

參. 文獻總論

一. 引言

(一) 台灣肺癌的重要性

自 1982 年以來，癌症即為國人十大死因之首位，其中肺癌因為難以早期偵測，因此開刀成功率或化療效性皆不理想，導致死亡率偏高 (1, 2)。根據 2004 年衛生署統計公佈資料顯示：2003 年台灣地區肺癌死亡率在女性及男性分別高居癌症死亡的首位及第二位，每十萬男性人口肺癌死亡率為 41.3，女性則為 19.4，每年約有 7000 多人死於肺癌 (行政院衛生署，2004)。肺癌通常可區分為二種主要形式：小細胞肺癌 (Small cell lung cancer, SCLC) 和非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC)，大部分 (80-90%) 台灣地區肺癌病人是屬於非小細胞肺癌；依據組織學形態分析，又可將非小細胞肺癌分為肺腺癌 (Adenocarcinoma, AD)、鱗狀上皮肺癌 (Squamous carcinoma, SQ) 及大細胞癌 (Large cell carcinoma, LC) 三種次形式 (3)。肺腺癌為目前肺癌數量最多的一種類型，常常是在有遠端轉移之後才出現臨床症狀，多由血路轉移，無吸煙者所罹患肺癌常為此類。鱗狀上皮肺癌又稱表皮樣癌，常見於男性吸煙者，早期多為局部向外延伸的轉移，後期則經血路擴散。大細胞癌的生長速度較緩慢，

會經由血路及淋巴擴散。非小細胞肺癌的分期簡單可分為第一、二、三 A、三 B 和四期；第一、二期屬於局部早期發現，第四期為末期已轉移到脊椎骨、腦部、肝臟、皮膚等遠處的組織。非小細胞肺癌治療的原則是依據其分期之早晚而不同，局部早期以手術治療（開刀）為原則，第三 B 及第四期是屬於晚期無法開刀，須依病人身體狀態及意願，接受化學治療及/或放射線治療。

目前所知，癌症的形成牽涉了許多因素，某些環境因子會導致肺癌形成，如吸煙：男性吸煙者罹患肺癌的機會比非吸煙者高出十倍；至於女性，吸煙者罹患肺癌比非吸煙者患高出五倍；此外，吸煙的次數愈頻密又或是吸煙的時間愈久，導致肺癌的危險性也就愈大 (2)。

空氣污染：都市空氣污染使肺癌患者數字有上升的趨勢，若長期處於石棉、油煙氣、工廠煙塵等環境下生活或工作，空氣中的氧化碘、鎳、鉻化物及脂肪族合碳氫化合物等物質，也是導致肺癌的原因 (4, 5)。

肺臟病患者：患有慢性呼吸道疾病者，例如：肺結核、肺纖維化、支氣管擴張症及慢性阻塞性肺疾病，會使罹患肺癌機率升高 (6, 7)。其次，過度暴露在放射線下等因素，也可能導致肺癌產生 (8, 9)。另外，遺傳因子的改變也在肺癌形成過程扮演重要角色，部分是由於基因變異造成，如致癌基因 (Oncogene) 活性過度增加、腫瘤抑制基因 (Tumor suppressor gene, TSGs) 失去活性或一些參與 DNA 修補的基因

發生變異所導致 (10-13)；但是，詳細的分子機制卻尚未完全明瞭，因此研究台灣地區肺癌發生的原因，以達早期偵測、早期治療，以降低國人肺癌死亡率，實在是一項刻不容緩的工作。

