

【台灣藥理學會會務】**【李鎮源教授醫學研究青年學者獎】**

申請資格：國內學者年齡未滿四十歲(申請當年12月31日前未滿40歲)之中華民國國民，於申請年度及前一年度內在國際性期刊發表生物醫學相關之原著論文，該論文為在國內完成且未接受其他單位獎助者。申請人必須為該論文之第一作者。

獎勵辦法：每年遴選一名，獎金新台幣10萬元整，自即日起接受推薦，至113年7月31日止截止收件。

收件方式：相關資料請以A4規格紙張橫式打字，紙本申請文件應檢附申請表，代表論文及含近五年著作目錄各四份，申請表至財團法人李鎮源教授學術基金會 (<http://140.112.121.220/department/pharmacology/foundation/cylee/news.html>) 網站下載。

公布及頒獎：113年10月14日公布得獎名單(得獎人個別通知，未得獎者不予通知)，於11月臺灣醫學會年會時頒獎。

【2024APFP】

第15屆亞太藥理學會(2024APFP)將在Dec 1-5 於澳大利亞的墨爾本(Melbourne, Australia)舉辦。投稿時間已經截止，目前來自澳洲以外的投稿摘要共有115份，分別為中國42篇、**台灣30篇**、日本15篇、泰國12篇、馬來西亞8篇、韓國4篇、印度尼西亞2篇、印度2篇。感謝大家的支持。**早鳥報名到 30/Aug/2024為止**，請大家把握機會，踴躍報名。相關訊息請參閱網址：<https://www.ascept-apfp-apsa.com/>

【生醫科學期刊 (JBS)】

生醫科學期刊 (Journal of Biomedical Science, JBS) 是由我國國科會支持發行，在民國八十三年創刊，至今已發行三十年。在這一段期間，經由歷屆Editorial Board委員的努力，其出版文章已受到國內外生醫研究人員的重視，2022年的 IF=11.0。為了方便會員閱讀有興趣的論文並引用重要論文，學會將以e-mail把每月刊登的論文以連結方式寄給會員參閱。

【張傳焜教授追思紀念會】

我們敬愛的張傳焜教授在今年2月1日清晨安然離世，享耆壽96歲。台大藥理學科所謹訂於113年7月6日早上9點，於台大醫學院基礎醫學大樓R501教室，舉行張傳焜教授追思紀念研討會，緬懷張教授對藥理的貢獻。

【學術研究發展新知】

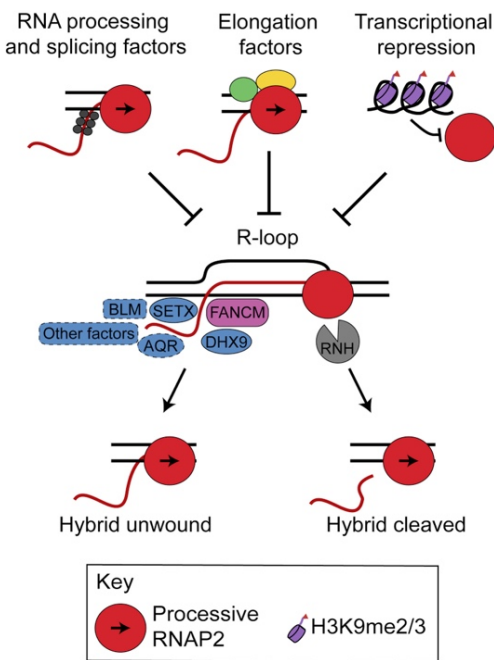
R-loop的調控以及失調造成的相關疾病

作者：邱冠琳, 台灣大學分子與細胞生物學研究所碩士生

審訂：吳青錫, 台大藥理所

什麼是R-loop?

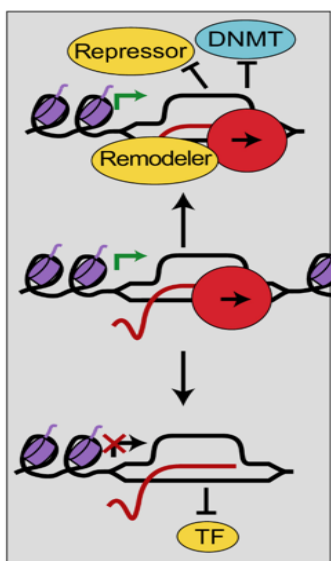
R-loop指的是一種於1976年首次被報導的三股核酸結構[1]。此可逆結構發生於轉錄時，新生RNA侵入到雙股DNA間，與模板股形成比DNA-DNA更穩定的RNA-DNA hybrids，這樣的三股核酸結構就稱為R-loop（圖一）[2]。起初，R-loop被認為是轉錄過程中極其偶然的副產物。然而隨著對它越來越深入的研究，在細菌、酵母菌等高等真核生物的整個基因組內都有發現它的存在。R-loop偏好與C-rich或是存在GC skew偏斜的模板股形成hybrids[3]。此外，R-loop在多種生理過程中的角色也陸續被揭露。



←圖一、R-loop的移除以及抑制機制

中間部分為R-loop結構示意圖，新生RNA(紅色)侵入雙股DNA(黑色)與模板股結合為RNA-DNA hybrids，取代非模板股形成三股核酸結構。藍色蛋白為解旋酶，紫色為其他因子，灰色為核糖核酸酶RNase H (RNH)，以上蛋白通過解開RNA-DNA hybrids或降解新生RNA的方式移除R-loop。上方為抑制 R-loop形成的情況：包裹新生 RNA 的加工/剪接因子、確保持續轉錄的延伸因子或某些重複序列的轉錄抑制。引用Crossley, M. P., Bocek, M., & Cimprich, K. A. (2019). *Molecular cell*, 73(3), 398 - 411. [2]

