

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.004

PARP-1 抑制剂 3-AB 对肝癌细胞增殖及凋亡的影响 *

杨书红¹ 朱德强¹ 占大钱¹ 魏 双¹ 吕 兴^{2Δ}

(1 华中科技大学同济医学院附属同济医院妇产科 湖北 武汉 430030; 2 湖北省中西医结合医院普外科 湖北 武汉 430030)

摘要 目的: 探讨 PARP-1 抑制剂 3-AB 对肝癌细胞系 MHCC97-H 和 SMMC7721 及正常肝细胞系 L02 的增殖与凋亡的影响。**方法:** 细胞增殖试验观察不同浓度 3-AB 对三种不同细胞系细胞的增殖作用。Annexin V 荧光探针标记, 流式细胞学检查观察不同浓度 3-AB 对不同细胞系细胞凋亡的影响。**结果:** 当 3-AB 浓度分别为 5 mM、10 mM 与 20 mM 时, 与对照组(0 mM)相比, 在培养第 6 天时开始出现增殖明显减慢, 出现统计学差异 ($p < 0.05$), 第九天差异明显 ($p < 0.05$)。随着浓度增加, 其对肿瘤细胞系 MHCC97-H 和 SMMC7721 细胞增殖的抑制程度增加, 细胞数均逐渐减少; 而同样浓度梯度 3-AB 对人类肝细胞系 L02 生长则无明显的抑制作用。进一步实验发现, 当 3-AB 浓度为 5 mM、10 mM 与 20 mM 时, 均可诱导肝癌细胞株 MHCC97-H 和 SMMC7721 凋亡, 与对照组(0 mM)比较均有统计学差异 ($p < 0.05$), 且细胞凋亡率与 3-AB 的药物浓度相关: 浓度越高, 凋亡越明显。而同等浓度 3-AB 对肝细胞系 L02 无明显的促进凋亡作用。**结论:** 3-AB 可以抑制肝癌肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞的凋亡, 对正常肝细胞无明显毒害作用, 具有治疗肝癌的潜在应用价值。

关键词: PARP-1; 3-AB; 肝癌细胞; 增殖; 凋亡**中图分类号:** R-33; R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)01-17-04

The Effect of PARP-1 Inhibitor 3-AB on Hepatocellular Carcinoma Cell Lines*

YANG Shu-hong¹, ZHU De-qiang¹, ZHAN Da-qian¹, WEI Shuang¹, LV Xing^{2Δ}

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430030, China; 2 Department of General Surgery, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine, Wuhan, Hubei, 430030, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of parp-1 inhibitor 3-AB on the proliferation and apoptosis of the hepatocellular carcinoma cell lines of MHCC97-H, SMMC7721 and hepatocellular cell line L02. **Methods:** Cell proliferation assay was conducted to observe the effects of 3-AB on L02, MHCC97-H and SMMC7721 cell growth. FACS was used to evaluate the apoptosis ratio of different cell lines of human liver cancer cell lines and hepatocellular cell line L02 with different 3-AB dosage. **Results:** 3-AB can significantly inhibit the growth rate of MHCC97-H and SMMC7721 cell lines. As the concentration increased, the suppressive effects of 3-AB were increasing. The growth inhibition was significant on the 6th and 9th day of culture. Compared with the control group (0 mM), the growth rate of MHCC97-H and SMMC7721 cell lines with different concentrations of 3-AB (5 mM, 10 mM and 20 mM) ($p < 0.05$) were lower on the 6th day and from then on; 3-AB did not affect the growth rate of L02 cell line in the same concentration ($p > 0.05$). Compared with the control group (0 mM), the apoptosis ratio of MHCC97-H and SMMC7721 cell lines were higher than the other 3 groups with different concentration of 3-AB (5 mM, 10 mM and 20 mM) ($p < 0.05$). Yet it has no effect on the apoptosis of L02 cell line in the same concentration ($p > 0.05$). **Conclusion:** 3-AB can inhibit the growth rate of MHCC97-H and SMMC7721 cell lines and induce the cells apoptosis. And the apoptosis ratio was variable with the different 3-AB concentrations. But different concentrations had no effect on the growth or apoptosis of L02 cell line. 3-AB can be a potential good choice for liver cancer therapy and maybe improve the patients life quality.

