

【台灣藥理學會會務】**【2023第37屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】**

感謝大家踴躍參加3/18-19兩日，在國防醫學大學舉行，由本學會輪值主辦的第37屆生物醫學聯合年會，大會的主題為“Metabolism in Human Health”。特別邀請第33屆新科院士林慧觀教授以及第一屆【生化學會_陳炯霖轉譯醫學獎座】得獎人楊慕華醫師/教授做特別演講。本屆生醫年會總報名人數為 2,091人，論文投稿總數 1,075篇。台灣藥理學會在本屆大會表現亮眼，無論是出席人數達 375人，投稿論文篇數達 226篇（大會主題競賽：2篇、口頭論文：5篇、壁報論文：219篇），皆位居9大學會之冠。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。

【111年度台灣藥理學會學術獎項得獎名單】

- (1) 111年度「台灣藥理學會-李鎮源教授傑出研究獎」得獎人：張雋曦 教授 國立成功大學藥理學研究所
- (2) 111年度「台灣藥理學會-杜聰明博士年輕學者獎」從缺
- (3) 111年度「台灣藥理學會-杜聰明博士研究生論文獎」
優等：洪振庭 同學 台大藥理所
初銘家 同學 國立陽明交通大學
佳作：邱鈴雅 同學 台大藥理所
何宥豪 同學 中國醫藥大學癌症生物與藥物研發學程
周佩萱 同學 台大藥理所

【2022永信李天德醫藥基金會壁報論文獎得獎名單】

本年度學會會員非常踴躍參加第2屆永信李天德醫藥基金會壁報論文獎，報名共計52篇，初審後 32篇進入決選，經過激烈的實地評審，最後得獎名單如下：

- (1) 特優獎
博士組
葉宸濬/台大藥理所
王俞涵/中國醫藥大學醫學院基礎醫學研究所
何宥豪/中國醫藥大學癌症生物與藥物研發學程
碩士組
馬雨岑/國防醫學院藥理學科
施欣伶/成大藥理所
沈育琪/成大藥理所
- (2) 優等獎
博士組
宋瑋倫/台大藥理所
黃威傑/台北醫學大學 醫學科學研究所
洪晏羚/台大藥理所
張郡歲/中國醫藥大學學生醫所
張婉婷/台大藥理所
張華景/台大藥理所
初銘家/國立陽明交通大學生理所
碩士組
王馨慧/台大藥理所
黃楷馨/成大藥理所
高先穎/台大藥理所
張毓秦/高雄醫學大學
蔡佳怡/台北醫學大學
陳思彤/台大藥理所
陳冠宇/成大藥理所

【學術研究發展新知】**淺談泌尿道上皮癌之治療策略**

中國醫藥大學醫學系藥理學科 賴弘岳 助理教授

泌尿道上皮癌手術之處置

泌尿道上皮癌 (urothelial carcinoma) 可分為下泌尿上皮癌 (lower tract urothelial carcinoma, LTUC) 包含膀胱癌和尿道癌，以及上泌尿上皮癌 (upper tract urothelial carcinoma, UTUC) 包含腎盂癌和輸尿管癌，其中膀胱癌 (urinary bladder urothelial carcinoma, UBUC) 就佔 90–95%，是泌尿道上皮癌中最常見的類別，而 UTUC 在泌尿道上皮癌中僅佔 5–10%，然而 UTUC 在台灣的發生率卻有逐年上升的趨勢 [1]。由於臨床特徵和基因體學特徵的不同，UBUC 和 UTUC 的處置和預後不盡相同。以 UBUC 而言，70–80% 的患者於初次診斷為非肌肉侵犯性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC)，其標準處理流程為經尿道膀胱腫瘤切除術 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT)，術後部分病人需要膀胱內灌藥 (intravesical instillation)，一般為 BCG (Bacillus Calmette-Guérin) 或 MMC (Mitomycin C) [2]，然而有 50–70% 的患者出現局部復發 (local recurrence)，10–15% 的患者進展為肌肉侵犯性 (muscle-invasive) 或轉移性疾病 [3]。另外 20–30% 的 UBUC 患者於初次診斷即為肌肉侵犯性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) 或轉移性疾病，此時的標準處理流程為根治性膀胱切除術 (radical cystectomy)，然而術後復發和轉移率仍高達 15–50% [4]。對於 UTUC 而言，腎臟輸尿管及膀胱袖口全切除術 (curative nephroureterectomy with bladder cuff excision) 為建議處理流程 [5]。

泌尿道上皮癌藥物之治療

針對 UBUC 或 UTUC 術後疾病進展或轉移之病患，會再給予含鉑 (Cisplatin) 類化學治療，然而其治療效果仍有限 [6]。目前針對局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者，尚有三類治療利器可供選擇，包含免疫治療藥物、FGFR3 標靶藥物以及抗體藥物複合體。

(1) 化學治療藥物

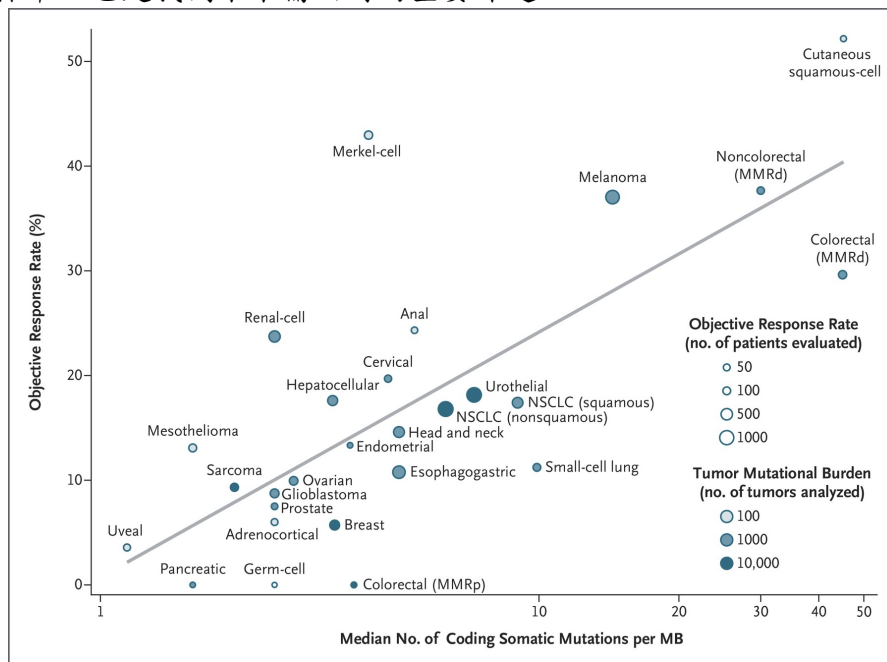
第一線化學治療是以含鉑 (Cisplatin) 類的治療為主，Cisplatin 擁有 DNA 鏈內及鏈間交聯 (cross-link) 能力，造成 DNA 損傷，抑制 DNA 合成，常見副作用為噁心、嘔吐、腎毒性、耳毒性、末梢神經病變。若第一線化學治療失效，第二線化學治療則多以 Taxanes 類為主，Taxanes 可穩定紡錘體，造成有絲分裂終止，然而這些治療方式的療效均屬有限。

