

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.01.014

· 基础研究 ·

不同转移潜能骨肉瘤细胞差异表达基因的筛查

李新志¹, 孟琳¹, 陈安民², 郭风劲², 罗正强², 曾衡²(1. 三峡大学仁和医院骨科, 湖北宜昌443001; 2. 三峡大学医学院, 湖北宜昌443000; 3. 华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科, 湖北武汉430030)

[摘要] 目的: 研究不同转移潜能骨肉瘤细胞差异表达的基因, 筛选骨肉瘤转移相关的基因。方法: 分别提取低转移骨肉瘤细胞株 M6 和高转移骨肉瘤细胞株 M8 细胞总 RNA, 采用 cDNA 基因芯片筛查 M6 和 M8 细胞差异表达的基因, 杂交信号用 Generation III array 扫描, 结果用 Imagequant 5.0 软件分析。选择基因芯片筛选到的典型差异表达基因用实时定量 PCR 进行验证。结果: M6 和 M8 骨肉瘤细胞株差异表达的基因共有 330 个, 其中与低转移组(M6)相比, 在高转移组(M8)中显著性上调表达的基因有 178 个, 下调表达的基因有 152 个。其中发生非常显著性上调表达的基因 43 个, 发生非常显著性下调表达的基因 49 个。差异基因主要包括与细胞增殖相关的基因, 提示与 M8 细胞增殖受抑相关; 其次是与基因表达调控及信号转导相关的基因, 提示这些基因和肿瘤转移有关联性。结论: 基因芯片方法对于筛选骨肉瘤转移相关基因有独特的优势, MG63 细胞 M8 亚株中筛查到显著性上调的基因 43 个, 显著性下调的基因 49 个, 与骨肉瘤的转移有关。

[关键词] 骨肉瘤转移; cDNA 芯片; 基因表达谱

[中图分类号] R738.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)01-0071-06

Screening of differentially expressed genes in osteosarcoma cell lines with various metastatic potentialities

LI Xin-zhi¹, MENG Lin¹, CHEN An-min², GUO Feng-jin², LUO Zheng-qiang², ZENG Heng²(1. Department of Orthopaedics, Renhe Hospital, Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei, China; 2. Medical of Three Gorges University, Yichang 443001, Hubei, China; 3. Department of Orthopaedics, Affiliated Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the differentially expressed genes in osteosarcoma cell lines with various metastatic potentialities, and to screen for new candidate genes related to metastasis of osteosarcomas. **Methods:** The total RNAs of a lowly metastatic and a highly metastatic osteosarcoma cell lines (M6 and M8) were extracted. Differentially expressed genes in the two osteosarcoma cell lines were studied by cDNA microarray. The hybridization signals were scanned with a Generation III array scanner and analyzed by Imagequant 5.0 software. Typical differentially expressed genes were further verified by real-time quantitative PCR. **Results:** There were 330 differentially expressed genes between M6 and M8 cells. In the high-metastasis M8 cells, 178 genes were up-regulated and 152 genes were down-regulated compared to the low-metastasis M6 cells, with 43 extremely up-regulated and 49 extremely down-regulated. The differentially expressed genes were mainly associated with cell proliferation, indicating these genes might be related to the inhibition of M6 cells. Other differentially expressed genes included those associated with the regulation of gene expression and signal transduction, indicating these genes might be correlated with tumor metastasis. **Conclusion:** cDNA microarray shows an advantage in identifying genes associated with metastasis of osteosarcoma. In M8 subset of MG63 osteosarcoma cells, 43 genes are up-regulated and 49 genes are down-regulated, which may be related with metastasis of osteosarcoma.

