

抗乳癌基因與其對染色體穩定性的調控

◎ 許許麗卿

抗乳癌基因的發現

乳癌是女性常見的惡性腫瘤。西方婦女乳癌罹患率很高，根據美國癌症協會的統計，美國婦女每七到八人之中就有一人一生之中有可能得乳癌。東方婦女乳癌罹患率較低，但近年也有提高的傾向。從2003年起，乳癌已超過子宮頸癌成為台灣婦女發生率最高的惡性腫瘤。根據2005年的資料，大約每2000台灣婦女就有一人會得乳癌。根據衛生署的統計，1987年台灣有471位女性死於乳癌，2007年則已提高到1552位，也就是二十年之中死亡人數提高到3倍之多，是值得關切的醫療保健問題。導致乳癌的可能原因很多，家族遺傳是其中之一。將近二十年前(1990年)，學者利用早發性乳癌家族發現了位於人類染色體17q21的第一個抗乳癌基因BRCA1。四年後這個基因就被找到，且DNA序列也被定出。位於人類染色體13q12-13的第二個抗乳癌基因BRCA2也在1995年被發現。

BRCA1及BRCA2基因突變是造成絕大多數家族遺傳性乳癌以及另一個女性腫瘤--卵巢癌的原因。卵巢癌的發生率遠比乳癌低，但造成的死亡率卻比乳癌高。因為早期診斷不易，一旦診斷出來多半已是後期，其五年存活率通常低於30%。帶有BRCA1或BRCA2基因突變的人(也就是帶有一個正常和一個突變基因)，有80%以上的機率會得乳癌。有BRCA1基因突變的人則有40-65%的機率會得卵巢癌，帶有BRCA2基因突變的人也有~20%的機率會得卵巢癌。BRCA1及BRCA2基因突變也可能導致前列腺癌和大腸癌。另外，BRCA2基因突變也和男性乳癌及胰島腺癌有關。非遺傳的偶發性乳癌以及卵巢癌極少有BRCA1及BRCA2基因突變，但有BRCA1及BRCA2基因表達降低的現象，顯示BRCA1及BRCA2異常也和偶發性乳癌及卵巢癌有關。

基因檢查和癌症預防

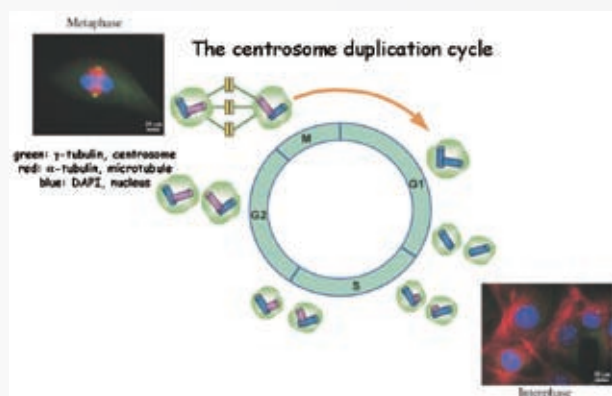
BRCA1和BRCA2的發現為帶有基因突變的人提供及早預防的機會。有家族史的人，也就是家族中有多人罹患乳癌和卵巢癌，可選擇做基因檢查。如果基因檢查呈陽性可及早追蹤做定期檢查，例如乳房X光攝影或超音波檢查，以利早期診斷，提高存活率。此外，有報告指出高危險群婦女作預防性手術，例如乳腺切除，卵巢及輸卵管切除，或藥物預防可降低發病率。Ashkenazi猶太人有三個常見的抗乳癌基因突變。以美國紐約地區猶太人所做的一項調查研究指出，1940年以前出生的抗乳癌基因突變者活到五十歲得乳癌的機率只有24%，而1940年以後出生的人機率則提高到67%，顯示生活型態和習慣可能影響乳癌的發生。研究確實也指出年輕時經常運動並維持正常體重可延緩日後得乳癌。肥胖缺少運動以及生活壓力大則有可能提高患乳癌機率。所以，生活調適及適當的飲食和運動應可降低遺傳或偶發性乳癌的發病率。

