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

香 港 大 學
THE UNIVERSITY OF HONG KONG

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

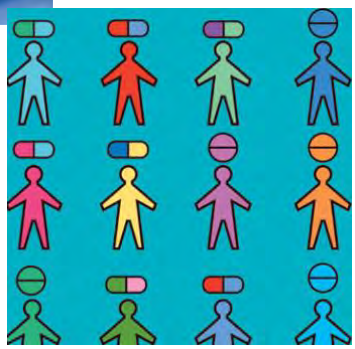
Anti Depressants 20-50%
SSRIs

Cholesterol Drugs 30-70% Statins

Asthma Drugs 40-70%
Beta-2-agonists

The Personalized Medicine Coalition

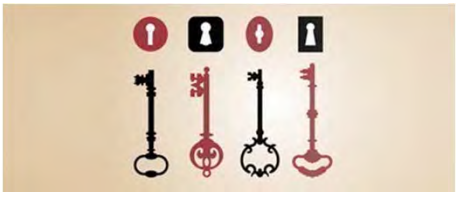
個人化醫療



什麼是個人化醫療？

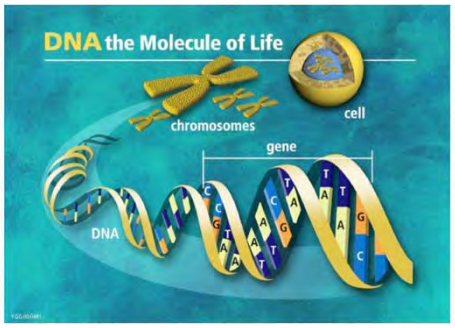
- 根據個體的差異，採取最佳的治療及照護方式，以提高療效，避免副作用

- 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)

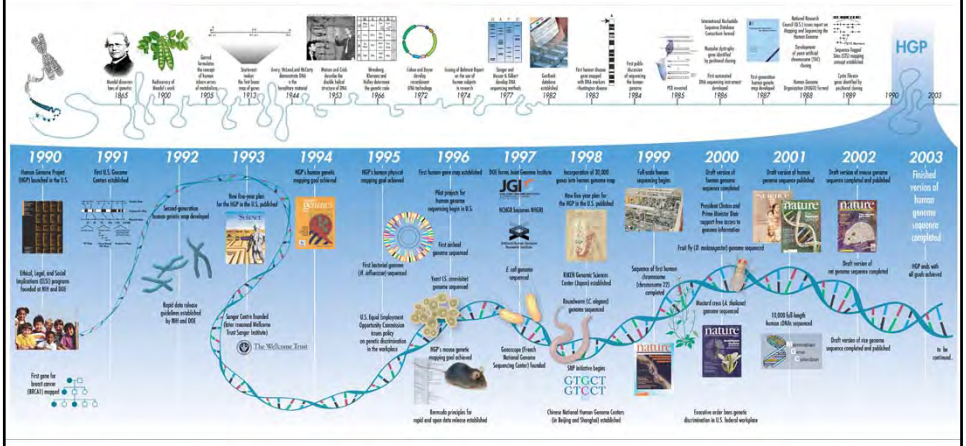


人類基因－生命的藍圖

- 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

- 史帝芬強生症候群 (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

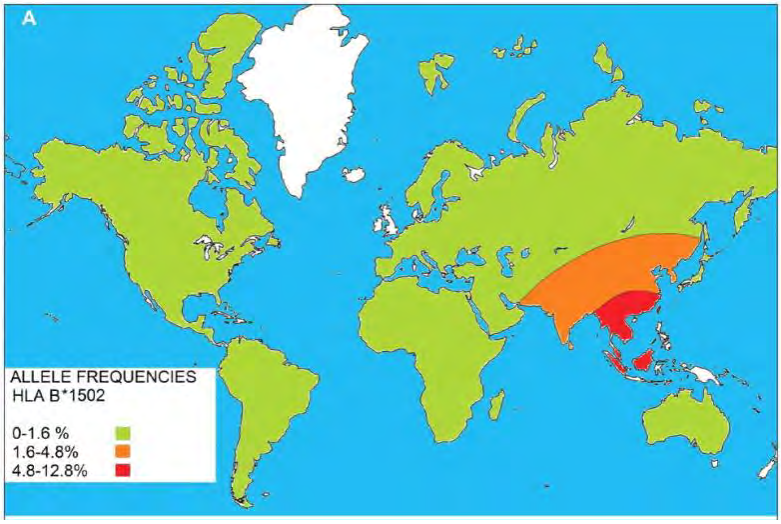
- 2004 – Nature
  - 白血球抗原基因型（HLA-B*15:02）+ 卡巴西平→高風險引起SJS