[Key words] metastasis of osteosarcoma; cDNA microarray; gene expression profile

[Chin J Cancer Biother, 2009, 17(1): 71-76]

骨肉瘤(osteosarcoma)是一种常见的严重危害青少年健康的恶性肿瘤,治疗难点在于癌的其易转移,尤以肺转移多见。人们对参与骨肉瘤转移的基因缺乏完整和正确的认识,临床上难以对骨肉瘤转

[作者简介] 李新志(1970-),男,湖北宜昌人,硕士,副主任医师,医学博士,主要从事骨肿瘤及脊柱外科的研究

[通信作者] 李新志(LI Xin-zhi, corresponding author), E-mail: lixpj@163.com

移进行早期诊断,并有效地阻断癌细胞的转移^[1]。解决办法之一是比较不同转移类型骨肉瘤细胞的差异表达基因,并和非转移性癌细胞进行全面比较,最大程度地消除环境和生理因素的影响。DNA 芯片技术可检测大量的差异表达基因,为高通量研究疾病相关基因提供了有力的工具,已有多家实验室利用各种体内、外模型进行了以芯片为手段的探讨^[2,3]。本研究采用 CSC-GE-80 基因芯片对来自同一母株、具有不同转移潜能的骨肉瘤细胞株(M6、M8)基因表达的差异性进行检测,探讨骨肉瘤转移相关的基因,为深入认识骨肉瘤发生、发展及转移的分子机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 细胞株和试剂

人骨肉瘤 MG63 细胞株(ATCC 号:CRL-1427)购于武汉大学细胞保藏中心,M8 亚株成瘤时间短,细胞增殖快,为高转移株,相对应的 M6 亚株为低转移株^[4],本实验室常规保存。这两株细胞用含 10% 胎牛血清和双抗的 PRIM 1640 培养基,置 37 °C、5% 的 CO₂ 培养箱中培养。RPMI 1640、胎牛血清、OPTI-MEM 无血清培养基、HEPES 购于 Gibco 公司, TRIzol 购于美国 Invitrogen 公司,胰蛋白酶购于 Trypsin 公司,乙二胺四乙酸(EDTA)购于晶美生物工程有限公司,G418 购于 Sigma 公司,mRNA 提取试剂盒、Qiagen PCR 纯化试剂盒购于 Qiagen 公司, RNA 扩增试剂盒购于 Ambion 公司,Cyscribe cDNA 标记试剂盒购于法玛西亚(Amersham Pharmacia)公司。其他生化试剂为国产分析纯。

1.2 骨肉瘤细胞基因表达谱的芯片检测

人类基因表达谱芯片 CSC-GE-80 购自深圳微芯生物科技有限责任公司,该芯片共有 8 064 个基因点。标准基因样品内、外参照由法玛西亚公司提供,包括 120 个外参照基因和 132 个内参照基因以及其他阴性和阳性对照基因共 384 个。样品 cDNA 合成及 Cy3、Cy5 标记和杂交采用微芯公司试剂和操作步骤完成,高转移 M8 细胞株用 Cy3 荧光标记,低转移 M8 细胞株用 Cy5 荧光标记。杂交后的芯片用扫描仪(Generation III array scanner, Amersham Pharmacia)进行扫描,记录信号强度并分析数据。

1.3 基因芯片数据的筛选和分析

实验图像和数据分析用软件:(1)扫描图像显示用软件:Image Quant(Amersham Pharmacia Biotech, Ltd.);(2)扫描图像分析用软件:Array Vision(Imaging Research, Ltd.);(3)芯片实验数据分析软

件:MIDAS(Chip Screen Biosciences, Ltd.)。本研究设定数据筛选标准:芯片中密度值(density)在 5×10^8 以上的数据点为有效数据,比值(ratio)大于 2 或小于 0.5 的数据点为表达差异的基因点。扫描的杂交双荧光信号通过 LOWESS 方法将信号值均一化处理,进行数据比较。

1.4 荧光实时定量 PCR 验证细胞中 CDC2 和 BTG2 的表达

各细胞株生长至 90% 融汇时消化并收集至离心管,计数后取 5×10^7 细胞,加入 1 ml TRIzol 裂解,提取总 RNA。总 RNA 溶于 100 μ l 无 RNA 酶的超纯水中, -70 °C 保存备用。使用反转录试剂(TaKaRa: DRR037A)进行反转录后,用 PCR 试剂(TaKaRa: DRR041A)配制 PCR 反应液,在 Thermal Cycler Dice™ 扩增仪上实施 PCR 反应。

