

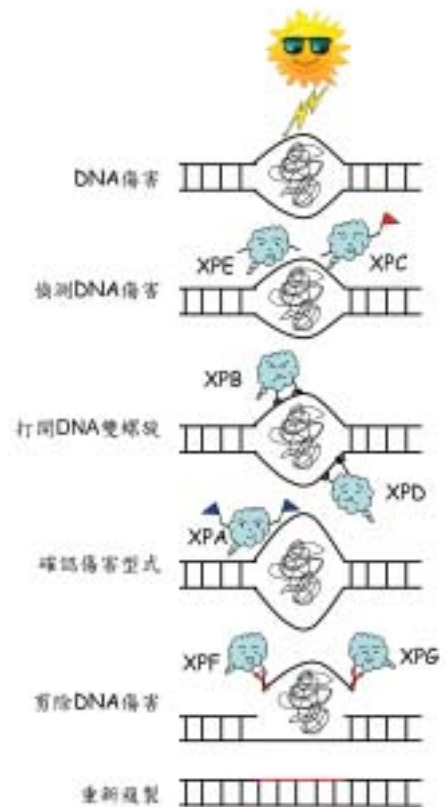
知識天地

DNA 的修復與癌症

沈志陽（生物醫學研究所副研究員）

細胞內的基因體會受到持續不斷的傷害，這些傷害有些是外界自然環境而來（例如太陽光的紫外線、香煙當中的致癌物質），但更多是來自細胞本身維持正常生理功能時所產生的副作用（例如有氧呼吸必定會產生電荷不平衡的自由基），但是因為細胞有正常的 DNA 修復功能，這些 DNA 傷害才不會釀成巨大的影響。以常見的一種 DNA 傷害型式－單股 DNA 斷裂（single strand break）為例，科學家估計外源性的單股 DNA 斷裂（可能來自輻射線）大概每小時會有 10^4 個產生，而內生性的單股 DNA 斷裂（可能來呼吸作用的自由基破壞）產生速度更快，每小時會有 2300 個。這些傷害與正常細胞每一小時可進行 2×10^5 個單股 DNA 斷裂修復速度比較起來，就顯得微不足道。所以我們可以了解 DNA 修復機制對細胞維持正常運作而言是多麼重要，一旦細胞的 DNA 修復機制失去正常功能，疾病（包括癌症）便因此而產生。

生物醫學家了解基因異常與疾病關係的線索，一大部分是來自對遺傳疾病病人的觀察研究，對我們建立基因突變與疾病生成的因果關係，可提供關鍵支持的證據。DNA 修復基因遺傳突變所造成癌症發生的最傳統的例子是著色性乾皮病 Xeroderma Pigmentosum(簡稱 XP)。XP 早在 1870 年就被 Moriz Kohn 教授描述，XP 病人所呈現的病徵是多方面，包括對陽光非常敏感，全身有非常明顯的雀斑，皮膚紅腫潰瘍，嚴重的話會伴隨神經系統異常、生長發育遲緩、早期老化等症狀。XP 病人發生癌症的機率與一般人相較高出非常的多，終其一生得皮膚癌或頭頸癌的機率接近百分之百（97%），而癌症發生的年齡最多是在 8 歲的時候，這種嚴重的遺傳疾病在日本人大約是十萬分之一，而美國人只有百萬分之一。XP 生成的原因是來自於一系列被命名為 XPA 至 XPG 的七個基因遺傳突變所造成，XP 的七個基因所生成的蛋白質共同組成一套被稱為核苷酸剪除的 DNA 修復系統（nucleotide excision repair，簡稱 NER）。在 NER 進行 DNA 修復的過程中，不同的 XP 蛋白所扮演的角色不一樣，例如 XPC 會偵測 DNA 傷害的存在，XPB 與 XPD 會將 DNA 雙股螺旋構造打開以利修復的進行，XPA 與 XPG 負責 DNA 傷害片段的剪斷。太陽光紫外線所造成的 T-T-dimer DNA 傷害型式是 NER 所修復的主要對象，如此便可解釋 XP 病人主要的病徵之一是皮膚癌的發生。XP 病人除了皮膚癌外其他多方面的病徵，也顯示 DNA 修復功能異常，對細胞正常生理功能的影響是廣泛的。



