

记第十届 UICC 国际癌症研究训练班

黄 明

(中国医学科学院肿瘤研究所,北京)

1983年12月1日至9日,国际抗癌联盟(UICC)在日本东京大学医科学研究所举办了第十届UICC癌症研究训练班。亚太地区6个国家的13名年轻科研工作者及约30名日本研究人员参加了培训。培训的主要内容为突变、转化和基因转移。该班采取讲授和实验结合的形式。总共24位教授和博士进行授课、辅导,除特邀美国国立癌症研究所细胞及分子生物学实验室主任Stuart A. Aaronson博士和美国国立卫生研究所的Joseph D. De Larco博士外,其余皆为日本学者。训练班组委会主席是东京大学医学科学研究所的黑木登志夫(Toshio Kuroki)博士。

转化专题在培训课程中所占比重较大,6位学者就此做了讲授。他们指出:食物中的致癌物大体可分作自然界中原有的、制作和烹调中产生的,以及某些人造物(如杀虫剂)等几类。利用敏感的菌株做Ames试验可探查大量致突变剂,但是某些并不致突的化学物质,也可能是致癌物,或对机体中自发转化早期的细胞行使促癌剂作用。所有学者都强调了癌变的多阶段性,即:启动(initiation)、促进(promotion)和演进(progression)。无限的寿命及致癌性是恶性细胞区别于正常细胞的两项最重要指标,但以小鼠3T3为代表的一类细胞虽可无限存活却并不致癌,劳氏肉瘤病毒转化的鸡细胞能致癌而寿命又有限,这两类范例充分证明了癌变的多阶段性。各阶段的变化可以在理化因素或病毒、癌基因的作用下完成,也可以自发产生。转化实验不仅能用正常二倍体细胞作材料,研究启动或彻底转化的全过程,还可用已有部分转化特征的细胞作材料,探讨促癌和演进的机制。各种不同的转化系统适于不同的实验目的且均有利弊。细胞形态、生长方式、锚着独立性(Anchorage Independence)和染色体的变化都是鉴定转化的有效指标。新近发现,细胞寿命与其遗传成份的变化紧密相关:长期培养后濒临死亡的人二倍体细胞中,染色体DNA Alu序列拷贝数减少,而染色体外的inter-Alu序列拷贝数增加。在其它材料中甚至出现过此时线粒体起源的DNA片段整合入染色体DNA的现象。某些转化细胞可释放包括上皮样生长因子在内的两种多肽,它们协同作用,使正常细胞出现可逆的表现型转化。从分子水平看,上述因子

很可能与转化生长因子同源。

有关突变的讲座阐述了利用哺乳动物细胞做致突变检测的意义和方法。正向突变的检出往往比回复突变的检出更有意义,因为它揭示了更广的遗传变异领域。但正向突变(如营养缺陷型等)的分离常较困难,故不宜用来探查致突变物,回复突变的情况却恰好相反。就某些突变性状(如HGPRT⁻)而言,因代谢上的协同,当细胞密度较高时,突变频率可能较低。实验中,致突化学物质的代谢激活可借助于微粒体介导的激活系统、细胞介导的激活系统和宿主介导的激活系统,前者最为简便,后者则较接近于体内的实情。对亚硝基化合物、多环芳香烃等的研究表明:致突与致癌有着广泛的平行关系。利用哺乳动物细胞系统还常可检出Ames试验中不易觉察的致突变物质。

有关基因转移的讲座论述了癌基因的问题。许多急性白血病病毒和肉瘤病毒都带有病毒转化基因。已知约有20种病毒癌基因,它们全有其细胞中的副本。将病毒基因组DNA导入受体细胞的病毒感染叫作DNA转染(DNA transfection)。由带癌基因的病毒DNA或肿瘤细胞DNA转染引起的恶变叫作DNA介导的转化(DNA-mediated transformation)。从化学转化的小鼠MC-5-5细胞制备的DNA通过转染进入NIH3T3细胞,诱导3T3细胞出现了转化灶,从而揭示出MC-5-5细胞中存在着显性的转化基因。这些基因太大并含有对大肠杆菌有毒性的一些核苷酸顺序,故Weinberg小组将它们分子克隆出来的尝试未获成功。其后Weinberg等在人的几种癌细胞中检测到了可使3T3细胞高效转化的序列,并分离到人的膀胱癌基因。膀胱癌基因和肺癌基因分别具有与鼠Harvey肉瘤病毒和Kirsten肉瘤病毒同源的顺序,因而称作H-ras和K-ras。从人神经纤维瘤细胞株中分离到的ras基因则叫作N-ras。所有这些ras基因与其在正常细胞内的副本比较均有一个点突变。鸡白血病毒诱导的鸡淋巴瘤细胞的DNA中有一个激活的c-myc基因,这种DNA可诱导NIH3T3细胞转化,但从转化细胞内分离到的却是另一种癌基因(B-lym)。由此导出了一个新的概念,即:存在着两类癌基因,其

