

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.04.007

溶瘤腺病毒 SG7605-11R-P53 对肝癌细胞的体外杀伤作用

于丽¹, 陈艳², 付玉华¹, 范丽¹, 刘辉², 苏长青², 钱其军^{1,2} (1. 浙江理工大学 生命科学学院 新元医药和生物技术研究 所, 浙江 杭州 310018; 2. 第二军医大学 东方肝胆外科医院 基因与病毒治疗实验室, 上海 200438)

[摘要] 目的: 研究携带细胞穿膜肽 11R 和 P53 的溶瘤腺病毒 SG7605-11R-P53 对肝癌细胞的体外杀伤作用。方法: 以本课题组前期实验构建的携细胞穿膜肽 11R 和 P53 的溶瘤腺病毒 SG7605-11R-P53 和不携 11R 的溶瘤腺病毒 SG7605-P53 感染肝癌细胞 HepG2、SMMC-7721、Hep3B、Huh7 和正常成纤维细胞株 BJ, Western blotting 检测感染后细胞 P53 和 11R-P53 的表达情况, TCID₅₀ 法检测 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在肝癌细胞中的增殖能力, MTT 法检测 SG7605-11R-P53 对肝癌细胞及正常细胞的杀伤作用。结果: SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 能在肝癌细胞中高表达 P53 和 11R-P53 蛋白。SG7605-11R-P53 可在 HepG2、SMMC-7721、Hep3B 和 Huh7 细胞中大量增殖, 其增殖倍数是 SG7605-P53 的 10~100 倍, 但在正常 BJ 细胞内几乎不增殖。SG7605-11R-P53 在 MOI=0.1 时对 Hep3B 细胞的杀伤率达 90%, 对于正常 BJ 细胞只有当 MOI=50 时才有很弱的抑制作用; SG7605-11R-P53 对 4 种肝癌细胞杀伤作用的大小依次为 Hep3B、HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞。结论: 携带细胞穿膜肽 11R 和 P53 的 SG7605-11R-P53 溶瘤腺病毒体外对 4 种肝癌细胞株均有较好的靶向杀伤作用, 尤其对 Hep3B 细胞的杀伤作用最强。

[关键词] 溶瘤腺病毒; 细胞穿膜肽; 11R; P53; 肝癌; 基因-病毒治疗

[中图分类号] R730.5; R735.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)04-0378-05

Cytotoxicity effect of oncolytic adenovirus SG7605-11R-P53 on hepatocellular carcinoma cells *in vitro*

YU Li¹, CHEN Yan², FU Yu-hua¹, FAN Li¹, LIU Hui², SU Chang-qing², QIAN Qi-jun^{1,2} (1. Xinyuan Institute of Medicine and Biotechnology, Life Sciences College, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, Zhejiang, China; 2. Laboratory of Viral and Gene Therapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective:** To study the cytotoxicity of oncolytic adenovirus SG7605-11R-P53 containing cell-penetrating peptide (11R) on hepatocellular carcinoma cells Hep3B and Huh7 *in vitro*. **Methods:** Western blotting analysis was used to detect the expression levels of P53 and 11R-P53 in hepatocellular carcinoma cell lines HepG2, SMMC-7721, Hep3B and Huh7, and normal cell line BJ after SG7605-11R-P53 and SG7605-P53 infection. TCID₅₀ assay was used to evaluate the replication ability of SG7605-11R-P53 and SG7605-P53 in hepatocellular carcinoma cell lines; the cytotoxicity of SG7605-11R-P53 on hepatocellular carcinoma cell lines and normal cell line was evaluated by MTT assay. **Results:** P53 and 11R-P53 proteins were highly expressed in both SG7605-11R-P53 and SG7605-P53 infected hepatocellular carcinoma cell lines. SG7605-11R-P53 replicated in HepG2, SMMC-7721, Hep3B and Huh7 cells but could hardly replicate in normal BJ cells, and SG7605-11R-P53 had a 10-100 times higher replication than SG7605-P53. When MOI=1, the cytotoxicity rate of SG7605-11R-P53 against Hep3B cells was 90%, and when MOI increased to 50, SG7605-11R-P53 only had a weak inhibitory effect against normal BJ cells. The cytotoxicity effect of SG7605-11R-P53 against Hep3B, HepG2, Huh7 and SMMC-7721 cells decreased gradually. **Conclusion:** Adenovirus SG7605-11R-P53 containing cell-penetrating peptide (11R) can effi-