Medical genetics

A marker for Stevens–Johnson syndrome

Stevens–Johnson syndrome and the related disease toxic epidermal necrolysis are life-threatening reactions of the skin to particular types of medication[1–3]. Here we show that there is a strong association in Han Chinese between a

全球頻率 - HLA-B*15:02



FDA警告

大腸直腸癌

Incidence Data *2008*

	Male	Female
Number of cases registered	2,267	1,764
Rank	2	2
Relative Frequency (%)	17.3	15.3
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 (World) is calculated based on the world standard population published in the 1987-88 World Health Statistics Annual, WHO.
*All rates are expressed per 100,000.

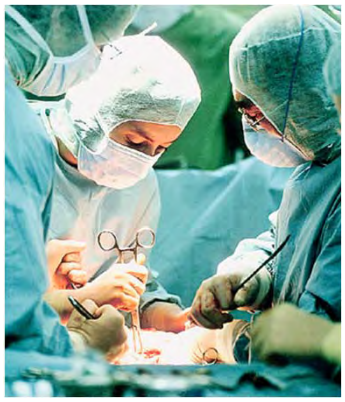
Hong Kong Cancer Registry, Hospital Authority

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 (World) is calculated based on the world standard population published in the 1987-88 World Health Statistics Annual, WHO.
*All rates are expressed per 100,000.

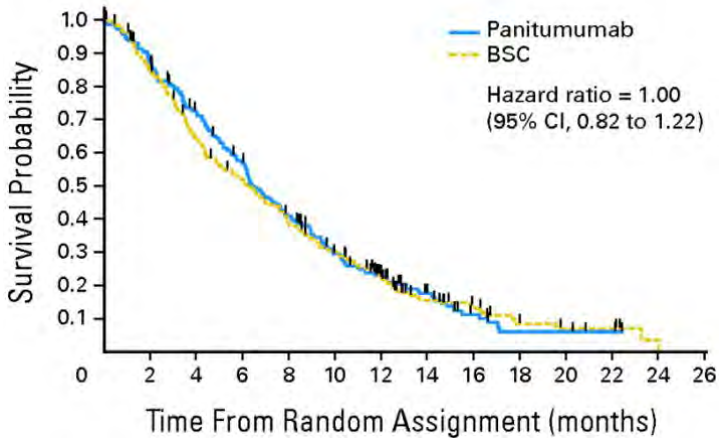
大腸直腸癌 – 治療方法



Panitumumab

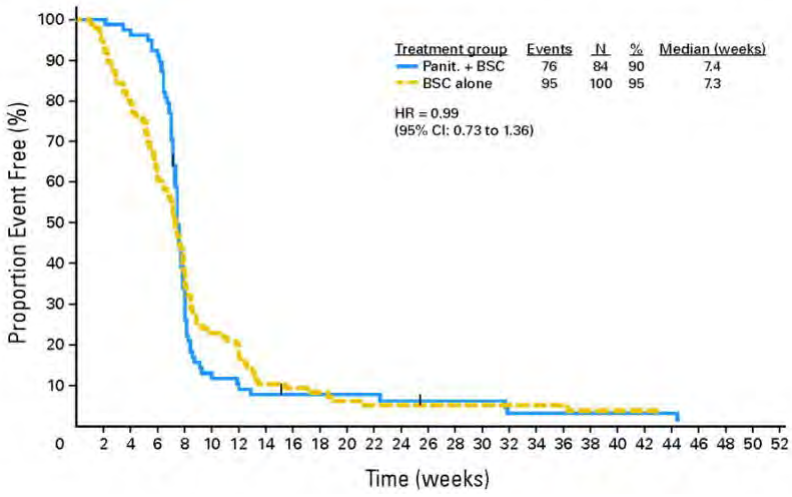
- 單株抗體 (Monoclonal antibody)
- 用於疾病惡化或傳統化學治療無效，研究顯示具延緩腫瘤生長作用
- 副作用
  - 痤瘡樣皮膚疹、疲勞、腹痛、噁心及腹瀉
- 2006年 – FDA批准