(二) 基因不穩定性及 DNA 雙股斷裂修補與癌症形成之關係

隨著物質文明的進步，生物體本身基因的完整性極易遭受一些外在環境的因素所影響。當 DNA 遭受外來因子，如香菸中的致癌物質、環境污染物、游離輻射傷害...等，都可能造成 DNA 雙股斷裂 (DNA double-strand breaks, DSBs) (14)，DSBs 也會在內源性的因子如免疫球蛋白 V(D)J 重組、自由基的傷害等狀況下產生。在正常的情況下，DNA 雙股斷裂修補機制 (DSB repair system) 會將斷裂的雙股修復正常 (15)，假若此修補系統有問題時，無法將斷裂的雙股 DNA 修補或做正確的修補，錯誤的 DNA 累積後，會使染色體發生變異，如基因異質性喪失 (Loss of heterozygosity, LOH) (16)。研究證明，惡性腫瘤具有一種特別的性質，即遺傳基因的不穩定性 (Genomic instability)，一個細胞在正常的情況下，會自發性的產生突變，但是在腫瘤細胞，產生突變的頻率卻遠遠高於正常細胞的自發性突變，顯示腫瘤細胞具有基因體不穩定的情形，且基因體不穩定的成因也很複雜，目前只知道可能是它的修補系統或是細胞分裂、複製有問題。因為染色體缺失

常是因為 DNA 雙股斷裂造成，DNA 雙股斷裂修補機制若是有變異時，會造成基因體不穩定，因而導致癌症 (Fig. 1) (17, 18)；目前研究亦證實，在許多癌症細胞中，包括肺癌 (19, 20)、乳癌 (21, 22)、胃癌、腎細胞癌，都有被偵測到基因不穩定性的發生，因此基因體不穩定及 DNA 雙股斷裂修補機制異常，是相當普遍的癌症偵測分子指標 (19-23)。

二. DNA 雙股斷裂修補機制

在真核生物中，有幾個修補 DNA 雙股斷裂的機制，如同源染色體重組 (Homologous recombination, HR) (Fig. 2A)和非同源染色體端位連結 (Non-homologous end-joining, NHEJ) (Fig. 2B)，這二種修補模式在修補時，所需要的 DNA 模板以及修補的忠誠度各有所不同，HR 因為是使用姊妹染色體當作模板，因此可確保 DSBs 修補的精確度；而 NHEJ 則是直接把斷裂部分接合在一起，過程中可能有一些鹼基缺失，因此可能會造成修補不正確的情況；在演化的結果之下，高等生物的 DNA 只有 1% 會表現 (Coding region)，其他大部分是非轉譯區域 (Non-coding sequence)，就算雙股斷裂再接起過程中，有幾個鹼基缺失，對細胞活性不會影響太大，因此其精準度雖不若 HR，但是由於其修補效率較快，可以保持染色體的穩定。另外，在不同細胞週期，

參與的修補路徑也可能不同 (24, 25)，例如 HR 在姊妹染色分體出現的 S 和 G2 時期、NHEJ 在無姊妹染色分體時的 G1 時期修補效率最佳 (26)。

(一) 同源染色體重組 (Homologous recombination, HR)

HR 利用未受損的姊妹染色分體當作模板修補 DSBs，因此可以精確的將斷裂的 DNA 做修補 (Fig. 2A)。當 DSBs 產生，最先會誘發 ATM，而 ATM 會磷酸化下游基因，使 p53 半衰期增加、改變 RAD50-MRE11-NBS1 複合體和 BRCA1 磷酸化狀態，使蛋白表現量增加 (27)；RAD52 認知斷裂的端點並將核酸瓦解，產生 3' 端單股 DNA 後，RAD51 參與穩定單股 DNA (28)，接下來有 RPA (Replication protein A)、BRCA1、BRCA2、XRCC2、XRCC3、RAD51B、RAD51C、RAD51D 等蛋白參與形成蛋白質絲(Nucleoprotein filament)後 (29, 30)，尋找未受損的同源染色體，RAD52、RAD54 參與同源染色體互換 (31)，最後再由 DNA 聚合酵素和連結酵素將 DNA 修補完成。

(二) 非同源染色體端位連結 (Non-homologous end-joining, NHEJ)

