

## 李輝教授學術分享：PXN, LKB1 和 FHIT 等三種基因在肺癌的預後和抗藥性的研

### 究成果



李輝教授於 2012 年 8 月至本校癌症生物與藥物研發博士學程任職，至今已 1 年 8 個月。他曾任中山醫學大學院醫學研究所教授、財團法人國家衛生研究院環境衛生與職業醫學研究組研究員、中山醫學大學醫學分子毒理學研究所教授、私立中山醫學院生化學科教授，研究專長為肺癌毒理、基因毒理、環境毒理等領域。（編按）

腫瘤惡化與抗藥性是癌症研究的兩大課題，也是癌症患者存活時間的決定因素。由患者的角度，希望在存活期間，能有較好的生命品質。因此癌症研究者應著重於提升抗癌藥的敏感性，而能降低抗癌藥之劑量，即能達到抗腫瘤的療效，但是卻能大大減低抗癌藥的毒性和副作用，而使患者能有較好的生命品質。



本人期望能找出抗藥性和預後 (prognosis) 的生物標記，合併使用適當的標靶藥物。不僅能抑制腫瘤的惡化，同時又能降低抗藥性，以下將簡介在這一年八個月期間，對 paxillin (PXN), LKB1 和 FHIT 等三種基因在肺癌的預後和抗藥性的研究結果。【圖：李輝教授】

PXN 是構成細胞骨架的成分，做為各種訊息傳遞之平台。本研究室過去發現台灣肺癌患者 PXN 不會發生基因突變，但當 micorRNA-218 降低則會引起 PXN 過度表現，造成肺腫瘤惡化和患者的預後較差 (Cancer Res 2010)。因此假設 PXN 高表現會導致化療效果較差，結果經由患者接受化療之結果研究證實此一假設。

在細胞和動物模式的分子機制研究，得知 PXN 在第 31 和 118 位置的絲胺酸磷酸化會活化 Src/ERK 路徑，而促進抗凋亡基因 Bcl-2 的轉錄活性，進而導致抗藥性。若以 Src 或 ERK 抑制劑合併抗癌藥，則能有效增強抗癌藥的敏感性和抑制腫瘤的生長 (Oncogene 2013)。

肺腺癌之 LKB1 缺失大多經由染色體缺失 (LOH, loss of heterozygosity) 或基因發生突變，但是台灣肺癌患者則甚少發生 LKB1 LOH 和突變 (4.5% 和 1%)。本研究室卻發現 LKB1 缺失是經由 NKX2-1/p53 路徑失常，導致 LKB1 無法轉錄表現而造成腫

瘤惡化和患者預後較差（Oncogene, 2013）。本研究室進一步發現 LKB1 缺失是經由增加 MZF1 轉錄因子的表現，促進 c-Myc 之轉錄活化進而造成腫瘤惡化。

若以 c-Myc 抑制劑（10058-F4, JQ1）合併抗癌藥則能有效抑制野生型 LKB1 缺失引起的抗藥性而有效抑制腫瘤之生長，但是卻無法抑制 LKB1 突變引起的抗藥性引起之腫瘤生長（Oncogene, 2014）。已知 FHIT 缺失是抽菸引起之肺癌的主要致癌機制，但其作用分子機轉至今不清楚。本研究室研究發現 c-Myc 會經由抑制 microRNA-29，促進 DNMT1, DNMT3b 的表現，造成 FHIT 啟動子過度甲基化而致其無法表現。因此建議抗癌藥合併 c-Myc 抑制劑則能有效增強肺癌的化療效果（Oncogene, 2014）。

為了進一步瞭解 FHIT 缺失引起抗藥性的機制，結果發現 FHIT 缺失會經由活化 AKT/NF-kB 路徑，而促進 Slug 的轉錄表現，進而抑制引起細胞凋亡之 PUMA 的表現，終致抗藥性產生。在動物模式證實 AKT 抑制劑 perifosine 能有效增強抗癌藥的敏感性，而抑制腫瘤生長。

從肺癌患者身上也證實 FHIT 表現低的患者相較於 FHIT 表現高的患者，有較差的化療效果。因此建議合併使用 perifosine 可能會增強化療之療效（Oncogene, 2014）。綜合以上研究的結果得知，雖然肺癌是一種預後較差的癌症，但是若能找出致腫瘤惡化和抗藥性的主要參與基因或路徑，或許能在改善患者預後和生命品質上，盡一份研究者之心力。（文/李輝，癌症生物與藥物研發博士學程教授）