Transcription start site



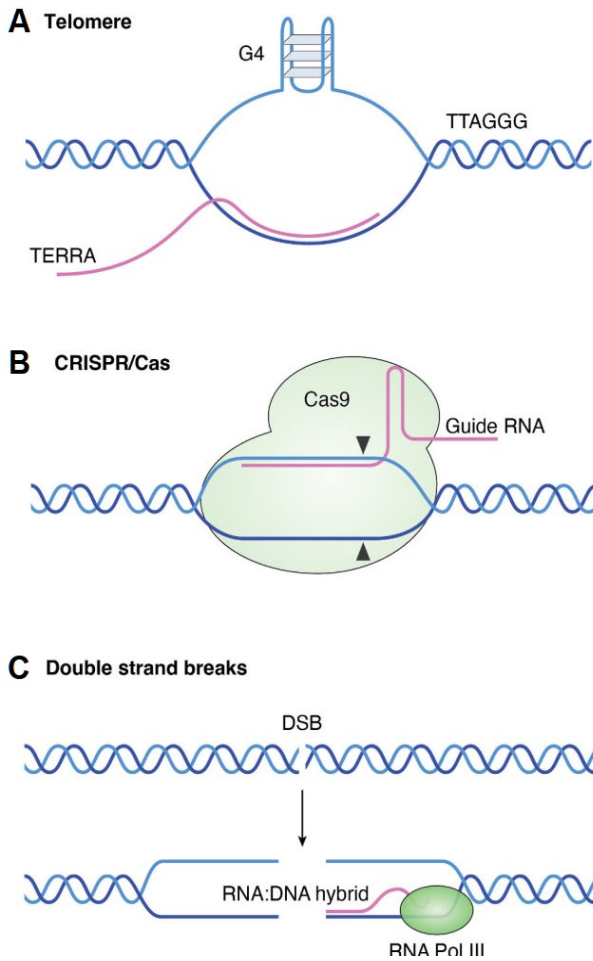
←圖二、R-loop參與基因調控

在promoter處，R-loop透過阻止轉錄repressors或DNA-methylating enzymes (DNMT)結合，或充當轉錄因子結合位點來活化基因表達(上)。或是，R-loop透過阻斷轉錄因子結合來抑制轉錄(下)。改編自Crossley, M. P., Bocek, M., & Cimprich, K. A. (2019). *Molecular cell*, 73(3), 398-411. [2]

R-loop的生理功能以及病理危害

R-loop主要參與在核酸代謝以及相關生理過程，包含轉錄調控[4-7]、染色質重塑[8]、端粒維持[9]、DNA複製以及修復[10-14]。另外還有一個最廣為人知的應用就是CRISPR-Cas9，guide RNA結合目標基因時的結構就是R-loop。染色質修飾酶與RNA-DNA hybrids的結合能力較差，因此promoter區域的R-loop可防止DNA被修飾，調控目標基因的表達[4-7]。在小鼠胚胎幹細胞中，發現R-loop會增強染色質與特定染色質重塑蛋白—Tip60p400的結合能力，維持穩定的染色質構型，進而促進分化相關基因的表達(圖二)[2, 8]。端粒選擇性延長(Alternative lengthening of telomeres, ALT)是一種獨立於端粒酶來維持端粒長度的方式。原理是藉由斷裂誘導複製(Break-induced replication, BIR)來延長端粒。過程中lncRNA—Telomeric Repeat-containing

RNA (TERRA) 會插入作為模板的telomere形成R-loop, 提升非模板股產生G-quadruplexes (G4s)的機會, 而G4s會促進D-loop形成, 提升ALT的效率(圖三)[9, 15]。R-loop的存在雖然有其生理上的功能, 但若是未在正確的時機出現在正確的位置, 就會阻擋轉錄以及DNA複製的進行導致DNA損傷, 破壞基因穩定性[16, 17]。近期的研究發現, DNA雙股斷裂(DSB)處會招募RNA polymerase II, 轉錄出dilncRNA (Damage-Induced lncRNA)形成R-loop, 並且產生液-液相分離, 促進招募同源重組路徑(Homologous Recombination pathway, HR)的蛋白來修復DSB [12-14]。



←圖三、細胞中存在的RNA-DNA hybrids

A, TERRA在端粒形成R-loop, 被取代股為G-rich形成G4s, 促進ALT進行。

B, Guide RNA結合到目標DNA股形成R-loop, CRISPR/Cas9, 將這一段的雙股DNA都切除。

C, DSB發生, RNA pol II以通過MRN的方式把dilncRNA轉錄出來, 促進HR。改編自Yang, S., Winstone, L., Mondal, S., & Wu, Y. (2023). *The Journal of biological chemistry*, 299(11), 105307. [15]

R-loop的調控

R-loop調控的策略有兩種: 移除以及預防。RNA轉錄後修飾以及剪接因子、轉錄延長因子以及轉錄抑制等, 可以在R-loop形成前防止它的發生(圖一)。移除又細分為降解、剪除、解旋等三種方式。降解是藉由會辨認RNA-DNA hybrids的核糖核酸酶—RNase H直接降解R-loop中的RNA [2]。剪切則是通過核酸內切酶XPG

和XPF剪除R-loop部分的核酸, 不過此方式會造成DNA單股或是雙股的斷裂[18]。甚至剪出的RNA-DNA hybrids會進到細胞質, 活化cGAS-STING路徑的免疫反應, 導致細胞凋亡[19]。最後就是藉由解旋酶來解開RNA-DNA hybrids。例如, SETX (Senataxin)、AQR (Aquarius)、WRN (Werner症候群)、BLM (Bloom症候群)、RTEL1 (Regulator of telomere elongation helicase 1)、PIF1 (Petite integration factor 1)、FANCM (Fanconi anemia complementation group M)、ATRX (α -地中海貧血/精神發育遲滯)、CasDinG (CRISPR 相關DinG蛋白)和幾種DEAD/H-box蛋白可解開R-loop。另外也有幫助R-loop形成的解旋酶, Cas3和UPF1 (Up-frameshift protein 1)等解旋酶可刺激R-loop形成(表一)[15]。