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



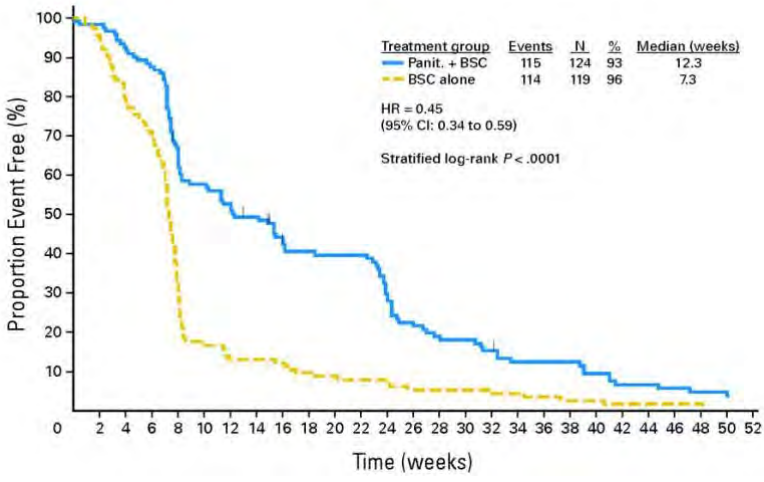
Van Cutsem E *et al.* JCO. 2007; 25: 1658-64.

無進展生存期 – KRas 突變型組



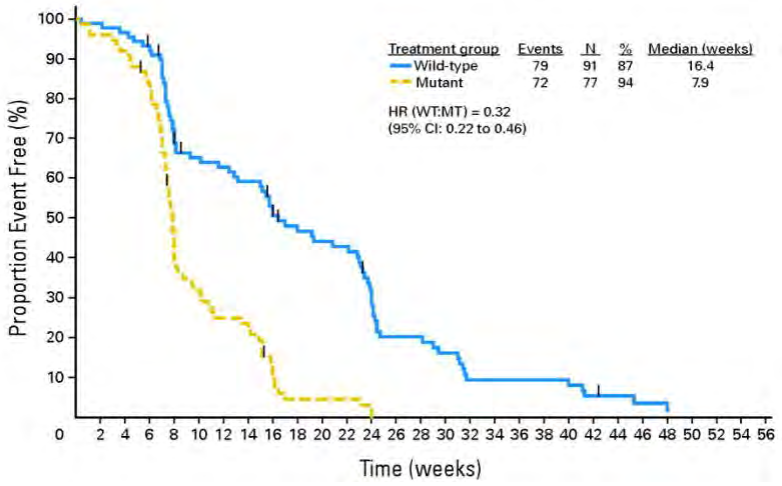
Amado RG *et al.* JCO. 2008; 26:1626-34.

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

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

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。

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	9.8×10^{7}
放線菌	2.0×10^{6}
真菌	1.2×10^{5}
藻菌	2.5×10^{4}
原生動物	3.0×10^{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。







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、疱疹、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。

微生物的種類

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

原蟲 (Protozoa)

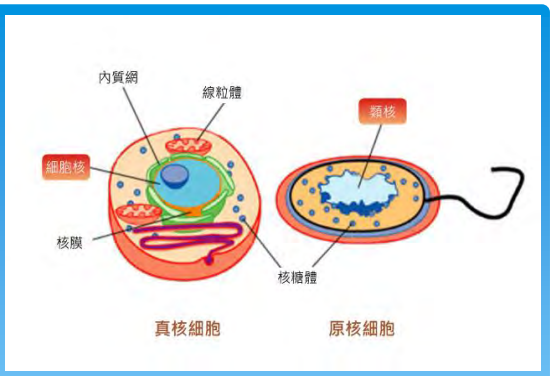
原蟲為單細胞真核微生物，能攝入顆粒食物，缺乏細胞壁，也不含葉綠素，有些能藉纖毛或鞭毛運動，有些則靠偽足行變形蟲運動。

