

# 個人化醫療 - 基因與藥物反應

---

林珮珊博士 (Dr May Lam)

香港大學李嘉誠醫學院

藥理及藥劑學系講師



## 講座目的：

- 簡介個人化醫療
- 了解個人化醫療臨床應用現況
- 個人化醫療可能衍生的問題

# 藥物反應 - 個體差異

**Hypertension Drugs 10-30%**  
ACE Inhibitors



**Heart Failure Drugs 15-25%** Beta Blockers



**Anti Depressants 20-50%**  
SSRIs



**Cholesterol Drugs 30-70%** Statins

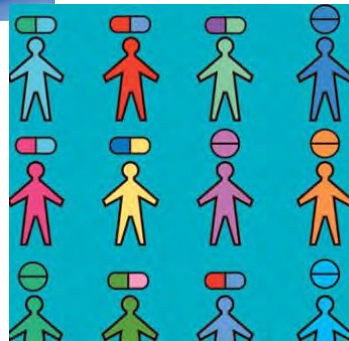


**Asthma Drugs 40-70%**  
Beta-2-agonists



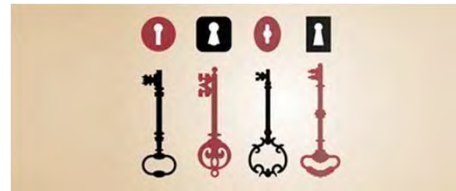
The Personalized Medicine Coalition

# 個人化醫療



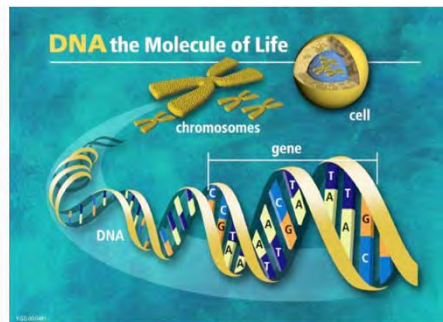
## 什麼是個人化醫療？

- 根據個體的差異，採取最佳的治療及照護方式，以提高療效，避免副作用
- 對症下藥、對人下藥、對量下藥 (Right Drug at the Right Dose for the Right Disease to the Right Patient)

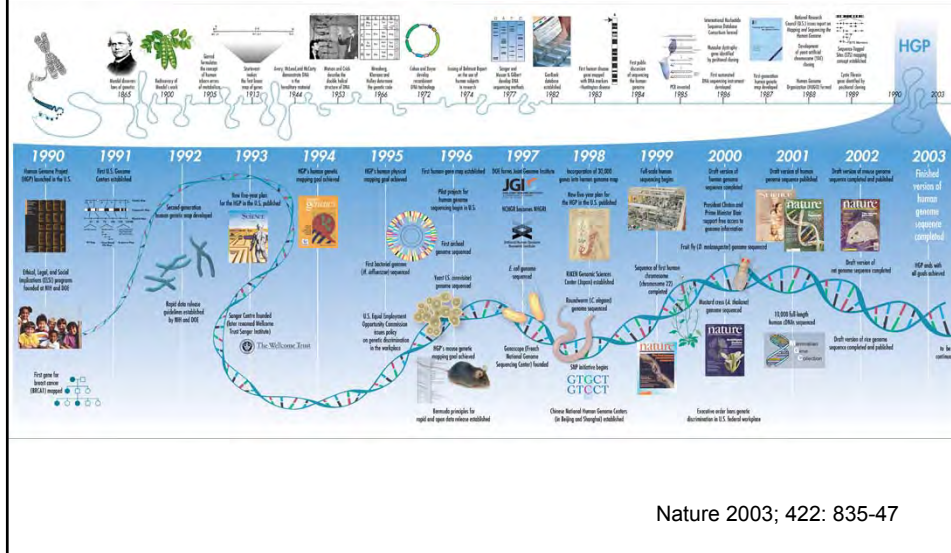


## 人類基因 - 生命的藍圖

- 基因差異 → 個體的差異
  - 微小差異卻可能對藥物代謝產生截然不同的反應，而形成不同的臨床症狀



# DNA時間表



Nature 2003; 422: 835-47

# 藥物基因組學 (Pharmacogenomics)

- 研究基因差異與藥物反應的關係
- 尋找、了解任何可能與藥物代謝及生理作用有關的基因，以及對藥物使用上的研究技術



---

## 個人化醫療臨床應用

## 藥物不良反應 (Adverse Drug Reaction)

- WHO :
  - 藥物在人體上所產生的一種不舒服，有害性或未預期的反應。通常在正常劑量下，藥品使用於預防性給藥、診斷、疾病治療、或改變生理功能時所發生的反應

