

## ITSN1-S 的 SH3 功能域对恶性胶质瘤细胞 U87 增殖能力的影响\*

王 丽<sup>①</sup> 刘晓丽<sup>①</sup> 李智慧<sup>①</sup> 谷 峰<sup>②</sup> 马勇杰<sup>①</sup>

**摘要** 目的:观察ITSN1-S的SH3功能域对恶性胶质瘤细胞U87增殖能力的影响,并探讨其相关分子机制。方法:构建标记mGFP荧光的慢病毒表达质粒PCDH-CMV-MCS-EF1-Puro。将ITSN1-S的不同片段的PCR产物:EH1-EH2、EH1-EH2-CC、ITSN1-S,分别连接到慢病毒表达质粒载体中。用HEK-293T细胞分别包装上述四种质粒的慢病毒后感染U87细胞,嘌呤霉素(puro)筛选出稳定表达的细胞,分别命名为vector/U87、EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87、ITSN1-S/U87。Western blot检测目的蛋白的表达,增殖实验和软琼脂克隆形成实验检测各组胶质瘤细胞的增殖能力。结果:增殖实验和软琼脂克隆形成实验显示与vector/U87、EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87细胞相比较,ITSN1-S/U87细胞的增殖能力显著增强( $P<0.05$ ),但vector/U87、EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87三组细胞之间的增殖能力差异无统计学意义( $P>0.05$ )。增殖实验结果显示第6天时,ITSN1-S/U87、EH1-EH2-CC/U87、EH1-EH2/U87、vector/U87细胞数分别为 $(29.16\pm 1.19)\times 10^4$ 、 $(22.82\pm 0.94)\times 10^4$ 、 $(22.17\pm 0.90)\times 10^4$ 、 $(21.93\pm 1.15)\times 10^4$ 个;软琼脂克隆形成实验表明第21d时,ITSN1-S/U87克隆形成数高达 $(6.37\pm 0.41)\times 10^3$ 个,而EH1-EH2-CC/U87、EH1-EH2/U87和vector/U87克隆形成数分别为 $(2.65\pm 0.34)\times 10^3$ 、 $(2.23\pm 0.31)\times 10^3$ 和 $(2.1\pm 0.29)\times 10^3$ 个。结论:过表达ITSN1-S能显著提高胶质瘤细胞U87的增殖能力,这种促进细胞增殖的作用可能是通过SH3功能域来实现的。

**关键词** 胶质瘤细胞U87 ITSN1-S 增殖

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2013.1003

## ITSN1-S SH3 domains regulate human glioblastoma U87 cell proliferation

Li WANG<sup>1</sup>, Xiaoli LIU<sup>1</sup>, Zhihui LI<sup>1</sup>, Feng GU<sup>2</sup>, Yongjie MA<sup>1</sup>

Correspondence to: Yongjie MA; E-mail: yongjiemagu@aliyun.com

<sup>1</sup>Laboratory of Cancer Cell Biology, <sup>2</sup>Department of Breast Pathology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin 300060, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272358)

**Abstract Objective:** To investigate the functions of the ITSN1-S SH3 domains in U87 glioblastoma cell proliferation and to determine the underlying molecular mechanism. **Methods:** A recombinant lentiviral vector with an mGFP label was constructed. EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S genes were amplified using polymerase chain reaction and then cloned into recombinant lentiviral vectors. The four lentiviral plasmids were packaged using HEK 293T cells and subsequently used to infect U87 cells. Stable cells were screened using puromycin and separately labeled as vector/U87, EH1-EH2/U87, EH1-EH2-CC/U87, and ITSN1-S/U87. Western blotting was used to detect the expression of each protein. Proliferation and soft agar assays were performed to detect cell proliferation. **Results:** In the proliferation and soft agar assays, the proliferation capacity of the ITSN1-S/U87 cells was clearly enhanced compared with those of the vector/U87, EH1-EH2/U87, and EH1-EH2-CC/U87 cells ( $P<0.05$ ). Moreover, the proliferation capacity of the latter three groups showed no observable difference ( $P>0.05$ ). On the 6th day, the vector/U87, EH1-EH2/U87, EH1-EH2-CC/U87, and ITSN1-S/U87 cell numbers were  $(29.16\pm 1.19)\times 10^4$ ,  $(22.82\pm 0.94)\times 10^4$ ,  $(22.17\pm 0.90)\times 10^4$ , and  $(21.93\pm 1.15)\times 10^4$ , respectively. On the 21st day, the number of colony formation in vector/U87, EH1-EH2/U87, EH1-EH2-CC/U87, and ITSN1-S/U87 was  $(6.37\pm 0.41)\times 10^3$ ,  $(2.65\pm 0.34)\times 10^3$ ,  $(2.23\pm 0.31)\times 10^3$ , and  $(2.1\pm 0.29)\times 10^3$ , respectively. **Conclusion:** ITSN1-S overexpression significantly promotes U87 cell proliferation. Specifically, the SH3 domains possibly serve vital functions in glioma cell proliferation.