[基金项目] 国家新药创制重大专项课题(No. 2009ZX09102-235)。Project supported by the Major Special Foundation for New Drug Creation of China (No. 2009ZX09102-235)

[作者简介] 于丽(1983-),女,安徽阜阳人,硕士生,主要从事肿瘤基因与病毒治疗的研究。E-mail: yuli521@163.com

[通信作者] 钱其军(QIAN Qi-jun, corresponding author), E-mail: qianqj@163.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110714.1100.008.html>

ciently kill the 4 hepatocellular carcinoma cell lines *in vitro*, with the strongest effect seen on Hep3B cells. This study lays a foundation for further investigating the effect of SG7605-11R-P53 against liver cancer *in vivo*.

[**Key words**] oncolytic adenovirus; cell-penetrating peptide; 11R; P53; hepatocellular carcinoma cell; gene-viral therapy

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(4): 378-382]

溶瘤腺病毒感染细胞后其子代病毒能够扩散、感染新的细胞,并裂解它们,具有可复制、体积小、弥散能力强等优点^[1-2]。刘新垣院士及东方肝胆外科医院基因与病毒治疗实验室钱其军教授最早提出将基因-溶瘤腺病毒结合起来用于肿瘤治疗。目前该实验室已经对靶向基因-病毒的治疗系统进行了一系列的改造^[2-4],并取得一定进展。P53 基因是一个功能强大的抑癌基因,它的突变可导致肿瘤的发生,如多数肝癌都伴发 P53 基因的突变^[5]。研究^[6]表明,P53 基因突变的肿瘤,即使在肿瘤的晚期,如通过治疗恢复 P53 的功能,亦可抑制肿瘤生长。本课题组前期利用携带 P53 基因的溶瘤腺病毒 SG7605-P53 对实体瘤治疗进行了研究,发现联合 SG7605 溶瘤腺病毒和 P53 基因能有效抑制肿瘤生长^[7-8]。然而携带 P53 基因的 SG7605 腺病毒载体对某些恶性肿瘤的感染效率较低,限制了 SG7605-P53 的广泛应用。多聚精氨酸(11R)是一个能够转导生物活性分子进入真核细胞的短肽。日本学者^[9-10]发现,11R-P53 融合蛋白能够提高诱导肿瘤细胞的凋亡率,增强抗肿瘤作用。本研究进一步探讨携带 11R-P53 融合蛋白的溶瘤腺病毒 SG7605-11R-P53 对肝癌细胞的体外杀伤作用。

1 材料与方法

1.1 细胞株和主要试剂

人肝癌细胞株 HepG2、SMMC-7721、Hep3B、Huh7 和成纤维细胞株 BJ 购于美国 ATCC 公司,分别用含 10% FBS 的 DMEM、RPMI 1640 和 MEM 培养液培养。DMEM、RPMI 1640 和 MEM 培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自 Gibco BRL 公司,四氮唑蓝(MTT)购于 Sigma 公司,小鼠抗人 P53 单克隆抗体和 HRP-羊抗小鼠 IgG 抗体购于 R&D 公司。溶瘤腺病毒 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 由本实验室设计、构建并包装,已经鉴定、扩增并纯化保存^[11]。病毒滴度,SG7605-11R-P53 为 3.2×10^9 pfu/ml;SG7605-P53 为 3.5×10^9 pfu/ml。

