

112 年特種考試地方政府公務人員考試試題

等別：三等考試

類科：衛生技術

科目：生物技術學

阮籍老師

一、科學家常常希望可以深入瞭解生物的眾多基因是如何共同作用以產生和維持一個正常生物體的運作，因此發明了非常多的分子生物學相關的技術以利完成個別的研究目的。請列舉至少四種常用來研究基因的表現與功能的技術並解釋其作用的原理。(30 分)

《考題難易》★★☆☆☆

《破題關鍵》基因的表現，由 DNA→RNA→Protein 去解釋一基因的功能，至少有十種技術，但只需寫出四種。

《使用法條》or《使用學說》就是內文說明。

《命中特區》生物技術講義中基楚生物技術

【擬答】

基因表現 (gene expression) 又稱基因表達，是用基因中的資訊來合成基因產物的過程。產物通常是蛋白質，但對於非蛋白質編碼基因，如 tRNA 和小核 RNA (snRNA)，產物則是 RNA。所有已知生物都通過基因表現來生成生命所需的高分子物質。

四種常用來研究基因的表現與功能的技術並解釋其作用的原理，如下。

(一) 以基因晶片分析基因表現與功能性基因體學

在高通量量測技術中，基因晶片的發展是近十幾年來應用在基因表現量測的利器。蒐集大量的 Affymetrix 基因晶片資料，以總體分析法 (meta-analysis) 重新鑑定人類持家基因與組織特異基因的成員與功能。

生物資訊學將生物學的所有領域 (包括生物化學、基因體學、生理學和分子生物學) 與電腦科學、應用數學和統計學相結合。科學家使用生物資訊學來開發新的演算法和軟體工具，可用於分析和解釋基因體資訊。生物資訊學工具可讓研究人員比較和對比不同物種的基因體資料，識別基因體序列，並確定基因和蛋白質的功能。

(二) 基因表現連續分析法 (serial analysis of gene expression, SAGE) 可以準確的在同一時間內針對數千個基因進行基因表現量的分析，因此 SAGE 已成為一研究後基因組階段

(post-genomic era) 基因表現的有力工具。

(三) RNA 干擾或病毒誘導基因沉寂 (virus-induced gene silencing, VIGS) 的策略是近年來所發展的技術，藉由抑制植物基因表現而進一步探討植物基因功能。

(四) 基因敲除 (gene knockout 基因缺失或基因失活) 是一種廣泛使用的基因工程技術，可靶向並去除或滅活生物體基因組中的特定基因。這可以通過同源重組、CRISPR-Cas9、Cre/loxP 和 TALEN 等多種方法來完成。基因敲除的主要優點之一是它們允許研究人員在體內研究特定基因的功能，以了解它們在正常發育和生理學以及疾病發病機制中的作用。通過研究具有敲除基因的生物體的表型，研究人員可以深入了解該基因所涉及的生物學過程。基因敲除主要有兩種類型，完全敲除和條件敲除。完整的基因敲除使基因永久失活，而條件基因敲除允許基因在特定時間或特定組織中關閉和打開。條件性基因敲除對於研究發育過程和了解基因在特定細胞類型或組織中的作用特別有用。

公職王歷屆試題 (112 地方特考)

二、癌細胞會透過特殊的機制躲避免疫系統的攻擊，一旦癌細胞脫離免疫細胞的監控，癌細胞就會迅速的擴張，加速癌腫瘤的發展。免疫細胞治療是目前治療癌症的方法之一，利用強化自體免疫功能來攻擊並殺死癌細胞。請試論下列問題：(每小題 10 分，共 20 分)

(一)癌細胞如何逃脫免疫系統的監控？

(二) T 細胞輸入療法 (Adoptive T cell therapy) 之種類、原理及可能副作用。

《考題難易》★★☆☆☆

《破題關鍵》毒殺 T 細胞認知自我與非自我，腫瘤細胞得以偽裝或不表現特定抗原，因此，不被認出。T 細胞輸入療法讓腫瘤細胞與 T 細胞認知後，大量放大，回輸體內，毒殺腫瘤細胞的技術。

《使用法條》or《使用學說》免疫生技基本概念。

《命中特區》生物技術講義中醫學生物技術。

【擬答】

(一)腫瘤脫逃 (tumor evasion or escape) 機制：

1. 部分癌細胞會隱藏細胞上的抗原讓 T 細胞找不到。
2. 腫瘤內招募的調節 T 細胞和骨髓抑制細胞 (regulatory T cell 和 myeloid suppressor cell) 會直接削弱 T 細胞。
3. 癌細胞分泌抑制激素 (IL10, TGF- α) 來削減 T 細胞的攻擊能力。
4. 細胞查核抑制，如表限 PD-L1 & CTLA-4 等，使得毒殺 T 細胞認為是自我細胞，因而脫逃被毒殺命運。

