台大發育生物學與再生醫學研究中心快報

科技部 108 年度傑出研究獎獲獎介紹

大數據分析發現老藥合併治療新策略

阮雪芬 March 25, 2020

阮雪芬教授團隊運用美國國家衛生研究院所資助 LINCS 計劃（Library of Integrated Network-based Cellular Signature）藥物擾動基因表現圖譜公開巨量資料，開發一系列計算生物與系統生物學分析方法，成功地找到具有新用潛力之已上市藥以及新穎癌症組合藥物治療。

相較於傳統藥物開發環繞在「單一藥物結合單一標靶」之概念，近年來藥物實際上普遍具有之「多標靶藥理」特性（即單一藥物能結合多重標靶）逐漸受到醫學界重視，甚至對於某些疾病之有效治療是必需的。阮教授研究團隊利用 LINCS 巨量藥物擾動基因圖譜資料（gene expression profiling），剖析複雜多標靶藥理現象，藉以探索舊藥新用與組合治療之可能性，縮短藥物研發總時程。

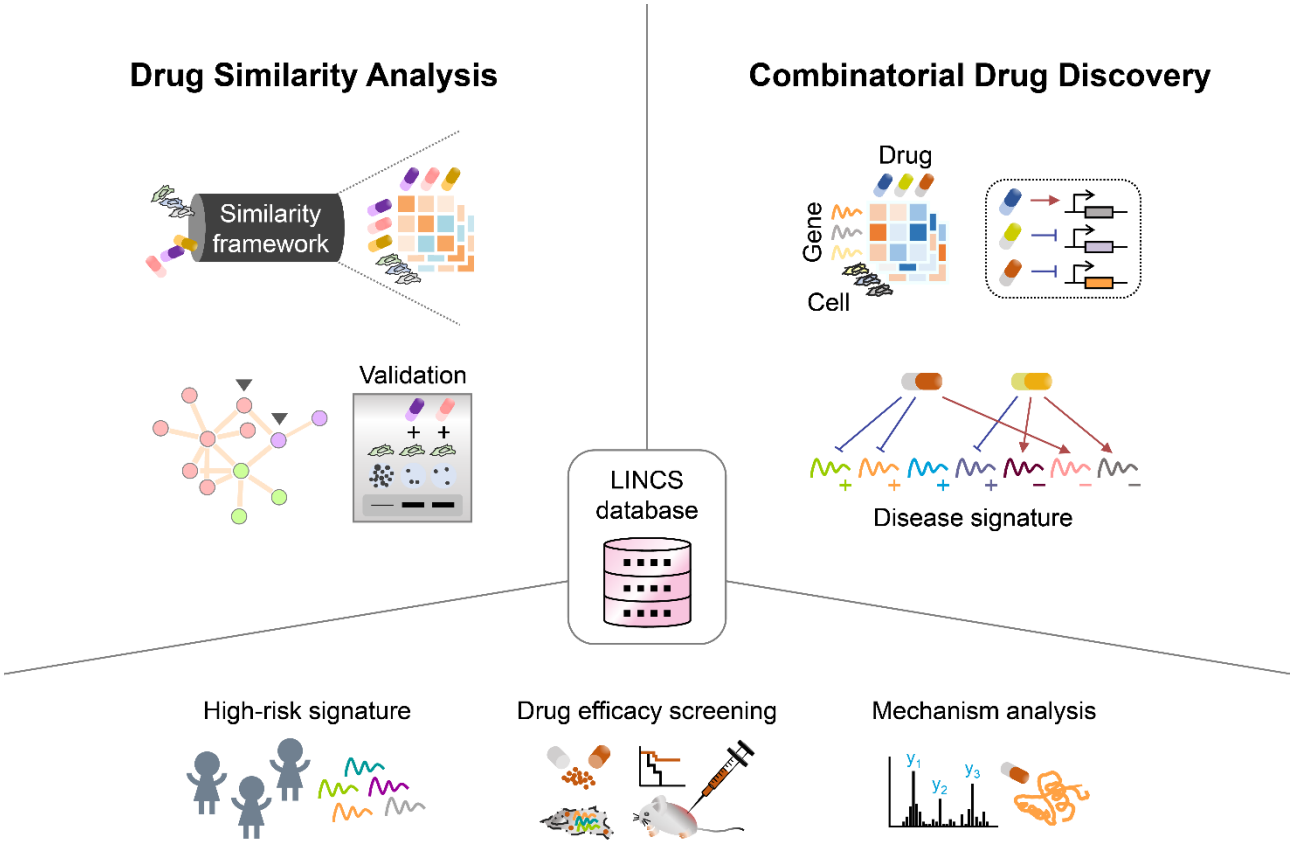
首先阮教授研究團隊利用藥物擾動基因表現變化強度大小之特點，開發一個衡量藥物之間相似度的新度量（metric），並證明這個新度量比其他常用度量能更準確地將已知相同作用機制之藥物分類在一起，成功運用它找到可能具有拓樸酶抑制劑活性的非抗癌用上市藥。相關成果發表於與 Nature 和 Science 同為頂尖期刊的 Cell 新期刊 iScience 2018 7: 40-52，為臺灣第一篇發表於此期刊的文章。

癌細胞生長除了仰賴自身致癌突變基因，也會高度依靠一些非突變基因之功能，這兩種現象分別稱為「癌基因成癮」（oncogene addiction）與「非癌基因成癮」（non-oncogene addiction）。我們藉由分析 LINCS 巨量資料，系統性揭示藥物誘發基因標記（gene-expression signatures），發現其與癌症特徵（cancer hallmark）以及藥物敏感性（drug sensitivity）息息相關，並進一步完成相關藥效評估試驗。本研究從非癌基因成癮之角度，提供新穎藥物與組合治療策略，在精準醫學（precision medicine）上具有潛在應用價值。相關成果已發表於 iScience。

神經母細胞瘤（neuroblastoma）是一種罕見兒童惡性腫瘤，其基因突變之高度異質性，使得標靶治療應用仍相當有限。此外高危險群患者其五年存活率僅不到 40%。為尋找有效治療藥物，阮教授研究團隊利用 GEO 公開資料庫（Gene Expression Omnibus），針對近千名神經母細胞瘤患者腫瘤基因圖譜資料進行整合分析，發現與高危險群相關之非癌成癮基因，結合 LINCS 藥物誘發基因標記成功預測了一些具有潛力之新藥，在老鼠體內驗證抗寄生蟲藥「耐克螺」（niclosamide）之抗神經母細胞瘤活性，並利用蛋白質體學闡述其作用機制。相關成果已經刊登在今年(2019)的 Clinical Cancer Research。

文章連結:

1. https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(18)30129-9
2. https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(19)30136-1
3. http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4117



Therapeutic Opportunities for Neuroblastoma