休克蛋白和酪胺酸激酶受體)、核酸(如DNA、mRNA和長短非編碼RNA)、酵素(如GAPDH、ATPase和PGK1)、脂質和細胞膜受體等 [7, 18, 19]。外泌體可以通過體液(如血漿、唾液、尿液等)或細胞間液體(細胞外基質)進行傳播，從而影響接受外泌體的細胞 [20]。由於外泌體攜帶多種活性成分，因此在許多生理和病理過程中起著重要作用，包括免疫調節、腫瘤生長和轉移、神經系統功能、血管生成和發炎反應等 [20]。在癌症中，腫瘤細胞釋放的外泌體可以建立促進腫瘤生長、血管生成、免疫逃脫和轉移等促癌微環境，增加癌症治療的困難度。因此，許多研究正在將外泌體作為疾病標記和治療的標靶，探索其在抗癌藥物研究和臨床治療策略中的應用。

基於外泌體的免疫療法相關研究，樹突細胞能夠因成熟分化而改變內容物和功能，且衍生的外泌體具有高免疫原性 [21]。利用樹突細胞來源的外泌體用於製備疫苗，在管理和成本效益方面優於樹突細胞疫苗。此外，有證據表明，當利用源自癌細胞的外泌體進行治療時，可以獲得強烈的抗腫瘤免疫反應 [22]。近十年來，外泌體用於癌症治療可能基於以下幾種方式，例如，(1) 利用免疫細胞天然衍生的外泌體抑制癌細胞；(2) 抑制癌細胞生長的外泌體來源釋放；(3) 利用外泌體作為基因或藥物載體以做為抗癌劑使用 [23]。雖然癌症的化療藥物可以毒殺，但同時也影響了正常細胞，並對正常細胞產生不利影響。

因此，藉由外泌體的傳播特性，將抗癌藥物分子摻入外泌體中，使藥物直接遞送至宿主細胞和特定組織中，以達到毒殺效果，而不影響週邊組織或細胞。這種特異性標靶藥物傳遞方法可以增加治療藥物的局部濃度並減少副作用 [24]，亦或是透過免疫細胞衍生外泌體的製備工藝提高標靶作用與抗腫瘤的免疫活性。

衰老細胞分泌外泌體於抗癌中應用

目前，衰老與外泌體在抗癌研究領域中引起了廣泛關注，而衰老相關外泌體 (senescence-associated exosomes, SAEs) 含有多種生物活性分子，它們對腫瘤微環境有著重要影響。其中一些分子具有抗癌特性，而另一些分子可能促進腫瘤生長或調節免疫反應。常見癌症化療藥物，大多為抑制癌細胞有絲分裂或誘導 DNA 損傷的藥物，除了殺死癌細胞外，例如 cisplatin [25, 26] 或 doxorubicin [27] 也可以誘導癌細胞老化，給予較低的藥物劑量和長期給藥通常會導致衰老，而不是細胞凋亡和細胞死亡 [28]。

另外，在2023年，Zhao等人發現在具有Doxorubicin抗藥性的乳癌細胞中，外泌體miR-181b-5p的釋放增加。通過添加exo-miR-181b-5p，這些外泌體可以主動與不具抗藥性特徵的細胞融合，並導致這些細胞表現抗藥性表型。此外，過度表達miR-181b-5p的乳癌細胞可以降低p53/p21的表達，抑制Doxorubicin誘導的細胞週期G1停滯，並通過抑制BCLAF1(Bcl-2-associated transcription factor 1)的表達來減少衰老特徵。這些結果顯示，具有抗藥性的癌細胞釋放的外泌體可以增加非抗藥性癌細胞的抗藥性，並減緩對抗癌藥物所誘導的細胞衰老特徵 [24]。因此，可透過相關特性，進而選擇或更換更合適的抗癌藥物進行治療。

在免疫相關的研究中，衰老相關外泌體(senescence-associated exosomes, SAEs)的釋放對調節腫瘤微環境內的免疫反應起著重要作用，它們可以通過活化毒殺型T細胞或自然殺手細胞等免疫細胞，促進抗腫瘤能力；同時，它們也可以透過誘導調節性T細胞或骨髓源性抑制細胞等免疫抑制細胞群，增加免疫逃脫的可能性 [16]。因此，將SAE相關的免疫調節應用於癌症免疫治療策略中至關重要。此外，SAE可能通過誘導鄰近癌細胞的生長停滯或衰老而具有抑制腫瘤的作用，但其他SAE可能通過誘導上皮間質轉化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管生成或發炎反應等機制來促進腫瘤的生長和轉移 [29]。應用於診斷、預後和治療的SAE可作為潛在的癌症診斷生物標記。對於癌症患者的衰老細胞或循環中的外泌體進行分析，可以提供有關腫瘤生物學的有效生物標記訊息，有助於制定個性化的治療策略。衰老和外泌體之間的相互作用對於新型癌症治療和生物標記的開發具有重要意義。然而，由於衰老相關外泌體在腫瘤進展中的作用相對複雜，因此需要更多時間來釐清這些關係，並將這些發現轉化為臨床應用，從而可能實現癌症治療的目標。

參考資料

[1] L. Hayflick, P.S. Moorhead, The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp Cell Res* 25 (1961) 585-621.