## 藥物過敏反應

- 是藥物不良反應的一種
- 用藥後發生過份敏感現象
  - 輕者會皮膚紅腫發癢，嚴重者會呼吸困難、血壓降低、心跳減緩更可能引發休克致死

## 嚴重型皮膚藥物過敏反應

- 史蒂芬強生症候群 (SJS)、毒性表皮壞死症 (TEN)
  - 罕見卻可能致命

## SJS/TEN - 地域差異

|      | Case No. | Allopurinol | Carbamazepine (卡巴西平) | Co-trimoxazole | Phenytoin |
|------|----------|-------------|----------------------|----------------|-----------|
| 臺灣   | 35       | 17.1%       | 31.4%                | NA             | 20%       |
| 新加坡  | 23       | 13.0%       | 27.7%                | NA             | 4.3%      |
| 馬來西亞 | 96       | 18.8%       | 24.0%                | 12.5%          | 5.2%      |
| 印度   | 57       | NA          | 19.3%                | 15.8%          | 19.3%     |
| 歐洲   | 379      | 17.4%       | 8.2%                 | 6.3%           | 5.0%      |

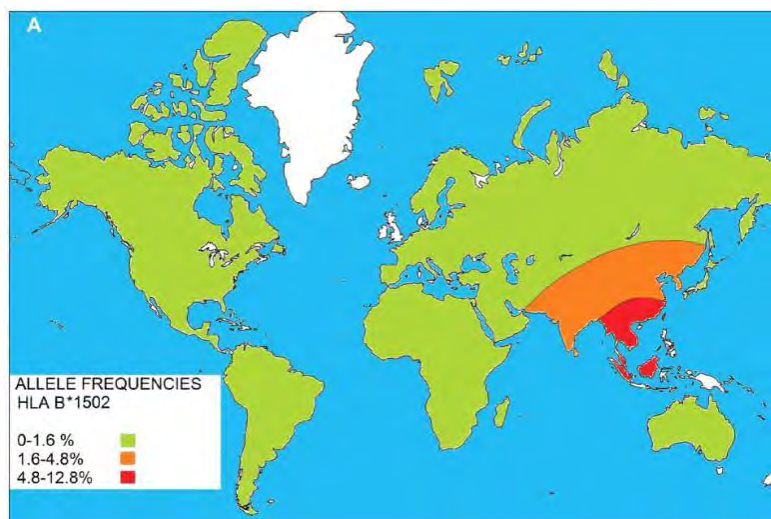
Int J Dermatol 2010; 49: 834-41

## 過敏基因標記

- 2004 - Nature
  - 白血球抗原基因型 (HLA-B\*15:02) + 卡巴西平 → 高風險引起SJS



## 全球頻率 - HLA-B\*15:02



## FDA警告



U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

A to Z Index | Follow FDA | Subscribe to Emails

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco

### Drugs

Home > Drugs > Drug Safety and Availability > Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Products



#### Drug Safety and Availability

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Index to Drug-Specific Information

Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)

Drug Safety Information for Healthcare Professionals

### Information for Healthcare Professionals: Dangerous or Even Fatal Skin Reactions - Carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics)

**Update:** The issues described in this communication have been addressed in product labeling (see [Drugs@FDA](mailto:Drugs@FDA)).

**FDA ALERT [12/12/2007]:** Dangerous or even fatal skin reactions (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), that can be caused by carbamazepine therapy, are significantly more common in patients with a particular human leukocyte antigen (HLA) allele, HLA-B\*1502. This allele occurs almost exclusively in patients with ancestry across broad areas of Asia, including South Asian Indians. Genetic tests for HLA-B\*1502 are already available. Patients with ancestry from areas in which HLA-B\*1502 is present should be screened for the HLA-B\*1502 allele before starting treatment with carbamazepine. If they test positive, carbamazepine should not be started unless the expected benefit clearly outweighs the increased risk of serious skin reactions. Patients who have been taking carbamazepine for more than a few months without developing skin reactions are at low risk of these events ever developing from carbamazepine. This is true for patients of any ethnicity or genotype, including patients positive for HLA-B\*1502. This new safety information will be reflected in updated product labeling.



# 大腸直腸癌

**Mortality Data 2008**

|                                      | Male    | Female   |
|--------------------------------------|---------|----------|
| Number of cases registered           | 980     | 706      |
| Rank                                 | 3       | 2        |
| Relative Frequency (%)               | 13.0    | 14.3     |
| Male : Female Ratio                  | 1.4     | 1        |
| Median age (years)                   | 74      | 77       |
| Crude Rate                           | 29.7    | 19.2     |
| Age-standardized rate (World)*       | 19.3    | 11.0     |
| Cumulative life-time risk (0-74 yrs) | 1 in 61 | 1 in 112 |

\*The age-standardized rate (ASR) is calculated based on the world standard population published in the 1989 WHO World Health Statistics Annual, WHO.  
#Incidences are expressed per 100,000.

