

## Ovulation sources ROS to confer mutagenic activities on the TP53 gene in the fallopian tube epithelium

Kanchana Subramani(坎恰納，花蓮慈濟醫院研究部)，Hsuan-Shun Huang(黃玄舜，花蓮慈濟醫院研究部)，Pao-Chu Chen(陳寶珠，花蓮慈濟醫院生殖醫學中心)，Dah-Ching Ding(丁大清，花蓮慈濟醫院婦產部)，Tang-Yuan Chu(朱堂元，花蓮慈濟醫院婦產部)

### 摘要

高級別漿液性卵巢癌 (HGSC) 是致死率最高的卵巢癌亞型，其起源與輸卵管末端繖部上皮 (FTE) 和持續排卵有密切關聯。儘管癌前病變普遍帶有 TP53 基因突變，但其初始突變的機制仍不明。本研究旨在探討排卵濾泡液 (FF) 的致突變潛力，並闡明其如何透過活化誘導性胞嘧啶脫胺酶 (AID) 引起 TP53 DNA 脫胺作用。研究採用次黃嘌呤磷酸核糖轉移酶 (HPRT) 基因突變分析法，評估 FF 對 FTE 細胞的致突變活性，並詳細探究 AID 的表達誘導、細胞核定位、DNA 結合及去胺作用。結果顯示，FF 對 FTE 細胞具有顯著的致突變性，尤其是對轉化程度較低的細胞影響更甚，其效力甚至與標準致突變劑相當。FTE 細胞暴露於 FF 會引發兩波 AID 活化：早期活性在暴露後數分鐘內啟動並由 ERK 途徑介導；晚期活性則在數小時後啟動並由 NF- $\kappa$ B 途徑介導。研究證實，濾泡液中豐富的活性氧 (ROS) 是誘導這兩波 AID 活化及致突變活動的關鍵因素；即便 TNF- $\alpha$  和雌二醇也能誘導 AID，但其作用也需依賴 ROS 訊號，且所有活性均可被抗氧化劑抑制。最關鍵的發現是，AID 能物理性結合 TP53 基因，並促使其發生胞嘧啶去胺化突變，導致胞嘧啶轉化為尿嘧啶，且其結合位點不限於已知的突變熱點。然而，AID 並未作用於 HGSC 的其他常見腫瘤抑制基因，如 PTEN、BRCA1 或 NF1。本研究揭示了 ROS 依賴性、AID 介導的濾泡液致突變活性，成功填補了排卵與 TP53 初始突變之間的關鍵環節。

### 總結

本研究明確揭示了排卵濾泡液具備致突變特性，其作用機制是透過活化誘導性胞嘧啶脫胺酶 (AID) 來影響 TP53 基因。我們發現了濾泡液暴露於輸卵管繖部上皮後會產生兩波致突變活性，且兩者均依賴活性氧 (ROS) 的存在。此研究闡明了排卵與 HGSC 初始 TP53 突變之間未知的關鍵連結，並提出了抗氧化干預作為預防 HGSC 的潛在策略。