瘧疾原蟲

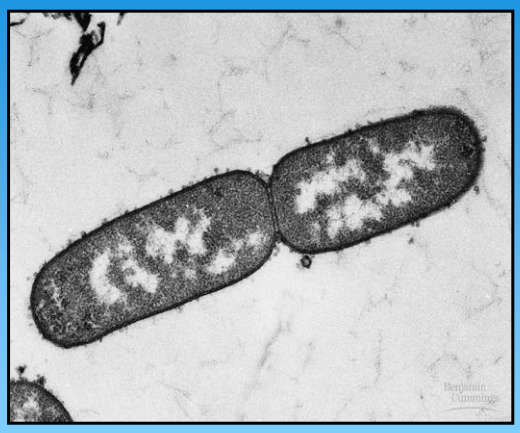
阿米巴原蟲

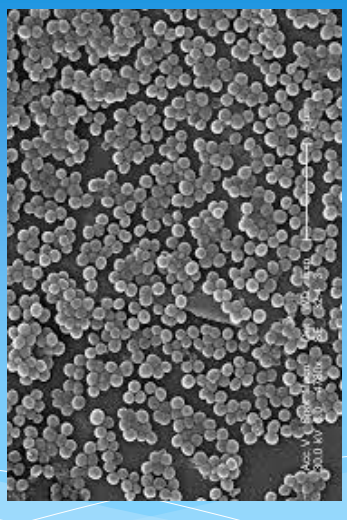
細菌（Bacteria）

- 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。



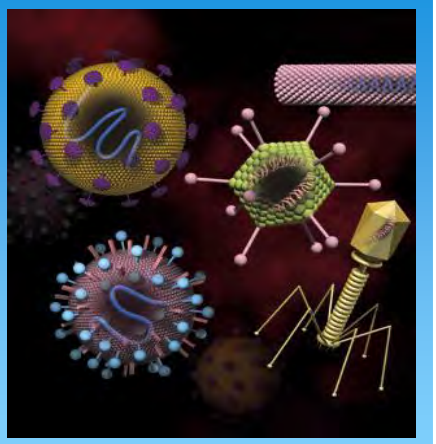
細菌主要以二分裂的模式進行繁殖

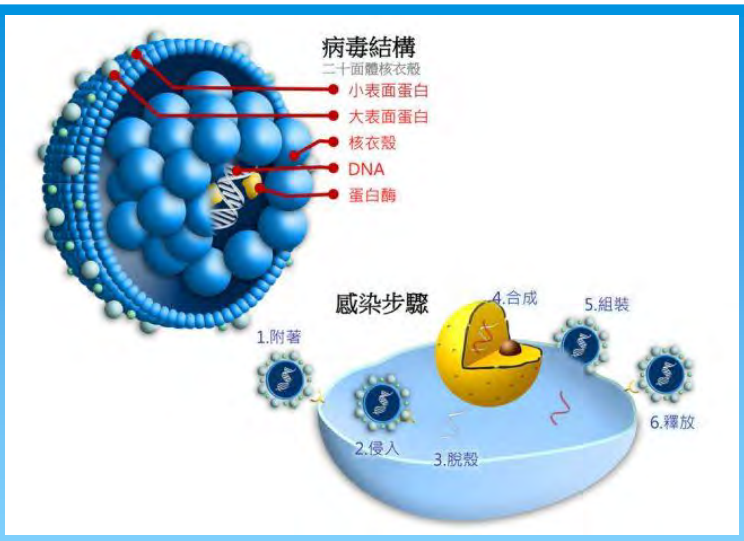




病毒（Virus）

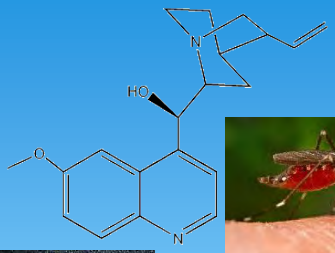
病毒之構造介於生命與無生命之間，並非細胞，體型更小，構造較細菌簡單，因缺乏代謝所需之細胞成分及獨立生殖能力，病毒必須於活細胞內進行繁殖，當侵入植物或動物甚或微生物細胞後，病毒能迫使宿主之遺傳機構進行病毒複製。