- [2] F. d'Adda di Fagagna, P.M. Reaper, L. Clay-Farrace, H. Fiegler, P. Carr, T. Von Zglinicki, G. Saretzki, N.P. Carter, S.P. Jackson, A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence, *Nature* 426(6963) (2003) 194-8.
- [3] G. Hewitt, D. Jurk, F.D. Marques, C. Correia-Melo, T. Hardy, A. Gackowska, R. Anderson, M. Taschuk, J. Mann, J.F. Passos, Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence, *Nat Commun* 3 (2012) 708.
- [4] V. Gorgoulis, P.D. Adams, A. Alimonti, D.C. Bennett, O. Bischof, C. Bishop, J. Campisi, M. Collado, K. Evangelou, G. Ferbeyre, J. Gil, E. Hara, V. Krizhanovsky, D. Jurk, A.B. Maier, M. Narita, L. Niedernhofer, J.F. Passos, P.D. Robbins, C.A. Schmitt, J. Sedivy, K. Vougas, T. von Zglinicki, D. Zhou, M. Serrano, M. Demaria, Cellular Senescence: Defining a Path Forward, *Cell* 179(4) (2019) 813-827.
- [5] D. Jurk, C. Wang, S. Miwa, M. Maddick, V. Korolchuk, A. Tsolou, E.S. Gonos, C. Thrasivoulou, M.J. Saffrey, K. Cameron, T. von Zglinicki, Postmitotic neurons develop a p21-dependent senescence-like phenotype driven by a DNA damage response, *Aging Cell* 11(6) (2012) 996-1004.
- [6] T. Nacarelli, A. Azar, C. Sell, Aberrant mTOR activation in senescence and aging: A mitochondrial stress response?, *Exp Gerontol* 68 (2015) 66-70.
- [7] D.P. Bartel, MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell* 116(2) (2004) 281-97.
- [8] V.I. Korolchuk, S. Miwa, B. Carroll, T. von Zglinicki, Mitochondria in Cell Senescence: Is Mitophagy the Weakest Link?, *EBioMedicine* 21 (2017) 7-13.
- [9] J. Birch, J. Gil, Senescence and the SASP: many therapeutic avenues, *Genes Dev* 34(23-24) (2020) 1565-1576.
- [10] R. Kumari, P. Jat, Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype, *Front Cell Dev Biol* 9 (2021) 645593.
- [11] C.D. Wiley, J. Campisi, The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention, *Nat Metab* 3(10) (2021) 1290-1301.
- [12] M. Milanovic, D.N.Y. Fan, D. Belenki, J.H.M. Dabritz, Z. Zhao, Y. Yu, J.R. Dorr, L. Dimitrova, D. Lenze, I.A. Monteiro Barbosa, M.A. Mendoza-Parra, T. Kanashova, M. Metzner, K. Pardon, M. Reimann, A. Trumpp, B. Dorken, J. Zuber, H. Gronemeyer, M. Hummel, G. Dittmar, S. Lee, C.A. Schmitt, Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness, *Nature* 553(7686) (2018) 96-100.
- [13] L. Bousset, J. Gil, Targeting senescence as an anticancer therapy, *Mol Oncol* 16(21) (2022) 3855-3880.
- [14] L. Zhang, L.E. Pitcher, V. Prahalad, L.J. Niedernhofer, P.D. Robbins, Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics, *FEBS J* 290(5) (2023) 1362-1383.
- [15] I. Galiana, B. Lozano-Torres, M. Sancho, M. Alfonso, A. Bernardos, V. Bisbal, M. Serrano, R. Martinez-Manez, M. Orzaez, Preclinical antitumor efficacy of senescence-inducing chemotherapy combined with a nanoSenolytic, *J Control Release* 323 (2020) 624-634.
- [16] Y. Liu, J. Pagacz, D.J. Wolfgeher, K.D. Bromberg, J.V. Gorman, S.J. Kron, Senescent cancer cell vaccines induce cytotoxic T cell responses targeting primary tumors and disseminated tumor cells, *J Immunother Cancer* 11(2) (2023).
- [17] G. van Niel, D.R.F. Carter, A. Clayton, D.W. Lambert, G. Raposo, P. Vader, Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles, *Nat Rev Mol Cell Biol* 23(5) (2022) 369-382.
- [18] H. Guo, N.T. Ingolia, J.S. Weissman, D.P. Bartel, Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels, *Nature* 466(7308) (2010) 835-40.
- [19] L.P. Lim, N.C. Lau, P. Garrett-Engele, A. Grimson, J.M. Schelter, J. Castle, D.P. Bartel, P.S. Linsley, J.M. Johnson, Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs, *Nature* 433(7027) (2005) 769-73.
- [20] P. Vader, X.O. Breakefield, M.J. Wood, Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy, *Trends Mol Med* 20(7) (2014) 385-93.
- [21] B.B. Shenoda, S.K. Ajit, Modulation of Immune Responses by Exosomes Derived from Antigen-Presenting Cells, *Clin Med Insights Pathol* 9(Suppl 1) (2016) 1-8.
- [22] P. Santos, F. Almeida, Exosome-Based Vaccines: History, Current State, and Clinical Trials, *Front Immunol* 12 (2021) 711565.
- [23] T. Yang, P. Martin, B. Fogarty, A. Brown, K. Schurman, R. Phipps, V.P. Yin, P. Lockman, S. Bai, Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in Danio rerio, *Pharm Res* 32(6) (2015) 2003-14.
- [24] S. Zhao, T. Pan, J. Deng, L. Cao, J.M. Vicencio, J. Liu, G. Zhou, T. Ng, J. Zhang, Exosomal transfer of miR-181b-5p confers senescence-mediated doxorubicin resistance via modulating BCLAF1 in breast cancer, *Br J Cancer* 128(4) (2023) 665-677.
- [25] X. Wang, S.C. Wong, J. Pan, S.W. Tsao, K.H. Fung, D.L. Kwong, J.S. Sham, J.M. Nicholls, Evidence of cisplatin-induced senescent-like growth arrest in nasopharyngeal carcinoma cells, *Cancer Res* 58(22) (1998) 5019-22.
- [26] K. Qu, T. Lin, J. Wei, F. Meng, Z. Wang, Z. Huang, Y. Wan, S. Song, S. Liu, H. Chang, Y. Dong, C. Liu, Cisplatin

