

知識天地

熱休克轉錄因子與癌細胞的生存逆境

易玲輝副研究員(細胞與個體生物學研究所)

生物體在生存逆境下，常會發展出各種適應環境的生理反應，以協助應付特定的生存壓力。這些逆境包括溫度的升高、過氧化物的累積、重金屬或毒素的刺激、缺氧/缺血、酸中毒、發燒、或病毒與細菌感染等，常對蛋白質造成化學性或物理性的傷害，使蛋白質失去作用。大量的誘導熱休克蛋白(heat shock proteins，簡稱HSPs)的合成，引起熱休克反應(heat shock response)，被證明是各種生物體面臨逆境時不可或缺的生存機制。藉由維持細胞內蛋白質的正常摺疊與恆定，這些HSPs保護細胞免於環境緊迫所造成的蛋白質結構性傷害，並對已受損害的蛋白質進行修復或水解，以恢復蛋白質正常的生理功能。而熱休克轉錄因子(heat shock factor-1，簡稱HSF1)，則是調節熱休克蛋白和其他逆境蛋白基因轉錄，引起熱休克反應的中樞。HSF1基因剔除的小鼠或細胞在逆境下無法誘導熱休克蛋白的合成，使個體在逆境下的存活率也較正常對照組低。此外，HSF1基因剔除的小鼠雖然能存活到成年，但牠們常出現多種缺陷，包括產前死亡，生長遲緩和雌性不孕等。缺乏正常HSF1功能的小鼠常發生腦室擴大，並伴隨著星狀膠質細胞增生或神經細胞退化等現象。因此，除引起熱休克反應外，HSF1也參與生物體發育的調控和壽命的延展。基於此，HSF1是一個新藥開發的標的，期望能發展出沒有細胞毒性又能活化HSF1的化學分子，用來治療神經退化疾病或延長壽命。

許多腫瘤細胞帶有遺傳和後生遺傳上的變化，包括DNA點突變、缺失、重排、擴增、易位、和轉錄默化等。有一部份這樣的變化，像是致癌基因的活化型突變(activating mutation)是選擇性發生的。也就是說，這些致癌基因的活化促使癌細胞生成，並造成癌細胞持續的增生；因此，這一類腫瘤的生長，往往必須依賴持續活化的致癌基因(oncogene addiction)。這個腫瘤生長特性被應用來發展抗癌藥物，並成功的開發出Gleevec和Iressa兩種酪氨酸激酶抑制劑，他們主要攻擊的標靶就是癌細胞上過度活化的致癌基因，分別阻斷BCR-ABL和EGFR兩種致癌基因的活化，從而使這些致癌基因失去刺激癌細胞增生的能力，達到治療效果。

另一方面，有些蛋白質雖然本身並不屬於致癌基因，但可能因為腫瘤生成的特殊環境，使得癌細胞必須仰賴這些蛋白質的功能才得以存活(non-oncogene addiction)。腫瘤生成的過程中，細胞內外環境都發生急劇的轉變，包括訊號傳遞的過程、能量的產生、新陳代謝率的提高、大量消耗核酸和蛋白質等。此外，腫瘤內的細胞，由於缺氧、酸中毒、營養匱乏、或反覆的免疫反應刺激，經常暴露在惡劣和變化迅速的微環境中。為了持續生長和發展，癌細胞必須能夠很有效率的適應這樣的微環境，就像前面所提及的生物體應付生存壓力時一樣，癌細胞也會發展出特定的機制來適應環境。許多研究都證實，在不同的人類腫瘤中，HSF1的含量和活性都較周圍的正常組織高，這些腫瘤中也有較高的HSPs表現。因此，HSF1和HSF1所媒介的熱休克反應，很有可能藉由幫助癌細胞應付環境壓力所造成的傷害，支持癌細胞的生存。最近，這個說法被更進一步證實。化學致癌劑DMBA或p53基因突變常在小鼠身上被用來誘發腫瘤生成，若以這兩種方式處理HSF1基因剔除的小鼠，其腫瘤生成的機率較HSF1正常的小鼠低；另一方面，若在癌細胞株中抑制HSF1基因轉錄，會明顯的降低癌細胞的存活率；而在正常細胞中，抑制HSF1基因轉錄則對細胞存活率沒有影響。這些研究顯示，相較於正常細胞，腫瘤細胞的生長對HSF1具有較大的依賴性。那到底HSF1在腫瘤生成過程中扮演什麼功能呢？相對於致癌基因Ras或PDGF-B，其經常在腫瘤中發生活化型突變，過量表現也會直接導致正常的小鼠細胞癌化；而在人類腫瘤中，幾乎沒有發現過HSF1的基因突變；在小鼠細胞中，過量表現HSF1也不會導致細胞癌化。此外，缺乏HSF1基因表現的小鼠細胞反而較不易被Ras或PDGF-B誘發細胞癌化。事實上，HSF1也會協助維持AKT和NF- κ B等重要的訊號傳遞分子在癌細胞中的運作。因此，HSF1的角色似乎是支持致癌基因造成細胞癌化的過程，並維持癌細胞的生存。

相對於HSF1保護生物體免於逆境的傷害，並可能因此降低神經退化和延長壽命的角色，HSF1協助並支持細胞癌化的功能，反而對個體是一個傷害，但這樣的特性也提供了一個癌症治療的標的。既然癌細胞的特性就是旺盛的生長、分裂和代謝，並伴隨過量的氧化傷害或DNA損傷的產生和異倍體的發生，抑制HSF1的活性似乎是一個可以廣泛抑制癌細胞生長又不影響正常細胞的治療策略。但隨之而來的問題是，當活化HSF1以治療神經退化疾病時，是否會增加個體罹癌的機率；而抑制HSF1以治療癌症時，是否會增加神經細胞受損的可能呢？目前已發現許多化學分子可以有效的調節HSF1活性，如何善用這些分子達成治療的效果，成為另一個課題。而當前的解決之道，應是更深入精密的了解HSF1在不同逆境下的活化機制與其所參與的下游反應等，才能更有效率的在不同的細胞中，藉由控制HSF1的活化達到治療的效果。