

Oligonucleotide microarray를 이용하여 10-Hydroxycamptothecin이 처리된 사람 백혈병 HL-60 세포에서의 유전자 발현양상의 분석

정인철, 조무연

고신대학교 의과대학 생화학 교실

Analysis of gene expression profile in 10-hydroxycamptothecin- treated human leukemia HL-60 cells using oligonucleotide microarray

In Cheol Jeong, Moo Youn Cho

Department of Biochemistry, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background Camptothecin is an antitumor alkaloid that has been isolated from the Chinese tree, *Camptotheca acuminata*. DNA topoisomerase I has been firmly established as the molecular target of the camptothecin group of anticancer drugs. These drugs include 10-hydroxycamptothecin(10-CPT), topotecan, 9-aminocamptothecin, and irinotecan. Many of them are now in clinical trials and are showing activity against a wide variety of solid human malignancies. DNA chip microarray technology can be used to establish associations between characteristic gene expression patterns and molecular responses to drug therapy. This study was conducted to determine whether pretreatment of HL-60 human leukemia cells with the topoisomerase I - directed drug 10-CPT regulates gene expression and to investigate the activity of topoisomerase mediated by 10-CPT in nuclear extract from HL-60 human leukemia cells. **Methods** We have conducted experiments on cell cytotoxicity in drug-treated cells, topoisomerase purification, enzyme assay using agarose gel electrophoresis and oligo chip microarray analysis, respectively. **Results** Treatment of HL-60 cells with 10-CPT resulted in marked inhibition of type I topoisomerase activity. 10-CPT IC(50) values was 8 nM for HL-60 cells. Thirty-one genes that were up-regulated(18 genes) and down-regulated(13 genes) in 10-CPT treated HL-60 cells were found. **Conclusion** Our results suggest that the various expression profiles of newly identified genes in 10-CPT treated human leukemia cells by oligonucleotide microarray can be potentially used as novel therapeutic markers.

Key words : 10-hydroxycamptothecin(10-CPT), Topoisomerase, Expression profile, Oligonucleotide microarray

서 론

Camptothecin은 1960년대에 중국의 *Camptotheca acuminata*라는 나무에서 추출한 topoisomerase I의 저해제로서 항암 활성이 알려져¹⁾ 현재 irinotecan, topotecan

의 camptothecin 유도체를 이용한 다양한 저해제의 개발과 임상적 응용 그리고 암 유전자의 발현에 미치는 영향에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있으며²⁻⁴⁾, 새로운 유전공학적 수단으로, 작은 면적의 고체 표면위에 수백에서 수만 종류의 DNA 조각들을 고밀도 배열해 놓은 DNA chip기술의 개발로 생물의 유전 정보가 어떻게 발현되고 있는가를 대규모로 검색할 수 있게 되었다.

1990년도부터 미국을 중심으로 시작된 인간 게놈 프로젝트는 현재 인간 유전체 염기서열이 완전히 해독되어, 과거에는 한, 두 유전자에 대한 집중 연구에서 각 유

교신저자 : 정 인 철
주소: 602-703, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 생화학교실
TEL. 051-990-6418 FAX. 051-990-3081
E-mail: jpfe@ns.kosinmed.or.kr

· 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비 일부 지원에 의해 이루어짐

Oligonucleotide microarray를 이용하여 10-Hydroxy- camptothecin이 처리된 사람 백혈병 HL-60 세포에서의 유전자 발현양상의 분석

전자들의 상호작용이 어떻게 이루어지며 관련된 유전자의 기능을 보다 폭 넓게 이해할 수 있게 되었다. 따라서 여러 종류의 유전자 또는 단백질의 변화를 추적하기 위한 한 방법으로 개발된 기술이 과거의 northern blot 기법을 이용한 DNA chip기술을 통한 유전자 발현 양상을 비교하면 질환의 발생기전과 함께 문제되는 유전자를 찾아낼 수 있으며, 이러한 정보가 축적되면 환자의 진단과 예측, 그리고 치료에 따른 반응을 계속 추적할 수 있는 좋은 시스템을 제공하며, 치료 약물의 개발에도 적용될 수 있다. 이러한 중요성에 따라 현재 DNA chip을 이용한 유전자 발현의 연구들이 다수 보고되고 있으나 topoisomerase 억제제들이 세포내 유전자 발현에 미치는 영향에 관하여서는 발표된 자료는 거의 없는 실정이다⁵⁻⁷⁾.

이와 같은 연구 배경에 따라 본 실험에서는 topoisomerase I의 억제제인 10-CPT를 처리한 사람 백혈병 HL-60 세포의 유전자 발현에 미치는 영향을 oligonucleotide microarray 기법으로 분석하여 10-CPT의 세포내 작용기전을 밝히기 위한 기초 자료를 얻고자 본 연구를 수행하였다.