1.2 Western blotting 检测溶瘤腺病毒感染细胞中 P53 蛋白的表达

取对数生长期 HepG2、SMMC-7721 和 BJ 细胞接种至 6 孔板,每孔 5×10^5 个细胞,37 °C、5% CO₂

孵箱培养 24 h。以 MOI = 5 加入病毒 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53,在 37 °C、5% CO₂ 孵箱中培养 48 h,随后移去上清,直接往细胞培养皿内加入动物蛋白提取液 200 μl,裂解细胞。上样时取 40 μl 样品加入 10 μl 上样缓冲液,混匀后 100 °C 变性 3 min,加样,电泳完成后转膜、封闭。加小鼠抗人 P53 单克隆抗体(用 TBS + 5% BSA,以 1:1 000 稀释),4 °C 孵育过夜,洗膜后加入 HRP-羊抗小鼠 IgG 抗体(用 TBS + 5% BSA,以 1:5 000 稀释)室温哺育 1 h。洗膜后显影、定影。随后用 TBST 洗去 P53 一抗,加入 β-actin 的一抗和二抗孵育,检测 β-actin 的表达情况。

1.3 TCID₅₀ 法检测溶瘤腺病毒的增殖能力

取对数生长期 HepG2、SMMC-7721、Huh7 和 BJ 细胞铺 6 孔板,HepG2、SMMC-7721 和 Huh7 细胞为 5×10^5 /孔,BJ 细胞为 1×10^6 /孔,37 °C、5% CO₂ 孵箱培养 24 h。用无血清培养液清洗 2 遍,然后换成无血清培养液,以 MOI = 5 加入 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53,十字法摇匀,2 h 后换用 5% 血清培养液,37 °C、5% CO₂ 孵箱培养。收集病毒感染 0 h 和 96 h 的细胞及上清液,-80 °C 冻融 3 次,离心取上清,TCID₅₀ 法检测病毒滴度。以 0 h 病毒滴度为参照,计算病毒的增殖倍数。

1.4 MTT 法检测 SG7605-11R-P53 对肿瘤细胞的杀伤作用

收集对数生长期的 HepG2、SMMC-7721、Hep3B、Huh7 和 BJ 细胞,用含 10% 血清的培养液配制成单细胞悬液,铺 96 孔板,每孔 100 μl (1×10^4 个细胞),置于 37 °C、5% CO₂ 孵箱中培养过夜。以无血清培养液稀释病毒,按 MOI = 0、0.1、0.5、1.5、10、50、100 加入病毒 SG7605-11R-P53,以 SG7605-P53 为对照。每个 MOI 值设 4 个复孔。37 °C、5% CO₂ 孵箱培养 7 d,弃去培养液,加入无血清培养液 100 μl/孔,加入 5 mg/ml 的 MTT 10 μl/孔,置于 37 °C、5% CO₂ 孵箱内 4 ~ 6 h。加 10% SDS + 0.01 mol/L HCl 100 μl/孔,置于 37 °C、5% CO₂ 孵箱内过夜。酶联免疫检测仪测定 570 nm 波长光密度值(D),校正波长为 655 nm 或者 630 nm。细胞生存率(%) = (实验孔 D_{570} - 本底 D_{570}) / (对照孔 D_{570})

- 本底 D_{570}) $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS16.0 统计软件, 以方差分析进行统计学处理, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 感染细胞高表达 11R-P53 及 P53 蛋白

用 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 感染 HepG2、SMMC-7721 和 BJ 细胞, 48 h 后收集样品, Western blotting 检测 11R-P53 及 P53 蛋白的表达情况。结果(图 1)发现, SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 感染后, HepG2、SMMC-7721 肝癌细胞及 BJ 正常细胞都能较好地表达 P53 及 11R-P53 蛋白, 且条带大小正确(它们的相对分子质量, 11R-P53 约为 55 000, P53 约为 53 000)。

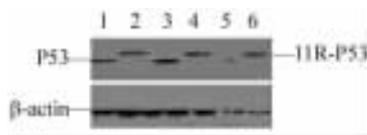


图 1 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 感染不同细胞后 11R-P53 及 P53 蛋白的表达