Key words: PARP-1; 3-AB; Hepatocellular Carcinoma Cell Line; Proliferation; Apoptosis**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R735.7 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2019)01-17-04

引言

聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1 (poly (ADP-ribose) poly-

merase-1, PARP-1)是催化聚 ADP 核糖化的细胞核酶,广泛存在于哺乳动物的真核细胞中,其参与的聚 ADP 核糖化是蛋白质翻译后的重要修饰方式,在 DNA 损伤修复、细胞凋亡和增殖

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81501227)

作者简介:杨书红(1983-),女,博士研究生,主治医师,主要研究方向,妇科内分泌,卵巢衰老,妇科肿瘤,电话:13554073245, E-mail: yangshuhong0108@163.com

Δ 通讯作者:吕兴(1979-),男,硕士研究生,主治医师,主要研究方向:肝胆外科,电话:13429830927, E-mail: 15819182@qq.com

(收稿日期:2018-05-20 接受日期:2018-06-08)

分化中发挥着重要作用,因此在 DNA 损伤和修复活跃的某些肿瘤中高表达,如胃癌、肝癌、多形性胶质细胞瘤等^[1]。鉴于 PARP-1 在细胞损伤修复中的重要作用,对于高表达 PARP-1 的恶性肿瘤,采取抑制 PARP-1 的生物学活性,减少肿瘤细胞内 DNA 的修复,可促进肿瘤细胞的凋亡。PARP-1 抑制剂联合化学药物治疗、放射治疗,已经成为新兴的治疗手段^[2-3]。抑制剂的药物亦不断在发展^[4]。然而不论是化疗还是放疗对机体各个系统可能会产生严重的影响,导致严重的并发症,如能减少或者避免应用,将对肿瘤患者带来福音。因此,如单用抑制剂即可达到抑制增殖、促进凋亡的作用,则具有重要临床意义。3-氨基苯甲酰胺(3-aminobenzamide,3-AB)作为第一代 PARP-1 抑制剂,30 年前即被鉴定出,其可抑制 96% 的 PARP-1 的活性^[7]。目前,单纯应用 PARP-1 抑制剂 3-氨基苯甲酰胺是否可以增强抑制肿瘤增殖的体外和体内研究,尚没有深入。故本实验旨在探讨单独运用 PARP-1 抑制剂 3-AB 对肝癌细胞及正常肝细胞增殖、凋亡的影响。

1 材料方法

1.1 材料

3-AB (3-氨基苯甲酰胺,3-aminobenzamide) 购自美国 SANTA CRUZ 公司;高糖 DMEM 购自 HYCLONE 公司;胎牛血清为美国 GIBCO 公司生产;细胞凋亡检测试剂盒购自凯基生物(KEYGENE)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 SMMC7721 细胞和 L02 细胞均为华中科技大学同济医学院附属同济医院肝脏外科中心实验室提供;MHCC97-H 细胞来源于复旦大学上海医学院肝脏外科中心;用含有 10% 的胎牛血清的 DMEM 培养液置于二十四孔板培养皿,37℃,5% (体积分数) CO₂ 培养箱中培养。黄色 3-AB 干粉溶解于 D-HANK'S 液制备成 3-AB 母液,按不同比例加入培养液中。细胞培养过程的操作超净台为苏州净化设备厂生产。

1.2.2 细胞增殖试验 不同浓度的 3-AB 对不同肝脏细胞系增殖的影响:将处于对数生长期的 MHCC97-H、SMMC7721、L02 细胞消化后制成单细胞悬液,计数后取 0.5×10^4 个细胞数接种于含 10% 的胎牛血清的 DMEM 培养液的培养孔中培养,接种 24 小时使其进入对数生长期后换液,培养液中加入不同比例的 3-AB 母液。分为空白对照组,5 mM 3-AB 组,10 mM 3-AB 组,20 mM 3-AB 组。每组 9 个培养孔,以后每组细胞取培养第 3、第 6、第 9 天的细胞进行收集计数,每次每组计数 3 个孔,剩余的培养孔同时换液,至第 9 天计数完成后,计数结果绘制成生长曲线。

