微小RNA-抗癌新尖兵

郭永斌

國立交通大學生物科技所，新竹，台灣

垃圾變黃金

約莫20年前，科學家們才發現在生物體基因序列中，有一些傳統上被認為是不具有生理功能的「垃圾」序列，其實蘊含著具有調節基因功能的小序列片段，扮演著決定細胞命運的角色！這些小序列片段就是目前吸引可學家們目光，在生物醫學界炙手可熱的「微小RNA（microRNA）」。

微小RNA在各種生理功能中扮演重要角色

微小RNA（microRNA）最早於1993年由Lee RC教授團隊所報告，被發現存在於基因組非編碼區（non-coding genome）之中，這些微小RNA片段具有調節線蟲發育的重要功能。之後，科學家們更不約而同地在不同生物體內發現，微小RNA會於後轉錄階段（post-transcriptional level），藉由與目標信使RNA（mRNA）之3’端非轉譯區結合，使目標信使RNA降解，繼而中止轉譯作用進行的機轉來調控基因的表達。此外，由於微小RNA僅有約20幾個核苷酸長度，相對於長序列的信使RNA而言，具有較高的穩定度，可在多種檢體如血液、血清、血漿、外吐小體（exosome）、唾液、尿液甚至糞便中偵測到微小RNA的存在。因此適合拿來作為生物標記（biomarker）。

微小RNA在臨床癌症診斷上的應用

第一個發現微小RNA與癌症有關的證據，是來自於慢性淋巴球性白血病（chronic lymphocytic leukemia; CLL）的研究，科學家發現約七成的慢性淋巴球性白血病患者，在第13號染色體q14的位置，都可發現有miR-15a與 miR-16-1基因表達異常的現象。因此，證實了微小RNA表達的異常與癌症的產生有關。經由全基因組序列分析研究（Genome-wide profiling）顯示，於不同癌症組織中可發現到不同型態的微小RNA表達模式（miRNA

通訊作者：郭永斌 博士
電話：886-3-2118800 ext 5885
傳真：886-3-2118556
地址：新北市林口區四維路245巷16號3樓
電子郵件：Kybingo6116@yahoo.com.tw

2015年6月12日來稿；2015年7月4日修改；2015年7月6日同意刊登

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

expression signatures）。有些微小RNA更被發現能早於臨床症狀出現之前，就出現在血液中，故可作為早期癌症診斷的生物標記。例如，miR-21與miR-205在膽管上皮出現病灶之前，就存在於血液中，故可用來做膽管癌（ductal adenocarcinoma）的早期診斷指標。更甚者，由於不同組織間微小RNA的表達型態亦不相同，故可作為腫瘤分型的指標。例如，miR-200常於管腔組織（luminal tissue）中表達，而miR-145及miR-205則主要於乳腺上皮細胞表達，故藉由偵測miR-200與miR-145及miR-205兩組微小RNA表達的差異，可應用於乳癌之腫瘤組織分型。

微小RNA在癌症治療與預後上的應用

特定微小RNA的出現，可作為癌症化療與標靶藥物治療效果的指標。例如，miR-21的過度表達是化療治療效果不佳的預測指標。而miR-221與miR-222過量表達，則與標靶藥物泰莫西芬（Tamoxifen）的抗性有關。近年來，數種微小RNA的表達被發現與癌症的藥物治療效果有關。偵測微小RNA的異常表達狀況，更能反應出癌症的預後狀況。例如miR-155的過度表達合併let-7a的過低表達與肺癌的預後不佳有關。而miR-193a的過度表達合併miR-191的過低表達，則與胃癌的存活率不佳有關。此外，研究發現若肝癌（hepatocellular carcinoma; HCC）患者血液中的miR-26表達量低，則這類肝癌患者對於干擾素（interferon-α）治療的反應較佳。乳癌患者之miR-125b表達量高，則與其對紫杉醇（Paclitaxel）藥物反應不佳有關。

微小RNA可為癌症治療標的

微小RNA參與包含細胞凋亡、增生及各式訊號傳遞路徑等之基因調控。因此，特定微小RNA也順理成章地成為許多癌症治療的標的物。以微小RNA做為治療目標的執行策略有二，一種是直接將特定寡核苷酸（oligonucleotide）序列片段送進細胞內，以抑制致癌性（oncogenic）微小RNA或增加細胞內抑癌性（tumor supressor）微小RNA的量；另一種是間接地以藥物來改變細胞內微小RNA的量或型態，進而達到抑制腫瘤生長的效果。研究發現若將miR-15a/16-1送進血癌細胞，可誘使血癌細胞凋亡。以反義寡核苷酸（antisense oligonucleotides）抑制miR-21的作用，則可觀察到不僅腫瘤細胞的增生作用受到抑制，且會往細胞凋亡方向進行。

然而在現有技術上，以分子量僅為7至20kDa的微小RNA序列片段，作為治療標的方法也並非完全沒有問題。例如，如何有效地將治療性RNA片段經由血液循環進入特定細胞（如癌症細胞），並從運送載體內釋放出來進入細胞質以發揮抑癌的功效。以及如何克服因分子量太小，容易會自血液循環中經由腎臟被排出體外等。這些技術上的問題，仍需科學家們持續努力加以克服。

癌症一直是人類健康的大敵，隨著科學家們對微小RNA的認識愈來愈清楚，利用微小RNA在腫瘤形成過程中扮演關鍵角色的契機，藉由調控微小RNA的表達量與活性的方式，可以控制或引導腫瘤細胞的自我凋亡，進而達成控制腫瘤生長的目的。因此，在人類對癌症的戰役之中，科學家們除了傳統的化療、放療藥物之外，又多了一項抗癌的利器！

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

參考文獻

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993;75:843-854.
2. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:15524-15529.
3. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. EMBO Mol 2012;4:143-159.

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL