

TRANSKRIPTIONSFAKTOR BAS I NY CANCERTERAPI

Genterapi, viral celllys, reaktivering av p53 öppnar nya vägar

p53-proteinet är en transkriptionsfaktor som kan stoppa cellcykeln och inducera celledöd genom apoptos som svar på vissa former av cellulär stress, t ex DNA-skada. Cirka hälften av alla tumörer hos människa har mutation i p53-genen.

Genterapi, alltså introduktion av en intakt p53-gen i tumörceller, har resulterat i tumörregression hos lungcancerpatienter. Ett modifierat adenovirus kan lysa tumörceller som har muterad p53-gen, men inte normala celler. Det kan också bli möjligt att återställa funktionen hos muterade p53-proteiner i tumörceller med hjälp av små p53-aktiverande molekyler och därigenom inducera p53-beroende apoptos.

Tumörsuppressorgen p53, belägen på kromosom 17p13, kodar för ett protein med molekylvikten 53 kDa (därför namnet). Mutation av p53-genen förekommer i nära hälften av alla tumörer hos människa och är förmodligen den vanligaste genetiska förändringen i tumörer [1]. Den höga frekvensen p53-mutationer i tumörer ger starkt belägg för att p53 spelar en viktig roll i kontrollen av normal celltillväxt och utgör en central skyddsmekanism mot uppkomsten av cancer. Detta styrks av studier av genetiskt manipulerade möss som helt saknar fungerande p53-gen, s k p53-knockout-möss. Sådana möss har en dramatiskt förhöjd tumörincidens och dör tidigt, ofta med multipla primärtumörer [2].

Transkriptionsfaktorn p53 svarar på cellulär stress

Vilken funktion har egentligen p53-gens proteinprodukt (här benämnd p53) i cellen i molekylära termer? Vi vet att p53 är en transkriptionsfaktor, alltså ett protein som binder DNA och reglerar transkriptionen av vissa andra gener (Figur 1) [3]. Eftersom p53-pro-

teinet är instabilt finns endast mycket små mängder p53 i normala celler under normala förhållanden. Vid vissa former av cellulär stress, som DNA-skada, hypoxi och okontrollerad cellproliferation inducerad av vissa onkgener (bl a E1A), stabiliseras p53-proteinet, vilket resulterar i kraftigt ökade mängder p53-protein i cellkärnan (Figur 2). Detta kan utlösa två olika biologiska effekter, cellcykelblockad och apoptos. Det senare är en fysiologisk form av celledöd som i motsats till nekros sker utan frisättning av cellkomponenter och därför inte ger upphov till något inflammatoriskt svar. p53-inducerad cellcykelblockad i G1-fasen som svar på DNA-skada möjliggör DNA-reparation innan cellens DNA replikeras i S-fasen, och p53-inducerad apoptos eliminerar celler med DNA-skador från kroppen. p53, som utnämns till »genomets skyddsängel», ser alltså till att genetiska skador inte ansamlas i DNA.

p53-inducerad cellcykelblockad och apoptos

För att förstå hur p53 blockerar cellcykeln eller utlöser apoptos vid cellulär stress krävs kunskaper om vilka gener som regleras av p53 och om hur dessa gener fungerar. Flera p53-reglerade gener är nu kända [3] (Figur 1). En av dem, WAF1/p21, kodar för en universell hämmare av komplex mellan cykliner och cyklinberoende kinaser (CDK), de proteinkomplex som driver cellcykelprogressionen och därmed celldelning och celltillväxt. Transaktivering av WAF1/p21 är troligen den huvudsakliga mekanismen bakom p53-medierad cellcykelblockad. En annan p53-reglerad gen, GADD45, deltar i DNA-reparation och kan också hjälpa till att bromsa cellcykeln. MDM2-genen kodar för ett protein som binder p53 och hämmar dess funktion som transkriptionsfaktor, och utövar sålunda en negativ återkopplingskontroll av p53.

