

【台灣藥理學會會務】

【112年度台灣藥理學會學術獎項申請】

112年度申請「台灣藥理學會 李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會 杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會 杜聰明博士研究生論文獎」獎項的截止日期為112年12月31日止。

【2024第38屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】

第38屆生醫年會將由中華民國解剖學會主辦，時間是113/3/23-24於國防醫學大學舉辦。投稿期限：2023/01/07 23:59:59 截止，詳情請見官網：<https://jacbs.org.tw/> 各項活動精采可期，懇請所有會員共襄盛舉，踴躍投稿，支持第38屆JACBS。兩天初步簡易議程如下：

113年3月23日(週六)		113年3月24日(週日)	
時間	議程	時間	議程
8:00 -	報到	8:00-	報到
8:30 - 8:50	開幕式(致德堂)	8:00-9:30	大會主題口頭論文競賽 (致德堂)
8:50 - 9:50	大會特別演講(致德堂) 花蓮慈濟醫院 林欣榮 院長	9:40-10:30	陳炯森轉譯醫學講座特別演講 (致德堂)
9:50- 10:00	Coffee Break	10:30-10:40	Coffee Break
10:00-11:30	研究生論文獎口頭決選	10:40-11:40	一般論文海報展示 II
12:00-14:00	科技新知研討會/午餐 李天德壁報論文競賽獎海報展示評分 一般論文海報展示 I	10:40-12:30	學會學術研討會(一) 主題: Ocular Pharmacology and Regenerative Therapy 主持人: 蕭哲志 教授 1. 邱士華教授部主任(陽明交大) From Bench to Bedside-Application of iPSC-based Technology on Retinal Diseases. 2. 鄭幼文教授(臺北醫學大學) Drug development and pharmacological research on blue light-induced retinopathies. 3. 蔡榮坤 教授所長(慈濟大學) Therapeutic effects of Pegfilgrastim (PEG-G-CSF) in traumatic optic neuropathy (TON): from bench to clinic.
		12:00-13:00	科技新知研討會/午餐
		13:00-14:00	一般論文海報展示 III
14:00-15:00	學會特別演講 中研院 陳儀莊 特聘研究員	14:00-17:10	學會學術演講(二) 主題: 癌症新穎標靶及治療 主持人: 湯智昕 教授 1. 王憶卿 教授(成大) Exploring the Exocytic Pathways as Targets for Cancer Treatment. 2. 林宥欣 教授(陽明交大) Innovative strategies in the development of nanoparticles to augment therapeutic potential effects in cancer therapy. 3. 黃偉謙 教授(中國醫藥大學) New strategies for the treatment of breast cancer. 4. 華國泰 教授(台大) Cellular and subcellular mislocalization of endocan in cancer - A multifaceted oncoprotein. 5. 潘秀玲 教授(台北醫學大學) From Code to Cure: Bridging Drug Discovery, Pharmacology, and Startup.
15:00-15:10	Coffee Break		
15:10-17:10	會員大會 第12屆台灣藥理學會理監事改選投票 學會學術研究獎項頒獎		
18:00-21:00	2024 藥理學之夜		

【2024 藥理學之夜】

113/3/23晚上將舉辦藥理學之夜，歡迎大家參加。為使與會人員共享溫馨快樂的時刻，本次藥理學之夜將由各單位師生代表上台表演，展現才藝。地點及報名資訊將再另行通知。

【招募學生會員】

由於生醫年會投稿者需具有會員身分，因此鼓勵更多藥理新血成為學會會員。本會依循 106年第五次理監事會議決議，112年度入學之新生於當年 9~12 月申請暨完成學生會員入會申請者，可享受優惠無需繳交學生會員入會費，僅需繳交常年會費。本會入會申請表請見 http://www.pharmacology.org.tw/memberlist_index.php