NHEJ 不利用同源染色體來修補斷點，而是直接將斷裂的二端連結在一起，對 DSBs 有較快的修補效率，但因無利用模板進行修復，NHEJ 路徑會比 HR 有較多的錯誤率發生。此修補路徑不僅可修復外源性造成的 DNA 傷害，亦是免疫球蛋白重組造成 DSBs 所需的重組機制 (32)。參與 NHEJ 的蛋白有許多已被驗證，當 DSBs 發生時，由 Ku70 (XRCC6)、Ku80 (XRCC5) 形成的複合體認知斷裂的末端，並吸引活化 DNA-PK_{CS} (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) (XRCC7) 參與修補，最後再由 XRCC4 及 DNA ligase IV 完成黏合修補步驟 (33) (Fig. 2B)。

三. 研究背景

在本實驗室先前使用了 177 個微衛星標竿 (Microsatellite marker) 偵測 71 位台灣非小細胞肺癌病人全基因體異質性喪失 (Genome-wide LOH)，研究結果中發現，71 位病人發生 LOH 的總平均值為 35.4%；由於目前認為 DNA 雙股斷裂修補異常會造成 LOH，進而引起基因體不穩定性提升，因此此實驗結果可能暗示了肺癌病人的基因體具有高度的不穩定性。並且在此研究中發現：參與 DNA 雙

股斷裂修補機制中的 *BRCA1*、*BRCA2*、*XRCC5* 三個基因，在其基因座附近的微衛星標竿偵測到的 LOH 頻率也達 30% 以上，暗示肺癌病人的基因體高度不穩定性可能與 DSBs 修補系統變異有關。

四. *BRCA1*、*BRCA2*、*XRCC5* 基因之結構與功能

(一) *BRCA1* 基因之結構與功能

1994 年發現 *BRCA1* 基因 (全名為 *Breast cancer susceptibility gene 1*) 位於染色體 17q21 位置，包含 24 個 exons，可轉譯出 1863 個胺基酸 (約 220 kDa) 的蛋白質 (34, 35)，其 N 端有二個 RING-finger domain，可以調控蛋白質與 DNA 以及蛋白質間的交互作用 (34, 36)，利用此區域可與同樣具有 RING-finger domain 的 BARD (*BRCA1-associated RING domain 1 protein*) 交互作用，*BRCA1* 本身具有 ubiquitin polymerase activity，*BRCA1-BARD* 結合的複合物為 ubiquitin ligase 的觸媒，可增加 *BRCA1* ubiquitin polymerase activity (37)。在 exon 11 處，包含了 2 個 nuclear localization signal (NLS)，可知 *BRCA1* 是一種核蛋白 (38)；許多蛋白如 *RAD50*、*RAD51*、*RB*、*p53*、*c-Myc* 等，會與 exon 11 之蛋白質區域結合 (39-43)；在 C 端有二個 BRCT (*BRCA1-C-terminal*) domain，BRCT domain 是由兩個約有 100 個胺基酸的重複 BRCT 序列所組成，BRCT domain 可與 *BRCA2*、

RNA helicase A、histone deacetylases、轉錄抑制因子 CtIP 等結合作用 (44-47)。另外，BRCA1 和許多轉錄因子如 CBP/p300、ZBRK1、p53、c-myc 及 RNA polymerase II holoenzyme 等發生交互作用，可調控轉錄活化作用 (40, 41, 44, 48-50)；另外 BRCA1 會和染色質修飾因子 p300、hBRG1、SWI/SNF (48, 51-53)、histone deacetylase complex (包括 HDAC1、HDAC2、二個與 Rb 有關的蛋白 RbAp46 和 RbAp48) (47) 以及 CtIP、pRb (42, 45) 等有直接或間接的交互作用，經由調控組蛋白 (histone) 乙醯化或去乙醯化，改變染色體結構，進一步控制 DNA 複製、基因轉錄、DNA 傷害修補。當 DNA 傷害發生 (如遭受離子光照射) 時，ATM 迅速將 BRCA1 磷酸化，磷酸化的 BRCA1 與 RAD50-MRE11-NBS1 複合體等一起參與 DSBs 修復 (HR pathway)；再者，BRCA1 還可與錯誤配對修補 (Mismatch repair) 蛋白 MSH2、MSH6 作用參與 transcription-coupled DNA repair (54)；此外，BRCA1 在細胞週期的 G1/S 時期達到最高峰，對於調控細胞週期 (S 和 G2 時期) 和中心體複製也有其重要性 (55)；不僅如此，過度表現的 BRCA1 還會引發 *GADD45* mRNA 表現提高，帶領細胞走向 JNK/SAP 細胞程序性死亡 (Apoptosis) (56)。實驗發現：實驗小鼠發生 *Brcal* 等位基因缺失 (Homozygous deletion) 時，老鼠會在胚胎時期約 5.5 至 13.5 天即死亡 (57, 58)；一般認為 exon 11 是 *BRCA1* 很重要的一段區域，科學

