

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.01.001

· 基础研究 ·

转录因子二聚化配体 3(TFDP3)在乳腺癌组织中的表达及其与乳腺癌分子分型的相关性研究*

陈雪^{1#} 初明^{1#} 杨珂¹ 阴凯麟¹ 何嘉懿¹ 徐兰¹ 焦运燊¹ 丁玲昱¹
刘彦辰² 初正云² 王月丹^{1Δ}

(1 北京大学医学部基础医学院 北京 100191; 2 辽宁中医药大学药学院 辽宁 沈阳 110032)

摘要 目的:本研究旨在分析总结癌-睾丸抗原 TFDP3 在乳腺癌中的表达规律,探究 TFDP3 表达与乳腺癌分型及发病进程关系。**方法:**通过对不同分型及分期的乳腺癌组织切片进行免疫组化检测,分析 TFDP3 在其中的表达情况,并结合样本来源患者的临床信息,对 TFDP3 的表达与乳腺癌分子分型、分期及预后的相关性进行统计分析。同时,通过 Western Blot 检测了 5 种乳腺癌细胞系(MDA-MB-231、MCF-7、SK-BR-3、T47D 及 MCF-10A)中 TFDP3 的表达情况,并通过细胞免疫荧光实验,检测 TFDP3 在细胞中的定位。**结果:**TFDP3 在已检测的乳腺癌样本中的表达率为 49%。乳腺癌临床分子分型标记物 HER2 的表达与 TFDP3 的表达呈正相关,但乳腺癌的分期、临床病理分型以及临床分子分型标记物 ER、PR 的表达均与肿瘤组织中 TFDP3 的表达无相关性。**结论:**TFDP3 在各在乳腺癌组织中高表达,其表达量与 HER2 的表达量呈正性相关。这为研究已 TFDP3 为靶点的乳腺癌免疫治疗,提供了新的依据。

关键词:乳腺癌;转录因子二聚化配体 3;癌睾丸抗原;HER-2;分子分型

中图分类号:R730.231;R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)01-1-06

The Expression of TFDP3 in Breast Cancer and Its Role of Breast Cancer Molecular Classification*

CHEN Xue^{1#}, CHU Ming^{1#}, YANG Ke¹, YIN Kai-lin¹, HE Jia-xie¹, XU Lan¹, JIAO Yun-shen¹,
DING Ling-yu¹, LIU Yan-chen², CHU Zheng-yun², WANG Yue-dan^{1Δ}

(1 Department of Immunology Peking University Health Science Center, Beijing, 100191, China;

2 Department of Pharmaceutical Sciences Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning, 110032, China)

ABSTRACT Objective: The object of this study is to analysis the expression of cancer testis antigen TFDP3 in breast cancer, to explore the correlation between TFDP3 and development of breast cancer. **Methods:** The expression of TFDP3 was detected in pathological section of tumor tissues from patients with breast cancer using immunohistochemical method. And we analyzed the data with clinical information of patients to discover the correlation of TFDP3 and the molecular classification of breast cancer. We also detected the expression of TFDP3 protein in five breast cancer cell lines, including MDA-MB-231, MCF-7, SK-BR-3, T47D and MCF-10A, using Western Blot. Then we verified the location of TFDP3 protein in cells through immunofluorescence method. **Results:** TFDP3 is greatly and broadly expressed in many cell lines and breast cancer tissues, such as breast, lymph node, hypothroid, appendix and so on, while TFDP3 is 49% percent positive in breast cancer. The expression of TFDP3 is unrelated with clinical stage, pathology type and molecular classification of breast cancer, but related with special tumor marker HER2. **Conclusion:** TFDP3 highly expresses in breast cancer is related with the expression of HER2. It suggests that TFDP3 be a new potential target molecule of immunotherapy for breast cancer.

