

中文題目：腫瘤抑制基因 PTEN 對人類肝癌細胞之基因傳送研究

英文題目： Gene transfer study of tumor suppressor gene PTEN on human hepatoma cells.

作者：胡琮輝 林佩儒* 李全謨 盧勝男 張簡吉幸 戴明泓*

服務單位：高雄長庚醫院 肝膽胃腸科
高雄榮民總醫院 教學研究部*

前言：台灣屬於肝細胞癌的高發病區。而肝癌的致病機轉，被認為是多重因素和多重步驟過程的機制。近年來，腫瘤抑制基因的失活或致癌基因的活化在肝癌的分子病因學上已被廣泛討論。位於染色體 10q23 處的腫瘤抑制基因 PTEN (或稱為 MMAC1 或 TEP1) 的突變或失活普遍發生於不同的人類腫瘤中。在肝癌中，PTEN 基因突變甚少發生 (< 5%)，但卻有較高比例 (20~30%) 的對偶基因遺失 (allelic loss)。為進一步探討 PTEN 基因在肝癌中所扮演的角色，將進行下列研究。

材料及方法：藉由五株不同的人類肝癌細胞株，將 PTEN 基因經由腺病毒回復傳送至 PTEN 基因缺損之肝癌細胞株中，觀察基因傳送後肝癌細胞生長、細胞週期、以及致癌性改變之情形。進一步觀察其在裸鼠身上之腫瘤效應。

結果：藉由 RT-PCR 和西方墨點法分析五株不同的人類肝癌細胞株，結果發現 PTEN 在分化不良的 Mahlavu 肝癌細胞中，不論在 DNA、RNA、和 protein 的表現量明顯的少於其他肝癌細胞株。利用腺病毒傳送 PTEN 基因到 Mahlavu 肝癌細胞後，可有效的降低 PKB/Akt 磷酸化。此外，在 Mahlavu 細胞中恢復 PTEN 的表現，可以有意義的減少 Mahlavu 細胞增生、移行、以及 colony formation 的能力。進一步的動物實驗更顯示先以 Ad-PTEN 感染肝癌細胞後打入裸鼠，可以觀察到致癌能力降低及腫瘤細胞生長的延遲。

結論：本研究發現 PTEN 失去活性在肝癌的生長和進展過程扮演重要角色，基因回復治療可抑制肝癌細胞致癌性，將來可作為一新的治療標的。其機轉研究應是下一階段重要課題。