

微小核糖核酸—既是癌症治療標 靶也是癌症標靶治療藥物

MicroRNAs as targeted therapeutics and therapeutic targets in cancer

台大醫學院微生物學科暨研究所/詹世鵬助理教授



2012.06.27 醫學院演講
Frank J. Slack, Ph.D. Professor
Yale University

我們很高興 **Dr. Frank J. Slack** 應台灣大學發育生物學暨再生醫學研究中心以及台灣大學醫學院微生物學科暨研究所之邀，蒞臨台灣大學醫學院帶來對於微小核醣核酸 (microRNAs) 與癌症治療新知的演講。**Dr. Frank J. Slack** 是研究微小核醣核酸與癌症之間關係的先驅，也是當初最早發現知名微小核醣核酸 *let-7* 的團隊成員之一。他於2000年獲聘於美國耶魯大學。**Frank** 的實驗室是第一個證實微小核醣核酸是利用序列互補性去結合受調控基因訊息核醣核酸的團隊，也是第一個發現 *let-7* 微小核醣核酸可以調節 **oncogene RAS** 的實驗室。**Dr. Frank J. Slack** 實驗室先前也致力於開發利用 *let-7* 治療癌症的動物模式。這次 **Dr. Frank Slack** 的精采演講可以分成兩個部分，分別以其研究成果闡述微小核醣核酸既可以是癌症治療的目標基因，也可以發展成治療癌症的標靶藥物。

目前已有上千種人類的微小核醣核酸被發現，每一種微小核醣核酸都可以調控許多甚至上百個目標基因，估計至少有 **60%** 表現蛋白質的基因可以被微小核醣核酸所調控，這些基因可說是已經參與了絕大多數的生理反應機制。因此，如果某些微小核醣核酸本身表現量出現異常，即可能對生理造成影響甚至導致癌症，目前已有許多微小核醣核酸都已被證實與癌症相關，依其調控的下游癌症基因性質不同而可以分為腫瘤抑制子 **tumor suppressors** 或是致癌基因（稱為 **Oncomirs**）。舉例來說，在許多慢性淋巴性白血病 (**chronic lymphocytic leukemia, CLL**) 中染色體 **13q14** 的區域常發現有被截短 (**deletion**) 的現象，一段 **30 kb** 大小的基因片段的喪失是引起 **CLL** 的原因，該基因片段於是被命名為 **leukemia associated gene 2 (LEU2)**。然而在該段基因找不到蛋白質的基因產物，卻帶有微小核醣核酸 *miR15a* 與 *miR-16-1* 的片段，而這兩個微小核醣核酸在大部分 **CLL** 病人中含量是下降的。進一步的研究指出，*miR-15a* 與 *miR-16-1* 可以調控抑制細胞凋亡基因 (**anti-apoptotic oncogene**) **BCL2**，而在 **CLL** 細胞模型實驗中也顯示負向調控 **BCL2** 可以引起白血球的細胞凋亡，可推知在 *miR-15a* 與 *miR-16-1* 降低或失去的狀況下，無法有效調控 **BCL2**，便不能經由正常的細胞凋亡機制來控制白血球數量，在這個例子裡微小核醣核酸是扮演著腫瘤抑制者的角色。相反地，如 *miR-21* 就扮演著致癌者的角色，在許多癌症中都可以發現 *miR-21* 的過量表現，而 *miR-21* 可以去負向調控許多腫瘤抑制基因而促進細胞的癌化。

