

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.02.021

芳香烃受体与肿瘤发生和发展的关系

Aryl hydrocarbon receptor and tumor development and progression

尹小菲 综述; 陈洁, 陈旻湖 审阅(中山大学附属第一医院 消化内科, 广东 广州 510080)

[摘要] 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)又名二噁英受体,是一种配体激活性转录因子,当与多环芳烃、卤代芳烃等配体结合后,可调控一系列基因的表达。AhR除了参与外源化合物的代谢外,还参与调控许多重要的生物学过程,包括个体发育、细胞分化、癌变等。AhR高表达于乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃癌等多种肿瘤中,可调控肿瘤细胞的增殖、周期、凋亡,以及细胞迁移和侵袭,并且在不同的细胞、不同的环境所起的作用不同。AhR的某些配体(3,3'-吡啶甲烷, tranilast等)显示有抑制肿瘤细胞生长、预防肿瘤发生的作用,因此 AhR有望成为肿瘤治疗的新靶点。

[关键词] 芳香烃受体; 肿瘤; 增殖; 细胞周期; 凋亡; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)02-0225-05

多环芳香烃类物质是环境中严重危害人类健康的污染物,已有研究^[1]表明,此类物质对哺乳动物有致癌性、致畸性、致突变性及免疫毒性等。在研究多环芳香烃类物质的毒性及代谢机制中发现一种重要的蛋白,即芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),又名二噁英受体(dioxin receptor, DR)。对于 AhR 的致癌机制,传统研究认为 AhR 调控外源化合物代谢酶的表达,导致某些致癌中间代谢物产生,从而促进肿瘤发生^[2]。然而最新研究^[3]显示, AhR 还可能通过对细胞增殖、周期与凋亡的影响参与肿瘤的发生、发展。以下将从 AhR 对细胞生物学行为的影响来探讨其在肿瘤发生、发展中的可能作用。

1 AhR 的概况

AhR 是一种配体激活的转录因子,由 805 个氨基酸组成。AhR 属于螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix, HLH)超家族中的一个亚家族: PAS(period [Per]-aryl hydrocarbon[Ah] receptor nuclear translocator[ARNT]-single minded[Sim])家族。AhR 广泛存在于生物体内,哺乳动物、两栖动物、爬行动物和鸟类的体内都含有 AhR 蛋白^[4]。人类 AhR 主要在肺、胸腺、肾、肝脏表达^[2]。AhR 的外源性配体包括卤代芳烃、多环芳烃与杂环胺类等多种环境污染物,内源性配体包括吡啶类、四吡咯类化合物、花生四烯酸代谢产物等,它们均是动物体内生理代谢过程产物,某些食物中也含有这些内源性配体成份。与配体结合后, AhR 与 ARNT(AhR 核转位蛋白)形成二聚体,转位至核内,与外源性化学物调节元件(xenobiotic regulative element, XRE)结合,引起一系列靶基因的表达,包括细胞色素 P450 家族(CYP1A1、

CYP1B1 和 CYP1A2),其表达产物是重要的 I 和 II 相外源化合物代谢酶,使机体对外来毒物的氧化代谢作用增强,一方面对生物体起到一定的保护作用,另一方面可能导致某些有较高致癌性的中间代谢物产生,从而促进机体的肿瘤发生^[2]。

目前对 AhR 生理学功能的了解还不多,主要来自对 AhR 基因敲除小鼠的研究。Schmidt 等^[5]报道, AhR-null 的小鼠肝发育异常(包括重量降低、短暂的微血管脂肪变等)。AhR 在子宫发育中起作用并影响生殖, AhR 缺失的雌性小鼠怀孕后维持妊娠困难,其幼崽哺乳期和断奶期的死亡率增加^[6]。上述研究表明, AhR 在动物的生长发育中起重要作用。

AhR 还参与许多信号转导途径,在调控细胞增殖、分化、凋亡方面起重要作用,而这些过程与肿瘤

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81072048, No. 30871145);广东省自然科学基金资助项目(No. 7001641);中山大学重大项目培育和新兴、交叉学科资助计划(No. 10ykjc23);高校基本科研业务费中山大学青年教师培育项目(No. 09ykpy22);教育部博士点新教师基金(No. 20070558288)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30871145, 81072048), the Natural Science Foundation of Guangdong Province(No. 7001641), the Grant for Major projects and Emerging Interdisciplinary Studies from Sun Yat-sen University(No. 10ykjc23), Training Project for Young Teachers of Sun Yat-sen University Supported by Colleges' s Basic Expenditure for Research(No. 09ykpy22), and the Grant Awarded to PhD Supervisor from Chinese Ministry of Education(No. 20060558010)