1.2.3 细胞凋亡试验 将处于对数生长期的 MHCC97-H、SMMC7721、L02 细胞消化后制成单细胞悬液,计数后取 2×10^5 个细胞数接种于含 DMEM 培养液的六孔板培养孔中培养,接种 24 小时后使其进入对数生长期后换液,培养液中加入不同比例的 3-AB 母液。分为空白对照组,5 mM 3-AB 组,10 mM 3-AB 组 20 mM 3-AB 组,每组三个孔为相同浓度,48 小时后用不含 EDTA 的胰酶消化收集细胞,之后 500 μ L Binding Buffer 悬浮细胞,而后 5 μ L 加入 Annexin V-FITC 混匀后,加入 5 μ L Propidium Iodide 混匀。避光 19 分钟,应用流式细胞仪分析。用

流式细胞仪检测时,激发波长 Ex=488nm;发射波长 Em=530nm。Annexin V-FITC 通过 FITC 通道检测,PI 通过 FL2 通道检测。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS12.0 软件进行分析,Sigma Plot 10.0 绘图,数据均采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用方差分析,两两比较用 t 检验, p 值 <0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 3-AB 抑制人肝癌细胞系的生长,而对正常肝细胞无明显抑制作用

2.1.1 3-AB 对人正常肝细胞株 L02 的作用 不同浓度及不同时间作用对 L02 均无明显抑制作用,3-AB 组与对照组相比,在培养第 3、6、9 天细胞计数无统计学差异(图 1A)($p > 0.05$)。

2.1.2 3-AB 对人类肝癌细胞株 MHCC-97H 的作用 MHCC-97H 细胞在生长至第 6 天时,与对照组相比,出现统计学差异($p < 0.05$),第九天差异明显($p < 0.01$)。随着 3-AB 浓度增加,其对肝癌细胞株 SMMC7721 的抑制作用增强(图 1B)。

2.1.3 3-AB 对人类肝癌细胞株 SMMC7721 的作用 当 3-AB 浓度分别为 5 mM、10 mM 与 20 mM 时,与对照组 (0 mM) 相比,在培养第 6 天时开始出现增殖明显减慢,出现统计学差异($p < 0.05$),第九天差异明显($p < 0.05$)。随着浓度增加,细胞增殖的抑制程度增加,SMMC7721 细胞数逐渐减少(图 1C)。

2.2 3-AB 可促进肝癌细胞的凋亡,而对正常肝细胞无明显作用

分别给予 L02 细胞、MHCC97-H 细胞、SMMC7721 细胞不同浓度的 3-AB 培养,根据细胞凋亡 Annexin V-FITC/Propidium Iodide 荧光双染色,观察细胞凋亡情况。3-AB 对人类正常肝细胞株 L02 的细胞凋亡影响小,无统计学差异($p > 0.05$),MHCC97-H 细胞、SMMC7721 细胞的凋亡率具有统计学差异($p < 0.01$)(见图 2)。

3 讨论

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 PARP (Poly(ADP-ribose)polymerases, PARPs), 广泛存在于真核细胞的细胞核内,其中,PARP-1 是最主要的 PARPs 家族成员,由 1014 个氨基酸残基组成,包括 3 个结构域,分子量为 113kDa。在十七个 PARP 家族成员中,PARP-1 可感受 DNA 链的损伤变化,特定识别 DNA 损伤位点并与之结合,利用本身的催化亚基,将 NAD⁺ 的腺苷二磷酸核糖(ADP-ribose),结合至 DNA 损伤部位,从而实现断裂 DNA 的修补作用^[4]。肿瘤在发生发展过程中,由于肿瘤细胞能够激活自身 DNA 损伤修复体系进行修复,从而对此类抗肿瘤治疗产生抵抗,因此肿瘤治疗的一个重要方向即为阻断 DNA 修复通路。而 PARP 在介导 DNA 损伤修复和维持基因组稳定等方面发挥重要作用,如抑制其修复,可诱导肿瘤细胞走向凋亡。鉴于其关键作用,近年来,研发 PARP 抑制剂尤其是 PARP-1 抑制剂成为热点^[6,8]。目前 PARP-1 抑制剂作用机制包括对 DNA-PARP 的捕获、合成致死^[4]及其他与 DNA 修复无关的抗癌机制如 PARP 参与的各种生物进程如染色质重塑、转录调控和肿瘤转移等^[6]。其中合成致死是 PARP-1 抑制剂作为单药杀伤细胞的直接作用机制。