癌症治療標靶—微小核糖核酸可以是癌症基因依賴(Oncogene addiction)的主角

在癌症基因的研究中已經發現，雖然癌化過程可能包含了多數基因上的缺失變異，但是癌症細胞的生長於存活常常會被單一致癌基因的非活化而受到抑制，這種現象稱為癌症基因依賴(Oncogene addiction)。理論上，癌症基因依賴現象提供了一個癌症標靶治療的可能性，而此標靶治療成功的關鍵在於鑑定出不同型態癌症其所主要依賴的致癌基因。在先前的研究中已經指出某些微小核糖核酸可作為致癌基因，其大量表現可以引發癌症，但是對於這樣的致癌微小核糖核酸是否可能為癌症細胞生長的依賴基因並沒有太多直接的證據。Dr. Frank Slack 在演講中提供了老鼠模式的研究告訴我們miR-155可以是癌症基因依賴的主角，未來可能可以針對 miR-155設計癌症的治療方式。先前的研究已經指出，高表現量的 *miR-155* 與肺癌術後的低存活率有關連，Dr. Frank Slack 利用 *nestin-CRE*系統構築了在可在淋巴組織大量表現 *miR-155*的基因轉殖老鼠，而其表現亦可因提供doxycycline而關閉。在老鼠淋巴組織大量表現 *miR-155*的結果，可以觀察到老鼠在發育過程中發展出disseminated lymphoma的現象，大量增生的癌化pre-B 細胞造成淋巴組織腫大（圖一）並且侵入到其他器官組織。然而，提供doxycycline造成 *miR-155*的表現停止，disseminated lymphoma的現象立刻戲劇性地快速得到減輕（圖二）。高度表現miR-155發展出來的lymphoma 細胞並非只是增生累積的 pre-B 細胞，而是帶有高度癌化性的細胞，將其移植到裸鼠上亦可引發相同的lymphoma現象，而此現象亦在提供doxycycline之後迅速得到減輕（圖三）。由其結果顯示，在老鼠模式中由高度表現miR-155發展出來的lymphoma是有著miR-155癌症基因依賴的現象，而也可以推知，miR-155在此類基因依賴的癌症中可能可以當做一個治療的標靶。因此，Dr. Frank Slack 團隊將具有與miR-155互補序列的anti-miR-155接在poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA 奈米顆粒上送入miR-155依賴的lymphoma組織，發現具有抑制腫瘤生長的治療效果（圖四）。（註：該部分結果已發表在2012年6月PNAS, Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）

癌症標靶治療藥物－微小核糖核酸可以應用在癌症之治療

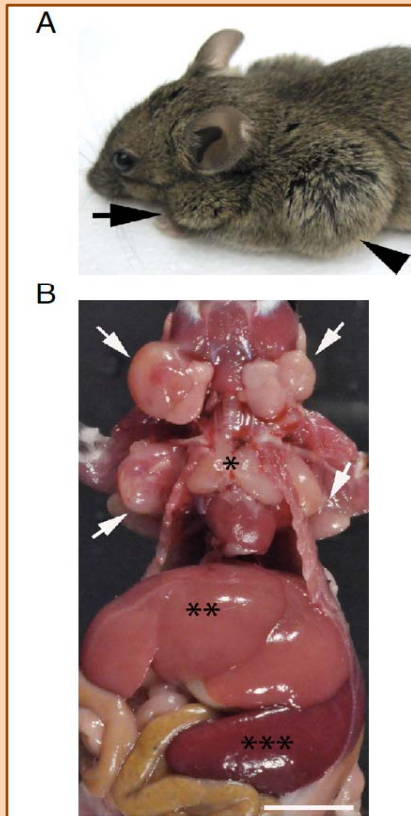
Dr. Frank Slack 接下來以小鼠模式的研究提供另一個重要的發現：某些微小核糖核酸本身可以直接治療癌症。眾所週知，**p53**是一個重要的癌症基因，亦常常在肺癌中發現 **p53**的突變，而可被**p53**活化其生合成的微小核糖核酸 **miR-34**亦常常被發現在肺癌中其基因發生突變，先前研究顯示**miR-34**可能在**p53**的癌症抑制功能上扮演著重要角色。**Dr. Frank Slack**團隊構築了 **Kras^{G12D/+}; p53^{R172/+}**小鼠，其會在發育過程中逐漸發展出肺癌的症狀，然而在發育過程初期利用口鼻吸入**lenti-virus** 載體表現 **miR-34**，則可以抑制肺癌症狀的產生。尤有甚者，在 **Kras^{G12D/+}; p53^{R172/+}**小鼠已經發產出明顯肺癌組織後，再以 **lenti-virus**載體表現 **miR-34**，可以有效縮小肺癌組織的規模，可以觀察到治療肺癌的效果。