家利用一般的剔除方式造成老鼠 *Brcal* exon 11 的缺失 (*Brcal* $-/-$)，試圖從胚胎發育的過程中瞭解 *Brcal* 的缺失可能導致何種影響，然而一般的剔除方式會造成老鼠在胚胎時期 12 至 18.5 天死亡，而無法得到出生的小鼠 (58, 59)。

(二) *BRCA2* 基因之結構與功能

1995 年發現 *BRCA2* 基因 (全名為 *Breast cancer susceptibility gene 2*) 位於染色體 13q12.3 位置，包含 27 個 exons，可轉譯出 3413 個胺基酸 (約 384 kDa) 的蛋白質 (60)，其 N 端含 histone acetyltransferase (HAT) activity (61)，具有改變染色體結構、調控轉錄作用和 DNA 修補的功能；*BRCA2* 的轉錄活化區域 (N 端 exon 3 位置) 會與 P/CAF 和 RPA 交互作用，可知其與轉錄活化促進作用和染色體複製有關 (62)；其 exon 11 有一段重複序列，稱為 BRC repeats，此區域可與 RAD51 結合，參與 DSBs 修補 (HR pathway) (63, 64)；在 C 端位置，亦具有一個 NLS，可知 *BRCA2* 也是一種核蛋白 (65)；*BRCA2* 在細胞週期的 G1/S 時期達到最高峰，另外，*BRCA2* 會與 BRAF35 (*BRCA2-associated factor 35*) 有交互作用，對於細胞週期的調控 (G2 和 M 時期) 也扮演了重要角色 (66)；目前所知，*BRCA1* 有與 *BRCA2* 結合的區域，且在有絲分裂的細胞中，*BRCA1*、*BRCA2* 和 RAD51

有交互作用，並共同存在於細胞週期的 S 時期 (67)。一般認為 exon 11 是 *BRC12* 最重要的位置，科學家利用一般的剔除方式造成老鼠 *Brca2* exon 11 的缺失 (*Brca2* -/-)，試圖從胚胎發育的過程中瞭解 *Brca2* 的缺失可能導致何種影響，然而一般的剔除方式會造成老鼠在胚胎時期 8.5 至 9.5 天死亡，而無法得到出生的小鼠 (58, 68)。

(三) *XRCC5* 基因之結構與功能

1981 年發現 *XRCC5* 基因 (全名為 *X-ray repair complementing defective repair in Chinese hamster cells 5*，又稱 Ku80、Ku86) 位於染色體 2q35 位置，包含 21 個 exons，可轉譯出 732 個胺基酸 (約 80 kDa) 的蛋白質，胺基酸 138-165 區域有一 leucine-zipper like motif (69)，胺基酸 374-502 區域是 Ku70 結合區 (70)，若胺基酸 410 或胺基酸 453 和胺基酸 454 發生突變，*XRCC5* 就無法與 Ku70 結合成二聚物 (Dimer) (71-73)。而胺基酸 561-569 區域是一 NLS，顯示 *XRCC5* 為一核蛋白；當 *XRCC5* 與 DNA 結合後，其 C 端部位會和 DNA-PK_{CS} 有交互作用，並活化之 (74)。*XRCC5* 是 Ku autoantigen 的次單元體之一，Ku 蛋白是人類細胞中認知黏合 DNA 末端的蛋白之一，最先是在一位患有 polymyositis-scleroderma polymyositis-scleroderma overlap syndrome 的日本人體內發現 (75)。Ku 蛋白往往是以 Ku70、Ku80 形成的配對雙