2 结果

2.1 基因芯片杂交质量的评估

分别提取 M6、M8 细胞总 RNA,进行 Cy3、Cy5 标记,然后芯片杂交,图 1 显示绝大部分数据点聚集在一个几乎为 45° 的对角线周围,表示信号差异在 0.5 ~ 2 倍之间,基因表达基本无差异;而一些数据点分布在 45° 的对角线外,表示基因表达有差异。由于细胞中绝大部分的基因表达在低转移 M6 细胞和高转移 M8 细胞间,不会发生明显变化,故在大部分的点相关系数接近 1.0;部分表达差异的基因,两种标记产物的杂交信号发生偏移,其相关系数在 0.9 左右,本实验结果符合这一理论标准。本实验以 Cy5/Cy3 值大于 2.0 判断为表达上调的基因,小于 0.5 判断为该基因表达下调。

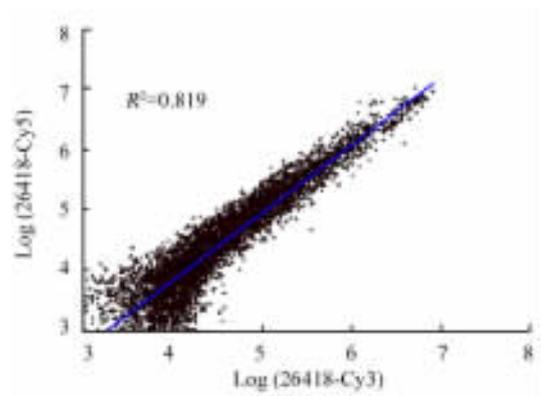


图 1 芯片中基因点 Cy3/Cy5 信号强度相关性散点图
Fig. 1 Scatter plots of Cy3/Cy5 signal intensities of all genes represented in gene chip

2.3 基因芯片杂交扫描图像

杂交后基因表达谱芯片的扫描结果(图2)符合标准,信号强度高,背景均一,没有明显的缺陷。图中红色代表高表达,绿色代表低表达,黄色代表表达强度相似。杂交结果显示,部分基因显示出差异性表达上调和差异性表达下调,而大部分基因则未见明显的差异表达。



图2 表达谱芯片的杂交信号扫描结果
Fig. 2 Hybridization signal scanning result of a representative gene chip

2.4 M6、M8 细胞中差异表达的基因

芯片杂交结果中共有 3 547 个有效数据,发生显著性表达变化的基因有 330 个。其中与低转移组(M6)相比,在低转移组(M8)细胞中下调表达的基因有 152 个,上调表达的基因有 178 个;其中发生非常显著性上调表达变化的基因 49 个,发生非常显著性下调表达变化的基因 43 个,占差异表达基因总数(330 个)的 27.9%。根据这些表达基因在肿瘤浸润和转移过程的已知或可能的作用,其分类包括细胞代谢酶类、信号转导和膜受体、细胞基质及相关蛋白、转录相关蛋白、细胞骨架系统、跨膜蛋白和细胞周期蛋白和其他蛋白,共 7 大类。现将表达差异 3 倍以上的基因列于表 1。

按照不同功能基因分类对实验结果进行分析,M6 细胞中差异表达的基因主要包括与细胞增殖相关的基因,提示它们与 M6 细胞的生长受抑相关;其次是与基因表达调控及信号转导相关的基因(见表 2)。

表 1 高转移性 M8 细胞中显著性上调和下调表达的基因
Tab. 1 Significantly up-regulated and down-regulated genes in M8 cells

Biologic function	Gene	Symbol	Ratio
Down regulation			
Intracellular signal transducer	RAB11B, member RAS oncogene family	<i>RAB11B</i>	-3.52
	G protein pathway suppressor 1	<i>GPS1</i>	-3.31
	Protein phosphatase 3 (formerly 2B), catalytic subunit, gamma isoform (calcineurin A gamma)	<i>PPP3C</i>	-4.19
	Protein phosphatase 2A, regulatory subunit B (PR 53)	<i>PPP2R4</i>	-3.22
Transcription	Homeo box B3	<i>HOXB3</i>	-3.22
	POU transcription factor	<i>POU</i>	-8.75
Metabolism	Enolase 3 (beta, muscle)	<i>ENO3</i>	-3.42
Translation	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma	<i>EIF4G14.00</i>	-4.00
Cytoskeleton	Dynamin 2	<i>DNM2</i>	-3.17
Other	Ubiquitin-like 4	<i>UBL4</i>	-3.04
	FK506-binding protein 8	<i>FKBP8</i>	-3.38
	Gp25L2 protein	<i>HSGP25L2G</i>	-3.48
	Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat (TPR)	<i>SGT</i>	-3.19
Metabolism	Lipase A, lysosomal acid, cholesterol esterase (Wolman disease)	<i>LIPA</i>	3.68
	Glutamic-pyruvate transaminase (alanine aminotransferase)	<i>GPT</i>	3.34
Mebrane channel	Solute carrier family 17 (sodium phosphate), member 3	<i>SLC17A3</i>	3.31