Vi vet mindre om hur p53 utlöser apoptos. p53 transaktiverar Bax, en gen som stimulerar apoptos. Bax är dock inte helt nödvändig för p53-utlöst apoptos, eftersom p53 kan inducera apoptos i tymocyter från Bax-knockout-möss [4]. Kanske måste en eller flera



SERIE

Läkemedelsmekanismer

Tidigare artiklar i serien »Läkemedelsmekanismer» har publicerats i Läkartidningen 19/97, 26–27/97 och 36/97.

andra (ännu okända) gener transaktiveras av p53 för att det p53-beroende apoptosprogrammet ska initieras. Det är också möjligt att p53-medierad repression av andra gener, t ex anti-apoptosgenen Bcl-2, eller en helt annan biokemisk funktion hos p53, är inblandad i p53-inducerad apoptos.

p53-inaktivering i tumörer

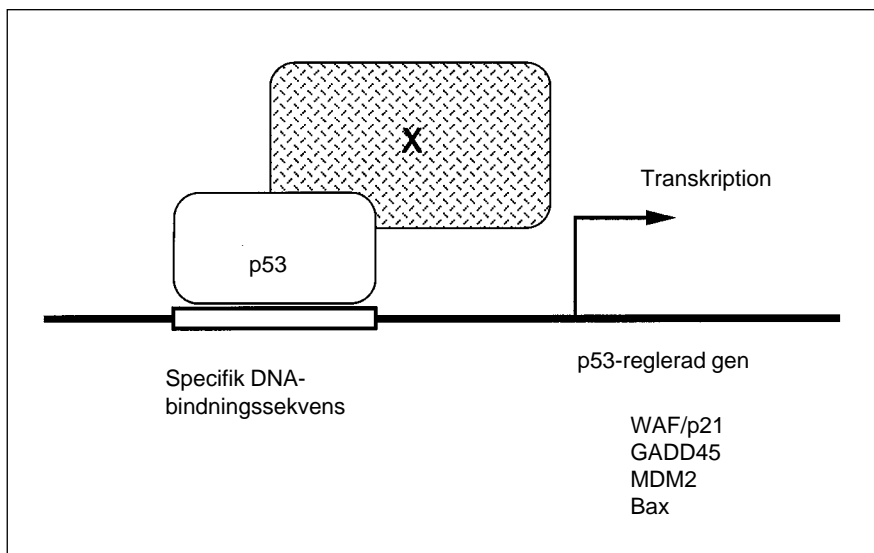
De flesta p53-mutationer i tumörceller resulterar i utbyte av enstaka aminosyror i p53-proteinet. Aminosyrautbytena är i huvudsak lokaliserade till den specifikt DNA-bindande regionen, ungefär motsvarande aminosyror 100 till 300 [3]. Muterade p53-proteiner som påträffats i tumörer har också i regel en defekt DNA-bindning. Det föreligger alltså en selektion för inaktivering av p53:s specifika DNA-bindning under utvecklingen av tumörer. Slutsatsen är att specifik DNA-bindning och transaktivering av p53-reglerade gener är essentiella funktioner för p53-medierad tumörsuppression.

Funktionen hos p53 kan också sättas ur spel genom komplexbildning med onkogene proteiner som produceras av DNA-tumörvirus. Detta gäller bl a viruset SV40 och onkoga subtyper av adenovirus och humana papillomvirus

Författare

KLAS G WIMAN

docent, Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum (MTC), Karolinska institutet, Stockholm.



Figur 1. p53-proteinet är en transkriptionsfaktor. Transkriptionsfaktorer kan påverka transkriptionen av andra gener positivt (transaktivering) eller negativt (transrepression). Fyra p53-molekyler bildar en tetramer som känner igen och binder två kopior av DNA-sekvensen 5'-PuPuPuCA/TA/TGPyPyPy-3' (Pu= guanin eller adenin, Py=cytosin eller tymin). p53 bundet till sin specifika DNA-sekvens interagerar med ett komplex av andra proteiner i cellens transkriptionsmaskineri och aktiverar på så sätt transkriptionen av en intelligande gen. WAF1/p21, GADD45, MDM2 och Bax är exempel på p53-inducerade gener.

(HPV) [se 5]. Samma virus producerar också proteiner som binder och inaktiverar ett annat viktigt tumörsuppressorprotein, retinoblastomproteinet (RB). I exempelvis adenovirusinfekterade celler blockeras RB av E1A-proteinet och p53 av E1B-55K-proteinet.

Det är osannolikt att DNA-tumörvirus har utvecklat mekanismer för inaktivering av RB och p53 i syfte att ge upphov till tumörer. Istället är inaktivering av RB, som kontrollerar cellcykelprogression från G1- till S-fasen, troligen nödvändig för att den virusinfekterade cellen ska kunna gå in i S-fasen och replikera virus-DNA. Den okontrollerade cellcykelprogression som då blir följden uppfattas förmodligen som en form av stress av cellen (Figur 2), vilket leder till stabilisering av p53 följt av p53-inducerad cellcykelblockad och apoptos. För att undvika detta, vilket förstås skulle omöjliggöra replikation av virus-DNA och produktion av nya viruspartiklar, måste viruset också blockera p53.