(2) 免疫治療藥物

目前有五種核准之免疫治療藥物 (免疫檢查點抑制劑)：包括作用在 PD-1 的 Pembrolizumab (Keytruda[®]) 及 Nivolumab (Opdivo[®])；作用在 PD-L1 的 Atezolizumab (Tecentriq[®])、Avelumab (Bavencio[®]) 及 Durvalumab (Imfinzi[®])。台灣健保對泌尿道上皮癌免疫治療的給付，限用於兩類患者。一類是無法接受化學治療之轉移性泌尿道上皮癌患者，給付項目為 Pembrolizumab 或 Atezolizumab；另一類則是先前使用過含鉑類化學治療失敗後疾病惡化的晚期泌尿道上皮癌患者，給付項目為 Pembrolizumab、Atezolizumab 或 Nivolumab。由於癌症免疫治療藥物的價格高昂，因此如何能夠有效預測免疫治療的療效就顯得相當重要，腫瘤 PD-L1 表現量是臨床常用的生物指標 (biomarker)，於給藥前評估免疫療法的療效，然而免疫治療的腫瘤反應率約只有 2–3 成，此外就算 PD-L1 表現低，還是可能有治療反應，形成免疫治療在精準度上的盲區，此外表現 PD-L1 的細胞以及用來測定 PD-L1 的抗體皆可能不同，顯示仍有許多未知因素影響療效的預測。

近來腫瘤突變負荷 (tumor mutation burden, TMB) 被認為極具潛力可用來預測免疫治療的療效，其定義指的是腫瘤檢體中基因突變數量的多寡，以每一百萬鹼基 (megabase, MB) 的非同義突變 (nonsynonymous mutations) 數量表示。基因的突變，其突變程度可以轉錄與表達在蛋白水平上，具有較高腫瘤突變負荷的癌細胞較容易產生新生抗原 (neoantigens)，這些新生抗原本身都是蛋白酶體降解 (proteasomal degradation) 後產生的突變肽段，透過主要組織相容性複合體第一型 [major histocompatibility complex (MHC) class I] 呈現抗原而容易被毒殺型 T 淋巴細胞 (cytotoxic T lymphocytes) 辨識為非自體的抗原，進而啟動免疫抗腫瘤反應 [7]，但癌細胞會衍生逃脫機制削弱此一免疫反應，此時使用免疫治療藥物 (解除免疫逃脫機制) 即能強化免疫系統，獲得較佳之腫瘤反應率 (圖一)。因此若能共同評估腫瘤 PD-L1 表現量及腫瘤突變負荷量將能更精準預測患者是否能從免疫治療獲益。

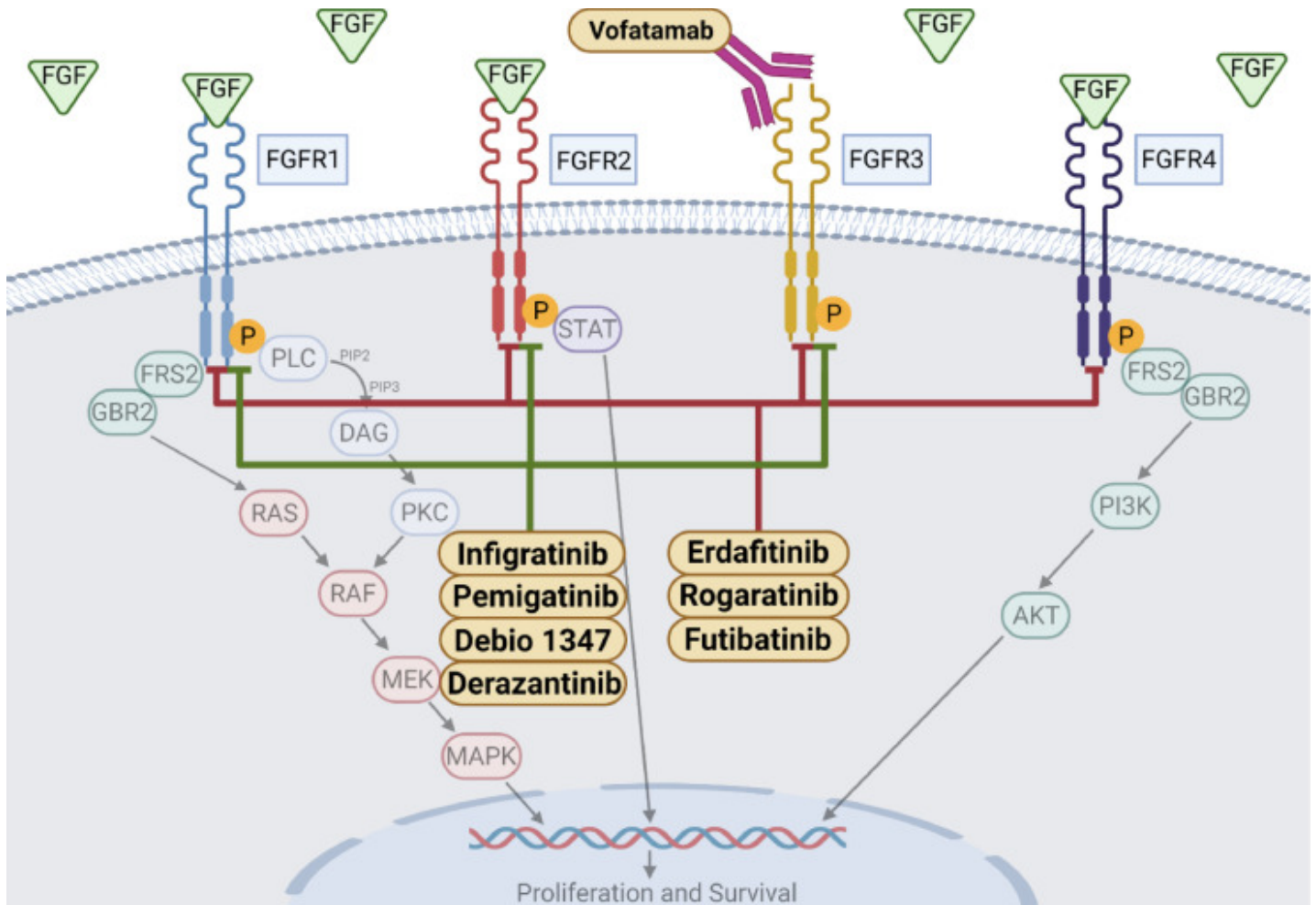
為了有效評估腫瘤基因體的突變量，次世代定序 (next generation sequencing, NGS) 即是非常重要的檢測工具，其高通量特性可快速檢測大量檢體及多種基因，然而基因檢測結果是否準確需多面向評估，從腫瘤類別、檢體處理、腫瘤含量、定序平台的選擇、定序深度、定序廣度 (全基因組、全外顯子或選擇性基因)、基因檢測項目的數據驗證到生物資訊分析流程皆會影響報告的解讀和準確度，因此目前尚無統一的管理機制與標準，也是我們未來需面對的重要課題。



