

發現抑癌蛋白改變腫瘤環境新線索 中研院開創抗癌策略新契機

本院生物化學研究所特聘研究員陳瑞華研究團隊，協同本院分子生物研究所賴明宗特聘研究員及細胞與個體生物學研究所已故院士謝道時特聘研究員，發現腫瘤細胞可以改變其所處的微環境，促進腫瘤細胞逃脫免疫系統的攻擊及轉移，此項研究成果不但對於腫瘤細胞如何塑造出一個利於其生長轉移的環境提出新線索，也對於發展新的抗癌策略提供契機。論文已於8月1日發表於《臨床研究期刊》(The Journal of Clinical Investigation)，並獲選本月重點論文，在JCI This Month專文介紹 (<https://goo.gl/TKbuow>)。

近年來，學界對於腫瘤的瞭解已將癌症治療思維從腫瘤細胞本身，拓展到腫瘤微環境¹。腫瘤環境成分複雜，除腫瘤細胞外，還包含如免疫細胞、纖維母細胞、血管內皮細胞等正常間質細胞，以及如生長因子、細胞激素、細胞外基質等非細胞因子，這些環境成分與腫瘤細胞形成互利共生的結構，腫瘤細胞更會將環境中的免疫細胞反過來變成腫瘤細胞的幫兇，進而促進腫瘤生長及轉移。然而，腫瘤細胞調控環境的分子機制仍未被科學界完全瞭解。

PML為一著名的抑癌蛋白，在腫瘤細胞內常被不正常降解²。陳瑞華研究團隊發現一種名為WDR4蛋白所組成之泛素³接合酶⁴複合物，會高度表達在肺癌細胞中，造成PML泛素化降解。而PML降解後則可誘發出3個調控腫瘤環境的因子，這些因子共同作用活化環境導致腫瘤轉移。此外，在這3個因子中，一種在細胞膜上名為CD73的酵素，則可降低環境中具腫瘤細胞毒殺能力的CD8+T細胞，同時提高具免疫抑制能力之Treg細胞，及促進腫瘤生長及轉移之M2巨噬細胞，營造出免疫抑制的環境。陳瑞華表示：「簡單來說，我們發現了WDR4透過PML降解，進而塑造了一個有利於腫瘤生長與轉移的環境。」(詳見下附之圖表資料)

研究團隊利用肺癌小鼠模式(包括基因改造鼠與異體移植鼠)，發現將小鼠注射CD73的抑制劑後，可以大幅抑制WDR4對PML降解所造成之免疫抑制反應，將環境轉變為不利於腫瘤生長，以此抑制肺癌發生。「阻斷CD73相關訊息路徑有望發展為對抗因PML不正常降解所導致腫瘤轉移的新策略！」陳瑞華說。

此外，最近國外的研究顯示CD73的過度表達會降低免疫檢查點抑制劑⁵的抗癌能力。研究團隊後續將進一步分析合併CD73抑制劑及免疫檢查點抑制劑對於PML過度降解所致腫瘤轉移之療效。