- induces cell cycle arrest and senescence via upregulating P53 and P21 expression in HepG2 cells, *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 33(9) (2013) 1253-9.
- [27] B.D. Chang, E.V. Broude, M. Dokmanovic, H. Zhu, A. Ruth, Y. Xuan, E.S. Kandel, E. Lausch, K. Christov, I.B. Roninson, A senescence-like phenotype distinguishes tumor cells that undergo terminal proliferation arrest after exposure to anticancer agents, *Cancer Res* 59(15) (1999) 3761-7.
- [28] J.A. Ewald, N. Peters, J.A. Desotelle, F.M. Hoffmann, D.F. Jarrard, A high-throughput method to identify novel senescence-inducing compounds, *J Biomol Screen* 14(7) (2009) 853-8.
- [29] B. Ou, Y. Liu, Z. Gao, J. Xu, Y. Yan, Y. Li, J. Zhang, Senescent neutrophils-derived exosomal piRNA-17560 promotes chemoresistance and EMT of breast cancer via FTO-mediated m6A demethylation, *Cell Death Dis* 13(10) (2022) 905.

【藥物新知】

口服 TYK2 抑制劑應用於斑塊型乾癬治療之突破

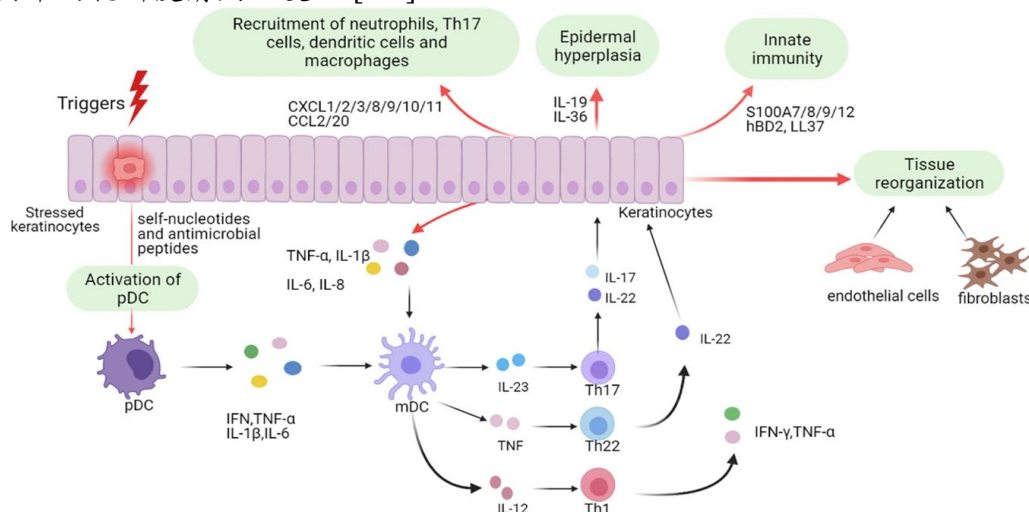
臺大醫學院藥理學研究所博士生—張華景

乾癬流行病學及臨床表現

乾癬 (Psoriasis) 是慢性反覆性發生的皮膚發炎疾病，全世界的盛行率因種族不同而有所差異，高加索人的盛行率約為 2-11%，非裔美國人為 1.3%，在臺灣的盛行率則為 0.24% [1]，乾癬的發生年齡主要有兩個高峰，分別是 20-30 歲與 50-60 歲，乾癬皮膚臨床病灶是以斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 亦稱為尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris) 最為常見，典型的病灶是搔癢、邊界清楚且表面覆蓋白屑之紅色厚斑塊，因此又名「牛皮癬」或「銀屑病」，身體各區塊皮膚都有可能受到影響，但以伸側手肘及膝蓋、頭皮及下背腰薦區尤為常見，除了皮膚外，乾癬目前被認為是系統性發炎疾病，常會影響到關節造成乾癬性關節炎，並會增加患者罹患心血管疾病風險，且與代謝性症候群及情緒疾患顯著相關 [2]，乾癬的皮膚嚴重度，目前主要以 psoriasis area and severity index (PASI) 來進行評估，評估依據為病灶分布面積與嚴重程度做綜合計算，病灶嚴重度則依照紅、厚、屑的程度進行衡量，分數區間為 0 至 72 分，分數越高代表嚴重程度越高，患者若影響體表面積大於 10%，且 PASI 總分大於等於 10 分以上，就是中重度乾癬 [3]。

乾癬之病生理機制 (圖一)

儘管明確造成乾癬的病因目前尚未有定論，但目前的理論普遍認為，具有基因易感性的患者皮膚在接受到創傷、感染或特定藥物等刺激後，損傷的表皮角質細胞 (keratinocyte) 會釋出自體核苷酸及抗微生物肽 (antimicrobial peptides) 如 LL-37 的複合體，這些物質會活化真皮層中漿細胞樣樹突細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC) 表面的類鐸受體 (toll-like receptor, TLR) 如 TLR7 及 TLR9，活化的 pDC 接著主要會分泌 α 型干擾素 (interferon- α , IFN- α) 去活化傳統型樹突細胞 (conventional DC, cDC)，cDC 又稱為骨髓型樹突細胞 (myeloid dendritic cells, mDC)，活化後的 cDC/mDC 接著會分泌多樣的促發炎細胞激素 (cytokine)，包含 IL-12/TNF- α /IL-23 等去誘導 T 細胞分化成 Th1、Th17 及 Th22，這些分化後的 T 細胞接著會分泌 IL-17/IL-22/TNF- α /IFN- γ 等回饋作用至表皮角質細胞，受刺激的角質細胞則會產生包含趨化素 (chemokines)、抗微生物肽及更多促發炎的細胞激素，進一步擴大乾癬發炎反應，並造成表皮增生及分化異常的乾癬皮膚病理變化 [4-6]。



圖一 乾癬免疫機制圖

[本圖擷取自 *Cell Death Dis.* 2022;13(1):81.]

