

從蛋白基因體學 揭示肺腺癌 關鍵機轉及治療新契機



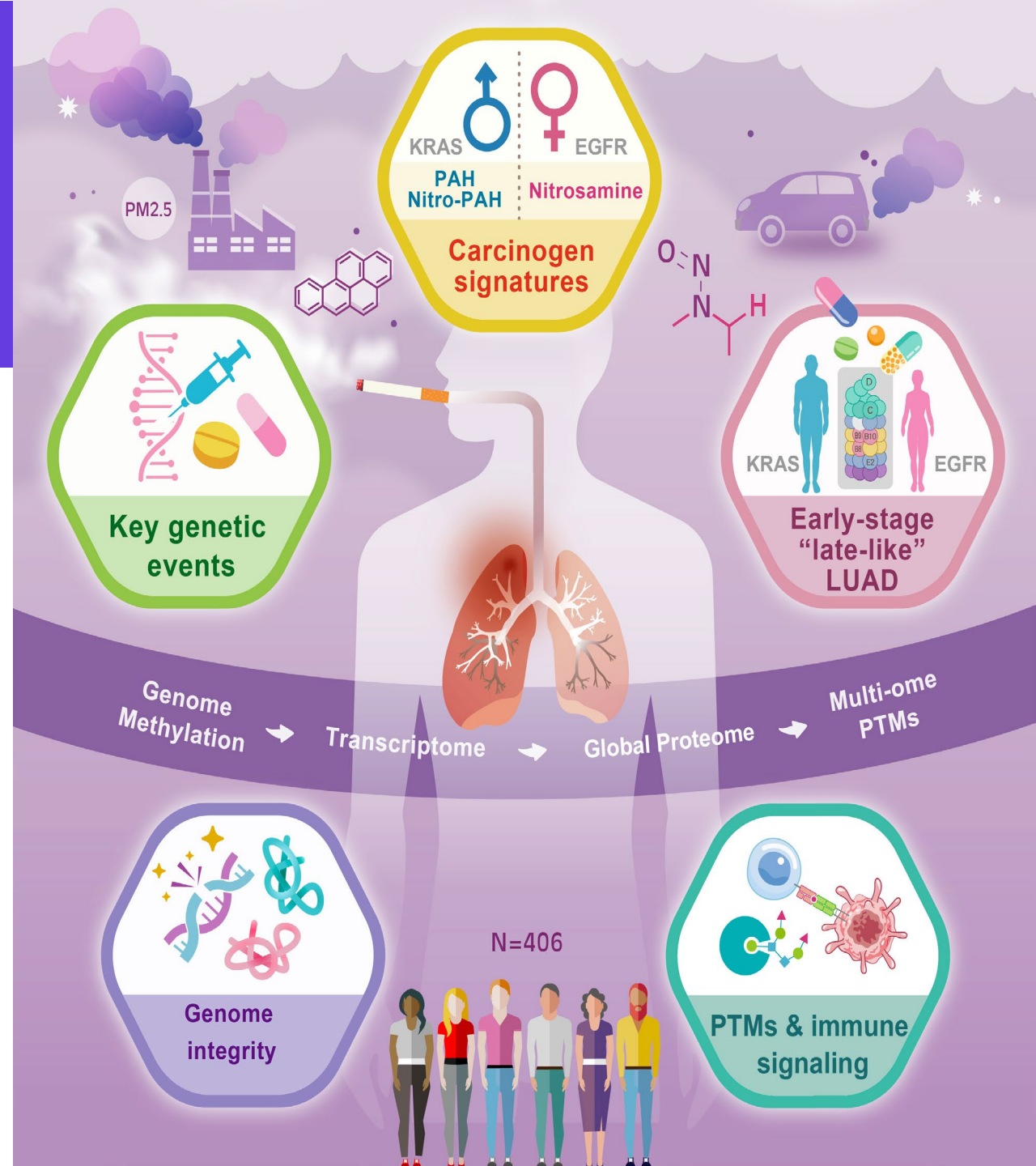
「台灣癌症登月計畫」

楊泮池、陳晉興、張基晟
陳玉如、俞松良、陳璿宇



美國臨床蛋白基因體
腫瘤分析聯盟

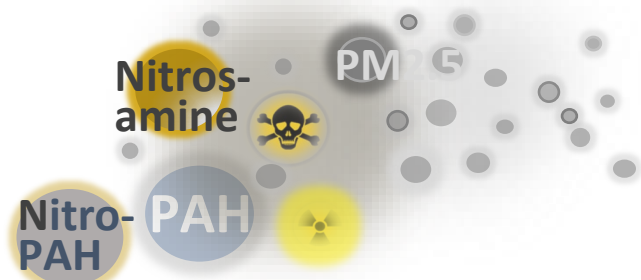
Michael A. Gillette; D.R. Mani
Marcin P. Cieslik



從健康到疾病？

不同種族的基因蛋白背景、環境因子和生活型態：造就疾病大不同

生活環境
職場



環境致癌物



飲食
加工食品

基因蛋白
背景



抽菸



生活型態

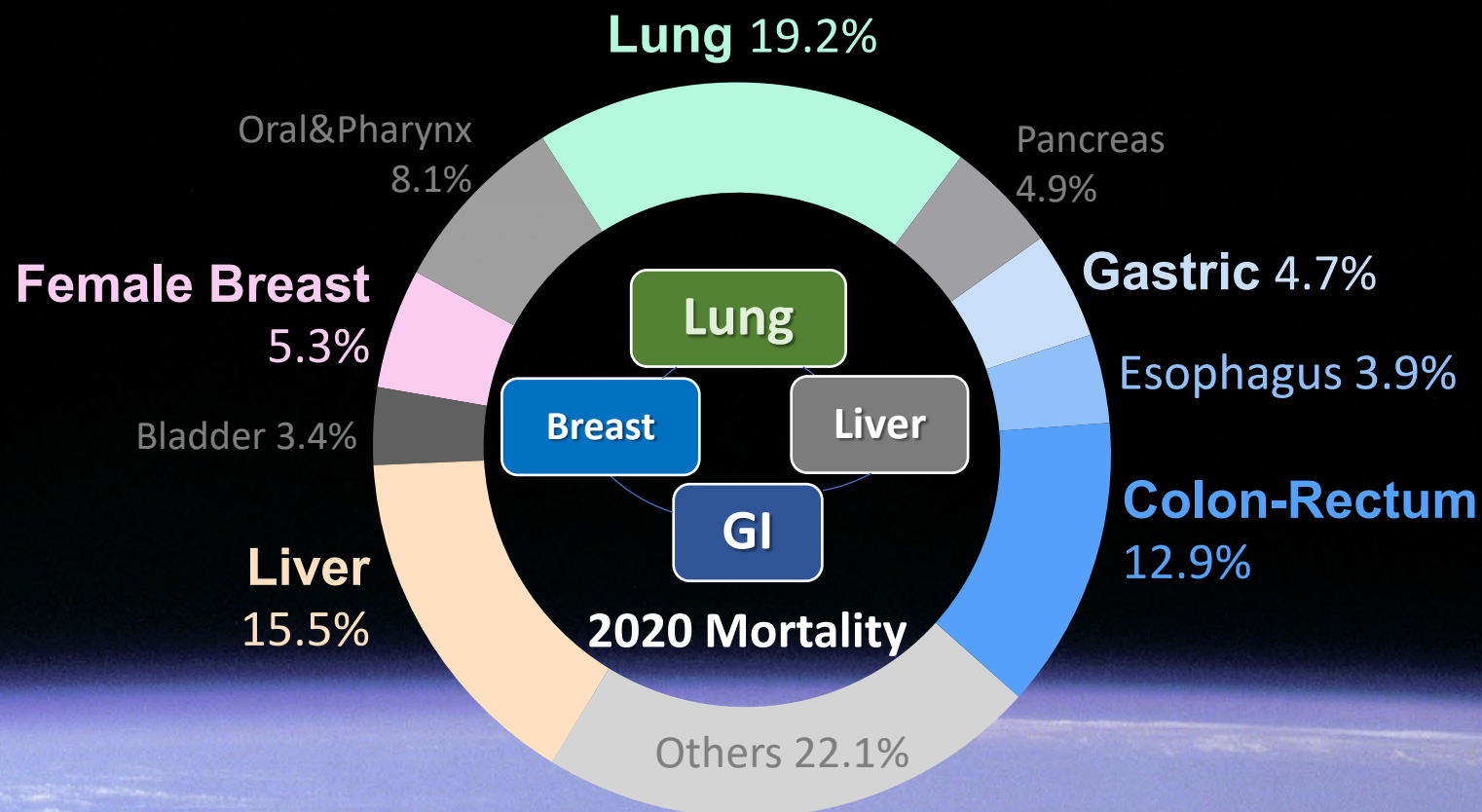
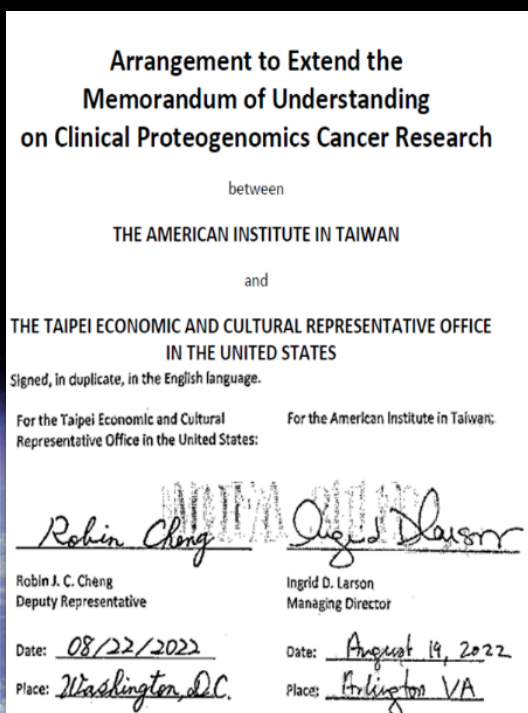