圖一、腫瘤突變負荷量和免疫治療藥物反應率之關聯性 [8]

(3) FGFR3 標靶藥物

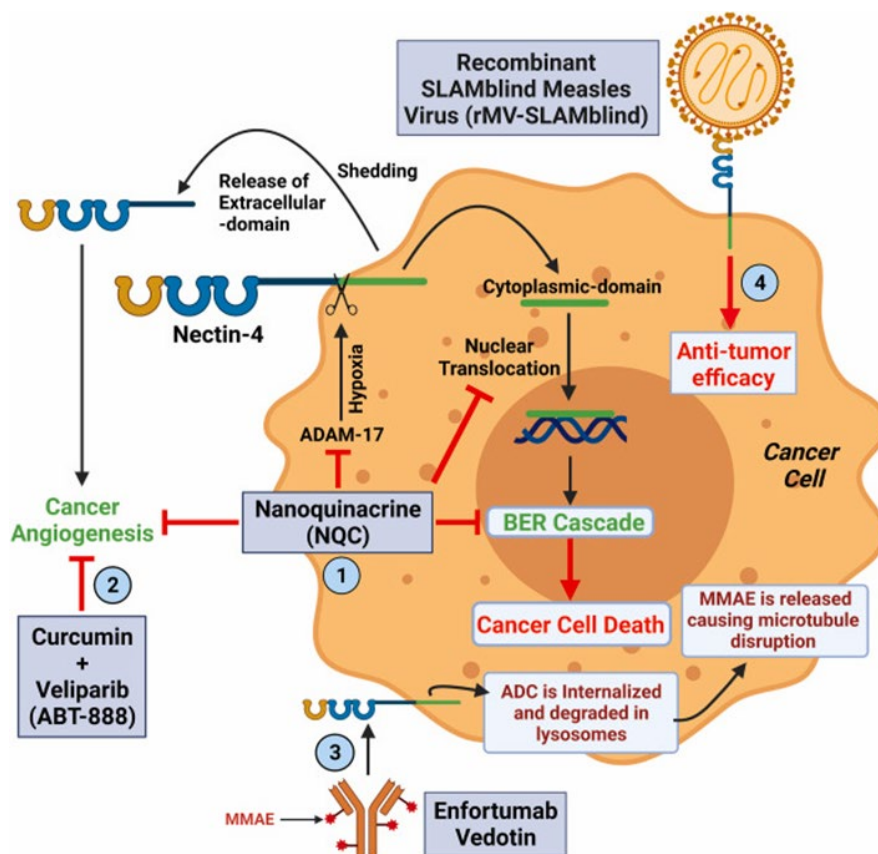
纖維母細胞生長因子受體 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 是受體酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 家族的一員，活化後會刺激下游的 MAPK 及 PI3K/AKT 等訊號造成細胞增殖與癌化 [9]。在轉移性泌尿道上皮癌 (mUC) 病患具有 FGFR3 基因變異的比例高達 20%，而在上泌尿道上皮癌 (UTUC) 更高達 35% [10]。Erdafitinib (Balversa[®], 盼樂) 為廣泛性 FGFR 1-4 抑制劑 (圖二)，近期刊登於新英格蘭醫學雜誌的大型臨床試驗中顯示，具有 FGFR 基因變異的局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者當使用化學治療失敗後，使用 Erdafitinib 治療可以達到 40% 的腫瘤緩解率 (3% 完全緩解，37% 部分緩解)，這些病人如曾經使用過免疫治療失敗後，使用 Erdafitinib 治療的腫瘤緩解率更高達 59% [11]。因此搭配伴隨式診斷 (偵測到 FGFR3 基因變異)，Erdafitinib 目前已核可使用於先前使用過含鉑類化療惡化之晚期泌尿道上皮癌患者，而這個標靶藥物較特別的副作用是會引起高血磷、口腔炎及視網膜病變，有趣的是血中磷的濃度跟藥物治療效果呈正相關。



圖二、FGFR 抑制劑之作用機轉 [9]

(4) 抗體藥物複合體

抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC) 為將單株抗體利用連接子 (linker) 跟具有癌細胞毒殺效果的小分子藥物做結合。Enfortumab Vedotin (Padcev[®]) 是一個結合抗 nectin-4 的全人源化 (fully humanized) 單株抗體跟破壞微管 (microtubule) 功能的小分子藥物 Monomethyl auristatin E (MMAE) 所形成的抗體藥物複合體。Nectin-4 為一種細胞黏附跨膜蛋白，於泌尿道上皮癌會大量表現 (拷貝數增加)，該蛋白會被位在細胞膜的 ADAM17 (a disintegrin and metalloprotease 17) 酵素切離細胞膜而進一步刺激下游的 PI3K/AKT 及 WNT/ β -catenin 等訊號造成癌細胞轉移 [12]。Enfortumab Vedotin 利用其抗體辨識能力將藥物帶到泌尿道上皮癌細胞膜處增加特異性，隨後通過內吞作用 (endocytosis) 使藥物進入細胞內並透過溶酶體降解 (lysosomal degradation) 將小分子藥物 MMAE 釋出，增加細胞毒殺作用 (圖三)，此外 Enfortumab Vedotin 也可誘導抗體依賴性細胞介導的細胞毒殺作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和補體依賴性細胞毒殺作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)。近期的臨床試驗結果顯示，當使用含鉑類化療及免疫治療失敗後之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者，使用 Enfortumab Vedotin 治療可以達到 44% 的腫瘤緩解率 (12% 完全緩解) [13] 以及相對於 Taxanes 類化療有較佳之存活率 [14]。因此 Enfortumab Vedotin 目前在一些國家已核可使用於含鉑類化療及免疫治療失敗之局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌患者。