[作者简介] 尹小菲(1983-),女,湖北省红安县人,博士生,主要从事消化道疾病方面研究

[通信作者] 陈旻湖(CHEN Min-hu, corresponding author), E-mail: chenminhu@vip.163.com

的发生、进展相关,并最终导致恶性肿瘤的形成^[3]。研究发现,AhR与多种肿瘤的发生相关。乳腺癌中AhR有高水平的表达^[7]。非小细胞肺癌中AhR和其靶基因CYP1B1过表达,CYP1B1在晚期患者中表达更普遍^[8]。肺腺癌中AhR过表达,并与成纤维细胞生长因子-9(FGF-9)正相关,可能通过调节肿瘤细胞与成纤维细胞的相互作用来促进肿瘤生长^[9]。胰腺癌中AhR的表达明显高于慢性胰腺炎及正常组织^[10]。胃癌组织和胃癌细胞株中,AhR表达显著增加,从慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生到胃癌,AhR的表达逐渐增加,在胃癌的AhR核转位率明显高于正常组织^[11]。

2 AhR对肿瘤细胞增殖和细胞周期的调控

AhR被外源性配体激活后,其对细胞增殖和细胞周期的作用具有细胞特异性,用培养的细胞进行的实验常得到不同的、相互矛盾的结果。如在原代培养的角质细胞,AhR的激动剂TCDD(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin,2,3,7,8-四氯二苯-对-二噁英)可促进细胞融合后的增殖和晚期分化^[12]。而在乳腺癌MCF-7细胞,TCDD通过增加P21和P27的蛋白水平阻滞细胞周期^[13]。AhR的其他配体对细胞增殖和细胞周期也有相似的作用,苯并芘(B^[a]P)可抑制瑞士小鼠3T3细胞的增殖^[14]。3-甲基胆蒎(3-MC)能通过增加P21和P27水平,减少细胞周期蛋白依赖激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)的蛋白水平,抑制人脐静脉血管内皮细胞的增殖^[15]。

尽管很多的研究是在有外源性配体存在的条件下做的,但是越来越多的证据表明,AhR在没有外源性配体存在的条件下也能调节细胞的增殖,AhR对细胞增殖是促进还是抑制取决于细胞的类型。AhR基因敲除的小鼠Hepa1细胞与野生型细胞相比,形态不同,倍增时间更长,在G₀/G₁期细胞比例更高^[16]。AhR(-/-)的成纤维细胞增殖比AhR(+/-)细胞慢,暴露于AhR激动剂或是去除配体结合区并不改变细胞的增殖速度,显示AhR在细胞周期中的作用是不依赖配体的。在AhR(-/-)的细胞,促进生长的基因,如cyclin、cyclin依赖的激酶基因水平下调;而抑制生长的基因,如TGF-β₁、ECM相关基因、周期素依赖激酶抑制基因则上调。AhR(-/-)的成纤维细胞分泌更多的TGF-β₁,并且激活的Smad4和TGF-β₁ mRNA水平增加^[17]。而另一个研究^[18]显示,AhR缺失小鼠的表皮增生,毛囊、肝血管过度增殖,肺腺癌和肝腺癌发生率增高。在肝癌细

胞HepG2中,siRNA沉默AhR后,G₀/G₁→S期进程减少,伴随cyclin D1、cyclin E、CDK2、CDK4表达下降。而在乳腺癌MCF-7细胞,siRNA沉默AhR促进G₀/G₁→S期进程,显示了内源性AhR对生长的抑制作用。因此,在没有配体存在的情况下,AhR在MCF-7细胞显示生长抑制作用,而在HepG2细胞则是生长促进作用,证明AhR对生长的作用是细胞特异性的^[19]。

大部分研究认为,在没有配体的情况下,AhR促进细胞周期进展,而高亲和配体激活AhR后与视网膜细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, RB)相互作用扰乱细胞周期,使G₀/G₁期停滞,DNA复制能力减弱,细胞增殖受抑制^[20]。通过对乳腺癌细胞的研究^[21]显示,在没有外源性配体的情况下,AhR与细胞周期蛋白依赖激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4)、周期素D1(cyclin D1)相互作用,以促进细胞周期的进程,这种相互作用能被外源性配体如TCDD破坏,而引起G₁细胞周期阻滞。