MOU Renewal 2016-2021, 2021.9-2026.8

台美癌症登月計畫 2.0

降低癌症死亡率





Volume 182
Number 1
July 9, 2020

July 9, 2020

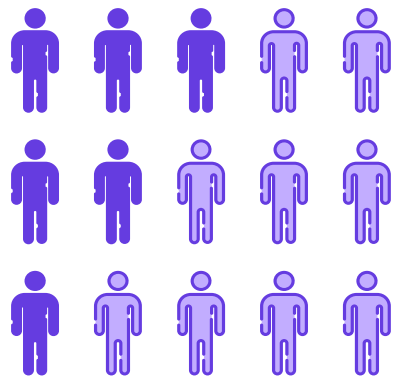
臺美首次攜手合作 「癌症登月計畫」重大發現

Dear ICPC Members,

We are very excited to formally announce that the **ICPC-Taiwan Team** led by Drs. Yu-Ju Chen and Pan-Chyr Yang has published a collaborative study in the July 9th, 2020 issue of Cell. Both studies have produced [unique public resource for researchers and clinicians seeking to better understand and treat lung cancer.](#)

July 17, 6:28 am

透過跨國族群癌症病人的大數據分享及比較，可更精確探討亞洲非抽菸族群致癌機制、檢測及治療的線索，加速癌症精準醫療的實現。



全球最大肺腺癌蛋白基因體研究

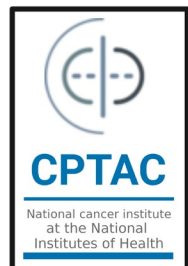
來自亞/美/歐洲 8個國家，共 406 肺腺癌病人

「台灣癌症登月計畫」
國際蛋白基因體聯盟

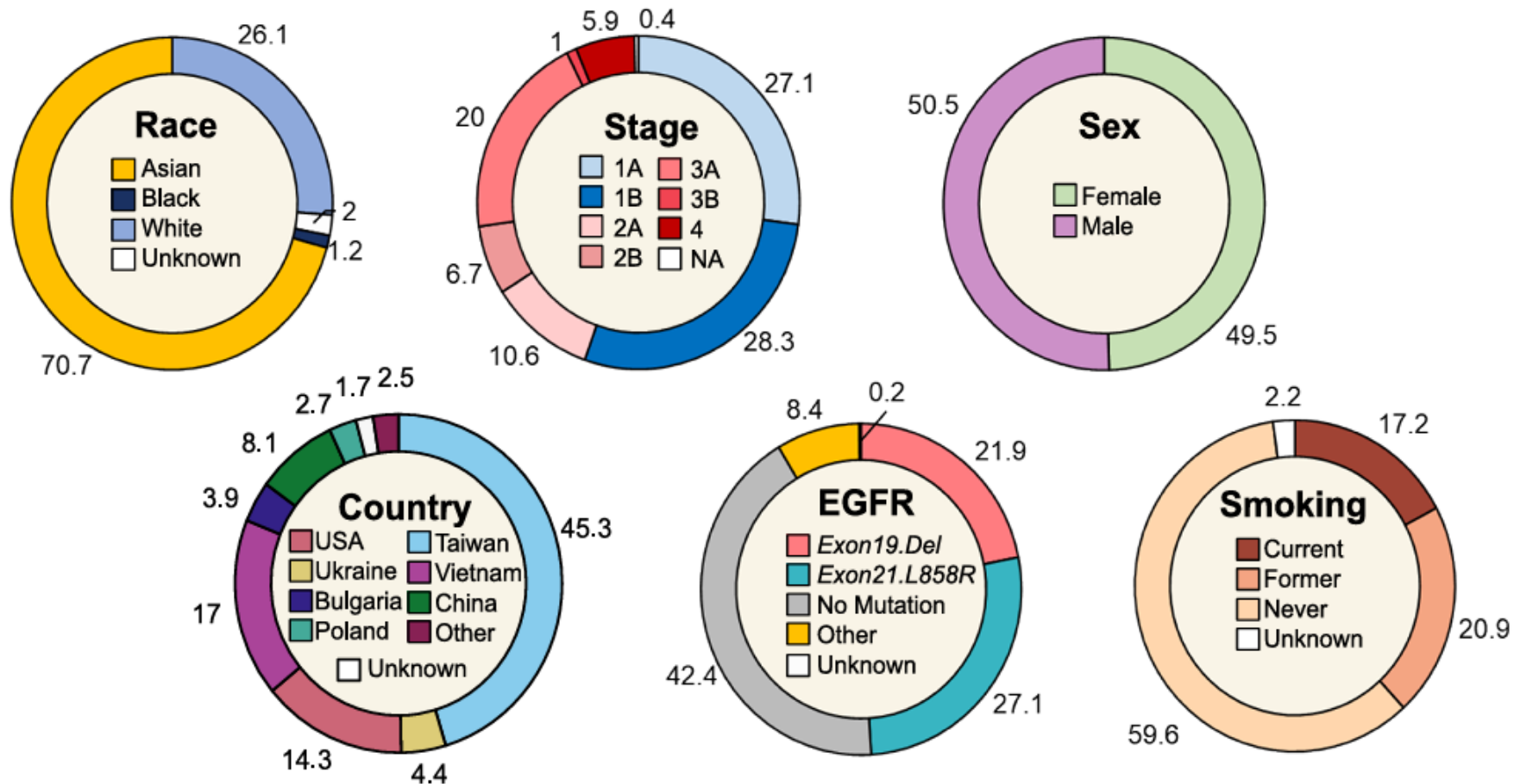


184

美國臨床蛋白基因體
腫瘤分析聯盟

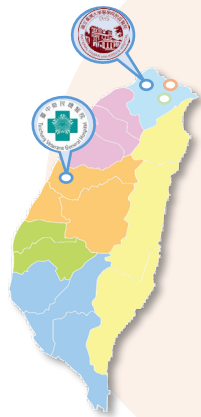


222



三大關鍵核心

- ✓ 台大醫院
- ✓ 台中榮民總醫院



高品質 臨床檢體

(控管允收
標準流程)