Vilken roll spelar p53-inducerad apoptos vid behandling av cancer? Både strålterapi och cytostatikabehandling innebär ju att tumörceller utsätts för DNA-skadande agens. Experiment har visat att p53-status hos transformerade

musfibroblaster har stor betydelse för apoptossvaret på strålning och cytostatika. Musfibroblaster som transformerats med adenovirusonkogenen E1A (vars genprodukt bl a blockerar RB och därmed sätter cellcykelkontrollen ur spel; se ovan) dog i p53-beroende apoptos efter exponering för strålning och vissa cytostatika in vitro.

Fibroblaster från p53-knockout-möss, däremot, undgick apoptos efter exponering för samma agens [6]. Djurförsök har givit liknande resultat. Möss som inokulerats med p53-positiva transformerade fibroblaster utvecklade tumörer som gick i regression efter behandling med strålning eller cytostatika [7]. Massiv apoptos kunde påvisas histokemiskt i tumörerna efter behandlingen. När p53-negativa transformerade fibroblaster inokulerades erhöles tvärtom tumörer som inte svarade på strålning och cytostatikabehandling. Tanken att terapivaret på strålning och cytostatika är relaterat till tumörens p53-status får också stöd från klinisk erfarenhet. Testistumörer och akut lymfoblastleukemiceller hos barn har i allmänhet normalt p53 och svarar bra på

behandling med cytostatika. Tumörer med hög frekvens p53-mutationer, t ex lungcancer och koloncancer, svarar däremot ofta dåligt på strålning och cytostatika [se 6].

Andra genetiska förändringar kan också påverka tumörcellers benägenhet att dö i apoptos. Ett exempel är övertryck av det onkogenetiska proteinet Bcl-2, som förhindrar apoptos utlöst av en rad olika signaler, däribland p53-inducerad apoptos [8]. Man bör alltså inte förvänta sig en absolut korrelation mellan p53-status och svar på behandling med DNA-skadande agens som strålning och cytostatika.

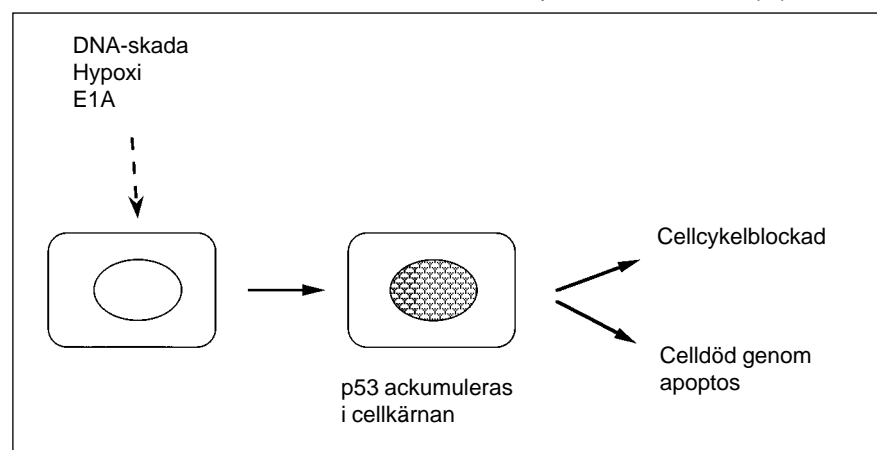
Kan de senaste årens snabba framsteg inom p53-fältet utnyttjas för utveckling av nya behandlingsmetoder vid cancer? Ja, i flera nyligen publicerade arbeten beskrivs p53-baserade strategier för behandling, varav åtminstone en också visat sig ha effekt på tumörtillväxt hos cancerpatienter. Tre intressanta koncept beskrivs här.

