



基因研究新突破 向乳癌說拜拜

記者 王允妍 文

2018/09/23

上月，陪伴著我們童年的櫻桃小丸子的原作者櫻桃子因乳癌逝世了。雖然令人感到震驚與萬般不捨，卻也感慨乳癌帶來的生命威脅。

癌症已成為現代人的文明病，根據衛生福利部主要死因統計結果分析顯示，截至2017年為止，惡性腫瘤已連續36年位居國人死因之首。而其中，女性乳癌又高居癌症死因順位的第四位。



乳癌已成為現代人不可忽視的疾病。(圖片來源 / cancerLiving.today)

雖然現今的乳癌防治策略多提倡進行乳癌篩檢，希望能夠提早發現、及早治療；或是透過基因檢測，當測有突變因子時當事人能夠決定是否切除乳房。但上述方法皆有缺陷：進行乳房X光篩檢，除了有15%的機率無法偵測到乳癌，更是可能因太晚發現而錯失治療時機；基因檢測則是只能得知帶有突變基因，無法代表罹患乳癌的機率。

而在上周，科學期刊《自然》發表一篇關於乳癌基因檢測的論文，使得精確檢測乳癌出現曙光。

BRCA1基因突變 誘發乳癌的元凶

與BRCA1相關且最為人所知的例子是好萊塢女星安潔莉娜裘莉，她因有乳癌家族史而接受基因檢測，並發現自己帶有BRCA1基因突變，因此進行預防性乳房及卵巢切除手術，引發大眾關注。但什麼是BRCA1？



好萊塢女星安潔莉娜裘莉曾進行預防性乳房及卵巢切除手術。（圖片來源 / 維基百科）

BRCA1是Breast Cancer 1的簡稱，位於第17號染色體上，與BRCA2（Breast Cancer 2）並列重要的抑癌基因。當DNA遭破壞時，兩基因藉由同源重組的方式修復損壞的雙股DNA。而只要其中一個抑癌基因產生缺陷，造成雙股DNA無法修復時，抑制癌症的功能就有可能隨之消失，進而引發乳癌或卵巢癌等癌症。

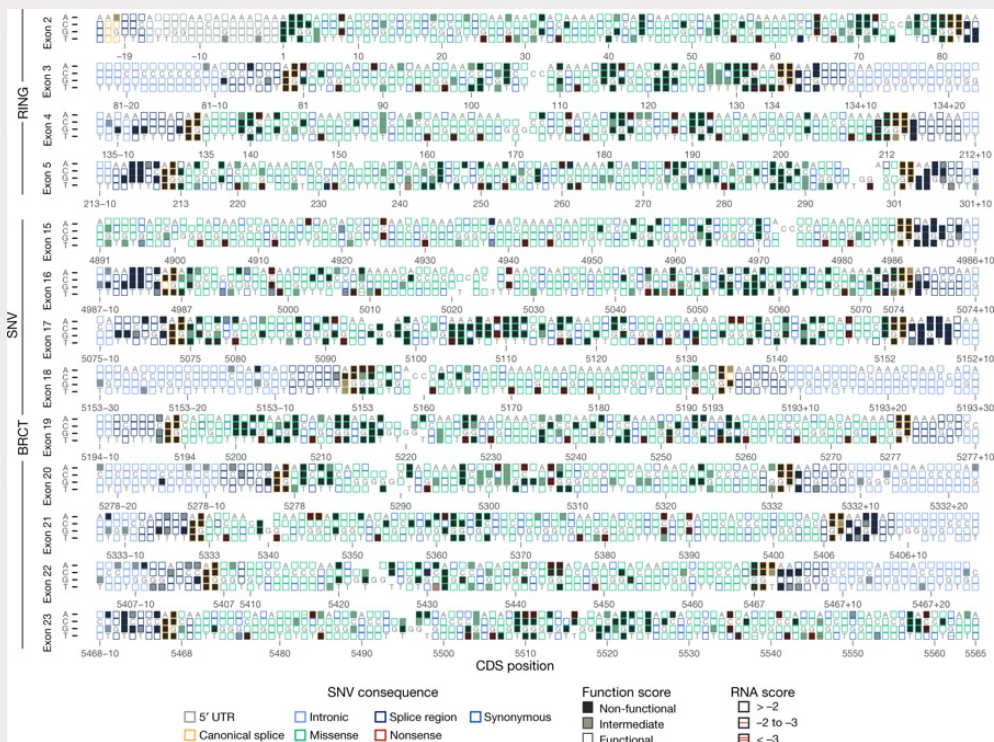
然而因BRCA1與BRCA2為兩個較大的蛋白質，若並非在影響功能的區域發生突變，兩基因的功能便不受影響。因此當進行基因檢測發現BRCA1或BRCA2的基因突變時，一則可能為良性的基因變異，一則有機會成為易引發癌症的致病性突

變。而就現今技術而言，研究者在BRCA1和BRCA2上仍經常無法判定良惡的突變位置，稱之為未明確的變異（VUS）。

安潔莉娜裘莉進行基因檢測只能得出BRCA1基因是否帶有突變，無法得知此突變是毫無危害還是為乳癌高危險群。而最新研究透過飽和基因組編輯，精準地分類BRCA1變體，無疑在乳癌的研究上有了重大突破。