與R-loop失調相關的疾病

許多綜合症、人類神經系統退化疾病和癌症中, 都觀察到過多的RNA-DNA hybrids累積[20, 21]。非預期的R-loop堆積會帶來複製壓力造成基因組不穩定—癌症hallmarks之一—驅動腫瘤發生[22]。相同的還有自體免疫疾病威斯科特-奧爾德里奇症候群 (WAS), 一種兒童白血病中發病率高的疾病。此病是由於參與同源重組的WAS蛋白突變導致缺陷, 在T helper淋巴細胞觀察到R-loop堆積, 造成特定基因的剪接缺陷以及R-loop導致的DSB[23]。最後的神經退化性疾病與綜合症以及癌症最大的不同是, 神經退化性疾病影響的是非分裂神經元細胞, 因此成因並非DNA複製與R-loop衝突造成的基因不穩定。多種神經退化性疾病病因都是由於神經相關基因中的重複序列(Tandem repeats, TR)過多擴增[24]。在Friedreich的共濟失調患者細胞系中, 攜帶GAA重複序列擴展, 此類三核苷酸重複序列處易形成R-loop, 並抑制與疾病相關基因的轉錄[25]。藉由antisense oligonucleotide (ASO)可有效降低R-loop的形成, 恢復基因的表達[26]。此外, 在瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)中, TET家族蛋白

(methylcytosine dioxygenases)很容易出現突變或功能失活。TET2/3蛋白的缺失導致芽生中心B細胞亞型(Germinal center B-cell, GCB)的DLBCL自發性發展，出現G4以及R-loop增加。Knock down調控G4s以及R-loop的核酸酶RNase H1以及解旋酶ATRAX、BLM、FANCD2使TET缺陷GCB的活性下降，表示此類細胞中對G4s-以及R-loop-靶向較為敏感[27]。

結語

R-loop失調會造成免疫、神經系統退化疾病和癌症，因此需要受到嚴格的調控，而解旋酶是其中一種關鍵的調控因子。TET缺陷GCB提供一個G4s-以及R-loop-靶向的新治療視野。然而還有許多R-loop調控的因子以及機制未發現，期許未來能發展出更多治療方面的應用。

Helicase family	Name (Human)	Role in R-loop		Disease or main phenotype/biological function
		Form R-loop	Resolve R-loop	
SF1	SETX		√	AOA2 and ALS4
	AQR		√	Splicing factor
	PIF1		√	Genomic instability in the nucleus and mitochondria
	UPF1	√		Nonsense mRNA degradation surveillance
SF2	BLM		√	Bloom syndrome
	RTEL1		√	Telomere shortening
	WRN		√	Werner syndrome
	FANCM		√	Congenital abnormalities, pancytopenia, infertility, and cancer proneness
	Polymerase θ (POLQ)		√	Xeroderma Pigmentosum
	CasDinG (Bacteria)		√	
SNF2	ATRAX		√	ATRAX syndrome
	SMARCAL1		√	Schimke Immunoosseous Dysplasia
	ZRANB3		√	African-specific type 2 diabetes
DEAD-box	DDX1	√	√	Retinoblastoma and neuroblastoma
	DDX5		√	
	DDX17	√	√	
	DDX18		√	
	DDX19		√	
	DDX21		√	
	DDX23		√	
	DDX41		√	
	DDX47		√	
DEXD-box	DDX39B		√	Autoimmune disease
DEXH-box	MTR4		√	Trichohepatoenteric Syndrome
	DHX9	√	√	
	Cas3 (Bacteria and archaea)	√	√	

表一、參與R-loop代謝的解旋酶

有促進R-loop形成以及移除R-loop的解旋酶，以及各自出現缺陷時會造成的疾病。改編自Yang, S., Winstone, L., Mondal, S., & Wu, Y. (2023). *The Journal of biological chemistry*, 299(11), 105307. [15]

Reference:

1. Thomas, M., White, R. L., & Davis, R. W. (1976). Hybridization of RNA to double-stranded DNA: formation of R-loops. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73(7), 2294–2298.
2. Crossley, M. P., Bocek, M., & Cimprich, K. A. (2019). R-Loops as Cellular Regulators and Genomic Threats. *Molecular cell*, 73(3), 398–411.
3. Yang, S., Winstone, L., Mondal, S., & Wu, Y. (2023). Helicases in R-loop Formation and Resolution. *The Journal of biological chemistry*, 299(11), 105307.
4. Ginno, P. A., Lott, P. L., Christensen, H. C., Korf, I., & Chédin, F. (2012). R-loop formation is a distinctive characteristic of unmethylated human CpG island promoters. *Molecular cell*, 45(6), 814–825.
5. Grunseich, C., Wang, I. X., Watts, J. A., Burdick, J. T., Guber, R. D., Zhu, Z., Bruzel, A., Lanman, T., Chen, K., Schindler, A. B., Edwards, N., Ray-Chaudhury, A., Yao, J., Lehky, T., Piszczek, G., Crain, B., Fischbeck, K. H., & Cheung, V. G. (2018). Senataxin Mutation Reveals How R-Loops Promote Transcription by Blocking DNA Methylation at Gene Promoters. *Molecular cell*, 69(3), 426–437.e7.
6. Chen, L., Chen, J. Y., Zhang, X., Gu, Y., Xiao, R., Shao, C., Tang, P., Qian, H., Luo, D., Li, H., Zhou, Y., Zhang, D. E., & Fu, X. D. (2017). R-ChIP Using Inactive RNase H Reveals Dynamic Coupling of R-loops with Transcriptional Pausing at Gene Promoters. *Molecular cell*, 68(4), 745–757.e5.
7. Sanz, L. A., Hartono, S. R., Lim, Y. W., Steyaert, S., Rajpurkar, A., Ginno, P. A., Xu, X., & Chédin, F. (2016). Prevalent, Dynamic, and Conserved R-Loop Structures Associate with Specific Epigenomic Signatures in Mammals. *Molecular cell*, 63(1), 167–178.
8. Chen, P. B., Chen, H. V., Acharya, D., Rando, O. J., & Fazio, T. G. (2015). R loops regulate promoter-proximal chromatin architecture and cellular differentiation. *Nature structural & molecular biology*, 22(12), 999–1007.
9. Yadav, T., Zhang, J. M., Ouyang, J., Leung, W., Simoneau, A., & Zou, L. (2022). TERRA and RAD51AP1 promote alternative lengthening of telomeres through an R- to D-loop switch. *Molecular cell*, 82(21), 3985–4000.e4.
10. Brickner, J. R., Garzon, J. L., & Cimprich, K. A. (2022). Walking a tightrope: The complex balancing act of R-loops in genome stability. *Molecular cell*, 82(12), 2267–2297.
11. Bhatia, V., Herrera-Moyano, E., Aguilera, A., & Gómez-González, B. (2017). The Role of Replication-Associated Repair Factors on R-Loops. *Genes*, 8(7), 171.
12. Michelini, F., Pitchiaya, S., Vitelli, V., Sharma, S., Gioia, U., Pessina, F., Cabrini, M., Wang, Y., Capozzo, I., Iannelli, F., Matti, V., Francia, S., Shivashankar, G. V., Walter, N. G., & d'Adda di Fagagna, F. (2017). Damage-induced lncRNAs control the DNA damage response through interaction with DDRNAs at individual double-strand breaks. *Nature cell biology*, 19(12), 1400–1411.
13. Pessina, F., Giavazzi, F., Yin, Y., Gioia, U., Vitelli, V., Galbiati, A., Barozzi, S., Garre, M., Oldani, A., Flaus, A., Cerbino, R., Parazzoli, D., Rothenberg, E., & d'Adda di Fagagna, F. (2019). Functional transcription promoters at DNA double-strand breaks mediate RNA-driven phase separation of damage-response factors. *Nature cell biology*, 21(10), 1286–1299.
14. Gómez-González, B., & Aguilera, A. (2023). Break-induced RNA-DNA hybrids (BIRDHs) in homologous recombination: friend or foe?. *EMBO reports*, 24(12), e57801.
15. Yang, S., Winstone, L., Mondal, S., & Wu, Y. (2023). Helicases in R-loop Formation and Resolution. *The Journal of biological chemistry*, 299(11), 105307.
16. Huertas, P., & Aguilera, A. (2003). Cotranscriptionally formed DNA:RNA hybrids mediate transcription elongation impairment and transcription-associated recombination. *Molecular cell*, 12(3), 711–721.
17. Tuduri, S., Crabbé, L., Conti, C., Tourrière, H., Holtgreve-Grez, H., Jauch, A., Pantescio, V., De Vos, J., Thomas, A., Theillet, C., Pommier, Y., Tazi, J., Coquelle, A., & Pasero, P. (2009). Topoisomerase I suppresses genomic instability by preventing interference between replication and transcription. *Nature cell biology*, 11(11), 1315–1324.
18. Sollier, J., Stork, C. T., García-Rubio, M. L., Paulsen, R. D., Aguilera, A., & Cimprich, K. A. (2014). Transcription-coupled nucleotide excision repair factors promote R-loop-induced genome