재료 및 방법

1. 시약 및 재료

10-CPT는 Aldrich사에서, Triton X-100, phenylmethane-sulfonylfluoride(PMSF), Tris-HCl, formamide, dithiothreitol과 proteinase K는 Sigma회사로부터, Ultrogel A6와 bovine serum albumin은 Pharmacia LKB사에서, agarose, fetal bovine serum, gentamicin과 RPMI 1640은 Gibco-BRL사에서, total RNA정제용 kit는 Tel-Test사에서, pUC19는 USB사에서, HL-60세포는 KCTC에서 분양 받았고, 10k oligo chip과 관련 kit 시약들은 마크로젠에서 구입하였으며 그 외의 일반적인 시약은 분석용을 사용하였다.

2. HL-60 세포에서 topoisomerase의 분리 및 이완 활성 측정법

10 % fetal bovine serum이 함유된 RPMI 1640배지를 사용하여 배양한 사람 백혈병 HL-60 세포를 Minford 등

⁸⁾의 방법으로 핵 추출물을 얻은 후 40 % - 80 %의 ammonium sulfate를 사용하여 분별 침전시키고 하룻밤 dialysis하여 탈염과 함께 nucleus 완충액으로 평형시킨 후 Ultrogel A-6 column chromatography에 의해 효소 분획을 얻었다. Topoisomerase의 이완(relaxation) 활성은 Minford 등⁸⁾의 반응 조건에서 400 ng의 pUC19 DNA와 분리한 HL-60 topoisomerase 효소 분획을 2 μ l씩 넣고 37°C에서 30분간 반응시킨 후 0.8 % agarose gel을 사용하여 4V/cm로 전기영동을 실시하여 분석하였다.

3. Cell cytotoxicity 측정법

10% fetal bovine serum이 함유된 RPMI 1640 배지를 사용하여 2×10^4 cell/ml의 농도로 희석한 배지 10 ml에 10-CPT를 농도별 첨가하여 cell doubling time(28시간)동안 처리한 후 원심분리하면서 phosphate buffered saline으로 씻어 10-CPT를 제거하고, 56시간(two doubling time)동안 새 배지에 배양한 후 사람 백혈병 HL-60 세포수를 hemocytometer로 측정하였다.

4. Oligo chip에 의한 microarray hybridization

HL-60 세포를 약물을 처리하지 않은 control group과 10-CPT를 처리한 test group으로부터 각각 total RNA를 분리한 후 각각 Cy3과 Cy5 형광물질로 표지시키고 Oligo chip에 대한 microarray hybridization을 실시하였다. 형광물질로 표지된 microarray chip상의 10K 유전자 각각에 대한 intensity를 Affymatrix사의 428 Array Scanner로 측정하고 통계 프로그램을 사용하여 분석하였다^{9,10)}.

5. Gene Bank 검색 및 동정

Oligo microarray 분석 결과 발현의 뚜렷한 증가 또는 감소하는 유전자를 NCBI(National Center for Biotechnology Information) Gene Bank 검색을 통해 유전자의 기능을 동정하였다.

결 과

1. 10-CPT가 HL-60 사람 백혈병 세포로부터 분리한 topoisomerase 활성에 미치는 영향

배양한 HL-60 세포를 상기 실험 방법에 따라 nuclear

extract를 얻고 ultrogel A6 column chromatography를 실시하여 얻은 효소 활성을 나타내는 분획을 pUC19 plasmid를 type I topoisomerase의 기질로 사용하여 10-CPT에 의한 topoisomerase I의 이완 활성 변화를 관찰한 결과는 그림 1과 같다. 10-CPT를 0.4(lane 3), 2(lane 4), 10(lane 5), 50(lane 6) μ M을 첨가하였을 경우 약물을 첨가하지 않은 2번 lane에 비해 약물의 농도가 증가함에 따라 linear DNA가 증가하였다.