对AhR在细胞周期中的作用机制,有两种不同的信号通路解释,一是AhR通过促进转化生长因子β₁(TGF-β₁)mRNA的降解来抑制TGF-β₁的表达,并阻断TGF-β₁依赖的促细胞增殖作用。二是AhR与RB交互作用,抑制RB依赖的转录因子E2F,阻止细胞进入S期^[22]。因此,细胞的类型是一个决定AhR是促进还是抑制细胞生长和增殖的重要因素。目前还需要更多的研究去探讨AhR参与的信号通路及其与中间蛋白的相互作用。

3 AhR对肿瘤细胞凋亡的调控

在AhR缺失小鼠,肝细胞凋亡速度加快,可能与肝内视黄酸异常聚集激活TGF-β,诱导细胞凋亡有关^[16]。另一方面AhR缺失与神经酰胺或FasL刺激引起的细胞凋亡减少相关^[24-25],AhR对细胞凋亡的不同影响可能取决于凋亡是由内在还是外在途径引起的。AhR缺失小鼠的肝癌细胞对紫外线照射、血清饥饿、过氧化氢诱导的凋亡更敏感,这表明了AhR在刺激启动的内在凋亡通路中起细胞保护作用。AhR缺乏导致生存反应受损是通过下调磷脂3'-羟基激酶-Akt/蛋白激酶水平,激活表皮生长因子受体实现的。功能学研究^[26]显示,AhR缺乏导致Akt/蛋白激酶B的活化受损,对内源性途径诱导的细胞凋亡敏感性增加。

AhR的激动剂TCDD能抑制紫外线诱导的肝细胞的凋亡,用TCDD处理紫外线辐射过的肝细胞后,诱导了某些凋亡相关基因(Birc3、Dad1、Pycard、肿瘤

坏死因子)的表达,而不改变凋亡的上游,即 caspase 激活以及 caspase 底物的剪切。人们猜测,TCDD 抑制了细胞的晚期凋亡事件,以保持染色体的完整性,并维持已经开始凋亡细胞的代谢能力^[26]。

AhR 被 TCDD 激活后,能导致 3 株淋巴瘤细胞的凋亡缺失,因此 AhR 在癌症的发展特别是淋巴瘤和白血病中起重要作用。在体外,AhR 介导的细胞凋亡与环氧合酶-2(COX-2)的增加及参与凋亡的 Bcl-2 家族基因(包括 Bcl-x1 和 Mcl-1)的降解有关。体内研究^[27]显示,暴露于 TCDD 促进了 C57BL/10J 小鼠浅表淋巴结的淋巴瘤进展,伴随着受影响淋巴结的 COX-2 的表达显著增加。这些结果显示,AhR 的激活及 COX-2 过表达是淋巴瘤细胞株抵抗凋亡的一种可能机制,可能与体内淋巴瘤的进展相关。

关于 AhR 在凋亡中的调控机制,目前有许多假设。人们认为,AhR 与 E2F1 蛋白的相互作用可能是机制的一部分,E2F 蛋白调控一系列细胞周期相关基因的转录。E2F1 能刺激细胞凋亡,AhR 能抑制 E2F1 调控的促凋亡基因(Tap73, Apaf1)的转录从而抑制细胞凋亡^[28]。

4 AhR 对肿瘤细胞迁移和侵袭的影响

AhR 配体 TCDD 和相关的污染物能引发上皮细胞形态学显著的改变,重组细胞骨架,增加细胞骨架与细胞外基质的相互作用,松动细胞间的接触。此外,TCDD 处理的细胞表现出更大的运动性(迁徙性)。这些 TCDD 的作用是细胞内 AhR 激活介导的,它们与 Jun 氨基末端激酶(JNK)的激活相关联。AhR 对细胞可塑性的影响代表了其在癌症进展中的一种新颖的作用机制^[29]。另外,人们发现,一种细胞迁移和转移的标志分子:HEF1/NEDD9/CASL,是 AhR 的转录靶基因^[30]。

AhR 信号通路参与调控基质代谢的基因的表达,特别是基质金属蛋白酶 MMPs。AhR 对 MMPs 表达及活性的调节,显示其在基质重构方面有一定的作用^[31]。在膀胱癌,细胞核内 AhR 的表达与肿瘤组织学分级、病理分期、淋巴侵袭、淋巴结转移相关。在 T24 膀胱癌细胞株,TCDD 能通过 AhR 依赖的途径增强肿瘤细胞的侵袭,并伴随 MMP-1、MMP-2、MMP-9 表达增高^[32]。在胃癌细胞株 AGS,TCDD 处理的肿瘤细胞侵袭能力增强,伴随 MMP-9 表达增加;用 siRNA 沉默 c-Jun 后则减弱了这种效应,表明 AGS 的 AhR 通路激活后可能通过 c-Jun 依赖的途径诱导 MMP-9 的表达,增强肿瘤细胞的侵袭能力^[33]。在乳腺癌细胞 MCF-7,TCDD 激活 AhR 后诱导的