香港癌症登記處 Cancer Registry of Hong Kong

**Incidence Data 2008**

|                                      | Male    | Female  |
|--------------------------------------|---------|---------|
| Number of cases registered           | 2,267   | 1,764   |
| Rank                                 | 2       | 2       |
| Relative Frequency (%)               | 17.3    | 16.3    |
| Male : Female Ratio                  | 1.3     | 1       |
| Median age (years)                   | 70      | 72      |
| Crude Rate                           | 68.7    | 47.9    |
| Age-standardized rate (World)*       | 45.8    | 30.5    |
| Cumulative life-time risk (0-74 yrs) | 1 in 21 | 1 in 33 |

\*The age-standardized rate (ASR) is calculated based on the world standard population published in the 1989 WHO World Health Statistics Annual, WHO.  
#Incidences are expressed per 100,000.

香港癌症登記處 Cancer Registry of Hong Kong

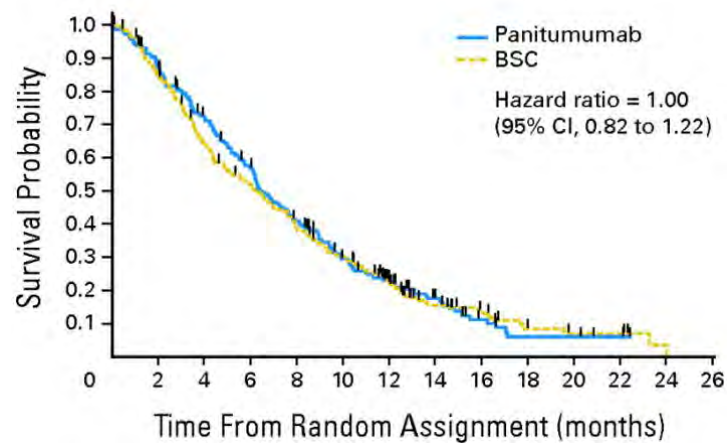
# 大腸直腸癌 - 治療方法



## Panitumumab

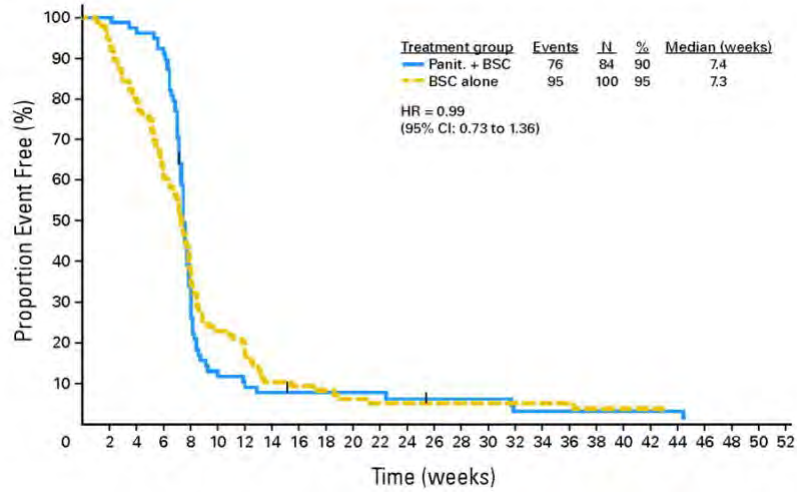
- 單株抗體 (Monoclonal antibody)
- 用於疾病惡化或傳統化學治療無效，研究顯示具延緩腫瘤生長作用
- 副作用
  - 痤瘡樣皮膚疹、疲勞、腹痛、噁心及腹瀉
- 2006年 - FDA批准

## Panitumumab + 最佳支持治療 vs. 最佳支持治療 - 總生存期



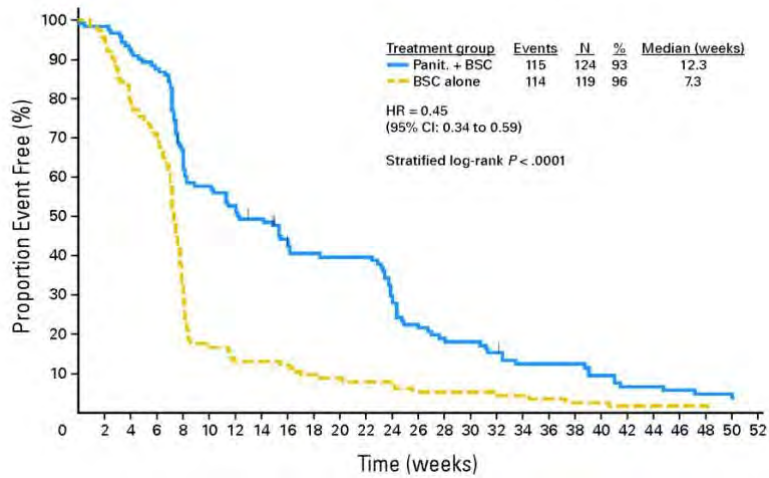
Van Cutsem E *et al.* JCO. 2007; 25: 1658-64.