- instability. *Molecular cell*, 56(6), 777–785.
19. Crossley, M. P., Song, C., Bocek, M. J., Choi, J. H., Kousouros, J. N., Sathirachinda, A., Lin, C., Brickner, J. R., Bai, G., Lans, H., Vermeulen, W., Abu-Remaileh, M., & Cimprich, K. A. (2023). R-loop-derived cytoplasmic RNA-DNA hybrids activate an immune response. *Nature*, 613(7942), 187–194.
 20. Perego, M. G. L., Taiana, M., Bresolin, N., Comi, G. P., & Corti, S. (2019). R-Loops in Motor Neuron Diseases. *Molecular neurobiology*, 56(4), 2579–2589.
 21. Richard, P., & Manley, J. L. (2017). R Loops and Links to Human Disease. *Journal of molecular biology*, 429(21), 3168–3180.
 22. Halazonetis, T. D., Gorgoulis, V. G., & Bartek, J. (2008). An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science (New York, N.Y.)*, 319(5868), 1352–1355.
 23. Sarkar, K., Han, S. S., Wen, K. K., Ochs, H. D., Dupré, L., Seidman, M. M., & Vyas, Y. M. (2018). R-loops cause genomic instability in T helper lymphocytes from patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 142(1), 219–234.
 24. Zhou, Z. D., Jankovic, J., Ashizawa, T., & Tan, E. K. (2022). Neurodegenerative diseases associated with non-coding CGG tandem repeat expansions. *Nature reviews. Neurology*, 18(3), 145–157.
 25. Groh, M., Lufino, M. M., Wade-Martins, R., & Gromak, N. (2014). R-loops associated with triplet repeat expansions promote gene silencing in Friedreich ataxia and fragile X syndrome. *PLoS genetics*, 10(5), e1004318.
 26. Li, L., Matsui, M., & Corey, D. R. (2016). Activating frataxin expression by repeat-targeted nucleic acids. *Nature communications*, 7, 10606.
 27. Shukla, V., Samaniego-Castruita, D., Dong, Z., González-Avalos, E., Yan, Q., Sarma, K., & Rao, A. (2022). TET deficiency perturbs mature B cell homeostasis and promotes oncogenesis associated with accumulation of G-quadruplex and R-loop structures. *Nature immunology*, 23(1), 99–108.

【藥物新知】

ATR抑制劑於癌症治療的近期發展與潛力

作者：劉玟吟, 博士後研究員, 臺大藥理學研究所

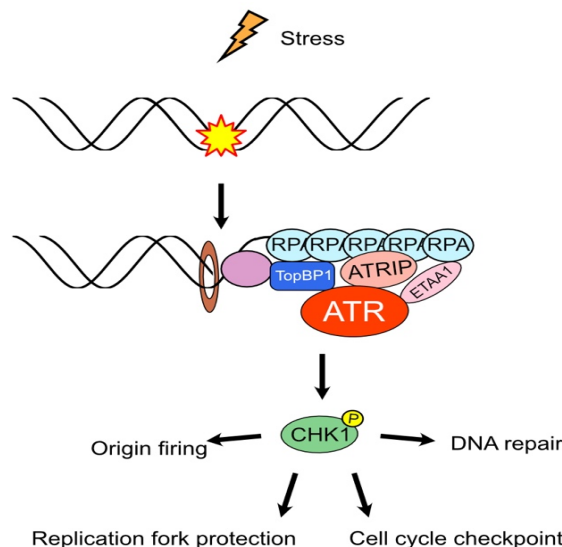
審訂：吳青錫, 臺大藥理學研究所

前言

人類基因體的完整性會不斷受到來自不同的外源性和內源性因素的損害。外源性因素包括輻射或基因毒性物質的暴露，內源性因素包括細胞代謝產生的氧化物。當這些損傷如果未被修復或修復不當而造成基因體不穩定，將對細胞產生致命的威脅。因此，細胞通過活化一系列訊號路徑來應對這些損傷，該機制統稱為DNA損傷反應（DNA damage response, DDR），其功能是負責檢測DNA損傷、暫停細胞週期並啟動DNA修復，維持基因體的穩定性，預防如癌症等疾病的發展¹⁻³。