2.5 荧光实时定量 PCR 验证 M6、M8 细胞中 CDC2 基因的表达

CDC2 基因主要涉及细胞周期的调节,且与细胞的非黏附性生长有关。目前 *CDC2* 基因的研究多集中在

胃癌、肠癌、神经胶质瘤和宫颈癌中,而与骨肉瘤之间关系的研究不多,故本研究对 *CDC2* 基因进行了验证。实时荧光定量 PCR 检测的 *CDC2* 基因扩增曲线中可见(图 3),M8 细胞株 3 个样本 *CDC2* 基因的拷贝数均为

6 871.34;C6 细胞株的拷贝均数为 3 144.19,提示 M8 细胞株 *CDC2* 基因表达高于 M6 细胞亚株中 *CDC2* 基

因的表达。该结果与芯片筛查结果(M8 细胞 *CDC2* 基因的比例为 2.67,见表 2)基本一致。

表 2 M8 细胞中与蛋白合成相关的差异表达基因

Tab. 2 Differentially expressed genes in M8 cells related with protein synthesis

Biologic function	Gene	Symbol	Ratio
Cell proliferation-related gene	Cyclin G1	<i>CCNG1</i>	2.21
	Cell division cycle 2, G1 to S and G2 to M	<i>CDC2</i>	2.67
	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A	<i>CDKN1A</i>	-2.44
	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2D	<i>CDKN2D</i>	-2.03
	Anaphase-promoting complex subunit 10	<i>APC10</i>	2.38
	Replication protein A3	<i>RPA3</i>	2.27
Transcriptional regulation-related gene	Homeo box B3	<i>HOXB3</i>	-3.22
	SCAN domain-containing 1	<i>SCAND1</i>	-2.56
	Runt-related transcription factor 3	<i>RUNX3</i>	-2.16
	Dickkopf (<i>Xenopus laevis</i>) homolog 1	<i>DKK1</i>	2.74
	Dickkopf (<i>Xenopus laevis</i>) homolog 3	<i>DKK3</i>	2.18
	G protein pathway suppressor 1	<i>GPS1</i>	-3.31
	Epidermal growth factor receptor pathway substrate 8	<i>EPS8</i>	2.07
	POU transcription factor		-8.75
	RAB11B, member RAS oncogene family	<i>RAB11B</i>	-3.52
	FK506-binding protein 8	<i>FKBP8</i>	-3.38
	Nuclear receptor binding protein	<i>NRBP</i>	-3.42

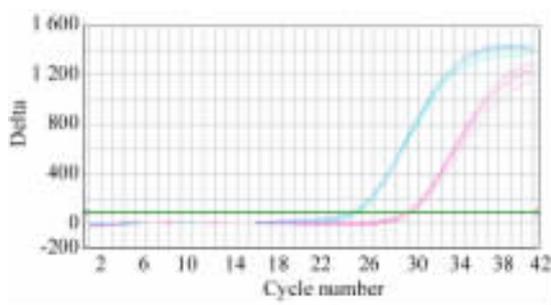


图 3 M6(紫线)、M8(黄线)细胞中 *CDC2* 基因扩增曲线
Fig. 3 *CDC2* gene amplification curves in M6 (purple line) and M8 (yellow line) cells