**Keywords:** glioma cell U87, ITSN1-S, proliferation

作者单位:①天津医科大学肿瘤医院肿瘤细胞生物学实验室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市300060);②乳腺病理研究室

\*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81272358)资助

通信作者:马勇杰 yongjiemagu@aliyun.com

恶性脑胶质瘤是一类最常见的恶性程度极高的中枢神经系统肿瘤,约占颅内原发肿瘤的40%,占中枢神经系统恶性肿瘤的78%<sup>[1]</sup>,具有弥漫性、高侵袭性,预后差的特点。胶质瘤细胞的恶性增殖并向周围正常脑组织的浸润侵袭,手术难以切除彻底,术后极易复发,是导致患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。因此阐明胶质瘤细胞恶性增殖及其相关分子机制,对于改善患者的生存和预后具有重要意义。

ITSN1 (intersectin1) 又被称为 ESH1、Dap60、Ese-1,是一种在进化上高度保守的具有多个功能域的蛋白,基因位于人类的第21条染色体。人类有两种ITSN基因,分别命名为ITSN1和ITSN2,二者的氨基酸序列和结构域高度相似。在脊椎动物中,选择性剪接是转录产物组和蛋白质组变异的主要来源,受此影响每个ITSN的基因产物都包含长亚型(ITSN-L)和短亚型(ITSN-S)。ITSN1-S (intersectin1-s)由两个Eps15同源结构域(EH)、一个螺旋-螺旋区(CC)和五个Src同源结构域3(SH3)组成<sup>[2-3]</sup>。本实验室前期研究结果表明ITSN1-S参与胶质瘤细胞的迁移、侵袭、增殖和凋亡等过程<sup>[4-5]</sup>。ITSN1-S与多个信号通路之间存在相互联系,包括调控细胞凋亡的线粒体途径,促进生存的PI3K途径,以及调节细胞生长、分化和发育的RTK、Ras、MAPK途径等,这些信号通路发生改变都与肿瘤的发生发展及其他疾病的产生密切相关。目前,虽然有研究表明ITSN1-S参与胶质瘤细胞的增殖过程,但具体是ITSN1-S中哪个功能域发挥作用尚未完全明确。本研究以恶性胶质瘤细胞U87作为研究对象,构建EH1-EH2、EH1-EH2-CC及ITSN1-S全长三种质粒,以发现SH3功能域对胶质瘤细胞增殖能力的重要影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人胶质母细胞瘤细胞株U87购自美国ATCC (American Type Culture Collection),细胞培养基RPMI 1640(美国Invitrogen公司),胎牛血清(Hyclone公司),0.25%胰蛋白酶(Sigma公司),二甲基亚砜(Gibco公司),ITSN1-S抗体(上海吉玛公司),BCA蛋白分析试剂盒、硝酸纤维素膜(美国Pierce公司),PCR仪(ependorf公司),质粒提取试剂盒(Qiagen)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 重组质粒构建 利用PCR分别获取各个片段:mGFP、EH1-EH2、EH1-EH2-CC、ITSN1-S。首先在慢病毒载体PCDH-CMV-MCS-EF1-Puro的多克隆位点(MCS)Xba I和Not I酶切位点之间插入荧光标签mGFP序列,构建重组慢病毒表达质粒载体作为对照组。用EcoR I和Nhe I分别双酶切EH1-EH2、