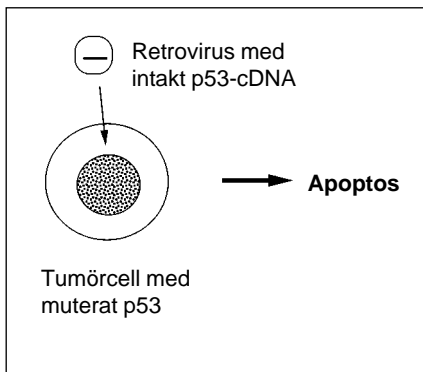
Genterapi

Idén att bota cancer genom att kompensera förlust eller inaktivering av en tumörsuppressorgen genom introduktion av en intakt kopia av genen i tumörer bygger på experiment som visat att introduktion av t ex en intakt RB- eller p53-gen kan stoppa tillväxten hos tumörceller in vitro [se 5]. Det är alltså i princip möjligt att blockera tumörcellers tillväxt genom att korrigera en enskild genetisk defekt i RB- eller p53-genen, trots att celler ackumulerar multippla genetiska förändringar under utvecklingen av en tumörcellsfenotyp. Introduktion av en intakt p53-gen i tumörceller med muterad p53-gen kan förväntas resultera i p53-utlöst apoptos och därmed tumörregression (Figur 3).

Enligt flera tidigare studier kan p53-

Figur 2. Normala celler uttrycker mycket små mängder instabilt p53-protein. Vid t ex DNA-skada stabiliseras p53 och ackumuleras i cellkärnan. Den biologiska effekten blir p53-medierad cellcykelblockad och/eller apoptos.

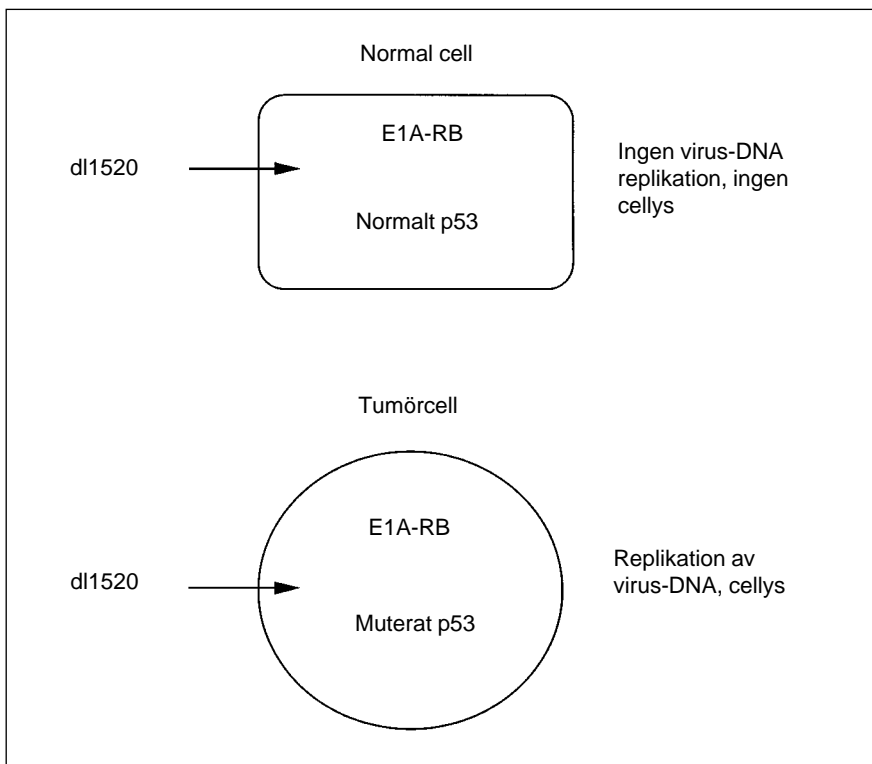




Figur 3. p53-baserad genterapi. Introduktion av en intakt p53-gen i tumörceller som har muterat p53 eller helt saknar p53 hämmar tumörtillväxt genom induktion av apoptos.

rekonstitution med hjälp av virusvektorer hämma tumörväxt i djurförsök. Roth och medarbetare [9] har nyligen visat att p53-genterapi kan hämma tumörväxt och ge tumörregression också hos lungcancerpatienter. En intakt p53-gen introducerades i tumörceller med hjälp av ett retrovirus där uttrycket av intakt p53 drivs av β -aktinens promotor. Man använde p53 i kompakt cDNA-form, dvs p53-mRNA i DNA-version, istället för hela p53-genen med alla dess exoner och introner. Nio patienter med

Figur 4. Ett muterat adenovirus, dl1520, saknar E1B-55K-proteinet och kan därför inte blockera p53. Viruset kan inte replikera i normala celler med intakt p53 men replikerar i tumörceller med inaktiverat p53, vilket resulterar i produktion av nya viruspartiklar och celllys.



icke-småcellig lungcancer som inte svarat på konventionell terapi behandlades genom direkt injektion av p53-retrovirus lokalt i tumörvävnaden, perkutant eller via bronkoskopi. Polymeras-kedjereaktionsanalys (PCR) eller in situ-hybridisering bekräftade att tumörvävnaden verkligen tagit upp retrovirus-DNA efter injektion.

