

兒童精準醫療之基因檢測

兒童醫療並非成人醫療的縮小版，因此當執行兒童病人醫療處置時，需額外考量其醫療需求的特殊性。聯合國於 1989 年通過兒童權利公約（Convention on the Rights of the Child），並於 1990 年生效，為重要兒童人權法典，臺灣亦於 2014 年立法施行兒童權利公約施行法。兒童權利公約的精神在於維護兒童的最佳利益，裡面提到要重視兒童的健康權，所以兒童醫療照顧亦應依此精神保障孩子的健康，符合兒童需求的精準醫療就是其中一項重要的項目。

所謂「精準醫療」，是透過生物醫學檢測（如基因檢測、蛋白質檢測、代謝檢測等），將個資（如性別、身高、體重、種族、基因檢測、蛋白質檢測、代謝檢測、過去病史、家族病史等），透過人體基因資料庫進行比對及分析，找出最適合病患的治療方法與藥品。此創新應用在兒童醫療領域，將可望提供更準確的治療或預防策略。

由於基因檢測是執行精準醫療發展最重要的工具之一，我們將分為以下幾項重要應用分別介紹。

單基因遺傳疾病

對兒童遺傳疾病來說，分子診斷能縮短其診斷等待期，改善疾病照護，確保選擇生育的同時，也推動疾病再發風險的遺傳諮詢。這些具挑戰性的診斷成功與否，取決於對罕見疾病相關基因與致病機制之了解。我們利用次世代基因定序 (next generation sequencing , NGS) 技術進行基因套組 (panel)、全外顯子定序 (whole exome sequencing , WES)、全基因組定序 (whole genome sequencing , WGS) 檢查，進一步確認罕見疾病的潛在診斷、預防和治療機會。

因遺傳疾病引起之兒童及新生兒急重症，是目前婦幼醫療中極具挑戰的一塊。病人常常是首次發病，在加護病房中，病情變化快速隨時有死亡或嚴重後遺症之威脅；但是診斷通常不能在短時間內確立，使得病人無法立即得到針對其罹患疾病之醫療處置，除了影響其預後也造成醫療資源的付出。快速全外顯子定序 (rapid WES) 可及時診斷兒童及新生兒急重症遺傳疾病，對於得到診斷的病人有直接的醫療幫助，也對其家庭的下一胎可以提供產前診斷。

除了急重症病童以外，其他例如心臟血管相關疾病、神經肌肉疾病、結締組織問題、先天異常、發展遲緩等臨床狀況，皆可利用次世代定序之基因套組，尋找可能之分子診斷。

更進一步，全外顯子定序已延伸至產前診斷，如有家族疾病史、或

是產前超音波有異常狀況，可利用此項檢驗技術，儘快尋找出致病基因，以做為臨床處置之判斷依據。

兒童癌症

研究發現，8 ~ 12% 癌童帶有癌症傾向的生殖系基因突變(germline mutation)，且至少有 60 個特定基因異常會引發特定的兒童癌症。許多有家族遺傳傾向的癌症雖帶有特殊異常基因，但不一定會在兒童時期發病，而是同時受到後天環境因素影響。醫師在問診時會特別詢問家族癌症史，以評估是否需進行特定基因檢測。

若家族有不尋常的高癌症發生率或早發性癌症情況，應對患者進行特定異常基因檢測；若確認帶有遺傳性異常基因，將提供遺傳諮詢師和心理輔導員專業諮詢、輔導、並持續追蹤；並針對家族成員進行特定異常基因位點檢測，以釐清其他家族成員之風險。目前市面上已有許多針對癌症基因之檢測套組可供使用。

藥物基因體學

藥物基因體學是研究可能影響藥物反應的基因變異型，進而發展個人化策略，以提高療效並促使用藥安全。由於基因變異型對藥物反應的影響，如何使用正確藥物和正確劑量，是精準醫療時代的主要

目標。藥物在體內以不同方式交互作用，與攝入藥物的方式及藥物對人體作用的位置有關，基因會影響這個過程中的許多步驟，進而影響人體對藥物的反應。

1. 藥物受器 (Drug receptors): 有些藥物需要接合細胞表面的受器才能運作，基因會決定身體具有的受器類型及有多少受器，因此影響身體對於藥物的反應。我們每個人都可能比大多數人需要更多或更少的藥量、甚至需要使用不同的藥物。
2. 藥物攝取 (Drug uptake): 有些藥物需要被特定組織或細胞攝入才能利用，而基因會調控是否攝入特定藥物，如果攝入減少可能沒有效果，或因此累積在身體特定部位而造成疾病。基因也會影響細胞對藥物排除的速度，例如藥物如果太快被移除可能就失去其效果。
3. 藥物分解 (Drug breakdown): 基因可影響我們身體分解藥物的速度，如果分解速度較快，所需的藥量就較多甚至需要換藥；相反的若分解速度較慢，所需的藥量就比較少。
4. 標靶藥物發展 (Targeted drug development): 有些疾病來自於基因之特定突變，某些藥物開發僅針對特定形式的突變有作用，進一步影響蛋白質功能。

基因檢測之限制

由於目前健保不給付基因檢測之費用，因此病人及其家屬所面臨的第一個問題就是需要負擔較高額的檢測費用。再者即使基於現今的醫療及科技進展，基因檢測仍有其侷限，如透過全外顯子基因定序（WES）僅有一半病患能找到致病基因，其可能原因包含方法學的限制、基因突變篩選流程設計、現有資料庫未能明確指出突變之致病性、可能是多因子影響之疾病等，病童及其家屬應與醫師充分討論檢測之必要性，並在做檢測前後進行完整的遺傳諮詢，以了解基因檢測之效益及侷限。

參考資料：

1. CRC 資訊網 <https://crc.sfaa.gov.tw/>
2. <http://www.ly.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=6590&pid=187912>
3. https://chrc.nhri.org.tw/professionals/files/chapters/6_%E5%85%92%E7%AB%A5%E7%9A%84%E7%B2%BE%E6%BA%96%E9%86%AB%E7%99%82.pdf2
4. Capasso, Mario et al. "Genetic Predisposition to Solid Pediatric Cancers." *Frontiers in oncology* vol. 10 590033. 28

Oct. 2020, doi:10.3389/fonc.2020.590033

5. <https://www.cdc.gov/genomics/disease/pharma.htm#:~:text=Pharmacogenomics%20is%20an%20important%20example,way%20you%20respond%20to%20drugs.>

基因醫學部主治醫師 徐瑞聲

NTU