## 無進展生存期 – KRas 突變型組



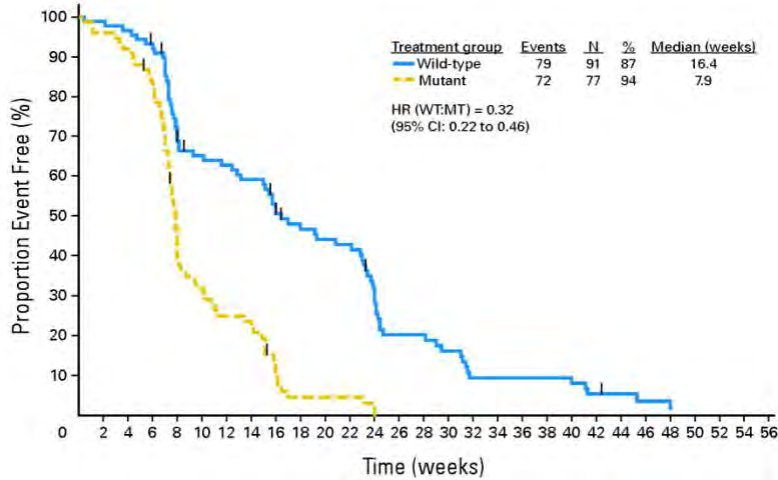
Amado RG *et al.* JCO. 2008; 26:1626-34.

## 無進展生存期 – KRas 野生型組



Amado RG *et al.* JCO. 2008; 26:1626-34.

## 無進展生存期 – KRas 突變型組 vs. 野生型組



Amado RG et al. JCO. 2008; 26:1626-34.

## FDA建議

**FDA** U.S. Food and Drug Administration  
Protecting and Promoting Your Health

A to Z Index | Follow FDA | FDA Voice Blog

Search the FDA Archive

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

**About FDA**

- Home
- About FDA
- FDA Organization
- Office of Medical Products and Tobacco

**FDA Organization**

- Office of Medical Products and Tobacco
- About the Center for Drug Evaluation and Research
- CDER Offices and Divisions
- Drug Safety Oversight Board
- Jobs at the Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
- Meeting Presentations (Drugs)
- Realignment of the Office of Antimicrobial Products within the Office of New Drugs
- CDER Exclusivity Board
- What We Do (CDER)
- FAQs about CDER
- Reports & Budgets (CDER)
- Manual of Policies &

**Cetuximab (Erbix) and Panitumumab (Vectibx)**

**Class Labeling Changes to anti-EGFR monoclonal antibodies, cetuximab (Erbix) and panitumumab (Vectibx): KRAS Mutations**

On July 17, 2009, changes were made to the product labels of cetuximab (Erbix/ImClone Systems, Branchburg, NJ) and panitumumab (Vectibx/Amgen, Thousand Oaks, CA). Retrospective subset analyses of trials in patients with colorectal cancers having KRAS mutations noted a lack of benefit associated with these monoclonal antibodies. The percentage of study populations for which KRAS status was assessed ranged from 23% to 92%. Labeling changes have been implemented in the INDICATIONS AND USAGE, CLINICAL PHARMACOLOGY, and CLINICAL STUDIES sections of both cetuximab and panitumumab product labels.

The following new information has been added to the cetuximab label:

- INDICATIONS AND USAGE

1.2 Colorectal Cancer:

Retrospective subset analyses of metastatic or advanced colorectal cancer trials have not shown a treatment benefit for Erbix in patients whose tumors had KRAS mutations in codon 12 or 13. Use of Erbix is not recommended for the treatment of colorectal cancer with these mutations [see Clinical Studies (14.2) and Clinical Pharmacology (12.1)].

The following new information has been added to the panitumumab label:

- INDICATIONS AND USAGE

Retrospective subset analyses of metastatic colorectal cancer trials have not shown a treatment benefit for Vectibx in patients whose tumors had KRAS mutations in codon 12 or 13. Use of Vectibx is not recommended for the treatment of colorectal cancer with these mutations [see Clinical Studies (14) and Clinical Pharmacology (12.1)].