Key words: Breast cancer; TFDP3; Cancer testis antigen; HER-2; Molecular typing

Chinese Library Classification(CLC): R730.231; R737.9 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)01-1-06

前言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,在全世界范围内每年约有近百万乳腺癌新增病例,占全部女性恶性肿瘤发病的五

分之一,其中有近五十万女性因乳腺癌死亡^[1,2]。近年来,随着免疫组织化学、基因芯片等研究方法的进步与发展,乳腺癌的分型也经历了多次的概念革新。2000 年,Perou 等^[3]首次提出乳腺癌分子分型的概念,依据 ER、PR、HER2 状态等不同的分子特

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81172884);北京市自然科学基金项目(7162099);国家基础科学人才培养基金项目(J1030831/J0108);

深圳市 2015 年科技研发资金基础研究项目;北京大学创新人才培养计划,北京大学医学部新教师启动基金项目(BMU0239)

作者简介:陈雪(1990-),硕士研究生,主要研究方向:肿瘤免疫

Δ 通讯作者:王月丹,E-mail:wangyuedan@bjmu.edu.cn

(收稿日期:2016-05-12 接受日期:2016-05-26)

征将乳腺癌分为管腔上皮 A 型、管腔上皮 B 型、HER2 过表达型、基底样型与正常乳腺样型等五型。随后,Reiki 和 Cheang 又通过 Ki-67 的表达及对病例预后价值评估等研究对乳腺癌的分子分型进行了修正^[4]。2011 年 3 月,第十二届 St.Gallen 会议达成共识,以雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、HER2 和 Ki-67 等 4 种标志对乳腺癌进行近似分子分型^[5]。该分子分型方法可在乳腺癌诊断与治疗中发挥更具针对性的指导作用,具有重要的临床应用价值与意义。

癌睾丸抗原(Cancer testis antigen,CTA)是上世纪 90 年代以来发现的一类较新的肿瘤抗原^[6]。在目前已知的众多肿瘤相关抗原中,CTA 因其表达的特异性已经成为了适用于肿瘤免疫治疗的靶抗原^[7-9]。在乳腺癌中,不同种类的 CTA 的特异性表达可作为乳腺癌早期诊断的参考^[10]。目前此类 CTA 中针对 MAGE 家族的研究较为丰富^[11],而作为现今唯一一种功能明确的 CTA,针对 TFDP3 的研究却比较有限。本课题组的前期研究发现,在体外培养的乳腺癌细胞系中,癌睾丸抗原--转录因子二聚化配体 3(TFDP3)与乳腺癌上皮间质化密切相关^[12]。该分子可能参与了乳腺癌的发生与发展过程,并可能与乳腺癌的治疗方案选择与预后相关。因此,在本研究中,课题组对 TFDP3 分子与乳腺癌的分型、分期与预后进行了研究,并报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料

乳腺癌组织芯片 BR1921 及乳腺疾病谱芯片 BR963a 均购自西安艾丽娜生物科技有限公司,兔抗人 TFDP3 抗体购自 Santa Cruze,柠檬酸抗原修复液、封闭用山羊血清和 DAB 二抗检测系统均购自鼎国生物科技有限公司。Multiskan MK3 型酶标仪为 Thermo Scientific 公司产品,JY92-IIN 型超声波细胞粉碎机为 SCIENTZ 公司产品,DYY-7C 型电泳仪购自北京市六一仪器厂,G:BOX 荧光/化学发光成像系统为 Syngene 公司产品。

1.2 细胞培养

乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MCF-7、SK-BR-3、T47D 和 MCF-10A 均购自美国标准生物品收藏中心(ATCC),均常规培养在合适的培养基中,置于饱和适度,二氧化碳浓度 5% 的 37℃ 恒温二氧化碳培养箱中培养。

1.3 免疫组织化学

将乳腺癌组织芯片经抗原修复、脱蜡、水化及 5% 的封闭用山羊血清封闭后,按 1:200 的稀释比例将抗 TFDP3 抗体孵育,于湿盒中 4℃ 过夜。PBS 洗涤 3 次,用 DAB 二抗检测系统试剂盒中的 A 也充分覆盖组织,室温孵育 20 min。PBS 洗 3 次,将 DAB 试剂盒中的 B 液与 C 液按照 50:1 的比例混合,充分混匀后覆组织,在显微镜下观察显色进程,当显色充分后将石蜡切片放置于终止液中,用自来水淋洗 5 min。经苏木精复染后,脱

水,透明,封片,显微镜下观察切片并记录,每个组织随机选取 5 个视野观察并拍照,计数总细胞数与 TFDP3 阳性(黄染)细胞数,统计 TFDP3 阳性细胞数在总细胞数中的百分比,依据 Chu M 等人在文献中给出的分级方法,将视野中将视野中无细胞特异性染色的组织标记为 -, 可见细胞特异性染色的组织标记为 +,特异性染色细胞占比≥ 50% 的组织标记为 ++,特异性染色细胞占比≥ 80% 的组织标记为 +++^[13]。用 SPSS 统计分析软件进行统计。