細胞為應付不同類型的 DNA 傷害發展出不同的 DNA 修復系統，一般而言有四大修復機制：

- 一、核苷酸剪除系統（NER），主要修復外源性的 DNA 傷害，這些傷害的特徵是傷害構造都很大，足以造成 DNA 雙股螺旋構造的扭曲，前面提及的太陽光的紫外線或香煙、空氣污染物，甚至飲食中的化學物質對 DNA 的傷害物都是由 NER 負責修復。NER 基因異常除了會引起皮膚癌之外，近年來的研究也發現 NER 基因上一些比較輕微的變異與肝癌、肺癌的生成有十分密切的相關。
- 二、鹼基剪除系統（base excision repair，簡稱 BER），主要是修復內生性氧化還原反應對 DNA 所造成的傷害，這些傷害的構造都比外源性的 DNA 傷害來得小，因此無法被 NER 所偵測到，所以細胞經過長久演化，便發展出針對不同類型內生性 DNA 傷害的不同辨識蛋白，這些蛋白便形成了 BER 修復的第一個步驟，當然隨後的傷害剪除，重新複製也與 NER 類似，但是參與的基因蛋白不同。BER 長久引起科學界困惑的問題是：既然內

生性 DNA 傷害的頻率比外源性 DNA 傷害高很多，那為什麼沒有遺傳性癌症的發生與先天 BER 基因突變有關？後來發現這可能是因為 BER 負責修復內生性傷害的功能非常重要，因此若 BER 先天遺傳就已經異常的話，那大量內生性 DNA 傷害就足以造成胚胎的死亡，根本就沒有機會形成癌症。不過三年前科學家發現一個負責氧化性傷害修復的 BER 基因（叫做 MYH）的遺傳突變與大腸癌的生成有關，為 BER 與癌症生成的因果相關，提供了關鍵的證據。

三、股螺旋斷裂修復系統（double-strand break repair，簡稱 DSBR），DNA 雙股螺旋斷裂對細胞是致命的傷害，因為雙股同時斷裂，使得平時 DNA 修復所憑藉未受傷害的那股當作複製模版的機制（例如 NER 或 BER）無法進行，所以細胞發展出兩種 DSBR 來應付 DSB 的發生，一種稱為同源重組修復系統（homologous recombination，簡稱 HR），另一種稱為非同源的黏合系統（non-homologous end-joining，簡稱 NHEJ）。HR 是利用 DNA 序列完全相同的同源序列進行修復，所謂同源序列最常見的就是細胞基因體來自父母兩方的序列，來自父方的 DNA 序列與來自母方的序列一致，所以當其中一方的 DNA 發生雙股螺旋斷裂，另一方的 DNA 的雙股螺旋因為是完整的，便可以基因重組的方式，提供修復所需要的模版。此種修復的最大好處是修復的準確度極高，因為它所憑藉的是正確的模版，但是它的壞處是沒有效率，因為細胞內的染色體是散佈在細胞核內，要將同源染色體與同源序列正確的並排在一起進行修復是十分耗時費事的工作。對於高等生物而言（例如人類），因為所攜帶的基因體太過複雜，要進行 HR 較為困難。除非同源序列非常容易取得（例如細胞進行複製後，但細胞又尚未將新複製序列與原本序列分離時，新複製的序列就是一種常被用來當作 HR 的同源序列），一般是比較不會利用此一系統。即使如此，人類一些重要的抑癌基因，例如乳癌基因 *BRCA1* 與 *BRCA2* 的角色是參與 HR。另一個進行 DNA 雙股螺旋斷裂修復的是 NHEJ，事實上並未對斷裂的部分進行實質的比對與修復，它的作用僅是將斷裂的 DNA 雙股螺旋重新加以黏合。此一系統最大的長處是十分有效率，因雙股螺旋斷裂是致命的，所以在這種緊迫的情況之下，修復的效率似乎是比修復正確性更為重要。這一點對於高等生物而言更是重要，因為高等生物的基因體十分複雜，使用 HR 雖然不會出錯，但在效率的考量之下，對於 NHEJ 的依賴程度非常的深。我們近來便發現 NHEJ 基因的輕微變異與乳癌的發生有關。