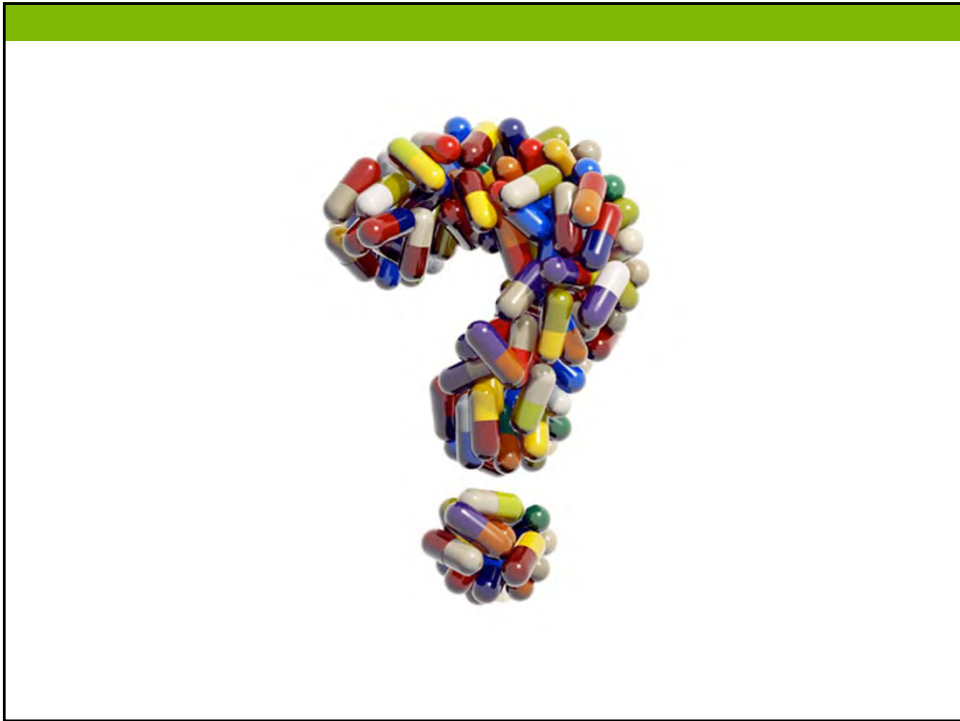
## 衍生的問題

- 病人
- 醫療
- 社會



## 總結及未來的發展趨勢

- 個人化醫療重視個體的差異，針對每個人不同的體質，打造個人專屬的治療方法，以提高療效，發揮藥物的最佳藥效
- 透過藥物基因組學去檢測基因，判斷藥物敏感度、藥物代謝及疾病發展的可能性因而找出適合個人的藥
- 讓治療的藥物更有效，同時也將副作用的風險降到最低，免去不必要的不良的反應，以加強醫療的安全性，為患者提供更精準的醫療照護



# War Against the Microbes

## 對抗微生物之 《攻防篇》

高一村 博士  
香港大學李嘉誠醫學院  
微生物學系副教授



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG

香港大學李嘉誠醫學院

1

## 認識微生物

- 自然界裡有許多體型很小、構造簡單的生物，統稱為微生物。
- 微生物最早由荷蘭科學家雷文霍克 (Leeuwenhoek) 在17世紀末發現。
- 法國人巴斯德 (Pasteur) 於1859年推翻了自然發生說 (spontaneous generation)，提倡了生物發生說 (biogenesis)，確認了「生命源自於生命的觀念」，被世人尊稱為微生物之父。
- 在地球上微生物可說是無處不在，從最高的山峰到最深的海底都可以找到它們的足跡。它們是大自然生態循環中不可或缺的環節。



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG

香港大學李嘉誠醫學院

2

目前已知的微生物約有10萬種，分佈在以下各界：

- 原核生物界：例如細菌、藍綠藻。
- 原生生物界：例如草履蟲、變形蟲。
- 真菌界：例如酵母菌。
- 病毒：例如愛滋病毒、脊髓灰質炎病毒。



### 農田上層15 cm處微生物的數量

| 微生物  | 每克土壤中的數量          |
|------|-------------------|
| 細菌   | $9.8 \times 10^7$ |
| 放線菌  | $2.0 \times 10^6$ |
| 真菌   | $1.2 \times 10^5$ |
| 藻菌   | $2.5 \times 10^4$ |
| 原生動物 | $3.0 \times 10^4$ |





大部分的微生物對人類無害，甚至有益，如醬油、芝士、酒等都是微生物發酵的產物。



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

5

但有些微生物卻能致病，甚至殺人。

| 病原體種類  | 易引發的傳染病名稱  |
|--------|--|
| 原生蟲    | 阿米巴痢疾、瘧疾等傳染病。  |
| 細菌     | 霍亂（弧菌）、傷寒（桿菌）、肺炎、白喉、肺結核（桿菌）、淋病（雙球菌）、破傷風（桿菌）等傳染病。         |
| 黴菌     | 頭癬、足癬（俗稱香港腳）等傳染病。  |
| 立克次氏體  | 斑疹傷寒等傳染病。  |
| 病毒     | 流行性感冒、天花、麻疹、德國麻疹、傳染性肝炎（如：A、B、C、D、E 型肝炎）、小兒麻痺、痘疹、愛滋病等傳染病。 |
| 多細胞寄生蟲 | 蟯蟲病、鉤蟲病、蛔蟲病等傳染病。   |

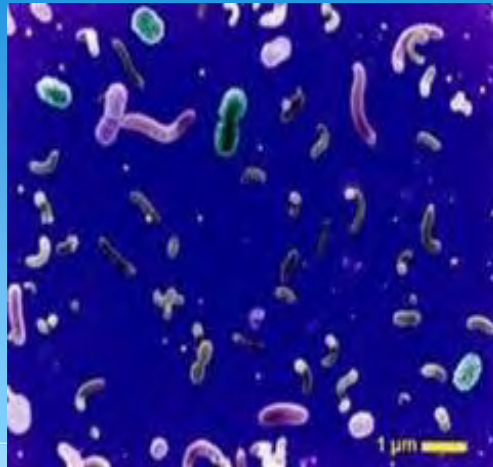


LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

6

# 微生物的種類


- 原蟲 (Protozoa)
- 真菌 (Fungi)
- 藻類 (Algae)
- 細菌 (Bacteria)
- 病毒 (Virus)