1.4 免疫印迹(Western blot)检测

收集乳腺癌细胞,经裂解液裂解后,取 BCA 法定量为 50 μg 的蛋白样品上样于 12% 的 SDS-PAGE 凝胶,恒压电泳后将蛋白恒流转于 PVDF 膜上。封闭完毕后,将 PVDF 膜置于稀释比例为 1:200 的 TFDP3 抗体中 4℃ 孵育过夜,经 TBST 洗涤后,将 PVDF 膜置于 1:5000 的 HRP 发光二抗稀释液中,室温下摇床孵育 2 h,经 TBST 溶液洗涤后,按 High-sig ECL western Blotting Substrate 发光试剂盒说明书操作进行发光反应,在 G:BOX 荧光、化学发光成像系统中拍照成像。

1.5 细胞免疫荧光检测

取对数生长期的细胞,传代时调整细胞密度,按每孔 5×10^4 个细胞的密度将细胞加到已加好无菌细胞爬片的 24 孔板中。24 h 后待细胞贴壁完全,弃掉培养基。PBS 洗 3 次,加 4% 多聚甲醛固定,用 0.2% Triton X-100 打孔,经 5% BSA 封闭 30 min 后,加入 1:200 稀释抗 TFDP3 的抗体,孵育,4℃ 过夜;经 PBS 洗涤后,加入 1:50 稀释的荧光二抗孵育,室温 1 h,加入 1:20000 稀释的 DAPI 室温孵育 90 s 染核。经 PBS 洗涤后,用含防荧光猝灭剂的封片剂进行封片,荧光显微镜下观察并记录结果。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件对实验结果进行数据分析,实验数据以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,采用非配对 t 检验进行单因素分析,采用 ANOVA 进行组间差异分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 TFDP3 的表达情况

2.1.1 TFDP3 仅在乳腺癌组织中表达 对 47 例乳腺相关疾病的组织及 1 例正常乳腺组织行免疫组织化学实验,共包括乳腺良性疾病 3 种、恶性乳腺癌 2 种,具体分类及相关信息见表 1。结果表明,正常乳腺组织及各种乳腺疾病如浆细胞性乳腺炎、乳腺腺病等未检测到 TFDP3 的表达。在乳腺肿瘤组织中有不同程度的表达,且表达率为 42.1%。来源于非特殊浸润性导管癌及浸润性小叶癌等乳腺肿瘤性疾病组织中,可见 TFDP3 的阳性表达(图 1)。统计分析结果表明,TFDP3 的表达与乳腺疾病病理诊断结果相关,TFDP3 仅在乳腺癌肿瘤组织中表达,在正常乳腺及乳腺良性疾病组织中几乎不表达(表 2)。

表 1 组织芯片中患者疾病相关信息

Table 1 Disease information in tissue microarray

Disease	N	ER+/-	PR+/-	HER2+/-
Normal breast tissue	1	0/1	0/1	0/1
Plasma cell mastitis	3	1/3	1/3	1/3

Adenosis	3	3/3	3/3	1/3
Fibroadenoma	3	1/3	1/3	1/3
Invasive ductal carcinoma	34	7/34	6/34	18/34
Invasive lobular carcinoma	4	3/6	1/7	2/4

Note: *All patients were female. Age and clinical stage are not shown. There was no statistical difference between the groups.