3 讨论

应用基因芯片可以进行不同类型的组织或细胞之间差异表达基因的筛选^[5]。本研究利用此技术检测了 MG63 细胞株中的高、低转移株(M8 细胞和

M6 细胞)的基因表达差异,并进行了初步验证。结果可以看出,2 个细胞株表达差异的基因数量(330 个)占所考察基因总数(3 547 个)的 9.3%,其中表达显著性变化的基因(92 个)占 2 个细胞株差异表达基因总数(330 个)的 27.9%。按照基因功能进行初步分类,与高转移 M8 细胞相比,在低转移 M6 细胞中表达变化的基因主要包括与细胞增殖相关的基因,提示与 M6 细胞增殖受抑相关;其次是信号转导相关的基因,当然还有许多具有其他功能的基因需要进一步确证,如 M6 细胞中表达下调的 *CCNG1*、*CDC2*、*APC10* 和 *RPA3*,以及表达上调的 *CDKN1A* 和 *CDKN2D*。

多种恶性肿瘤中发现 *CDC2* 基因高表达^[6],*CDC2* 过度表达与恶性肿瘤的发生、发展及预后有关。研究^[7]表明 *CDC2* 活化可破坏有丝分裂纺锤体形成,抑制有丝分裂,从而诱导细胞凋亡。*CDC2* 可作为独立的预后标志物,对 II 期结肠癌病人的治疗

方案的选择有意义^[8], CDC2 是宫颈癌重要的调控分子,可抑制细胞周期^[9],同时 CDC2 基因在神经胶质瘤细胞增殖中发挥重要作用, CDC2 随着神经胶质瘤恶性度增高而表达量增加,下调 CDC2 表达可抑制神经胶质瘤细胞生长,提示 CDC2 可能是治疗神经胶质瘤的一个潜在靶基因^[10-11]。本研究中 CDC2 在低转移 M6 细胞中的低表达,和胶质瘤的研究结果相似。实时荧光定量 PCR 法证实 CDC2 基因在人骨肉瘤 M8 细胞中高表达,其在骨肉瘤临床中的意义需进一步研究。

BTG2 基因对细胞分化和凋亡起重要调控作用, BTG2 可通过 Ras 信号途径,抑制肿瘤细胞的增殖和诱导细胞凋亡,由于其具有抗肿瘤活性,被认为可能是一种潜在的肿瘤抑制基因^[12-17]。BTG2 基因除可抑制细胞增殖,调控细胞周期,促进细胞凋亡外,还具有抑制肿瘤细胞侵袭转移的作用^[18]。BTG2 与 H4 组蛋白中精氨酸的甲基化和乙酰化修饰相关,对基因表达控制起关键作用^[19],可促进维甲酸对白血病的治疗作用^[20]。另有报道 BTG2 可能是骨骼肌生长的重要基因^[21],目前对 BTG2 基因与骨肉瘤之间关系的研究不多,而在本研究中 M8 细胞 BTG2 基因高表达,提示 BTG2 基因与转移相关,但其具体机制需进一步研究。

同时需指出在与基因表达调控及信号转导相关的基因中,低转移 M6 细胞的高表达 HOXB3、RUNX3、FKBP8 基因。Magnusson 等^[22]研究发现,转录因子 HOXB3 可促进毛细血管的形成,并调节造血干细胞的增殖。FKBP8 基因在分化程度低、浸润性强的神经鞘瘤细胞和具有高度浸润能力的黑素瘤细胞中的低表达^[23]。最近 Ogasawara 等^[24]的研究指出 RUNX3 蛋白是一种细胞生长的负性调控因子,在调节细胞生长和分化中具有重要意义, RUNX3 基因是抑制胃癌发生的关键基因,并抑制正常胃底黏膜中主细胞的分化。Tsunematsu 等^[25]研究头颈部癌症时发现 RUNX3 表达可以作为预测肿瘤恶性行为的标志物。Soong 等^[26]研究大肠癌时发现 RUNX3 是大肠癌的肿瘤抑制物。RUNX3 基因在骨肉瘤中的作用及其机制也是本研究今后的研究方向。随着功能基因组学的发展,本研究对肿瘤相关和转移相关基因及其相互关系逐步会有一个全面的认识。

[参 考 文 献]

[1] Aza-Blanc P, Cooper CL, Wagner K, Batalov S, Deveraux QL, Cooke MP. Identification of modulators of TRAIL-induced apopto-

sis via RNAi-based phenotypic screening [J]. Mol Cell, 2003, 12 (3): 627-637.