Fig. 1 Expressions of 11R-P53 and P53 protein in different cells after SG7605-11R-P53 or SG7605-P53 infection

1, 2: HepG2 cells infection with SG7605-11R-P53 or SG7605-P53; 3, 4: SMMC-7721 cells infection with SG7605-11R-P53 or SG7605-P53; 5, 6: BJ cells infection with SG7605-11R-P53 or SG7605-P53

2.2 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在肿瘤细胞中的增殖水平

SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 按 MOI = 5 的量分别感染肝癌细胞 HepG2、Huh7、SMMC-7721 和 BJ 正常细胞, 2 h 后清洗换液, 并分别于 0 h 和 96 h 后收集病毒上清; 然后用 TCID₅₀ 方法检测 0 h 和 96 h 病毒的滴度。结果如图 2 所示, 96 h 时 SG7605-11R-P53 在 HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞中增殖倍数分别为(18 350.0 ± 11 832.9)、(4979.2 ± 36.1)和(1 566.7 ± 7.2)倍; SG7605-P53 的增殖倍数分别为(154.4 ± 143.6)、(539.1 ± 312.8)和(112.2 ± 47.5)倍。SG7605-11R-P53 在肝癌细胞株中的增殖倍数是 SG7605-P53 的 10 ~ 100 倍。在正常 BJ 细胞中 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在 96 h 的增殖倍数分别为(3.8 ± 1.1)和(2.0 ± 0.1)倍,

结果说明改造后的溶瘤腺病毒具有较高的安全性。

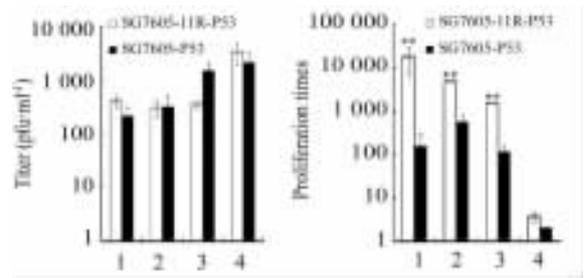


图 2 TCID₅₀ 法检测 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在肿瘤细胞中的增殖

Fig. 2 Proliferation of SG7605-11R-P53 and SG7605-P53 in tumor cells as evaluated by TCID₅₀ assay

1: HepG2 cells; 2: Huh7 cells;

3: SMMC-7721 cells; 4: BJ cells

** $P < 0.01$ vs SG7605-11R-P53 group

2.3 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 对 Huh7 细胞的杀伤作用

由图 3 可以看出, SG7605-11R-P53 对 Huh7 细胞在 MOI = 1 时就表现出明显的杀伤效果, 而 SG7605-P53 在 MOI = 5 时才表现出一定的杀伤作用, 结果说明带有细胞穿膜肽 11R 的 SG7605-11R-P53 比 SG7605-P53 具有更强的杀伤作用 ($P < 0.05$)。

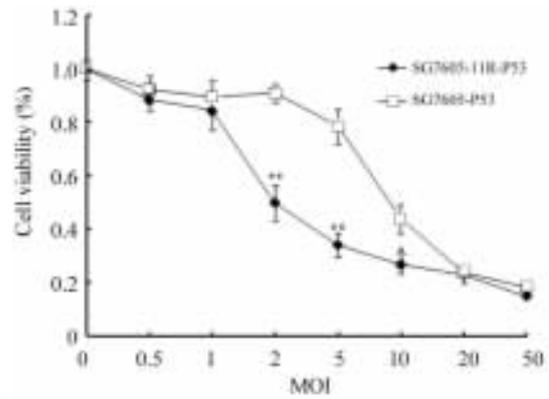


图 3 SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53

对肝癌 Huh7 细胞的杀伤作用

Fig. 3 Cytotoxicity of SG7605-11R-P53 and SG7605-P53 on liver cancer Huh7 cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs SG7605-P53