ATR的生理功能

ATR（Ataxia Telangiectasia and Rad3-related protein）是DNA損傷反應中的關鍵蛋白激酶。它可以感應不同類型的DNA損傷，特別是在DNA複製壓力（replication stress）的情況。當DNA複製過程中出現損傷時，複製蛋白A（Replication protein A, RPA）會結合上暴露出的單股DNA，進而招募ATR相互作用蛋白ATRIP^{2,4}。ATR-ATRIP複合體通過結合RPA標記的單股DNA，感應到DNA損傷並被活化。RPA標記的單股DNA還會招募其他ATR活化蛋白如TopBP1（DNA topoisomerase 2-binding protein 1）和ETAA1（Ewing tumour-associated antigen 1）透過與ATR交互作用來促使ATR完全活化，進而活化DNA損傷反應路徑下游蛋白^{5,6}。通過磷酸化並活化CHK1（Checkpoint kinase 1）激酶，啟動細胞週期檢查點，阻止細胞在DNA損傷修復完成之前進入有絲分裂，確保損傷的DNA能夠被修復，防止帶有損傷的DNA被傳到子細胞中。此外，ATR通過活化多種下游蛋白包括BRCA1、WRN、BLM、FANCD2等，促進DNA修復途徑，確保損傷DNA的修復。在DNA複製過程中，ATR磷酸化Rad51、ZRANB3促進複製叉反轉，磷酸化SMARCAL1預防過多的複製叉反轉，磷酸化SLX4防止倒退的複製叉被切割，避免複製叉崩解，調控多種蛋白來維持複製叉的穩定性，確保複製過程的順利進行和基因體的完整性（圖一）^{5,7}。



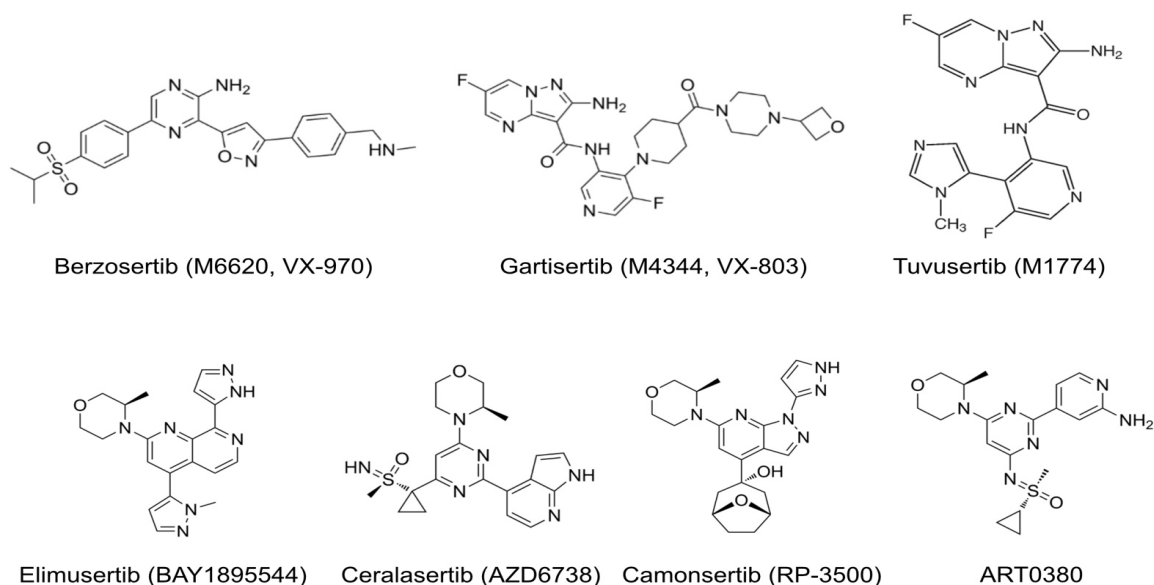
圖一 ATR 在DNA損傷反應中的功能和活化路徑。ATR在DNA損傷下，通過磷酸化並活化CHK1和其他下游蛋白，如BRCA1、WRN、BLM、FANCD2等，啟動細胞週期檢查點，促進DNA修復，及維持複製叉的穩定性，維持基因組的完整性。

ATR在癌症治療中的潛力

癌細胞由於一些致癌基因（如Ras、Myc）的活化或抑癌基因（如p53）的缺陷或喪失，導致細胞週期調控的失常，普遍存在G1檢查點控制的喪失，這使得癌細胞高度增殖，這也促使癌細胞更加依賴S期和G2/M期檢查點^{8,9}。ATR（Ataxia Telangiectasia and Rad3-related protein）是S期和G2/M期檢查點激活的關鍵蛋白，在包括BRCA1或BRCA2突變的乳腺癌、小細胞肺癌、卵巢癌等多種癌症中，ATR蛋白質表現量異常增高，顯示出癌細胞對ATR的高度依賴性，幫助癌細胞克服複製壓力並維持基因體穩定¹⁰⁻¹²。因此，ATR成為了一個有潛力的抗癌靶點，目前已開發出多種有效且選擇性的ATR抑制劑包括Berzosertib（M6620, VX-970）、Ceralasertib（AZD6738）、Elimusertib（BAY1895544）、Camonsertib（RP-3500）、Tuvusertib（M1774）、ART0380、Gartisertib（M4344, VX-803）等，各抑制劑化學結構於圖二。ATR抑制劑的作用機制透過佔據ATP結合位點，阻止ATP結合到ATR上，進而抑制其激酶活性，干擾DNA損傷反應路徑和阻斷細胞週期檢查點來增加DNA損傷和癌細胞凋亡。各個ATR抑制劑的結構特徵差異使其在抑制ATR活性方面具有不同的選擇性以及不同的藥物溶解度¹³。