乾癬之治療

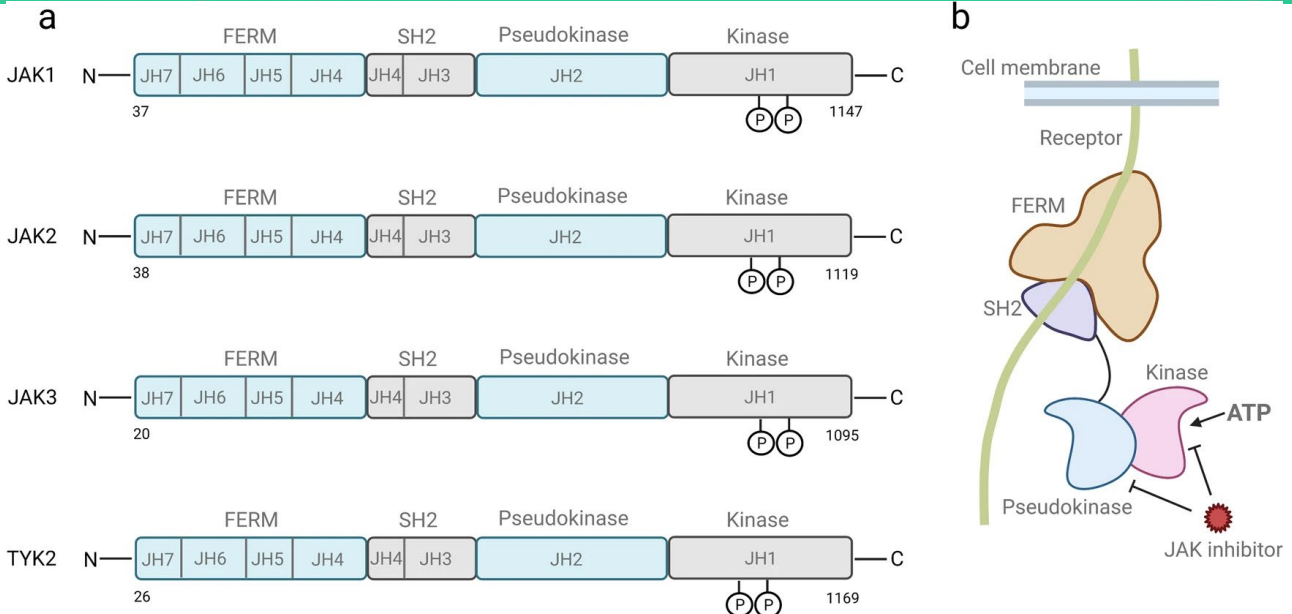
目前多數認為免疫系統的失常是造成乾癬重要的病生理機制，因此現今用於乾癬治療的主要作用標的也多以抑制免疫系統的過度活化為目標，臨床上依據患者的影響範圍及嚴重度，可以選擇不同模式的治療，以下簡述目前臨床上對於斑塊型乾癬皮膚治療的大原則，若患者僅有局部病灶，可使用外用塗抹藥物，其中最常被使用的成分是類固醇或類固醇加上維生素 D 類似物的製劑 [3]，如果患者的病灶範圍過廣或局部療效不佳，則可使用全身性紫外線光療，但紫外線光療通常需要在醫療單位方能進行，具有醫療可近性的問題，而傳統口服藥物如疾病調節抗風濕藥物 (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDs) 或 A 酸，對於中重度乾癬也具有程度不一之療效，但這些口服藥物必須規律追蹤是否有系統性副作用的發生，如血球低下、肝腎功能異常、高血壓、血脂異常及致畸胎風險等，因此也限制了具有慢性共病乾癬患者之藥物選擇 [7,8]。

斑塊型乾癬患者中約有 20-30% 的患者屬於中重度，對於傳統治療的療效不佳 [9]，隨著對於乾癬免疫致病機轉研究的突飛猛進，自 2004 年開始，以細胞激素本身或其受體阻斷的生物製劑 (biologic agents)，為乾癬治療開啟了嶄新的篇章，最早開始使用的是以 TNF- α 為主要標的的藥物，如 etanercept、infliximab 及 adalimumab，而後在 2009 年以 IL-12 及 IL-23 分子共同結構 p40 為標的之 ustekinumab 被美國食藥署核可用於乾癬治療，由於 IL-23 及 IL-17 在其後的研究被證實在乾癬病生理具有舉足輕重的角色，於 2015 年起，多種以 IL-17 為標的之生物製劑，因為更高的皮膚療效，逐漸成為藥物市場的當紅炸子雞，如 secukinumab、ixekizumab 及 brodalumab，前兩者的主要標的是 IL-17A，而 brodalumab 則是作用在受體 IL-17RA，但 IL-17 相關之生物製劑，後續也被發現具有提高黏膜皮膚念珠菌感染及惡化發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 的風險，近期最新的生物製劑，主要是作用在 IL-23 獨有的 p19 次單元，代表性藥物有 guselkumab 及 risankizumab [10]，乾癬的臨床療效多以 PASI 作為主要評估指標，如治療後相較於治療前有 75% 的分數下降，便稱為 PASI75，過去也多以達到 PASI75 當作藥物臨床試驗結果之主要標的，由於以抑制 IL-23 及 IL-17 為主之生物製劑的問世，目前世界各國也將乾癬的治療目標提升至 PASI90 或 PASI100，或是絕對 physician's global assessment (PGA) 指標達到 0-1 (皮膚表現清除或幾近清除) [11]。

