

作用后 CaSKi-R 细胞的相对克隆形成率与 CaSKi-P 和 CaSKi 细胞比较无明显差异 ($P>0.05$), 而顺铂作用后 CaSKi-R 细胞的相对克隆形成率较 CaSKi-P 和 CaSKi 细胞明显减少 ($P<0.01$); 泰素作用后 CaSKi-R 细胞的凋亡率与 CaSKi-P 和 CaSKi 细胞比较无明显差异 ($P>0.05$), 顺铂作用后 CaSKi-R 细胞的凋亡率明显增加 ($P<0.01$), 结果证实 CaSKi-R 细胞对化疗药物顺铂的敏感性明显增强, 而对泰素的敏感性无明显增强。

抗 HPV16E6 核酶导入 CaSKi 细胞对不同机制的化疗药物产生不同效果的机制尚不清楚。我们知道, HPV E6 蛋白通过与 p53 蛋白结合经泛素途径使其降解, 从而使 p53 不能发挥其正常的抑癌作用^[5]。抗 HPV16E6 核酶导入 CaSKi 细胞能有效切割 HPV16E6 RNA, 使 CaSKi-R 细胞 E6 基因的表达明显减少, 从而使 CaSKi-R 细胞的 p53 蛋白降解减少, 细胞内的 p53 蛋白含量增加, 发挥抑制细胞生长的作用, 这可能与 CaSKi-R 细胞生长速度明显减缓有关; 而国内外有大量研究证实, p53 功能的缺失增加各种肿瘤细胞对化疗药物的耐受性, 而将野生型 p53 转染至含有突变型 p53 的癌细胞株, 可明显增强对各种化疗药物的敏感性^[6,7]。由此推测, 本研究 CaSKi-R 细胞对顺铂的敏感性明显增加可能与 p53 蛋白增加有关, 而没有增加泰素的敏感性没有增强说明泰素对 CaSKi 的细胞毒作用与 p53 蛋白无关, 它导致的细胞毒作用是非 p53 依赖性的, 与 Zhang^[8]和 Das^[9]的研究一致。

综上所述, 抗 HPV16E6-核酶的导入能延缓宫颈癌 CaSKi 细胞的生长, 可增强 CaSKi 细胞对某些化疗药物的敏感性, 为临床上开展基因治疗与化疗相结

合提供了一定的理论依据, 但增加化疗药物的敏感性的具体机制尚需进一步研究。

参考文献:

- [1] Segawa T, Sasagawa T, Yamazaki H, *et al.* Fragile histidine triad transcription abnormalities and human papillomavirus E6-E7 mRNA expression in the development of cervical carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 85(9): 2001-10.
- [2] Umesaki N, Izumi R, Fushiki H, *et al.* Cervical adenocarcinoma, a novel combination chemotherapy with mitomycin C, etoposide, and cisplatin for advanced or recurrent disease [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 75(1): 142-4.
- [3] Ausubel FM, Kingston RE, Seidman JG, 等著. 颜子颖, 王海林译. 精编分子生物学实验指南[M]. 北京: 科学出版社, 1998. 120-45.
- [4] 郑燕芳, 张积仁, 屈良鹤, 等. 抗 HPV16E6 核酶的原核表达与体外活性研究[J]. *中华微生物与免疫学杂志*, 2000, 20(1): 79-82. Zheng YF, Zhang JR, Qu LH, *et al.* The study of anti-HPV16E6 ribozyme, sexpression and cleavage *in vitro* [J]. *Chin J Microbiol Immunol*, 2000, 20(1): 79-82.
- [5] Lazo PA. The molecular genetics of cervical carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(12): 2008-18.
- [6] Nevins JR. A link between the Rb tumor suppressor protein and viral oncoproteins [J]. *Science*, 1992, 258(5081): 424-9.
- [7] Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, *et al.* p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer drugs [J]. *Cell*, 1993, 74(7): 957-67.
- [8] Zhang Z, Liu Q, Lantry LE, *et al.* A germ-line p53 mutation accelerates pulmonary tumorigenesis: p53-independent efficacy of chemopreventive agents green tea or dexamethasone/myo-inositol and chemotherapeutic agents taxol or adriamycin [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(4): 901-7.
- [9] Das GC, Holiday D, Gallardo R, *et al.* Taxol-induced cell cycle arrest and apoptosis: dose-response relationship in lung cancer cells of different wild-type p53 status and under isogenic conditions [J]. *Cancer Lett*, 2001, 165(2): 147-53.

新型单纯疱疹病毒防止癌细胞扩散

目前, 用细菌或病毒来控制肿瘤扩散的生物治疗药剂已在细胞或动物模型中得到检验, 但大多数药物还处于临床前的检测阶段。Nakamura 等描述了单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 的第二代衍生物, 他们认为这种新病毒有望扫清这一障碍。

第二代 HSV 病毒——Myb34.5 与第一代病毒一样, 缺失编码核糖核苷酸还原酶的病毒基因, 能够在肝脏肿瘤细胞中优先复制, 癌细胞分裂迅速。Myb34.5 并含有一个经过改造的 g134.5 基因, 该基因编码的产物能够使病毒避过宿主细胞的防御系统, 否则防御系统就会关闭感染细胞中的蛋白质合成。在 Myb34.5 中, g134.5 的表达受 Myb 启动子的控制, 而 Myb 启动子在分裂期的细胞中是有活性的, 这就使得病毒在宿主健康组织中的增殖极度受限。研究证明, 将 Myb34.5 注入到携带有大量转移肝脏癌细胞的体内能够大大减低小鼠的病情, 延长它们的存活时间。

研究人员还发现, 即使在注入 Myb34.5 的剂量比正常野生型 HSV-1 高 10 倍的情况下, Myb34.5 也不会杀死或麻痹小鼠。但无论是小鼠还是其它任何动物, 现在都没有完全合适的 HSV-1 感染模型, 因此, 病毒在人体中仍然有具毒性的可能。