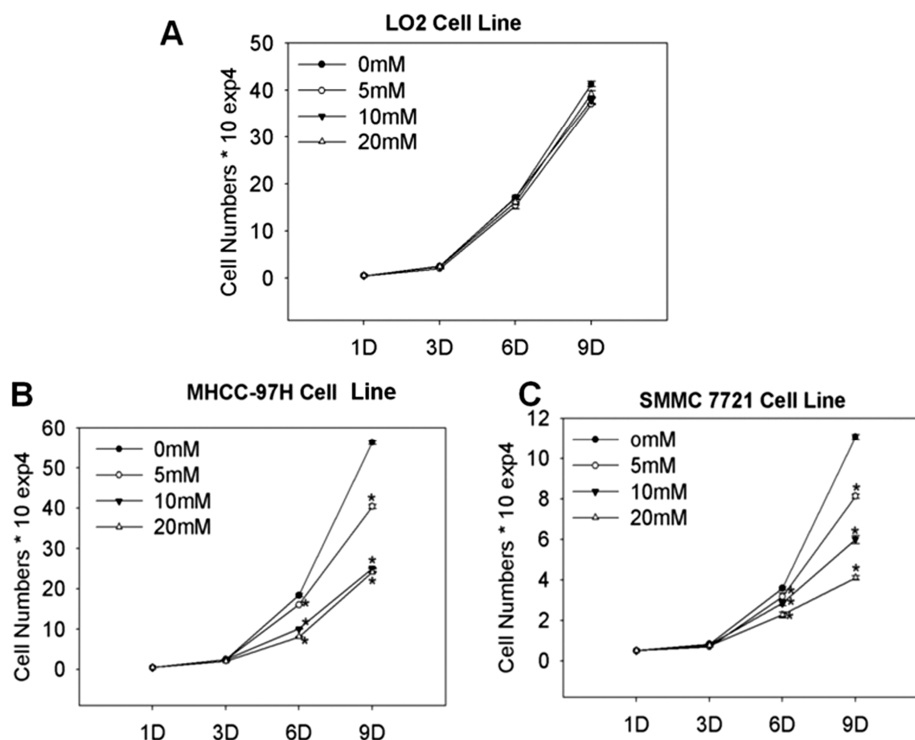


图1 不同 3-AB 浓度下人类正常肝细胞株 LO2 细胞,肝癌细胞株 MHCC97-H,与 SMMC7721 的生长曲线图

Fig.1 LO2, MHCC97-H and SMMC7721 cells growth curves with different concentrations of 3-AB