【理監事改選事宜】

本會將於第 38 屆生醫年會會期第一天112/03/23 15:10會員大會時將進行第十二屆之理監事改選作業，請各位會員踴躍出席投票。

【學生會員參與生醫年會之交通費補助辦法】

為增進學生會員參與生醫年會，提升學術交流，本會經審核後補助親自出席並張貼壁報或口頭報告之學生會員交通費，依照申請者就讀之學校所在地區，補助金額如下：

新台幣 700 元整：宜蘭、苗栗、台中、彰化等。

新台幣 1,000 元整：花蓮等。

新台幣 1,200 元整：嘉義、台南、高雄、屏東、台東等。

【學術研究發展新知】

新冠肺炎 (COVID-19) mRNA 疫苗之未來展望

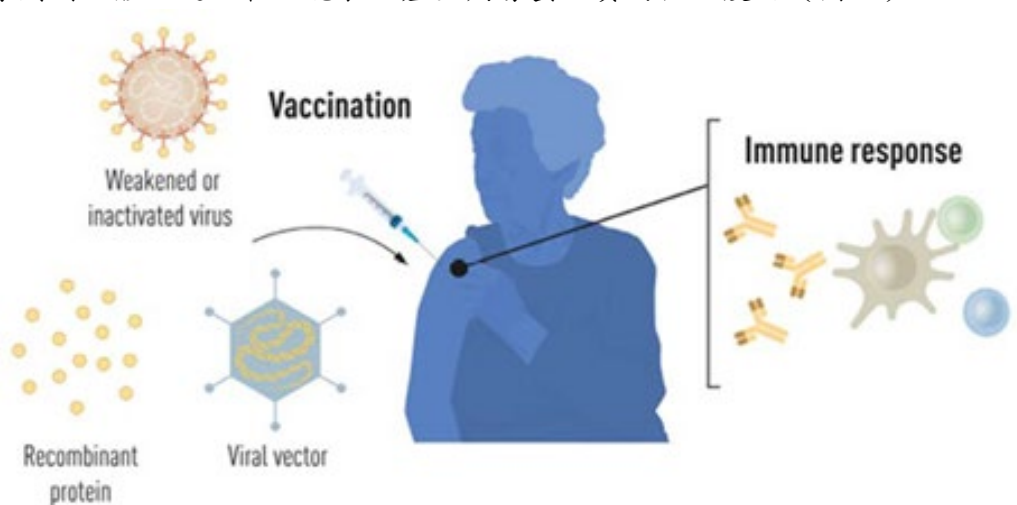
陽明交通大學藥理所 童振傑博士候選人

2023 年 10 月 2 日揭曉了諾貝爾生理醫學獎得主。由匈牙利裔的美籍科學家卡塔琳·考里科 (Katalin Kariko)，和美國科學家德魯·魏斯曼 (Drew Weissman) 共享這份殊榮 (右圖)，其為表揚兩位傑出的科學家在核苷鹼基修飾的突破，促成應用於新冠肺炎上的 mRNA (messenger RNA) 疫苗研發，拯救了數百萬人的生命，使社會能重新開放與運作。今天，想透過此專欄向各位介紹甚麼是 mRNA 疫苗？ 以及其疫苗的研發過程，與未來在疾病上的應用。



疫苗的基本介紹

首先，疫苗是一種生物製品，可以藉由包裹特定細菌、或病毒的無害片段引入體內，誘發宿主免疫反應，產生抗原，並且在不影響生理機能下，促進免疫細胞能辨識、與清除對應病原體。目前疫苗多數應用在病毒感染類型的疾病，例如：小兒麻痺 (Poliomyelitis)、德國麻疹 (Measles) …等。然而，根據製備方式的不同，可將疫苗分成以下四種類型；有病原微生物不活化後保留全微生物體做成的不活化疫苗 (Inactivated vaccine)、透過化學方式 (如基因輪盤， Genetic roulette) 使病毒變得無害或降低毒性，但仍保持它活性的減毒疫苗 (Attenuated vaccine)、利用基因工程的技術，將合成的標誌病毒蛋白質序列植入細胞培養後，加以純化，再製成疫苗打入人體的重組疫苗 (又稱次單位疫苗)，以及直接送入序列到人體，進而在細胞表面產生病毒蛋白質的核酸疫苗 (圖一)。



圖一：疫苗的類型與其作用模式。在新冠肺炎還沒崛起前，臨床疫苗的种类為不活化疫苗、減毒疫苗，與次單位疫苗。三種疫苗最終目的皆是活化體內的免疫系統，進而清除感染源[1]。

mRNA 疫苗之作用機制

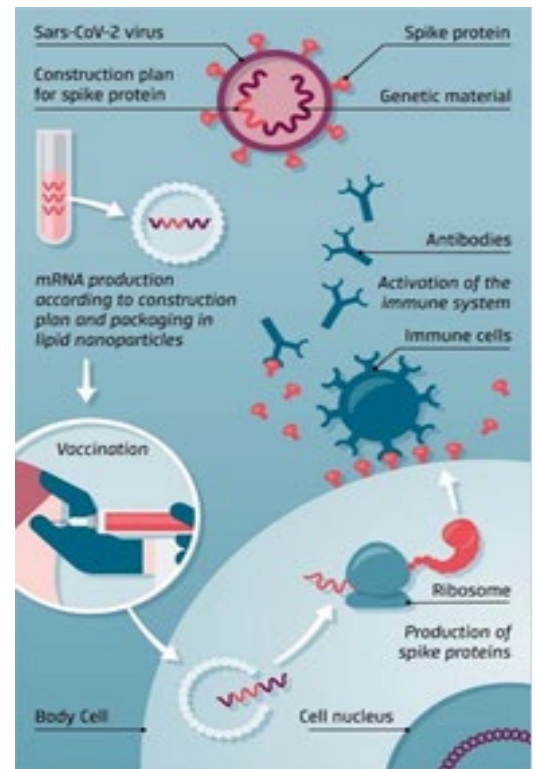
mRNA 疫苗包裹能夠讓被感染的細胞產出作為標誌病原體基因編碼訊息的片段，製造對應的蛋白質，以此刺激免疫系統，達到清除體內病原體之目的。以新冠肺炎為例，mRNA 疫苗包裹著 SARS-CoV2-virus 膜上棘蛋白 (Spike protein) 的基因序列。注射後的疫苗透過脂質奈米顆粒 (Lipid nanoparticles, LNPs) 的藥物運送系統，將 mRNA 送至宿主細胞中。而這些細胞將攝入的脂質微粒分解後，釋放出來的 mRNA 便可透過轉譯作用 (Translation) 合成並表現出目標病毒的棘蛋白，從而變成一種抗原呈現細胞 (Antigen-presenting cells, APCs) 進一步刺激免疫細胞產生對應抗體，活化免疫系統來中和體內的病毒、與清除被抗體標誌的感染細胞 (右圖) [2]。