En ökad apoptosfrekvens kunde påvisas i tumörerna efter retrovirusinjektion hos majoriteten av patienterna. Hos tre av de sju patienter som fullföljde studien resulterade retrovirusinjektion i tumörregression, och hos ytterligare tre patienter bromsades tumörväxten. Den virusbehandlade tumören hos den sjunde evaluerbara patienten svarade inte på p53-rekonstitution, och hos samtliga patienter fortsatte tumörväxten i obehandlade tumörer på andra lokaler.

In situ-hybridisering påvisade retrovirus-DNA endast i en mindre fraktion (från <5 procent till >20 procent) av tumörcellerna i varje tumör. Att behandlingen trots detta resulterade i tumörregression hos åtminstone tre patienter talar för en omgivningseffekt (bystander effect), alltså att tillväxten hos tumörceller som inte infekterats av retroviruset också hämmats, kanske via en löslig faktor som producerats av de p53-rekonstituerade tumörcellerna. Denna effekt kan vara en viktig bidragande orsak till framgången med p53-genterapi. En allmän invändning mot genterapi vid cancer har varit att den intakta genen måste introduceras i samtliga tumörceller, eftersom tumörceller annars kommer att finnas kvar efter behandlingen

och senare ge upphov till en ny tumör. I praktiken kommer det knappast att bli möjligt att rekonstituera samtliga tumörceller i en tumör med en intakt p53-gen, men om en omgivningseffekt verkligen föreligger skulle detta inte vara nödvändigt för att eliminera tumören.

Det bör noteras att alla patienterna i studien inte svarade på p53-genterapi och att man lyckats åstadkomma regression endast lokalt i den tumörlesion som behandlats. Metoden kan dock säkert förbättras på flera punkter, framförallt med avseende på virusvektorn, för att uppnå högre effektivitet i överföringen av p53-genen och för att erhålla högre uttryck av normalt p53-protein i tumörcellerna. Eftersom p53 spelar en central roll i cellens apoptos svar på DNA-skada är det tänkbart att en kombination av retrovirusmedierad p53-rekonstitution och konventionell behandling med strålning eller cytostatika skulle ge ett ännu bättre terapivärde. Ytterligare en möjlighet är att introducera två intakta tumörsuppressorgener samtidigt. Nya resultat har visat att rekonstitution med p53 och p16^{INK4a}, en annan viktig tumörsuppressorgen, har en synergistisk hämmande effekt på tumörtillväxt i djurförsök [10].

Selektiv lys av tumörceller med inaktiverat p53

En helt annan strategi är baserad på det ovan beskrivna förhållandet att adenovirus kodar för ett protein, E1A, som binder och blockerar RB-proteinet, och ett protein, E1B-55K, som binder och blockerar p53. Dessutom kodar adenovirus för E1B-19K, ett protein som funktionellt liknar det cellulära anti-apoptosproteinet Bcl-2. McCormick och medarbetare har utnyttjat ett muterat adenovirus, dl1520, där man tagit bort 827 baspar i E1B-55K-genen. Viruset saknar därför E1B-55K-proteinet [11], vilket innebär att det inte längre kan blockera p53. Viruset borde således inte kunna replikera sitt DNA, bygga upp nya viruspartiklar och lysa celler med intakt p53. Däremot borde detta kunna ske i tumörceller som uttrycker funktionellt defekt, muterat p53 eller helt saknar p53. I sådana celler behöver ju viruset inte bry sig om att inaktivera p53. Precis som förväntat fann man att dl1520-viruset inte kunde replikera i tumörceller med intakt p53, men replikerade i flera olika typer av tumörceller med inaktiverat p53, bl a cervixcancer-, koloncancer-, och glioblastomceller. Strategin framgår av Figur 4.