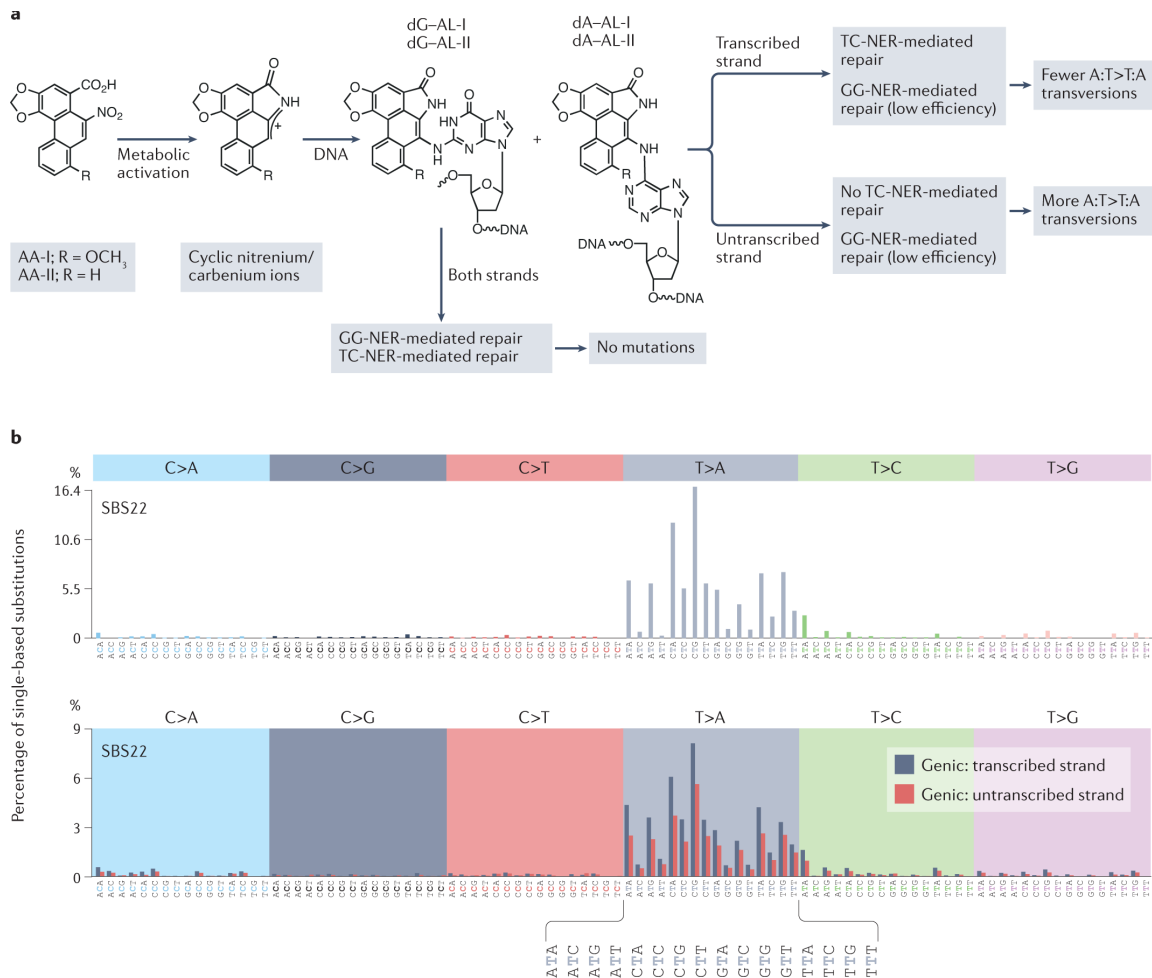


圖三、Enfortumab Vedotin 之作用機轉 [12]

建構具本土代表性之上泌尿上皮癌基因體變異圖譜

由於台灣上泌尿上皮癌 (UTUC) 的發生率 (>10%) 遠高於全世界的發生率，此外台灣的末期腎臟病 (end-stage renal disease, ESRD) 及洗腎人口比率更高居世界第一，每年耗費許多醫療資源，這二者不尋常的高盛行率均對國人健康、醫療、經濟造成重大衝擊。腎臟移植是末期腎臟病患者最好的治療模式，不只改善了生活品質，也明顯提高病人之存活率。經過超過半個世紀的發展，腎臟移植已是一項成熟的手術，因此外科併發症並不多見，此外由於免疫抑制劑的高度發展，目前術後第一年的急性排斥率也已大幅降低。然而隨著時間進展，慢性排斥的機率逐漸增加，惡性腫瘤的發生率也逐年增加，約為正常人的 3-5 倍 [15]，西方國家發生的腫瘤以皮膚癌最常見，台灣則以泌尿道上皮癌最常見，其次則為肝癌，由此可見，台灣獨特之腫瘤分佈與西方國家截然不同，也顯示台灣上泌尿上皮癌 (UTUC) 和末期腎臟病 (ESRD) 的發生有其獨特的流行病學與基因變異特徵而必須重新解構以了解接受各類治療的可能性。

常見的泌尿道上皮癌致癌風險因子包括吸菸、接觸芳香胺類化學物質或是住在水源遭砷污染之地區 (如烏腳病流行區) 等，研究也發現接觸含馬兜鈴酸 (aristolochic acid) 的中藥製劑是造成上泌尿上皮癌 (UTUC) 和末期腎臟病 (ESRD) 的一個重要危險因子，且根據健保的統計資料顯示 1997-2003 年高達 1/3 國人曾經服用可能含馬兜鈴酸的中草藥 [16]。台灣雖已於 2003 年禁用了常見含馬兜鈴酸的中藥材 (廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等) 及其製劑，但與馬兜鈴酸相關癌症盛行率並未下降 (膽管癌、上泌尿上皮癌皆上升；肝癌盛行率下降可歸因於疫苗策略成功)，值得釐清是否存在未知馬兜鈴酸攝取來源以及目前該特定腫瘤類別發生與馬兜鈴酸暴露的相關性。馬兜鈴酸在肝臟代謝成 aristolactam I 後易與 DNA 結合形成 DNA 附加物 (dA-AL-I 或 dG-AL-I adducts) 並引起 A:T → T:A 核苷酸「異類置換」形成特定突變樣態 (mutational Signature 22, 圖四)，累積基因突變，然該些特徵於致癌機制與免疫治療或標靶治療之療效預估仍有待進一步探究。



圖四、馬兜鈴酸誘導之特定突變樣態 [17]. AA, aristolochic acid; dA-AL, 7-(deoxyadenosin-N⁶-yl) aristolactam; dG-AL, 7-(deoxyguanosin-N²-yl) aristolactam; GG-NER, global genome nucleotide excision repair; TC-NER, transcription-coupled nucleotide excision repair.