EH1-EH2-CC、ITSN1-S及重组慢病毒表达质粒载体,回收纯化,再将双酶切后的EH1-EH2、EH1-EH2-CC、ITSN1-S连接入双酶切线性化载体中,即构建出各重组质粒;转化感受态宿主菌DH5 $\alpha$ ,涂布在含氨苄青霉素的LB平板上37 $^{\circ}$ C过夜生长,然后随机挑取单菌落,提取质粒,分别双酶切鉴定阳性克隆。双酶切鉴定的阳性克隆送北京华大基因公司测序分析(图1,2)。

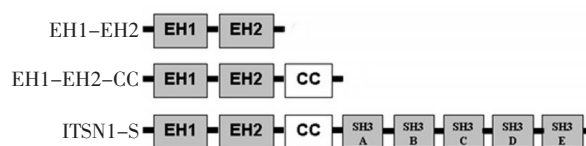


图1 EH1-EH2、EH1-EH2-CC和ITSN1-S全长三种过表达质粒结构模式图

Figure 1 Structural model of the overexpressed plasmids EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S

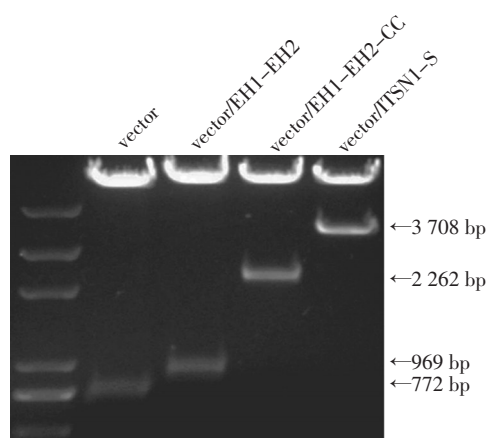


图2 四种重组质粒的酶切鉴定结果

Figure 2 Four recombinant plasmids are confirmed by enzyme digestion

1.2.2 细胞培养 按照ATCC所推荐的标准进行培养。U87细胞用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养液(含青霉素、链霉素各100 U/mL),在含5% CO<sub>2</sub>的37 $^{\circ}$ C恒温培养箱中培养。

1.2.3 磷酸钙法转染HEK-293T细胞包装病毒 在10 cm培养皿中接种适量HEK-293T细胞,使之培养24 h后细胞密度达到50%;按比例混合包装质粒、各重组质粒和病毒转染试剂,将混合溶液均匀滴入10 cm培养皿(含培养液6~7 mL为宜)中,置于37 $^{\circ}$ C,5% CO<sub>2</sub>孵化箱内培养5h左右,换上新鲜培养液,继续培养。48 h后,收集含病毒的上清,加入病毒浓缩液,混匀,4 $^{\circ}$ C放置过夜。次日在6 000 g,4 $^{\circ}$ C下离心30 min。弃上清,用适量的培养液重悬沉淀,分装,-80 $^{\circ}$ C保存。

1.2.4 感染U87细胞 6孔盘中铺适量U87细胞,使之培养24 h后细胞密度达到30%。感染时,弃去原培养液,加入200  $\mu$ L病毒浓缩液和400  $\mu$ L培养液,加入

0.6 μL Polybrene (10 mg/mL), 37°C, 5% CO<sub>2</sub>培养, 4~5 h后补加 400 μL培养液。次日, 换上新鲜培养液。48 h后, 用嘌呤霉素 (2 μg/mL) 药筛, 筛选出稳定细胞系 vector/U87、EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87、ITSN1-S/U87。

**1.2.5 Western blot 检测** 细胞裂解提取蛋白后, 用相应浓度 SDS-PAGE 胶电泳分离, 转移至硝酸纤维素膜上, 5% 脱脂奶粉室温下封闭 1.5 h, 一抗 intersectin (1:2 000), 4°C 过夜, TBST 洗膜, 用相应的碱性磷酸酶 (AP) 偶联的二抗 (1:5 000) 室温孵育 1 h, 最后进行显色。