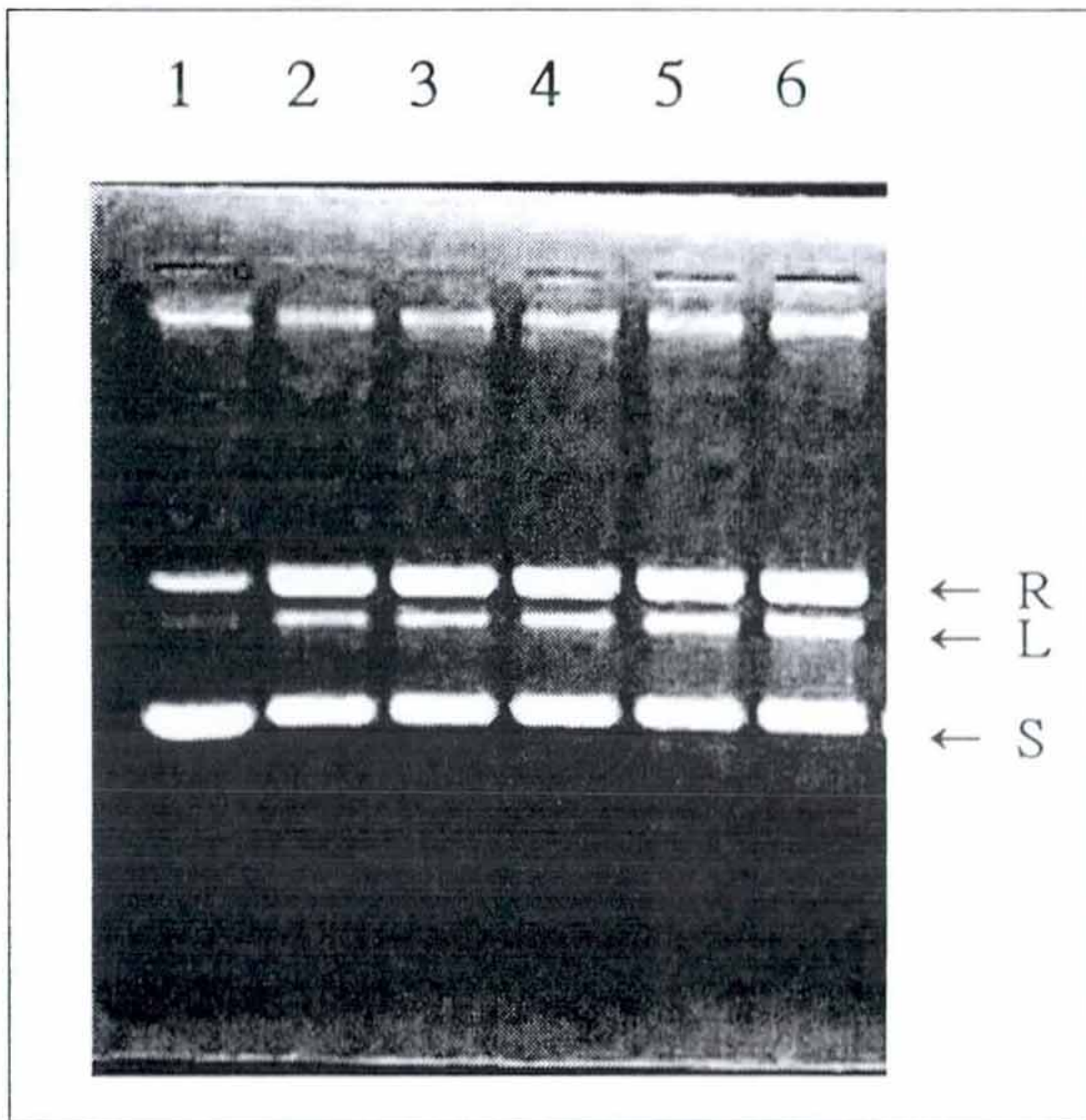


Fig. 1. Effect of 10-CPT on the relaxation activity of topoisomerase I. The relaxation activity was analyzed by the agarose gel assay described in "Materials and Methods". The gel mobilities for the different DNA forms are indicated for each gel, where form S is supercoiled, form R is relaxed circular, form L is linear DNA. Each lane was used 500 ng of pUC19 DNA. Lane 1; pUC19 DNA only, lane 2; lane 1 + topoisomerase I(80 ng), lane 3,4,5,6 ; lane 2 + 0.4, 2, 10, 50 μ M 10-CPT, respectively

2. HL-60 사람 백혈병 세포에서 10-CPT에 의한 세포 독성 검사

약물에 의해 세포내의 일정한 생육 조건에서 각종 유전자 발현에 미치는 영향을 조사하기 위하여 우선 10-CPT를 농도별 처리하여 세포의 생육에 미치는 영향을 조사하였다. ml당 2×10^4 세포를 10 ml의 배양액을 분주한 25 cm²의 culture flask에 10-CPT를 0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 200 nM을 각각 투여한지 28시간 후 정상 배지로 갈아주고 다시 56시간(two doubling time) 배양

하여 세포의 생육 정도를 비교한 결과(그림 2) 2.5 nM의 10-CPT를 투여하였을 때 80 %, 8 nM의 경우 50 %의 생육도를 나타내었다.

