

HER2 基因過度表現與乳癌的相關性

正常細胞原本就有 HER2 (第二型人類表皮生長因子受體) 基因，但科學家發現，約 15%~25% 的乳癌發生與乳房細胞 HER2 基因過度表現有關。當 HER2 基因大量表現時，由於細胞膜上過多的 HER2 蛋白接受了較多的生長因子刺激，便有可能導致正常細胞轉變成癌細胞。

在細胞生長及分化的過程中，HER2 扮演舉足輕重的角色。在部分乳癌中，HER2 和 HER3 聚合會活化 PI3K-AKT 和 MAPK 途徑，促使細胞癌化，並增加乳癌細胞轉移至身體其他部位的能力。過度表現 HER2 基因導致的乳癌，容易對化療藥物產生抗藥性。賀癌平 (Herceptin) 是目前常用來治療乳癌的標靶藥物，它是一種成分為蛋白質的單株抗體，主要功能便是抑制 HER2 的表現。

當細胞遭遇生存壓力時，例如：DNA 損傷、氧化壓力、粒線體不穩定、內質網中蛋白質無法正確聚合、細胞周圍缺氧及缺乏養分等壓力，細胞內抵抗生存壓力的訊息傳導途徑會被活化，針對不同的生存壓力表現特定的蛋白質，例如 PKR，PERK，GCN1 和 HRI。這些蛋白質會使 eIF2 α 被活化，活化態的 eIF2 α 使 ATF4 大量表現。ATF4 是一個轉錄因子，會促進特定下游基因表現，進而幫助細胞抵抗壓力並存活。

為了驗證 HER2 和 PKR/eIF2 α 之間的關係，科學家做了以下實驗並得到了結果。

實驗一：將過度表現 HER2 基因的小鼠分別與帶有 PKR 基因突變的小鼠及 eIF2 α 基因突變的小鼠交配，使所有子代皆帶有過度表現 HER2 的乳腺腫瘤。研究者把子代分成三組，分別是對照組、PKR 突變組及 eIF2 α 突變組，結果顯示，相較於對照組，PKR 突變組、eIF2 α 突變組這兩組的小鼠腫瘤形成較早，且體積較大。

實驗二：將對照組和 PKR 突變組的腫瘤細胞以西方墨點法測試蛋白質含量。結果顯示，相較於對照組，PKR 突變組的活化態 eIF2 α 表現量下降，且 ATF4 的表現量也下降了。

根據這兩項實驗的結果，科學家瞭解了 HER2 和 PKR/eIF2 α 之間的關係。

請回答以下問題：

1. 由實驗一的結果，可獲得什麼結論？

- A) PKR 和 eIF2 α 可以促進腫瘤的生成
- B) PKR 和 eIF2 α 可以抑制腫瘤的生成
- C) PKR 的過度表現會促進腫瘤的形成
- D) eIF2 α 的過度表現會促進腫瘤的形成

2. 除了針對 HER2 設計抑制乳癌的藥物，還可以針對哪些蛋白質做出抑制或是促進的藥物？

- A) 抑制 ATF4
- B) 促進 PERK
- C) 抑制 PKR
- D) 促進 ATF4

參考資料：

1. Nat Commun. 2019 May 13;10(1):2139. doi: 10.1038/s41467-019-10138-8.