

B-S4-33

阿司匹林通过下调 T1DC 细胞 PDL-1 表达抗结肠癌的研究

卢雪¹, 张速博¹, 宋运达¹, 李一呼¹, 徐唯娅², 赵雯³; 指导教师: 兰平

1. 中山大学 2011 级临床医学

2. 中山大学 2011 级生命科学

3. 中山大学 2012 级临床医学

【立论依据及设计思路】 阿司匹林对结肠癌的治疗作用已有广泛报道。PDL-1 在肿瘤发生发展中作用关键; 肿瘤组织中 TGF- β 1 与 PGE2 对 PDL-1 表达水平有正性调节作用; 而阿司匹林是 COX 抑制剂, 可下调 PGs。此外, 阿司匹林能够促进 TGF- β 1 的代谢。由此我们猜测阿司匹林有可能通过下调 TGF- β 1 和 PGE2 水平, 进而下调肿瘤组织中 PDL-1 水平, 从而抑制肿瘤发生发展。因此, 本项目将通过一系列体内、体外实验揭示阿司匹林对 PDL-1、TGF- β 1 与 PGE2 的作用, 阐明阿司匹林治疗肿瘤的机制, 为阿司匹林治疗结肠癌的临床运用提供更充分的科学依据。

【实验内容】 (1) 分子水平: 共培养 DC 细胞和结肠癌细胞, 检测阿司匹林治疗组和空白对照组中 PDL-1、TGF- β 1 和 PGE2 表达水平。(2) 大体水平: 构建 AOM/DSS 小鼠结肠癌模型。将模型小鼠随机分成阿司匹林治疗组和空白对照组两组。80 d 后分别测肿瘤大小、数量和分期, 比较 TNM 分期和分化程度, 细胞凋亡, PDL-1 的表达及分布情况。

【材料】 阿司匹林, BALB/C 近交系小鼠, TGF- β elisa kit, PGE2 elisa kit, DC 细胞株, 结肠癌细胞株, PDL-1 抗体等。

【可行性】 (1) 本项目立项依据充分。本项目由课题组成员通过文献阅读自行提出, 理论上可行。(2) 本项目科学意义重大。Science 杂志评选出 2013 年世界十大科技突破, 癌症的免疫治疗名列榜首, 阿司匹林对于结肠癌的治疗作用和 PDL-1 在肿瘤发生发展中的作用机制是目前的研究热点。本项目从 DC 细胞中 PDL-1 分子的表达入手, 阐述了阿司匹林抑制结肠癌的分子机制。(3) 先进的实验室平台。指导教师实验室为国家重点实验室, 拥有完成项目的仪器设备。项目采用的动物和细胞模型、刺激因素等均为国际通用的经典模型和药物。阿司匹林为临床常用药物, 实验所需的分子生物学试剂均可从国内外公司购买。

【创新性】 阿司匹林对于结肠癌的治疗作用在 2013 年已有文献报道, 但是对于其抑制结肠癌的具体机制尚未研究清楚。本项目从 DC 细胞中 PDL-1 分子的表达入手, 阐述了阿司匹林抑制结肠癌的分子机制。

关键词: 阿司匹林; 结肠癌; PDL-1

B-S4-34

SIRT3 对乳腺癌干细胞衰老影响及机制的研究

林勃¹, 高文超², 郑上游³, 吴晓航³, 刘伟涛⁴, 马莹⁴; 指导教师: 张辉

1. 中山大学 2010 级临床医学八年制

2. 中山大学 2007 级临床医学八年制

3. 中山大学 2008 级临床医学八年制

4. 中山大学 2009 级临床医学八年制

【立论依据及设计思路】 乳腺癌干细胞是一类具有较强自我更新能力与分化潜能的癌细胞, 在肿瘤形成和复发中起重要作用。衰老是细胞、机体成熟后, 随年龄增加, 自身结构组分逐步退变、趋向死亡的现象。促进乳腺癌干细胞衰老, 可抑制其增殖分化。SIRT3 是组蛋白去乙酰化酶之一, 可调控干细胞衰老相关基因的表达。有研

究显示, SIRT3 在乳腺癌干细胞中高表达, 但其对乳腺癌干细胞衰老的影响及机制未明。我们猜测 SIRT3 可通过增强 ROS 清除酶活性, 抑制 ROS 的蓄积, 从而阻碍乳腺癌干细胞衰老。本研究拟在乳腺癌干细胞中沉默、过表达 SIRT3, 探究 SIRT3 对乳腺癌干细胞衰老的作用, 并利用免疫共沉淀等技术, 阐明其中机制。