**1.2.6 细胞增殖实验** 将相同数目 (2×10<sup>4</sup> 个) 的实验组细胞 (EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87、ITSN1-S/U87) 与对照组细胞 (vector/U87) 分别种入 12 孔盘中, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中正常培养, 记为第 0 天; 从第二天开始, 每 24 h 分别将四组细胞的一个孔中细胞消化收集, 细胞计数, 记为第 1d; 连续计数 6d, 每组设 3 个复孔, 实验重复 3 次, 把所得数据求均数与标准差, 最终绘制生长曲线。

**1.2.7 软琼脂克隆形成实验** 按 1:1 比例混合 1.2% argrose 下胶和 2×1640 培养基 (含有 2× 抗生素和 20% 的胎牛血清), 向 6 孔盘每孔迅速加入 1.5 mL 混合液, 轻轻混匀, 室温静置待下胶凝固。取对数生长期细胞, 消化吹散成单个细胞悬液, 计数。按 1:1 比例混合 0.7% argrose 上胶和 2×1640 培养基, 再将细胞悬液加入上述混合液中, 混匀后迅速加入 6 孔盘中, 每孔 1 mL (约 10 000 cell/well)。待上层琼脂凝固后, 置于 5%CO<sub>2</sub>, 37°C 培养。培养 3 周左右, 观察克隆大小, 用结晶紫染色, 每组设 3 个复孔, 实验重复 3 次, 显微镜下计数克隆数目 (直径大于 50 μm 为克隆), 拍照。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间均数比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 重组质粒的鉴定结果

EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 过表达质粒结构模式图如下 (图 1)。琼脂糖凝胶电泳分析四种重组质粒的双酶切产物, 酶切图谱符合理论预测 (图 2)。对酶切鉴定正确的克隆进行测序分析, 其序列与理论序列一致。

### 2.2 Western blot 检测各组蛋白的表达水平

构建四种慢病毒表达质粒并成功包装病毒, 分别感染胶质瘤细胞 U87, 2 μg/mL 嘌呤霉素筛选出稳定细胞系, 分别命名为 vector/U87、EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87、ITSN1-S/U87。通过 Western blotting 检测稳定细胞中各组蛋白的表达情况, 结果显示

四组细胞均检测到内源性 ITSN1-S (分子量约 140kD) 的表达, 外源蛋白 ITSN1-S (ITSN1-S 与 mGFP 融合表达后, 分子量约 160kD) 的表达显著强于内源 ITSN1-S 的表达。与对照组 vector/U87 细胞相比, EH1-EH2/U87、EH1-EH2-CC/U87 和 ITSN1-S/U87 三组细胞各目的蛋白的表达显著增加 (图 3)。

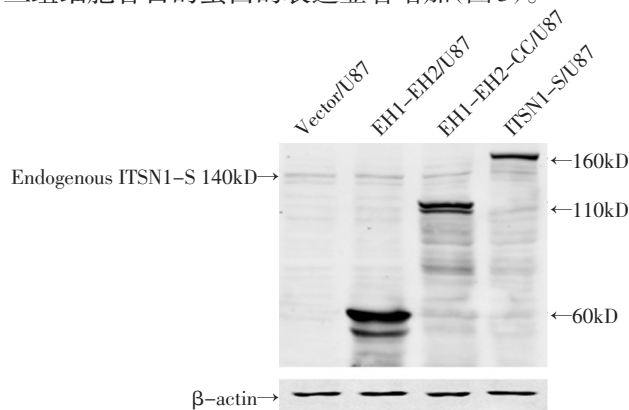


图 3 Western blot 检测 EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 在 U87 细胞中的表达情况

Figure 3 EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S expression in U87 cells as determined by Western blot

### 2.3 过表达 EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 后对胶质瘤细胞 U87 增殖能力的影响

**2.3.1 细胞增殖实验** 为了观察 EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 过表达后对胶质瘤细胞 U87 增殖能力的影响, 采用细胞增殖实验连续观察 6d 中四组细胞增殖能力的差异, 结果显示从第 4d 开始 ITSN1-S/U87 组细胞的增殖率明显高于 vector/U87、EH1-EH2/U87 和 EH1-EH2-CC/U87 三组细胞 (图 4), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