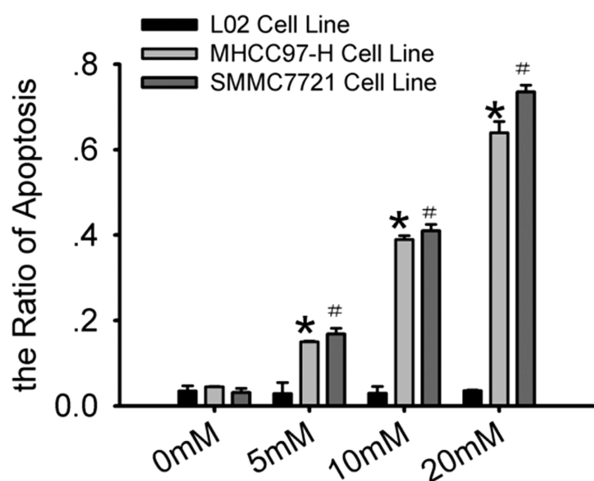


图2 LO2 细胞、MHCC97-H 细胞和 SMMC7721 细胞的凋亡率变化。柱状图代表不同浓度下三组数据的平均值± 标准差,* 代表与空白对照组比较,不同浓度 3-AB 下 MHCC97-H 细胞凋亡率显著升高,具有统计学差异($p < 0.05$)。# 代表与空白对照组比较,不同浓度 3-AB 下 SMMC7721 细胞凋亡率显著升高,其差异具有统计学意义($p < 0.05$)。

Fig.2 The apoptosis ratio of LO2, MHCC97-H and SMMC7721 cells treated with different concentration of 3-AB. * means compared with control group (0 mM), the apoptosis ratio of MHCC97-H cell line was higher than other 3 groups with different concentration of 3-AB ($p < 0.05$); # means compared with control group (0 mM), the apoptosis ratio of SMMC7721 cell line was higher than other 3 groups with different concentration of 3-AB ($p < 0.05$).

PARP-1 抑制剂最早联合甲基化广谱抗肿瘤药物替莫唑胺 (TMZ) 和氮烯唑胺 (dacarbazine), 应用于脑部肿瘤和转移性黑色素瘤的研究^[9]。在 TMZ 的作用下, DNA 上的多样核糖核酸发

生甲基化, 形成 N-7 甲基鸟嘌呤 (N7-methylguanine), N-3 甲基腺嘌呤 (N3-methyladenine), O6- 甲基鸟嘌呤 (O6-methylguanine)。由于甲基化的存在 DNA 结构发生内收, 因此 DNA 增加损伤的机会, 引起肿瘤细胞的核酸结构破坏性死亡。由于肿瘤细胞内 PARP-1 的激活, 加强了 DNA 损伤的修复, 产生在 TMZ 等抗肿瘤药物作用下的药物耐受。联合 PARP-1 抑制剂, 可以降低肿瘤对药物的耐受^[10]。随后越来越多的研究发现, PARP 抑制剂在多种肿瘤中均具有重要的协同或者增敏作用, 同时在某些肿瘤中, 其可以作为单药应用即可达到抗肿瘤的疗效。铂类抗肿瘤药物可以使 DNA 发生内收, 并且产生双链间的交叉现象, DNA 处于相对损伤状态。联合 PARP-1 抑制剂和铂类药物, 已经广泛应用于卵巢癌, 肺癌, 膀胱癌, 直肠癌, 前列腺癌等肿瘤^[11-15]。最近的临床实验证明 PARP 抑制剂可延长铂类敏感卵巢癌的无瘤生存期, 改善预后, 可作为维持治疗的选择^[16]。

除了联合用药外, 单独用药亦有相关研究, 尤其在乳腺癌、卵巢癌治疗方面, 单独应用 PARP-1 抑制剂已经取得一定的进展。部分乳腺癌患者为家族遗传性, 如合并有 BRCA1/2 基因 (breast cancer susceptibility genes, BRCA) 突变, DNA 修复途径将依赖于 PARP-1, 则 PARP-1 抑制剂可利用其合成致死机制导致肿瘤细胞凋亡^[17,18]。关于进展期的实体瘤及黑色素瘤的临床实验研究亦在进行中^[7]。

我们实验室前期研究发现人肝癌组织中 PARP-1 表达水平比癌旁组织表达水平明显增高而且活性明显增强, PARP-1 的高表达可能与肝癌分化程度和恶性生物学特征相关^[9]。Li 等^[20]研究发现 PARP-1 可作为南方壮族人群中肝癌的新的分子标志物, 提示其与肝癌的发生发展紧密相关。因此本实验的目的是探讨单纯应用 PARP-1 抑制剂 3-AB, 是否可以实现对肿瘤细胞恶性生物学行为的遏制。研究证实, 在不同浓度下, PARP-