前述的生物製劑主要以抗體為主要成分，因此臨床上是以注射劑型進行使用，頻次從一週一次至三個月一次不等，因此可能會有治療區間療效漸失或者產生抗藥物抗體 (anti-drug antibodies) 的隱憂，另外有部分的病人則是畏懼針劑的施打，因此有許多藥物研究單位，便針對乾癬開發以細胞內訊息傳遞鍊蛋白為主要標的之小分子口服藥物，目前口服小分子藥物僅有一針對 PDE4 為主要標的之藥物 apremilast，但療效上卻遠低於目前已核可之 IL-23 及 IL-17 為標的之生物製劑 [12]，由於 Janus kinase-Signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) 訊息傳遞路徑是許多參與自體免疫疾病中促發炎細胞激素的共同訊息傳遞路徑，也因此成為藥廠研發藥物的兵家必爭之地 [13]。

TYK2 激酶 (圖二)

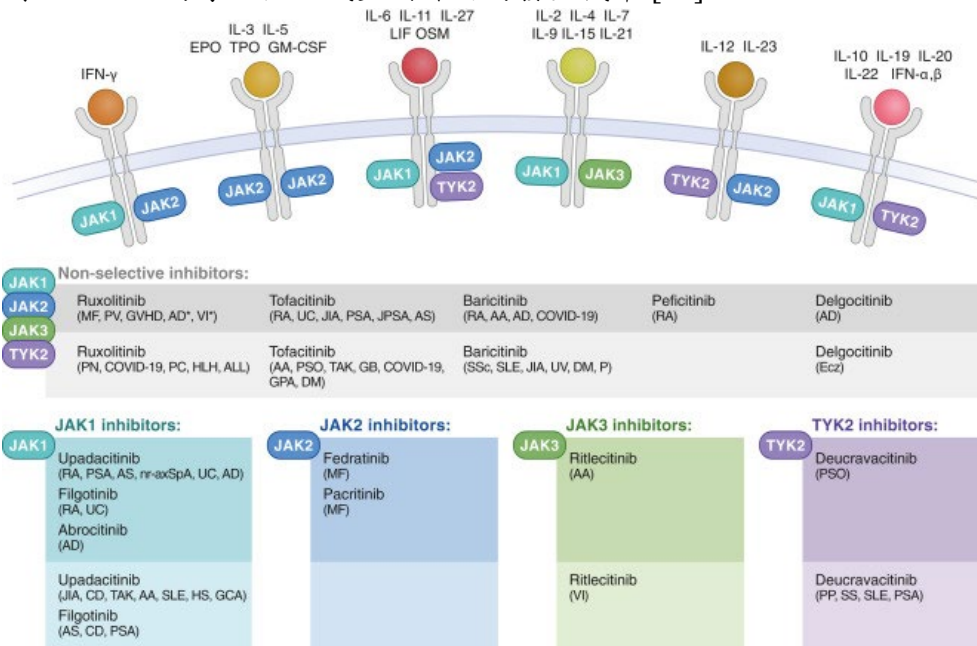
JAK 是許多細胞激素或生長因子受器下游的重要訊息傳遞分子，歸屬於非受器酪胺酸激酶 (nonreceptor tyrosine kinases)，目前 JAK 家族內已被發現有四個主要成員，分別是 JAK1、JAK2、JAK3 以及 TYK2，JAK 家族成員的分子結構域 (domain) 自 N 端至 C 端分別如下，首先是 FERM (4.1, ezrin, radixin, moesin) 及 SH2 (Src Homology 2) 結構域，功能是調控 JAK 分子與細胞膜上受器之結合，中間的 JH2 (JAK homology 2) 的假性激酶結構域則用於調控 JAK 激酶的活性，因此 JH2 又稱為調節位 (regulatory domain)，而 C 端的 JH1 結構域是 JAK 家族分子主要的激酶活性位置，用於活化下游受質如 STAT 分子家族 [14]，過去多數的 JAK 家族抑制劑，主要是拮抗 JH1 結構域與 ATP 分子之結合，阻斷其激酶活性位點 [15]，由於 JH1 結構域在 JAK 家族不同分子間的類似性高，因此藥物研發上比較難對特定 JAK 分子有專一性 [14]。



圖二 人類 JAK 激酶分子家族結構
[本圖擷取自 *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):402.]

