

文 摘

012 γ 射线照射后多种野生型 p53人类黑色素瘤系呈现非正常 p53通路 [英] / Bae I. // *Cancer Res.* - 1996, 56(2). -840- 870

经研究证明, GADD 45蛋白与 p21^{CIP1/WAF1}结合, 抑制 edk(周期素依赖激酶)活性, 从而调控细胞周期进程。为了进一步研究照射后下游效应基因表达与 p53状态的关系, 对 56种肿瘤细胞系进行了 p53测序, 并检测了辐射作用后 CIP1/WAF1 GADD 45和 MDM2转录水平的变化。

结果发现, 8种黑色素瘤系中的 63% (5/8)有野生型 p53(wt p53), 而另外 48种非黑色素瘤系仅 23% (12/48)为 wt p53型, 说明与非黑色素瘤系相比, 有相当高比例的黑色素瘤系为 wt p53型。非黑色素瘤系的 8例肾癌系中有 4例为 wt p53型。以往的研究证实, 照射后 p53调控的 GADD 45 MDM2及 CIP1/WAF1 mRNA的表达仅限于 wt p53型细胞中, 本研究发现, 20Gy γ 射线照射后 4小时绝大多数 (11/12例) wt p53型非黑色素瘤系同时表达 GADD 45和 CIP1/WAF1, 而大多数 (4/5例) wt p53型黑色素瘤系仅表达 CIP1/WAF1而不表达 GADD 45。尽管缺乏 GADD 45的表达, wt p53型黑色素瘤系却表现出明显的 G₁阻滞及 p53蛋白水平的增高。

结果证明, 辐射诱导的 G₁阻滞在黑色素瘤系中可能通过 p53-CIP1/WAF1通路, 而无需 GADD 45的诱导。

时程研究表明, 两种黑色素瘤系 VACC 62和 VACC 257在 20Gy照射后 20小时仍未见 GADD 45表达, 却有 CIP1/WAF1的高表达, 但其表达时间并非正常。通常, CIP1/WAF1和 GADD 45 mRNA的峰值在照射后 4小时, 照后 16小时恢复至基础水平, 然而, 上述二瘤系 CIP1/WAF1 mRNA表达的峰值却在照射后 8小时, 比正常推迟 4小时。在 GADD 45缺乏的瘤系中, CIP1/WAF1表达的推迟可能反映了某种补偿机制。以上发现表明, 照射后 GADD 45诱导的缺失对人类黑色素瘤系是常见现象。

(牟颖摘 鞠桂芝校)

013 切尔诺贝利核事故污染区儿童甲状腺肿瘤 p53基因突变 [英] / Hillebrandt S. // *Int J Radiat Biol.* - 1996, 69(1). -39- 45

切尔诺贝利核事故发生后, 特别是 1991年和 1992年上半年, 戈麦尔地区、Belarus地区 15岁以下儿童甲状腺癌的发病率为每年每百万 80例, 这一数字较之未接触放射性物质的儿童高出很多 (正常情况下每年每百万儿童仅 1例)。现用 PCR(聚合酶链式反应)和 TGGE(温度梯度凝胶电泳)法分析切尔诺贝利核事故污染区甲状腺肿瘤细胞中 p53基因的改变。

方法: 对 26例 Belarus 地区儿童 (6~ 18岁) 的乳头状甲状腺癌通过 DNA提取, 用 PCR和 TGGE法进行 p53基因外显子 4~ 9区域的分析。TGGE法的理论基础为野生型及突变型细胞中的杂合双链 DNA分子的解链温度比其它纯合双链 DNA分子的, 故两类 DNA分子可以通过 TGGE法分离。该法能识别点突变。

结果: 在 26例甲状腺癌中, 11例肿瘤分化良好, 10例中等分化, 5例分化较差, 有 6例 p53基因发生突变 (3例为外显子 6突变, 3例为外显子 7突变), 与无放射性接触的病例资料相比, 由辐射引发的甲状腺癌 p53基因突变增加, 并且多数表现缺失性突变 (4/6例), 从而证实 p53基因在辐射引发肿瘤中起重要作用。

依据小数量的肿瘤病例分析确定甲状腺癌中 p53基因突变是否与辐射有特殊关系还很困难, 需要研究较大数量的肿瘤和进行免疫组织化学分析。

(李征摘 于文儒校)

014 Bryostatin-1能增加 HL-60细胞辐射敏感性而不出现 DNA片段化或凋亡 [英] / Watson N.G. // *Int J Radiat Biol.* -1996, 69(2). -183- 192

方法: 收集对数生长期 HL-60细胞, 经 10 nmol/L Bryostatin-1作用 24小时后, 用 ¹³⁷Cs源照射, 观察细胞存活数及克隆形成率, 以测定细胞辐射敏感性。用静电场凝胶电泳定时分析 DNA损伤; 碱性解螺旋测定法检测总 DNA损伤; 中性洗脱测定法分析 DNA双链断裂。

结果: Bryostatin-1作用细胞 24小时后, 明显增加电离辐射的抗增殖活性, 细胞半数致死剂量 (LD₅₀)从 3.2减少到 1.6Gy。这种增敏作用仅出现在 1~ 2.5Gy剂量范围, 生长抑制程度分别为: 1Gy时从 5%增加到 32%, 2.5Gy时从 42%增加到 64%; 在 5~ 10Gy剂量范围, Bryostatin-1对辐射诱导的抗增殖作用无影响。Bryostatin-1处理细胞 24小时后, 克隆率明显减少, 照射 1和 2.5Gy时, 抑制程度分别增加 1.5和 2倍; 照射 5Gy时, Bryostatin-1未增加