## 原蟲 (Protozoa)


原蟲為單細胞真核微生物，能攝入顆粒食物，缺乏細胞壁，也不含葉綠素，有些能藉纖毛或鞭毛運動，有些則靠偽足行變形蟲運動。






瘧疾原蟲

阿米巴原蟲



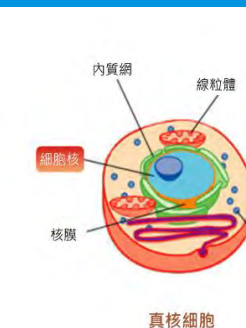


LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

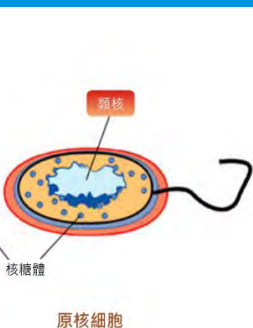
9

## 細菌 (Bacteria)


- 細菌為原核生物，無核膜及具體之細胞內構造。
- 具有多種形態，以球形、桿狀及螺旋狀最為常見。




真核細胞




原核細胞




桿菌




螺旋菌



球菌



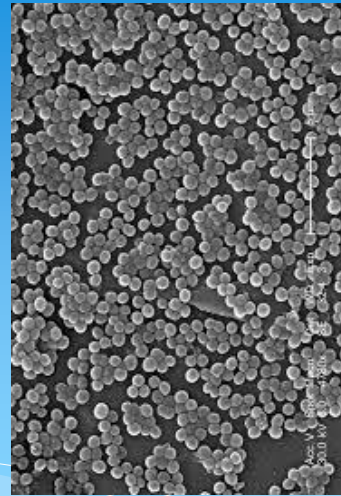
弧菌



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

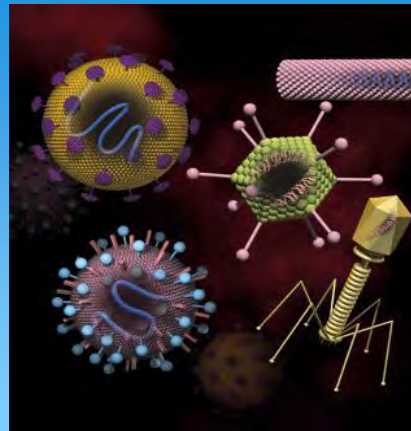
10

## 細菌主要以二分裂的模式進行繁殖



## 病毒 (Virus)

病毒之構造介於生命與無生命之間，並非細胞，體型更小，構造較細菌簡單，因缺乏代謝所需之細胞成分及獨立生殖能力，病毒必須於活細胞內進行繁殖，當侵入植物或動物甚或微生物細胞後，病毒能迫使宿主之遺傳機構進行病毒複製。




### 病毒結構

二十面體核衣殼  
 小表面蛋白  
 大表面蛋白  
 核衣殼  
 DNA  
 蛋白酶

### 感染步驟

1. 附著  
 2. 侵入  
 3. 脫殼  
 4. 合成  
 5. 組裝  
 6. 釋放



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

13

人類和微生物的戰爭一直沒有間斷，除了天賦的免疫系統，人類在這場戰爭中最大的武器就是抗菌劑。抗菌劑泛指能殺滅或減慢微生物（病毒、細菌、真菌、原蟲）生長的藥物。

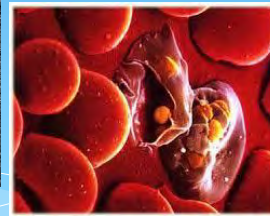
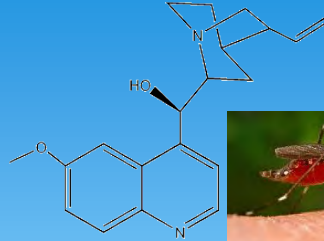





LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

14

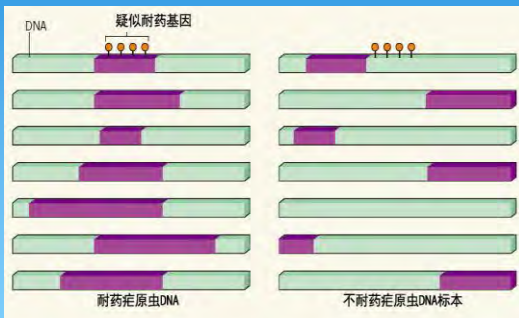
在17世紀從金雞納樹的樹皮提煉出來用於治療瘧疾的奎寧(Quinine)就是人類最早發現的抗菌劑之一。