ATR抑制劑與其他癌症治療藥物聯合使用具有顯著潛力。目前的臨床試驗也主要集中在聯合治療上。臨床前研究結果顯示，首先，ATR作為修復複製壓力下導致DNA損傷的關鍵蛋白，在多種癌症中與細胞毒性化療藥物組合是理想的治療策略。此外，PARP抑制劑（PARPi）通過阻止單股DNA斷裂修復，導致複製壓力上升。因此，PARPi誘導的複製壓力需要ATR訊息傳遞至細胞週期檢查點來解決損傷。研究顯示ATR抑制劑與PARP抑制劑聯合使用可克服PARP抑制劑在BRCA、ATM或SLFN11缺陷的癌細胞中的耐藥性，增加腫瘤細胞的死亡率¹⁴⁻¹⁶。此外，ATR抑制劑還可與免疫療法聯合使用。臨床前研究結果顯示，在乳腺癌、肝癌和前列腺癌細胞中，給予ATR抑制劑會使細胞質DNA增加，進而活化cGAS-STING路徑，觸發先天免疫反應，增強免疫檢查點抑制劑的效果^{17,18}。

總結來說，ATR抑制劑作為一種新的抗癌治療方式，與細胞毒性化療藥物、PARP抑制劑和免疫聯合使用，展示了其在多種癌症中的潛力。



圖二 ATR抑制劑的化學結構。目前進入臨床試驗的ATR抑制劑（Berzosertib、Ceralasertib、Elimusertib、Camonsertib、Tuvusertib、ART0380、Gartisertib）之化學結構

ATR抑制劑的臨床發展

目前許多ATR抑制劑已進入臨床試驗，單一治療和聯合治療已經有超過40個臨床試驗啟動，涵蓋多種癌症類型，包括Berzosertib、Ceralasertib、Elimusertib、Camonsertib、Tuvusertib、ART0380、Gartisertib等^{13,19}。Berzosertib是2012年第一個進入臨床試驗的ATR抑制劑，以靜脈注射給藥。隨後發展出來的ATR抑制劑則以口服為主。Berzosertib是VE821衍生物，由美國福泰製藥（Vertex Pharmaceuticals）開發。VE821是由高通量篩選出的選擇性ATR抑制劑，但因為VE821在細胞內試驗並不理想（IC₅₀ = 800 nM），進而開發出衍生物Berzosertib。活性測試上無論在細胞外試驗（ATR Ki < 0.2 nM）還是細胞內試驗（ATR IC₅₀ = 19 nM），均有顯著的改善。另一個正在進行臨床試驗的ATR抑制劑Ceralasertib則是由阿斯特捷利康（AstraZeneca）開發的改良型藥物。該藥物對ATR活性的抑制極為強效，無論在細胞外試驗（ATR Ki = 4 nM）還是細胞內試驗（ATR IC₅₀ = 74 nM），均有十分顯著的抑制效果。並且對於其他同類型的激酶其選擇性提高了300倍，增高抑制ATR的專一性。此外，這種口服ATR抑制劑的水溶性和生物利用度也有所改善，並且不會像前早期的抑制劑AZ20為對CYP3A4產生時間依賴性抑制^{13,20}。Ceralasertib從2013年開始進行臨床試驗（NCT01955668）成為第一個進入臨床試驗的口服抑制劑，目前正進行多個I期和II期臨床試驗。在臨床前研究中，AZD6738作為單獨藥物或與DNA損傷劑（如Cisplatin、Cyclophosphamide）、PARP抑制劑（Olaparib）、抗代謝劑（Gemcitabine）、放射療法甚至免疫療法的組合治療，已在多種腫瘤模型中展示出顯著的抗腫瘤活性。ATR抑制劑在單一治療的臨床試驗整理於表格一，Berzosertib、Ceralasertib和ART0380都已在不同的實質固態瘤進入二期臨床試驗。其中Gartisertib因第一期臨床試驗（NCT02278250）中結果藥物在較低劑量下耐受性良好，但出現未預期的肝毒性，阻礙了劑量遞增而可能限制了其抗腫瘤活性。因此，Gartisertib的開發隨後被中止不再有後續臨床試驗²¹。

在聯合療法上，多個ATR抑制劑組合已進入到臨床二、三期試驗（表格二）^{11,13}，Ceralasertib是唯一進入臨床三期試驗的ATR抑制劑，用於已治療過免疫檢查點抑制劑的晚期或轉移的非小細胞肺癌，與PD-L1免疫檢查點抑制劑Durvalumab聯合使用。其他臨床二期試驗，Ceralasertib在不同癌症中包括骨肉瘤、黑色素瘤、三陰性乳癌或小細胞肺癌搭配Durvalumab或PARP抑制劑Olaparib聯合使用。Berzosertib在轉移的泌尿上皮癌的臨床二期試驗，與Cisplatin和Gemcitabine聯合使用的結果並未顯示出與單獨Cisplatin和Gemcitabine治療相比有顯著延長病人的無惡化存活期（progression-free survival）²²。但Berzosertib在對鉑金類化療藥有抗藥性卵巢癌中，Gemcitabine和Berzosertib的聯合使用相比單獨使用Gemcitabine，將無惡化存活期（progression-free survival）中位數提高了約55%²³。而其他Berzosertib臨床二期針對不同癌症主要搭配不同的細胞毒性藥物進行聯合治療。Camonsertib與PARP抑制劑Niraparib、Olaparib、Talazoparib或細胞毒性藥物Gemcitabine聯合使用。Tuvusertib有許多不同組合的臨床試驗，其中在BRCA突變或同源重組缺陷的上皮性卵巢癌搭配PARP抑制劑Niraparib或ATM抑制劑Lartesertib。此外，用於已治療過免疫檢查點抑制劑的非鱗狀非小細胞肺癌和晚期泌尿上皮癌分別與PD-1免疫檢查點抑制劑Cemiplimab和PD-L1免疫檢查點抑制劑Avelumab聯合使用。在治療過免疫檢查點抑制劑並取得進展的默克細胞癌搭配Avelumab。最後ART0380與細胞毒性藥物Gemcitabine或Irinotecan搭配組合。總而來說，ATR抑制劑在聯合療法中展示了多種藥物組合的潛力，許多臨床試驗已經通過一期，正在進行二、三期，希望能在癌症治療上取得顯著成果。

