

診斷技術

絲裂原蛋白激酶激酶激酶激酶3 (MAP4K3) 作為自體免疫疾病、癌症、發炎及 IL-17 相關疾病的生物標記及治療標的/ Map kinase kinase kinase kinase 3 (MAP4K3) as a biomarker and therapeutic target for autoimmune disease, cancer, inflammation and IL-17-associated disease

發明人：譚澤華、莊懷佳

NF- κ B 為負責調控細胞存活、生長及增殖之基因的主要轉錄因子。T 細胞受體(TCR)接合將誘導 NF- κ B 活化，此與宿主防禦感染以及發炎、癌症及自體免疫反應之產生有關。GCK 類激酶(GLK；亦稱為絲裂原蛋白激酶激酶激酶激酶 3 MAP4K3)為 MAP 激酶激酶激酶激酶(MAP4K)之成員，而該 MAP4K 為 Ste20 樣絲胺酸/蘇胺酸激酶之子族。GLK 對外界壓力刺激產生反應，經由 MEKK1 及 MKK4/SEK1 來誘導 Jnk 磷酸化。GLK 亦經由在胺基酸處理之後活化在上皮細胞株中之 mTOR 下游效應子 S6K1 及 4E-BP1 來調控細胞生長。然而，GLK 之調控機制及生理作用基本上未知。

本發明揭示一種用於鑑別供治療生發中心激酶(GCK)類激酶(GLK)所介導之疾病之治療劑的方法。該方法包含偵測由測試化合物進行之對 GLK 介導之信號傳導的調節，其中該偵測步驟包含：a)在測試化合物存在下培養表現 GLK 之細胞，其中該調節係藉由量測 GLK 轉錄物或蛋白質之表現量、所產生之 IL-17A 之量或 NF- κ B 之活性來偵測；或 b)在測試化合物存在下，使 GLK 蛋白在 ATP 存在下與其受質反應，其中該調節係藉由量測所產生之 ADP 之量、所消耗之 ATP 之量及/或經磷酸化之受質之量來偵測；或 c)在測試化合物存在下培養表現 GLK 之癌細胞，其中該調節係藉由量測該等癌細胞之遷移/侵襲/創口癒合能力來偵測；或 d)在測試化合物存在下使 GLK 蛋白與其受質蛋白相互作用，其中該調節係藉由量測 GLK 與受質蛋白之間的相互作用來偵測；及 e)將在測試化合物存在下之該調節與對照相比較，鑑別用於治療 GLK 介導之疾病的治療劑。本發明亦揭示用於偵測自體免疫疾病及/或癌症之存在及/或嚴重程度的方法。

專利狀態：CN103827310、EP2732045(註冊德國、法國、瑞士、英國)、JP6351503、KR101640326、TWI510629、US8846311

B 型肝炎病毒表面抗原基因終止型突變之偵測技術/ Methods for Detecting Hepatitis B Virus Surface Gene Non-Sense Mutations

發明人：黃秀芬、葉昭廷、陳雅婷

B 型肝炎病毒相關之肝癌變(Hepatocarcinogenesis)被認為是一種打帶跑(hit-and-run)的事件，因為大部分手術移除的肝癌組織中，很少發現有可自由複製的病毒的存在。因此，若是有某種病毒突變被認為和癌症發生的過程有關，但常無法被確認，這是因為突變病毒在肝癌形成的後續階段中已經不存在了。

B 型肝炎病毒表面抗原基因(Gene S of hepatitis B virus)負責編碼表面抗原 HBsAg。該 B 型肝炎病毒表面抗原基因(HBsAg gene)為一個長的開放轉錄區(long open reading frame)，但該轉錄區內有 3 個起始密碼子(start codon,ATG)，進而將該 HBsAg gene 分成 3 個部份-pre-S1、pre-S2 和 S。因為具有多個起始密碼子，該基因負責編碼之多肽共有 3 種不同的大小-large S、middle S 和 small S；其中 large S 是由 pre-S1+pre-S2+S 來編碼，middle S 是由 pre-S2+S 來編碼，small S 是由 S 來編碼。在慢性 B 型肝炎感染的過程中，病毒基因組經常會發生突變。這些突變是因為這些病毒試圖要逃脫寄主的免疫監視(host immune-surveillance)。

本發明揭示一種於體外偵測一分離出之核苷酸檢體具有一 B 型肝炎病毒表面抗原基因(hepatitis B virus(HBV)surface(S)gene)C 端截斷突變(c-terminal truncation mutation)的方法。本發明亦揭示利用上述方法之體外診斷套組(in vitro diagnostic kit)。

B 型肝炎病毒表面抗原基因終止型突變種類眾多，一一靠基因定序來判定十分耗時費力，而且不易判讀。透過本發明運用關鍵引子組合，直接判定 B 型肝炎病毒表面抗原基因是否有終止型突變之方法，可將檢驗的時間縮短，而且判讀容易，在處理大量檢體時，省錢也省人工。

專利狀態：KR101918342、TWI565802、US9163290、CN104937114A (審查中)

5-甲氧基色胺酸作為發炎疾病診斷試劑之用途/ Use of 5-methoxytryptophan as diagnostic agent of inflammatory diseases

發明人：郭呈欽、伍焜玉

發炎係由於過度及不當的先天免疫系統活化所導致，在各種不同的健康問題與疾病，細胞與分子因子對於炎症的反應是既複雜又並非相同的。本發明研究團隊近期藉由比較代謝方法(comparative metabolomics)，鑑定出一種具新穎的色胺酸代謝產物，5-甲氧基色胺酸(5-MTP)，作為一細胞護衛因子。L-色胺酸係一種必需胺基酸，其不僅是蛋白質合成的構成單元，也可作為製造不同代謝產物的受體，其中有些如血清素、褪黑激素和犬尿胺酸等是公認扮演具有重要生理作用的角色。5-MTP 係由 L-色胺酸經過一新的途徑所產生的。5-MTP 可抑制在纖維母細胞和癌細胞內由前發炎因子所誘導的 COX-2 表現，並在異種移植模型中減少了癌細胞移轉與侵犯和癌症轉移。

由於 COX-2 為多種發炎疾病包含敗血病的發炎和過度表現主要調控者，而 5-MTP 在發炎疾病如敗血病和全身性紅斑性狼瘡中扮演重要一角，研究團隊在敗血症患者與全身性紅斑性狼瘡病患身上確定了 5-MTP 在診斷相關發炎性疾病的臨床意義，並發展出適合臨床應用的診斷方法。

本發明揭示一種發炎疾病之診斷方法，及用於該方法的診斷套組。本發明之診斷方法係包含使用一種新穎色胺酸代謝物，5-甲氧基色胺酸(5-methoxytryptophan, 5-MTP)，作為炎症反應的診斷標記物。本發明特別提供一種高度特異性競爭式免疫酵素法，藉由測量人類血清中 5-MTP 濃度以診斷包括敗血病及全身性紅斑性狼瘡等發炎疾病的發生與嚴重程度。

專利狀態：AU2015321470、TWI614501、CN107106014A(審查中)、EP3197346A1(審查中)、US2017343557A1(審查中)