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

15

在世界大多數地區，惡性瘧原蟲已對諸如氯喹、周效磺胺—乙胺嘧啶和單獨使用的其他抗瘧疾藥物等傳統治療產生耐藥性。

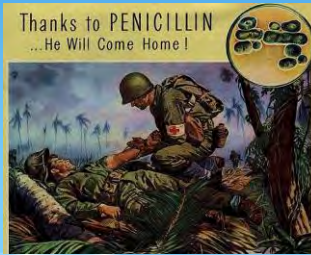


LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

16

## 抗生素發展歷史

- 1928 佛萊明 (Alexander Fleming) 發現青黴素
- 1939 弗洛理 (Florey)、錢恩 (Chain) 純化青黴素以動物實驗證實其治療效果
- 1945 共同獲得諾貝爾獎



Fleming's original plate:



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

17

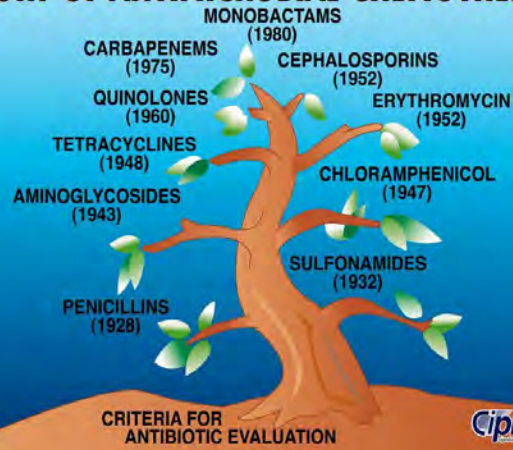
- 1935 杜馬克 (Gerhard Domagk) 發現磺胺類藥物
- 1939 獲得諾貝爾獎
- 1944 瓦克斯曼 (Selman A. Waksman) 發現鏈黴素
- 1952 獲得諾貝爾獎
- 1950 枯草桿菌素、氯黴素、四環黴素、紅黴素、萬古黴素、喹諾酮類 (quinolone)、放線菌屬分離出眾多抗生素
- 由1962年至今僅兩類新型抗生素研發成功——oxazolidinone環氧酮類 (linezolid)、cyclic lipopeptide (daptomycin)環脂肽類抗生素



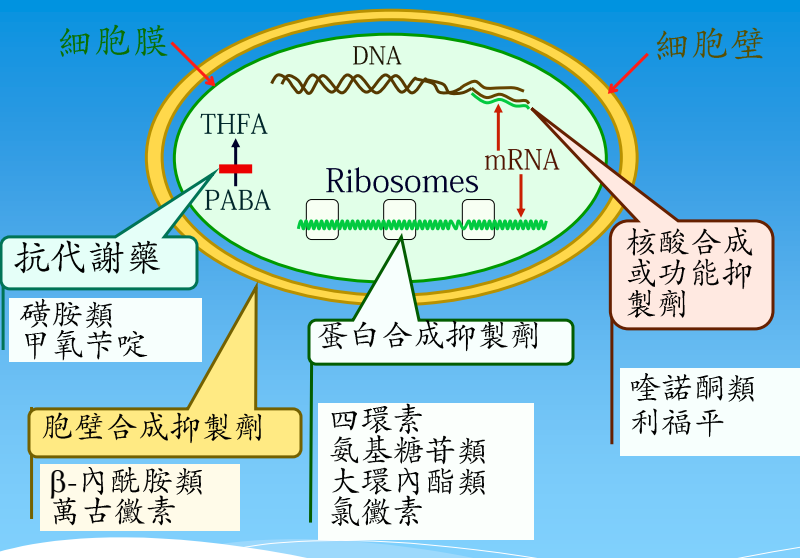
LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