抑制剂 3-AB,可以明显抑制肿瘤细胞的增殖,并且促进肿瘤细胞的凋亡但对人类正常肝细胞系 L02 无影响。并且这种影响与呈剂量与时间依赖性。这与 Mao 等^[20]研究结果一致,该研究探讨了三种 PARP-1 抑制剂对肝脏肿瘤细胞系 HepG2 增殖及凋亡的影响,结果提示此三种抑制剂均可抑制该肿瘤细胞系的增殖与侵袭,促进其凋亡。目前关于该抑制剂在肝癌中治疗的机制研究认为,其肿瘤的治疗作用可能与 ALC1 (amplified in liver cancer 1, ALC1) 蛋白有关。ALC1 基因在 50%的肝癌组织的染色体上有比较明显的扩增^[21],被认为是一个候选的肝癌癌基因,激活或者募集该基因的活性需 PARP1 的参与。因此抑制该基因的活化,可能对肝癌的治疗具有重要意义。本实验中 3-AB 对肝癌细胞系增殖的抑制作用是否通过该机制发挥作用,有待进一步研究。

目前,随着对 PARP 抑制剂研究的逐渐深入,其在肿瘤治疗中的地位亦逐渐明晰,但是随之而来的是耐药的产生。目前研究发现其产生耐药的机制包括多方面:包括药物脱敏作用、DNA 修复能力的增强或凋亡途径的失效等因素^[22]。因此为避免耐药的产生,在肿瘤的早期应用需慎重。除此外,长期应用带来的副作用即安全问题亦需关注^[23]。动物实验研究发现,在 p53 基因敲除小鼠中,消除 PARP1 的表达增加肿瘤的几率^[24, 25],因此 PARP1 在特定情况下可能为肿瘤抑制蛋白。当该蛋白与遗传毒性药物联合应用时,抑制该蛋白的表达可能增加继发肿瘤的风险。故联合应用治疗肿瘤时需更加慎重,监测更加细心,尤其与具有遗传毒性药物联合应用时。但无论如何,该药物为肿瘤患者仍然带来新的希望与契机。

总之,PARP 抑制剂 3-AB 对正常肝细胞系无明显作用,但对肿瘤细胞系既有抑制增殖、又有促进凋亡的作用。该研究为 PARP 抑制剂治疗肝脏肿瘤提供实验基础,但其具体机制尚需进一步探讨。

参考文献(References)