2.4 SG7605-11R-P53 对不同肝癌细胞株和正常细胞株的杀伤作用

实验结果(图 4)可看出, SG7605-11R-P53 对肝癌细胞株具有明显的杀伤作用, 而对正常细胞只有

很弱的抑制作用。在 MOI = 0.1 时, SG7605-11R-P53 能使约 90% 的 Hep3B 细胞死亡; 而 MOI = 50 时, SG7605-11R-P53 才对 BJ 细胞具有较弱的杀伤作用。由此说明, SG7605-11R-P53 对肝癌细胞有较强的靶向杀伤性和对正常细胞的低毒性。SG7605-11R-P53 对 4 种肝癌细胞的杀伤作用大小依次为 Hep3B、HepG2、Huh7 和 SMMC-7721 细胞。

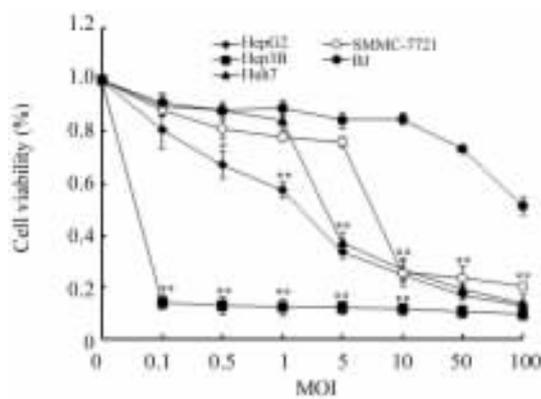


图 4 SG7605-11R-P53 对肝癌细胞和正常 BJ 细胞的杀伤作用

Fig. 4 Cytotoxicity of SG7605-11R-P53 on liver cancer cells and normal BJ cells

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs BJ group

3 讨论

肝癌是恶性程度极高、预后极差的恶性肿瘤, 被称为“癌中之王”。全世界半数左右的肝癌患者集中在中国, 我国每年约有 11 万人死于肝癌。目前临床肝癌诊疗中还存在着早期诊断难、复发转移率高、治疗缺乏针对性、治疗药物和手段少等问题。基因疗法是一种新兴的治疗手段, 但是目前未见效果非常理想的肝癌基因治疗的临床报道, 这可能与基因治疗本身存在的种种缺陷有关, 比如靶向性不够强、转导效率较低或安全性不够高等问题。

细胞穿膜肽(cell penetrating peptides)又称为蛋白转导域(protein transduction domain), 是一种能携带生物大分子穿过细胞膜进入细胞的短肽。1988 年, Green 等^[12]和 Frankel 等^[13]发现 HIV-1 的反式激活蛋白 Tat 能主动穿过细胞膜进入细胞内部。1994 年, Fawell 等^[14]进一步研究发现, 与 Tat 共价结合的异源蛋白可被转移到细胞内。Eto 研究小组^[15]将细胞穿膜肽与腺病毒以共价连接的方式使其产生协同作用(Tat-Adv、Pro-Adv 和 R8-Adv)。Youn 等^[16]将细胞穿膜肽和腺病毒直接混合, 孵育

一定时间后感染细胞, 结果表明, 细胞穿膜肽的加入能够增加腺病毒的嗜亲性, 提高腺病毒对一些较难感染细胞的感染效率, 如间充质干细胞。研究^[17]表明, 细胞穿膜肽-P53 融合蛋白可以作为新型的抗肿瘤药物。在众多的细胞穿膜肽中, 富含精氨酸的细胞穿膜肽是研究得较为深入的一种多肽^[18-19]。