體方式存在，Ku 扮演了許多角色，如染色體端粒 (Telomere)維持 (76, 77)、轉錄作用調控 [可調控人類運鐵蛋白受體 (Transferring receptor)] (70, 78)、免疫球蛋白 V(D)J 重組 (33, 69, 70)、DNA 修補 (特別是 NHEJ) (22, 24, 33, 69)，真核細胞修復 DSBs 大部分是走 NHEJ 路徑，因為此路徑能對 DSBs 有較快的修補效率，其中最先參與修補的就是 Ku 蛋白，倘若細胞的 Ku 蛋白有缺陷時，對於游離輻射 (Ionizing radiation, IR)的傷害非常敏感 (79)；*Xrcc5* 基因剔除 (Knockout)對於實驗小鼠造成一些缺陷，如生長遲緩和細胞週期受到影響 (79, 80)；目前 *XRCC5* 也被證實為 Caretaker 基因 (說明於第七節)，藉降低染色體的不正常重組機率，維持基因體的完整性 (81)。

五. *BRCA1*、*BRCA2* 基因異常情形與癌症形成的相關性報導

(一) *BRCA1*、*BRCA2* 基因/蛋白在其他癌症之異常情形

由於 *BRCA1*、*BRCA2* 基因已被證實為腫瘤抑制基因，因此其不正常表現與癌症形成息息相關。基因失去活性的原因除了突變以外，啟動子過度甲基化和基因異質性喪失等均可能造成其 mRNA、蛋白不表達。已知在人類，*BRCA1* 和 *BRCA2* 基因發生變異，女性發生乳癌或卵巢癌的機率甚高，根據研究，約有 5-10%的乳癌係來自遺傳，而這些家族性乳癌 (Hereditary breast cancer)患者，約半數在四十歲前就

罹患乳癌，相較一般女性在四十歲前罹患乳癌之機率只有 5%，這些家族性乳癌患者罹患乳癌之平均年齡比一般婦女提早約十年。根據歐美國家之統計，在一般族群裡，兩百人中約有一人帶有 *BRCA1* 或 *BRCA2* 基因之突變，而在具有家族性或早發性乳癌之族群中，*BRCA1* 或 *BRCA2* 基因突變發生率，更高達 30-50% 不等。在 *BRCA1* 及 *BRCA2* 之基因檢驗中，發現 *BRCA1* 及 *BRCA2* 基因突變絕大部分不是大段基因的缺失，而是少數幾個或單一核苷酸的突變所引起的，而且不同家族中之突變點皆不相同，目前世界上已發現至少超過八百種以上不同之突變點。女性如具有 *BRCA1* 基因之突變，有 80% 在 70 歲前會罹患乳癌；男性如具有 *BRCA2* 基因之突變，有 5% 機率會在 70 歲前會罹患乳癌。另外在歐洲和亞洲國家，家族性乳癌族群 *BRCA1* 和 *BRCA2* 突變頻率為 20-30% (82-85)。

在體細胞變異之乳癌 (Sporadic breast cancer) 病人中，13-38% 病人的 *BRCA1* 發生啟動子高度甲基化 (Promoter hypermethylation) (86-92)；且 *BRCA1* 啟動子高度甲基化是有組織特異性的 (93)；目前也證實啟動子高度甲基化會造成 mRNA、蛋白質表現降低 (86-92)；另外，*BRCA1* 和 *BRCA2* 發生 LOH 頻率也達到 21-42 % (94)；法國科學家發現，11% 的乳癌患者 *BRCA2* 蛋白表現量降低，但另外有 20% 患者的 *BRCA2* 蛋白卻是有過度表達的情形 (95)；在日本乳癌研究中