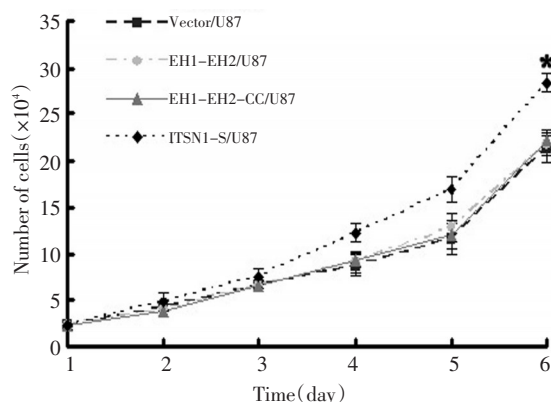


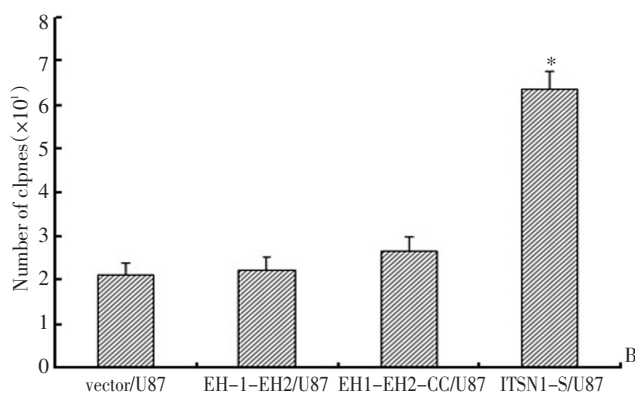
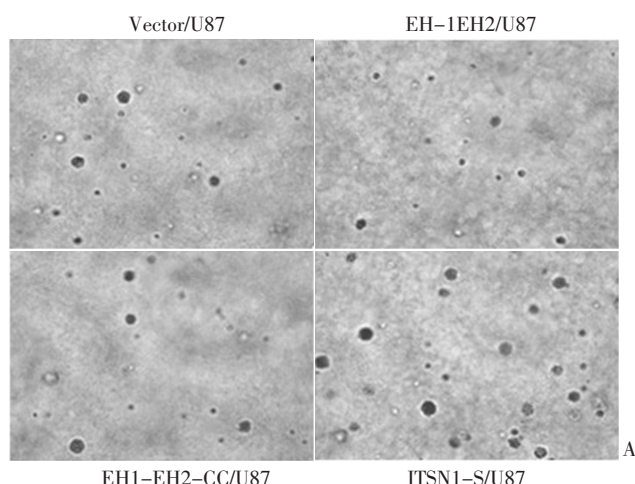
图 4 EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 的表达水平升高后, 细胞增殖实验检测四组细胞增殖能力的差异 (\* $P < 0.05$ )

Figure 4 Proliferation assay results showing the differences in EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S cell proliferation activity after promotion of EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S expression, respectively

**2.3.2 软琼脂克隆形成实验** 采用软琼脂克隆形成实验, 模拟肿瘤细胞生长的体内环境, 检测胶质瘤细

细胞的增殖能力。细胞集落直径大于 50  $\mu\text{m}$  认为形成克隆,软琼脂培养细胞 3w 后,分别计数各组细胞的克隆形成数。

结果显示,与 vector/U87、EH1-EH2/U87 和 EH1-EH2-CC/U87 三组细胞相比较,ITSN1-S/U87 组细胞的克隆形成数和克隆大小都明显提高(图 5),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。



A: Soft agar assay results showing the differences in EH1-EH2, EH1-EH2-CC, and ITSN1-S cell proliferation activity after promotion of EH1-EH2, EH1-EH2-CC and ITSN1-S expression, respectively; B: Statistic chart of the soft agar assay

图 5 EH1-EH2、EH1-EH2-CC 和 ITSN1-S 的表达水平升高后,软琼脂克隆形成实验检测四组细胞增殖能力的差异 (\* $P < 0.05$ )

Figure 5 Effect of EH1-EH2, EH1-EH2-CC ITSN1-S expression on U87 proliferation

### 3 讨论

ITSN 广泛存在于从线虫到哺乳动物的多细胞生物中,在细胞的胞吞胞吐、骨架重排和信号传导中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。以前的大量研究表明,ITSN1 在调节中枢神经系统的胞吞胞吐作用中发挥重要作用。最近研究发现,ITSN1 作为一种多结构域的衔接蛋白,参与多种信号通路的调节<sup>[7-11]</sup>。但是,目前有关 ITSN1 亚型的特异性功能研究还甚少,而关于 ITSN1-S 亚型及其各功能域在胶质瘤细胞增殖方面的研究亦鲜有文献报道。以往

