

尚无相关报道。本项目的目标是通过检测人食道组织中 CAV1 基因启动子甲基化水平,探讨其与人类食道癌发生、进展的相关性及其临床病理学意义。

【方法】 使用 TaqMan 法实时定量甲基化特异性 PCR 检测 260 例人类食道组织样本中的 CAV1 启动子甲基化水平。同时利用 TaqMan 法实时定量甲基化特异性 PCR 及 RT-PCR 分别检测 OE33 食道癌细胞在经过 5-aza-2'dC 脱甲基处理前后的 CAV1 的甲基化及 mRNA 表达水平。

【结果】 ROC 曲线分析显示 CAV1 基因甲基化水平可以把食道腺癌及鳞癌与正常食道组织清晰区分(食道腺癌 vs 正常食道 AUROC=0.839, $P<0.0001$;食道鳞癌 vs 正常食道 AUROC=0.920, $P<0.0001$)。Barrett 食管、伴有异型的 Barrett 食管、食道腺癌、食道鳞癌中 CAV1 基因甲基化水平及频度均显著高于正常食道组织($P<0.01$)。同时,在 41 例匹配食道正常组织和癌组织样本中,癌组织中 CAV1 基因的甲基化水平(均值 0.273)显著高于正常组织(均值 0.146, $P<0.01$)。在 OE33 食道腺癌细胞株中,用 5-Aza-dC 脱甲基化处理,CAV1 基因的甲基化水平与其 mRNA 表达呈负相关。

【结论】 CAV1 基因启动子甲基化在人类食道癌中普遍存在,并且在 Barrett 食管相关的食道腺癌的肿瘤化进程早期出现。因此,CAV1 甲基化是一个新的检测食道癌的生物标记物,具有用于食道癌的早期诊断、分级、风险预测以及治疗新靶点的潜在价值。

关键词: 食道癌;Caveolin-1;甲基化

A-S4-21

去乙酰化修饰调控瘦素诱导乳腺癌细胞增殖的分子机制

王春胜,李康慧;指导教师:周伟强

沈阳医学院 2010 级临床医学

【目的】 研究去乙酰化修饰在瘦素(Leptin)诱导的乳腺癌细胞增殖过程中的调控作用。

【方法】 应用 MTT 法测定 Leptin 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞生长的诱导作用,并测定乳腺癌细胞活力、侵袭力及细胞周期的变化情况;实时定量 PCR、蛋白质印迹法测定 Leptin 诱导后 MDA-MB-231 细胞周期关键因子及相关酶的表达情况;染色质沉淀法(ChIP)检测 Leptin 作用 MDA-MB-231 细胞后核心组蛋白 H3、H4 乙酰化水平变化情况。

【结果】 Leptin 诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖呈现时间和剂量依赖性,1.25 nm (20 mg/mL)、24 h 为 Leptin 最佳作用浓度和孵育时间;经 Leptin 处理后,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡明显减少、活力增强,同时由 G_1 进入 S 期的细胞显著增多;荧光显微镜观察发现 Leptin 诱导后 BrdU 荧光染色增强,且主要集中在 MDA-MB-231 细胞核内;Transwell 小室侵袭实验也显示细胞侵袭力增强;实时定量 PCR 及蛋白质印迹法检测发现 Leptin 处理后的 MDA-MB-231 细胞中与 G_1 /S 期限制点调控相关的细胞周期调控因子 CDK2、cyclin E1 以及与抑制细胞凋亡有关的 Bcl-2 均显著增加,细胞中 HDAC 酶活性增强,且与细胞周期 G_1 /S 期调控密切相关的 HDAC1 mRNA 及蛋白表达水平也明显增强;ChIP 实验发现 Leptin 处理后的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 GAPDH 启动子区域核心组蛋白乙酰化水平显著降低,而经 HDAC 抑制剂 SAHA 阻断后 MDA-MB-231 细胞 p21WAF 1/CIP 表达水平显著提高。

【结论】 Leptin 通过 HDAC1 的去乙酰化修饰抑制 p21WAF 1/CIP 的表达,激活细胞周期关键因子 CDK 2、cyclin E1 的表达,从而加速乳腺癌细胞周期 G_1 /S 期的进程。

关键词: Leptin;HDAC1;乳腺癌;细胞增殖