



漫談 精準醫療(上)

◆ 文 / 閻雲 臺北醫學大學校長

美國總統歐巴馬雖於元月廿日任期屆滿卸任總統職位，但他在二〇一五年初提出的「精準醫療」，近兩年卻一躍成為生技醫療界的新主流，並將過去大家提及的轉譯醫學、標靶治療、個人化醫療等一併囊括其中，而且我們也預期在可見的未來，從預防到治療，「精準醫療」將會帶來強大的衝擊與影響。

什麼是「精準醫療」？顧名思義，是我們有更精確的方法來偵測疾病的特性，甚至也有很精確的藥物猶如導彈一般，方才有了「精準」二字的定義。

過去的藥物發展與病理診斷，都比現在所謂的精準治療來的概括性，好比一般人平常說的「心臟裡的心肌增厚」，我們稱之為「心肌肥厚症」；如今若轉換成精準醫療用語，說法將迥然不同：你可能有一個基因在「鈉、鉀通道」發生突變，而造成的心律不整，以及它的心肌肥厚等。也就是說，在精準醫療時代裡，我們可以明確地說出一個導致病灶的基因來了。

但從前不然，在以往的醫病描述裡，我們偏向「形態學」，心肌肥厚或心律不整，都是一個症狀學、形態學的描述；而今，我們在醫學上又更向前跨出一大步，不僅可以描述病患哪裡有問題，同時還能描述哪個基因有缺陷，當醫師說出病患的心律發生不整時，即可指出是哪一個基因可能有問題，這樣是不是「好精準」？！

人類的基因於西元兩千年時定序解密！當這個答案公諸於世之後，可謂既有用，也無用，為何這麼說呢？有用的是，我們終於知道人類的基因接近三萬

個，即便是被稱為萬物之靈的人類，基因數量也只有三萬個不到；然而，這些基因彷彿是一個個音符，並非一個樂章。音符是單調的，音符在哪裡要延長，又是在哪裡須縮短，來形成一個樂章呢？樂章是需要靠蛋白來譜曲完成的，是從 DNA 變成 RNA，再變成蛋白之後，才開始有了旋律，而我們的蛋白，數量不僅僅是幾萬個而已，可是以上億、上兆來計算，包括所有由基因至蛋白的修飾，這個複雜度自然完完全全不一樣了，也因此人類成為靈長類。

在研究人類基因時，也必須採以非常宏觀的手段——大數據、生物資訊 (bioinformatics)……才能研究這些量化，而這些量化的問題還是從一個微小的問題衍生出來的，惟有這個微小的問題被抓住了，方能對疾病有更加深刻的了解。

在過去，小兒先天畸型異常是基因導致疾病的重要醫學課題，如今則以癌症領域為整個精準醫療之中最為領先的，它帶動現在所有的科學走向基因的層次，原因是因為人的身體裡同時存在著正常與不正常的細胞，當使用基因定序之後，發現腫瘤的產生到底是在哪些基因發生了問題，再經由大數據與生物資訊分析，可以將這些問題濃縮成訊息傳導的電路，即會發現原來癌症的發生，實際上有一個特定的模式 (pattern) 或是有幾個特別的基因使然。

好比說，肺癌上我們知道 EGFR 基因突變，即是一個很典型的例子；而一般的癌症出自 P53、KRAS、PTEN 等基因變異，也是常見的問題。這些都是因為我們有了精準醫學，有了基因定序，至於蛋白的複雜，我們也有了蛋白質體學 (proteomics)，這些學問仍在累積，而累積出來的學問就用來看病診斷。既然找到少數幾個基因扮演著重要的角色，更進一步地，就希望創造出一些藥物來針對它，把過量不好的基因打掉，在研發打掉的過程裡，也同時開發了非常多的藥物像抗體、標靶藥物等，未來還會愈來愈多。

另外還有一種情況是正常基因數量太低，而無法表達，以致形成疾病，現在我們用傳送 (delivering) 方式如奈米來承載蛋白或基因進去，而這個領域仍在發展中。

還有更進一步的，去年（二〇一六）唐獎得主鑽研的 CRISPR/Cas9 系統，這是基因編輯工具，傳統上所帶來的基因缺損 (defect)，是無法改變的，但是透過編輯 (editing)，則可對人類的一些小的基因進行修飾，經過修飾使基因表達的更多或更少，如此一來，更是精準中的精準，未來 CRISPR 的 Cas9 編輯系統將會大大的運用在人類疾病治療上。

基因編輯一開始應該會先應用在植物上，即使大家對基改仍十分的恐懼，然而以基因編輯程序去除某些不好的基因，這本身較令人接受，因為是去掉而非增加，可降低大家的疑慮。

還有對幹細胞的缺陷，可以先一步進行修飾，然後再植回人體之中；胚胎亦然，以前我們無法處理胚胎障礙，主要是事關人類倫理，這些在未來都有可能找到解決之道。

不過這些都還有很多配套亟需處理，包括：法規規範、社會倫理等，都將與科技發展結合，否則很多配套不良或趕不上，以致科技無法向前。

臺灣在中研院已有一些重要的準備工作來迎接精準醫學的到來，像「生物特徵」(biosignature) 或「人體資料庫」(biobank)，「生物特徵」蒐集特定疾病的樣本，經過定序之後才能確認此一疾病是否與基因有關，而這些「生物特徵」重要的是在蒐集臺灣一些特有的疾病，至於「人體資料庫」則蒐集很多健康人的標本。何謂健康？你需要一個標本庫，要有一個標準品，這些都需要時間來建立，這樣的蒐集都是為臺灣打下精準醫療的基礎。(整理／趙慧珍) 

編按：唐獎——於二〇一二年十二月成立，設置永續發展、生技醫藥、漢學及法治四大獎項，而且不分種族與國籍，遴選出對世界具有創新實質貢獻及影響力的成就者。<http://www.tang-prize.org/>