Effekten av dl1520 på humana tumörceller in vivo undersöktes genom direkt injektion av virus i subkutant växande tumörer i immundefekta möss. Tumörvolymen uppmättes 6 veckor senare. Man jämförde effekten av viruset

på två olika tumörcellinjer, nämligen C33A, en p53-negativ cervixcancer-cellinje, och U87, en glioblastomcellinje med intakt p53. I genomsnitt minskade C33A-tumörerna med 84 procent, och flera C33A-tumörer gick helt i regress. U87-tumörerna påverkades däremot inte nämnvärt av virusinjektion. För att få en uppfattning om huruvida viruset replikerat i tumörcellerna och spritt sig inom tumören undersökte man också uttrycket av det adenoviruskodade hexonproteinet. Immunfärgning visade att C33A var positiv för hexonproteinet, medan U87 var negativ, vilket bekräftar att dl1520 verkligen replikerat i C33A men inte i U87.

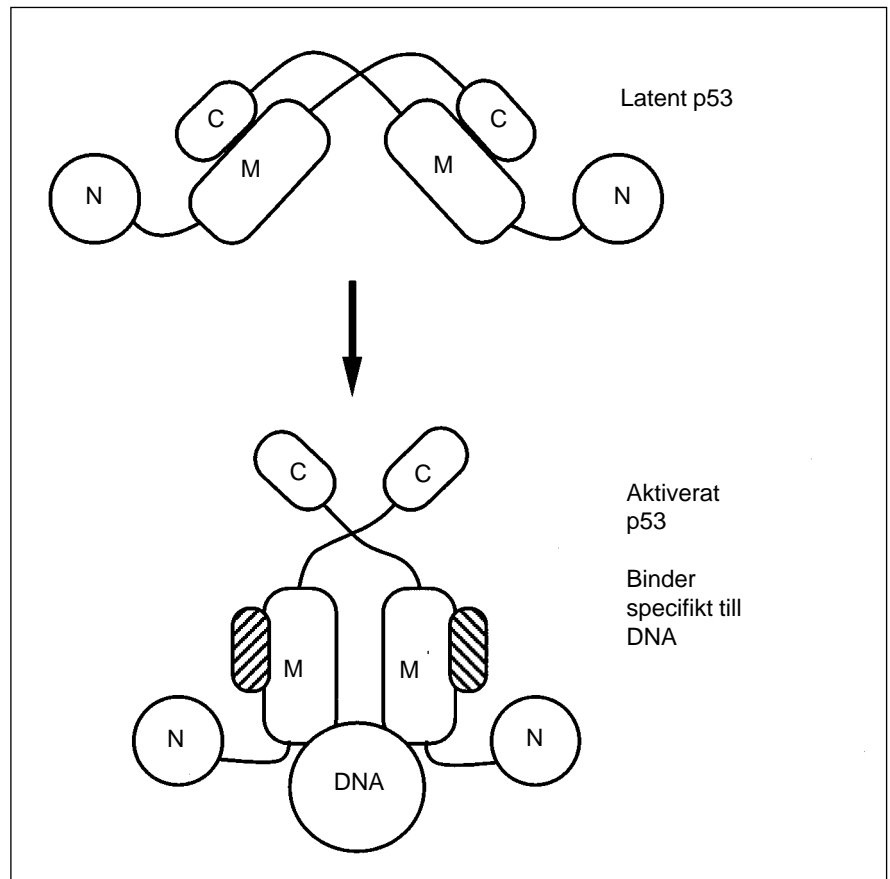
Resultaten med dl1520 är lovande, men obesvarade frågor kvarstår. *I vilken utsträckning kommer virus-spridningen och effekten på tumörcellerna att påverkas av patientens immunsvär?* Det är tänkbart att ett immunsvär mot virala antigener som uttrycks på cellytan av infekterade tumörceller faktiskt skulle öka den terapeutiska effekten. En annan viktig fråga av betydelse för metodens kliniska potential är om viruset kan sprida sig och infektera fjärrmetastaser. Kliniska prövningar pågår och det blir intressant att ta del av resultaten.

Reaktivering av muterade p53-proteiner

Det nysyntetiserade normala p53-proteinet bildar latent tetramerer som inte kan binda specifikt till DNA [12]. Enligt en modell som föreslagits av Ted Hupp och David Lane [13] beror detta på en intermolekylär interaktion mellan den C-terminala regionen och någon annan region i proteinet (Figur 5). In vitro-manipulationer som bryter den intermolekylära interaktionen, t ex tillsats av C-terminala p53-peptider i överskott, eller fosforylering (en möjlig fysiologisk mekanism för aktivering av p53), resulterar i en konformationsändring som aktiverar specifik DNA-bindning.

Det som sagts ovan gäller aktivering av specifik DNA-bindning hos normalt p53. Muterade former av p53 i tumörer har ju generellt sett en starkt reducerad specifik DNA-bindning på grund av aminosyrasubstitutioner i den specifikt DNA-bindande domänen.