NFATc1 激活,可能通过自分泌运动因子 ATX/溶血磷脂酸(LPA)-信号促进细胞的迁移^[34]。在胰腺癌细胞, B^[a]P 激活 AhR 后能促进 MMP 的表达和分泌^[35]。在乳腺癌细胞株 MDA-MB-231, B^[a]P 显著增强细胞侵袭是通过 AhR 通路增强 COX-2 和 PGE2 的产生引起的。以上实验结果显示了 AhR 信号通路在乳腺癌细胞侵袭中的潜在作用^[36]。

与其他肿瘤相反,在前列腺癌中 AhR 显示抑癌作用,AhR(-/-)的前列腺癌转基因小鼠发展为前列腺癌的几率远高于野生型 AhR(+ / +)小鼠。选择性 AhR 受体调节剂 6-MCDF(6-甲基-1,3,8-三氯二苯呋喃)能阻止前列腺的癌变,肿瘤形成,盆腔淋巴结的转移伴随血液中血管内皮生长因子(VEGF)浓度降低,6-MCDF 还直接抑制前列腺细胞分泌 VEGF,这些显示 6-MCDF 通过抑制 VEGF 的产生,抑制肿瘤的侵袭^[37]。

5 AhR 可能是肿瘤治疗的靶分子

作为一种肿瘤相关蛋白,AhR 可能是肿瘤治疗的一种靶分子。AhR 的配体 DIM(3,3'-吡啶甲烷)是一种有益的膳食成分,能通过 AhR 依赖的途径强烈地抑制 ER- α 的表达及雌激素信号通路,防止啮齿动物乳腺肿瘤,减少人类乳腺癌的发病风险^[38]。AhR 能通过两种途径调控雌激素的作用,一是作为转录因子诱导 CYP1 家族中雌激素代谢基因的表达,二是启动雌激素受体的降解和抑制雌激素信号通路。而在雌激素受体阴性的乳腺癌,非毒性的选择性 AhR 受体激动剂 MCDF(6-甲基-1,3,8-三氯二苯呋喃),能诱导靶基因 CYP1A1 的表达,并抑制肿瘤细胞的增殖^[39]。另一种 AhR 激动剂曲尼斯特(tranilast)则显示对乳腺癌干细胞样细胞有抑制作用,显示其在乳癌治疗方面有应用前景^[40]。

此外,AhR 能通过一种先前未知的、配体依赖的途径降解 β -catenin,抑制小肠肿瘤形成,这种功能可由外源性配体或自然配体(例如从食物中色氨酸和肠道微生物转换生成的硫苷吡啶衍生物)激活,并抑制 APC(Min/+)小鼠的小肠肿瘤的进展。这些研究表明,自然产生或者化学改造的 AhR 配体可用于预防小肠肿瘤^[41]。

综上所述,AhR 不仅参与许多重要的外源性化合物的代谢,也参与机体的多种重要生理过程(增殖、凋亡、迁徙等)。AhR 的作用复杂,在不同的细胞、不同的环境可引起不同的结果,其究竟是促癌还是抑癌还没有定论。进一步研究 AhR 在肿瘤发生、发展过程中的具体作用机制,一方面有助于更加深

入地了解环境污染物的致癌模式,更重要的是通过对 AhR 通路进行调控可能对肿瘤的防治提供新的途径。

[参考文献]