18

# HISTORY OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY



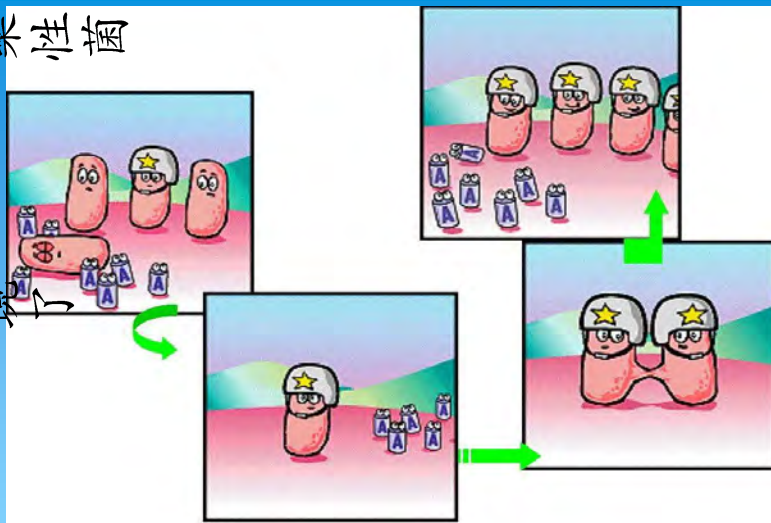
細胞膜 細胞壁





## 抗藥性菌

出現



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

21

## 抗藥性菌株的歷史

- 1960 penicillin-resistant gonococcus (淋菌)
- 1970 multi-drug resistant *Shigella* (志賀氏菌) and *Salmonella* (沙門氏菌)
- 1980 MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)  
抗甲氧苯青黴素金黃色葡萄球菌 (MRSA對其他 $\beta$ -lactams皆具抗性)
- 1980 VRE (vancomycin-resistant enterococcus 腸球菌)
- 2002 VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus* 金黃色葡萄球菌)
- 全抗藥性AB菌: Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* (AB菌, 稱為「鮑氏不動桿菌」), 簡稱PDRAB
- New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1 *Enterobacteriaceae*, NDM-1 腸道菌感染症



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

22

就是這種藥！ 一定要破解它的功力！ 壞菌萬歲！

### 伊院爆抗藥惡菌 全院驗大腸

——肆虐公院兩大抗藥惡菌——

| 伊康公學藥師級研研    | Vib    | 抗藥性化菌研研研   |
|--------------|--------|------------|
| CH025        |        | SH025A     |
| 宿菌           | 志願沙氏紅菌 | 腸一 志願      |
| 宿菌種類         | 腸道革蘭氏菌 | 腸菌叢 - 志願菌叢 |
| 宿菌率          | 4%     | 8%         |
| 4期及4期        | 腸菌叢中佔位 | 4期         |
| 醫藥學部傳染病學人院人學 | 高成發醫學  | 院藥學部       |
| 院藥學部傳染病學人院人學 | 院藥學部   | 院藥學部       |
| 院藥學部傳染病學人院人學 | 院藥學部   | 院藥學部       |
| 院藥學部傳染病學人院人學 | 院藥學部   | 院藥學部       |
| 院藥學部傳染病學人院人學 | 院藥學部   | 院藥學部       |
| 院藥學部傳染病學人院人學 | 院藥學部   | 院藥學部       |

香港大學李嘉誠醫學院

23

## Medical Technology

1

2

3

4

5

### How Bacteria Fight Back

Antibiotics kill bacteria by blocking necessary enzymes (see 1, above). But bacteria ply sly mechanisms for evading attack. They spew out enzymes to slice apart the antibiotic (2). They close off the cell wall to prevent penetration (3). They pump out the antibiotic before it can kill (4) or change the targeted enzyme to disable the drug (5). And they easily pass on the best tools to still other bugs.

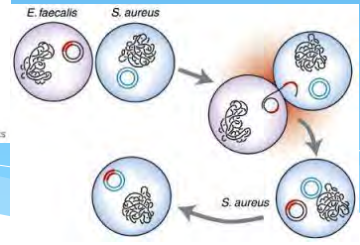
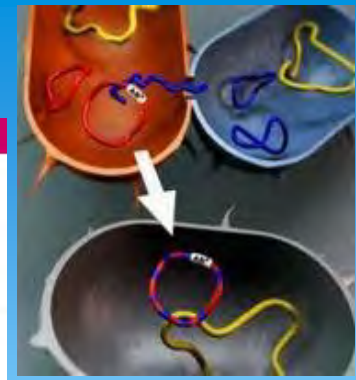
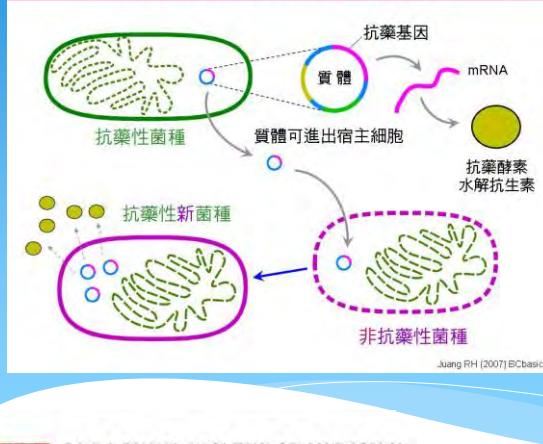
## 抗藥性惡菌4辣招反攻抗生素： 破、擋、排、變。

香港大學李嘉誠醫學院

24

抗藥性惡菌反攻抗生素辣招可透過DNA傳遞給相同或不同菌種。

抗藥性質體可在細菌間傳遞



下期精彩預告  
preview

- 人類科學 遺傳學革命
- 中國 科學革命
- 國際流行病學
- 國際免疫學
- 文海雜誌
- 文海雜誌

細菌主宰人體?

SCIENTIFIC AMERICAN



Illustration: Don Smith



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院

27




濫用抗生素


WangTung 201206



LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
香港大學李嘉誠醫學院


28





 LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
 THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
 香港大學李嘉誠醫學院

29

對抗微生物  
之  
《攻防篇》




 LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE  
 THE UNIVERSITY OF HONG KONG  
 香港大學李嘉誠醫學院

*Thank you!*

30