表格一 ATR抑制劑單一治療的臨床試驗

ATR抑制劑	藥物類型	所屬公司	臨床試驗階段	癌症種類	臨床試驗編號
Berzosertib	靜脈注射	Merck 默克	II	Advanced solid tumors 晚期實質固態瘤	NCT03718091
Ceralasertib	口服給藥	AstraZeneca 阿斯特捷利康	II	Solid tumors實質固態瘤	NCT03682289
Elimusertib	口服給藥	Bayer拜耳	I/II	Relapsed or Refractory Solid Tumors 復發性或難治性實質固態瘤	NCT05071209
Camonsertib	口服給藥	Repare Therapeutics	I/IIa	Advanced solid tumors 晚期實質固態瘤	NCT04497116

Tuvusertib	口服給藥	Merck默克	I	Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors 轉移或局部晚期不可切除實質固態瘤	NCT04170153
ART0380	口服給藥	Artios Pharma	II	Biologically Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors 生物性選擇的晚期或轉移實質固態瘤	NCT05798611
Gartisertib	口服給藥	Merck默克	I	Advanced Solid Tumors 晚期實質固態瘤	NCT02278250

表格二 ATR抑制劑聯合治療的臨床試驗

ATR抑制劑	臨床試驗階段	癌症種類	聯合藥物	臨床試驗編號
Berzosertib	II	Small-Cell Lung Cancer 小細胞肺癌	Topotecan	NCT04768296
	II	Ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer 卵巢癌、原發性腹膜癌、輸卵管癌	Gemcitabine	NCT02595892
	II	Metastatic Urothelial Cancer 轉移的泌尿道上皮癌	Cisplatin and Gemcitabine	NCT02567409
	II	Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer 胃食道接合部癌	Irinotecan	NCT03641313
	II	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer 去勢抗性轉移前列腺癌	Carboplatin with or without Docetaxel	NCT03517969
	Ib/II	Advanced Squamous Cell Non-small Cell Lung Cancer 鱗狀非小細胞肺癌	Carboplatin, Gemcitabine and Pembrolizumab	NCT04216316
Ceralasertib	III	Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer 晚期或轉移的非小細胞肺癌	Durvalumab	NCT05450692
	II	Recurrent Osteosarcoma 復發性骨肉瘤	Olaparib	NCT04417062
	II	Unresectable or Advanced Melanoma 不可切除晚期黑色素瘤	Durvalumab	NCT05061134
	II	Solid Tumors 實質固態瘤	Durvalumab or Olaparib	NCT03682289
	II	Advanced Triple Negative Breast Cancer 晚期三陰性乳癌	Durvalumab/ Nab-Paclitaxel	NCT05582538
	II	Small Cell Lung Cancer 小細胞肺癌	Durvalumab	NCT04699838
Camonsertib	Ib/II	Advanced Solid Tumors 晚期實質固態瘤	Niraparib or Olaparib	NCT04972110

	I/IIa	Advanced Solid Tumors 晚期實質固態瘤	Talazoparib or Gemcitabine	NCT04497116
Tuvusertib	II	Epithelial Ovarian Cancer 上皮性卵巢癌	Niraparib or Lartesertib	NCT06433219
	Ib/IIa	Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer 非鱗狀非小細胞肺癌	Cemiplimab	NCT05882734
	II	Advanced Urothelial Carcinoma 晚期泌尿上皮癌	Avelumab	NCT06424717
	II	Merkel cell carcinoma 默克細胞癌	Avelumab	NCT05947500
ART0380	I/IIa	Advanced or Metastatic Solid Tumors 晚期或轉移的實質固態瘤	Gemcitabine or Irinotecan	NCT04657068

未來展望

根據衛生福利部的統計數據，癌症依然是台灣的主要死因之一。111年（2022年）癌症死亡人數為51,927人，占總死亡人數的24.9%。相比前一年增加了1.2%，顯示出癌症仍是國內主要的健康威脅之一。ATR抑制劑在癌症治療中展現出廣泛的應用，隨著更多臨床試驗的啟動和深入研究，單一治療方案需要探索生物標誌物的搭配應用，另外研究不同ATR抑制劑與其他治療方式的最佳聯合方案和個人化醫療的應用，ATR抑制劑有潛力成為癌症治療中的重要一環，但仍存在一些挑戰。例如，ATR抑制劑可能引起肝毒性、血液毒性反應，如貧血、中性粒細胞減少和血小板減少^{19,21}。未來的需要進一步探討如何減少這些副作用，同時保持其抗腫瘤效果。

參考文獻

- Harper, J.W. & Elledge, S.J. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell* 28, 739-745 (2007).
- Jackson, S.P. & Bartek, J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 461, 1071-1078 (2009).
- Ciccia, A. & Elledge, S.J. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 40, 179-204 (2010).
- Zou, L. & Elledge, S.J. Sensing DNA damage through ATRIP recognition of RPA-ssDNA complexes. *Science* 300, 1542-1548 (2003).
- Cimprich, K.A. & Cortez, D. ATR: an essential regulator of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9, 616-627 (2008).
- Haahr, P., *et al.* Activation of the ATR kinase by the RPA-binding protein ETAA1. *Nat Cell Biol* 18, 1196-1207 (2016).
- Liu, S., *et al.* Distinct roles for DNA-PK, ATM and ATR in RPA phosphorylation and checkpoint activation in response to replication stress. *Nucleic Acids Res* 40, 10780-10794 (2012).
- Hanahan, D. & Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674 (2011).
- Toledo, L.I., *et al.* A cell-based screen identifies ATR inhibitors with synthetic lethal properties for cancer-associated mutations. *Nat Struct Mol Biol* 18, 721-727 (2011).
- Yano, K. & Shiotani, B. Emerging strategies for cancer therapy by ATR inhibitors. *Cancer Sci* 114, 2709-2721 (2023).
- Bradbury, A., Hall, S., Curtin, N. & Drew, Y. Targeting ATR as Cancer Therapy: A new era for synthetic lethality and synergistic combinations? *Pharmacol Ther* 207, 107450 (2020).
- Groelly, F.J., Fawkes, M., Dagg, R.A., Blackford, A.N. & Tarsounas, M. Targeting DNA damage response pathways in cancer. *Nat Rev Cancer* 23, 78-94 (2023).
- Barnieh, F.M., Loadman, P.M. & Falconer, R.A. Progress towards a clinically-successful ATR