- [1] Carrassa L, Damia G. DNA damage response inhibitors: Mechanisms and potential applications in cancer therapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 60: 139-151
- [2] Peralta-Leal A, Rodriguez M I, Oliver F J. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in carcinogenesis: potential role of PARP inhibitors in cancer treatment [J]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10(6): 318-323
- [3] Rajawat J, Shukla N, Mishra D P. Therapeutic Targeting of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Cancer: Current Developments, Therapeutic Strategies, and Future Opportunities [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(6): 1461-1491
- [4] Lord C J, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the Clinic[J]. *Science*, 2017, 355(6330): 1152-1158
- [5] Shah A P, Patel C N, Sureja D K, et al. A Review on DNA Repair Inhibition by PARP Inhibitors in Cancer Therapy [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2018, 60(1): 39-47
- [6] 王莹颖, 刘文景, 宁瑶, 等. PARP 抑制剂的作用机制和研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(03): 306-313
Wang Ying-ying, Liu Wen-jing, Ning Yao, et al. Progress in the research of PARP inhibitors and their mechanisms of action [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(3): 306-313
- [7] Rajawat J, Shukla N, Mishra D P. Therapeutic Targeting of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Cancer: Current Developments, Therapeutic Strategies, and Future Opportunities [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(6): 1461-1491
- [8] 张可辉, 张亮仁, 张礼和. PARP-1 抑制剂在抗肿瘤方面的研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(22): 1689-1694
Zhang Ke-hui, Zhang Liang-ren, Zhang Li-he. Therapeutic Targeting of Poly(ADP-Ribose) Polymerase-1 in Cancer: Current Developments [J]. *Chin Pharm J*, 2010, 45(22): 1689-1694
- [9] Newlands E S, Stevens M F, Wedge S R, et al. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 1997, 23(1): 35-61
- [10] Miknyoczki S J, Jones-Bolin S, Pritchard S, et al. Chemopotentiation of temozolomide, irinotecan, and cisplatin activity by CEP-6800, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(4): 371-382
- [11] Rajawat J, Shukla N, Mishra D P. Therapeutic Targeting of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Cancer: Current Developments, Therapeutic Strategies, and Future Opportunities [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(6): 1461-1491
- [12] Rajawat J, Shukla N, Mishra D P. Poly(ADP-Ribose) polymerase 1: a therapeutic hope in gynecologic cancers[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2017, 9: 343-356
- [13] Barboro P, Ferrari N, Capaia M, et al. Expression of nuclear matrix proteins binding matrix attachment regions in prostate cancer. PARP-1: New player in tumor progression[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(7): 1574-1586
- [14] Choi E B, Yang A Y, Kim S C, et al. PARP1 enhances lung adenocarcinoma metastasis by novel mechanisms independent of DNA repair[J]. *Oncogene*, 2016, 35(35): 4569-4579
- [15] Dziarnan T, Ludwiczak H, Ciesla J M, et al. PARP-1 expression is increased in colon adenoma and carcinoma and correlates with OGG1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115558
- [16] Mirza M R, Pignata S, Ledermann J A. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018[Epub ahead of print]
- [17] Iglehart J D, Silver D P. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(2): 189-191
- [18] Domagala P, Huzarski T, Lubinski J, et al. PARP-1 expression in breast cancer including BRCA1-associated, triple negative and basal-like tumors: possible implications for PARP-1 inhibitor therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(3): 861-869
- [19] 王志强, 黄志勇, 陈孝平, 等. 人肝癌组织中 PARP-1 的表达与生物学特征的关系[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(20): 1995-1998
Wang Zhi-qiang, Huang Zhi-yong, Chen Xiao-ping, et al. Relationship between expression of PARP-1 and biological characteristics in human hepatocellular carcinoma, 2006, 14(20): 1995-1998
- [20] Li J, Dou D, Li P, et al. PARP-1 serves as a novel molecular marker for hepatocellular carcinoma in a Southern Chinese Zhuang population[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1393382750

以, MAD2L1 对恶性胶质瘤的发生及发展可能具有一定的作用。因此和 MAD2L1 可以作为胶质瘤治疗药物的两个潜在靶点。

参考文献(References)

