

# 癌症治療的新思維 — 合成致死 (Synthetic Lethality)

文、圖 / 張金堅 張亞衡 郭文宏\*

基督復臨安息日會醫療財團法人臺安醫院外科  
台大醫院外科\*

## 前言

人類對於癌症的治病機轉理解肇始於二十世紀初。1914年德國生物學家Boveri首先提出有關癌細胞的基因學理論<sup>(1)</sup>，他從海膽的研究中推論癌症的病理機轉乃自於特殊與不正常的染色體結構 (specific and abnormal chromosome constitution)。一個世紀後，基因組不穩定性 (genomic instability) 已被確認為大部份腫瘤的特性。這些基因組不穩定主要來自於染色體數目和結構的變化，又稱染色體不穩定性 (chromosomal instability)，以及DNA結構上的改變，例如核苷酸的取代 (substitution)，插入 (insertion)，和刪除 (deletion)。由於基因組不穩定，造成了致癌基因 (oncogene) 的活化與抑癌基因 (tumor suppressor gene) 的被抑制，啟動了癌症的發生。而癌細胞基因組不穩定的特性，也被廣泛應用於抗癌治療中。

## 癌症治療觀念的演進

在過去，有關癌症治療的原理，最廣為人知的觀念當屬利用致癌基因成癮 (oncogene addiction)，也就是癌細胞完全依賴於一個突變基因的活性上<sup>(2)</sup>。最有名的例子就是因染色體轉位 (translocation) 產生的 *BCR-ABL* 融合基因於慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)，而劃時代的CML口服標靶藥物 imatinib (Glivec®)，其作用正是抑制 ABL 酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 的活性。另一個有名的例子是 *ERBB2/HER2* 基因突變造成 HER2 蛋白質過量表現的乳癌病人，也因此研發出了針對 HER2 蛋白的單株抗體 trastuzumab (Herceptin®)，大大改善了這一型乳癌病人的預後。

合成致死 (synthetic lethality) 是另一種較為複雜的概念，早在1922年，美國遺傳學家 Calvin Bridges 就在果蠅身上發現了同時發生兩種基因突變將導致果蠅的死亡，但是兩種突變個別發生卻不會造成致死效果。不過“合成致死”這個名詞則是1946年才由 Dobzhansky 確定下來<sup>(3)</sup>。簡單的說，合成致死是指兩個非致死基因同時被抑制導致細胞死亡的現象。如果發現腫瘤中存在特定基因被抑制，那麼用藥物抑制它的合成致死搭檔，就可以特異性的殺死癌細胞，不危害健康細胞。這樣的策略有望實現更有效毒性

更低的個性化癌症治療，是抗癌藥物研究的一個新方向。二十世紀末，Hartwell 等人首次提出把合成致死運用在癌症臨床治療上的想法<sup>(4)</sup>，但等到 Kaelin 等人將此構想真正訴諸於臨床，已是2005年了<sup>(5)</sup>。目前，將合成致死的理念應用在癌症病人身上，最知名的當屬 *BRCA* (BRCAst CAncer) 基因突變與 PARP (poly ADP-ribose polymerase) 抑制劑 (PARP inhibitor, PARPi) 的臨床應用。以下，我們就以 *BRCA*/PARP 來闡述合成致死如何成為抗癌聖戰的一項新利器。

## BRCA/PARP 與合成致死 (synthetic lethality) 之臨床應用

好萊塢女星安潔莉娜·裘莉因自己帶有 *BRCA1* 基因突變，且多名親人死於乳癌與卵巢癌。自2013年起先後決定接受預防性雙側乳房及輸卵管/卵巢切除手術，引起國際輿論譁然，還登上了時代雜誌封面頭條。雖然安潔莉娜·裘莉的治療選擇，至今仍頗有爭議。不過拜她所賜，大幅增加了人們對 *BRCA1/2* 基因與遺傳性乳癌暨卵巢癌症候群 (hereditary breast and ovary cancer syndrome) 的關注度。*BRCA1* 與 *BRCA2* 這兩個基因都是屬於抑癌基因 (tumor suppressor gene)，負責雙股DNA損壞的修復。是在1990年，由Hall等人在研究遺傳性乳癌家族時首先發現的<sup>(6)</sup>。其後1994年，Miki等人證實染色體17q21上的 *BRCA1* 基因與乳癌/卵巢癌有關<sup>(7)</sup>。1995年，Wooster等人也找到了位於染色體13q12-13上的 *BRCA2* 基因<sup>(8)</sup>。*BRCA1* 有24個外顯子 (exon)，轉譯而成的 *BRCA1* 蛋白共有1863個胺基酸；*BRCA2* 有27個外顯子，轉譯而成的 *BRCA2* 蛋白共有3418個胺基酸。