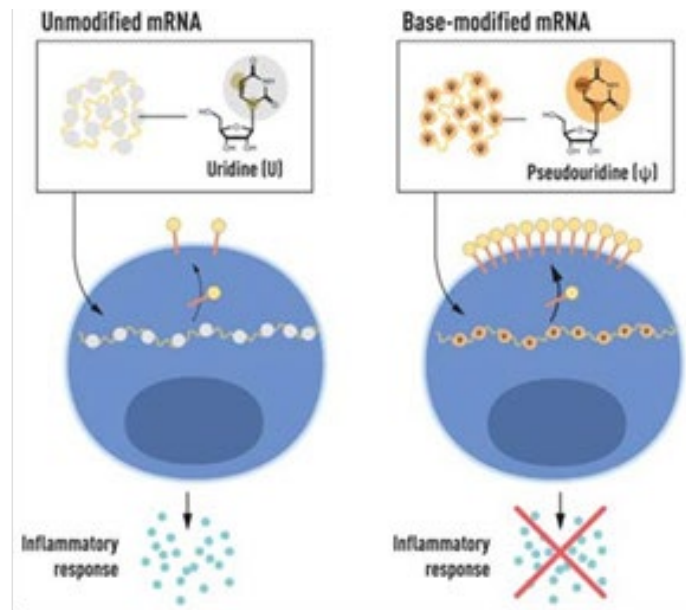
mRNA 疫苗之應用限制

有別於將完整病毒注入體內不活化、或減毒疫苗，mRNA 疫苗在誘發免疫反應的過程中，並不會產生各式各樣的病毒碎片，使體內不會合成出亂七八糟的抗體，降低可能會造成身體產生不良反應的風險 [3]。然而，mRNA 疫苗並非單純僅包裹對應病原體蛋白之 mRNA 就可以使用。由於 mRNA 的單股、不穩定的結構容易受到環境而降解，加上疫苗在運輸的條件非常嚴峻，需要在 -20 至 -70 度的低溫保存與配送，且包裹在疫苗內的 mRNA 片段對於細胞來說是外來的物質，即使給予疫苗治療後，體內系統在啟動保護機制時，這些序列仍存有一定的概率會過度激活細胞，引發非常嚴重的免疫風暴，甚至可能會危及生命。而這些困境限制了早期對於 mRNA 疫苗的開發。不過在經過考里科、與魏斯曼兩位科學家努力不懈的研究下，成功克服，並改善這些外源 mRNA 對於體內細胞的影響。

開發 mRNA 疫苗之突破

在 2005 年，考里科、與魏斯曼的第一次合作是針對愛滋病毒做新興疫苗的開發。當魏斯曼注射 mRNA 疫苗至小鼠體內後，發現這些老鼠在治療過程中不斷生病，甚至死亡，這個結果重重打擊了想要研發 mRNA 疫苗的兩位科學家。然而，正當實驗一籌莫展時，考里科反將 mRNA 透過體外轉錄 (In vitro transcription, IVT) [4] 的方式，合成出 transcribed mRNA，並注射到小鼠中，追蹤後續生理狀態。結果意外發現這些老鼠並沒有出現嚴重的免疫激活反應，於是便進一步研究兩種類型 mRNA 的不同。考里科觀察到體外轉錄後的 transcribed mRNA 結構上有許多鹼基的修飾，於是大膽假設 mRNA 的修飾差異是否構成兩種治療結果不同的關鍵因素？因此，考里科利用自身良好的 RNA 合成修飾技術，將構成 RNA 四大核苷；分別是腺嘌呤 (Adenosine, A)、胞嘧啶 (Cytidine, C)、鳥嘌呤 (Guanosine, G)，和尿嘧啶 (Uridine, U) 的結構上進行鹼基基團的修飾，透過觀察樹突細胞 (Dendritic cells, DCs) 的反應，找尋出最合適進行修飾的目標核苷。實驗結果顯示僅只有在經過修飾後的尿嘧啶核苷，別名假尿嘧啶核苷分子 (Pseudouridine, ψ ; 圖二)，能夠有效抑制樹突細胞的活化，並且降低促發炎因子，如介白素 12 (Interleukin-12, IL-12) 的表現 [5]。為了驗證修飾後的 mRNA 疫苗能夠具有治療效力，兩位科學家也將 mRNA 疫苗注射到猴子體內，這些新合成的疫苗能成功地躲過免疫反應，並且也能在猴子體內合成對應基因序列的蛋白質，這個結果替 mRNA 疫苗在未來揭開新的篇章。只不過，當時的社會風氣並不看好 mRNA 在藥物開發上的使用潛能。可是，誰也沒曾想過，15 年後的我們卻用了 mRNA 疫苗成功戰勝新冠肺炎帶來的衝擊。





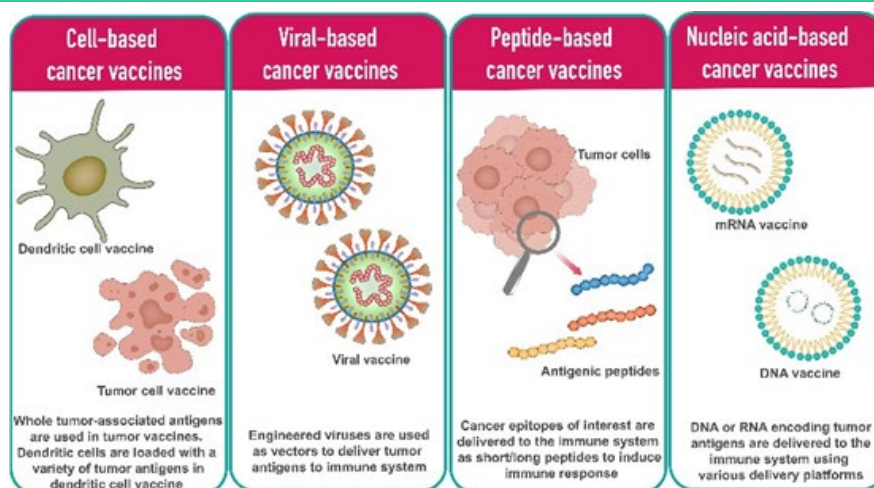
圖二、mRNA 結構進行鹼基修飾可以大幅改善宿主的免疫發炎反應。將 Uridine 修飾成 Pseudouridine 後，可以使 mRNA 的結構變穩定外，最重要的是可以防止 RIG-I 和蛋白激酶 R 等先天免疫蛋白識別出不含有假尿嘧啶核苷的病毒 RNA，進而啟動免疫激活反應[5] [6]。