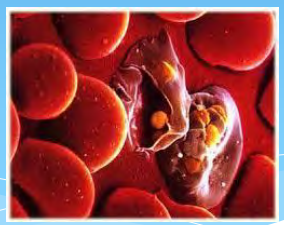




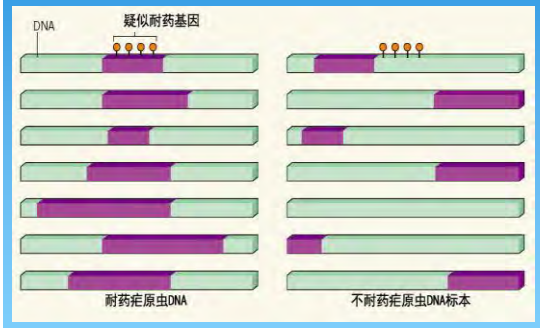
人類和微生物的戰爭一直沒有間斷，除了天賦的免疫系統，人類在這場戰爭中最大的武器就是抗菌劑。抗菌劑泛指能殺滅或減慢微生物（病毒、細菌、真菌、原蟲）生長的藥物。

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。



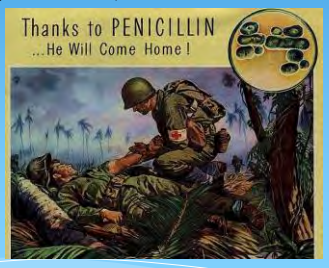


在世界大多數地區，惡性瘧原蟲已對諸如氯喹、周效磺胺—乙胺嘧啶和單獨使用的其他抗瘧疾藥物等傳統治療產生耐藥性。

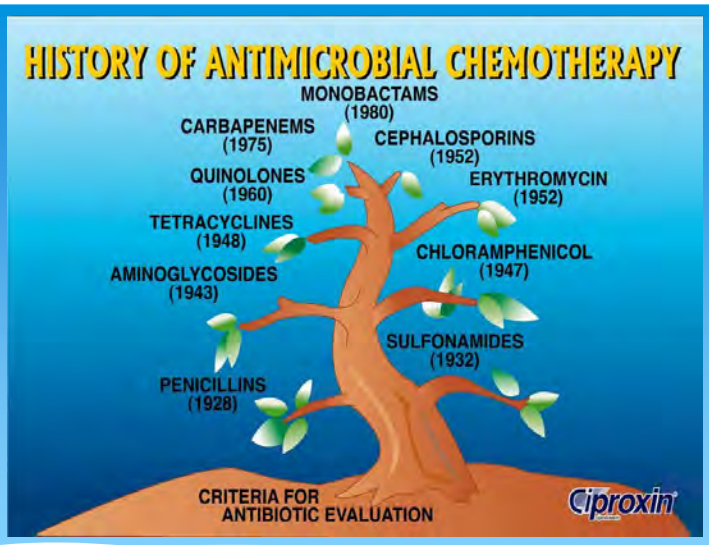


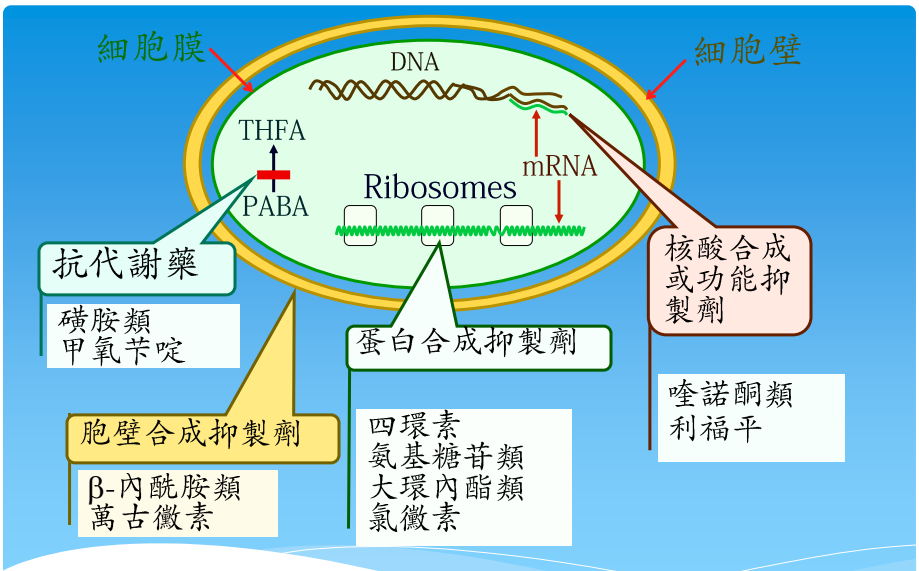
抗生素發展歷史

- 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

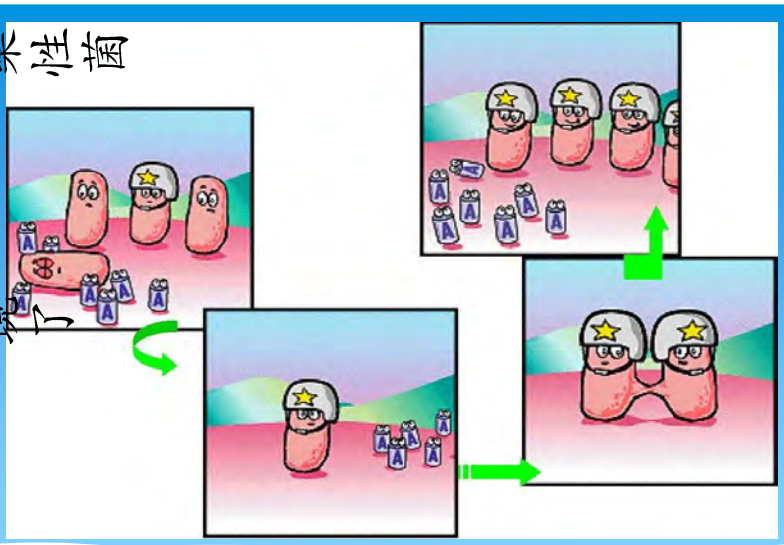


- 1935 杜馬克(Gerhard Domagk) 發現磺胺類藥物
- 1939 獲得諾貝爾獎
- 1944 瓦克斯曼 (Selman A. Waksman) 發現鏈黴素
- 1952 獲得諾貝爾獎
- 1950 枯草桿菌素、氯黴素、四環黴素、紅黴素、萬古黴素、喹諾酮類(quinolone)、放線菌屬分離出眾多抗生素
- 由1962年至今僅兩類新型抗生素研發成功—oxazolidinone環氧酮類 (linezolid)、cyclic lipopeptide (daptomycin)環脂胜肽類抗生素


HISTORY OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY
MONOBACTAMS (1980)
CARBAPENEMS (1975)
CEPHALOSPORINS (1952)
QUINOLONES (1960)
ERYTHROMYCIN (1952)
TETRACYCLINES (1948)
CHLORAMPHENICOL (1947)
AMINOGLYCOSIDES (1943)
SULFONAMIDES (1932)
PENICILLINS (1928)
CRITERIA FOR ANTIBIOTIC EVALUATION
Ciproxin


細胞膜
細胞壁
DNA
THFA
PABA
mRNA
Ribosomes
抗代謝藥
磺胺類
甲氧苄啶
胞壁合成抑製劑
β-內酰胺類
萬古黴素
蛋白合成抑製劑
四環素
氨基糖苷類
大環內酯類
氯黴素
核酸合成
或功能抑
製劑
喹諾酮類
利福平