為釐清 UTUC、ESRD 與馬兜鈴酸暴露的相關性，我們招募了 61 名腎移植後罹患 UTUC 並進行全腎臟輸尿管切除術 (radical nephroureterectomy) 之患者。利用該些病患之福馬林固定石蠟包埋 (FFPE) 樣本，我們進行腫瘤檢體馬兜鈴酸定量分析 (代謝體) 及全外顯子定序分析 (基因體，定序深度 800x)，此外透過整合腫瘤代謝體和基因體、臨床病理特徵、免疫抑制劑使用類別以及存活率等數據，我們發現 (1) 腫瘤檢體高含量馬兜鈴酸的檢出和 UTUC 之早期發作 (early onset) 呈正相關，然而卻也和存活率呈正相關; (2) 抗排斥藥物 Sirolimus (mTOR 抑制劑) 過去認為適用於腎移植患者且具抗泌尿道上皮癌功效 [18]，然而我們觀察到有馬兜鈴酸檢出之 UTUC 患者使用 Sirolimus 反而有較差之預後; (3) 透過定序資料我們發現所有腫瘤組織皆具有特定突變樣態 (Signature 22 mutations)、獨特基因圖譜 (APOBEC-associated gene mutations, p53 mutations, no FGFR3 mutation) 以及較高的腫瘤突變負荷量 (high TMB) [19]。

透過以上資訊的整合，我們期望可找出能對患者之用藥療效及存活率進行預測之新穎生物標記，針對腎移植後 UTUC 患者，腫瘤檢體如有高含量馬兜鈴酸的檢出預期有較佳之存活率，但可能不適合使用 Sirolimus 抗排斥藥物，不適合使用 FGFR3 標靶藥物，適合使用免疫治療藥物，然仍需大規模多中心臨床試驗來驗證其準確度，此外由於台灣 UTUC 基因體學特徵與國外顯然不同，我們也希望能建立本土族群的代表性資料，以達到精準檢測、預防及治療之目的。

參考資料

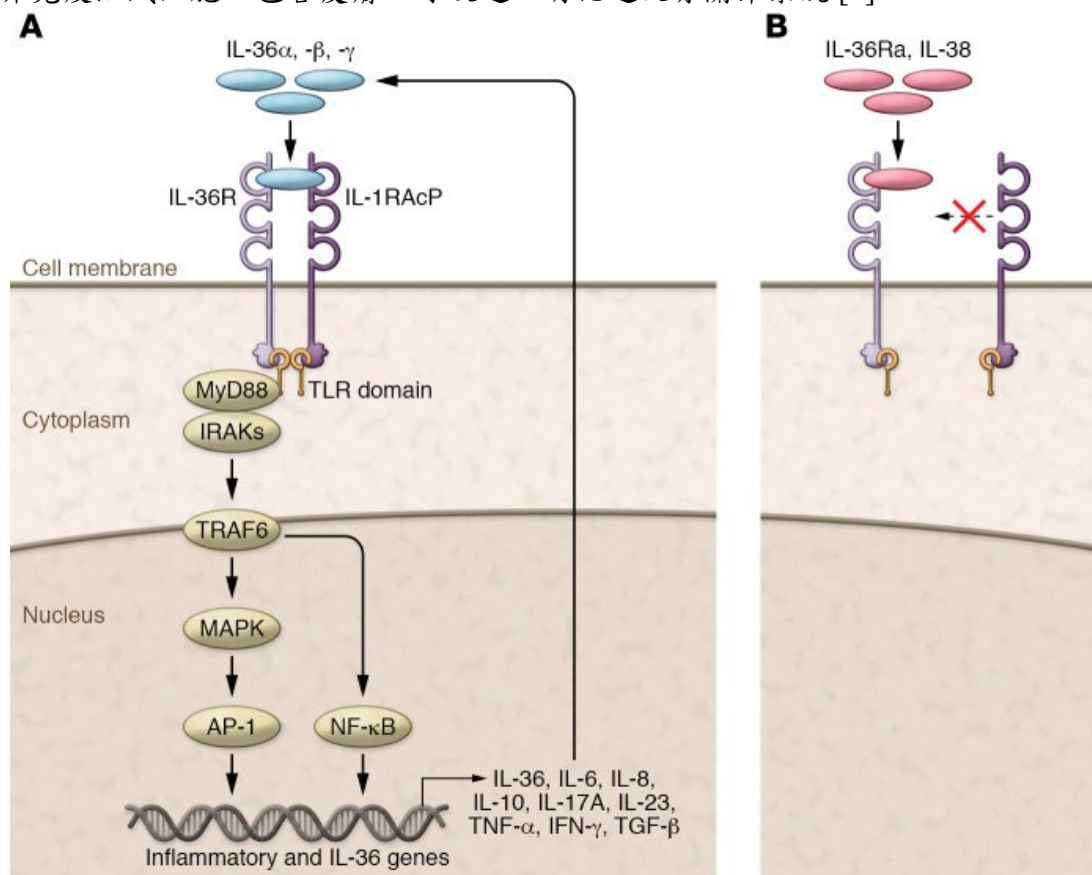
1. Yang, M.H., et al., *Unusually high incidence of upper urinary tract urothelial carcinoma in Taiwan*. *Urology*, 2002. **59**(5): p. 681-7.
2. Babjuk, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update*. *Eur Urol*, 2019. **76**(5): p. 639-657.
3. Taylor, J., E. Becher, and G.D. Steinberg, *Update on the guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer*. *BJU Int*, 2020. **125**(2): p. 197-205.
4. Witjes, J.A., et al., *European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines*. *Eur Urol*, 2021. **79**(1): p. 82-104.
5. Roupêt, M., et al., *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update*. *Eur Urol*, 2018. **73**(1): p. 111-122.
6. Kobayashi, T., et al., *Risk stratification for the prognosis of patients with chemoresistant urothelial cancer treated with pembrolizumab*. *Cancer Sci*, 2021. **112**(2): p. 760-773.
7. Chabanon, R.M., et al., *Mutational Landscape and Sensitivity to Immune Checkpoint Blockers*. *Clin Cancer Res*, 2016. **22**(17): p. 4309-21.
8. Yarchoan, M., A. Hopkins, and E.M. Jaffee, *Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(25): p. 2500-2501.
9. Zengin, Z.B., et al., *Targeted therapies: Expanding the role of FGFR3 inhibition in urothelial carcinoma*. *Urol Oncol*, 2022. **40**(2): p. 25-36.
10. Fujii, Y., et al., *Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma*. *Cancer Cell*, 2021. **39**(6): p. 793-809.e8.
11. Loriot, Y., et al., *Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(4): p. 338-348.
12. Chatterjee, S., S. Sinha, and C.N. Kundu, *Nectin cell adhesion molecule-4 (NECTIN-4): A potential target for cancer therapy*. *Eur J Pharmacol*, 2021. **911**: p. 174516.
13. Rosenberg, J.E., et al., *Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(29): p. 2592-2600.
14. Powles, T., et al., *Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(12): p. 1125-1135.
15. Wong, G. and J.R. Chapman, *Cancers after renal transplantation*. *Transplant Rev (Orlando)*, 2008. **22**(2): p. 141-9.
16. Hsieh, S.C., et al., *Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003*. *Chin Med*, 2008. **3**: p. 13.
17. Das, S., et al., *Aristolochic acid-associated cancers: a public health risk in need of global action*. *Nat Rev Cancer*, 2022. **22**(10): p. 576-591.
18. Wu, M.J., et al., *Rictor-dependent AKT activation and inhibition of urothelial carcinoma by rapamycin*. *Urol Oncol*, 2012. **30**(1): p. 69-77.
19. Lai, H.Y., et al., *High Level of Aristolochic Acid Detected With a Unique Genomic Landscape Predicts Early UTUC Onset After Renal Transplantation in Taiwan*. *Front Oncol*, 2021. **11**: p. 828314.