解答 臨床未滿足需求

台灣健保

完整病人臨床資訊

深度多體學 技術平台 & 資料科學



> 200 位非小細胞肺腺癌病人



分析癌症及周邊正常組織

- > 20,000 基因
- > 10,000 蛋白質
- > 25,000 磷酸化位點



01

解碼環境致癌物影響，
從臺灣擴大到全球驗證

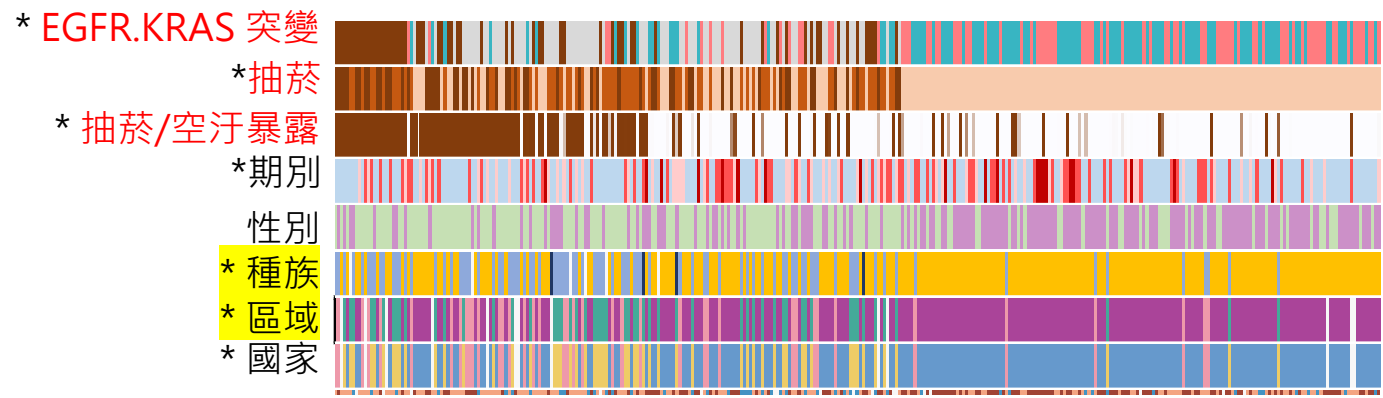
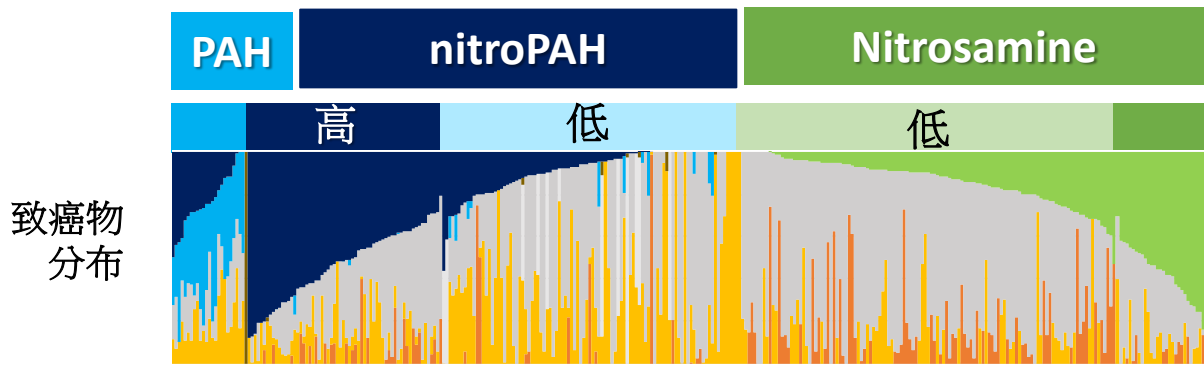
解析個別病人的致癌因子特徵分佈

內生性因子

環境致癌物

■ APOBEC(CtoT) ■ APOBEC(CtoG) ■ Methylcytosine

吸菸, 二手菸 ... 汽機車排放廢氣 PM2.5等 防腐劑 食品添加物 ..等.

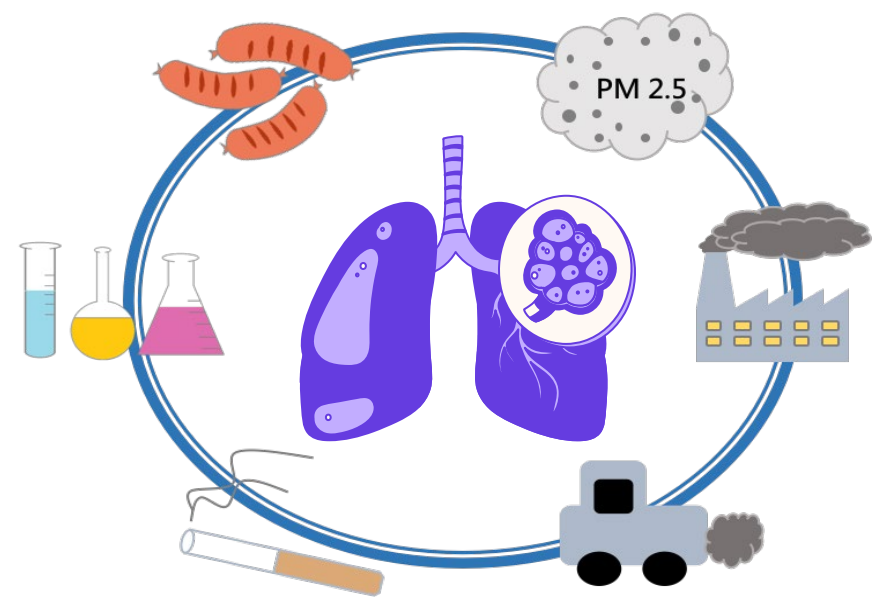


Nitrosamine
亞硝胺

防腐劑、
食品添加物 ...

Nitro-PAH
硝基多環芳烴

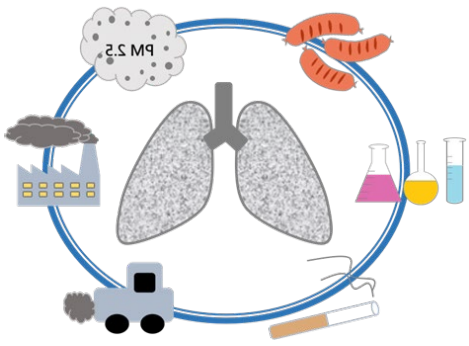
汽機車排放廢氣
, PM2.5、油煙.....等



吸菸, 二手菸 ...