這次 mRNA 疫苗能夠在新冠肺炎大發異彩，除了要仰賴考里科、與魏斯曼對於 mRNA 疫苗的改良外，其產出過程也和需要透過生產病毒合成的疫苗還來的簡單快速，且備有成本低廉等優勢。當 2019 年底開始出現新冠肺炎疫情時，科學家們僅在病毒完成基因體解序後的第 66 天，第一支成功施打在臨床受試者的 mRNA 疫苗問世。這是人類首次能夠在短時間內，製作出對抗新興傳染病的疫苗的時刻[7]。《新英格蘭醫學期刊》報導出 mRNA 疫苗 (mRNA-1273, 莫德納製造)、與安慰劑在 2020 年 8 月第三期臨床試驗後的結果顯示，mRNA 疫苗能夠對重症患者的保護力提高至 100%，且對有症狀的患者，其感染保護力能隨著接種後的時間增加而增加[8]，替失控的疫情踩上煞車。

mRNA 疫苗之未來應用

如今在發達的生物技術下，研究者們可以透過化學修飾手法，增強包裹的 mRNA 穩定度、或是利用新型的藥物輸送模式，使 mRNA 免於降解的風險，大幅度提高在不同疾病的應用。舉例來說，mRNA 疫苗也可作為癌症在免疫療法 (Immunotherapy) 中一個新的選擇。

儘管患者接受手術切除、放射線與化學療法下，癌症仍是世界上高致死率的疾病。因此，針對癌症的治療方式仍是熱門的研究方向。免疫療法為目前新興對抗各種癌症的治療方法，藉由活化患者體內的免疫系統，達到毒殺腫瘤細胞之目的。除了常見的單株抗體，如 anti-PD-L1、anti-CTLA4 antibodies，也有疫苗的選擇 (圖三) [9]。其中，相似於在新冠肺炎中使用 mRNA 疫苗，應用在癌症的 mRNA 疫苗的作用機制則是將能夠轉譯出腫瘤抗原 (Tumor antigens, TAs) 的 mRNA 片段包裹在脂肪奈米微粒中，藉此活化樹突細胞、與後天免疫細胞，如 CD8 毒殺 T 細胞等。但是，目前臨床上尚未有正式能夠應用在癌症的 mRNA 疫苗。受限的原因在於，有些腫瘤相關的抗原 (Tumor-associated antigens, TAAs) 並非單一的表現在腫瘤細胞上，正常細胞也可能會表現。若給予對應 mRNA 疫苗治療情況下，被活化的免疫細胞們可能會攻擊其他細胞，增加疫苗引起的自身免疫毒性的風險[10]。



圖三、不同類型的癌症疫苗平台。除了核酸疫苗（如 mRNA 疫苗）外，也有建立在細胞、病毒，以及胜肽為目標的癌症疫苗。四種類型的疫苗皆是透過腫瘤相關抗原活化免疫系統，來消滅體內的腫瘤細胞 [8]。

不過在 2023 年 2 月，莫德納公司根據臨床二期（Phase 2b）的試驗結果，其研發的 mRNA 疫苗（mRNA-4157/V940），與 Merck 生產的 KEYTRUDA(R)（又名 pembrolizumab）的合併療法在完全切除後高風險黑色素瘤（Melanoma）患者的輔助治療已被美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）授予突破性療法認定。這個正向的結果加速的後續臨床三期的推進，Merck 的發言人也指出將此治療策略擴展到其他腫瘤類型，如非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer, NSCLC）[11]。或許有朝一日，mRNA 疫苗也能夠克服自身限制，成為癌症治療第一線用藥的新選擇。

結語

考里科與魏斯曼在 2005 年發表的文章中提及：「從這項研究中獲得的見解可以增進我們對核酸在發病機制中發揮重要作用，確定病毒 RNA 中核苷修飾的作用，並為治療性 RNA 的設計提供未來方向。」一個基礎研究，在一夜之間搖身成舉世聞名的英雄，這應該是兩位科學家意想不到的結果。值得學習在他們身上感受出永不放棄的精神。雖然目前 mRNA 疫苗在臨床上的發展仍有許多的限制、困境需要突破，不過相信在未來發展仍是指日可待。

參考文獻：

1. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>
2. https://naturalsciences.ch/covid19-vaccination-explained/mrna_vaccines/wie_funktioniert_ein_mrna_impfstoff_
3. <https://geneonline.news/mrna-vaccine-2023-nobel-prize-expert-interview/>
4. Science. 1990;247(4949):1465 - 1468.
5. Immunity. 2005 Aug;23(2):165-75.
6. Annu Rev Genet. 2020, 54: 309 - 336.
7. <https://pansci.asia/archives/371366>
8. N Engl J Med 2021; 384:403-416.
9. Front Immunol. 2022; 13: 1029069.
10. Vaccines (Basel). 2020 Oct 17;8(4):615.
11. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/fast/ucm405397.ht>