【藥物新知】

介白素 36 型 (IL-36) 受體抑制劑於膿疱性乾癬之應用

臺大醫學院藥理學研究所博士生—張華景

介白素第 36 型 (interleukin 36, IL-36) 是歸屬於介白素第 1 型 (IL-1) 超級家族，目前已發現有五種不同的配體 (ligand)，包含三種受體促進劑：IL-36 α (IL-1F6)、IL-36 β (IL-1F8) 及 IL-36 γ (IL-1F9)，與兩種受體拮抗劑：IL-36R antagonist (IL-36Ra/IL-1F5) 及 IL-38，這些配體通常會以全長的前驅蛋白型式分泌於細胞外，而後受到胞外來自其他細胞的蛋白酵素作用後，會被水解成具有活性之成熟配體 [1]。IL-36 的受體，由兩種不同的次單位組成 (IL-36R 及 IL-1RAcP)，當促進劑類配體結合 IL-36 受器後，會藉由下游 MyD88 分子與受體胞內端之 TIR 結構結合，接著啟動後續一連串之訊息傳遞，最後於細胞核內，藉由 AP-1 或 NF κ B 分子，調控目標基因之表達，其目標基因也包含 IL-36 配體本身，進而構成一正向回饋之機制 (圖一)，而 IL-36 的配體及受器除了會被表現在免疫相關組織細胞中，其也被發現能夠表現在多種非免疫組織細胞，包含皮膚、呼吸道、消化道及骨關節系統 [2]。



圖一 IL-36 訊息傳遞及發炎調控

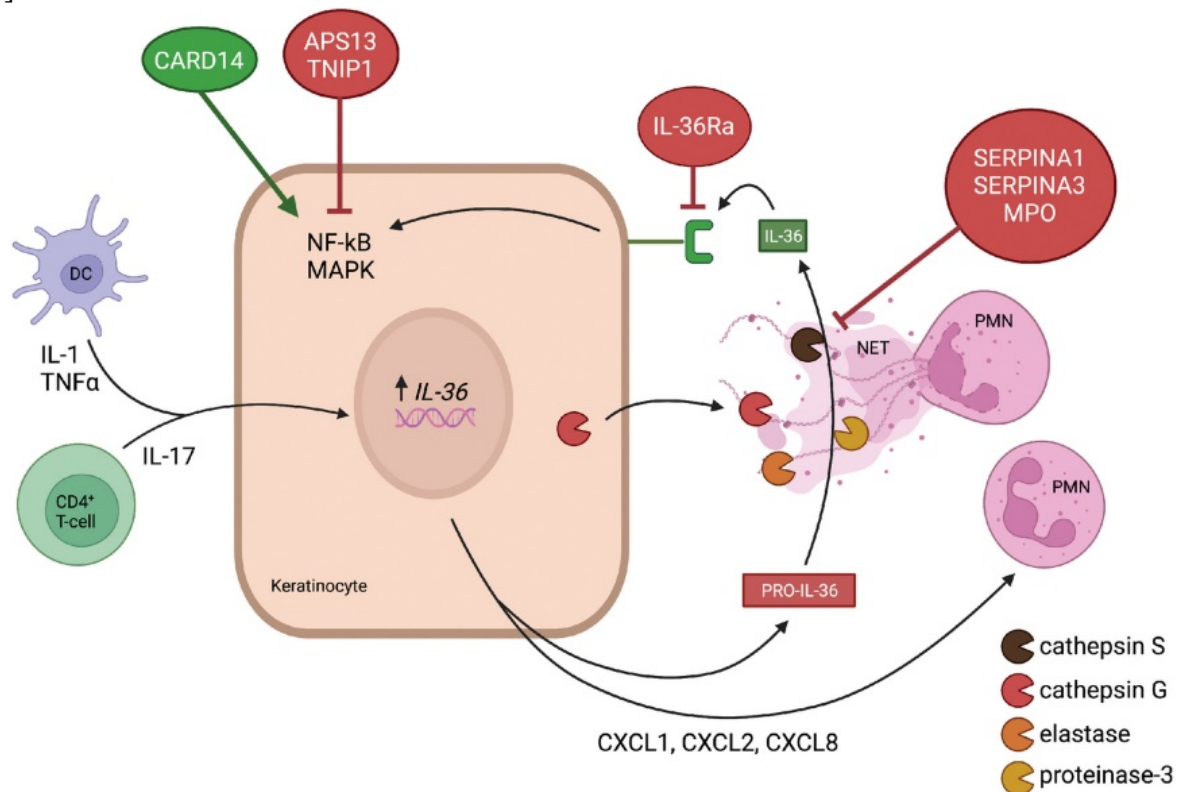
[本圖擷取自 *J Clin Invest* 2021;131(2)]

乾癬 (psoriasis) 是慢性反覆性發生之自體免疫疾病，主要會影響皮膚及關節，東亞地區的盛行率約千分之一，性別發生率尚無明顯差異，發病年齡上呈雙極分布，部分患者在 10-20 歲左右發病，其他患者則可能發生於 60 歲上下，最常見的乾癬型式為慢性斑塊性乾癬 (chronic plaque psoriasis) 又稱為尋常性乾癬 (psoriasis vulgaris)，皮膚病灶為邊界明顯之紅色斑塊，上面覆蓋著厚重白色的皮屑，因此又稱為