四、錯誤配對修復系統（mismatch repair，簡稱 MMR），MMR 所負責修復的不是 DNA 傷害，而是 DNA 複製過程所產生的鹼基錯誤配對，例如鹼基 A 若配 C 就是錯誤配對。MMR 基因的遺傳突變會導致大腸癌的發生。

除了四種主要的 DNA 修復系統之外，近年來也有其他機制被發現可能參與 DNA 的修復，包括有 Translesion DNA Synthesis（簡稱 TLS，負責 DNA 複製過程遇到 DNA 傷害時的 bypass，此一系統基因突變會造成皮膚癌），與 FA/BRCA 路徑（修復 DNA 雙股螺旋被的異常鍵結 DNA crosslinkin 的傷害，此一系統異常和血癌、乳癌、前列腺癌、卵巢癌、皮膚癌有關）。

參與 DNA 修復系統的基因陸續被科學家所發現（可參考相關的網站 http://www.cgal.icnet.uk/DNA_Repair_Genes.htm）。藉由這些基因功能的研究，除了可以更清楚了解癌症生成的原因，也可以為可能的治療策略提供關鍵的線索。近來科學界便有兩個重要的發現：

一、*FANCF* 是屬於 FA/BRCA 路徑的基因，在 Fanconi anemia（簡稱 FA，是一種發生在小孩子的血癌）的病人會有過低表現的情形，因為 FA/BRCA 路徑負責修復的 DNA crosslinking 可以由常用的治癌藥物 cisplatin 所造成。cisplatin 通常被拿來治療 FA，但是治療不久之後，有些病人便逐漸產生抗藥性，cisplatin 便失效，後來發現那是因為失去表現 *FANCF* 又回復正常表現所造成。這個例子也啟發我們對 DNA 修復與癌症複雜關係的認識，一方面 DNA 修復功能喪失會因為 DNA 傷害無法修復而造成癌症，但另一方面，DNA 修復能力若太強，反而會因為很有效率的修復治療藥物所造成癌症細胞的 DNA 傷害，使得癌細胞產生抗藥性。

二、在 *BRCA1/2* 乳癌基因異常的乳癌病人無法進行正常的 DSBR，在治療時若直接使用造成 DNA 雙股螺旋斷裂的治療方式（例如放射線療法），會有很強的副作用，因為正常細胞也會受影響。近來發現一種可行的策略是給予

PARP 的抑制劑，PARP 是 BER 的成員，負責單股螺旋斷裂的修復。這種藥物的治療策略是若 PARP 被特定藥物抑制，單股螺旋斷裂就沒有辦法修復，而癌細胞在進行細胞複製的時候會將單股螺旋斷裂複製成雙股螺旋斷裂。這時唯有失去 DSBR 功能的癌細胞會被藥物殺死，反之 DSBR 正常的細胞不會因為治療而有副作用。

DNA 修復基因遺傳突變所造成的癌症，雖只占所有癌症當中極少的部分，但是對於基因功能研究所獲得的知識，卻是能夠讓生物醫學界了解 DNA 與基因體的穩定對細胞正常功能的維持有多麼關鍵。更重要的是 DNA 修復基因有時只有輕微的變異（而不是嚴重的突變），在這種情況下則可能和每一種癌症的發生均有關係，而基因與環境因子的互動對癌症生成的影響便成為有趣的課題。例如 NER 基因遺傳的輕微變異會造成肺癌機率比一般高，但若這種帶有基因輕微變異的人又有抽煙習慣的話，得癌的危險性一定會大大的增加。基因異常雖然是先天遺傳無法改變，但是若藉由減少暴露到危險的環境因子，癌症發生的危險性便可明顯的下降。這些都是基因醫學時代，生物醫學家不斷研究，希望能對預防癌症發生與發展出有效治療策略的重要方向。