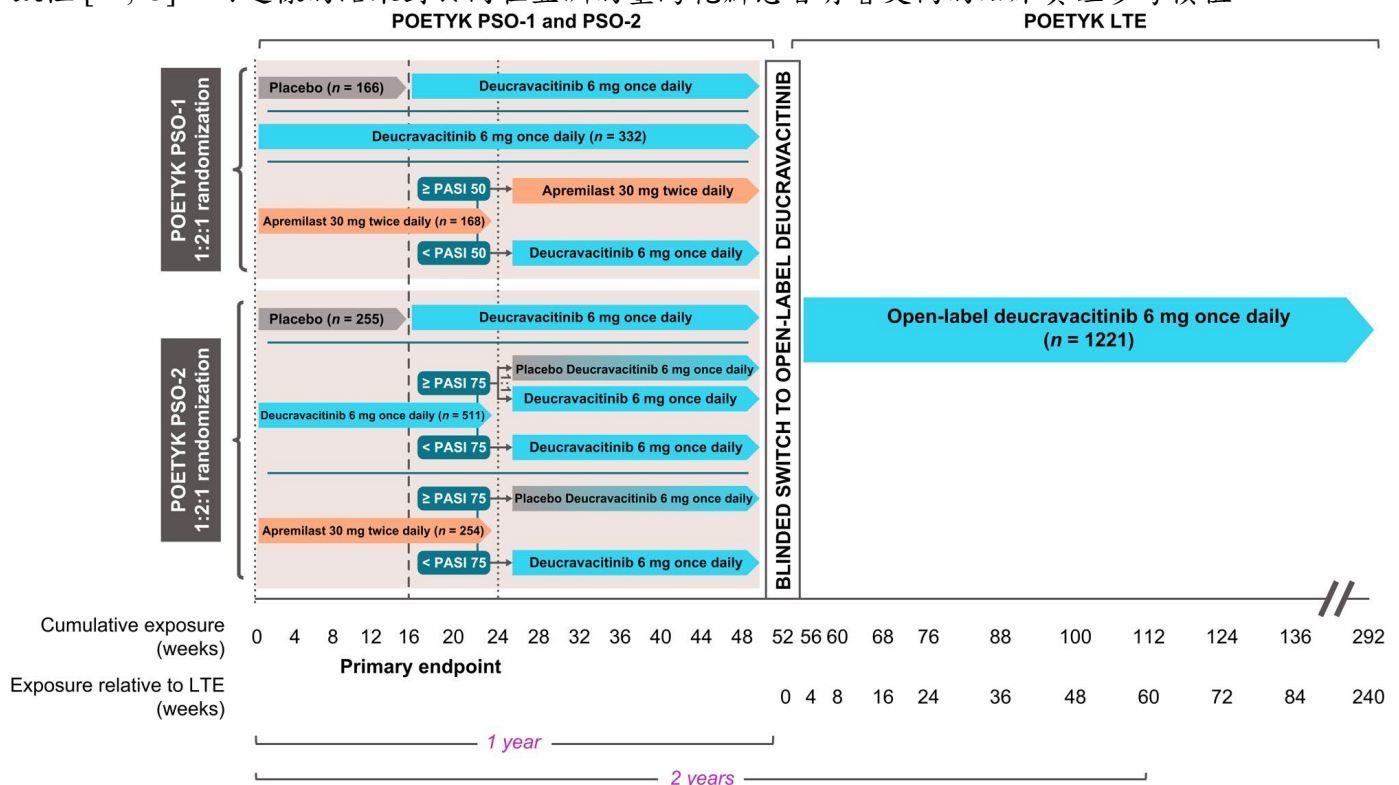
TYK2 激酶抑制劑於乾癬之治療應用

TYK2 分子是參與乾癬病生理機制中多種細胞激素受體的下流訊息傳遞分子，如 IL-12/IL-23/IFN 等 (圖三) [16]，deucravacitinib (商品名 Sotyktu) 是目前臨床上第一個也是唯一 TYK2 專一抑制劑口服小分子藥物，此藥目前來自於必治妥施貴寶 (Bristol Myers Squibb, BMS) 藥廠，於 2022 年被美國食藥署核可用於中重度斑塊型乾癬治療 [17]，目前臨床上已核可的其他 JAK 分子抑制藥物，主要作用在 JAK 分子結構上的激酶活性位置，拮抗其與 ATP 的結合，而 deucravacitinib 主要作用點位是 TYK2 分子的假性激酶結構域又稱為調節位 [圖二 b]，這會使 TYK2 分子結構產生型變，維持在不活化態，這類藥物在藥理學上稱之為異位抑制劑 (allosteric inhibitor) [16]；而 deucravacitinib 的學名前三個英文字代表的是使用氘 (音同「刀」，deuterium) 進行此藥物的結構上修飾，這種修飾會降低藥物被降解成具有其他作用標的之代謝產物，增加它對於 TYK2 的專一性，減少副作用的發生機率 [18]。



圖三 JAK 激酶分子參與的細胞受體及相關抑制藥物
[本圖擷取自 *EBioMedicine*. 2023;97:104840.]

