

- 52(4): 399-403.
- [15] Tsao N, Luh TY, Chou CK, et al. In vitro action of carboxyfullerene [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(4): 641-649.
- [16] Lee J, Fortner JD, Hughes JB, et al. Photochemical production of reactive oxygen species by C60 in the aqueous phase during UV irradiation[J]. Environ Sci Technol, 2007, 41(7): 2529-2535.
- [17] 乔新歌, 黄成, 银亚冰, 等. 几种不同结构富勒烯衍生物对 HeLa 细胞的光诱导毒性[J]. 北京理工大学学报, 2007, 27(6): 556-559.
- [18] Usenko CY, Harper SL, Tanguay RL, et al. Fullerene C60 exposure elicits an oxidative stress response in embryonic zebrafish [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2008, 229(1): 44-55.
- [19] Fenoglio I, Tomatis M, Lison D, et al. Reactivity of carbon nanotubes: free radical generation or scavenging activity?[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(7): 1227-1233.
- [20] Sayes CM, Gobin AM, Ausman KD, et al. Nano-C60 cytotoxicity is due to lipid peroxidation [J]. Biomaterials, 2005, 26 (36): 7587-7595.
- [21] Yang X, Chen L, Qiao X, et al. Photo-induced damages of cytoplasmic and mitochondrial membranes by a [C60]fullerene malonic acid derivative[J]. Int J Toxicol, 2007, 26(3): 197-201.
- [22] Han B, Karim MN. Cytotoxicity of aggregated fullerene C60 particles on CHO and MDCK cells [J]. Scanning, 2008, 30 (2): 213-220.
- [23] Foley S, Crowley C, Smahli M, et al. Cellular localisation of a water-soluble fullerene derivative [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 294(1): 116-119.
- (收稿日期: 2008-07-17)

脑胶质瘤辐射敏感性相关基因的研究进展

王洗 刘强

【摘要】 脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤, 其生长方式呈浸润性生长, 手术中难以切除干净, 易发生病灶残留从而引起术后复发, 影响患者预后。术后放疗是一项重要的治疗手段, 但脑胶质瘤对射线的敏感程度直接影响放疗疗效。综述了脑胶质瘤辐射敏感性相关基因研究的现状和进展。

【关键词】 脑胶质瘤; 辐射耐受性; 基因表达调控; 基因, p53; NF-κB

The progress of radiosensitive genes of human brain glioma

WANG Xi¹, LIU Qiang²

(1. Department of Neurology, Tianjin Harbour Hospital, Tianjin 300456, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Human gliomas are one of the most aggressive tumors in brain which grow infiltratively. Surgery is the mainstay of treatment. But as the tumor could not be entirely cut off, it is easy to relapse. Radiotherapy plays an important role for patients with gliomas after surgery. The efficacy of radiotherapy is associated with radio sensitivity of human gliomas. This paper makes a summary of current situation and progress for radiosensitive genes of human brain gliomas.

【Key words】 Brain glioma; Radiosensitivity; Gene expression regulation; Gene, p53; NF-κB

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的肿瘤, 占复发脑瘤的 35%~45%^[1], 其标准治疗方案是切除术后辅助放疗, 但由于存在辐射抵抗, 胶质瘤放疗的效果并不理想。现就目前研究较多的脑胶质瘤辐射敏感性相关基因作一综述。

1 p53 基因

p53 基因突变会促使多种肿瘤的发生、发展, 与脑胶质瘤的形成、发展有很大的关联, 所不同的是仅有一部分脑胶质瘤中有突变的 p53 基因; 另一部分并没有突变, 只是功能的失活。与其他肿瘤相反, p53 基因的突变或低表达, 往往预示着脑胶质瘤患者的预后较好^[2]。静止期细胞 p53 蛋白的量很

作者单位: 1. 300456, 天津港口医院神经内科(王洗); 2. 300192 天津, 中国医学科学院放射医学研究所(刘强)

通信作者: 刘强 (E-mail: lq6688@yahoo.com.cn)

少,当正常细胞受到辐射、低氧和毒性物质损伤时, p53 基因被激活,通过细胞周期检查点机制,对细胞的损伤程度进行判定,对能修复的细胞进行 DNA 修复,不能修复的细胞则启动凋亡机制。脑胶质瘤细胞由于 p53 基因突变或功能失活,在辐射损伤时不能发挥上述作用,从而对射线不敏感。实验研究发现,用腺病毒介导野生型 p53 基因转染人脑胶质瘤细胞时,辐射敏感性增强^[9]。