的研究证实,ITSN1 两种亚型在中枢神经系统的分布具有组织和细胞特异性,神经元以 ITSN1-L 亚型的表达为主,伴有较弱的 ITSN1-S 亚型的表达,而在星形胶质细胞、小胶质细胞中则以 ITSN1-S 亚型的表达为主,几乎没有 ITSN1-L 的表达,因此认为 ITSN1-L 和 ITSN1-S 在不同的细胞或组织类型中的表达受严格调控,并且两种亚型的分布应当与其功能是相对应的<sup>[12]</sup>。在胶质瘤细胞 U87 中以 ITSN1-S 亚型的表达为主。

细胞增殖实验和软琼脂克隆形成实验结果均表明, vector/U87、EH1-EH2/U87 和 EH1-EH2-CC/U87 三组细胞增殖能力的差异无统计学意义,说明 EH1-EH2 和 EH1-EH2-CC 结构域不是影响胶质瘤细胞增殖的主要功能域。而两个实验均表明 ITSN1-S/U87 细胞的增殖能力明显高于其余三组细胞,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 ITSN1-S/U87 细胞相比,EH1-EH2/U87 细胞缺少 CC 和 5 个连续的 SH3 结构域,EH1-EH2-CC/U87 缺少 5 个连续的 SH3 结构域。结果显示 ITSN1-S/U87 组细胞的增殖能力明显高于 vector/U87、EH1-EH2/U87 和 EH1-EH2-CC/U87 三组细胞。以上结果表明 ITSN1-S 的 SH3 结构域是促进胶质瘤细胞增殖的关键因素。

ITSN 与促进细胞生存的 PI3K 途径,以及调节细胞生长、分化和发育的 RTK、Ras、MAPK 途径等存在相互联系。ITSN 调节细胞的生存并不依赖于胞吞作用,而是通过激活 PI3K-C2-AKT 途径来完成。ITSN 与 PI3K-C2 之间的相互作用是通过 ITSN 的 SH3A 结构域与 class II PI3K 的 N 末端片段 PI3K-C2 $\beta$  的 N 端脯氨酸富集区的结合来实现的<sup>[9]</sup>。在细胞内小囊泡上,ITSN 与 PI3K-C2 $\beta$  发生相互作用形成 ITSN-PI3K-C2 $\beta$  复合物,增强 PI3K-C2 $\beta$  的活性,促进小囊泡内 PIP3 的生成。PIP3 作为一种配体将靶蛋白 AKT 募集到膜上,ITSN-PI3K-C2 $\beta$  可以增强膜上的激酶活性,使 AKT 磷酸化,进而激活下游信号通路,促进细胞生存<sup>[13]</sup>。ITSN 可在不同的细胞亚区促进 Ras 活性,在特殊的小囊泡内 ITSN 可直接与 Ras 发生相互作用,通过 SH3 功能域与 Sos 形成稳定的蛋白复合物,促进 Ras 与 GTP 结合成为活化形式,提高 Ras-GTP 水平,进而引发空间特异性的不同信号途径的传导<sup>[14-15]</sup>。本研究利用慢病毒技术过表达 ITSN1-S 各功能域,随后通过细胞增殖实验和软琼脂克隆形成实验证明,ITSN1-S 特别是其 SH3 结构域对胶质瘤细胞 U87 的增殖能力有显著影响。

本研究以恶性胶质瘤细胞 U87 作为研究对象,通过过表达 ITSN1-S 各功能域及细胞生物学实验后,发现 ITSN1-S 在胶质瘤的增殖过程中发挥重要作用。细胞增殖实验和软琼脂克隆形成实验结果表明 ITSN1-S 的五个连续的 SH3 结构域可能是影响胶质瘤细胞增殖的主要功能域。对 ITSN1-S 各功能域的