Deucravacitinib 對於斑塊型乾癬的療效，主要奠基於兩個多中心、雙盲、三期隨機臨床試驗 (POETYK PSO-1 [19]和 POETYK PSO-2 [20])，這兩個試驗分別招募了 666 及 1020 位中重度乾癬的成年患者 (PASI ≥ 12 、static Physicians Global Assessment [sPGA] ≥ 3 、body surface area [BSA] $\geq 10\%$)，主要療效指標 (primary endpoint) 是治療 16 週後達成 PASI75 或 sPGA0/1 的比例，患者共分成三組，人數比例是 1:2:1，這三組分別是安慰劑組 (placebo)、口服 deucravacitinib (6mg 一天一次)、口服 apremilast (30mg 一天二次)，而以上兩個三期試驗的全部患者都會在 52 週後進行開放性口服 deucravacitinib (6mg 一天一次) 的長期療效追蹤 (POETYK PSO-LTE)，這兩個試驗結果都顯示 deucravacitinib 治療組有 50-60% 的乾癬患者於 16 週達到 PASI75 之療效，顯著優於安慰劑組及 apremilast (30-40% 達到 PASI75)，且 deucravacitinib 治療組在 16 週約莫有 50% 的病人達到 sPGA0/1，也是顯著優於其他兩個試驗軸，長期療效部分，於一年 (52 週) 的 deucravacitinib 分別有 70%、45% 及 58% 的病人達到 PASI75、PASI90 及 sPGA0/1 治療標的，若持續治療到約二年 (112 週) 後，達到 PASI75、PASI90 及 sPGA0/1 各別會有 80%、50% 及 60% 的病人達到各治療指標 [21]，以上結果顯示口服 deucravacitinib 對於中重度斑塊型乾癬的療效在追蹤長達兩年的臨床試驗中是持續提高且平穩的；於副作用方面，最常見的是鼻咽炎及上呼吸道感染，而在嚴重副作用、治療相關副作用、因為副作用造成藥物停用及試驗者死亡的發生率上，在兩個三期試驗一年內的三個試驗軸都無統計顯著差異，且 deucravacitinib 安全性結果在第二年的追蹤下，與第一年相比並無顯著差異及改變；後續 deucravacitinib 於日本人療效及安全性的試驗分析結果也與全球試驗的結論具有一致性 [22,23]，而這樣的結果對於同在亞洲的臺灣乾癬患者有著更高的臨床實證參考價值。



圖四 deucravacitinib 第三期臨床相關試驗設計

[本圖擷取自 *Br J Dermatol.* 2024 doi: 10.1093/bjd/ljae014. Online ahead of print.]

結語

Deucravacitinib 是目前第一個核可應用於中重度斑塊型乾癬治療的口服選擇性 TYK2 激酶抑制劑，deucravacitinib 於 4 個月內對於斑塊型乾癬的療效大約趨近於以 TNF- α 為標的之生物製劑，而中長期 (6-10 個月) 療效則可趨近於 ustekinumab，整體療效優於口服 methotrexate 及 apremilast，但不及以 IL-17 或 IL-23 為標的之生物製劑 [24]，於藥物安全性上並無顯著嚴重之副作用於試驗中被報導，除乾癬外，

deucravacitinib 目前還針對乾癬性關節炎及其他自體免疫疾病進行臨床試驗，如圓禿 (alopecia areata)、紅斑性狼瘡 (lupus erythematosus) 及發炎性腸道疾病等，此外仍有許多類似 deucravacitinib 機制的 TYK2 抑制劑如 TAK-279、VTX958 及 ESK-001 等也都在進行以乾癬為主的臨床試驗 [17]，期待未來這些藥物，能為自體免疫疾病患者帶來更多有效且安全便利之口服藥物選擇。

參考文獻：

1. Chiu H-Y, Wang T-S, Chen P-H, Hsu S-H, Tsai Y-C, Tsai T-F. Psoriasis in Taiwan: From epidemiology to new treatments. *Dermatologica Sinica* 2018;36(3):115-123.
2. Guo J, Zhang H, Lin W, Lu L, Su J, Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):437.
3. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF *et al*. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol* 2021;84(2):432-470.
4. Wang A, Bai Y. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol* 2020;47(2):104-113.
5. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis* 2022;13(1):81.
6. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT *et al*. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16082.
7. Tsai T-F, Lee C-H, Huang Y-H *et al*. Taiwanese Dermatological Association consensus statement on management of psoriasis. *Dermatologica Sinica* 2017;35(2):66-77.
8. Menter A, Gelfand JM, Connor C *et al*. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(6):1445-1486.
9. Chi CC, Wu YW, Chao TH *et al*. 2022 Taiwanese Dermatological Association (TDA), Taiwanese Association for Psoriasis and Skin Immunology (TAPSI), and Taiwan Society of cardiology (TSOC) joint consensus recommendations for the management of psoriatic disease with attention to cardiovascular comorbidities. *J Formos Med Assoc* 2023;122(6):442-457.
10. Reid C, Griffiths CEM. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Derm Venereol* 2020;100(3):adv00032.
11. Gisondi P, Talamonti M, Chiricozzi A *et al*. Treat-to-Target Approach for the Management of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Consensus Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(1):235-252.
12. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin L, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat* 2022;33(1):204-218.
13. Martin G. Novel Therapies in Plaque Psoriasis: A Review of Tyrosine Kinase 2 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;13(2):417-435.
14. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6(1):402.
15. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S *et al*. Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem* 2019;62(20):8973-8995.
16. Morand E, Merola JF, Tanaka Y, Gladman D, Fleischmann R. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2024
17. Jensen LT, Attfield KE, Feldmann M, Fugger L. Allosteric TYK2 inhibition: redefining autoimmune disease therapy beyond JAK1-3 inhibitors. *EBioMedicine* 2023;97:104840.
18. Roskoski R, Jr. Deucravacitinib is an allosteric TYK2 protein kinase inhibitor FDA-approved for the treatment of psoriasis. *Pharmacol Res* 2023;189:106642.
19. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB *et al*. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2023;88(1):29-39.
20. Strober B, Thaçi D, Sofen H *et al*. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol* 2023;88(1):40-51.
21. Lebwohl M, Warren RB, Sofen H *et al*. Deucravacitinib in plaque psoriasis: 2-year safety and efficacy results

- from the phase 3 poetyk trials. *Br J Dermatol* 2024
22. Imafuku S, Tada Y, Hippeli L, Banerjee S, Morita A, Ohtsuki M. Efficacy and safety of the selective TYK2 inhibitor, deucravacitinib, in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase 3 trial. *J Dermatol* 2023;50(5):588-595.
 23. Imafuku S, Okubo Y, Tada Y *et al.* Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 inhibitor, in Japanese patients with moderate to severe plaque, erythrodermic, or generalized pustular psoriasis: Efficacy and safety results from an open-label, phase 3 trial. *J Dermatol* 2024;51(3):365-379.
 24. Armstrong AW, Warren RB, Zhong Y *et al.* Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023;13(11):2839-2857.