- [2] Shimada Y, Sato F, Shimizu K, Tsujimoto G, Tsukada K. cDNA microarray analysis of esophageal cancer: discoveries and prospects [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009, 57 (7): 347-356.
- [3] Lisle JW, Choi JY, Horton JA, Allen MJ, Damron TA. Metastatic osteosarcoma gene expression differs *in vitro* and *in vivo* [J]. Clin Orthop Relat Res, 2008, 466 (9): 2071-2080.
- [4] 李新志, 陈安民, 郭风劲, 罗正强. 稳定表达 EGFP 的不同转移特性骨肉瘤细胞亚株建立及其生物学特性 [J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23 (9): 1112-1114.
- [5] Strandh M, Johansson T, Lofstedt C. Global transcriptional analysis of pheromone biosynthesis-related genes in the female turnip moth, *Agrotis segetum* (Noctuidae) using a custom-made cDNA microarray [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2009, 39 (7): 484-489.
- [6] Zwerner JP, Guimbellot J, May WA. EWS/FLI function varies in different cellular backgrounds [J]. Exp Cell Res, 2003, 290 (2): 414-419.
- [7] Riggi N, Cironi L, Provero P, Suva ML, Kaloulis K, Garcia-Echeverria C, *et al.* Development of Ewing's sarcoma from primary bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells [J]. Cancer Res, 2005, 65 (24): 11459-11468.
- [8] Matsuyama S, Iwadata M, Kondo M, Saitoh M, Hanyu A, Shimizu K, *et al.* SB-431542 and Gleevec inhibit transforming growth factor-beta-induced proliferation of human osteosarcoma cells [J]. Cancer Res, 2003, 63 (22): 7791-7798.
- [9] Boiko AD, Porteous S, Razorenova OV, Krivokrysenko VI, Williams BR, Gudkov AV. A systematic search for downstream mediators of tumor suppressor function of p53 reveals a major role of BTG2 in suppression of Ras-induced transformation [J]. Genes Dev, 2006, 20 (2): 236-252.
- [10] Lim IK. TIS21 (/BTG2/PC3) as a link between ageing and cancer: cell cycle regulator and endogenous cell death molecule [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2006, 132 (7): 417-426.
- [11] Duriez C, Moyret-Lalle C, Falette N, El-Ghissassi F, Puisieux A. BTG2, its family and its tutor [J]. Bull Cancer, 2004, 91 (7-8): E242-253.
- [12] 张林, 侯艳红, 王孟薇, 吴本俨, 李楠. BTG2 基因对胃癌细胞系生物学特性影响的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008 (16): 1235-1239.
- [13] Mauxion F, Faux C, Seraphin B. The BTG2 protein is a general activator of mRNA deadenylation [J]. EMBO J, 2008, 27 (7): 1039-1048.
- [14] Passeri D, Marcucci A, Rizzo G, Billi M, Panigada M, Leonardi L, *et al.* Btg2 enhances retinoic acid-induced differentiation by modulating histone H4 methylation and acetylation [J]. Mol Cell Biol, 2006, 26 (13): 5023-5032.
- [15] Feng Z, Tang ZL, Li K, Liu B, Yu M, Zhao SH. Molecular characterization of the BTG2 and BTG3 genes in fetal muscle development of pigs [J]. Gene, 2007, 403 (1-2): 170-177.
- [16] Nozoe T, Takahashi I, Baba H, Maehara Y. Relationship between intracellular localization of p34CDC2 protein and differentiation of

esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2005, 131 (3): 179-183.

[17] Joubert A, Marais S. *In vitro* effects of 2-methoxyestradiol on cell morphology and CDC2 kinase activity in SNO oesophageal carcinoma cells [J]. Cell Biochem Funct, 2007, 25 (3): 357-362.

[18] Meyer A, Merkel S, Bruckl W, Schellerer V, Schildberg C, Campean V, *et al.* Cdc2 as prognostic marker in stage UICC II colon carcinomas [J]. Eur J Cancer, 2009, 45 (8): 1466-1473.

