

追獵 突變基因

■ 郭朝禎

2015 年美國總統歐巴馬提出精準醫學計畫，希望能根據基因、環境及生活型態 3 個因子設計出對病人最適合的治療方式，以全面提升醫療品質。這個概念主要是著眼於以往疾病的治療較偏向一體適用的模式，忽略了個體化的差異與疾病的異質性，導致治癒率不佳的窘境。

無可否認，現行的醫療模式大都是根據檢驗數據、影像分析、組織切片染色、臨床診斷等程序確認病症後，再由醫師開立與病症對應的治療藥物，例如：止痛劑、止咳劑、抗生素或抗癌藥物等，且針對同一種病症，每個病人所使用的治療劑量與藥物種類差異都不大。

然而，在治療過程中，個體對藥物的敏感度並不同，可能因劑量不適當導致程度不一的副作用，又或者是同一種抗癌藥物對 A 個體有良好的療效且副作用少，但對 B 個體不但無效，甚至衍生其他的病症，或對器官及組織造成潛在性的傷害。像這樣，不但延誤了 B 個體治療的黃金時期，也耗費了非必要的醫療資源。

目前這種個體病情差異的診斷以及個體療程的調整，已可藉由基因定序的輔助而獲得成效。被譽為 20 世紀 3 大科學工程



現行的醫療模式大都是根據檢驗數據、影像分析、組織切片染色、臨床診斷等程序確認病症後，再由醫師開立與病症對應的治療藥物。（圖片來源：種子發）

之一的人類基因體定序計畫於 2003 年完成時，生物學家與醫師們在利用傳統的生化學或免疫學等方法了解疾病形成的原因之餘，終能繼續深入基因層次，探究遺傳密碼組成與疾病間的關係。

近年來隨著次世代定序技術的發展，使得定序所需的價格由西元 2001 年的 1 億美金大幅度降至現今的 1,000 美金。這項技術具有高通量（high-throughput）分析速度

造成基因突變的因素



與顯著降低醫療成本的優勢，因而開啟了疾病基因體導入個人化醫療的新契機。為了能更精確地判讀定序所產生的大量基因體資料，目前導入許多應用軟體以協助臨床檢體中基因結構變異的偵測（如 DNA 片段的互換、易位、插入、翻轉及刪除），或小片段序列與參考基因體的比對。然而，這一定序技術得到的基因體仍有一大部分序列的功能是未知的。

雖然科學家可經由大規模的基因體比較，分析這些未知功能的序列，以得知突變的位置，但要如何消除臨床檢體的複雜性干擾因素，並從眾多隨機性的突變位置中篩選出具有臨床指標性的突變熱點，以正確判讀在癌症生成機制中具有的影響力呢？對此，中國醫藥大學生物醫學研究所鄭維中教授整合了多個基因變異註解的資料庫以及主導突變的生物資訊工具，建立一個癌症導向基因的 DriverDB 資料庫。這是一個可解決基因突變問題的生物資訊平台，鄭教授並把這個系統視覺化成符合經濟效益且友善的介面平台。

鄭教授指出，DriverDB 收集了超過 7,500 個癌症關聯的基因定序及 9,500 個以上的 RNA 序列，且囊括各種癌症的突變型式

及基因突變的研究案例。利用這樣的介面工具，研究學者得以把手邊現有的臨床檢體資料進行完整、快速且準確的突變熱點篩選，以及不同組織間基因突變的表現量分析，避免把沒有統計意義或隨機性的基因突變判定成突變熱點的尷尬，同時能修正實驗中無法準確評估突變的誤判現象。

這項研究彰顯出突變熱點在癌症偵測上深具臨床指標性，其定性及定量的模式更有助於描繪出癌症的突變圖譜。透過了解這些癌症基因體的變異，不僅有助於找尋新的診斷或治療標的，也能增加治療預後評估的準確度。鄭教授也強調，隨著新發現的致病突變持續增加，不同基因突變型式的篩選方法都有其適用性與局限性，因此對這套分析系統後續的改進方面，他將再加入基因的後修飾作用做為突變熱點的篩選，讓這個整合性平台的基因檢測能力可以更為全面性。

郭朝禎

本刊特約文字編輯