PAH
多環芳烴

致癌因子和病人的無復發存活率高度相關



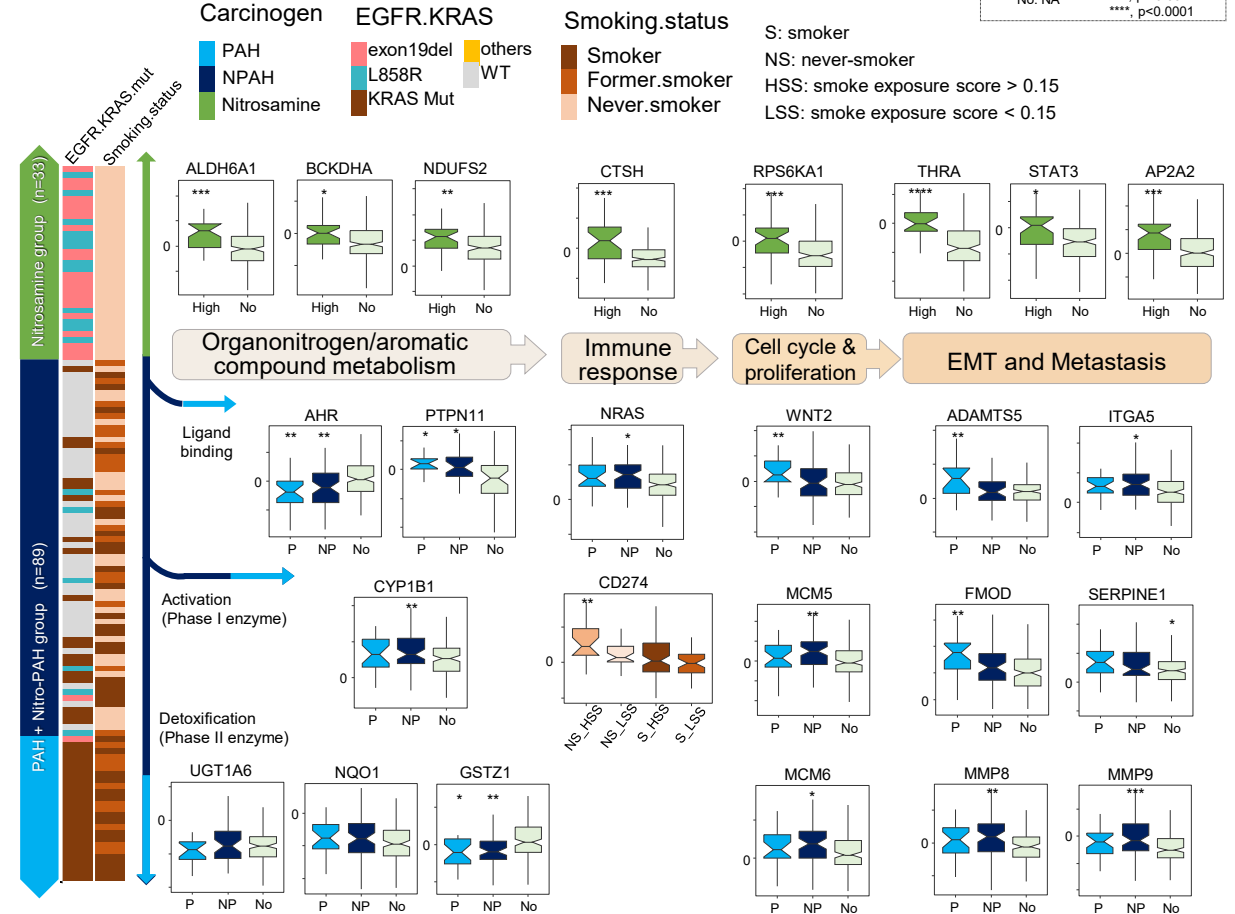
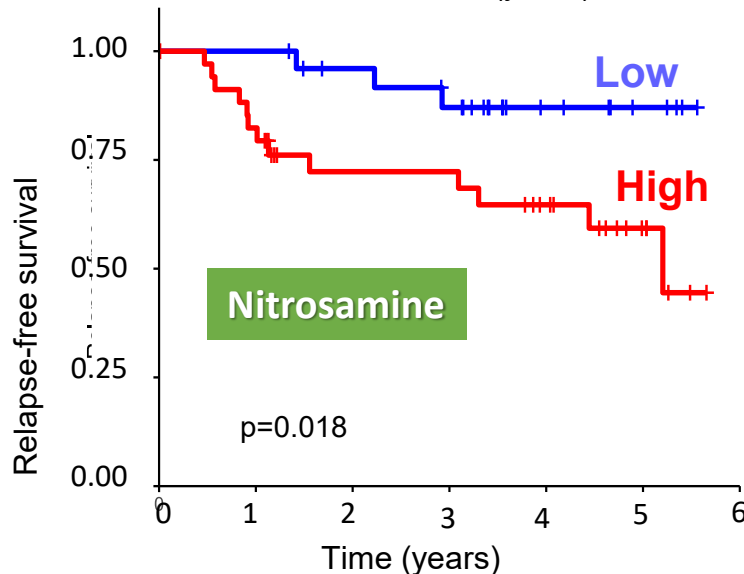
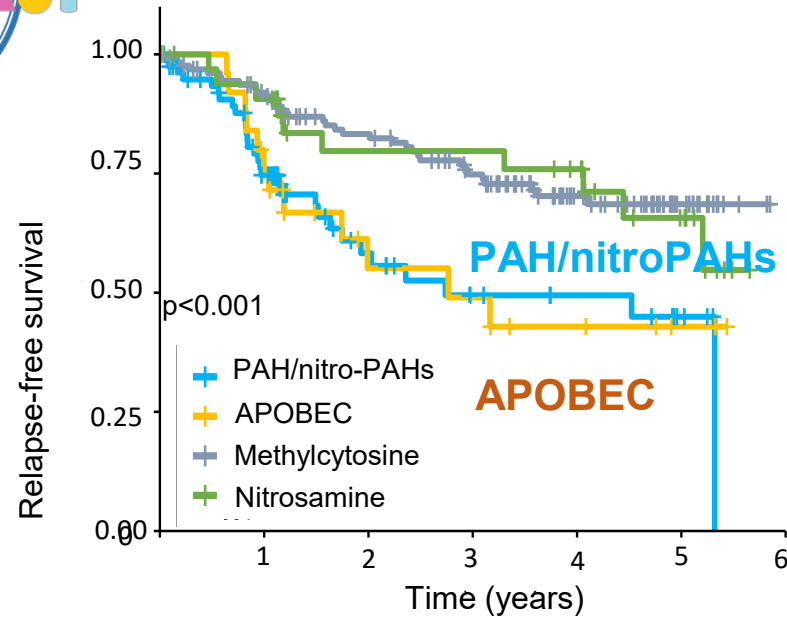
Nitro-PAH
硝基多環芳烴