【新人介紹】

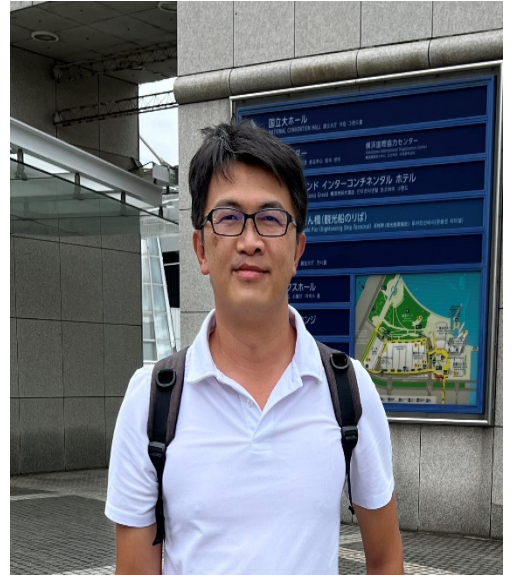
馬偕醫學院 生物醫學研究所

劉軒誌 助理教授

劉軒誌博士畢業於中興大學生物醫學研究，於博士班期間對疾病與藥物機轉的高度興趣而加入中國醫藥大學藥理科湯智昕教授的實驗室。在湯教授的指導下，他延續著對研究的熱情，於101年度獲得杜聰明博士研究生論文獎，並於2023年加入馬偕醫院生物醫學擔任助理教授一職。

劉博士的研究主要集中於骨骼代謝與骨關節病變機制與藥物開發，致力於建立完整的藥理圖譜，包括：(1) 中草藥對關節炎的病程、治療與藥理作用機轉；(2) 中草藥在骨質保健食品開發；(3) 關節炎的中草藥物篩選平台建制。劉博士的研究成果著重於尋找新穎的關節炎分子標靶，並利用這些標靶建立藥物篩選平台，以找尋具有治療潛力的藥物，實現精準治療的目的。研究成果也獲得專利認證和文獻發表。

此外，劉博士除了持續針對關節疾病藥理探討和藥物開發外，也積極進行關節炎的細胞治療研究。劉博士利用所建立的關節炎細胞與動物模型，探討不同幹細胞和胞泌體(exosome)對關節炎治療和軟骨再生的效果。劉博士期許通過機轉的探討來開發新穎的治療標的，並成為新型的治療策略的一部分



【新人介紹】

長庚科技大學 護理系

徐瑞苓 助理教授

徐瑞苓博士為長庚科技大學護理系2023年8月新聘任之專任助理教授，負責大學部與護理研究所的藥理課程。徐博士畢業於台灣大學藥學系，在台灣大學藥學研究所顧記華教授實驗室進行碩、博士研究，於2012年取得博士學位。在攻讀碩士和博士學位期間，研究主要著重於癌症藥理機轉探討，特別關注小分子、中草藥物與藥物合併療法於前列腺癌的作用機制。博士後延續機轉研究，並與台大醫學院泌尿科劉詩彬醫師合作，進行老藥新用的抗癌與抗發炎研究。後續於長庚體系土城醫院藥劑科負責教學與臨床藥師工作，負責跨領域團隊合作、用藥安全相關活動策畫以及護理師的課程教學。徐博士目前與長庚醫院醫學腫瘤科合作，致力於研究癌細胞類管道(vasculogenic mimicry)的形成，並在非小細胞肺癌中找尋能抑制癌細胞類管道形成的新穎性小分子與其作用的機轉。期許能透過機轉的探討來開發新穎的治療標的，並成為抑制癌細胞類管道的治療策略。



【學術會議、演講與活動】

1. 2024 APFP 第15屆亞太藥理學會將在Dec 1-5 於澳大利亞的墨爾本(Melbourne, Australia)舉辦。相關訊息請參閱網址: <https://www.ascept-apfp-apsa.com/>
重要時間提醒:
 - a. 31/May/2024: Abstract submission deadline
 - b. 30/Aug/2024: Early bird registration deadline
2. 第20th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology 2026世界藥理學會(WCP 2026)將在13-18 July 2026於澳大利亞的墨爾本(Melbourne/Narrm, Australia)舉辦。歡迎大家踴躍參加。相關訊息請參閱網址: <https://www.wcp2026.org/>

【徵才公告】

1. 臺灣大學醫學院法醫學科暨研究所誠徵助理教授級(含)以上教師數名, 2024年4月30日(二)下午五時前務必以電子檔送達。詳細內容請見 https://www.mc.ntu.edu.tw/forensic/News.action?q_type=-1&q_itemCode=8608
2. 高雄醫學大學醫學院醫學系藥理學科誠徵編制內助理教授(含)以上1名(收件截止日: 113年05月31日) 相關公告訊息: [請連結高雄醫學大學/人事室網站](#)
3. 國立成功大學藥理學研究所王憶卿老師-誠徵博士後研究員, 詳情請見 <https://ycw-lab.webnode.tw/>

【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 288324

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

<http://www.pharmacology.org.tw/>

【2023 第37屆生醫年會花絮剪影】

盛大隆重的第38屆生醫年會



恭喜112年度學會研究獎項得主



2024
永信李天德壁報競賽頒獎



台灣藥理學會第12屆理監事改選



熱鬧非凡的藥毒理之夜