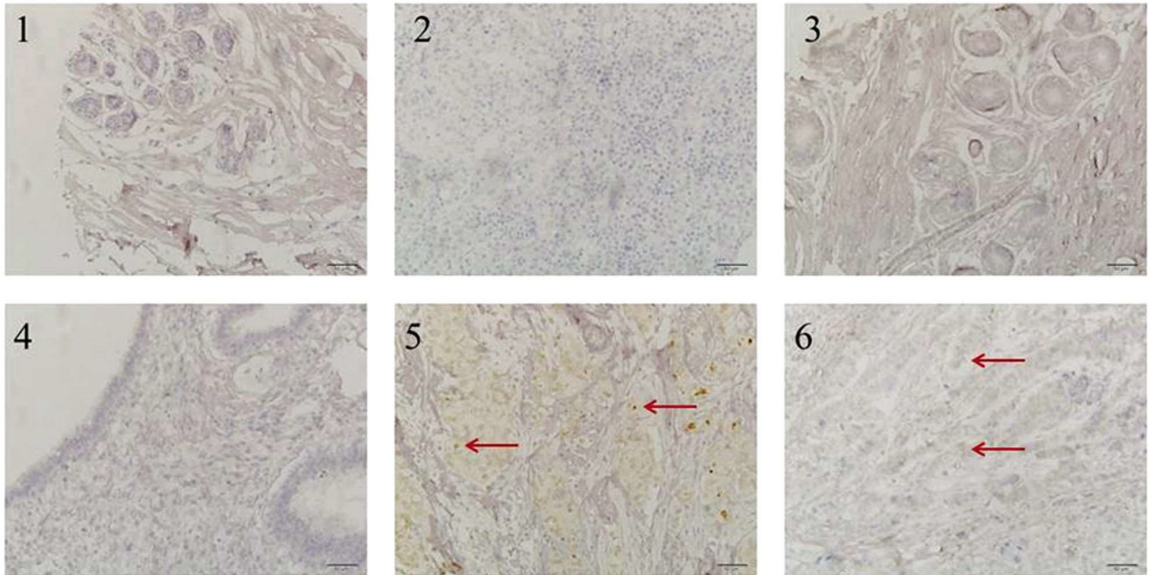


图 1 TFDP3 在乳腺良性疾病与乳腺癌组织中的表达(200×)

Fig.1 Expressions of TFDP3 in breast benign disease and breast cancer tissue

注:依序分别为:1.正常乳腺组织,2.浆细胞性乳腺炎,3.乳腺腺病,4.乳腺纤维性瘤,5.浸润性导管癌,6.浸润性小叶癌。箭头所示为 TFDP3 阳性表达的细胞。

Note: The order is: 1.normal breast tissue, 2.plasma cell mastitis, 3.adenosis of breast, 4.breast fibroadenoma, 5. invasive ductal carcinoma, 6. invasive ductal carcinoma. The arrows point to the TFDP3 positive expression cells.

表 2 TFDP3 在乳腺癌及良性乳腺疾病中的表达

Table 2 Expressions of TFDP3 in breast cancer tissue and breast benign disease

	N	No. of tissues with expression of TFDP3					P value
		-	+/-	+	++	+++	
Breast benign disease	9	9	0	0	0	0	0.0433
Breast cancer	38	22	3	8	3	2	

2.1.2 TFDP3 的表达与乳腺癌患者的 TNM 分期及年龄不相关 中,可检出 TFDP3 阳性表达的为 97 例,表达率约为 49%。进一步的统计分析结果表明,乳腺癌中 TFDP3 的表达,与患者年龄分布、肿瘤的 TNM 分期无相关性(表 3)。

表 3 乳腺癌的 TNM 分期及患者年龄与 TFDP3 表达的相关分析

Table 3 Relationship between the clinical staging of breast cancer, the age of patient and the expression of TFDP3

The clinical staging of breast cancer and the age of patient	N	No. of tumors with expression of TFDP3					P value
		-	+/-	+	++	+++	
TNM(N)							0.1589
Nx	20	14	1	3	2	0	
N0	88	49	6	20	10	3	
N1	72	30	9	19	11	3	
N2	18	8	3	4	3	0	
TNM(T)							0.1058

Tx	4	1	0	1	2	0
T1	14	4	0	7	2	1
T2	142	72	18	30	17	5
T3	22	13	0	6	3	0
T4	16	11	1	2	2	0
Age						0.7462
20-39	37	19	4	9	5	0
40-49	71	36	7	17	10	1
50-59	56	26	5	13	8	4
60-69	26	15	3	5	2	1
70-		8	5	0	2	1

2.1.3 TFDP3 的表达与乳腺癌细胞中 ER、PR 的表达无关,但与 HER-2 分子的表达密切相关 临床上应用乳腺癌分型病理标记物如 ER、PR、HER2 等对乳腺癌病人的肿瘤进行病理分型,依据分型结果,指导临床给予不同的治疗方式。不同病理分型的病人肿瘤预后及生存期也存在着很大差异。通过免疫组织化学染色结果表明,在 198 例乳腺癌肿瘤组织中 TFDP3 分子的表达情况与 ER 和 PR 的表达无关,但与乳腺癌中 HER-2 的表达成正相关(表 4)。