【藥物新知】

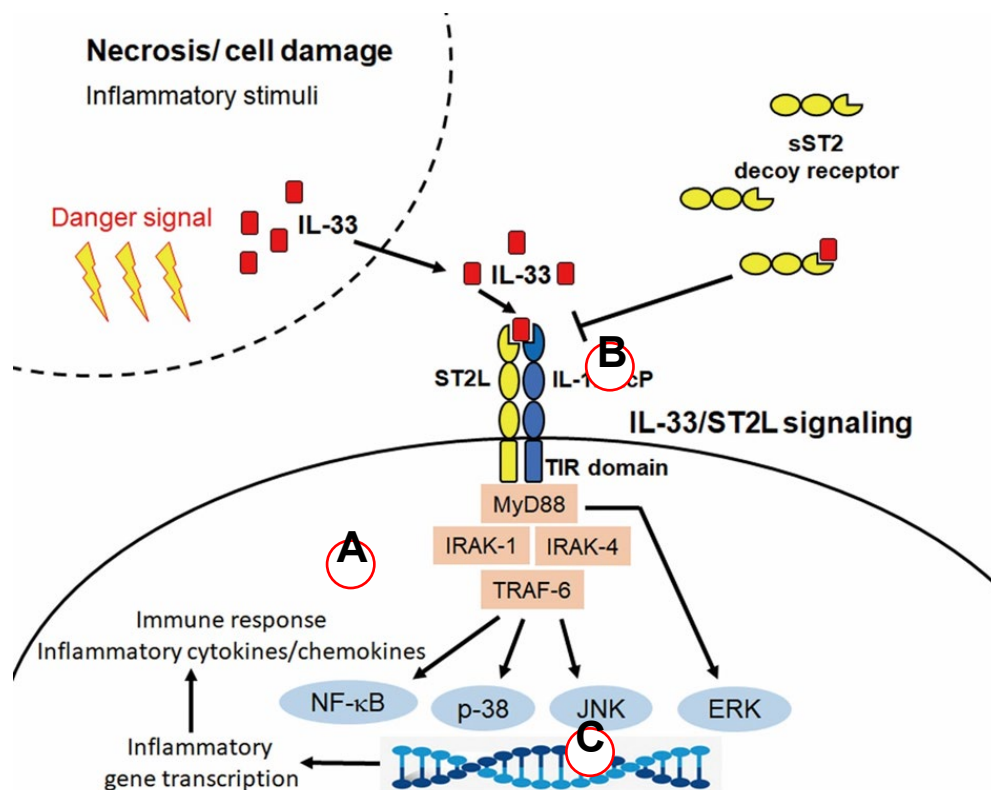
白介素33型(IL-33)於生理及病理的角色及其抑制劑對於疾病之應用

國立成功大學基礎醫學研究所博士生—楊侑恩

白介素33型之訊息傳遞路徑基本介紹

白介素33型 (interleukin 33, IL-33) 是白介素1型家族成員之一，最初發現為表達在細胞核內的細胞因子 [1]，同時在細胞損傷時會迅速分泌到細胞外，藉由影響基質細胞促進傷口癒合與發炎反應，因此IL-33被認為是一種損傷相關分子 (Damage-associated molecular pattern, DAMP)，又被稱作「警報素」(alarm signal) [2]。目前研究發現，接收IL-33訊號的受體是由異二聚體所組成，包含致瘤性抑制2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 和白介素1型受體輔助蛋白 (IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP) (圖一, A) [3]；其中ST2基因因為雙啟動子系統，轉錄形成兩種差異的信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA)，因此產生可溶性sST2 (soluble sST2，也稱為 IL1RL1-a) 和跨膜ST2L (transmembrane ST2L，也稱為 IL1RL1-b) 兩種構型 [4]。sST2 缺乏 ST2L 結構中所包含的跨膜和細胞內結構，主要為IL-33的誘餌受體 (decoy receptor) (圖一, B)，其功能類似ST2L的拮抗分子 [5]；當IL-33結合至跨膜ST2L後，會與IL-1RAcP 相互作用活化下游MyD88、IL-1受體相關激酶 (IRAK-1和IRAK-4) 和TNF受體相關因子6 (TRAF6)，以及隨後活化p38、JNK、ERK 和NF-κB路徑，這些訊號路徑將促進細胞特异性細胞激素和趨化因子的表達和分泌 (圖一, C) [6]，以及一系列下游效應，因此在代謝、感染、發炎、癌症和中樞神經系統疾病中發揮關鍵作用。

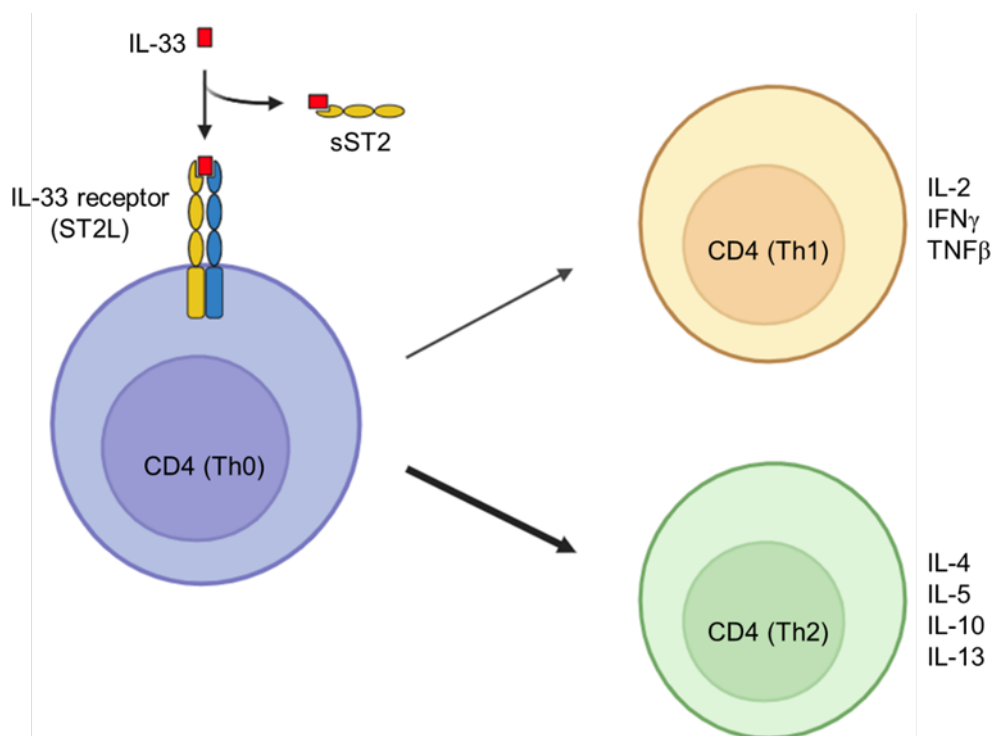
圖一、IL-33/ST2訊息傳遞路徑 [6]



