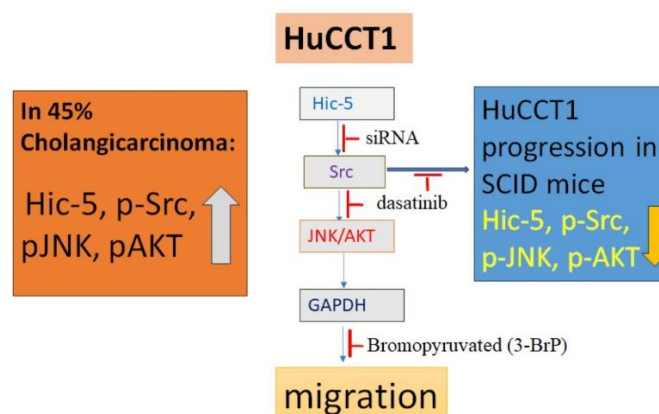


## [背景]

膽管癌 (CCA) 是肝臟中第二常見的癌症類型，大多數患者確診時已處於晚期，預後不良。此外，CCA 在手術切除後復發率較高，這與小血管和淋巴結侵犯密切相關。因此，迫切需要開發更有效的策略，例如標靶治療來預防 CCA 之轉移。先前，針對 c-Met 或 EGFR 等致癌受體酪氨酸激酶 (RTK) 的膽管癌標靶治療已經開發出來，但由於使用 RTK 抑制劑治療 CCA 中常常導致抗藥性及副作用，導致結果並不如理想。因此尋找其他適合的標靶分子為當務之急。CCA 治療的另一個問題牽涉到精準醫療。CCA 是一種具有多種分子變異型式的異質性腫瘤，而引發 CCA 進展的信號路徑在不同患者之間可能不同。因此，有必要先鑑定個別 CCA 組織中過度活化的致癌信號路徑，以鎖定可能的標靶分子來阻止 CCA 的進展。

## [結果]

在我們最近的臨床研究中，發現 RTK 下游的幾種致癌訊號分子，包括過氧化氫克隆-5 (Hic-5)、Src、AKT 和 JNK 在 45-50%轉移性 CCA 的組織中同時升高。接著以常用的 CCA 細胞株 HuCCT1 為模式探討這些訊號分子之相互關係及作為標靶分子之可行性。首先確認在 HuCCT1 能表達及活化上述訊號分子，而利用 Src 抑制劑達沙替尼和 Hic-5 干擾 RNA 發現這些分子位於負責細胞移動及侵犯的同一信號途徑內。在動物實驗，達沙替尼可抑制 SCID 小鼠皮膚上 HuCCT1 腫瘤的進展，同時降低 Hic-5 表達和 Src、AKT 和 JNK 的活性。此外，我們發現在用大劑量達沙替尼長期治療 HuCCT1 腫瘤後，糖酵解酶 3-磷酸甘油醛脫氫酶 (GAPDH) 和幾種細胞骨架分子 (例如微管蛋白和絲切蛋白) 顯著下降。更進一步的實驗證明 GAPDH 是 Hic-5/Src/AKT 訊息路徑的下游作用分子，而且以干擾 RNA 降低 GAPDH 表達及以 Bromopyruvated (3-BrP) 減少 GAPDH 活性都可抑制 HuCCT1 移動。另一方面，另一個不表達 Hic-5 的 CCA 細胞 TFK1 只有非常低的細胞移動能力，而增強 Hic-5 之表達可促進 Src 和 AKT 的激活，並略微提升了 TFK1 的移動能力。



## [展望]

癌症學者可在未來的臨床試驗中探討針對 Hic-5-Src-AKT/JNK-GAPDH 途徑之標靶治療是否能有效預防 CCA 進展。