雙股DNA破損 (DNA double-strand break, DSB) 是對DNA傷害最大的一種病灶。若是無法修復，將影響DNA雙股螺旋結構進而對細胞產生毀滅性的結果。當DSB發生時，細胞有兩種方式負責修復：第一種方式為精確無誤的同源重組修復 (homologous recombination, HR)；另一種是較易產生錯誤的非同源染色體黏合修復 (non-homologous end-joining, NHEJ)，有點類似種植水果“插枝”的做法，因此極易產生突變種。HR主要作用於細胞週期 (cell cycle) 中的S與G<sub>2</sub>期，NHEJ則是作用在G<sub>1</sub>期。只有經過HR的方式

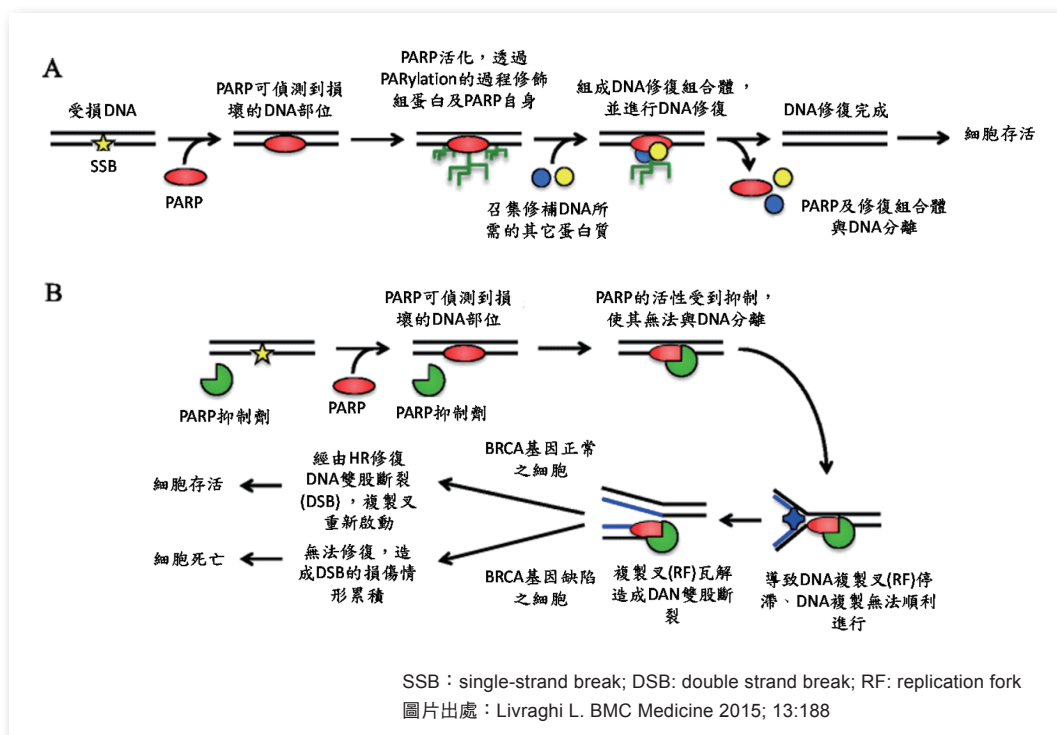


圖1 PARP在DNA受損修復所扮演的角色以及PARPi/BRCA突變的synthetic lethality<sup>(10)</sup>。

修復，雙股DNA才能被正確無誤的復原。而BRCA1與BRCA2所參與的雙股DNA修復機制，即是同源重組修復(HR)。當發生DSB時，BRCA1與BRCA2會與重要的DNA重組酶RAD51結合，並帶至DNA受損處，形成核蛋白絲(nucleoprotein filaments)，進而產生新的單股DNA(single strand DNA, ssDNA)，避免破壞進一步發生<sup>(9)</sup>。因此，若BRCA1或BRCA2其中之一發生缺陷，則遭遇DSB時，會無法正確修復，當細胞內DNA損壞累積到一個程度，則細胞就會產生癌變。