論文第一作者為國立臺灣大學生化科學研究所博士生王雅葶，研究經費則由本院、科技部及國家衛生研究院共同支持。

論文網址：<http://www.jci.org/articles/view/89957/pdf>

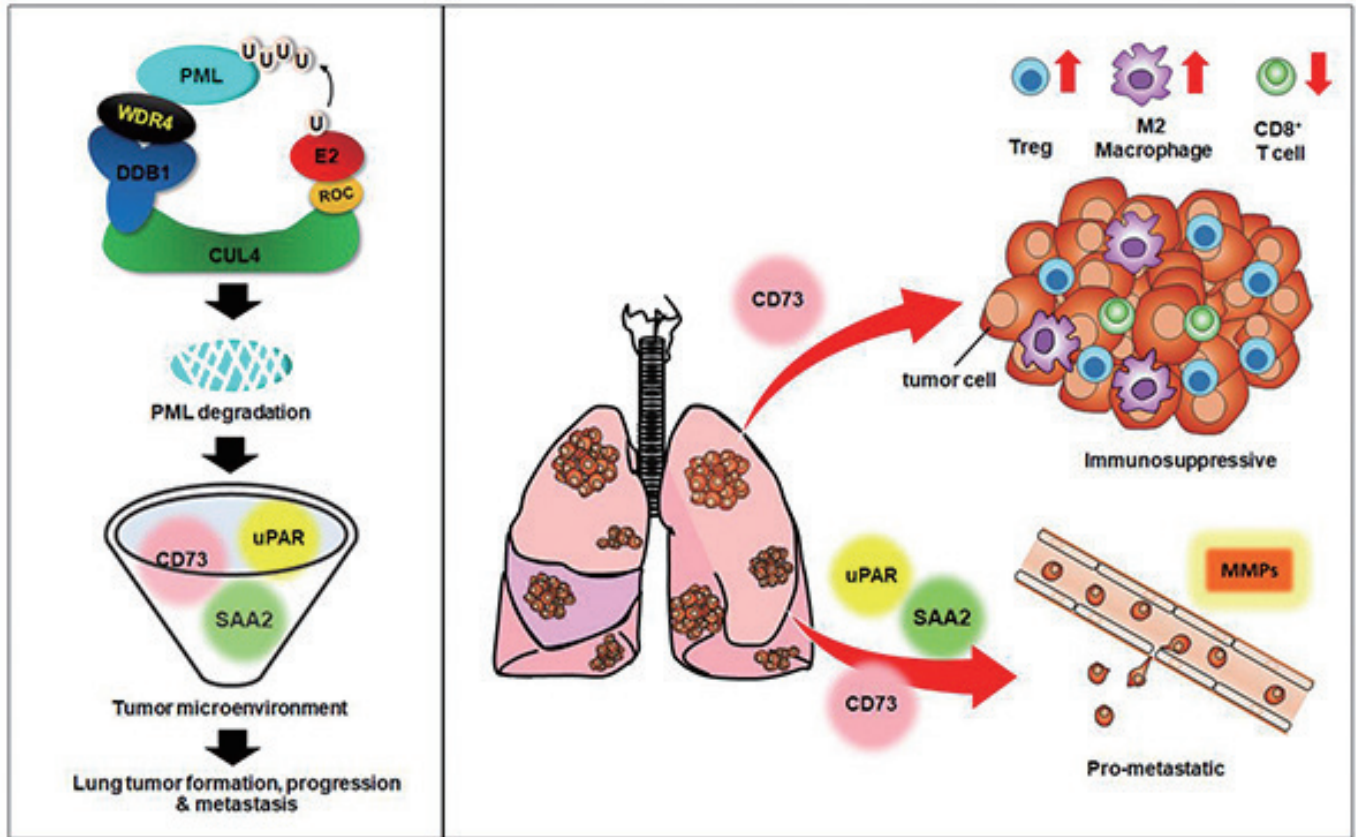
1 腫瘤微環境：腫瘤細胞產生和生活的環境，文後簡稱腫瘤環境。

2 降解：指蛋白質被分解為小單元分子的現象。

3 泛素：泛素是一種存在於細胞內，由76個胺基酸所組成的小蛋白，可連接於其他蛋白質上，稱為蛋白質泛素化。許多泛素化的蛋白質會被送至蛋白酶體進行分解。

4 泛素接合酶：為將蛋白質進行泛素化修飾的一種酵素。

5 免疫檢查點抑制劑：為一類新型抗癌藥物，特點為對腫瘤細胞不具直接毒性，而是通過阻斷腫瘤對免疫系統的抑制，進而增強抗腫瘤細胞免疫反應。



左圖：WDR4所參與組成的泛素接合酶可對PML進行泛素化，促進PML降解，PML降解後誘發CD73、uPAR及SAA2以調控腫瘤微環境，促進肺癌發生、進程及轉移。

右圖：CD73調控數種免疫細胞，塑造出免疫抑制之腫瘤微環境，而CD73、uPAR、SAA2共同調控微環境中之轉移促進因子(如 MMPs)，營造出利於腫瘤轉移之環境。