「銀屑病」及「牛皮癬」，目前已知這類乾癬與 IL-23、IL-17 及 TNF α 的過度活化有關，因此臨床上已有相關生物製劑可用於治療中重度患者。乾癬還有其他許多不同表現的次分型，其中一類主要會以膿疱型式的皮膚病灶做為表現，依照其病灶之解剖位置分布，分為全身型膿疱性乾癬 (generalised pustular psoriasis, 又稱 von Zumbusch disease)、掌蹠型膿疱性乾癬 (palmoplantar pustulosis) 及連續性肢端皮膚炎 (acrodermatitis continua of Hallopeau) [3]。

膿疱性乾癬占整體乾癬患者約百分之一到二[4]，全身型膿疱性乾癬的患者以女性為多，發病之危險因子包含急速調降系統性或局部高強度之類固醇治療、低血鈣、懷孕及感染，掌蹠型乾癬的皮膚影響位置則以手掌及腳掌為主，患者以中年女性為多，與抽菸有高度相關性，而連續性肢端皮膚炎較為罕見，以手指末端的膿疱性病灶伴隨指甲脫落為特徵，以上部分膿疱性乾癬患者發病前可能有斑塊性乾癬之病史 [3]。其中全身型膿疱性乾癬雖罕見，卻可能致命，臨床上以急性、週期性或反覆性之全身無菌性膿疱、發紅及脫屑做為表現，嚴重者可能會出現全身性紅皮症 (erythroderma)，除了皮膚表現外，患者可能伴隨其他系統性發炎徵兆，如寒顫 (chills)、高燒、倦怠、週邊白血球增高、發炎指數上升及偶發性之低血鈣，臨床上即時正確的診斷及治療是必要的，因為此類型的患者具有高致死率，常需要住院觀察及治療 [4]。

近年的基因遺傳學研究的蓬勃發展，對於全身型膿疱性乾癬的致病機轉有了突破性的進展，其中許多的基因變異，與 IL-36 的訊息傳遞及功能高度相關，例如 *IL-36RN* 是生成 IL-36Ra 之基因，其主要功能是拮抗 IL-36 受體促進劑與 IL-36 受體之結合，目前發現約有 40% 的全身型膿疱性乾癬患者帶有 *IL-36RN* 的基因變異，這類患者的發病時間早、易伴有系統性發炎現象及高復發率，而且通常不會同時有斑塊性乾癬之表現。其他的基因變異如 *CARD14*、*APIS3*、*MPO*、*SERPINA3*、*SERPINA1* 及 *TNIP1* 都與 IL-36 的訊息傳遞或者細胞功能之調控具有相互關聯性，造成皮膚角質細胞內 IL-36 的訊息傳遞過度活化，導致多種促發炎物質如細胞激素 (cytokines)、抗微生物肽 (antimicrobial peptides) 與嗜中性白血球趨化素 (CXCL1, CXCL3, and CXCL8) 等之生成增加，吸引嗜中性白血球聚集於皮膚，造成臨床症狀之發生 (圖二) [4]。



圖二 IL-36 於全身型膿疱性乾癬之細胞病生理機制及相關基因變異
[本圖擷取自 *Exp Dermatol.* 2023 doi: 10.1111/exd.14768. Online ahead of print.]

由於 IL-36 被發現在膿疱性乾癬之病生理扮演重要角色，以 IL-36 為標的之藥物研發便隨之開始，目前臨床上有兩種藥物以此為標的：spesolimab 及 imsidolimab，其中 spesolimab 在美國及日本已經被核准用於全身型膿疱性乾癬之治療，而 imsidolimab 則已進入第三期臨床試驗 [5]。spesolimab 的第一期臨床試驗招募了 7 名來自於 5 個不同國家的全身型膿疱性乾癬患者，其中也包含一例台灣患者，所有的患者無論是否帶有 IL-36 路徑調控相關之基因變異，均在治療後一個月達到顯著改善，且無明顯不良反應 [6]。隨後的第二期臨床隨機對照試驗 (Effisayil 1) 共招募 51 名患者，試驗組患者接受單一劑量 900mg 的 spesolimab 靜脈注射，而對照組也在試驗開始後一週於維持盲性下接受藥物，治療組在皮膚膿疱的病灶清除率上，顯著高於對照組，且多數的患者在接受治療後，在第一週即有顯著效果，且效果可以持續至少到三個月，但約有一半的患者在 spesolimab 使用後約三個月有非特定性位置及病原菌之感染發生，另有兩名患者有嚴重的藥物疹反應 [7,8]。

除全身型膿疱性乾癬，spesolimab 也進行了應用其他疾病之臨床試驗，包含掌蹠型膿疱性乾癬、化膿性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 及潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis)，在掌蹠型膿疱性乾癬 2a 期的臨床試驗，藥物組在第四個月的療效並未顯著優於對照組 [9]，另外在潰瘍性大腸炎的試驗結果，其療效也並未達標 [5]，在異位性皮膚炎的試驗中，雖與對照組相比有一定程度之改善，但與現行生物製劑相比 (此指 dupilumab)，療效較差 [10]。

IL-36 已知參與許多自體免疫疾病之病生理機制，其中全身型膿疱性乾癬是少見但嚴重的皮膚疾病，反覆性的皮膚膿疱及疼痛症狀，嚴重影響患者的生活品質，過去這一類患者主要是使用口服 A 酸或者免疫抑制劑進行治療，但有效性及長期安全性都並不明確，IL-36 受體抑制劑 spesolimab 是第一個被美國食藥署核准可用於這一類患者的藥品，目前核准的劑量是 900 毫克靜脈輸注，而目前在臺灣，抗 IL-17RA 的生物製劑 brodalumab 也被核准應用於全身型膿疱性乾癬 [5]，藉由目前更多對於這類孤兒病的研究，未來患者將有更多有效且安全的藥品可以使用。

參考文獻：

1. Sugiura K. Role of Interleukin 36 in Generalised Pustular Psoriasis and Beyond. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022;12(2):315-328.
2. Elias M, Zhao S, Le HT *et al.* IL-36 in chronic inflammation and fibrosis - bridging the gap? *J Clin Invest* 2021;131(2)
3. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet* 2021;397(10281):1301-1315.
4. Young KZ, Sarkar MK, Gudjonsson JE. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Exp Dermatol* 2023
5. Burden AD. Spesolimab, an interleukin-36 receptor monoclonal antibody, for the treatment of generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2023:1-9.
6. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S *et al.* Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* 2019;380(10):981-983.
7. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S *et al.* Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385(26):2431-2440.
8. Elewski B, Lebwohl MG, Anadkat MJ *et al.* Rapid and sustained improvements in GPPGA scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study. *J Am Acad Dermatol* 2023
9. Mrowietz U, Burden AD, Pinter A *et al.* Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11(2):571-585.
10. Bissonnette R, Abramovits W, Saint-Cyr Proulx É *et al.* Spesolimab, an anti-interleukin-36 receptor antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37(3):549-557.