指出：乳癌末期病人的 *BRCA2* mRNA 增加，且未來五年存活率降低至 63%；義大利男性乳癌病人中，發現 16% 的病人其 *BRCA1/BRCA2* 基因發生突變，*BRCA2* LOH 頻率達 37.5% (96)。另一方面，*BRCA1*、*BRCA2* 基因剪裁突變 (Splice mutations) 和選擇性轉錄編輯情形 (Alternative splicing) 也有被發現 (97)，其中，*BRCA2* exon 12 選擇性轉錄編輯產物在正常組織如：腎臟、胃、大腸直腸、皮膚、肝臟、卵巢等均可被偵測到，但是 33% 乳癌病人的癌組織 exon 12 選擇性轉錄編輯產物卻高於其對應的正常乳房細胞 (98)。

在卵巢癌研究方面：加拿大卵巢癌病人中，12% 病人之 *BRCA1* 啟動子高度甲基化、且 *BRCA1* 蛋白不表達 (99)；在美國卵巢癌病人研究發現，*BRCA1* 發生 LOH 頻率為 7.7% (100)，*BRCA2* 發生 LOH 的頻率更達 14.3-30.8 % (101)；另外，13% 卵巢癌病人的 *BRCA2* mRNA 降低，且發現 *BRCA1* mRNA 降低與 *BRCA2* mRNA 降低是有顯著相關性存在 (102)；而基因突變研究發現：卵巢癌患者 *BRCA1* 和 *BRCA2* 基因發生突變的頻率為 5-10%，如具有 *BRCA1* 基因之突變，63% 在 70 歲前會罹患卵巢癌 (101, 103)。

除了乳癌及卵巢癌之外，近幾年來更有研究顯示，*BRCA1* 和 *BRCA2* 不僅參與女性乳癌及卵巢癌的分子致癌機轉，其變異亦會導致其他癌症形成：1998 年英國發現 75% 攝護腺癌病人之 *BRCA2* 蛋白

不表達 (104)；2000 年發現在攝護腺癌病患中，*BRCA2* 生殖細胞突變頻率為 5% (105)；大腸直腸癌病人 *BRCA1* LOH 頻率為 27.3-39.8% (100)，且發生 LOH 的病人存活率較低 (106)；另外再其他實驗室也發現：*BRCA2* 變異與男性胃癌、胰臟癌、皮膚癌、黑色素瘤也有所相關 (107, 108)

(二) *BRCA1*、*BRCA2* 基因/蛋白在肺癌之異常情形

2001 年日本科學家用 D13S267 這個微衛星標竿偵測 *BRCA2* 基因體缺失情形，發現 12.5% 肺癌病人發生了 LOH (100)；2000 年英國實驗室，利用 *BRCA2* 基因座鄰近的 D13S171 marker，偵測肺癌中 NSCLC 病人之 *BRCA2* 是否有 LOH 狀況產生，結果證實了 70% 的病人，其 *BRCA2* 基因發生了 LOH，且其中超過 50% 為癌症分期中 Stage I 的病人，表示此基因可能參與非小細胞肺癌形成的早期發展 (109)；2003 年德國科學家發現：一位有乳癌家族遺傳病史，並帶有包括肺癌的多重癌症病患，其 *BRCA2* 發生突變和 LOH (110)；另外，在 2004 年美國實驗室發現 NSCLC 病人之 *BRCA1* 啟動子高度甲基化頻率為 4% (111)。