Kan C-terminala p53-peptider utnyttjas för att reaktivera muterade p53-proteiner, trots de strukturella defekterna? Försök har visat att C-terminala p53-peptider kan reaktivera den specifika DNA-bindningen hos åtminstone vissa muterade former av p53 in vitro [14]. Inte nog med det, man har också kunnat återställa den transkriptionsaktiverande förmågan hos muterat p53 i koloncancer-celler genom mikroinjektion av antikroppen PAb421 eller en C-ter-



Figur 5. Modell för aktivering av p53-proteinets specifika DNA-bindning enligt Hupp och medarbetare [13]. Figuren visar en p53-dimer, men principen är densamma för en p53-tetramer. Den C-terminala svansen binder enligt modellen en region (i figuren hypotetiskt mittdomänen) i en annan p53-molekyl i tetrameren och låser molekylkomplexet i en konformation som inte kan binda specifikt till DNA. Den monoklonala antikroppen (PAb421) riktad mot en C-terminal epitop, korta syntetiska peptider (14–22 aminosyror) deriverade från p53-proteinets C-terminala svans eller fosforylering av vissa C-terminala aminosyror destabiliserar den intermolekylära interaktionen, vilket får till följd att de DNA-bindande

mittdomänerna arrangeras steriskt på ett sätt som tillåter specifik DNA-bindning. Därmed aktiveras p53 som transkriptionsfaktor. C-terminala p53-peptider (markerade med snedstreck i figuren) försvagar sannolikt bindningen mellan den C-terminala svansen och en annan region i proteinet genom kompetitiv hämning, eftersom de motsvarar just den C-terminala region som deltar i interaktionen [13]. C-terminala p53-peptider kan hypotetiskt binda mittdomänen och förstärka den specifika DNA-bindningen. p53:s domäner anges med N (N-terminala domänen), M (mittdomänen), och C (C-terminala domänen). DNA anges i en tänkt orientering vinkelrätt mot figurens plan.

minal p53-peptid [14, 15]. Vi har gått ett steg längre och undersökt om reaktivering av muterat p53 i tumör-celler med hjälp av en C-terminal p53-peptid kan återställa p53-beroende cellcykelkontroll och apoptos.

Genom att använda en speciell bärar-peptid med förmågan att passera cellmembranet har vi lyckats introducera vår C-terminala p53-peptid i olika tumör-celler och kunnat studera effekten på celltillväxt och cellöverlevnad. Vi har funnit att den C-terminala peptiden bromsar tillväxten och inducerar apoptos hos tumör-celler som uttrycker muterat p53, men inte hos tumör-celler som saknar p53 [16]. Det är precis vad man kan förvänta sig om peptiden fungerar genom att återställa funktionen hos muterat p53 i cellerna. Det är oklart exakt

hur den C-terminala p53-peptiden återställer specifik DNA-bindning hos muterade former av p53, men en tänkbar mekanism är att den basiska peptiden binder till mittdomänen och stabiliserar interaktionen mellan p53 och DNA.

Peptider är inte särskilt lämpliga som läkemedel, men resultaten kan öppna möjligheter att designa läkemedel som har samma effekt som C-terminala p53-peptider. Fördelen med denna strategi är att muterat p53 ofta uttrycks i stor mängd i tumör-celler. Aktivering av muterat p53 i tumör-celler bör därför ge en robust p53-beroende apoptos. Normala celler, å andra sidan, uttrycker mycket små mängder p53, och bör därför vara relativt okänsliga för en p53-aktiverande molekyll.

Sammanfattningsvis kan vi konsta-

tera att flera p53-baserade behandlingsstrategier nu har publicerats och prövas kliniskt. I framtiden bör det bli möjligt att skraddarsy tumörbehandling beroende på tumörens p53-status och status beträffande andra tumorsuppressorgener och onkgener. En kombination av olika behandlingsprinciper, inklusive p53-baserade strategier och nya terapier riktade specifikt mot onkgenprodukter som t ex muterat ras, samt konventionell behandling som cytostatika och strålning, kommer förhoppningsvis att ge bättre behandlingsresultat. Vi kan räkna med en snabb utveckling inom molekylärt baserad cancerterapi under de närmaste åren.