所謂的PARP是一種DNA修復酶，負責DNA雙股螺旋中的單股DNA斷裂修復(single strand break repair, SSBR)，主要是透過鹼基切除修復(base-excision repair, BER)的方式來進行修復。PARP的啟動是人體細胞對DNA受損的最早期反應之一，它會招募下游多種蛋白質，組成DNA修復組合體(DNA-repair complex)，帶到DNA受損處，並在斷裂發生處進行修補。待DNA修復完成後，該組合體便會從DNA解離(dissociation)出來。一旦PARP活性受到抑制，便會使PARP與DNA-

repair complex無法解離，導致DNA複製時產生複製叉停滯(replication forks stalling)，必須依賴同源重組(HR)機制來修復。假使複製叉停滯沒有經過HR修復，將進一步崩壞，造成雙股DNA破損(圖1)<sup>(10)</sup>。BRCA1與BRCA2正是HR中的主要效應者(effector)。因此，如果在BRCA基因缺陷的細胞上再給予PARP抑制劑(PARPi)，便可能會使細胞大量堆積DNA損傷無法修復，最後導致細胞凋亡(apoptosis)。2005年，Farmer<sup>(11)</sup>與Bryant<sup>(12)</sup>的團隊發現BRCA基因缺陷的細胞，對於PARP抑制劑的敏感度是BRCA野生型(wild type)的1000倍，據此認為PARP抑制劑可作為針對BRCA基因突變腫瘤的標靶治療，合成致死這一個治療概念，花了十多年才得到臨床驗證。

早期的PARP抑制劑開發並不順利，其中一款候選藥物iniparib，其三期臨床試驗是以失敗告終<sup>(13)</sup>，不過隨後發現iniparib並不是一個真正的PARP抑制劑<sup>(14)</sup>。Olaparib是第一個被核准的PARP抑制劑，olaparib在2014年獲得美國FDA通過，適用於帶有BRCA1/2基因

表1 目前正在臨床研究中的PARP抑制劑

產品名稱	藥廠	進程	適應症
Lynparza (Olaparib)	AstraZeneca 阿斯利康	卵巢癌藥已上市 臨床1-3期	卵巢癌、胰臟癌、大腸癌、前列腺癌、 小細胞肺癌、膽管癌、腹膜癌 (不適用於胃癌)
Veliparib (ABT888)	Abbvie 艾伯維	臨床2-3期	乳癌、輸卵管癌、卵巢癌、腹膜癌、 大腸癌、小細胞肺癌
Rubraca (rucaparib)	Clovis (Pfizer) 從輝瑞獲得全球獨家開發 權利	卵巢癌藥已上市 臨床1-3期	乳癌、胰臟癌、前列腺癌、輸卵管癌
Talazoparib (MDV3800)	Pfizer/Medivation 輝瑞	臨床3期	乳癌、前列腺癌、小細胞肺癌
Zejula (niraparib)	Tesaro (from Merck & Co). JNJ has prostate rights	卵巢癌藥已上市 臨床1-3期	乳癌、前列腺癌
ABT767	Abbvie 艾伯維	臨床1期	乳癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、 輸卵管癌、實體腫瘤
BGB290	BeiGene Ltd 百濟神州	臨床1期	實體腫瘤

資料出處：Clinical trials.gov, Global PARP Inhibitor Market: Size, Trends and Forecasts (2016-2020)