APOBEC

較差的存活率

Nitrosamine
亞硝胺

高濃度有
較差的存活率



癌化進展訊息路徑: 解毒、代謝、免疫、轉移

環境致癌物對不同基因突變肺癌引發不同癌細胞行為

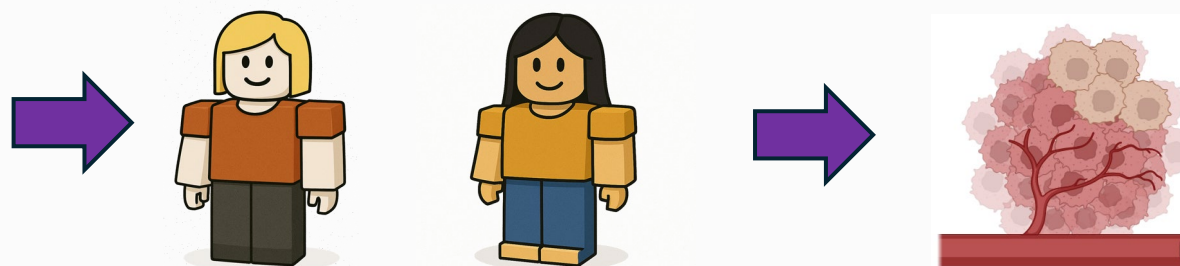
致癌物來自吸菸、廢氣、空汙等



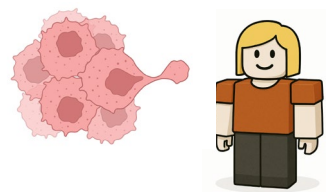
A549 細胞
KRAS 突變

PC9 細胞
EGFR 突變

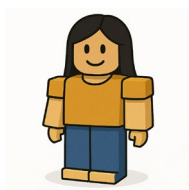
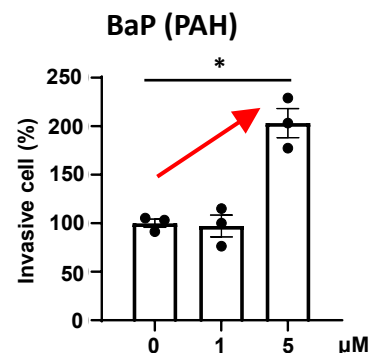
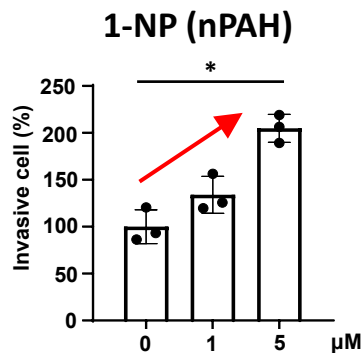
分析致癌物對
腫瘤生長、轉移的影響



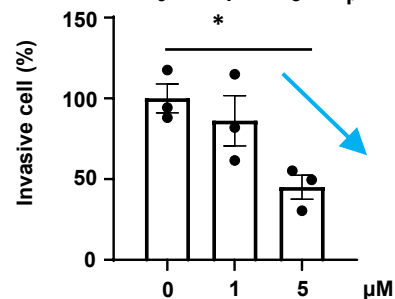
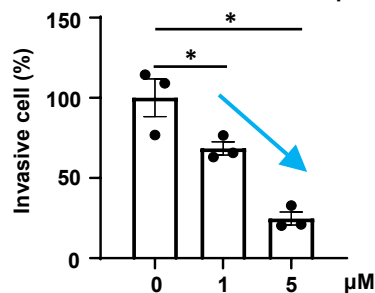
癌細胞轉移分析



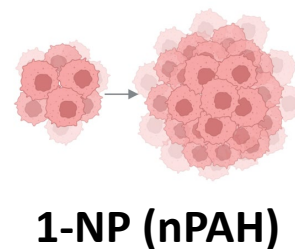
A549
KRAS突變



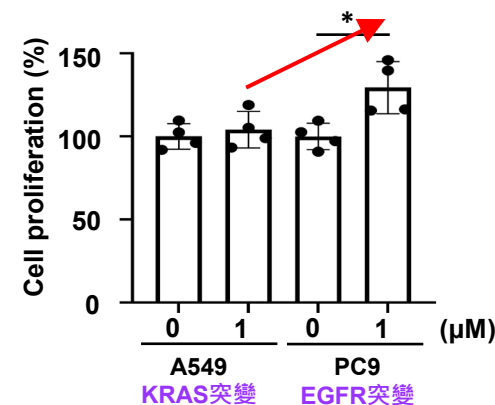
PC9
EGFR突變



癌細胞生長分析



1-NP (nPAH)



A549
KRAS突變



PC9
EGFR突變

02

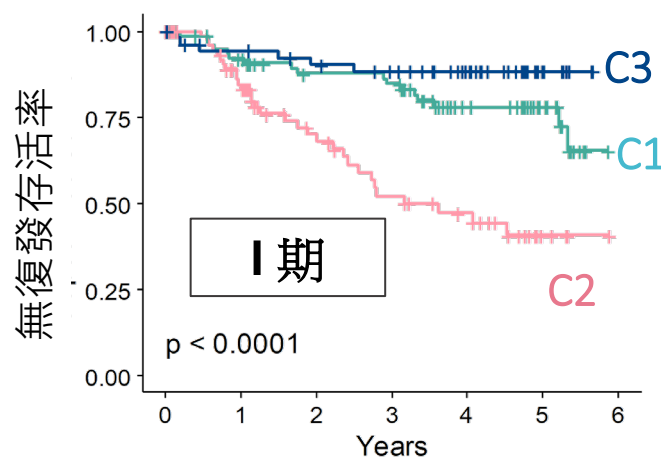
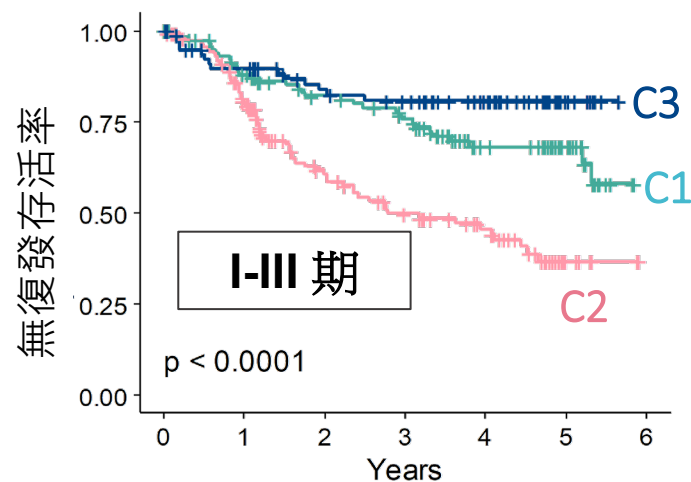
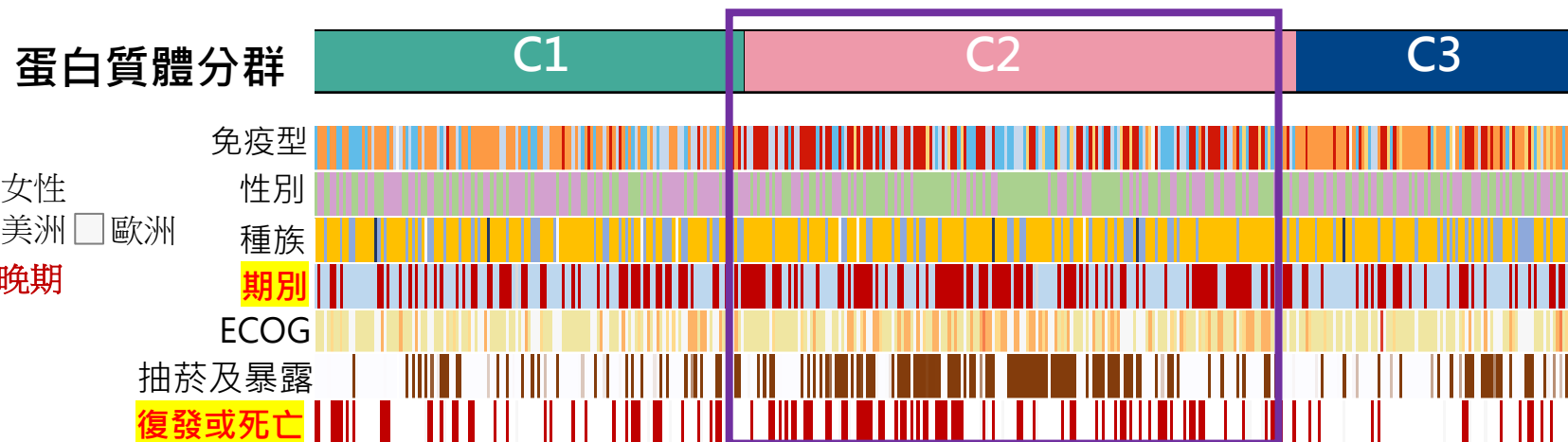
「類晚期」高風險亞型的全球驗證與性別差異