- [1] 谭玉凤, 吴南翔. 芳香烃受体的研究进展 [J]. 浙江省医学科学院学报, 2007, 12(4): 35-37.
- [2] Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and drug disposition gene regulation [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(6): 1169-1186.
- [3] Gasiewicz TA. Expression and activity of aryl hydrocarbon receptors in development and cancer [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2008, 18(4): 279-321.
- [4] Hahn ME, Karchner SI, Shapiro MA, et al. Molecular evolution of two vertebrate aryl hydrocarbon (dioxin) receptors(AHR1 and AHR2) and the PAS family [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(25): 13743-13748.
- [5] Schmidt JV, Bradfield CA. Ah receptor signaling pathways [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1996, 12(1): 55-89.
- [6] Abbott BD, Schmid JE, Pitt JA, et al. Adverse reproductive outcomes in the transgenic Ah receptor-deficient mouse [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 155(1): 62-70.
- [7] Schlezinger JJ, Liu D, Farago M, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor in mammary gland tumorigenesis [J]. *Biol Chem*, 2006, 387(9): 1175-1187.
- [8] Su JM, Lin P, Wang CK, et al. Overexpression of cytochrome P450 1B1 in advanced non-small cell lung cancer: A potential therapeutic target [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(2): 509-515.
- [9] Wang CK, Chang H, Chen PH. Aryl hydrocarbon receptor activation and overexpression upregulated fibroblast growth factor-9 in human lung adenocarcinomas [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 807-815.
- [10] Koliopanos A, Kleeff J, Xiao Y, et al. Increased arylhydrocarbon receptor expression offers a potential therapeutic target for pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2002, 21(39): 6059-6070.
- [11] Peng TL, Chen J, Mao W, et al. Potential therapeutic significance of increased expression of aryl hydrocarbon receptor in human gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(14): 1719-1729.
- [12] Ray S, Swanson HI. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by TCDD inhibits senescence: A tumor promoting event [J]? *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(4): 681-688.
- [13] Lee JE, Safe S. Involvement of a post-transcriptional mechanism in the inhibition of CYP1A1 expression by resveratrol in breast cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(8): 1113-1124.
- [14] Vaziri C, Faller DV. A benzo[a]pyrene-induced cell cycle checkpoint resulting in p53-independent G1 arrest in 3T3 fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(5): 2762-2769.
- [15] Pang PH, Lin YH, Lee YH, et al. Molecular mechanisms of p21 and p27 induction by 3-methylcholanthrene, an aryl-hydrocarbon receptor agonist, involved in antiproliferation of human umbilical vascular endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(1): 161-171.
- [16] Ma Q, Whitlock JP Jr. The aromatic hydrocarbon receptor modulates the Hepa 1c1c7 cell cycle and differentiated state independently of dioxin [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(5): 2144-2150.
- [17] Chang X, Fan Y, Karyala S, et al. Ligand-independent regulation of transforming growth factor beta1 expression and cell cycle progression by the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(17): 6127-6139.
- [18] Gonzalez FJ, Fernandez-Salguero P. The aryl hydrocarbon receptor: Studies using the AHR-null mice [J]. *Drug Metab Dispos*, 1998, 26(12): 1194-1198.
- [19] Abdelrahim M, Smith R 3rd, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor gene silencing with small inhibitory RNA differentially modulates Ah-Responsiveness in MCF-7 and HepG2 cancer cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(6): 1373-1381.
- [20] Barouki R, Coumoul X, Fernandez-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(19): 3608-3615.
- [21] Bar Hoover MA, Hall JM, Greenlee WF, et al. Aryl hydrocarbon receptor regulates cell cycle progression in human breast cancer cells via a functional interaction with cyclin-dependent kinase 4 [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(2): 195-201.
- [22] Peng L, Mayhew CN, Schnekenburger M, et al. Repression of Ah receptor and induction of transforming growth factor- β genes in DEN-induced mouse liver tumors [J]. *Toxicology*, 2008, 246(2/3): 242-247.
- [23] Reiners JJ Jr, Clift RE. Aryl hydrocarbon receptor regulation of ceramide induced apoptosis in murine hepatoma 1c1c7 cells: A function independent of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(4): 2502-2510.
- [24] Park KT, Mitchell KA, Huang G, et al. The aryl hydrocarbon receptor predisposes hepatocytes to Fas-mediated apoptosis [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(3): 612-622.
- [25] Wu R, Zhang L, Hoagland MS, et al. Lack of the aryl hydrocarbon receptor leads to impaired activation of AKT/protein kinase B and enhanced sensitivity to apoptosis induced via the intrinsic pathway [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(1): 448-457.
- [26] Chopra M, Dharmarajan AM, Meiss G, et al. Inhibition of UV-C light-induced apoptosis in liver cells by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 111(1): 49-63.
- [27] Vogel CF, Li W, Sciallo E, et al. Pathogenesis of aryl hydrocarbon receptor-mediated development of lymphoma is associated with increased cyclooxygenase-2 expression [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(5): 1538-1548.
- [28] Alvaro Puga, Ci Ma, Jennifer LM. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(4): 713-722.
- [29] Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, et al. Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism [J]. *Oncogene*, 2006, 25(40): 5570-5574.
- [30] Barouki R, Coumoul X. Cell migration and metastasis markers as targets of environmental pollutants and the Aryl hydrocarbon receptor [J]. *Cell Adh Migr*, 2010, 4(1): 72-76.