Referenser

- Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS, Soussi T, Fuchs R, Sørlie T et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. Nucl Acids Res 1994; 22: 3551-5.
- Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Butel JS et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. Nature 1992; 356: 215-21.
- Ko LJ, Prives C. p53: puzzle and paradigm. Genes Dev 1996; 10: 1054-72.
- Knudson CM, Tung KSK, Tourtellotte WG, Brown GAJ, Korsmeyer SJ. Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. Science 1995; 270: 96-9.
- Wiman KG. Tumorsuppressorgener: Mutationer i RB- och p53-generna viktig faktor vid uppkomsten av cancer. Läkartidningen 1992; 89: 3169-74.
- Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer drugs. Cell 1993; 74: 957-67.
- Lowe SW, Bodis S, McClatchey A, Remington L, Ruley HE, Fischer DE et al. p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. Science 1994; 266: 807-10.
- Wang Y, Szekely L, Okan I, Klein G, Wiman KG. Wild type p53-triggered apoptosis is inhibited by bcl-2 in a v-myc-induced T cell lymphoma line. Oncogene 1993; 8: 3427-31.
- Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, Ferson DZ et al. Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. Nat Med 1996; 2: 985-91.
- Sandig V, Brand K, Herwig S, Lukas J, Bartek J, Strauss M. Adenovirally transferred p16^{INK4a} and p53 genes cooperate to induce apoptotic tumor cell death. Nat Med 1997; 3: 313-9.
- Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. Science 1996; 274: 373-6.
- Hupp TR, Meek DW, Midgley CA, Lane DP. Regulation of the specific DNA binding function of p53. Cell 1992; 71: 875-86.
- Hupp TR, Sparks A, Lane DP. Small peptides activate the latent sequence-specific DNA binding function of p53. Cell 1995; 83: 237-45.
- Abarzua P, LoSardo JE, Gubler ML, Spatthis R, Lu YA, Felix A et al. Restoration of the transcription activation function to mutant p53 in human cancer cells. Oncogene 1996; 13: 2477-82.

- Abarzua P, LoSardo JE, Gubler ML, Neri A. Microinjection of monoclonal antibody PAb421 into human SW480 colorectal carcinoma cells restores the transcription activation function to mutant p53. Cancer Res 1995; 55: 3490-4.
- Selivanova G, Iotsova V, Okan I, Fritsche M, Ström M, Groner B et al. Restoration of the growth suppression function of mutant p53 by a synthetic peptide derived from the p53 C-terminal domain. Nat Med 1997; 3: 632-8.

Summary

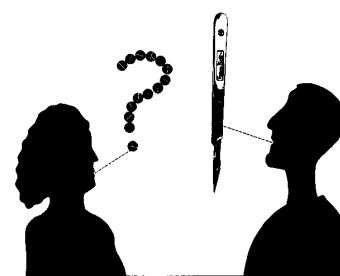
New transcription factor-based cancer treatment; novel gene therapy, cell lysis, and p53 reactivation approaches

Klas G Wiman

Läkartidningen 1997; 94: 3268-72.

The p53 protein is a transcription factor that triggers cell cycle arrest and cell death (apoptosis) in response to certain types of cellular stress, including DNA damage. Human tumours carry p53 mutation in about 50 per cent of cases. Rapid advances in recent years have opened up the possibility of new p53-based approaches to cancer therapy. In a gene therapy approach, the insertion of an intact p53 gene in tumour cells carrying mutant p53 has been shown to result in tumour regression in lung cancer patients. A mutant adenovirus has been shown to kill tumour cells carrying mutant p53 or lacking p53, but not to affect normal cells. Moreover, it may be possible to restore the normal function of mutant p53 proteins by using small p53-activating molecules and thus inducing p53-dependent apoptosis in tumour cells.

Correspondence: Associate Professor Klas G Wiman, Microbiology and Tumour Biology Centre, Karolinska institutet, Box 280, S-171 77 Stockholm; E-mail: klas.wiman@mtc.ki.se



MEDICINENS SPRÅK

Särtryck ur Läkartidningen 1990-93

Läkartidningens språkspalt innehåller både stort och smått, både dagsländor och "eviga" sanningar – om nu sådana över huvud taget finns i språket och medicinen.

Ett urval mer översiktliga artiklar från fyra år har samlats i detta 32-sidiga särtryck, som togs fram i anslutning till arbetet med "Förslag till skrivregler för medicinska termer".

Pris 48 kr. Vid 11-50 ex 43 kr, vid högre upplagor 40 kr/ex.

Beställ här

..... ex Medicinens språk

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Sändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet "Medicinens språk".

Beställning per fax:
08-20 76 19