

S-4 肿瘤预防和治疗

B-S4-1

ISL-1 表达水平对胃癌细胞化疗耐药性的影响及机制探究

任新华,李祖昌;指导教师:王卫平,周春燕

北京大学基础医学院 2011 级临床医学

【立论依据】 化疗是一种重要的胃癌辅助治疗方法,但由于不同患者对化疗药物的耐药性差异极大,而影响其治疗效果。哪些因素会导致胃癌细胞呈现不同的耐药性目前尚未阐明。最新的研究表明,自噬可以帮助细胞对抗微环境中的化疗药物,导致耐药。胰岛因子 1(Islet-1, ISL1),在正常成体胃组织中不表达,但我们发现 ISL1 在人胃癌组织中呈中等丰度的表达,且不同胃癌细胞系表达量有明显差异,并对胃癌经典化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)的敏感性亦不同。胃癌细胞中 ISL1 表达量的差异是否与化疗耐药性相关,目前国内外尚未见报道。我们还发现,5-FU 处理下,ISL1 表达丰度高的胃癌细胞,其自噬发生标志 LC3 的剪切也明显增加,那么 ISL1 是否通过增强肿瘤自噬能力来介导胃癌细胞的化疗耐药性?故本课题试图阐明胃癌细胞中 ISL1 表达量的差异可导致肿瘤细胞产生不同的化疗耐药性,其分子机制与 ISL1 能够增强肿瘤自噬能力有关。

【设计思路】 (1)明确胃癌细胞中 ISL1 表达量的差异能否导致肿瘤细胞产生不同的化疗耐药性;(2)证实胃癌细胞中自噬与耐药性的关系;(3)探究 ISL1 与自噬之间的相关性,阐明 ISL1 促进肿瘤耐药性的机制是通过促进自噬来实现的。

【实验内容】 (1)CCK-8 实验和蛋白质印迹实验分别检测 ISL1 表达量不同的两株胃癌细胞系对 5-FU 的耐药性差异和自噬强度;(2)过表达/敲低 ISL1,检测两种细胞对 5-FU 的耐药性变化和自噬强度;(3)在过表达或敲低 ISL1 基础上抑制或增强自噬,检测两株胃癌细胞系在 5-FU 处理下的自噬强度和各自耐药性的改变。

【材料】 人胃癌细胞系 MGC803、MKN28;5-FU;CCK-8 试剂盒;过表达或抑制 ISL1 的质粒;雷帕霉素;3-甲基腺嘌呤;各蛋白抗体。

【可行性】 本实验所涉及的转录因子 ISL1 为本实验室主要研究对象,因此,本实验在理论指导、材料准备上都有很大的可行性。

【创新性】 自噬与肿瘤耐药之间的关系尚无定论;自噬在胃癌细胞耐药性中的作用也未见报道。因此,本实验属理论创新,且具有应用价值,对肿瘤治疗乃至药物靶点设计方面都有一定意义。

关键词: ISL1;胃癌;耐药性;5-FU;自噬

B-S4-2

Fucoidan 干预小鼠肝癌淋巴道转移及其分子机制研究

姚佳林,缪彬彬,高子翔,言力韬;指导教师:邹向阳

大连医科大学 2011 级生物技术

【立论依据】 我国有辽阔的海域,海洋药物资源丰富,开发潜力巨大。随着陆地资源的日益枯竭,海洋药物开发研究已迫在眉睫。褐藻多糖硫酸酯(Fucoidan)是从 *Undaria pinnatifida* 孢子叶中提取富含 L-岩藻糖和硫酸根的天然水溶性胞外杂聚糖,研究表明其具有抗凝血、抗肿瘤、降血脂等作用。恶性肿瘤患者的死亡主要是由于肿瘤的转移造成的,其中淋巴道转移是肿瘤转移的重要方式。HGF、C-Met 及 VEGF-C、VEGFR-3 是转移通路中重要的细胞蛋白和膜表面受体蛋白,在转移中起着极其重要的作用。

【设计思路】 本实验以探究 Fucoidan 对小鼠肝癌淋巴道转移的影响为目的,检测了药物处理后肿瘤细胞转移相关蛋白 VEGFR-3、C-Met 及细胞外分泌因子 VEGFC、HGF 的变化,为临床肿瘤转移药物的开发应用提供前