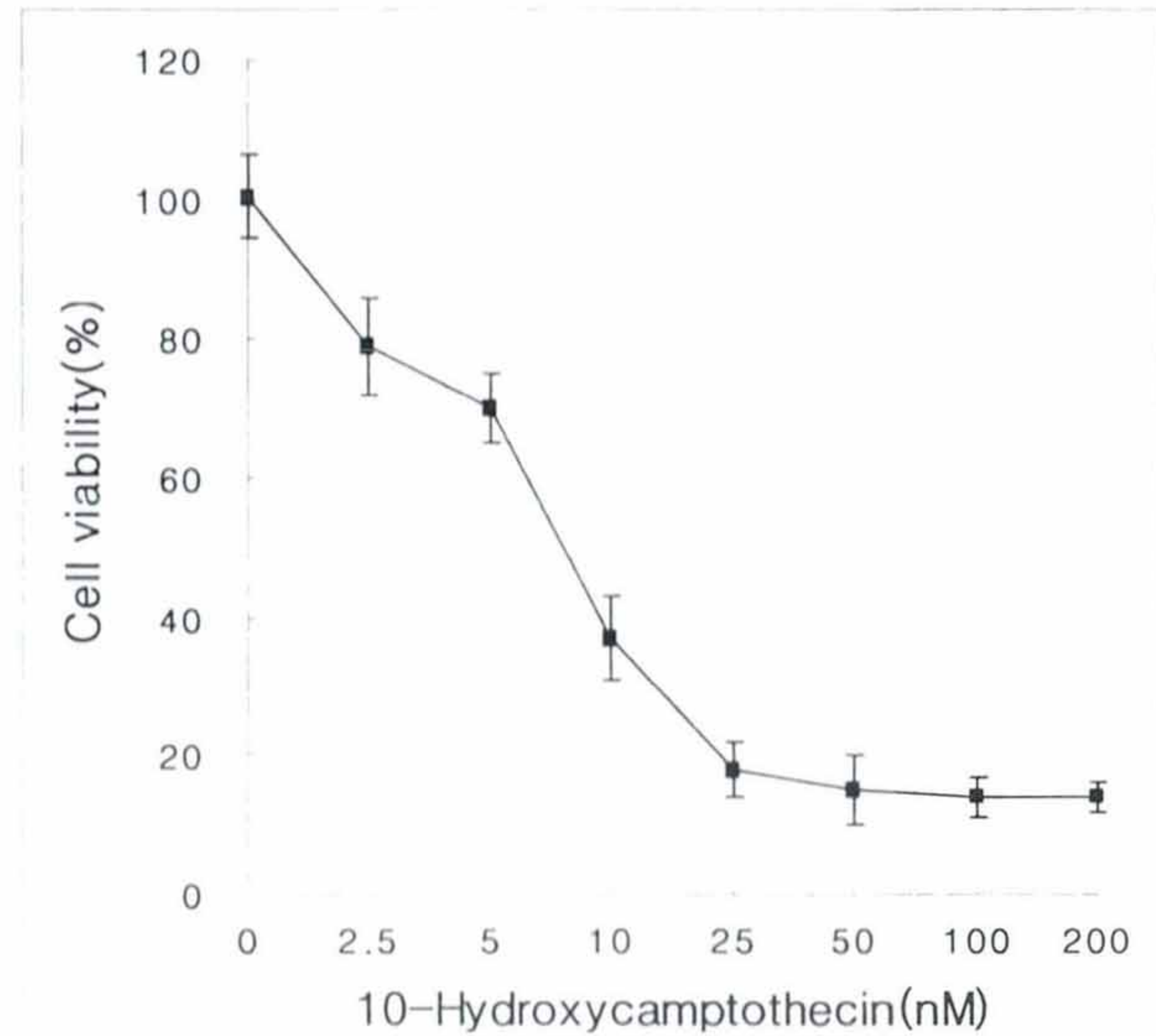


Fig. 2. The growth effects of various concentrations of 10-CPT on HL-60 cell lines. Cells were suspended in RPMI 1640 medium at a level of 2×10^4 cells/ml. They were treated 2 days later with increasing concentrations of 10-hydroxycamptothecin for one cell doubling time(28 hr). After washing with phosphate buffered saline, the cells were further grown for two doubling times(56 hr) in normal medium, counted in a hemocytometer. Each point are representatives of six independent experiments; points given represents the mean, bars show $\pm$ SD

3. HL-60 사람 백혈병 세포에서 10-CPT에 의한 세포 유전자 발현 양상

Topoisomerase I 억제제인 10-CPT를 처리하면 이 약물이 1차적 표적소로 알려진 topoisomerase I 효소 단백질에 결합함으로써 세포에서 특이적으로 발현이 증가되거나 발현이 현저히 감소하는 유전자를 밝히기 위하여 oligonucleotide microarray를 시행하여 정상세포와 10-CPT를 처리한 HL-60 세포에서 유전자 발현 양상을 비교 분석하였다. 투여하지 않은 정상 HL-60 세포와 4 nM의 10-CPT를 처리한 세포에서 각각 total RNA를 추출하고 RT-PCR한 후 각각 Cy3, Cy5의 형광물질로 표지하여 10K human oligo chip상에 하룻밤 hybridization하고 세정 후 Affymatrix사의 428 Array Scanner로 scan하

