### 2015年12月14日 演講照片-臺大醫學院202教室

演講人:楊慕華教授

陽明大學臨床醫學研究所專任教授

臺北榮民總醫院內科部血液腫瘤科主治醫師

題 目: Reprogramming the cancer cells for metastasis







## Clinical Characteristics of head and neck cancer

- Includes cancers originating from oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx.
- 4th cause of male cancer death in Taiwan
- > 90 %: squamous cell carcinoma (HNSCC)
- Associated with smoking, drinking, betel nut chewing

Frequent local invasion with tissue destruction but low incidence of distant metastasis









2016年12月14日演講後於臺大醫學院 202教室合影

# 重新審視上皮間質轉化在腫瘤惡化的角色

陽明大學臨床醫學研究所 楊慕華教授

癌症轉移過程中,有一個重要的機制是「上皮間質轉化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)」。人體內的組織可分為上皮組織與間質組織,上皮組織在人體分布極為廣泛,例如口腔黏膜上皮、呼吸道上皮、消化道上皮等,為維持器官基本型態與功能的重要組織型,但此種組織型細胞間黏結較強,不利細胞移動;間質組織以纖維組織為代表,在人體內則有較高的可塑性與移動能力。癌症為生物體內上皮組織所產生的病變,但上皮細胞要產生轉移的能力,必須先暫時轉變為類似間質組織的型態,以利腫瘤細胞移動,這就是EMT。近年研究發現,EMT與腫瘤細胞侵犯力與移動能力增加有關,上皮型態的癌細胞轉變為間質型態,會大幅增加其侵犯及移動能力。但癌症轉移是牽涉到細胞多種功能變化的一個非常複雜的過程,僅增加細胞的移動能力,並不能讓癌症轉移。我們近年研究的主要興趣,就是探討癌症轉移過程中,EMT除了能增加癌細胞移動能力外,其他的重要影響。

#### 癌症幹細胞讓癌症惡化

癌症幹細胞近年在癌症的重要性逐漸被發掘:具有幹細胞特性的癌細胞,在癌症復發、抗藥性以及轉移都扮演關鍵角色。我們的研究發現,誘發EMT產生之轉錄因子Twist,可藉由促進幹細胞因子Bmil之表現,使癌細胞同時產生EMT以及幹細胞特性。而Twist-Bmil複合體則會誘發「移動型癌症幹細胞」,它不但具有高度侵犯性,同時也有抗藥性。在癌症晚期惡化的過程,癌症幹細胞的數量會大量增加。幹細胞在分裂時,如果維持幹細胞數量的恆定,就會產生一個具幹細胞特性的子代細胞,與一個分化的子代細胞(非對稱分裂)。若幹細胞數量需增加時,則細胞分裂會產生兩個子代幹細胞(對稱分裂)。我們研究發現,癌症幹細胞在早期癌多是以非對稱分裂為主。當腫瘤進展到晚期時,EMT另一個誘發因子Snail,會透過調控miRNA-146a誘導癌症幹細胞進行對稱分裂,使癌症幹細胞數量增加,促使腫瘤產生備高侵犯性與抗藥性,使得治療更加棘手。

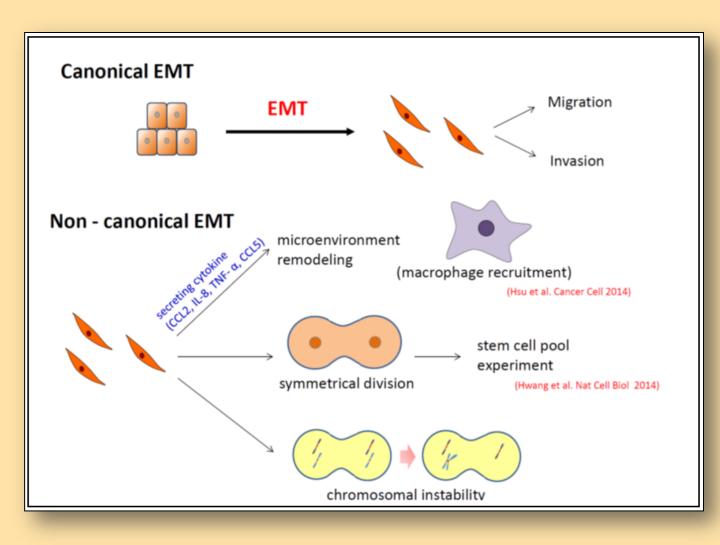
#### 腫瘤改造周圍環境拚牛存

我們近期研究也針對腫瘤細胞與腫瘤附近的微環境進行研究。惡性腫瘤的組成,包括種子(癌細胞)與土壤(宿主細胞)兩大部分,亦即除了癌細胞外,尚需許多其他種類的細胞共同形成腫瘤,這些細胞包括宿主之免疫細胞、血管内皮細胞、纖維母細胞等等,此即腫瘤生物學中重要的「種子與土壤」理論。因此,腫瘤細胞能躲過患者免疫系統監控持續生長,甚至重塑腫瘤微環境,使宿主細胞由「敵人」變為有利於腫瘤細胞的「戰友」,也是腫瘤惡化的關鍵。但是腫瘤轉移時,這些經過EMT更加惡化的腫瘤細胞,如何反客為主,改造腫瘤微環境,仍多有未知。我們發現,當腫瘤處於一種輕微發炎狀態時,腫瘤壞死因子(TNFα)可促進EMT誘發因子Snail的乙醯化

(acetylation),而這個訊號乃是誘發腫瘤微環境重塑的關鍵。乙醯 化的Snail會誘發腫瘤分泌包括TNFα,CCL2,以及CCL5等多種細胞 激素,吸引宿主巨噬細胞(macrophages)於腫瘤處聚集。巨噬細胞 原本是具有吞噬外來病原的免疫細胞,但腫瘤處聚集之巨噬細胞,經 癌細胞之影響後,反而促進腫瘤之血管新生與惡化。

#### 總結

我們的研究策略是以臨床上觀察為出發點,利用細胞生物學以 及分子生物學的方法探討成因,再回至臨床驗證。我們近年的研究, 回答了腫瘤晚期的一些特性,例如為何越晚期的癌症對治療效果越 差,以及為何越晚期的癌症,惡化會更加速。這些基礎研究,提供 了晚期癌成因的一些探討。身為一個每日和病人一起與晚期腫瘤搏 鬥的腫瘤科醫師,最大的願望就是希望自己的研究,能使我們面對 這些難纏又可怕的敵人時有更深的了解,也因此有更大的機會能克 服這個困難的疾病。我們近年在EMT的研究成果,以下圖說明。



近年在EMT的研究成果