

核医学显像的潜在对象——染色体畸变

上海医科大学华山医院核医学科(上海, 200040) 赵晋华编译 林祥通 王知权* 林 汉* 审校

摘 要: 染色体的畸变包括染色体(或染色体区)的获得和丢失,也包括染色体的易位。肿瘤中许多染色体畸变是肿瘤类型特异性的。使用分子探针去验证这些畸变,对于在以畸变基因为对象的各种肿瘤诊断、治疗的设计可能具有应用潜力。

关键词: 染色体畸变 分子探针 肿瘤显像

肿瘤的形成、发展过程中有显著的遗传学变化。从白血病、淋巴瘤以及实体瘤所获得的证据表明,染色体的重排大多数为肿瘤类型特异性的,这些重排包括染色体(或染色体区)的获得和丢失,也包括染色体易位。收集该领域的分子生物学资料,在进行针对这些异常基因所作的肿瘤诊断、药物治疗设计中可能具有应用潜力。

1 肿瘤的遗传学表现及分子生物学技术

1.1 分子探针在肿瘤研究中的应用

标记基因探针是指将放射性核素或其它标记物(荧光素、酶等)引入克隆化的 DNA 片段或由此转录而来的 RNA 中,是体外进行核酸杂交所必需采用的一种基本技术。可使用荧光原位杂交技术研究单个细胞的染色体。所谓的生物素探针就是将生物素标记到核苷酸上,然后用亲和素-生物素系统去探测,通过异常图像来验证畸变,这类探针能探测到分裂间期和中期细胞中的染色体重排。

例如,Rowley 报道,一种白血病细胞核型显示了一个 9 号和 11 号间的染色体易位——9 号染色体的一个片段附着到 11 号染色体上,11 号染色体的易位片段附着到 9 号染色体上。在这个细胞的核型中还有三条 8 号染色体,而不是正常的一对。为了研究这个 9 号与 11 号易位,Rowley 等利用预先插在

酵母人工染色体(YAC)上的 11 号染色体断裂点获得一个大片段(大约 30 万个碱基)人类 DNA,进行了荧光原位杂交,证明了 DNA 片段与生物素标记的 11 号染色体区(易位断裂点)是同源的,然后可将该 DNA 片段克隆。现已克隆了两种白血病病人 11q23 断裂点上的基因,该基因为 MLL 基因。两种白血病中的一种开始发病就是白血病,另一种是接受过 topoisomeras II 抑制剂(epipodophyllotoxin)治疗而引发的白血病。

1.2 易位导致基因融合

有些易位实际上导致了基因融合。例如,早幼粒细胞白血病中存在一种特异的染色体易位(15; 17)(q21; q12-21),17 号染色体断裂点涉及维甲酸受体 α (RARA)基因,这个断裂点一般位于第一个和第二个外显子之间的第一个内含子上,通过克隆易位发现了早幼粒细胞白血病基因(PML 基因),两个易位染色体包括 15 号和 17 号染色体的部分融合,关键的融合发生在衍生的 15 号染色体,它由 PML 的起始部位与 RARA 基因的其余部分结合在一起而组成,只能在 15; 17 易位的细胞中见到一个融合 mRNA 和一个融合蛋白的编码。

在慢性粒细胞白血病或急性成淋巴细胞性白血病患者,BCR 基因(位于 22 号染色体上)和 Abelson(ABL)基因(位于 9 号染色体

* 中国医学科学院放射医学研究所

上)在费城染色体上融合在一起,对融合蛋白的分析表明,位于BCR蛋白上的丝氨酸残基被磷酸化并结合在ABL蛋白的SH2区上。这种结合提高了这个特定融合蛋白上的酪氨酸激酶活性,从而导致细胞转化。在这些白血病细胞中,这两种蛋白由于染色体易位而融合,融合基因产生融合mRNA,进而形成一个仅在恶性细胞中才能发现的独特的融合蛋白。人们正在研究应用这些发现去设计潜在的治疗性药物。例如,可以设计一种以BCR-ABL融合mRNA为靶物质的对白血病增殖有选择性抑制的分子探针。现在许多实验室正在研究以这种独特的融合mRNA为靶物质的各种反义探针。

1.3 染色体易位断裂点的克隆

染色体易位断裂点的定位对于选择基因探针是非常有用的,在各种染色体易位断裂点上发现了许多属于不同基因家族的各种基因,其中某些基因与酪氨酸蛋白激酶有关(例如,Abelson基因涉及到9号与22号间易位的费城染色体),其它一些基因,如PML-RARA DEK-CAN E2A-PBX则与转录调节因子有关。仅仅通过克隆染色体易位断裂点,就已经检出了许多基因,如BCL3 PBX CAN或HOX11

2 核医学示踪的可能性

分子探针为开发放射性示踪剂显示这些遗传靶物质提供了可能。对实体瘤进行分子

显像可能具有临床实用价值。与染色体特异性畸变有关的实体瘤有①肉瘤,例如有几种肉瘤与特异性的染色体易位有关:尤文氏肉瘤具有11号和22号染色体易位,某种横纹肌肉瘤具有2号和13号染色体易位,一些脂肪肉瘤有涉及到12号染色体的易位;②上皮肿瘤,例如肾母细胞瘤存在11p13的缺失,卵巢癌有涉及9号染色体易位。这样,有可能通过核医学手段在术前对一个病人的肉瘤进行探测并与“基因型”联系起来。

许多实体瘤表现为染色体的多倍体,即染色体的多个拷贝。进一步的研究将确定如何将这种非整倍与放射性核素显像技术结合起来探测原位实体瘤或鉴别良性(二倍体)和恶性肿瘤。

目前,基因诊断和治疗是医学上的热门话题。随着越来越多的染色体易位断裂点被克隆,这些断裂点的遗传结果被更好地了解,将有可能以融合基因、融合mRNA或融合蛋白为靶物质探测和治疗疾病。

参 考 文 献

- 1 Rowley JD. J Nucl Med, 1995; 36(Suppl): 22S-24S
- 2 Thirman MJ et al. N Engl J Med, 1993; 329: 909-914
- 3 Super HG et al. Blood, 1993; 82: 3705-3711
- 4 Nichols J et al. Blood, 1992; 80: 2953-2963
- 5 Snyder DS et al. Blood, 1993; 82: 600-605
- 6 Rowley JD. Pediat Pathol, 1994; 14: 167-176

(收稿日期: 1995-11-20)