Oligonucleotide microarray를 이용하여 10-Hydroxy- camptothecin이 처리된 사람 백혈병 HL-60 세포에서의 유전자 발현양상의 분석

여 형광 감도 해석 프로그램을 사용하여 얻은 Cy3과 Cy5의 감도 값을 얻고, house keeping gene의 감도 값, 외부 유전자의 감도 값을 가지고 보정한 후 통계 처리하여 10K 유전자의 발현 양상을 Scatter plot(그림 3)하였다. 자료 분석을 통해 10-CPT를 투여에 따라 10K 유전자중에 약 0.3 %인 2배 이상 뚜렷한 차이를 보이는 31개의 유전자를 확인하였고, up-regulated 유전자(18 genes)와 down-regulated 유전자(13 genes)를 table 1과 2에 표기하였다.

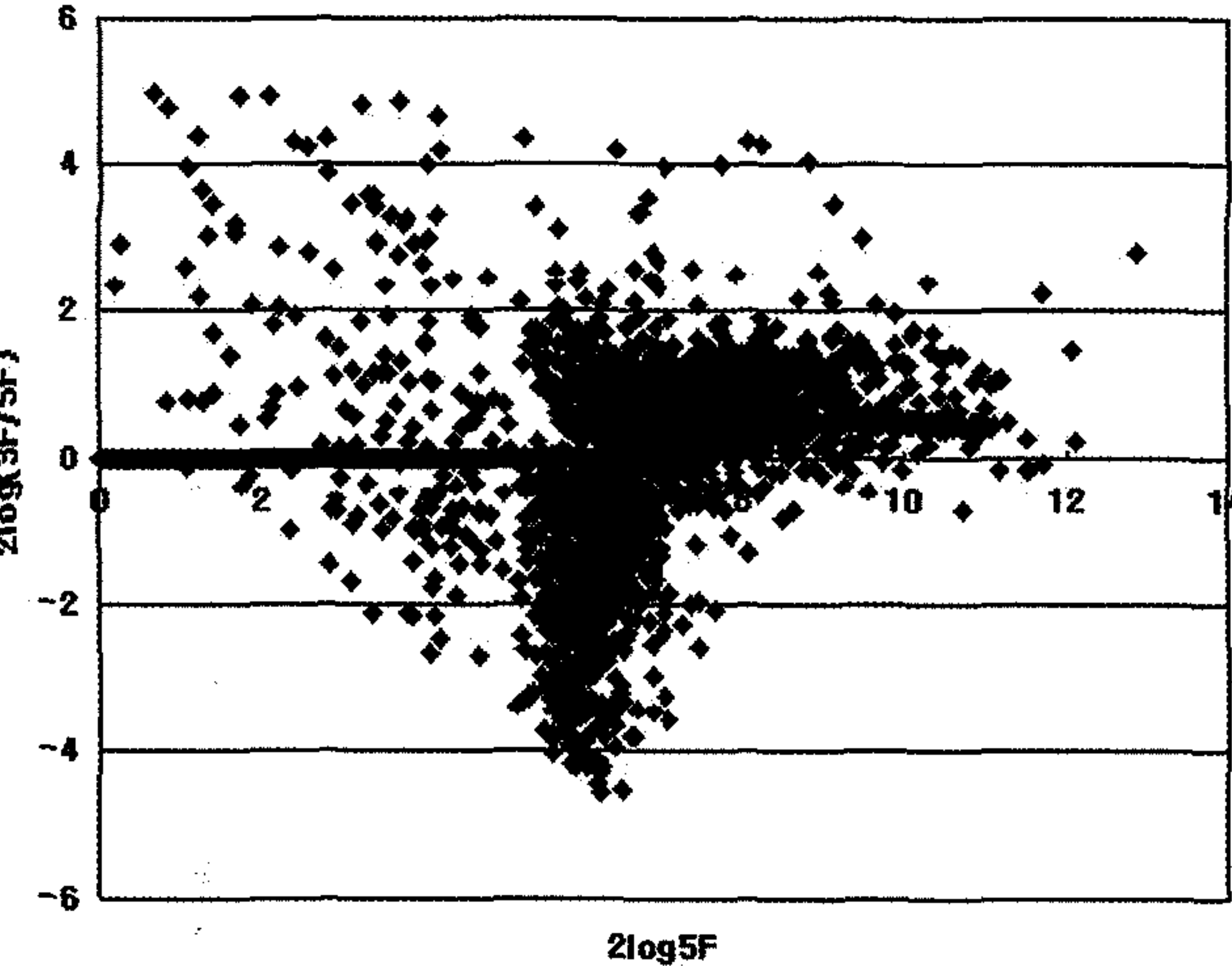


Fig. 3. Expression profiling of 10K genes between 10-CPT-treated (Cy5) and 10-CPT-untreated (Cy3) HL-60 cells.