(二) T 細胞輸入療法 (Adoptive T cell therapy) 是免疫細胞標靶治療 (targeted immune effector cells, TIE)，是將高效能的自體 T 細胞直接標靶到癌細胞特異抗原上，直接殲滅癌細胞。T 細胞是身體免疫系統中對抗癌細胞最強而有力的防衛成員，它藉著所擁有的接受器 (T cell receptor, TCR)，直接與癌細胞上的特異抗原結合。當 T 細胞上的接受器與癌細胞的抗原結合時，會引發 T 細胞分泌細胞激素 (例如 IFN- α 和 IL-2) 分解、消滅癌細胞。

1. T 細胞輸入療法 (Adoptive T cell therapy) 種類與原理：

T 細胞輸入療法是一種免疫治療，提高自身的免疫細胞來攻擊癌症。T 細胞輸入療法有兩種主要類型：腫瘤浸潤性淋巴細胞 (或 TIL) 療法和 CAR-T 細胞療法。兩者都包含收集自己的免疫細胞，並在實驗室中培養擴增大量的這些細胞，然後通過靜脈輸注，將這些細胞回輸到體內。T 細胞輸入療法也稱為過繼細胞療

(1) TIL：

TIL 療法使用稱為腫瘤浸潤性淋巴細胞的 T 細胞，這些細胞會出現在腫瘤中。在實驗室中對這些淋巴細胞檢測，找出最能識別腫瘤細胞的淋巴細胞，然後，這些被選中的淋巴細胞再做生長因子處理，使它們迅速且大量增生。

(2) CAR-T：

CAR-T 細胞療法類似於 TIL 療法，不過 CAR-T 細胞療法是將 T 細胞在實驗室中以基因工程技術進行改造，置入一種稱為 CAR 的基因，CAR 是嵌合抗原受體的意思，CAR 的設計是為了讓 T 細胞能附著在癌細胞表面的特定蛋白質上，提高它們攻擊癌細胞的能力。然後使它們生長再回輸，專一性殺死癌細胞。

2. T 細胞輸注療法的副作用：

- (1) TIL 療法可能引起毛細血管滲漏症候群，這種症候群會導致液體和蛋白質從微小的血管中滲出並流入周圍的組織，導致危險的低血壓。毛細血管滲漏症候群可能導致多重器官衰竭和休克。
- (2) CAR-T 細胞療法可引起一種嚴重的副作用，稱為細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome)。當 T 細胞攻擊腫瘤細胞時或其他免疫細胞對新的 T 細胞產生反應時，會大量釋放細胞激素到血液中，此時就會引起這種症候群。

公職王歷屆試題 (112 地方特考)

三、不同形式與成分的 COVID-19 疫苗，包括 mRNA 疫苗緩解了新冠肺炎的疫情。請敘述 mRNA 疫苗製備之原理，並比較 mRNA 疫苗與傳統疫苗和 DNA 疫苗之優缺點。(20 分)

《考題難易》★★☆☆☆

《破題關鍵》基因的表現，由 DNA→RNA→Protein，COVID-19 毒刺蛋白被認知，進而產生抗體的 mRNA 疫苗，考前一星期的叮嚀講座也提供詳細的做法原理與優缺點。

《使用法條》or《使用學說》就是內文說明。

《命中特區》生物技術講義中免疫暨學基楚生物技術

【擬答】

(一) COVID-19 mRNA 疫苗製備原理：

COVID-19 mRNA 疫苗含有一段可轉譯成 SARS-CoV-2 病毒棘蛋白(病毒結構蛋白之一，為目前 SARSCoV-2 疫苗選定之疫苗抗原)的 mRNA，接種後在人體細胞質內製造棘蛋白，此疫苗抗原並釋出細胞外，進而刺激免疫系統產生對抗 SARS-CoV-2 棘蛋白的細胞免疫力與體液免疫力。新冠肺炎 mRNA 疫苗透過上臂肌肉注射植入。一旦指令(mRNA)進入肌肉細胞，細胞會根據指令製造蛋白質片段。產生這種蛋白質片段後，細胞會分解和消除該指令。然後，該蛋白質片段會出現在細胞表面。免疫系統發現這裡不應該有這種蛋白質，於是開始啟動免疫反應，並分泌抗體，這個過程與抑制新冠肺炎的自然感染一樣。到這個過程結束時，人體便已經學會如何防止未來的感染。

人體有許多防禦系統，會摧毀外來的 RNA。除了組織間有酵素會分解 mRNA，而細胞的類鐸受體(Toll-like receptors/TLRs)系統，能偵測可疑的 RNA、停止它們轉譯成蛋白質，更糟的是會誘發劇烈發炎反應。

透過修飾核苷酸(uridine 修飾為 pseudouridine)，能讓人工 mRNA 穩定、安全地存在於動物體內，並能劫持細胞、讓它生產出人類想要的 spike 蛋白質。