2 Survivin 基因

Survivin 基因是凋亡抑制蛋白 (inhibitor of apoptosis protein) 家族成员之一,在胚胎发育时广泛分布于不同的胚胎组织,而在分化成熟的正常组织中则不表达或低表达。Survivin 基因在细胞周期中呈周期依赖性表达,尤其在细胞周期的 G/M 期高表达,能直接与半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase) 特异性结合,抑制凋亡途径下游的终端效应器 caspase7、caspase3 活性来抑制细胞凋亡;不仅如此,它还能促进细胞增殖、调节细胞有丝分裂^[4]。用 Ras 阻断剂胸腺血清因子干扰脑胶质瘤 U81 细胞, Survivin 基因表达明显下调,细胞大量凋亡。最新研究显示, Survivin 基因具有细胞核和细胞质两种表达形式,而且脑胶质瘤细胞核内 Survivin 基因表达与肿瘤的预后更为相关^[5-9]。有研究表明, Survivin 基因修复断裂的 DNA 双链,促进细胞代谢发挥抗辐射损伤作用是抵制射线损伤的重要机制^[7,9]。Survivin 基因的抗凋亡作用是在脑胶质瘤抗辐射中占主导地位还是它的 DNA 损伤修复作用在脑胶质瘤抗辐射中占主导地位,目前大多数学者认为,前一种机制是抗辐射最基本的作用。也有研究表明, CD133 表达阳性的脑胶质瘤干细胞在遭受辐射损伤后,通过细胞周期检查点机制优先启动 DNA 损伤修复机制,发挥抗辐射作用^[9]。因此,后一种机制可能在抗辐射中更重要,但此研究很少。

3 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因

多数关于对 EGFR 基因增加辐射抵抗的研究一致认为, EGFR 基因的扩增是脑胶质瘤细胞对射线不敏感的原因,主要是通过促分裂原激活的蛋白质激酶信号途径和磷脂酰肌醇 3 激酶

(phosphatidylinositol3 kinase, PI3k) 和(或)蛋白激酶 B 信号通路途径来发挥抗辐射作用,有研究者把 EGFR 基因作为靶点,用 siRNA 干扰时,可明显增加放疗敏感性^[10]。EGFR 的 2-7 外显子缺失产生 EGFRv III, 丢失了 275~1075 核苷酸序列的 EGFRv III, 缺乏细胞外氨基端富含半胱氨酸的配体结合区,因此,不再受配体的调控,持续激活下游的信号途径,促进肿瘤细胞增殖和分化。有研究表明, EGFRv III 比野生型的 EGFR 使细胞具有更强的抗辐射作用。可能的机制是通过 PI3K/Akt 和分裂原激活蛋白激酶信号放大途径,使肿瘤细胞辐射诱导扩增,以抑制凋亡,增强 DNA 双链修复,从而产生辐射抗拒。针对该靶点,通过质粒转染过表达 EGFR-CD53 抑制 EGFRv III 作用,能增强脑胶质瘤细胞的辐射敏感性^[11]。

4 共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 基因

ATM 基因的命名取意于“在共济失调毛细血管扩张症中发生突变的基因”。共济失调毛细血管扩张症是一种少见的基因突变性疾病,主要症状表现为由于神经变性引起的小脑共济失调、眼球和面部的血管扩张以及由于细胞、体液免疫缺陷引起的反复感染。除此之外,还发现共济失调毛细血管扩张症患者的细胞对射线高度敏感,且易于发生肿瘤。当细胞受到射线或其他细胞毒性物质的作用发生 DNA 单链或双链的断裂和损伤时, ATM 蛋白被激活,通过多种途径促进 DNA 修复和细胞存活。一方面激活细胞周期检查点,以磷酸化方式活化下游的信号分子,使损伤的细胞阻止在 G-S 期、S 期和 G₂-M 期,从而不能进行有丝分裂;另一方面同样以磷酸化的方式激活 p53 蛋白,发挥抗凋亡作用。此外, ATM 蛋白还参与细胞同源重组和非同源连接的细胞修复过程,以及对端粒酶的调控^[12]。Tribius 等^[13]在原代培养的胶质母细胞中发现 ATM 基因的表达水平不同,和细胞的放疗敏感性高度相关,而在胶质母细胞系中 ATM 基因表达很低且与细胞的辐射敏感性无关。也有研究显示, ATM 基因在脑胶质瘤中的表达与病理分级呈正相关,而且其表达量越高辐射敏感性越低, ATM 基因与脑胶质瘤辐射敏感性的关系有待进一步深入研究^[14]。

5 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)