4. Gene Bank 검색 및 동정

Gene Bank 검색을 통하여 Up-regulation된 유전자는 neuregulin 1, pth-responsive osteosarcoma d1 protein, histone h3.3, greb1 protein, carboxypeptidase A3, similar to 60S ribosomal protein L10, ribosomal protein S14, ensembl genscan prediction 등 이었으며, down-regulated 유전자는 azoospermia, chromosome 20 open reading frame 1, structural maintenance of chromosomes 1, Zic family member 3, erbb2-interacting protein, inter-alpha (globulin) inhibitor 등으로 동정되었다.

Table 1. List of the 10-CPT-up-regulated genes*

Gene	Ratio (C/T)**	Description
XM_011665.1	0.03	neuregulin 1 (NRG1), mRNA.
AF095770.1	0.05	pth-responsive osteosarcoma d1 protein
X05855.1	0.06	histone h3.3
XM_051543.1	0.06	greb1 protein
XM_004734.1	0.07	carboxypeptidase A3 (LOC51200), mRNA.
XM_010156.2	0.07	similar to 60S ribosomal protein L10 (QM protein homolog) (M. musculus) (LOC82130), mRNA.
XM_011320.1	0.07	ribosomal protein S14 (RPS14), mRNA.
ENSG00000133237	0.08	AC005809.1.28393.51885.1 ensembl genscan prediction
XM_006525.1	0.08	sorting nexin 15 (SNX15), mRNA.
XM_006557.1	0.08	hemoglobin, delta (HBD), mRNA.
AF217091.1	0.08	nadh:ubiquinone oxidoreductase ndufb7 subunit structural complex i protein
XM_032144.1	0.09	sperm adhesion molecule ph-20 hyaluronidase zona pellucida binding spam1
XM_010212.1	0.12	granin-like neuroendocrine peptide precursor (SAAS), mRNA.
U87972.1	0.12	nad+-isocitrate dehydrogenase
AK000833.1	0.13	cdna flj20826 fis clone adse00129; unnamed protein product
X17406.1	0.13	cartilage specific proteoglycan
XM_033231.1	0.14	proacrosin binding protein sp32 precursor
XM_005545.1	0.15	protease, serine, 3 (trypsin 3) (PRSS3), mRNA.

* RNA was isolated from HL-60 cells grown with and without 10-CPT

** Indicates the ratios of the signal intensities observed for the sample from 10-CPT-induced cells(T) to those from uninduced cells(C)

Table 2. List of the 10-CPT-down-regulated genes*

Gene	Ratio (C/T)**	Description
XM_013155.2	7.19	region containing deleted in azoospermia 3; deleted in azoospermia 2; deleted in azoospermia (LOC 81942), mRNA.
XM_012941.1	6.17	chromosome 20 open reading frame 1 (C20ORF1), mRNA.
XM_010344.1	6.05	SMC1 (structural maintenance of chromosomes 1, yeast)-like 1 (SMC1L1), mRNA.
XM_010268.1	5.89	Zic family member 3 (odd-paired Drosophila homolog, heterotaxy 1) (ZIC3), mRNA.
XM_003719.1	5.05	erbb2-interacting protein ERBIN (LOC55914), mRNA.
XM_011910.1	4.91	inter-alpha (globulin) inhibitor, H2 polypeptide (ITIH2), mRNA.
XM_010339.1	5.00	glypican 4 (GPC4), mRNA.
AF054176.1	3.73	angiotensin/vasopressin receptor aiiavp
XM_006890.1	3.31	ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2) (ELK3), mRNA.
XM_016445.1	3.29	neuroblastoma-amplified protein (LOC51594), mRNA.
XM_005712.1	3.27	ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1 (ENTPD1), mRNA.
AF060938.1	2.37	type v af10 protein splice variant
X87949.1	2.27	bip protein

* RNA was isolated from HL-60 cells grown with and without 10-CPT

** Indicates the ratios of the signal intensities observed for the sample from 10-CPT-induced cells (T) to those from uninduced cells (C)