突變，且經過3線以上藥物治療的晚期卵巢癌病人<sup>(15)</sup>。Olaparib不但是第一個被核准的synthetic lethality治療藥物，也是第一個用來治療遺傳性疾病的藥物。繼AstraZeneca的olaparib(商品名：Lynparza)上市之後，Clovis Oncology公司的rucaparib(商品名：Rubraca)以及Tesaro旗下的niraparib(商品名：Zejula)也陸續獲得上市許可，市場前景廣闊。目前還有數個PARP抑制劑的第二期/三期臨床試驗正如火如荼的進行中(表1)，我們期待未來藥品市場稍來更多好消息。

值得一提的是，不同於一般PARP抑制劑作用在蛋白質受體上，亞洲地區唯一獲得國際知名抗癌組織SU2C遴選出的Dream Team Drug CX-5461，是由台灣一家生技公司所研發，可以直接靶向癌細胞的DNA層次，藉由穩定DNA的G-四鏈體(G-quadruplex, G4)結構，造成癌細胞DNA受損或斷裂，再搭配篩選具有BRCA或HR基因缺陷的病人，亦可達到合成致死的目的，符合新一代DNA損傷修復的藥物研發趨勢，代表台灣的生技研發能量正在國際上逐漸發光，未來發展令人期待。

## 合成致死的分類

當然，BRCA/PARP交互關係只是合成致死模式中的一種，以下概略說明較常見的幾種合成致死：

1. Loss-of-function/Loss-of-function：通常是指抑癌基因(tumor suppressor gene)的功能喪失，目前最成功的範例當然就是PARP抑制劑之於BRCA1/2基因突變腫瘤了。另一個在葉狀乳癌(invasive lobular breast cancer)最常見的抑癌基因PTEN<sup>(16)</sup>，也是一個很有潛力的治療標的，研究發現喪失PTEN功能的細胞，也會有HR的缺損，也一樣對於PARP抑制劑有很好的敏感性<sup>(17)</sup>。其他重要的抑癌基因如TP53、RB，與PARP抑制劑也有類似的關聯性。

2. Gain-of-function/Loss-of-function：通常指的是在致癌基因(oncogene)活化的情況下，同時使另一個基因被抑制(透過標靶藥物或基因工程方式)，達到合成致死的效果。MYC蛋白的過度表達存在於多數人類癌症中，例如在10%的肺腺癌，20%的小細胞肺癌都可以看到c-MYC的過度表現。因為MYC是屬於一種轉錄因子(transcription factor)，並不是一種激酶(kinase)，



傳統小分子激酶抑制劑(kinase inhibitor)對其無用武之地，一向被認為是“無藥可治(undruggable)”的標的。不過目前實驗發現透過抑制mTOR、CDK1等路徑，可以誘發合成致死<sup>(18)</sup>，進而治療此類癌症。

3. Gain-of-function/Gain-of-function：舉個例子來說，*KRAS*與*EGFR*這兩個惡名昭彰的致癌基因突變在肺腺癌是很常見的，但我們也都知道這兩個突變基因是相互排斥(mutually exclusive)，即很少同時出現。最近的研究發現，之所以兩個基因互不相容，是因為如果兩個致癌基因同時活化，會誘發細胞的合成致死作用<sup>(19)</sup>，這可能是透過MAPK(mitogen-activated protein kinase)信號大量增加的緣故。同樣的現象，也發生在*KRAS*與*BRAF*這兩個在肺腺癌、大腸癌上很常見又相互排斥的致癌基因上。*KRAS*本身缺乏小分子抑制劑的結合部位(binding pocket)，過去也一直被認為是“不可成藥(undruggable)”的，合成致死的研發成果可謂是給這些難纏的疾病帶來新的曙光。