本研究中基因-溶瘤腺病毒系统由人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)启动子来调控腺病毒的 *E1A* 基因, 将 *E1B* 基因全部敲除, 同时将细胞穿膜肽 11R 与 P53 基因融合, 插入到 E3 区内, 期望让 11R-P53 蛋白能在肿瘤细胞内持续表达, 并利用 11R 的特殊穿膜能力将释放出来的 11R-P53 融合蛋白再次带入到其他癌细胞中, 以达到彻底杀灭肿瘤细胞的目的。研究进一步利用肝组织特异性 Mir122 和造血组织特异性 Mir142 作为调控序列, 以增强溶瘤腺病毒的靶向性, 使携带 P53 基因的溶瘤腺病毒在肿瘤细胞内特异性增殖, 而在正常肝组织和造血组织中不表达增殖, 从而不会对人体产生毒性。另外, 细胞穿膜肽 11R 具有高效穿过真核细胞质膜的能力, 将细胞穿膜肽 11R 和溶瘤腺病毒结合, 增强携带目的基因 P53 的溶瘤腺病毒的治疗效果。

Western blotting 结果显示, SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在肝癌细胞及正常细胞中都能较好地表达 11R-P53 及 P53 蛋白。增殖实验结果显示, SG7605-11R-P53 和 SG7605-P53 在肿瘤细胞内能够大量增殖, 而在正常细胞内的增殖较少或几乎不增殖。同时 SG7605-11R-P53 的增殖倍数明显高于 SG7605-P53 的增殖倍数, 提示细胞穿膜肽 11R 的加入可增加腺病毒的再次感染能力。MTT 实验发现, SG7605-11R-P53 能够有效地抑制肝癌 Huh7 细胞的增殖, 同时 SG7605-11R-P53 比 SG7605-P53 具有更强的杀伤作用; SG7605-11R-P53 对正常细胞 BJ 只有很弱的抑制作用, 表明了 SG7605-11R-P53 对正常细胞是低毒且安全的。总之, 细胞穿膜肽 11R 的加入, 增强了溶瘤腺病毒对肝癌细胞的靶向杀伤作用。

[参 考 文 献]

- [1] Biederer C, Ries S, Brandts CH, et al. Replication-selective viruses for cancer therapy [J]. J Mol Med, 2002, 80 (3): 163-175.
- [2] Zhang Q, Chen G, Peng L, et al. Increased safety with preserved antitumoral efficacy on hepatocellular carcinoma with dual-regulated oncolytic adenovirus [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12 (21): 6523-6527.
- [3] Zhang Y, Gu J, Zhao L, et al. Complete elimination of colorectal tumor xenograft by combined manganese superoxide dismutase with tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand gene viro-

- therapy [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4291-4310.
- [4] Liu XY, Qiu SB, Zou WG, et al. Effective gene-virotherapy for complete eradication of tumor mediated by the combination of hTRAIL (TNFSF10) and plasminogen k5 [J]. *Mol Ther*, 2005, 11(4): 531-541.
- [5] Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: News from the mutant p53 field [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(10): 701-713.
- [6] Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo* [J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 661-665.
- [7] Wang X, Su C, Cao H, et al. A novel triple-regulated oncolytic adenovirus carrying p53 gene exerts potent antitumor efficacy on common human solid cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6): 1598-1603.
- [8] He X, Liu J, Yang C, et al. 5/35 fiber-modified conditionally replicative adenovirus armed with p53 shows increased tumor-suppressing capacity to breast cancer cells [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 22(3): 283-292.
- [9] Takenobu T, Tomizawa K, Matsushita M, et al. Development of p53 protein transduction therapy using membrane-permeable peptides and the application to oral cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(12): 1043-1049.
- [10] Michiue H, Tomizawa K, Matsushita M, et al. Ubiquitination-resistant p53 protein transduction therapy facilitates anti-cancer effect on the growth of human malignant glioma cells [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(18): 3965-3969.
- [11] 冯志华, 苏长青, 钱其军. 携带 11R 穿膜肽-P53 融合蛋白基因的溶瘤腺病毒的抗肿瘤作用 [J]. *浙江理工大学学报*, 2011, 28(2): 256-259.
- [12] Green M, Loewenstein PM. Autonomous functional domains of chemically synthesized human immunodeficiency virus Tat trans-activator protein [J]. *Cell*, 1988, 55(6): 1179-1188.
- [13] Frankel AD, Pabo CO. Cellular uptake of the Tat protein from human immunodeficiency virus [J]. *Cell*, 1988, 55(6): 1189-1193.
- [14] Fawell S, Seery J, Daikh Y, et al. Tat-mediated delivery of heterologous proteins into cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(2): 664-672.
- [15] Eto Y, Yoshioka Y, Asavatanabodee R, et al. Transduction of adenovirus vectors modified with cell-penetrating peptides [J]. *Peptides*, 2009, 30(8): 1548-1552.
- [16] Youn J, Park S, Jin H, et al. Enhanced delivery efficiency of recombinant adenovirus into tumor and mesenchymal stem cells by a novel PTD [J]. *Cancer Gene Ther*, 2008, 15(11): 703-712.
- [17] Yu Z, Wu J, Wu S, et al. A recombinant cell-permeable p53 fusion protein is selectively stabilized under hypoxia and inhibits tumor cell growth [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 101-107.
- [18] El-Sayed A, Futaki S, Harashima H. Delivery of macromolecules using arginine-rich cell-penetrating peptides: Ways to overcome endosomal entrapment [J]. *AAPS Journal*, 2009, 11(1): 13-22.
- [19] Wender PA, Galliher WC, Goun EA, et al. The design of guanidinium-rich transporters and their internalization mechanisms [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(4/5): 452-472.
- [收稿日期] 2011 - 04 - 15 [修回日期] 2011 - 06 - 10
[本文编辑] 王莹

