

## 簡介 LOH

1994年9, 10月的 *Head and Neck* 雜誌刊登9月8日到11日在Arlington, Virginia舉行的Fourth research workshop on the biology and treatment of head and neck cancer之論文摘要, 其中有幾篇基礎研究是有關頭頸部癌細胞出現LOH的現象。有幸在醫局的支援下, 得讀博士班課程, 略懂分子生物學一二, 藉反射鏡一隅野人獻曝一番, 簡單介紹失異合性(loss of heterozygosity)之現象。這種研究是以位於細胞染色體上特定位置的各種 microsatellite polymorphic markers 之一對引子(primer), 放入含有癌細胞去氧核糖核酸 (DNA) 的反應液中, 藉助聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)複製 microsatellite marker, 比較癌症病人周邊血液淋巴球的正常DNA和癌細胞之DNA。正常的細胞DNA, 有來自父親和母親的部份, 所以經電泳後, 每個marker出現兩條橫紋, 謂之有異合性(heterozygosity)。癌症可因致癌基因的活化或抑癌基因的喪失而形成, 如果某個細胞失去來自雙親之一的DNA, 而該段DNA內含有抑癌基因, 則只要再經一次突變, 把另段來自雙親之一的DNA改變掉, 則便會促使癌症形成, 所以經PCR作用後, 如果該marker在電泳膠片上只剩一條橫紋, 便稱有LOH的現象, 如果兩條都不見, 便有更嚴重的合子性缺失(homozygous deletion), 則可引申該marker附近可能含有重要的抑癌基因, 因該段基因缺失而引發癌症形成。

Microsatellite 的命名有其來源。哺乳類的DNA經離心後, 可分出密度分別為1.701, 1.690的兩部份, 前者佔絕大多數, 密度較小的部份就像衛星位於其旁, 故名 satellite。分析 satellite的DNA成分, 有70%的腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T), 遠多於主部份的58%。因為A和T只有兩個氫鍵, 比三個氫鍵不緻密, 所以密度較小, 其DNA序列可見同一大段重複出現, 另外在基因組的其他地方可見類似satellite的序列, 只是每段重複較短, 次數也較少, 故名迷你衛星(minisatellite), 因每個人每段重複的次數不盡相同, 所以可作為一種基因指紋, 有助於親子鑑定及法醫學上的應用。如果每段重複小到只有兩個核苷酸,

則稱顯微衛星(microsatellite)。科學家已在不同染色體的不同位置上，分別找到中間含有microsatellite的一段約200個核苷酸序列，稱為microsatellite polymorphic marker，所以可以構成一幅基因圖，如果某段染色體缺失了，位於其上的microsatellite marker也就不見了。

PCR的技術由Kary Mullis於1985年提出，1987年獲得諾貝爾獎，其原理是利用一段DNA序列為模版，以互補於其兩端的一對primer為起點，藉助在高溫仍可表現活性的Taq polymerase (*Thermus aquaticus*是生長在美國黃石國家公園溫泉中的一種細菌)，複製該段模板，經30次複製可得十億倍的DNA，如此便可使微量的microsatellite marker利於目視。目前的報告顯示頭頸部癌細胞的第9，3，17，13，4，6，8，14，19對染色體上的某一段都有LOH的現象，其中以第九對染色體短臂缺失的比例最高，甚至在鼻咽癌細胞第九對兩條染色體的某一段都發生有缺失的情形，顯示該段基因的缺失對頭頸部癌症(包括鼻咽癌)的形成，扮演很重要的角色，可能含有重要的抑癌基因，因缺失而導致癌症形成，這種有關分子生物學的基礎研究是可行的，希望在不久的將來能有些成績報告。