고 찰

DNA와 topoisomerase의 반응은 topoisomerase가 DNA의 phosphodiester bond를 절단하고 topoisomerase의 tyrosine기의 OH와 phosphodiester bond가 형성되어 효소와 DNA 사이에 공유 결합한 "cleavable complex"를 이룬 후에 다시 끊어졌던 DNA 부위가 재 봉합되는 특징을 가지고 있다¹¹⁻¹⁴⁾. 현재까지 발견된 topoisomerase의 저해제중 topoisomerase II에 대한 저해제는 많이 있으나 topoisomerase I의 억제제로는 *Camptotheca acuminata*에서 추출한 camptothecin과 그 유도체인 10-CPT가 알려져 있으며 새로운 항암 활성을 가진 억제제를 발견하기 위한 노력이 계속되고 있다. Camptothecin의 작용기전은 topoisomerase 촉매 반응의 전 단계인 phosphodiester bond 절단 과정에는 영향을 주지 않으며 그 후속 단계인 phosphodiester bond의 재봉합을 방해하여 "cleavable complex"를 형성하는데 camptothecin은 3'-phosphotyrosyl-공유 결합에 의한 중간 산물을 형성하여 DNA 재 봉합을 방해하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 topoisomerase 억제제들의 작용에 의해 DNA 복제, 전사, 재조합과 유사분열 과정에 영향을 미치게 되면 유전자 발현의 변화를 초래할 것이며, 특히 암 유전자 발현의 억제에 의해 항암 활성을 가질 것으로 추정하고 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서는 현재까지 발견된 topoisomerase I의 대표적 저해제로 항암 활성을 나타내는 camptothecin의 유도체인 10-CPT가 type I topoisomerase의 이완 활성에 미치는 영향을 조사하였다. 그 결과 supercoil된 pUC19 plasmid DNA는 10-CPT의 농도가 증가함에 따라 linear DNA의 생성이 증가하였는데, 이는 이미 밝혀진 대로 topoisomerase 촉매 반응의 전 단계인 phosphodiester bond 절단 과정에는 영향을 주지 않으며 그 후속 단계인 phosphodiester bond의 재 봉합을 방해하여 cleavable complex를 유도하는 것을 확인할 수 있었다.

DNA chip은 slide glass상에 수백에서 수천 개의 DNA 유전자를 정렬, 고정화 한 것으로 해석하고자 하는 세포

에서 추출한 RNA로 조제한 형광표식 cDNA 또는 oligonucleotide를 hybridization하여 각 유전자의 발현 변화를 측정하는 방법으로, 한 번의 실험으로 매우 많은 유전자의 발현 변화에 대한 정보를 얻을 수 있기 때문에 체계적인 발현 해석을 위한 강력한 screening tool로 이용되고 있다. 이 microarray 기술은 DNA chip 종류에 따라 cDNA chip과 oligonucleotide chip으로 나뉜다. cDNA chip은 gene expression monitoring, 인체 질환 진단, 환경 인자에 대한 생물학적 반응 연구, pharmacogenomics, 식품 안전성 검사에 이용될 수 있으며, oligonucleotide chip은 유전 질환의 유전자 변이 검색, SNP 분석, 병원성 미생물 동정, 법의학적 응용 등에 이용될 수 있다.

Microarray 기법을 이용한 topoisomerase와 관련하여 Wang 등¹⁶⁾이 topoisomerase II 억제제인 etoposide 투여에 따른 유전자 발현 양상을 oligonucleotide array 기법으로 분석하였고, Sujuki 등¹⁷⁾은 genistein 처리한 암세포주에서, Guo 등¹⁸⁾과 Zhou 등¹⁹⁾ 그리고 정 등²⁰⁾은 camptothecin 처리한 암세포 주에서 oligonucleotide 또는 cDNA microarray 기법으로 일부 유전자에 대하여 분석한 연구 이외에는 거의 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 우선 약물의 적정 투여량을 결정하기 위하여 세포 독성 실험을 통해 약 70%의 생존율을 나타내는 조건에서 약물을 투여한 후 topoisomerase 유전자 발현의 변화를 확인하였다. 즉 4 nM의 10-CPT를 처리한 HL-60 세포와 대조구로 부터 total RNA를 분리하고 oligonucleotide microarray 방법으로 유전자의 발현을 조사하였다. 자료 분석을 통해 전체 유전자중에 약 0.3 %인 2배 이상 뚜렷한 차이를 보이는 31개의 유전자를 확인하였고, up-regulated 유전자(18 genes)와 down-regulated 유전자(13 genes)를 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)를 통해 확인한 결과 topoisomerase 억제제들과의 연관성이 모두 알려져 있지 않았다. 따라서 본 실험에서 뚜렷한 발현의 변화를 보이는 유전자들을 검증하기 위하여 RT-PCR과 northern blot 분석을 통하여 분석하고, 그 발현 기전에 대해서는 앞으로 더 연구하여야 할 것으로 사료된다.