(下转第33页)

表 6 男女左右手合计各型掌褶纹百分频率

民族	性别	手数	掌褶纹类型及百分频率(%)									
			普通型		过渡 I 型		过渡 II 型		通贯型		悉尼型	
汉	男女	976	89.24	90.76	2.66	3.14	0.92	1.25	6.57	4.46	0.61	0.39
		1026	92.20		3.61		1.56		2.44		0.19	
维吾尔	男女	852	97.54	96.91	0.94	1.42	0.47	0.54	0.82	0.84	0.23	0.29
		1188	96.46		1.77		0.59		0.84		0.34	
哈萨克	男女	1194	94.72	95.60	2.09	1.92	2.09	1.56	0.76	0.69	0.34	0.23
		990	96.66		1.72		0.91		0.61		0.10	
蒙古	男女	1174	88.67	88.37	3.49	4.51	2.64	2.37	4.43	4.07	0.77	0.68
		890	87.98		5.84		2.02		3.60		0.56	
锡伯	男女	984	93.40	93.63	2.13	2.45	1.32	1.52	2.54	1.91	0.61	0.49
		1058	93.86		2.74		1.70		1.32		0.38	

参 考 文 献

[1] 苏应元: 1979. 遗传, 1(1): 21—24.
 [2] 颜文伟: 1981. 国外医学遗传学分册, 4(5): 269—274.
 [3] 李崇高等: 1979. 遗传, 1(4): 7—9.
 [4] 张海国等: 1982. 遗传学报, 9(3): 220—227.
 [5] 王芝山等: 1981. 遗传, 3(5): 4—6.
 [6] Loesch, O.: 1979. *Am. Hum. Genet.*, London, 43: 37—53.
 [7] Yunis, J. J.: 1974. *Human Chromosome Methodology*, Academic Press, 2nd Ed., New York, 271—310.

(上接第 44 页)

中一类使细胞能无限期地存活, 如 *myc*, *Adenovirus Ela* 等; 另一类诱导恶性表现型, 如 *ras*, *Adenovirus Elb* 等。前者在细胞核内发挥作用, 后者则影响细胞表面或细胞骨架。正常细胞中普遍存在的未激活的癌基因叫作原癌基因, 逆转录病毒的插入、点突变和 DNA 重排均可使其激活。在已分析的人癌细胞中, *ras* 族原癌基因频繁地被激活, 它们并不只是存在于特定的细胞类型或分化阶段。最近发现类人猿肉瘤病毒癌基因 (*v-sis*) 的产物 p28sis 与人血小板生长因子 (human platelet-derived growth factor) 的氨基酸顺序具有显著的共性, 二者可能源于同一种或是紧密相关的细胞基因。这方面的研究首次揭示出癌基因与一个已知的生物功能的直接联系。

关于促癌过程有两次讲座。癌变的启动是致癌物对靶细胞的直接作用, 已启动的细胞和其早期后代不易被发现。用不完全致癌剂造成的纯启动若不借助于促癌剂便不能导致恶变, 但该过程总是不可逆的。促癌剂可使启动的细胞表现出明显的恶性, 并抑制细胞间的协同代谢, 这是检测促癌剂的两个主要指标。许多促癌剂还具有诱导染色体畸变、使正常细胞出现表现型转化、促进葡萄糖和氨基酸的摄取、刺激 DNA 合成、诱导鸟氨酸脱羧酶等功能。促癌是一个长期的过

程, 至少在最初是可逆的。体外实验中, 促癌剂对启动不久的细胞具有更强的效应。

培训班还介绍了 DNA 修复的研究和几种可靠地检查 *Unscheduled DNA Synthesis (UDS)* 的方法——尽管有时致癌物引起的 UDS 的水平并非总与其致癌性呈正相关。

两位学者对逆转录病毒 *oncovirinae* 作了讲授。此类病毒有两个类似的基因组, 每个含 8—9 kb 的 RNA, 其中一个可逆转录为 DNA 并整合入宿主细胞基因组成为原病毒 DNA。这些病毒就其致癌性分为烈性和慢性两类。前者基因组的一部分被病毒癌基因取代, 故其复制多需其它病毒的辅助, 它们在 1—4 周内便可诱导产生肿瘤。后者自身有复制能力, 却不含癌基因, 诱导肿瘤所需的时间也很长。

除此以外, 培训班还通过实验介绍了转染、细胞融合、染色体、显微注射和上皮细胞培养等多种技术。

我国医科院肿瘤所、北京市肿瘤所和科学院遗传所的 3 位同志参加了培训, 并介绍了各自研究室有关人体细胞转化、癌基因和小鼠白血病细胞 RNA 激活酶方面的工作, 引起到会者的兴趣。

培训结束时, 全体参加者参观了日本国立癌症研究中心, 并听取了有关日本癌症研究发展趋势和组织情况的介绍。