深入研究并找出促进胶质瘤细胞增殖的关键结构域,从而可以为胶质瘤的临床治疗提供更精确的靶点。

#### 参考文献

- 1 Miller CR, Perry A. Glioblastoma[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131(3):397-406.
- 2 Predescu SA, Predescu DN, Knezevic I, et al. Intersectin-1s regulates the mitochondrial apoptotic pathway in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(23):17166-17178.
- 3 Ma Y, Wang B, Li W, et al. Reduction of intersectin1-s induced apoptosis of human glioblastoma cells[J]. Brain Res, 2010, 1351: 222-228.
- 4 Ma YJ, Wang B, Li W, et al. Intersectin1-s is involved in migration and invasion of human glioma cells[J]. J Neurosci Res, 2011, 89 (7):1079-1090.
- 5 王冰冰,牛瑞芳,马勇杰.ITSN1-S对胶质瘤细胞凋亡的作用研究[J]. 中国肿瘤临床,2010,37(11):608-610.
- 6 Pucharcos C, Estivill X, de la Luna S. Intersectin 2, a new multimodular protein involved in clathrin-mediated endocytosis[J]. FEBS Lett, 2000, 478(1-2):43-51.
- 7 Okamoto M, Schoch S, Sudhof TC. EHS1/intersectin, a protein that contains EH and SH3 domains and binds to dynamin and SNAP-25. A protein connection between exocytosis and endocytosis[J]. J Biol Chem, 1999, 274(26):18446-18454.
- 8 Hussain NK, Jenna S, Glogauer M, et al. Endocytic protein intersectin-1 regulates actin assembly via Cdc42 and N-WASP[J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(10):927-32.
- 9 Das M, Scappini E, Martin NP, et al. Regulation of neuron survival through an intersectin-phosphoinositide 3'-kinase C2beta-AKT pathway[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(22):7906-7917.
- 10 Predescu SA, Predescu DN, Knezevic I, et al. Intersectin-1s regulates the mitochondrial apoptotic pathway in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(23):17166-1778.
- 11 Tsyba L, Nikolaienko O, Dergai O, et al. Intersectin multidomain adaptor proteins: regulation of functional diversity[J]. Gene, 2011, 473(2):67-75.
- 12 Ma YJ, Okamoto M, Gu F, et al. Neuronal distribution of EHS1/intersectin: molecular linker between clathrin-mediated endocytosis and signaling pathways[J]. J Neurosci Res, 2003, 71(4):468-477.
- 13 Wheeler M, Domin J. The N-terminus of phosphoinositide 3-kinase-C2beta regulates lipid kinase activity and binding to clathrin[J]. J Cell Physiol, 2006, 206(3):586-593.
- 14 Mohny RP, Das M, Bivona TG, et al. Intersectin activates Ras but stimulates transcription through an independent pathway involving JNK[J]. J Biol Chem, 2003, 278(47):47038-47045.
- 15 李智慧,谷峰,马勇杰. Intersectin蛋白在细胞信号通路中的作用研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(1):148-149.

(2013-06-24 收稿)

(2013-07-27 修回)

(本文编辑:郑莉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 我国肺癌领域十位元老获中国肺癌研究终身成就奖

2013年第十三届全国肺癌学术大会于2013年8月8~10日在吉林省长春市净月潭益田喜来登酒店举办。大会除进行了广泛的学术交流外,还颁发了中国肺癌研究终身成就奖,孙燕教授、廖美琳教授、丁嘉安教授、黄国俊教授、李泽坚教授、汪蕙教授、杨俊杰教授、殷蔚柏教授、张熙曾教授、周允中教授十位为我国肺癌诊疗研究领域做出突出贡献的专家获得了该项荣誉。

这十位享誉国内外的肺癌领域的专家,坚持不懈地在诊治肺癌的这条荆棘路上不断地攀登、前行,一个又一个难以逾越的难题高峰被他们征服,一批又一批的癌症患者在他们手中重燃生命之光。他们为发展我国肿瘤临床事业、培养肿瘤内科人才尽职尽责、鞠躬尽瘁,赢得了广大患者的信任,受到同行同事们的尊敬和爱戴,他们为我国肺癌肿瘤诊疗学的发展、提高、开拓和普及做出了突出贡献。

——引自抗癌协会网站