演講後討論熱烈

小結

Dr. Frank Slack 團隊已成功建立微小核糖核酸引發或治療癌症的小鼠模式，其研究成果顯示微小核糖核酸既可以是癌症治療的目標基因，也可以發展成治療癌症的標靶藥物。



圖一(A) 高度表現miR-155小鼠其周圍淋巴組織異常腫大（箭頭指處）(B) 高度表現miR-155小鼠其脾臟（箭頭指處）異常腫大（圖片改製自Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



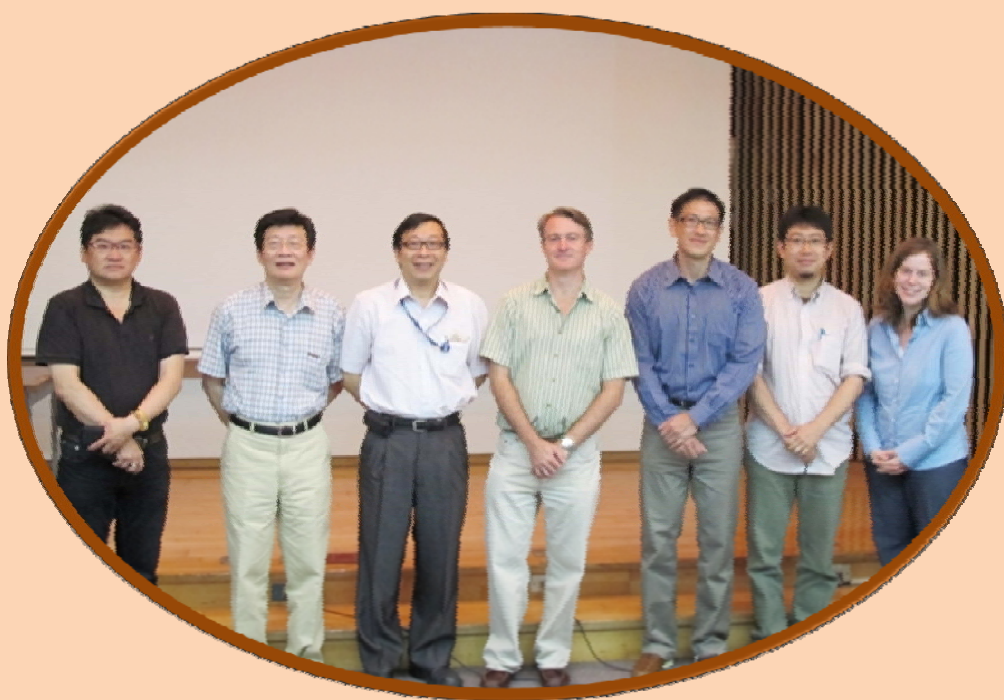
圖二，高度表現miR-155小鼠其周圍淋巴組織異常腫大現象，在提供doxycycline以控制miR-155表現後迅速減輕（圖片改製自Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



圖三，高度表現 miR-155 發展出來的 lymphoma 移植到裸鼠上亦可引發相同的 lymphoma 現象，而此現象亦在提供 doxycycline 之後迅速得到減輕。（圖片改製自 Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



圖四，接有 anti-miR-155 的 PLGA 奈米顆粒經尾部血管送入，發現高度表現 miR-155 引發之 lymphoma 腫瘤生長速度降低約 50%。（圖片改製自 Babar et al. Proc Natl Acad Sci USA (2012) 109, E1695-704）



2012.06.27 Professor Frank 於醫學院演講



演講後於台大蘇杭 用餐