白介素33型在疾病中扮演之角色

IL-33/ST2信號路徑在多種疾病的發展中扮演著關鍵角色，而根據不同病因，IL-33/ST2信號所扮演的角色也不盡相同。在免疫反應中，IL-33訊號作為CD4第2型輔助型T細胞 (T helper 2 cells, Th2) 的趨化因子，並誘導使其分泌IL-4、IL-5、IL-13以抵抗外來病原體 (圖二) [7]。長期以來，許多研究都證實IL-33/ST2參與Th2細胞對於引發肺部的過敏原反應發揮至關重要的核心作用，而其影響不僅僅局限於T細胞，還影響肥大細胞 (mast cells) 分泌多種白介素和趨化因子，導致氣管上皮細胞肥大和氣管內黏液積聚，從而減少肺部的氣流，引發呼吸急促、胸悶等症狀 [8,9]。

圖二、IL-33訊號對於CD4輔助型T細胞之影響



在心血管疾病中，CD4第1型輔助T細胞 (T helper 1 cells, Th1) 已證實為主宰動脈粥狀硬化病情進程的主要因素，並觀察到其所釋放的第二型干擾素 (interferon gamma, IFN γ) 與動脈粥狀硬化斑塊形成有顯著的正相關 [10]，相反的IL-33誘導Th2細胞所釋放的IL-5，能進一步刺激氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL) 抗體產生，來抵抗動脈粥狀硬化斑塊累積 [11,12]，因此IL-33有益於降低動脈粥狀硬化發生，並且sST2誘餌受體，也被做為是心血管疾病患者預後較差的生物標記。

IL-33/ST2訊號對於惡性腫瘤的角色還存在爭議，多數報導為促腫瘤功能和少數文獻為抗腫瘤功能，而其中差異似乎取決於腫瘤微環境組成。IL-33透過活化表達ST2的細胞，包含免疫細胞、基質細胞與腫瘤細胞，以重塑腫瘤微環境來影響腫瘤進程 [13,14]。針對IL-33/ST2訊號的促腫瘤作用，最近研究證實在小鼠鱗狀細胞癌模型中，腫瘤起始細胞內轉錄因子NRF2介導的抗氧化活性促進IL-33的釋放，並造成促腫瘤巨噬細胞分化，增加腫瘤起始細胞的侵襲性與抗藥性 [15]。微環境中的腫瘤成纖維細胞 (cancer associated fibroblasts) 釋放的IL-33藉由ST2依賴性方式，活化胃癌細胞中 ERK1/2-SP1-ZEB2路徑誘導上皮-間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，從而增強胃癌細胞的轉移，同時誘導胃癌微環境中肥大細胞招募促腫瘤巨噬細胞 (tumor associate macrophages) 的細胞因子釋放 [16]。大腸直腸癌患者組織與正常組織相比，IL-33和ST2的表達量明顯升高，而透過小鼠MC38接種模型，IL-33被證實透過活化NF- κ B訊號上調環氧合酶2/前列腺素E2 (cyclooxygenase 2/prostaglandin E2) 的表達，促進結直腸腫瘤的增生 [17]。而IL-33/ST2訊號對於全球癌症死亡率第一名的惡性腫瘤，非小細胞肺癌的進展也有著密切相關性；當腫瘤高度表達可溶性sST2時，可阻斷腫瘤微環境中IL-33誘導促腫瘤生長巨噬細胞極化，使肺癌病患有較好的預後 [18]。上述研究所有證據都說明了腫瘤微環境中IL-33/ST2訊號的促腫瘤作用，取決於其目標細胞和下游訊號路徑，以支持其腫瘤生長和侵襲。

然而，一些研究提出了IL-33抗腫瘤功能的結果。IL-33可強化抗原特异性細胞介導的免疫反應，並在子宮頸癌基因轉殖小鼠模型中發揮抗腫瘤效果 [19]。令人驚訝的是，腫瘤來源的IL-33能透過誘導自然殺手細胞 (natural killer cells, NK)、CD8 T細胞與第2型先天性淋巴細胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2) 浸潤來抑制結直腸癌和黑色素瘤細胞增殖 [20,21]。此外，先前的一項研究表明在肺癌與乳癌中，IL-33有助於樹突細胞 (dendritic cells, Dc) 的活化，而促進抑制腫瘤的Th1細胞浸達到抗腫瘤功效。因此IL-33可以搭配Dc細胞作為腫瘤免疫治療佐劑，為肺癌和乳癌的腫瘤免疫治療提供一種新的治療策略 [22]。

上述研究中說明IL-33/ST2訊號參與過敏反應、心臟疾病、腫瘤發生和各種類型癌症的發展等過程，儘管在IL-33在腫瘤發生發展中的作用機轉與角色仍具有爭議，但針對IL-33/ST2訊號發展新的治療標靶，在許多疾病中

仍然具有潛力。

白介素33型抑制劑對於疾病治療之發展現況

基於了解IL-33及其受體ST2對於各種疾病相關機制，針對IL-33/ST2為目標的相關治療策略也持續發展，使用IL-33/ST2中和性抗體阻斷此訊息傳遞路徑的治療方式，在許多發炎性病和免疫性疾病已進入臨床試驗，並證實抗體的安全性和有效性，例如Itepekimab (IL-33中和性抗體) 已證實能有效的降低中、重度氣喘患者的發病率；此外Itepekimab目前針對吸菸患者的慢性肺阻塞治療也已完成第二期臨床試驗，初步的數據分析顯示Itepekimab能降低慢性肺阻塞的惡化並改善肺部功能 (表一)。然而，在腫瘤的治療上，阻斷IL-33/ST2的療法現階段僅限於臨床前研究；值得關注的是，大多數的研究都顯示阻斷IL-33/ST2訊號對於抑制腫瘤生長都有不錯的效果 (表一)，證實IL-33/ST2訊號作為癌症免疫治療的治療標靶的潛力。

