

## 精準醫療新突破—新穎基因標記預測藥物抗體反應的發生

本院生物醫學科學研究所鄔哲源研究員、羅傳倫研究員，以及陳垣崇院士領導的研究團隊，首度發現特異性免疫球蛋白基因（IGH）標記與臨床聚乙二醇修飾藥物抗體反應的發生具有高度關聯性，並有機會做為臨床藥物治療有效性評估的早期預測標記，可望為精準醫療帶來新的契機。該研究於2017年9月12日發表在國際知名期刊《自然通訊》（Nature Communications）。

許多臨床藥物透過聚乙二醇修飾來增加藥物的水溶性，延長藥物在血液循環中的半衰期，並減少免疫抗原反應的發生。然而，部分病患在使用聚乙二醇修飾藥物後，體內會產生抗聚乙二醇（anti-PEG）抗體，進而降低藥物的治療效果，並影響藥物使用的安全性。鄔哲源研究員表示，「目前，抗聚乙二醇抗體產生的分子機制仍未被科學界清楚瞭解。因此，了解抗聚乙二醇抗體如何產生，並找尋可有效預測此現象發生的生物性標記，將可提高病患在使用聚乙二醇修飾性藥物的有效性及安全性。」

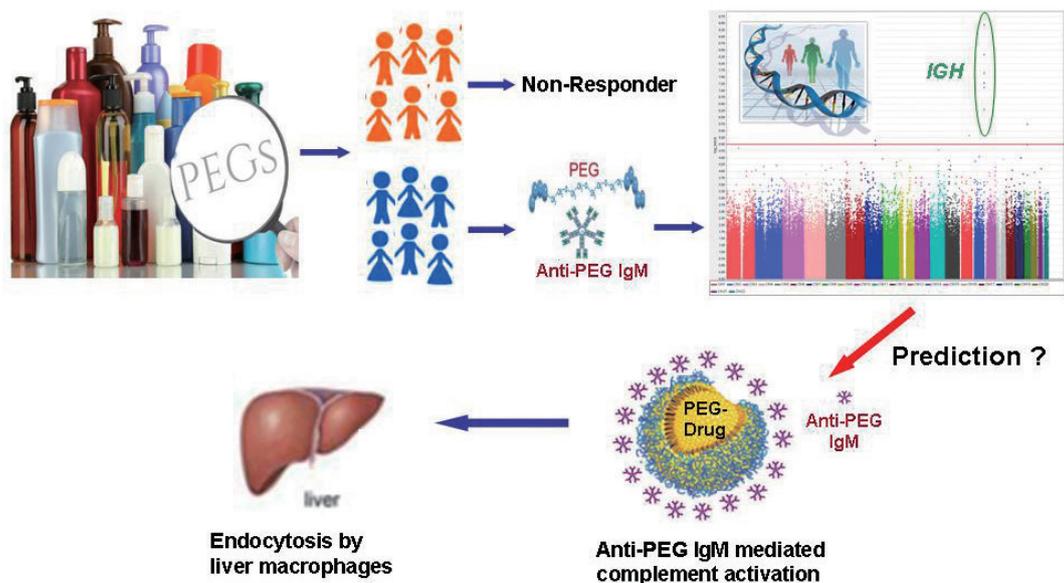
本研究藉由偵測健康成人血液中抗聚乙二醇抗體的表現，並利用高密度基因型鑑定方法進行全基因體關聯性研究。在第一階段分析了885位健康成年人之抗體表現，並根據個體表現抗聚乙二醇抗體的有無及種類，將其分為實驗組與對照組，藉以分析兩研究族群間基因型表現的差異；第二階段使用1100位成人檢體做更進一步驗證。研究團隊發現，抗聚乙二醇抗體的產生的確與一群特定基因位點有高度關聯性，此群基因位點皆位於表達各式抗體的重要基因區域—免疫球蛋白基因；此外，進一步分析發現，個體在此群基因位點若帶有特定風險性基因型(risk allele)將會有較高機率在體內產生抗聚乙二醇抗體，並且在血液中具有較高濃度的抗聚乙二醇抗體。顯示抗體基因序列的特異性將可能造成個體是否產生抗聚乙二醇抗體。

鄔哲源研究員表示，「這個研究為第一次發現特定易感性基因標記可預測個體是否產生抗聚乙二醇抗體，成果不只清楚闡述抗聚乙二醇抗體表現與基因型具有高度關聯性，並顯示此新穎的基因標記有機會作為聚乙二醇修飾藥物治療有效性評估的早期預測標記，以期朝更精緻的個人化醫療目標前進。」

本計劃通訊作者為中研院生醫所鄔哲源研究員、羅傳倫研究員，以及陳垣崇院士。論文共同第一作者為中研院生醫所博士後研究員張家榮博士、研究副技師陳建勳博士及陳炳梅小姐。研究經費則由中央研究院多中心合作型基因醫藥研究計畫及科技部國家基因體醫學研究中心計畫支持。

論文網址: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00622-4>

論文作者: 張家榮、陳建勳、陳炳梅、蘇昱誠、陳盈婷、Michael S.Hershfield、李明達、鄭添祿、陳垣崇、羅傳倫、鄔哲源。



聚乙二醇（PEG）為廣泛使用的化學添加劑，從牙膏、化妝品及洗髮精等日常生活用品中均含有這種物質。本研究指出，可能因為聚乙二醇添加物的廣泛接觸，將近一半的健康成年人血液中具有抗聚乙二醇抗體的存在。經由全基因體關聯性分析發現，表現抗聚乙二醇抗體之個體相較於不產生抗體反應之族群，在免疫球蛋白基因（IGH）序列會帶有特定的基因標記。過去研究已發現，抗聚乙二醇抗體會與藥物表面的聚乙二醇分子結合，加速藥物在肝臟中的代謝，進而降低藥物的治療效果，並影響藥物使用的安全性；因此，本研究發現的新穎基因標記將有機會作為聚乙二醇修飾藥物治療有效性評估的早期預測標記。