· 简讯 ·

第十二届全国肿瘤生物治疗学术会议通知(第二轮通知)

由“中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会”和“中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会”联合主办, 山东大学药学院免疫药理学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 日在山东省济南市南郊宾馆召开, 会议期间将邀请国内外著名专家作精彩学术报告。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿和参加会议交流。征文截稿日期为 2011 年 8 月 30 日, 收稿电子邮箱: biotherapy12@163.com(征文要求见第一轮通知)。

一、演讲嘉宾

1. 曹雪涛 院士, 中国医学科学院. 报告题目: microRNA 与肿瘤的研究进展; 2. Hiroshi Terunuma, M. D., Ph. D. Director of Biotherapy Institute of Japan. NK cell- and $\gamma\delta T$ cell-based immune enhancement therapy for cancer via antibody-dependent cellular cytotoxicity; 3. Bernard A. Fox, Ph. D. Chief, Laboratory of Molecular and Tumor Immunology, Robert W. Franz Cancer Research Center, Earle A. Chiles Research Institute. Immunobiology and clinical trials with anti-CTLA-4 and anti-OX40; 4. Walter J. Urba, M. D., Ph. D. Director of Cancer Research, Robert W. Franz Cancer Research Center, Earle A. Chiles Research Institute. Exploiting autophagy to improve immunotherapy of cancer; 5. 张叔人 教授, 中国医学科学院肿瘤研究所. 报告题目: 学习新版《药品生产质量管理规范》, 增强体细胞治疗的质控; 6. 王盛典 研究员, 中科院生物物理研究所感染与免疫中心. 报告题目: 肿瘤治疗中的肿瘤免疫微环境; 7. 黄波 教授, 华中科技大学同济医学院. 报告题目: 塑造肿瘤微环境的细胞和分子机制; 8. 韩若梅 副研究员, 第二军医大学. 报告题目: 肿瘤相关免疫细胞亚群功能及其分子机制的研究进展; 9. 田志刚 教授, 中国科学技术大学. 报告题目: NK 细胞研究进展与肿瘤生物治疗; 10. 张建 教授, 山东大学, 报告题目: NK 细胞系及其基因修饰。

二、报到日期: 2011 年 10 月 8 日 14:00 至 18:00

三、报到地址: 济南南郊宾馆(山东省济南市马鞍山路 2 号)

会务联系人: 王东云、张建、张彩; 联系人地址: 济南市文化西路 44 号 250012

联系电话: 0531 - 88381980; 0531 - 88383782; 电子邮箱: biotherapy12@163.com

中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会, 中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会