表 4 乳腺癌组织临床特征与 TFDP3 表达的相关分析
Table 4 Relationship between the clinical characteristics of breast cancer tissues and the expression of TFDP3

Tumor description	N	No. of tumors with expression of TFDP3					P value
		-	+/-	+	++	+++	
ER							0.1585
-	134	70	9	31	18	6	
+	64	31	10	15	8	0	
PR							0.4998
-	146	75	11	36	20	4	
+	52	26	8	10	6	2	
HER-2							0.0079
-	150	81	18	29	19	3	
+	27	14	0	9	3	1	
++	10	3	0	4	2	1	
+++	11	3	1	4	2	1	
TNM(N)	198						0.1589
TNM(T)	198						0.1058
Age	198						0.7462

2.2 TFDP3 在乳腺癌细胞系中的表达

通过免疫印迹检测,结果表明在检测的 5 个乳腺癌细胞株中,MDA-MB-231、MCF-7 和 T47D 三个细胞株表达 TFDP-3 分子;而 SK-BR-3 和 MCF-10A 低表达或不表达该分子,阳性率与临床标本免疫组化检测的结果基本一致(图 2)。

2.3 TFDP3 在乳腺癌细胞中的定位

为了进一步了解 TFDP3 在乳腺癌细胞中的表达定位情况,将 MDA-MB-231 细胞中的 TFDP-3 分子进行细胞免疫荧光检测,结果表明,在 MDA-MB-231 中,TFDP3 在核浆均有表

达(图 3)。

3 讨论

TFDP 是唯一一种功能明确的癌睾丸抗原。2002 年,由陈慰峰等从人的原发性肝癌组织中通过 SERSX 技术筛选出的一种新癌睾丸抗原,又被称为 HCA661 或 CT30。TFDP3 分子全长 405 个氨基酸,基因位于人染色体 Xq26.2,且氨基酸序列与 TFDP1 高度同源,相似性高达 82%,属于人转录因子 DP 家族,故被命名为 TFDP3^[4]。TFDP3 与其他 TFDP 家族成员一样,是

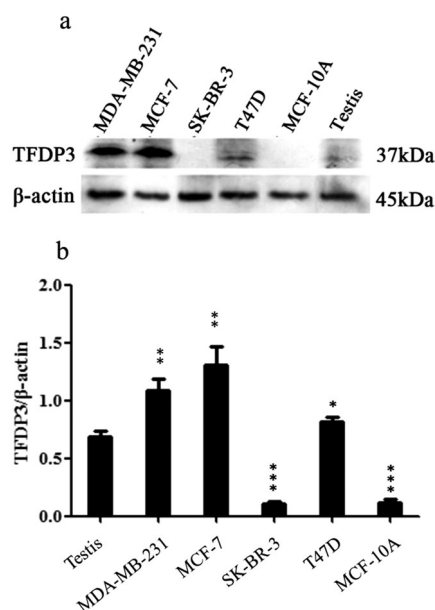


图2 TFDP3 在乳腺癌细胞系及睾丸组织中的表达情况

Fig.2 Expression of TFDP3 in cell lines and testis tissue

样品依次为乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MCF-7、SK-BR-3、T47D 和 MCF-10A,以及睾丸组织 (Testis) 阳性对照(a)。误差线取三次独立实验的标准差(b)。