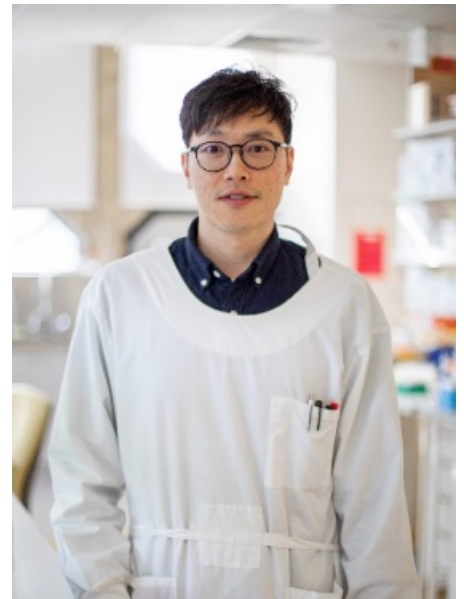
【新人介紹】

高雄醫學大學 學士後醫學系

林凡立 (Fan-Li Lin) 助理教授

林凡立博士，昔曾任藥師具臨床執業經驗，之後返回台北醫學大學攻讀醫科所博士。在蕭哲志教授指導下，於2017年畢業取得博士學位。其後在2019-2021年間至中國科學院深圳先進技術研究院 (SIAT) 及 Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Australia進行博士後之訓練，於2023年二月始聘任為高雄醫學大學學士後醫學系專任助理教授。

林博士歷年研究重心為開發天然物於治療眼部疾病(青光眼、黃斑部病變、視網膜退化性疾病、發炎性眼疾)暨腦疾病(腦炎症、出血性中風)並針對藥理機轉進行探討。研究成果包含指出決明子主要成分chrysophanol具預防視網膜色素退化疾病(retinitis pigmentosa)中視網膜神經細胞之凋亡及抗小膠質細胞活化；另外亦發現真菌萃取物theissenolactone C透過抑制抗神經發炎(anti-neuroinflammation)達到緩解青光眼及葡萄膜炎(uveitis)之療效。林博士近年延伸探討基因治療於視網膜血管新生疾病如黃斑部病變及糖尿病性視網膜炎之應用，並曾與醫工所合作指出生醫材料包覆之小分子抑制劑眼藥水具有治療角膜血管新生之潛力。根據相關研究成果，曾獲國內"杜聰明博士論文獎(105年度)"及"臺灣青年人才計畫獎(2019, 中國)"。未來研究方向除持續開發腦眼疾病藥物外，期待能跨領域應用生醫材料打造不同藥物劑型及細胞調節策略，並跨足至眼腦軸診斷技術開發。



【新人介紹】

中國醫藥大學醫學系藥理學科

賴弘岳 助理教授

賴弘岳博士為中國醫藥大學醫學系藥理學科 2022 年 8 月新聘任之專任助理教授。賴博士畢業於中國醫藥大學藥學系，爾後在王育民特聘教授指導之下，於 2017 年畢業於成功大學基礎醫學研究所。

攻讀碩、博士學位期間，主要探討 CEBPD 及受其調控之基因 *PTX3* 在極化後巨噬細胞中的功能探討及其對粥狀動脈硬化的進程影響，曾獲得歐洲動脈硬化學會年輕學者獎之肯定。博士班期間也曾至美國加州灣區 Eureka 生物科技公司，參與靶向性免疫細胞 (CAR-T) 癌症治療相關技術之開發。



為了更瞭解臨床的需求，博後期間加入了國衛院癌研所李健達醫師的精準醫療團隊，於此學習到許多臨床知識和儀器的操作，包含次世代定序儀、液相層析質譜儀與循環腫瘤細胞分選平台等，深刻感受到強大的工具如何協助解決臨床問題的潛力。此外，也和資訊學家合作由大腸直腸癌著手，使用自然語言處理 (NLP) 技術嘗試整合電子病歷的非結構化資料，使得臨床資料結構化，有利於資料的互通性、各臨床單位之橫向連結以及資料的加值運用。

賴博士目前仍持續研究 *PTX3* 於發炎相關疾病之重要性，並針對其開發胜肽藥物，以期未來能應用於臨床。另一方面，針對產生化放療 (CRT) 抗藥性之直腸癌患者，將結合真實世界數據及基因體大數據，並嘗試開發伴隨式診斷檢測及用藥策略，提高用藥療效並達到精準醫療的實踐與應用。

【學術會議、演講與活動】

世界藥理學會WCP 2023 將在2-7 July 2023 於Glasgow, Scotland, UK舉辦。台灣藥理學亦負責其中一個symposium “Immunotherapy and its resistant and challenges”，將於會議第4天(7/5)下午13:35-16:00 舉行，此研討會的主持人是閻雲，三位講者分別是閻雲 (Taipei Medical University, Taiwan)、張光裕(NHRI, Taiwan)及Edward Chu (朱宗賢，Albert Einstein College of Medicine)。

詳情請見會議網址：<https://wcp2023.org/>

【徵才公告-誠徵教師】

國立臺灣大學醫學院 藥理學(科)研究所 誠徵 助理教授/副教授/教授

一、應徵資格：

1. 具有生物醫學相關領域之博士學位
2. 博士後研究經驗至少一年或助理教授以上資歷
3. 具有獨立研究能力及藥理學相關教學能力者

二、檢附資料：

1. 詳細履歷表及自傳
(含完整著作目錄、學術成就、學經歷證件影本、重要獲獎記錄及其他有助於瞭解申請者之資料)
2. 過去教學及研究成果大綱
3. 未來五年教學及研究計畫書
4. 五年內代表著作至多4篇，且至少有一篇為第一作者或通訊作
(上述請以PDF 電子檔依序排列，並於截止日前寄至藥理所聯絡人信箱)

5. 推薦函三封：

(請推薦人直接email 至藥理所聯絡人信箱)

三、截止日期: 112 年5 月31 日下午5 時前寄達藥理所。

四、預定起聘日期：113 年2 月1 日

(實際將依本校新聘教師作業程序而定)

五、聯絡人：沈艷默 小姐

信箱：momoshen@ntu.edu.tw

電話：886-2-23123456 轉288328

地址：10051 台北市中正區仁愛路一段一號11 樓

No.1, Sec. 1, Jen Ai Rd., Taipei 100, Taiwan R.O.C.

網頁：<https://www.mc.ntu.edu.tw/pharmacology/Index.action>

【2023 第37屆生醫年會花絮剪影】

杜聰明博士 研究生論文



李鎮源傑出研究獎
張雋曦 教授



永信李天德醫藥基金會 壁報論文獎





盛況空前的第37屆生醫年會



感謝大家熱情參與



【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; 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/>