결 론

10-CPT를 투여한 HL-60 세포에서 oligonucleotide microarray 분석을 통한 유전자의 발현 양상은 앞으로 항암제의 기전을 밝히고 약물에 대한 치료 반응을 예측하고 새로운 약제 개발에 중요한 역할을 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim GA : Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor. J Am Chem Soc. 88(16): 3888-3890, 1966
2. Nair J, Traganos F, Tse-Dinh YC : Differential effect of camptothecin treatment on topoisomerase II alpha expression in ML-1 and HL-60 leukemia cell lines. Anticancer Res. 20(6B):4183-4188, 2000
3. Perego P, Capranico G, Supino R, Zunino F : Topoisomerase I gene expression and cell sensitivity to camptothecin in human cell lines of different tumor types. Anticancer Drugs 5(6):645-649, 1994
4. Xu JM, Azzariti A, Tommasi S, Lacalamita R, Colucci G, Johnston PG, Church SW, Paradiso A : Combination of 5-fluorouracil and irinotecan on modulation of thymidylate synthase and topoisomerase I expression and cell cycle regulation in human colon cancer LoVo cells: clinical relevance. Clin Colorectal Cancer 2(3):182-188, 2002
5. Guo X, Zhang J, Fu X, Wei Q, Lu Y, Li Y, Yin G, Mao Y, Xie Y, Rui Y, Ying K : Analysis of common gene expression patterns in four human tumor cell lines exposed to camptothecin using cDNA microarray: identification of topoisomerase-mediated DNA damage response pathways. Front Biosci. 1(11):1924-1931,2006
6. Zhou Y, Gwadry FG, Reinhold WC, Miller LD, Smith LH, Scherf U, Liu ET, Kohn KW, Pommier Y, Weinstein JN : Transcriptional regulation of mitotic genes by camptothecin-induced DNA damage: microarray analysis of dose- and time-dependent effects. Cancer Res. 62(6):1688-1695, 2002
7. Jeong IC, Lee NJ, Lee SU, Lee SJ, Cho MY : Expression profile of topoisomerase, ras and myc genes in HL-60 cells treated with camptothecin. Kosin Medical J. 19(1):271-278, 2004
8. Minford J, Pommier Y, Filipinski J, Kohn KW, Kerrigan D, Mattern M, Michaels S, Schwartz R, Zwelling LA : Isolation of intercalator-dependent protein-linked DNA strand cleavage activity from cell nuclei and identification as topoisomerase II. Biochemistry 25(1):9-16, 1986
9. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO : Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. Science 270:467-470, 1995
10. DeRisi JL, Iyer VR, Brown PO : Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. Science 278: 680-686, 1997
11. Christman MF, Dietrich FS, Frink GR : Mitotic recombination in the rRNA of *S.cerevisiae* is suppressed by the combined action of topo I and II. Cell 55:413-425, 1988
12. Schomburg U, Grosse F : Purification and characterization of DNA topoisomerase II from calf thymus associated with polypeptides of 175 and 150 kDa. Eur J Biochem. 160(3): 451-457, 1986
13. Wang JC : DNA topoisomerases. Annu Rev Biochem. 54:665-697, 1985
14. Wang JC : Recent studies of DNA topoisomerases. Biochim Biophys Acta 909:1-9, 1987
15. Wang J, Medeiros J, Longo DL, Mansoor A, Raffeld M, Duffey PL, Jaffe ES, Stevenson MS : Use of the polymerase chain reaction technique to determine c-myc expression in follicular center cell lymphoma. Diagnostic Mol Pathol. 5(1):20-25, 1996
16. Wang Y, Rea T, Bian J, Gray S, Sun Y : Identification of the genes responsive to etoposide-induced apoptosis : application of DNA chip technology. FEBS Lett. 445(2-3):269-273, 1999
17. Suzuki K, Koike H, Matsui H, Ono Y, Hasumi M, Nakazato H, Okugi H, Sekine Y, Oki K, Ito K, Yamamoto T, Fukabori Y, Kurokawa K, Yamanaka H : Genistein, a soy isoflavone, induces glutathione peroxidase in the human prostate cancer cell lines LNCaP and PC-3. Int J Cancer. 99(6):846-852, 2002
18. Guo X, Zhang J, Fu X, Wei Q, Lu Y, Li Y, Yin G, Mao Y, Xie Y, Rui Y, Ying K : Analysis of common gene expression patterns in four human tumor cell lines exposed to camptothecin using cDNA microarray: identification of topoisomerase-mediated DNA damage response pathways. Front Biosci. 1(11):1924-1931,2006
19. Zhou Y, Gwadry FG, Reinhold WC, Miller LD, Smith LH, Scherf U, Liu ET, Kohn KW, Pommier Y, Weinstein JN : Transcriptional regulation of mitotic genes by camptothecin-induced DNA damage: microarray analysis of dose- and time-dependent effects. Cancer Res. 62(6):1688-1695, 2002
20. Jeong IC, Lee NJ, Lee SU, Lee SJ, Cho MY : Expression profile of topoisomerase, ras and myc genes in HL-60 cells treated with camptothecin. Kosin Medical J. 19(1):271-278, 2004