表一、IL-33/ST2中和性抗體與疾病相關之臨床試驗和臨床前試驗結果

抗體	臨床前/臨床試驗編號	階段	疾病	結果
SAR440340 (anti-IL-33)	NCT03387852	第二期	氣喘	通過
	NCT03546907	第二期	慢性肺阻塞	通過
REGN3500 (anti-IL-33)	NCT03736967	第二期	異位性皮膚炎	通過
Etokimab (anti-IL-33)	NCT02920021	第二期	花生過敏	通過
Anti-IL-33, anti-mouse, clone 396118, MAB3626	臨床前研究 [23]	-	CT26結腸癌細胞皮下模型	增強化療效果
Anti-ST2, anti-mouse, clone 245707, MAB10041	臨床前研究 [24]	-	Kras ^{G12D} x CCSP-Cre肺癌模型	抑制腫瘤
Anti-IL-33, anti-mouse	臨床前研究 [25]	-	B16F10黑色素瘤皮下模型	抑制腫瘤
Anti-ST2, anti-human, clone MAB523	臨床前研究 [26]	-	腎臟癌皮下模型	抑制腫瘤

參考資料

1. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev* **281**, 154-168 (2018).
2. Du XX, Shi Y, Yang Y, Yu Y, Lou HG, Lv FF, Chen Z, Yang Q. DAMP molecular IL-33 augments monocytic inflammatory storm in hepatitis B-precipitated acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* **38**, 229-238 (2018).
3. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* **179**, 2551-2555 (2007).
4. Iwahana H, Yanagisawa K, Ito-Kosaka A, Kuroiwa K, Tago K, Komatsu N, Katashima R, Itakura M, Tominaga S. Different promoter usage and multiple transcription initiation sites of the interleukin-1 receptor-related human ST2 gene in UT-7 and TM12 cells. *Eur J Biochem* **264**, 397-406 (1999).
5. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* **282**, 26369-26380 (2007).
6. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta* **495**, 493-500 (2019).
7. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* **23**, 479-490 (2005).
8. Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A. IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells. *J Immunol* **185**, 5743-5750 (2010).
9. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiwara N, Suto H, Iikura M, Okayama Y, Akira S, Saito H, Galli SJ, Nakae S. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcεRI signals. *J Leukoc*

- Biol* **82**, 1481-1490 (2007).
10. Butcher MJ, Filipowicz AR, Waseem TC, McGary CM, Crow KJ, Magilnick N, Boldin M, Lundberg PS, Galkina EV. Atherosclerosis-driven Treg plasticity results in formation of a dysfunctional subset of plastic IFN γ + Th1/Tregs. *Circ Res* **119**, 1190-1203 (2016).
 11. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, Baker AH, McInnes IB, Liew FY. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* **205**, 339-346 (2008).
 12. Xu L, Yan X, Tang Z, Feng B. Association between circulating oxidized OxLDL/LDL-C ratio and the severity of coronary atherosclerosis, along with other emerging biomarkers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **191**, 110040 (2022).
 13. Chang CP, Hu MH, Hsiao YP, Wang YC. ST2 signaling in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* **1240**, 83-93 (2020).
 14. Jiang W, Lian J, Yue Y, Zhang Y. IL-33/ST2 as a potential target for tumor immunotherapy. *Eur J Immunol* **51**, 1943-1955 (2021).
 15. Taniguchi S, Elhance A, Van Duzer A, Kumar S, Leitenberger JJ, Oshimori N. Tumor-initiating cells establish an IL-33-TGF-beta niche signaling loop to promote cancer progression. *Science* **369**, (2020).
 16. Zhou Q, Wu X, Wang X, Yu Z, Pan T, Li Z, Chang X, Jin Z, Li J, Zhu Z, Liu B, Su L. The reciprocal interaction between tumor cells and activated fibroblasts mediated by TNF-alpha/IL-33/ST2L signaling promotes gastric cancer metastasis. *Oncogene* **39**, 1414-1428 (2020).
 17. Li Y, Shi J, Qi S, Zhang J, Peng D, Chen Z, Wang G, Wang Z, Wang L. IL-33 facilitates proliferation of colorectal cancer dependent on COX2/PGE(2). *J Exp Clin Cancer Res* **37**, 196 (2018).
 18. Tzeng HT, Su CC, Chang CP, Lai WW, Su WC, Wang YC. Rab37 in lung cancer mediates exocytosis of soluble ST2 and thus skews macrophages toward tumor-suppressing phenotype. *Int J Cancer* **143**, 1753-1763 (2018).
 19. Villarreal DO, Wise MC, Walters JN, Reuschel EL, Choi MJ, Obeng-Adjei N, Yan J, Morrow MP, Weiner DB. Alarmin IL-33 acts as an immunoadjuvant to enhance antigen-specific tumor immunity. *Cancer Res* **74**, 1789-1800 (2014).
 20. Kim J, Kim W, Moon UJ, Kim HJ, Choi HJ, Sin JI, Park NH, Cho HR, Kwon B. Intratumorally establishing type 2 innate lymphoid cells blocks tumor growth. *J Immunol* **196**, 2410-2423 (2016).
 21. Yang Q, Li G, Zhu Y, Liu L, Chen E, Turnquist H, Zhang X, Finn OJ, Chen X, Lu B. IL-33 synergizes with TCR and IL-12 signaling to promote the effector function of CD8+ T cells. *Eur J Immunol* **41**, 3351-3360 (2011).
 22. Chen J, Zhao Y, Jiang Y, Gao S, Wang Y, Wang D, Wang A, Yi H, Gu R, Yi Q, Wang S. Interleukin-33 contributes to the induction of Th9 cells and antitumor efficacy by dectin-1-activated dendritic cells. *Front Immunol* **9**, 1787 (2018).
 23. Guabiraba R, Besnard AG, Menezes GB, Secher T, Jabir MS, Amaral SS, Braun H, Lima-Junior RC, Ribeiro RA, Cunha FQ, Teixeira MM, Beyaert R, Graham GJ, Liew FY. IL-33 targeting attenuates intestinal mucositis and enhances effective tumor chemotherapy in mice. *Mucosal Immunol* **7**, 1079-1093 (2014).
 24. Kim BS, Clinton J, Wang Q, Chang SH. Targeting ST2 expressing activated regulatory T cells in Kras-mutant lung cancer. *Oncoimmunology* **9**, 1682380 (2020).
 25. Kudo-Saito C, Miyamoto T, Imazeki H, Shoji H, Aoki K, Boku N. IL33 is a key driver of treatment resistance of cancer. *Cancer Res* **80**, 1981-1990 (2020).
 26. Wu CW, Wu YG, Cheng C, Hong ZD, Shi ZM, Lin SQ, Li J, He XY, Zhu AY. Interleukin-33 predicts poor prognosis and promotes renal cell carcinoma cell growth through its receptor ST2 and the JNK signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* **47**, 191-200 (2018).