以蛋白質體學發現「類晚期」高風險亞型的全球驗證

早期復發病人+晚期病人

「類晚期」

病人之蛋白質體特徵
與晚期腫瘤相似



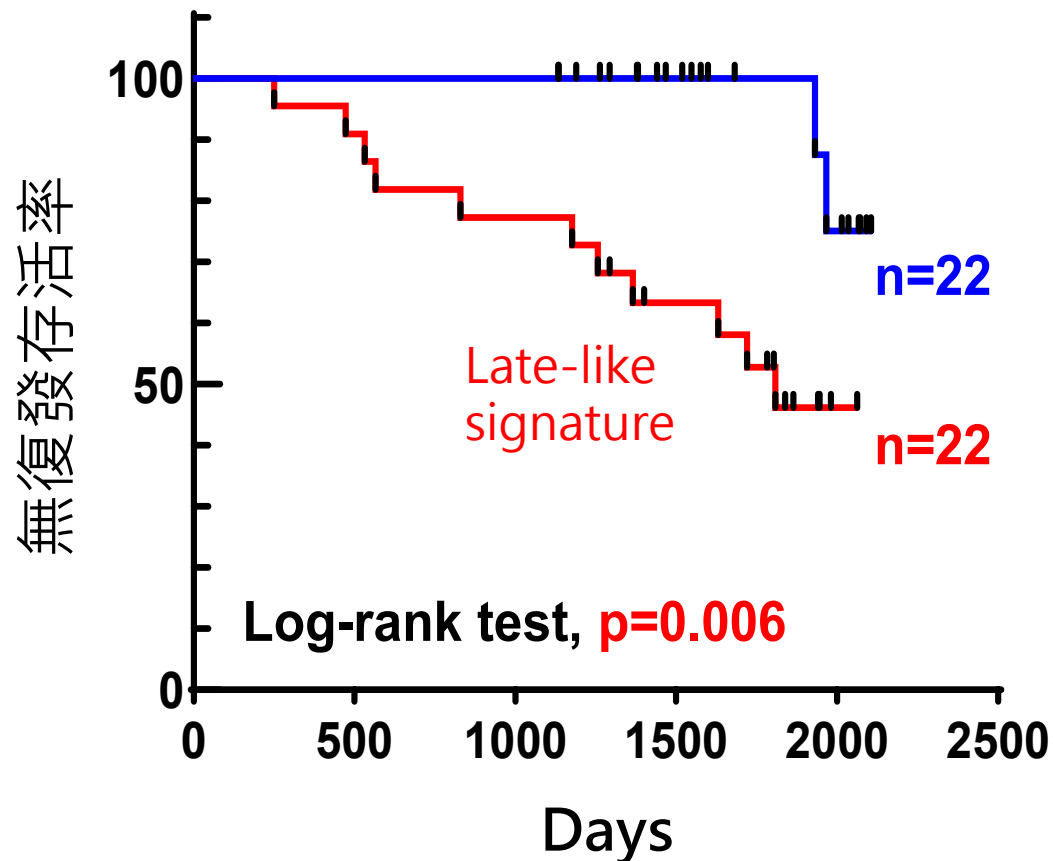
C2 亞型（「類晚期」）；
雖然部分患者在診斷時為早期
（第一期），復發風險顯著升
高。無惡化存活期比較短