NF- κ B 是一种核内转录因子, 正常情况下和其特异性抑制蛋白(I κ B) 结合位于细胞质中, 在受到放射损伤时 I κ B 氨基末端的丝氨酸磷酸化, 解除对 NF- κ B 的抑制, 后者进入细胞核内, 激活靶基因的转录, 发挥 DNA 修复作用^[15], 从而修复辐射对 DNA 双链造成的损伤。在 NF- κ B 与胶质瘤辐射敏感性的研究中发现, 通过质粒转染的方法在胶质瘤细胞中转染 I κ B α 突变基因, 通过抑制 I κ B α 的磷酸化阻断 NF- κ B 活化信号通路, 结果显示, 细胞对辐射的敏感性增强^[16]。对患者脑胶质瘤组织进行检测, 结果显示, 对辐射敏感的脑胶质瘤细胞低表达或不表达 NF- κ B, 对辐射不敏感的脑胶质瘤细胞高表达 NF- κ B, 且表达量与 ATM 蛋白表达量存在显著相关性^[17]。有研究表明, ATM 蛋白参与 NF- κ B 信号的激活过程^[18], 但发生机制尚待进一步研究。

此外, RAD51 基因、p16 基因、Bcl-2 基因以及其他一些酶类基因, 也通过不同的作用方式参与了脑胶质瘤的抗辐射损伤作用。

综上所述不断深入研究辐射敏感性分子机制, 提高对脑胶质瘤的认识, 为探索新的放射治疗方法提供了理论基础。针对这些基因靶点进行干预, 提高了放射治疗的疗效。但是, 这些抗辐射的基因和机制等诸多因素是相互关联的, 目前的研究主要致力于单因素的研究, 全面综合的研究还不够充分。因此, 通过对这些辐射敏感性基因和机制的干预, 来提高脑胶质瘤放射治疗疗效, 尚有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 谷铎之, 殷蔚伯, 刘泰福, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1997: 737-738.
- [2] Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas[J]. *Cancer*, 2006, 106(10): 2218-2223.
- [3] Shono T, Tofilon PJ, Schaefer TS, et al. Apoptosis induced by adenovirus-mediated p53 gene transfer in human glioma correlates with site-specific phosphorylation[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(4): 1069-1076.
- [4] Giordini A, Kallio MJ, Wall NR, et al. Regulation of microtubule stability and mitotic progression by survivin[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9): 2462-2467.
- [5] 潘葵, 胡伟汉, 谢丹, 等. 脑胶质瘤组织中 Survivin 细胞核表达与预后的关系[J]. *癌症*, 2006, 25(5): 635-639.
- [6] Xie D, Zeng YX, Wang HJ, et al. Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 108-114.
- [7] Chakravarti A, Zhai GG, Zhang M, et al. Survivin enhances radiation resistance in primary human glioblastoma cells via caspase-independent mechanisms[J]. *Oncogene*, 2004, 23(45): 7494-7506.
- [8] Mc Laughlin N, Annabi B, Bouzegrane M, et al. The Survivin-mediate radioresistant phenotype of glioblastomas is regulated by RhoA and inhibited by the green tea polyphenol(-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. *Brain Res*, 2006, 1071(1): 1-9.
- [9] Bao S, Wu Q, Mc Lendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response[J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 756-760.
- [10] Saydam O, Glauser DL, Heid I, et al. Herpes simplex virus 1 amplicon vector-mediated siRNA targeting epidermal growth factor receptor inhibits growth of human glioma cell in vivo[J]. *Mol Ther*, 2005, 12(5): 803-812.
- [11] Lammeringa G, Valerie K, Lin PS, et al. Radiation-induced activation of a common variant of EGFR confers enhanced radioresistance[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 72(3): 267-273.
- [12] Lavin MF, Scott SP, Kozlov S, et al. Analyzing the regulation and function of ATM[J]. *Methods Mol Biol*, 2004, 281: 163-178.
- [13] Tribius S, Pidel A, Casper D. ATM protein expression correlate with radioresistance in primary glioblastoma cells in culture[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 50(2): 511-523.
- [14] Roy K, Wang L, Makrigiorgos GM, et al. Methylation of the ATM promoter in glioma cells alters ionizing radiation sensitivity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(3): 821-826.
- [15] Kim BY, Kim KA, Kwon O, et al. NF-kappaB inhibition radiosensitizes Ki-Ras-transformed cells to ionizing radiation[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(8): 1395-1403.
- [16] Ding GR, Honda N, Nakahara, et al. Radiosensitization by inhibition of I κ B α -phosphorylation in human glioma cells[J]. *Radiat Res*, 2003, 160(2): 232-237.
- [17] 陶胜忠, 牛光明, 尹先印, 等. 不同放射敏感性胶质瘤中 ATM 蛋白、NF-KB 表达及相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(8): 7-10.
- [18] Li N, Barin S, Ouyang H, et al. ATM is required for ikappaB kinase (IKK) activation in response to DNA double strand breaks[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(12): 8898-8903.

(收稿日期: 2008-05-16)