- [31] Hillegass JM, Murphy KA, Villano CM, et al. The impact of aryl hydrocarbon receptor signaling on matrix metabolism: Implications for development and disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 387 (9): 1159-1173.
- [32] Ishida M, Mikami S, Kikuchi E, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by up-regulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(2): 287-295.
- [33] Peng TL, Chen J, Mao W, et al. Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9 [J]. *BMC Cell Biol*, 2009, 10: 27.
- [34] Seifert A, Rau S, Küllertz G, et al. TCDD induces cell migration via NFATc1/ATX-signaling in MCF-7 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 184(1): 26-32.
- [35] Haque M, Francis J, Sehgal I. Aryl hydrocarbon exposure induces expression of MMP-9 in human prostate cancer cell lines [J]. *Cancer Lett*, 2005, 225(1): 159-166.
- [36] Miller ME, Holloway AC, Foster WG. Benzo[a]-pyrene increases invasion in MDA-MB-231 breast cancer cells via increased COX-II expression and prostaglandin E2 (PGE2) output [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22(2): 149-156.
- [37] Fritz WA, Lin TM, Safe S, et al. The selective aryl hydrocarbon receptor modulator 6-methyl-1, 3, 8-trichlorodibenzofuran inhibits prostate tumor metastasis in TRAMP mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77(7): 1151-1160.
- [38] Okino ST, Pookot D, Basak S, et al. Toxic and chemopreventive ligands preferentially activate distinct aryl hydrocarbon receptor pathways: Implications for cancer prevention [J]. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*, 2009, 2(3): 251-256.
- [39] Zhang S, Lei P, Liu X. The aryl hydrocarbon receptor as a target for estrogen receptor-negative breast cancer chemotherapy [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(3): 835-844.
- [40] Prud'homme GJ, Glinka Y, Toulina A, et al. Breast cancer stem-like cells are inhibited by a non-toxic aryl hydrocarbon receptor agonist [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13831
- [41] Kawajiri K, Kobayashi Y, Ohtake F. Aryl hydrocarbon receptor suppresses intestinal carcinogenesis in ApcMin/ + mice with natural ligands [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(32): 13481-13486.
- [收稿日期] 2010 - 11 - 30 [修回日期] 2011 - 03 - 20
[本文编辑] 王莹

· 简讯 ·

第十二届全国肿瘤生物治疗学术会议征文通知(第一轮通知)

“中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会”和“中国抗癌协会生物治疗专业委员会”联合主办,由山东大学药学院免疫药理与免疫治疗研究所和《中国肿瘤生物治疗杂志》联合承办的“第十二届全国肿瘤生物治疗学术会议”定于2011年10月8-10日在山东省济南市召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿、参加会议交流。会议期间将邀请国内外著名专家介绍本领域基础及临床研究的新进展。

征文主题:

1. 肿瘤生物治疗的新理论与新策略;2. 肿瘤生物治疗和诊断的新技术;3. 肿瘤生物治疗的临床应用与评价;4. 细胞治疗(包括造血干细胞和骨髓移植);5. 新型肿瘤相关抗原的研究;6. 细胞因子治疗;7. 抗体治疗;8. 疫苗治疗;9. 基因治疗;10. 生物反应调节剂(包括中药);11. 与生物治疗相关的综合治疗;12. 肿瘤干细胞;13. 肿瘤微环境和逃逸机制研究等。

征文要求:

凡未在国内外公开刊物发表过的研究论文和相关领域国内外研究进展的综述文章均可向会议投稿。请用 word 文档的电子邮件投稿。学会为本次大会投稿注册了临时邮箱。稿件为 800 ~ 1000 字的中文摘要。如希望大会报告请附带全文。摘要包括:研究目的、方法、结果、结论,及 3 ~ 5 个关键词。请注明作者的单位、通讯作者的联系地址、电话和电子邮箱。来稿经专家评审后选择优秀论文作大会发言。所接受的论文摘要将录入会议文集。

征文截稿日期:2011年8月8日

收稿电子邮箱:biotherapy12@163.com

联系人:张建,张彩

联系电话:0531-88381980,0531-88383782

联系地址:山东省济南市文化西路44号

邮编:250012