## 結語

過去半個世紀，癌症治療主要仰賴細胞毒性化學治療(cytotoxic chemotherapy)，攻擊的對象是分裂快速的細胞，雖然造福了不少病人，不可諱言也產生許多的副作用與後遺症，令人聞“化療”色變。儘管近幾十年來，生物技術已經發生了革命性的進步，但人們仍然未能找到理想的抗癌療法，個人認為理想的治療應當能夠立刻殺死癌細胞，無損於健康細胞，並且可以防止癌症復發。例如針對驅動基因突變(driver mutation)的標靶治療，將抗癌治療帶入一個新的里程碑。然而，隨著時間演進，抗藥性也一一出現，對於晚期癌症病人的治療仍是不可避免以失敗告終。2013年，美國最高法院做了一項重大的判決：基因乃是自然產物，不具專利適格性，從而取消了Myriad公司過去二十年來在*BRCA1*與*BRCA2*基因檢測上的專利。這不但是病人的福音，也是科學進展的重大勝利。從此不但病人接受檢測乳癌基因檢測的費用大幅降低，其他有關基因的研究也將更方便，當然，包括各種可能的合成致死機轉的研究。此外，不同合成致死的路徑，例如兩種常見的抑癌基因突變：*BRCA1/2*與*TP53*，同時發生在三陰性乳癌(triple negative breast cancer, TNBC)並不罕見，如果使用PARP抑制劑加上

針對*TP53*的合成致死治療，將可使消滅癌細胞的效果加成，並減少抗藥性發生的可能。其他影響DNA修復的藥物，如鉑化合物(如cisplatin)或是拓撲異構酶抑制劑(topoisomerase inhibitors)，與PARP抑制劑的合併使用，也是目前研究的大熱門。

事實上，除了BRCA/PARPi的成功範例。目前要廣泛應用合成致死原理於癌症臨床治療上，包括上述各種可能的基因與路徑，仍有很長的路要走。而且，*BRCA*突變的病人對於PARP抑制劑的抗藥性，也不令人意外的出現了。主要是透過*BRCA*二次突變(secondary mutations)，以重拾同源重組修復(HR)功能，避免合成致死；或是增加p-glycoprotein的表現，加速將藥物排出細胞等。這些都有賴於未來更多、大規模的實驗及臨床研究來解決。無論如何，合成致死的概念為研究者們帶來了新的希望，是抗癌藥物研究的一個新方向，值得大家繼續期待與努力。

## 參考文獻

1. Boveri T: Zur Frage Der Entstehung Maligner Tumoren, Jena, Gustav Fischer, 1914:1-64.
2. Weinstein IB: Cancer. Addiction to oncogenes-the Achilles heel of cancer. Science 2002; 297: 63-64.
3. Dobzhansky T: Genetics of natural populations; recombination and variability in populations of Drosophila pseudoobscura. Genetics 1946; 31: 269-290.
4. Hartwell LH, Szankasi P, Roberts CJ, et al.: Integrating genetic approach into the discovery of anticancer drugs. Science 1997; 278: 1064-1068.
5. Kaelin WG Jr: The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 2005; 5: 689-698.
6. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al.: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250: 1684-1689.
7. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71.
8. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al.: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-792.
9. Venkitaraman AR: Cancer suppression by the chromosome

- custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science* 2014; 343: 1470-1475.
10. Livraghi L, Garber JE: PARP inhibitors in the management of breast cancer: current data and future prospects. *BMC Med* 2015; 13:188.
  11. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al.: Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434: 917-921.
  12. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al.: Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose)polymerase. *Nature* 2005; 434: 913-917.
  13. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al.: Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3840-3847.
  14. Patel AG, De Lorenzo SB, Flatten KS, et al.: Failure of iniparib to inhibit poly(ADP-ribose)polymerase in vitro. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1655-1662.
  15. Kim G, Ison G, McKee AE, et al.: FDA approval summary: olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4257-4261.
  16. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, et al.: Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell* 2015 163: 506-519.
  17. Mendes-Pereira AM, Martin SA, Brough R, et al.: Synthetic lethal targeting of PTEN mutant cells with PARP inhibitors. *EMBO Mol Med* 2009; 1: 315-322.
  18. Pourdehnad M, Tultt ML, Siddigi IN, et al.: Myc and mTOR converge on a common node in protein synthesis control that confers synthetic lethality in Myc-driven cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 11988-11993.
  19. Unni AM, Lockwood WW, Zejnullahu K, et al.: Evidence that synthetic lethality underlines the mutual exclusivity of oncogenic KRAS and EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Elife* 2015; 4: e06907.

