

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

期基础研究依据。

【实验内容】 本研究以小鼠肝癌细胞系 Hca-F 为细胞模型,采用蛋白质印迹法、酶联免疫吸附剂测定法、聚合酶链式反应法、Transwell 法等,检测药物对 Hca-F 细胞的转移、侵袭相关蛋白表达以及基因转录的影响。

【材料】 大连海域自然生长的裙带菜(Undaria pinnatifida)孢子叶、小鼠肝癌 Hca-F 细胞系、细胞和分子生物学实验所需试剂、抗体、Transwell 小室等。

【可行性】 本课题组从裙带菜孢子叶中提取 Fucoidan,对其进行纯化及理化性质分析,并对其抗肿瘤、免疫调节等活性进行研究,已完成对 Hca-F 细胞生长因子受体 VEGFR-3 和 C-Met 表达,以及生长因子 VEGF-C 和 HGF 的分泌进行检测。本实验设计合理,具有可行性。

【创新性】 目前对 Fucoidan 的研究主要集中于诱导肿瘤细胞凋亡,对其抗肿瘤侵袭转移的研究却鲜有报道。本实验以 Hca-F 细胞株为研究对象,探究 Fucoidan 对小鼠高淋巴道转移细胞 Hca-F 侵袭转移的影响,具有一定创新性。

关键词: 褐藻多糖硫酸酯;Hca-F 细胞;淋巴道转移;肝癌

B-S4-3

靶向肿瘤干细胞的双模态分子探针的制备与表征

刘海雁,李娜,倪淑婷,庞思,李雪琳;指导教师:柳东芳,唐秋莎
东南大学 2010 级临床医学

【立论依据及设计思路】 肿瘤干细胞具有无限自我更新能力,与肿瘤的生长、转移和复发具有密切联系。CD133 是目前研究最为广泛的肿瘤干细胞表面特异性标志物。前期研究结果已经证实胰腺癌组织与细胞中均存在 CD133⁺ 肿瘤干细胞。本设计以胰腺癌干细胞为着眼点,以其特异性标志物 CD133 为靶点,制备表面耦连抗 CD133 单克隆抗体,以稀土上转换发光纳米材料(UCNPs)、顺磁氧化铁(SPIO)为显像剂,涵盖 MRI 和光学两种成像信号的多模态分子影像探针,并通过体内外实验验证其生物安全性及靶向性。

【实验内容】 (1)改良化学共沉淀法制备 SPIO 并通过修饰将二羧基 PEG 连接到表面;(2)热分解及配体交换法制备 UCNPs 并修饰;(3)通过 SPIO 表面羧基与 UCNPs 表面氨基的酰胺化反应,制备 SPIO/UCNPs 复合纳米材料;(4)MTT,溶血实验、微核实验、半数致死量实验等评价 SPIO/UCNPs 的生物安全性;(5)酰胺化反应将抗 CD133 抗体耦联到 SPIO/UCNPs 纳米复合物表面,得到最终的双模态探针;(6)双模态分子影像探针(CD133mAb-SPIO/UCNPs)的表征及亲和力、体内代谢、体内分布、体内外靶向实验。

【材料】 氯化钇、氯化镱、氯化铟、正硅酸四乙酯、氟化铵、聚丙烯酸、CD133 抗体、二羧基聚乙二醇、十六烷基三甲基溴化铵、人胰腺癌细胞系 PANC-1、NOD-SCID 小鼠。

【可行性】 (1)前期工作:已熟练掌握 UCNPs 及 SPIO 的制备与修饰方法,并已完成 SPIO/UCNPs 复合纳米材料的制备及部分生物安全性评价实验。(2)实验平台:依托教育部分子影像重点实验室。

【创新性】 (1)利用多模态分子影像技术追踪肿瘤干细胞,是一种可以在活体条件下进行的、无创、动态、高分辨率的特异性靶向检测方法,为肿瘤的早期诊断、治疗决策、疗效监测、预后评估等问题提供了新的解决思路;(2)经文献查新检索,表面耦连抗 CD133 单克隆抗体,以 SPIO、UCNPs 为显像剂,涵盖 MRI 和光学两种成像信号的双模态分子影像探针,国内外未见报道。

关键词: SPIO;UCNPs;肿瘤干细胞;多模态分子探针;胰腺癌;CD133