

石棉致癌的遗传和分子机理研究进展

刘云岗综述 李寿祺 詹承烈审校 (华西医科大学公共卫生学院 成都 610041)

石棉是一种确认人类致癌物,但它诱发恶性肿瘤的机理还不完全清楚。长期以来石棉被当作非遗传毒性致癌物,这主要因为石棉在多种常规基因突变试验中几乎全部呈阴性反应。然而石棉可诱导多种细胞染色体数目和结构的畸变,近年还发现石棉可诱导 DNA 断裂或损伤,以及基因大片段、多位点的缺失。因此石棉具有遗传毒性,很可能具有启动作用。石棉对细胞染色体的作用以染色体数目改变比结构畸变敏感,石棉诱导细胞转化也与染色体改变有关。石棉还具有类似肿瘤促进作用的非遗传毒性作用,因为石棉诱导细胞增生的若干生化机理都与典型的促进剂 TPA 类似。所以石棉是既有促进作用,又可能具有启动作用的完全致癌物。石棉诱导靶细胞增生对其致癌作用具有重要意义,因为正常情况下胸膜间皮细胞处于静止期,而石棉诱导染色体畸变和 DNA 损伤是以细胞分裂活动为前提的。石棉对细胞遗传物质可能的作用机理为:①直接作用:石棉与细胞接触后可即刻发生吞噬作用,进入细胞石棉纤维可能干扰细胞分裂过程中染色体的正常运动,造成非整倍性或染色体断裂。②石棉也可能通过增加细胞内活性氧种而间接诱导染色体和 DNA 损伤。石棉的上述生物活性都与其纤维形态有密切关系,只有具有针状结构的纤维(长度 $>5\mu\text{m}$,直径 $<0.25\mu\text{m}$)才具有较强的细胞毒性、遗传毒性和致癌性。石棉诱发人类恶性肿瘤具有长达数十年的潜伏期,这期间可能发生靶细胞多次突变。若要证明石棉既有启动作用又有演进作用,则必需证明它具有二次或更多次的诱变作用,为此研究石棉与癌基因、抑癌基因的关系有助于说明这一问题。但这方面的研究才刚起步,迄今尚无足够而一致的报道能肯定石棉致癌与癌基因或抑癌基因的突变有关。比较明确的是石棉可诱导 *c-sis*, *c-fos*, *c-jun* 等原癌基因表达增强,而这些基因的表达与细胞增殖活动有关。看来,石棉诱导靶细胞的起始改变可能是细胞增殖,在此基础上可继续作用引起染色体或 DNA 改变,在漫长的肿瘤潜伏期中可能发生多次突变,靶细胞从细胞增殖到出现癌前细胞,再到具有恶性表型的细胞出现,最后具有恶性表型的细胞迅速增殖到临床意义的恶性肿瘤。

重组 DNA 技术发展体外代谢活化测试系统的研究

薛开先 (江苏省肿瘤防治研究所 南京 210009)

众多的原致癌剂、致突变剂需经代谢活化才能产生效应,细胞内参与活化的酶主要是细胞色素 P450 (CYP450),但用于遗传毒理学检测的细胞系已丧失或较低水平地表达,因此需添加肝微粒体(S9)或与辅助细胞混合培养,但仍存在一些问题:①代谢产生的活性产物存在于靶细胞外,常因其不稳定或不能通过细胞膜而影响效应;②体外活化系统随时间延长而活性很快下降;③混合的酶制剂无法进一步研究个别酶的功能等。为克服上述缺点,近年来应用重组 DNA 技术,建立了稳定表达不同 CYP450 酶的细胞系,用于遗传毒理学检测。表达特定 CYP450 的哺乳动物细胞系以两种方式用于遗传毒理学检测:①本身作为体外测试系统;②用病毒如牛痘病毒作为表达载体转染细胞,随着病毒的大量繁殖,CYP450 而得以大量表达,此时细胞匀浆可作为已知特定 CYP450 的体外代谢活化系统。本文还介绍了应用重组 DNA 技术,在哺乳动物细胞中建立稳定表达特定 CYP450 的一般过程和成功的研究。

癌基因、抑癌基因、细胞凋谢与癌肿

吴逸明 孟爱民 吴皓 (河南医科大学 郑州铁路中心医院)

正常的生理调节中,程序细胞死亡发挥着极其重要的作用。过去人们在研究恶性肿瘤发生时,注意力几乎完全集中在细胞内部控制细胞分裂的通路上,认为是该过程的失控,引起癌细胞无限制增生。事实上过度