

第28屆王民寧獎

國內醫藥研究所博士班優秀論文獎

得獎者 賴輝震

國立成功大學 基礎醫學研究所

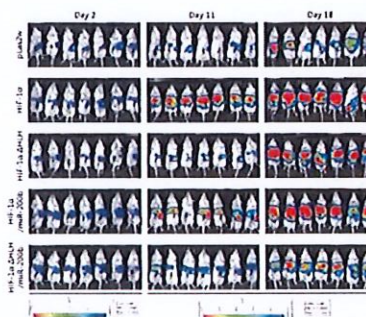


缺氧誘發因子-1 α 藉由誘導 Dicer 蛋白質降解抑制微小核糖核酸合成促進癌症轉移

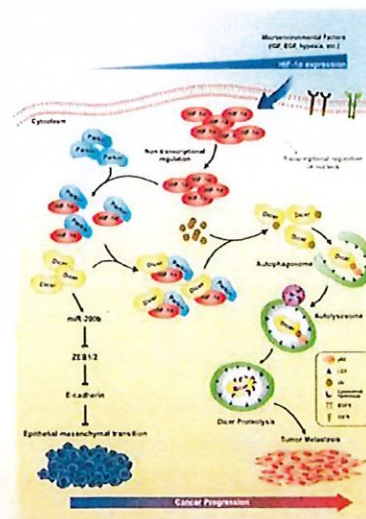
HIF-1 α -induced Dicer proteolysis suppresses miRNA biogenesis to promote cancer metastasis

Journal of Clinical Investigation, 2018 Feb 1;128(2):625-643.

微小核糖核酸是一個重要基因的調控者，是藉由 RNA 聚合酶 II 所轉錄出來，再透過一系列的步驟形成成熟型微小核糖核酸。新生的先驅微小核糖核酸 (pri-miRNA) 會於細胞核內被 RNA 酵素 Drosha 所切割形成具有髮夾彎型態的前驅微小核糖核酸 (pre-miRNA)。這樣的前驅微小核糖核酸會進一步被送出至細胞質。Dicer 是一個在真核細胞裡高度保留的 RNA 酵素 III 並於微小核糖核酸的生合成扮演重要的角色。前驅微小核糖核酸會接著被細胞質中的 Dicer 切割成成熟型微小核糖核酸。微小核糖核酸會藉由 RNA 誘導沉默複合物 (RISC) 的導引下互補上對應的 mRNA 並抑制其蛋白表現。近年來 Dicer 的表現量失調成為一個有趣議題，在許多種的腫瘤組織中發現 Dicer 的表現量皆是下降的，Dicer 也被證實是一種腫瘤抑制因子，但是上游控制 Dicer 表現量的原因到目前為止還尚未清楚。



缺氧是一種在腫瘤發展中的一個特殊環境，能夠調控細胞內的分子訊息傳導，特別是在缺氧環境下會被大量誘導的缺氧誘發因子-1 α (HIF-1 α) 會藉由轉錄活化許多致癌因子去適應腫瘤所造成的缺氧壓力，因此促進了大腸癌的轉移及血管新生。過去的研究中，微小核糖核酸的表現量會在缺氧環境下改變，但是上游改變微小核糖核酸的機制也尚未清楚。因此，這是值得去探討癌細胞於缺氧環境下是利用何種上游機制去調控微小核糖核酸表現量進而達到腫瘤惡化的結果。



我們的研究發現一個與缺氧誘發因子-1 α 相關的新機轉，是透過增加E3泛素結合酶Parkin與Dicer的結合進而泛素化Dicer，使其選擇性地被細胞自噬所辨認並降解Dicer蛋白質。缺氧誘發因子-1 α 所造成Dicer的表現量下降，抑制了微小核糖核酸-200b的表現，這樣的結果促進了癌症的遷徙以及轉移的能力。因此，此機轉證明了一個非典型的缺氧誘發因子-1 α (非轉錄活性)致癌能力並促進癌症轉移。



財團法人王民寧先生紀念基金會
WANG MING-NING MEMORIAL FOUNDATION