- [1] Stangherlin LM, Castro LF, Medeiros RSS, et al. Human cytomegalovirus dNA quantification and gene expression in gliomas of different grades[J]. PLoS ONE, 2016, 11(7): 1-13
- [2] Guo YB, Shao YM, Chen J, et al. Effect of overexpression of HOX genes on its invasive tendency in cerebral glioma [J]. Oncology Letters, 2016, 11(1): 75-80
- [3] Anil S, Alton LB, Ronald F, et al. Application of the differential hybridization of atlas human expression arrays technique in the identification of differentially expressed genes in human glioblastoma multiforme tumor tissue[J]. Journal of Surgical Oncology, 1998, 7(4): 234-241
- [4] Chunming J, Xiaohua W, Jin S, et al. Analysis of differentially expressed genes based on microarray data of glioma [J]. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, 8 (10): 17321-17332
- [5] Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. MiR-221/222 Overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTP mu [J]. Oncogene, 2012, 31(7): 858-868
- [6] Liao LM, Lallone RL, Seitz RS, et al. Identification of a human glioma-associated growth factor Gene, granulin, using differential immuno-absorption[J]. Cancer Research, 2000, 60(7): 1353-1360
- [7] Fuller G N, Rhee C H, Hess K R, et al. Reactivation of insulin-like growth factor binding protein 2 expression in glioblastoma multiforme: a revelation by parallel gene Expression profiling [J]. Cancer Research, 1999, 160(17): 4228-4232
- [8] Sun, L, Hui AM, Su Q, et al, Neuronal and glioma-derived stem cell factor induces angiogenesis within the brain[J]. Cancer Cell, 2006, 4: 287-300
- [9] Sharma, MK, Mansur DB, Reifenberger G, et al, Distinct Genetic signatures among pilocytic astrocytomas relate to their brain region origin[J]. Cancer Research, 2007, 3: 890-900
- [10] Grzmil, M, Morin P, Lino MM, et al. MAP kinase-interacting kinase-1 regulates SMAD2-dependent TGF- β signaling pathway in human glioblastoma[J]. Cancer Research, 2011, 6: 2392-2402
- [11] Liu ZY, Yao ZQ, Chao L, et al. Gene Expression profiling in human high-grade astrocytomas[J]. International Journal of Genomics, 2011: 245137
- [12] Lambert SR, Witt H, Hovestadt V, et al. Differential expression and methylation of brain developmental genes define location-specific subsets of pilocytic astrocytoma [J]. Acta Neuropathologica, 2013, 2: 291-301
- [13] Griesinger, AM, Birks DK, Donson AM, et al. Characterization of distinct immunophenotypes across pediatric brain tumor types [J]. Journal of Immunology, 2013, 9: 4880-4888
- [14] Weller M, Weber RGM, Willscher Em, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome-and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups [J]. Acta Neuropathologica, 2015, 5: 679-693
- [15] Zakrzewski K. Transcriptional profiles of pilocytic astrocytoma are related to their three different locations, but not to radiological tumor features[J]. BMC Cancer, 2015: 1-16
- [16] Mmlene D, Liu H. Consistency-based search in feature selection[J]. Artificial Intelligence, 2003, 1: 155-176
- [17] Radovic M, Ghalwash M, Filipovic N, et al. Minimum redundancy maximum relevance feature selection approach for temporal gene expression data[J]. BMC Bioinformatics, 2017, 1: 9-11
- [18] Freund Y, Schapire S RE. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting [J]. Journal of Computer and System Sciences, 1997, 1: 119-139
- [19] Song H, Moon A. Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes low-grade Hs683 glioma cell migration through JNK, ERK-1/2 and p38 MAPK signaling pathways [J]. Neuroscience Research, 2006, 1: 29-38
- [20] Choi EJ, Cho BJ, Lee DJ, et al. Enhanced cytotoxic effect of radiation and temozolomide in malignant glioma cells: targeting PI3K-AKT-mTOR signaling, HSP90 and histone deacetylases [J]. BMC Cancer, 2014, 1: 1-24
- [21] Halfter H, Friedrich M, Postert C, et al. Activation of Jak-Stat and MAPK2 pathways by oncostatin M leads to growth inhibition of human glioma cells [J]. Molecular Cell Biology Research Communications, 1999, 2: 109-116
- [22] Jacob PF, Vaz SH, Ribeiro JA, et al. P2Y1 receptor inhibits GABA transport through a calcium signalling-dependent mechanism in rat cortical astrocytes[J]. Glia, 2014, 8: 1211-1226

(上接第 20 页)

- [21] Elser M, Borsig L, Hassa P O, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 promotes tumor cell survival by coactivating hypoxia-inducible factor-1-dependent gene expression [J]. Mol Cancer Res, 2008, 6(2): 282-290
- [22] Montoni A, Robu M, Pouliot E, et al. Resistance to PARP-Inhibitors in Cancer Therapy[J]. Front Pharmacol, 2013, 4: 18
- [23] Shah G M, Robu M, Purohit N K, et al. PARP Inhibitors in Cancer Therapy: Magic Bullets but Moving Targets[J]. Front Oncol, 2013, 3: 279
- [24] Tong W M, Ohgaki H, Huang H, et al. Null mutation of DNA strand break-binding molecule poly (ADP-ribose) polymerase causes medulloblastomas in p53 (-/-) mice [J]. Am J Pathol, 2003, 162(1): 343-352
- [25] McCabe N, Cerone M A, Ohishi T, et al. Targeting Tankyrase 1 as a therapeutic strategy for BRCA-associated cancer[J]. Oncogene, 2009, 28(11): 1465-1470