抗乳癌基因的生物功能

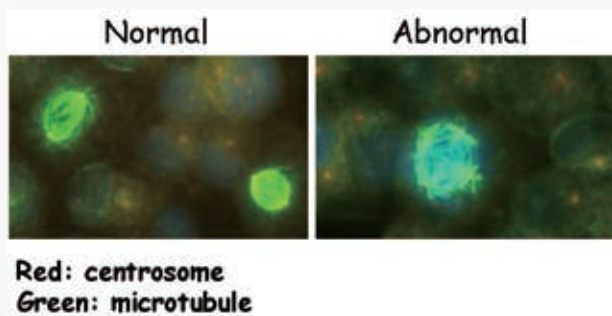
自從抗乳癌基因的發現及DNA定序，很多人致力研究BRCA1和BRCA2的正常生物功能，並探討基因突變會導致乳癌以及卵巢癌的原因。BRCA1具有多種功能，可調控基因轉譯，細胞週期(cellcycle)及DNA修補等重要基本細胞功能。BRCA1和BRCA2都參與homologousrecombination，是DNA double-strand breaks的修補機轉之一。這種機轉能正確修補DNA，從而維持基因體的穩定性(genomic stability)。除此之外，BRCA1和細胞中心體有結合，在mitosis時特別明顯，顯示BRCA1可能在調節中心體正常功能上扮演重要角色。

抗乳癌基因與中心體的結合

中心體(centrosome)又稱為微管組織中心(microtubuleorganizingcenter, MTOC)。細胞分裂後，每個細胞只有一個中心體。但和DNA或染色體一樣，中心體也會複製。正常情況下，每個細胞週期中心體只能複製一次。在mitosis時，這兩個中心體會分開，並主導bipolarmitoticspindle的形成，然後讓複製的染色體平均分配到兩個子細胞(圖一)。



BRCA1和中心體的主要蛋白 γ -tubulin形成complex。若阻止BRCA1和 γ -tubulin形成complex則會導致一個細胞有多個中心體。在mitosis時，會形成multipolarmitoticspindle(圖二)，導致染色體在子細胞分配不均，最後可能造成細胞死亡或促使癌細胞的產生。後來許多研究也支持這樣的理論。有報告指出BRCA1能抑制乳腺細胞中心體的異常增生，而缺乏BRCA1的小鼠細胞確實具有多個中心體以及染色體不正常的現象。



BRCA1以ubiquitinligase活性調節中心體功能

BRCA1怎樣調節中心體的功能呢?BRCA1和另一個蛋白BARD1會行成complex而具有

E3ubiquitinligase活性。BRCA1/BARD1能催化把ubiquitin加到 γ -tubulin的反應。藉著修飾 γ -tubulin而抑制中心體增生。在interphase時防止中心體再複製。中心體是聚合微管(microtubule)的核心。BRCA1/BARD1的ubiquitinligase活性也可抑制中心體聚合微管的功能。但是，在mitosis時，大量的BRCA1在中心體，為何中心體仍然能主導bipolarmitoticspindle的形成呢?一種說法是，這時BRCA1會被一個也在中心體的kinase-AuroraA磷酸化而失去ubiquitinligase活性。可是，這種說法似乎很難解釋為何BRCA1在最不需要的時候，反而和中心體結合量最多。或許mitosis時BRCA1在中心體另有其他有待探討的功能吧。

結語

有報導指出，與BRCA1類似，BRCA2也和細胞中心體有結合。此外，BRCA2也能調控細胞分裂的最後一步cytokinesis。所以失去BRCA1和BRCA2除了導致DNA傷害無法有效修補之外，也能引起染色體不穩定(chromosomalinstability)。其實，染色體不穩定性對癌生成的影響層面應比DNA傷害來得大。這些訊息顯示BRCA1和BRCA2能協助維持染色體的穩定性從而避免乳癌或卵巢癌的生成。BRCA1和BRCA2參與各種細胞的DNA修補，至於BRCA1和BRCA2調控細胞中心體的功能是否只限於乳腺和卵巢細胞則有待進一步的探討。為什麼BRCA1和BRCA2基因突變主要只會導致乳癌以及卵巢癌至今仍然沒有完美的解釋。

微管由 α -及 β -tubulin組成，是許多抗癌藥，例如taxanes及vincaalkaloids，作用的目標。中心體異常，包括數目，大小，組織微管的能力等等，是各種癌細胞常見的現象。所以， γ -tubulin和中心體也可望成為開發新抗癌藥的標的。中心體複製週期受各種酵素，比如PLK1，Nek2，和Aurora等kinases的調控。這些酵素也是藥物開發的標的。