(二)比較 mRNA 疫苗與傳統疫苗和 DNA 疫苗之優缺點。

- 1.和整顆病毒類型疫苗比較：mRNA 疫苗僅截取單一蛋白質的密碼，因為不含其他病毒訊息，對接種者的安全性極高。
- 2.和蛋白質類型疫苗比較：mRNA 疫苗無須在藥廠生產病毒蛋白質，省去了蛋白質的純化、定量製程，同時 mRNA 疫苗更接近自然感染(細胞產生病毒蛋白)的形態。
- 3.和腺病毒載體疫苗比較：mRNA 疫苗無須大量生產腺病毒載體，省去了病毒純化、定量等製程。且腺病毒疫苗之牛津、嬌生疫苗，推測會引發罕見血栓併血小板低下之副作用。而 mRNA 疫苗目前未觀測到此副作用，相對安全。
- 4.和所有其他疫苗一樣，mRNA 疫苗的優勢在於接種者可以獲得免疫保護，而不用冒險，不會產生感染新冠肺炎的嚴重後果。
5. mRNA 疫苗更強大的優勢是速度—只需完整的遺傳密碼，就能製造出疫苗。在新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)密碼釋出後，莫德納(Moderna)僅花了 25 天就製備出疫苗；而面對變異株的威脅，輝瑞表示僅需六週，藥廠就能打造出針對變異病毒的新疫苗。mRNA 疫苗的製程快速，在瞬息萬變的新興瘟疫裡站穩巨大的優勢。

四、美國食品藥物管理局(FDA)至今核准了超過 100 種用來治療各種疾病的單株抗體藥物。請試論下列問題：

(一)製造單株抗體用來治療疾病之方法原理與其優缺點？(20 分)

(二)那幾種型態之單株抗體常用來治療癌症？(10 分)

《考題難易》★★☆☆☆

《破題關鍵》單株抗體的製作，鼠源、嵌合、人類化、全人類單株抗體製作原理等。

《使用法條》or《使用學說》就是內文說明。

《命中特區》生物技術講義中免疫生物技術。

【擬答】

(一)製造單株抗體方法原理與其優缺點：

製造單株抗體方法有二：

- 1.融合瘤(hybridoma)技術

2. 噬菌體表達 (phage display) 技術

單株抗體療法是针对癌細胞表面有過度表現，或與正常細胞不一樣的特殊表面抗原，藉此製造出對抗此特殊抗原的特殊單株抗體，使用此單株抗體進入體內與此等特殊抗原結合，激發免疫系統，進而殲滅癌細胞。

利用單株抗體直接阻斷腫瘤細胞的生長繁殖，而不致傷害或破壞正常細胞，已是治療新趨勢，也就是直接針對標的物（癌細胞）進行破壞，即所謂的「標靶療法」。

目前醫界所稱的「標靶療法」，就是利用被動免疫的原理來治療癌症。找出癌症抗原，再針對這種抗原發展出單株抗體，抗體進入人體後，會自動尋找它的抗原，彼此發生反應，產生治療效果。

(二) 那幾種型態之單株抗體常用來治療癌症：

所謂的單株抗體，是由單一類型的細胞所製作出來的抗體，也就是將能製造此抗體的免疫細胞與癌細胞融合而取得，為了確保其純度和濃度，需進一步做純化，最終獲得具有更佳特異性與親和力的單株抗體。

第一個核准可應用在人體的單株抗體是 muromonab-CD3，可預防器官移植的排斥反應，後續研發的單株抗體，依照其來源的不同組成比例，可分成 4 大類：

1. 鼠源性抗體 (murine mAb)：100% 是老鼠來源，藥名結尾是 momab，例如治療非何杰金氏淋巴瘤的 Tositumomab (Bexxar)，不過因來源都是鼠類，故會產生人類抗鼠抗體，引起不良免疫排斥反應，會影響臨床的療效。
2. 嵌合單株抗體 (chimeric mAb)：由 30% 老鼠和 70% 人類所組成，藥名結尾是 ximab，如治療轉移性大腸直腸癌的 Cetuximab (Erbix) 治療 B-細胞非何杰金氏淋巴瘤的 Rituximab (Mabthera)。
3. 人類化單株抗體 (humanized mAb)：由 5%~10% 老鼠和 90%~95% 人類所組成，藥名結尾是 zumab，例如治療轉移性大腸直腸癌的 Bevacizumab (Avastin) 治療乳癌的 Trastuzumab (Herceptin)。
4. 完全人類單株抗體 (fully human mAb)：100% 是人類來源，藥名結尾是 mumab，像是治療類風濕性關節炎的 adalimumab (Humira) 治療轉移性大腸直腸癌的 Panitumumab (Vectibix)，相對來講，因來源都是人類細胞，比較不會產生不良免疫反應。

志光×學儒×保成

五大學習方式 上課超便利

 <p>現場面授 名師現場面對面 即時互動解答疑惑</p>	 <p>直播教學 即時登入直播跟課 掌握進度免等待</p>	
 <p>視訊課程 手機APP預約上課 輔導期間 無限重覆看課</p>	 <p>WIFI看課 專屬WIFI教室 讓你學習時間更彈性</p>	 <p>在家學習 使用在家補課點數 即可在家複習上課 (以老師授權科目為主)</p>