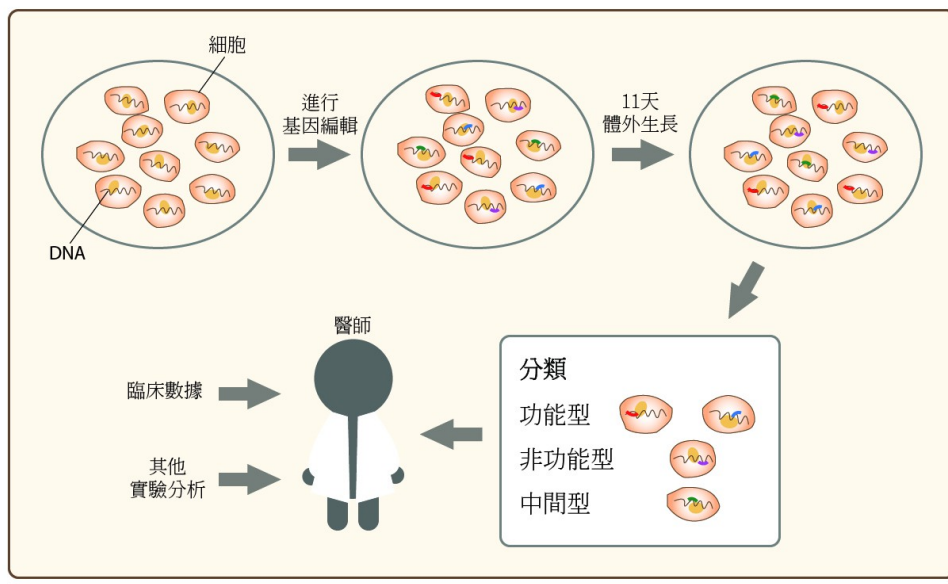
乳癌研究重大進展 能夠提早確診

研究人員進行基因編輯，找到了多種可能誘發乳癌的BRCA1基因突變，並運用特別的細胞系HAP1做研究，HAP1細胞在BRCA1蛋白沒有功能的情形下就會死亡。透過飽和組基因編輯（saturation genome editing），研究者使用CRISPR-Cas9基因編輯器，在BRCA1基因的13個關鍵蛋白質（外顯子區域）中96.5%的單核苷酸變體製造突變，並且觀察在不同突變情形下，哪些細胞會存活。意即，在逐個核苷酸變體製造突變時，若造成HAP1細胞死亡，則該位點便是誘發乳癌的關鍵位點之一。



研究者在BRCA1基因13個外顯子區域進行基因編輯的序列和功能圖譜。
（圖片來源 / 《自然》）

此研究顯然是個非常龐大的工程，每一次實驗，研究人員都會在2000萬個HAP1細胞中編輯一個外顯子，讓細胞在體外生長11天之後察看結果，並將各個變體分成三類：功能型（72.5%）、非功能型（21.1%），及中間型（6.4%），而非功能型便是會造成細胞死亡的變體。



研究過程及變體分類。(圖片來源 / 王允妍重製) 資料來源：《自然》

此次研究結果幾乎涵蓋BRCA1區域每一個可能的變體，使得研究者能夠分析將近4000個可能的BRCA1變體，並且從結果中可以發現其功能與已確定的致病性的評估幾乎完全一致。這次實驗結果對過往研究VUS帶來很大的幫助，目前已識別出超過400種非功能型變體，以及300種影響BRCA1基因功能的變體。

在理想的情形下，這些實驗數據能在乳癌臨床上得到有效的應用，並會和其他基因相關的資訊做連結。但是有些數據在稀有的序列上可能不適用，此時仍得看醫師如何去評斷基因檢測的結果。

基因檢測的優勢與挑戰

透過上述在乳癌研究上的貢獻，我們可以得知技術逐漸成熟的基因檢測將對社會有所助益。一、基因是人人獨有的「客製化」產物，進行基因檢測後，醫生便能依循患者各自的需求給予不同的處方，減輕患者身體用藥的負擔；二、因醫生只需「對症下藥」，醫療資源的浪費也可以隨之減少；三、因為有了基因檢測，針對病症能及早發現、治療、甚至在發病前就可以先行預防，人們可能不必再活在「不治之症」的陰影下。

然而，基因檢測仍有一些疑慮存在。首先，基因同其他病例資料，也屬於個資的一部分，在基因檢測更加興盛的將來，該如何進行龐大「個資」的管理？若個別的基因資料遭到竊取，將引發怎麼樣的風波？再者，對於具有遺傳性疾病家族史的人而言，進行基因檢測是一份保障，但就一般健康的個體而言，何時才是進行基因檢測的時機點？隨意地進行檢測是否算是浪費醫療資源？除此之外，若技術尚未成熟，無法確定哪一個為誘發病症的突變位點，檢測之後如果發現自身帶有基因突變卻無法確定是否患病，除了基因檢測本身的意義不明，受檢測者更可能在接下來的數十年中為自己的基因突變耿耿於懷，因而在是否要進行預防性切除手術或治療的困擾中度過。

基因檢測縱然造福不少遺傳性疾病高風險者，卻也帶來一些新的挑戰。乳癌研究上的重大突破雖然幫助患者能夠盡快確診，但個資的問題仍是一大麻煩。而如何在基因檢測的優勢和挑戰之中尋求平衡點，是將來基因檢測技術更加成熟之際必然面臨的問題。



記者 王允妍



編輯 黃胤綸