抗藥性菌株出現了

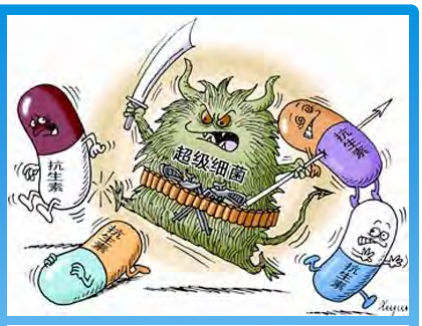


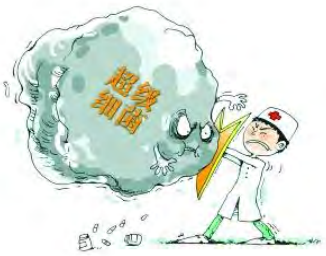
LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE
THE UNIVERSITY OF HONG KONG
香 港 大 學 李 嘉 誠 醫 學 院

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β-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-β-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





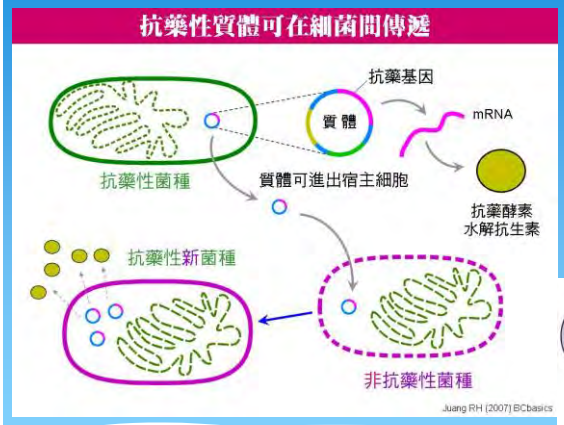
LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE
THE UNIVERSITY OF HONG KONG
香 港 大 學 李 嘉 誠 醫 學 院

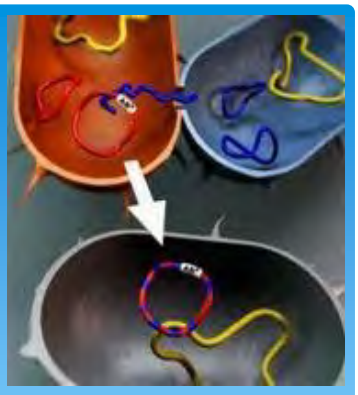
抗藥性惡菌4辣招反攻抗生素:

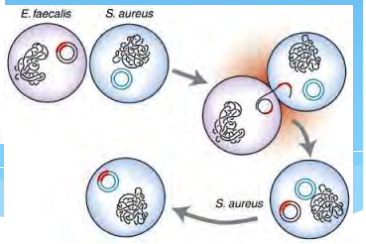
破、擋、排、變。

LI KA SHING FACULTY OF MEDICINE
THE UNIVERSITY OF HONG KONG
香 港 大 學 李 嘉 誠 醫 學 院

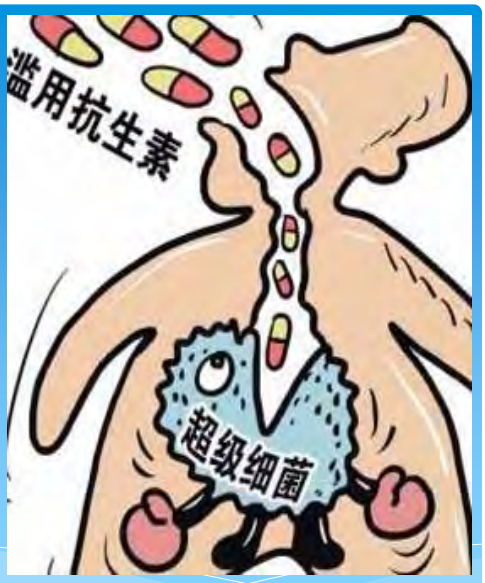
抗藥性惡菌反攻抗生素辣招可透過DNA傳遞給相同或不同菌種。



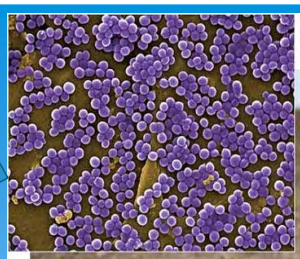





抗生素
超级细菌
抗生素
抗生素


滥用抗生素
超级细菌


抗生素A
抗生素B
抗生素C
禁止钓鱼
滥用抗生素
201206



對抗微生物
之
《攻防篇》

Thank you!