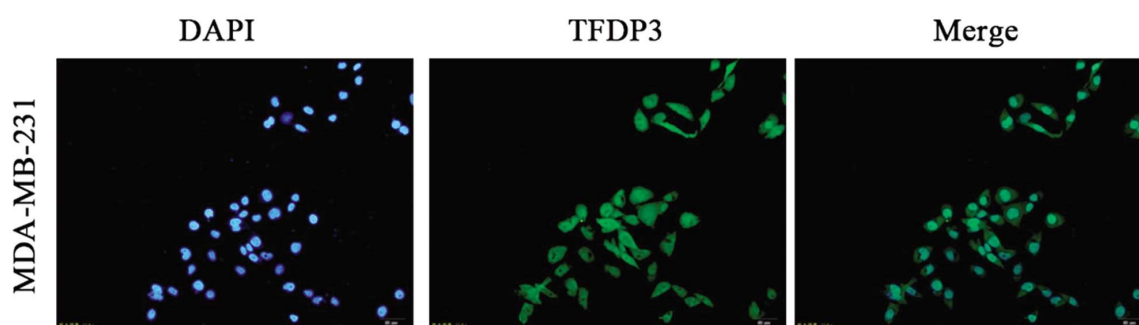
The order is breast cancer cell line MDA-MB-231, MCF-7, SK-BR-3, T47D, normal breast cell line MCF-10A and testis tissue as the positive control. $\bar{x} \pm SD$. $n=3$. $*P<0.05$ with testis group. a: the expression of TFDP3 was assessed in MDA-MB-231, MCF-7, T47D and testis. b: the error bar represent the SD from three independent experiments.

可与 E2F 结合并形成异源二聚体的异类分子。其他 TFDP 家族成员如 TFDP1、TFDP2 在与 E2F 结合后,可通过提升 E2F 因子与 DNA 的结合能力,帮助其激活其下游靶基因的转录^[15,16]。在 E2F 家族中,E2F1 是能够特异性地诱导细胞凋亡的重要成员,其诱导途径分为 p53 介导和非 p53 介导两种途径。上述 E2F1

诱导的凋亡途径中,均依赖 E2F1 与 TFDP1 的特异性结合^[17,18]。而 TFDP3 在与 E2F1 结合后,却发挥相反的作用,它可以抑制 E2F1 的转录活性,并由此抑制 E2F1 诱导的细胞凋亡^[18,19]。细胞免疫荧光检测结果表明,TFDP3 在乳腺癌细胞中的表达,既有胞核定位,也有胞浆定位。这提示,TFDP3 可能通过调控乳腺癌细胞中,E2F 家族分子的转录因子活性,而参与乳腺癌的发病与进展过程。在前期的研究中,课题组也发现 TFDP3 的表达与乳腺癌细胞株在体外培养系统中的上皮细胞间质化 (EMT) 相关。

通过对乳腺癌组织切片中的 TFDP3 免疫组化检测,结果表明,TFDP3 在良性乳腺疾病中不表达或低表达,而在乳腺恶性肿瘤中表达率可达 42.1%,差异显著,结合 Western Blot 实验结果,我们认为 TFDP3 可以作为乳腺癌的分子标志,用于乳腺癌的诊断及判断预后。

在免疫组化的结果中,我们发现 TFDP3 分子在乳腺癌组织中的表达仅与 HER-2 分子的表达密切相关,与研究中关注的其他因素相关性不大。TFDP3 与 HER2 的表达呈正向相关性。这提示 TFDP3 在乳腺癌中的生物学功能可能与 HER2 分子有较为紧密的联系。HER-2 蛋白是乳腺癌细胞的重要标志^[13,20],可通过免疫组化和核酸适配体标记等方法对其在乳腺癌中的表达进行检测^[2]。在乳腺癌的临床治疗中,曲妥珠单抗(赫赛汀)因其能结合到癌细胞 HER2 蛋白的酪氨酸酶受体的胞外部位,从而抑制肿瘤细胞生长,成为了 HER2 阳性肿瘤的生物靶向治疗药物^[21,22]。有研究表明,单药赫赛汀控制 HER2 乳腺癌的有效率可达 15%~24%。另有研究表明,赫赛汀在早期乳腺癌的治疗过程中,初始两年的治疗效果比较明显。另外,HER2 过表达性腺癌对紫杉醇类化疗药物敏感,化疗与生物靶向药物的联合用药在治疗中应用较为普遍。但是,在近年来的临床观察研究中发现,约有半数患者会在使用赫赛汀进行肿瘤治疗两年后,可出现赫赛汀的耐药现象^[11,23,24]。

图3 TFDP3 在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中的定位情况($\times 200$)Fig.3 Localization of TFDP3 in breast cancer cell line MDA-MB-231($\times 200$)

TFDP3 在 MDA-MB-231 细胞中的表达既有细胞核内定位,也有细胞浆定位。

Expression of TFDP3 in MDA-MB-231 is in both the nucleus and cytoplasm.