六. XRCC5 基因異常情形與癌症形成的相關性報導

(一) XRCC5 基因/蛋白在其他癌症之異常情形

在實驗小鼠細胞中發現，若 *Xrcc5* 有缺陷時，會造成染色體不正常，如染色體斷裂、易位 (Translocation) 和非倍數染色體 (Aneuploidy) 形成 (81)；XRCC5 基因剔除小鼠 (*Xrcc5* -/-) 對於癌症的影響很輕微，但若再將 *p53* 基因剔除 (*Xrcc5* -/- *p53* -/-)，則小鼠會在 3 個月大時發生 pro-B-cell lymphoma (112)；在 TGF α /c-myc 有關的肝癌中，實驗小鼠的 *Xrcc5* 基因表現量降低 (113)；*Xrcc5* 單倍不足 (haplo-insufficiency，指個別單一正常基因生產的蛋白質不足以供應正常功能)，以及 Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP-1) 基因剔除的小鼠，會促使肝癌形成 (114)。另外 XRCC5 變異，無法正確修補 DSBs 時，若是 *IgH* 和 *c-Myc* 基因染色體發生易位和擴增 (Amplification)，則會引起 Burkitt lymphoma (81)。在黑色素細胞瘤 (Melanoma) 研究方面，XRCC5 蛋白表現顯著降低，且轉移情形也與 XRCC5 表現降低有關 (115, 116)，德國 34% 口腔惡性黑色素瘤病人 XRCC5 表現降低 (117)，55% 原位黑色素細胞瘤患者 XRCC5 表現降低，33% 轉移性黑色素瘤病人 XRCC5 蛋白質表現降低 (116)；此外，XRCC5 表現降低也可能會造成扁桃腺癌形成及存活率降低 (118)；29% 子宮頸癌婦女的 XRCC5 蛋白表現降低 (119)；而大腸直腸癌研究發現：所有病人

癌組織 XRCC5 蛋白表現平均比正常細胞降低三分之一 (120);此外，有研究發現 XRCC5 表現會受 NF-kappaB 和 Cyclooxygenase-2 (COX-2) 持續活化的影響，造成胃細胞增生以及癌化 (121); 韓國實驗室發現，軟組織肉瘤病人，其 XRCC5 發生 LOH 頻率為 7.14% (122); 在乳癌及膀胱癌研究中，67%病人癌細胞其 XRCC5 對 DNA 的結合能力高於正常組織的 3-10 倍，而在乳癌細胞中發現：XRCC5 蛋白質表現比正常細胞高了 4-18 倍 (123)。

(二) XRCC5 基因/蛋白在肺癌之異常情形

截至目前，並沒有文獻研究肺癌病人 XRCC5 的變異情形。

七. Caretaker 與 Gatekeeper

腫瘤抑制基因 (TSG)的二個基因座，必須都發生變異才會失去其功能，這也就是所謂的雙重打擊理論 (Two-hit model); 除了突變以外，基因異質性喪失、啟動子高度甲基化，均可能造成基因/蛋白變異，而使其失去正常功能活性。TSG 可分為二大類：維持染色體穩定性的看管基因 (Caretaker)以及控制細胞增生的看門基因 (Gatekeeper) (124)。Gatekeeper 基因 (如 *p53*、*RBI*、*NF-1*、*APC*)直接抑制腫瘤生長並促進細胞死亡，當 DNA 受到傷害，此時若細胞週期不停止，DNA 還繼續進行複製，受損的遺傳資訊就會傳到下一代細胞，因此當 DNA

受到傷害時，p53 會受到誘發而表現上升，p53 蛋白被誘發的目的是要先控制細胞週期進行，使細胞週期停在 G1 或 G2 時期，讓 DNA 有機會修補完全後，才再去進行複製或分裂 (125, 126)，所以 p53 在細胞週期上扮演一個「看門人」的角色，它的責任是要確定 DNA 在複製或分裂前，所有的 DNA 修補工作都已完畢。Caretaker 腫瘤抑制基因是所謂基因體 (Genome) 的守護員 (Guardians)，多半為 DNA 修補基因，若此類基因失去活性後，會造成基因體不穩定性提升，但並不會直接引發腫瘤的形成；而基因體不穩定容易引發其他基因產生變異 (包括 Gatekeeper 基因)，接著會引起惡性腫瘤的產生，因此推論：一些早期發生的遺傳癌症如：視網膜母細胞瘤 (127)、李佛落曼尼症候群 (Li-Fraumeni syndrome) (128)、遺傳性大腸直腸癌 (129) 等，是由於這些 Gatekeeper 基因 (如 *Rb*、*p53*、*APC*) 發生遺傳性突變，且又易引發第二個基因座變異而造成。相對來說，Caretaker 基因 (如 *BRCA1*、*BRCA2*) 參與了晚期發生的遺傳性癌症，如乳癌等。