4 蛋白組 檢測標記

第一個 『高復發風險血液檢測』

有待
臨床驗證

Sensitivity: 85%



Resectable NSCLC Treatment Consensus
Advisory Board Meeting



DATE: 2023/5/20

TIME: 15:00-18:00



陳晉興

需要 高風險復發 IA IB生物標記

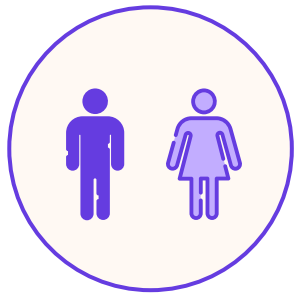


張基晟



俞松良

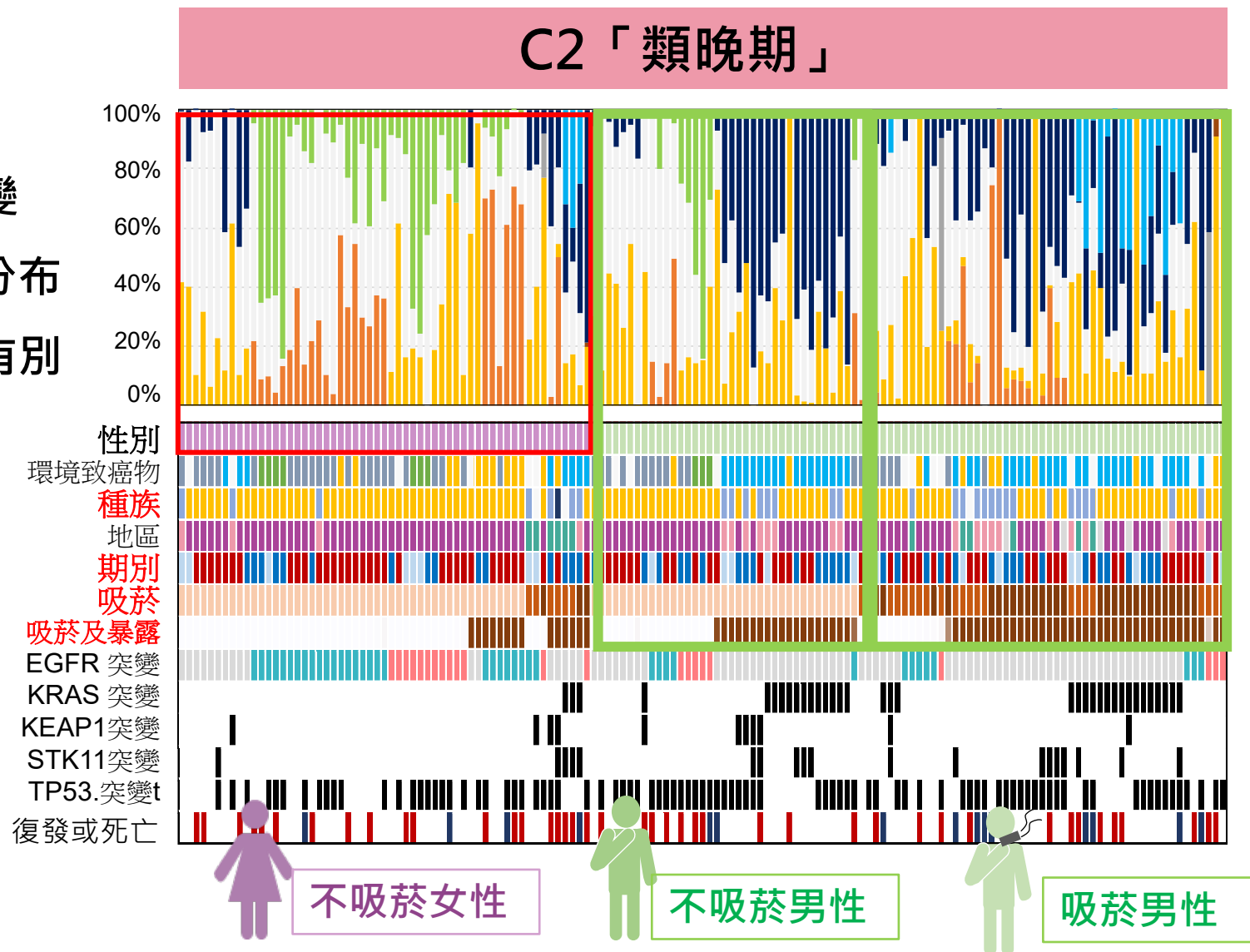
Unpublished data



「類晚期」高風險亞型： 東西方、基因型、男女、環境暴露 同中有異

關鍵因素

- APOBEC突變
- 個人致癌物分布
- 東西方男女有別



Endo signature 1

APOBEC

Nitro-PAH

PAH

吸菸, 二手菸, PM2.5 ...
汽機車排放廢氣.....等

Nitrosamine

防腐劑、食品添加物 ...

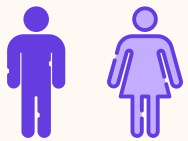
種族

亞裔
非裔
白人
未知

區域

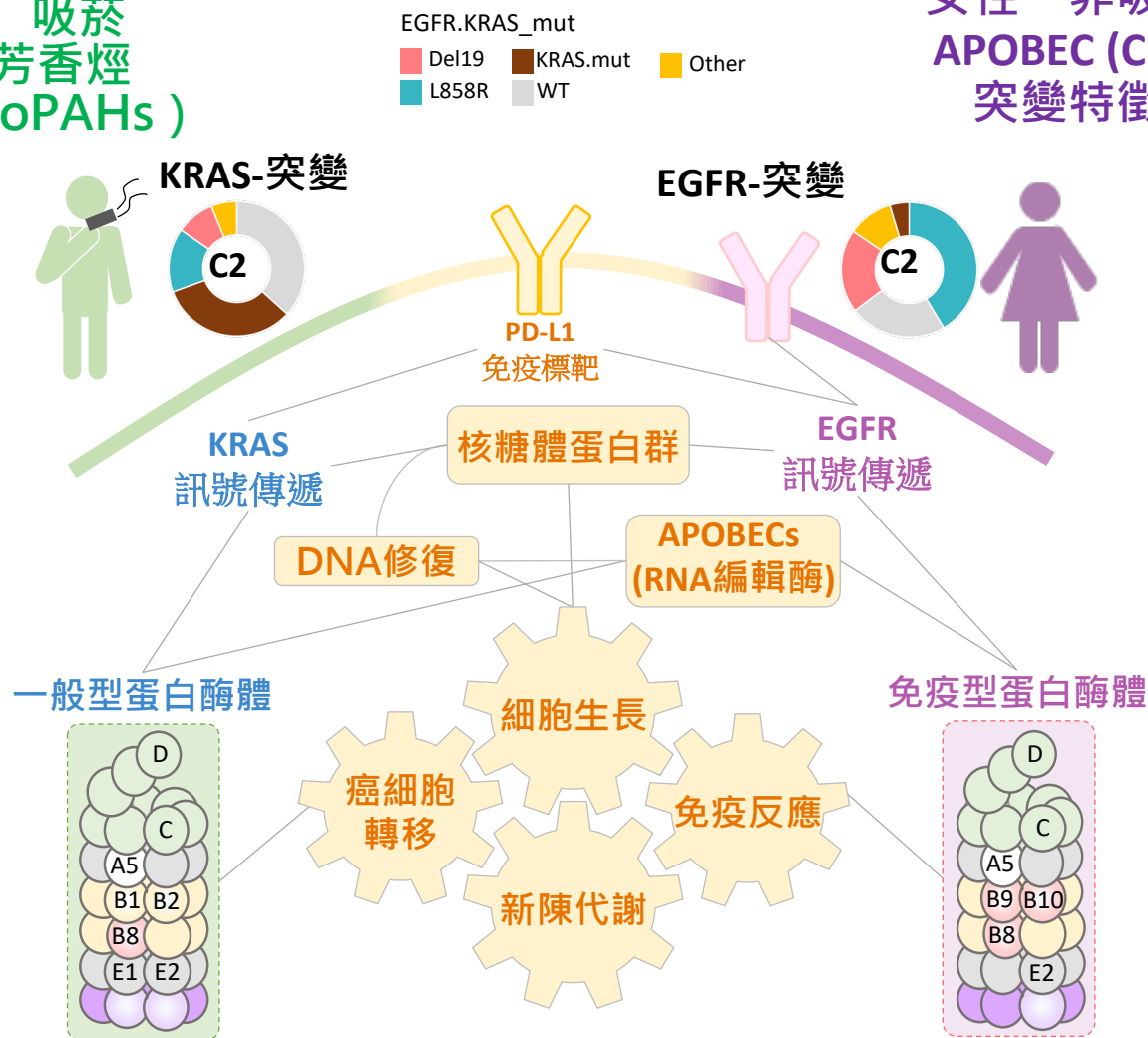
亞洲
歐洲
美洲
未知

解析「類晚期」高風險亞型之成因及性別差異



男性 吸菸
多環芳香烴
(nitroPAHs)