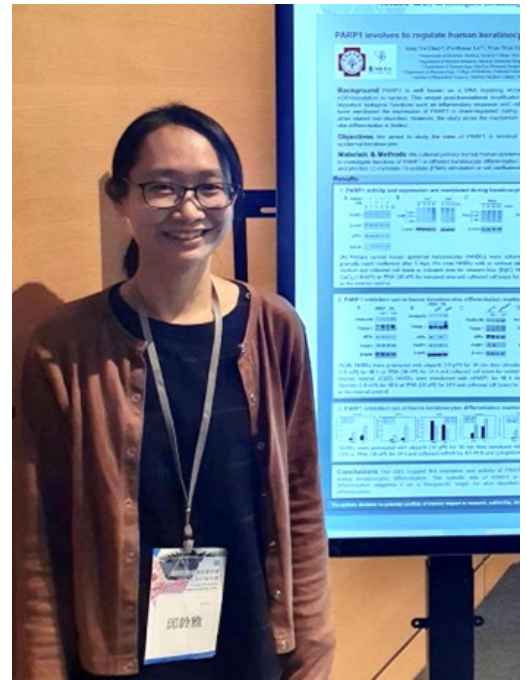
- inhibitor for cancer therapy. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2, 100017 (2021).
14. Yazinski, S.A., *et al.* ATR inhibition disrupts rewired homologous recombination and fork protection pathways in PARP inhibitor-resistant BRCA-deficient cancer cells. *Genes Dev* 31, 318-332 (2017).
 15. Murai, J., *et al.* Resistance to PARP inhibitors by SLFN11 inactivation can be overcome by ATR inhibition. *Oncotarget* 7, 76534-76550 (2016).
 16. Lloyd, R.L., *et al.* Combined PARP and ATR inhibition potentiates genome instability and cell death in ATM-deficient cancer cells. *Oncogene* 39, 4869-4883 (2020).
 17. Parkes, E.E., *et al.* Activation of STING-Dependent Innate Immune Signaling By S-Phase-Specific DNA Damage in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 109(2017).
 18. Vendetti, F.P., *et al.* ATR kinase inhibitor AZD6738 potentiates CD8⁺ T cell-dependent antitumor activity following radiation. *J Clin Invest* 128, 3926-3940 (2018).
 19. Ngoi, N.Y.L., *et al.* Targeting ATR in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 21, 278-293 (2024).
 20. Gorecki, L., Andrs, M., Rezacova, M. & Korabecny, J. Discovery of ATR kinase inhibitor berzosertib (VX-970, M6620): Clinical candidate for cancer therapy. *Pharmacol Ther* 210, 107518 (2020).
 21. Burris, H.A., *et al.* A phase I study of ATR inhibitor gartisertib (M4344) as a single agent and in combination with carboplatin in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 130, 1131-1140 (2024).
 22. Pal, S.K., *et al.* Effect of Cisplatin and Gemcitabine With or Without Berzosertib in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 7, 1536-1543 (2021).
 23. Konstantinopoulos, P.A., *et al.* Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21, 957-968 (2020).

【新人介紹】

馬偕紀念醫院醫學研究部

邱鈴雅 助研究員

邱鈴雅博士於馬偕紀念醫院醫學研究部擔任助研究員一職，並於馬偕醫學院護理系教授藥理學課程。邱博士在台大藥理所林琬琬教授指導下取得博士學位，並於馬偕紀念醫院皮膚科吳南霖醫師實驗室擔任博士後研究。攻讀學位時期的研究主題以小鼠巨噬細胞及人類皮膚角質細胞為主要模式，探討發炎反應中先天性免疫的分子調控機轉，研究論文亦獲得杜聰明博士研究生論文獎及台大醫學院研究生優秀著作獎。後續研究則以皮膚發炎性疾病如光損傷及乾癬等為主要方向，除以轉譯醫學之角度，探討角質細胞之免疫調控、分化機轉及表皮屏障功能之分子機制，研究訊息傳遞路徑以從中探索疾病治療標的，並建立疾病相關之細胞及動物模式，以作為中草藥活性成分或小分子藥物之篩選平台。目前加入醫研部分子生物組，實驗室團隊由馬偕紀念醫院婦產科陳持平醫師主持，進行鑲嵌型染色體產前診斷之平台建構與發展。



【學術會議、演講與活動】

1. 第九屆 Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania Congress (FIMSA 2024) 將在 23-27 October 於台北舉行。海報論文投稿延期到 7/31，早鳥報名到 7/10，歡迎大家踴躍參加，相關訊息及議程請參閱網址：<http://www.fimsa2024.org/system/login>
2. Keystone meeting “Mitochondrial Biology in Health and Disease” 將在 January 13-16, 2025 於台北國際會議中心舉行。重要訊息如下：
Short Talk Abstract Deadline: Oct. 15, 2024
Early Registration Deadline: Nov. 26, 2024
Scholarship Deadline: Oct. 15, 2024
網址：<https://www.keystonesymposia.org/conferences/conference-listing/meeting/pricing/a22025>
3. 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. 長庚大學生理暨藥理學科誠徵專任教師兩位 即日起至 113 年 8 月 31 日止詳情請見：<https://dop.cgu.edu.tw/p/404-1099-111302.php?Lang=zh-tw>
2. 臺大醫學院藥學系誠徵助理教授級以上專任教師數名、助理教授級以專案教師數名、講師級以上專案實務教學教師1名（114年2月1日起聘），詳情請見：<https://rx.mc.ntu.edu.tw/myDOP/SCENE/NEWS/mainnews.php?rub=news//0>

【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

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