【实验内容】 (1)体外实验: 构建过表达、沉默 SIRT3 的乳腺癌干细胞稳定细胞系, 检测 ROS 及相关基因的表达量, 同时检测细胞衰老状态, 利用免疫共沉淀及质谱技术研究其机制; (2)体内实验: 过表达、沉默 SIRT3 的乳腺癌干细胞稳定细胞系体内成瘤, 获得成瘤实验标本, 检测 ROS 及相关基因的表达量、细胞衰老状态; (3)临床研究: 获取临床乳腺癌样本, 研究 SIRT3 表达量与乳腺癌干细胞数量、乳腺癌患者生存率及生存时间的相关性。

【材料】 临床乳腺癌组织标本、Balb/c 裸鼠、乳腺癌细胞系 MCF7 等。

【可行性】 已有研究证实 SIRT3 可调控干细胞衰老相关基因; 现有研究提示, SIRT3 在乳腺癌干细胞中高表达; 本小组及所在实验室长期致力于肿瘤干细胞研究, 具备相关经验、技术、设备, 所以本研究从理论、人员、实验技术、实验条件上都是可行的。

【创新性】 从 SIRT3 的角度探究乳腺癌干细胞的衰老机制, 成果可为防治乳腺癌提供新靶点。

关键词: 乳腺癌干细胞; 衰老; SIRT3; 机制

B-S4-35

B-Myb 在肺癌中的作用与分子机制初探

刘梦茹¹, 刘弘夷¹, 周亚¹, 姜雪²; 指导教师: 卜友泉

1. 重庆医科大学 2010 级基础医学

2. 重庆医科大学 2011 级基础医学

【立论依据】 B-Myb 是经典癌基因 Myb 家族的成员之一, 其编码蛋白隶属于转录因子, 在细胞周期和肿瘤发生发展过程中均具有重要作用。我们前期已发现, B-Myb 在肺癌中表达异常上调, 提示其在肺癌中具有重要作用, 但其具体功能与分子机制仍不清楚, 本课题拟对此进行研究。

【设计思路】 基于 B-Myb 在肺癌中表达上调, 故选用“功能失活”策略进行研究。即: 采用 RNA 干扰技术, 抑制人肺癌细胞系 H1299 中 B-Myb 的高水平表达, 构建 B-Myb 基因沉默稳定细胞株, 分析 B-Myb 基因沉默后肺癌细胞的生长增殖、细胞周期和迁移侵袭能力以及全基因组基因表达谱的变化, 由此初步揭示 B-Myb 在肺癌中的潜在作用与分子机制。

【实验内容】 首先, 分别构建阴性对照和靶向 B-Myb 的 RNA 干扰质粒; 然后, 将上述质粒瞬时转染人肺癌细胞系 H1299, 结合嘌呤霉素抗性筛选和绿色荧光蛋白追踪, 分别建立阴性对照和 B-Myb 基因沉默稳定细胞株, 通过定量 RT-PCR 和蛋白质印迹技术检测确认 B-Myb 基因表达的抑制程度; 最后, 使用上述构建的稳定细胞株, 分别采用 MTT 实验、流式细胞仪、软琼脂克隆形成实验、迁移侵袭实验对细胞的生长增殖、细胞周期分布、克隆形成能力和迁移侵袭能力进行分析, 并通过基因芯片技术对全基因组基因表达谱进行检测。

【材料】 人肺癌细胞系 H1299、细胞培养基、RNA 干扰质粒、转染试剂、定量 PCR 试剂、B-Myb 抗体、基因芯片等。

【可行性】 理论可行性: 本课题是依据大量文献、我们的前期研究结果以及经典的分子肿瘤学理论, 经过严密论证而提出。技术可行性: 本课题采用的实验技术均为经典和成熟的肿瘤分子生物学研究技术, 指导教师提供全程指导。

【创新性】 采用“功能失活”策略, 综合运用 RNA 干扰、稳定细胞株构建、细胞表型分析和基因芯片技术, 以期首次初步阐明 B-Myb 在肺癌中的作用与潜在分子机制, 目前国内外尚未见报道。

关键词: B-Myb; 肺癌; 细胞周期; 生长增殖; 迁移; 侵袭