[19] 赵 旻, 伍欣星. P34^{cdc2} 和 cyclin B1 在宫颈鳞癌中的表达及临床意义 [J]. 肿瘤, 2008, 28(11): 959-963.

[20] Chen H, Huang Q, Dong J, Zhai DZ, Wang AD, Lan Q. Overexpression of CDC2/CyclinB1 in gliomas, and CDC2 depletion inhibits proliferation of human glioma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. BMC Cancer, 2008, 8: 29.

[21] 翟德忠, 黄 强, 朱 卿, 董 军, 霍红梅, 兰 青. 组织芯片/免疫组化检测 CDC2/CyclinB1 在胶质瘤中的联合表达及意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(11): 604-607.

[22] Magnusson M, Brun AC, Lawrence HJ, Karlsson S. Hoxa9/hoxb3/hoxb4 compound null mice display severe hematopoietic defects [J]. Exp Hematol, 2007, 35 (9): 1421-1428.

[23] Fong S, Mounkes L, Liu Y, Maibaum M, Alonzo E, Desprez PY, *et al.* Functional identification of distinct sets of antitumor activities mediated by the FKBP gene family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (24): 14253-14258.

[24] Ogasawara N, Tsukamoto T, Mizoshita T, Inada KI, Ban H, Kondo S, *et al.* RUNX3 expression correlates with chief cell differentiation in human gastric cancers [J]. Histol Histopathol, 2009, 24 (1): 31-40.

[25] Tsunematsu T, Kudo Y, Iizuka S, Ogawa I, Fujita T, Kurihara H, *et al.* RUNX3 has an oncogenic role in head and neck cancer [J]. PLoS One, 2009, 4 (6): e5892.

[26] Soong R, Shah N, Peh BK, Chong PY, Ng SS, Zeps N, *et al.* The expression of RUNX3 in colorectal cancer is associated with disease stage and patient outcome [J]. Br J Cancer, 2009, 100 (5): 676-679.

[收稿日期] 2009 - 10 - 30 [修回日期] 2009 - 12 - 08
[本文编辑] 徐红梅

• 书 讯 •

《免疫学前沿进展》已出版

由中国免疫学会理事长曹雪涛院士牵头、全国免疫学各领域知名专家联合编著的《免疫学前沿进展》，于2009年12月初由人民卫生出版社正式出版。免疫学是一门重要的基础学科，与临床医学紧密相关，是生物学乃至整个生命科学中发展最快的学科之一。《免疫学前沿进展》是国内第一本及时反映国内、内外免疫学研究现状与进展的专著。本书的编者都是免疫学相关领域学术造诣精深、研究成果卓著的专家，其工作受到国内、外同行的高度关注和认可，有着很高的国内、国际影响力。在本书中他们结合自己的工作，特别是近年来的研究成果，介绍该领域的研究现状、热点、进展、存在的问题，并展望未来的发展趋势。

该书在概要介绍免疫学基本理论的基础上，分专题阐述免疫学当前重要研究领域和热点问题，内容涉及NK细胞、T细胞、抗原提呈细胞、MHC分子、天然免疫识别、调节性T细胞、Th1/Th2/Th17细胞、记忆性T细胞、免疫受体编辑、CD分子、协同刺激分子、趋化因子及其受体、炎症性细胞因子与炎症反应等基础研究，此外还介绍了肿瘤免疫、抗病毒免疫、艾滋病免疫学、原发性免疫缺陷病、自身免疫性病、移植免疫、过敏性疾病、生殖免疫、骨免疫等临床免疫学学科的现状及其进展，最后还介绍了兽医免疫学、结构免疫学、免疫药理学、免疫疫苗设计、抗体工程、抗体药物、重组蛋白质药物等近年来的研究进展。

该书面向免疫学专业的研究生和青年教师，是第二届免疫学新进展研讨班的培训教材，可作为免疫学及相关专业研究生的教材，对从事免疫学工作的研究人员和临床各科医务工作者也有非常好的参考作用。

出版社地址：北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼(100078)

购书热线：010 - 67605754, 010 - 65264830; E-mail: pmph@pmph.com;

经销：新华书店；标准书号：ISBN978-7-117-12311-2/R · 12312；定价：180元