女性 非吸菸
APOBEC (C>G)
突變特徵



「類晚期」患者：
癌化路徑加速惡性訊息路徑

男性患者：
多受外在因素影響 (吸菸與長期暴露 nitro-PAHs)，與 KRAS 基因突變共同作用，加速腫瘤惡化。

女性患者：
多受內在致癌因子影響，與 EGFR 基因突變共同作用，癌細胞容易逃避免疫系統監控。



03

為精準治療 提供新策略

發掘針對不同亞型具臨床潛力的藥物靶點

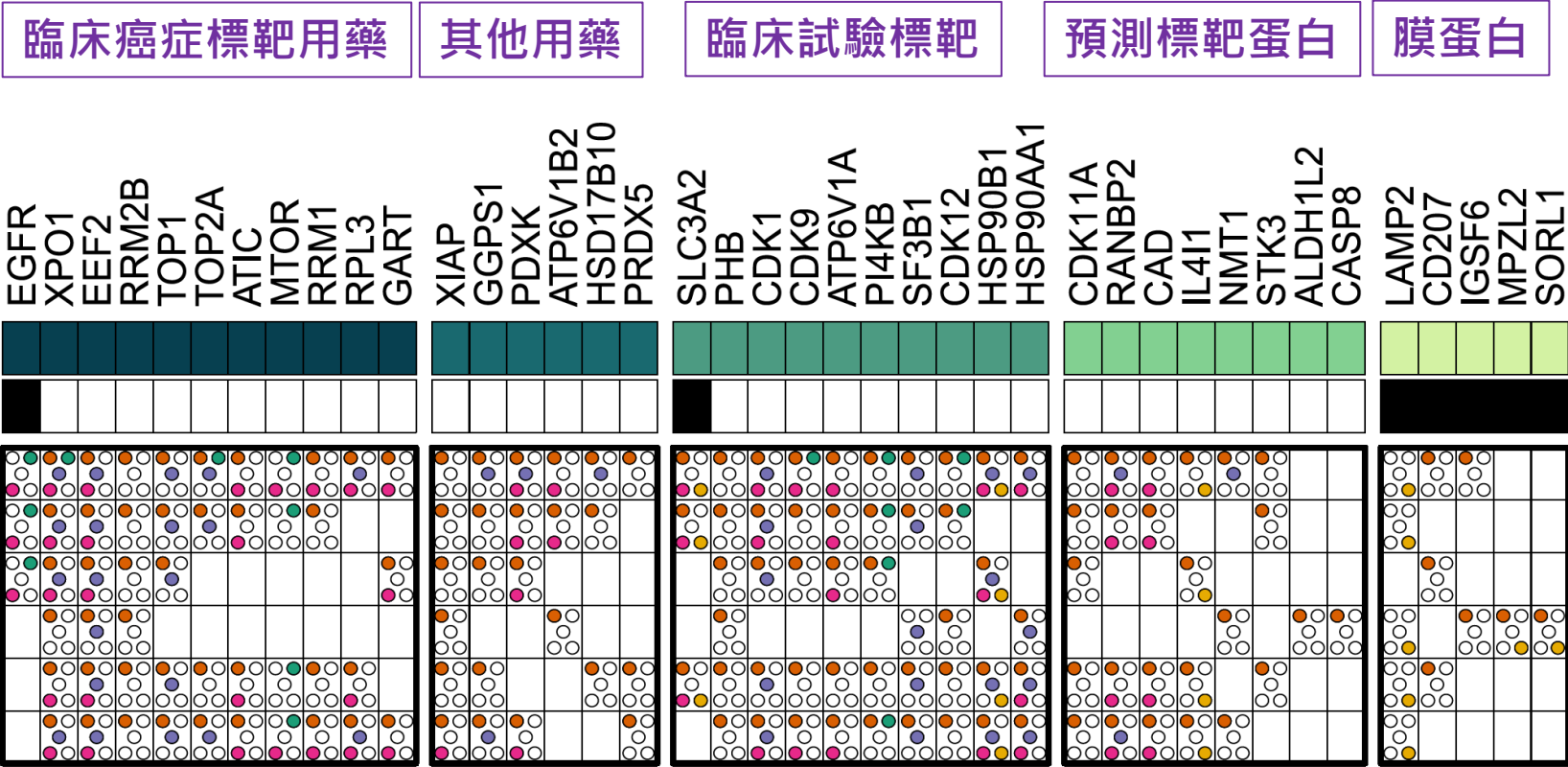


治療機會與精準醫療之路

不同基因型病人

Drug target tier
is Membrane

EGFR WT
EGFR E19del
EGFR L858R
ALK Fusion
RBM10 mutant
STK11 mutant



發掘多個具臨床潛力的藥物靶點蛋白質，並針對不同亞型推薦潛在治療方案，涵蓋已獲美國 FDA 核准藥物，也包括新的候選標的，為不同亞型患者提供多層次的精準治療策略。

Drug target tier

- T1: Approved oncology
- T2: Approved non-oncology
- T3: Investigational/preclinical
- T4: Druggable by SMI
- T5: Membrane

結語與未來展望



➊ 揭露肺腺癌超乎想像的複雜性

- 不同的基因突變型肺癌對環境致癌物有不同的行為耐受性。
- 個人的解毒及代謝能力不同

➋ 男女大不同

- 不同環境致癌物耐受性
- 惡性癌化路徑同中有異

➌ 辨識高風險病人

- 完成 類晚期 檢測原型
- 對於「外表早期、內在晚期」的患者，提早加強治療與追蹤。

➍ 肺癌早期篩檢

- 環境致癌物暴露風險預測模型
- 早期檢測 (LDCT 開發新穎標記及檢測)

➎ 肺癌預防

- 針對不同環境致癌物特有的訊息傳導路徑發展精準預防策略



楊泮池

顧問團



陳建仁

臨床團隊

蛋白質團隊

基因體團隊



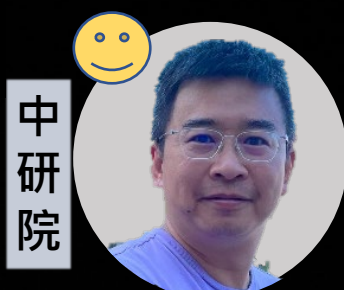
陳晉興



張基晟



陳玉如



陳璿宇



張雅煊



俞松良



徐紹勛 郭順文 林孟暉 楊宗穎 陳焜結



徐中平 曾政森 徐國軒 莊政諺 林志鴻



陳誼如 林坤廷 Juani Waniwan



徐祥恩 黃培榕 方皓

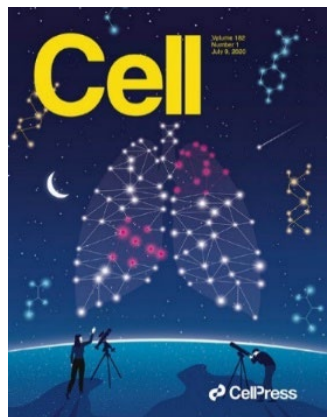




第二期 合作 (2022.9- 雙周會議，週二 晚上 10:00-12:00)



第一期 成果



Zoom會議

GOV Recording

中華民國 美國

Yi-Ju Chen
Yi-Ju Chen

YuJu Chen
YuJu Chen

Natalie Clark
Natalie Clark

Michael A. Gillette
Michael A. Gillette

Hsuanyu Chen
Hsuanyu Chen

Ana Robles
Ana Robles

galen hostetter
galen hostetter

sung-liang Yu
sung-liang Yu

Kay Li
Kay Li

Mathangi Thiaga...
Mathangi Thiagarajan

Henry Rodriguez
Henry Rodriguez

Gilbert S Omenn
Gilbert S Omenn

Kuen-Tyng Lin_T...
Kuen-Tyng Lin_TW

Felipe da Veiga Leprevost
Felipe da Veiga Leprevost

Shankha
Shankha

Charles Goldthw...
Charles Goldthwaite

Jasmin Bavarva
Jasmin Bavarva

Scott Jewell
Scott Jewell

Bing Zhang
Bing Zhang

Tara Hiltke
Tara Hiltke

Ginny Xiaohe Li
Ginny Xiaohe Li

Xu Zhang
Xu Zhang

Mohan Dhanase...
Mohan Dhanasekaran

D.R. Mani
D.R. Mani

Eric Jaehnig
Eric Jaehnig

Eunkyung An
Eunkyung An

Hsiang-En Vic Hsu
Hsiang-En Vic Hsu

Steven Carr
Steven Carr

Yi Hsiao
Yi Hsiao

Indranil Paul
Indranil Paul

Marcin Piotr Cies...
Marcin Piotr Cieslik

Alexey Nesvizhskii
Alexey Nesvizhskii

lynn
lynn

Yifat Geffen (Sha...
Yifat Geffen (Sha...)

Mehdi Mesri
Mehdi Mesri

Yo Akiyama
Yo Akiyama

合作團隊

- Broad Institute
- Baylor College of Medicine, Houston
- Icahn School of Medicine at Mount Sinai
- University of Michigan

解除靜音 開啟視訊 與會者 聊天 分享畫面 錄製 即時轉錄文字 回應 20 離開

THANKS!

特別感謝
提供檢體的406位病人 ❤️

中研院 政策額度計畫、國科會，臺灣大學、
國網中心: 台灣癌症多體學智識庫

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**,
including icons by **Flaticon**, infographics & images by **Freepik**