【新人介紹】**國立中山大學 學士後醫學系****陳亮傑 助理教授**

陳亮傑博士在學期間師從黃偉展教授以及許凱程教授，並於2019年自臺北醫學大學藥學系博士班畢業。2023年8月加入國立中山大學學士後醫學系，擔任助理教授一職。

博士班在學期間，於指導教授的循循善誘之下進行小分子藥物設計、合成與相關生物活性評估，並協助執行多項科技部計畫與專利申請。取得博士學位之後，因對電腦輔助藥物設計(Computer-Aided Drug Design; CADD)有濃厚興趣，於因緣際會之下至香港中文大學(深圳)瓦謝爾計算生物研究院擔任博士後研究員，進行電腦輔助藥物設計與虛擬篩選等相關研究，與當地學生與學者產生許多不同程度的學術與文化交流；並加入許凱程教授以及潘秀玲教授團隊，運用基於結構的虛擬篩選技術共同執行多項研究。此後獲得”教育部臺灣南加州大學博士後研究獎助金”，取得於2021年至南加大進行學術研究的機會，運用蛋白質轉譯後修飾作用將抗體藥物複合體(Antibody drug conjugate; ADC)均質化，並提高藥物抗體比(Drug-Antibody Ratio; DAR)；此外亦持續進行高選擇性小分子藥物設計與合成。

目前陳亮傑博士仍持續運用電腦輔助藥物設計進行相關藥物發現與開發，期許能縮短新藥開發時程並降低所需成本。

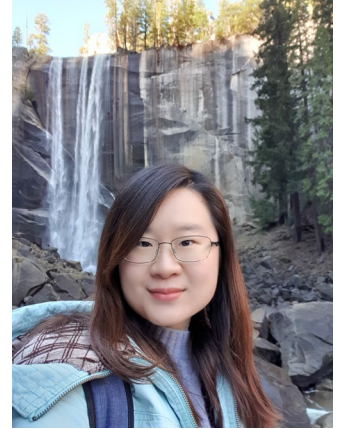


【新人介紹】**高雄醫學大學 藥學系****曾惠如 助理教授**

曾惠如博士為高雄醫學大學藥學系2023年8月新聘任之專任助理教授。曾博士畢業於臺北醫學大學藥學系，於大學期間大二升大三的暑假便因對實驗有高度興趣而加入生藥所黃偉展教授的實驗室。延續著對研究的熱情一路在黃教授的指導下攻讀博士班，於2021年畢業於臺北醫學大學新藥研發產業博士學業學程。

博士班期間主要合成新穎小分子化合物並探討其在神經膠質母細胞瘤、阿茲海默氏症與多發性硬化症等疾病的治療效果，並協助實驗室與合作夥伴進行小分子化合物之專利申請。畢業後前往美國南加州大學，於陳景虹院士的指導下，進行為期兩年的訪問學者研究，於研究期間探討雙標靶-單胺氧化酶A與熱休克蛋白90-小分子化合物抑制神經膠質母細胞瘤生長的活性；以及研究帶有紅外光基團之單胺氧化酶抑制劑，影像式專一辨識並抑制大腸直腸癌與急性骨髓性白血病的效果，同時評估其對免疫細胞調節之作用。

曾博士目前致力於研究雙標靶-單胺氧化酶A與熱休克蛋白90-小分子化合物對於癌症免疫微環境之影響；並同時研發新穎標的之小分子化合物，以期能開發同時毒殺癌細胞並調節免疫細胞活性的小分子新藥。



【學術會議、演講與活動】

- 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.asept-apfp-apsa.com/>
重要時間提醒:
 - 1/Sep/2023: Call for symposia and workshop submissions
 - 5/Feb/2024: Symposia and workshop submissions deadline
 - 1/Mar/2024: Registration and call for abstracts opens
 - 2/Apr/2024: Deadline to nominate regional symposia speakers
 - 31/May/2024: Abstract submission deadline
 - 30/Aug/2024: Early bird registration deadline
- 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】

- 長庚大學生理暨藥理學科誠徵專任教師一位，收件截止日：113年3月31日，詳細說明請點選連結 <https://dop.cgu.edu.tw/p/412-1099-14180.php?Lang=zh-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/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/>