本研究表明,在乳腺癌组织中,癌胚抗原 TFDP3 可能在乳腺癌细胞增殖、凋亡及代谢过程中均有可能发挥关键的生物学作用,并且其表达与乳腺癌组织的 HER-2 表达密切相关。这可能表明,TFDP3 在 HER-2 阳性的乳腺癌发病中具有重要的生物学作用,因此,该分子可能成为赫赛汀耐药性乳腺癌治疗的新靶点,从而可能为乳腺癌的诊断与治疗提供新的思路和方

法^[4]。

参考文献(References)

- [1] Ferlay J, I Soerjomataram, R Dikshit, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-386
- [2] Chu M, JR Kang, W Wang, et al. Evaluation of human epidermal

- growth factor receptor 2 in breast cancer with a novel specific aptamer[J]. Cell Mol Immunol, 2015
- [3] Perou CM, T Sorlie, MB Eisen, et al. Molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2000, 406(6797): 747-752
- [4] Cheang MC, SK Chia, D Voduc, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(10): 736-750
- [5] Goldhirsch A, WC Wood, AS Coates, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747
- [6] Lee SY, Y Obata, M Yoshida, et al. Immunomic analysis of human sarcoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(5): 2651-2656
- [7] Matkovic B, A Juretic, GC Spagnoli, et al. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens in medullary breast cancer: retrospective immunohistochemical study [J]. Croat Med J, 2011, 52(2): 171-177
- [8] Park TS, EM Groh, K Patel, et al. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 in Primary and Metastatic Cancers [J]. J Immunother, 2016, 39(1): 1-7
- [9] Errington JA, RM Conway, N Walsh-Conway, et al. Expression of cancer-testis antigens (MAGE-A1, MAGE-A3/6, MAGE-A4, MAGE-C1 and NY-ESO-1) in primary human uveal and conjunctival melanoma[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(3): 451-458
- [10] Hou SY, MX Sang, CZ Geng, et al. Expressions of MAGE-A9 and MAGE-A11 in breast cancer and their expression mechanism[J]. Arch Med Res, 2014, 45(1): 44-51
- [11] Karn T, L Pusztai, E Ruckhaberle, et al. Melanoma antigen family A identified by the bimodality index defines a subset of triple negative breast cancers as candidates for immune response augmentation[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(1): 12-23
- [12] 肖鹏, 初明, 孙泽文, 等. 癌睾抗原 TFDP3 与乳腺癌上皮间质化 (EMT) 的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(1): 1-8
Xiao Peng, Chu Ming, Sun Ze-wen, et al. Correlation Studies on Cancer-testis Antigen TFDP3 and Epithelial-mesenchymal Transition in Breast Cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(1): 1-8
- [13] Chu M, R Ding, ZY Chu, et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 89
- [14] Wang Y, KJ Han, XW Pang, et al. Large scale identification of human hepatocellular carcinoma-associated antigens by autoantibodies [J]. J Immunol, 2002, 169(2): 1102-1109
- [15] Ingram L, S Munro, AS Coutts, et al. E2F-1 regulation by an unusual DNA damage-responsive DP partner subunit [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(1): 122-132
- [16] Munro S, U Oppermann, NB La Thangue. Pleiotropic effect of somatic mutations in the E2F subunit DP-1 gene in human cancer[J]. Oncogene, 2014, 33(27): 3594-3603
- [17] Chu M, MB Zhang, YC Liu, et al. Role of Berberine in the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections[J]. Sci Rep, 2016, 6: 247-248
- [18] Qiao H, L Di Stefano, C Tian, et al. Human TFDP3, a novel DP protein, inhibits DNA binding and transactivation by E2F [J]. J Biol Chem, 2007, 282(1): 454-466
- [19] Sun HX, Y Xu, XR Yang, et al. Hypoxia inducible factor 2 alpha inhibits hepatocellular carcinoma growth through the transcription factor dimerization partner 3/ E2F transcription factor 1-dependent apoptotic pathway[J]. Hepatology, 2013, 57(3): 1088-1097
- [20] Curtis C, SP Shah, SF Chin, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups[J]. Nature, 2012, 486(7403): 346-352
- [21] Cornelissen B, V Kersemans, K McLarty, et al. In vivo monitoring of intranuclear p27(kip1) protein expression in breast cancer cells during trastuzumab (Herceptin) therapy [J]. Nucl Med Biol, 2009, 36(7): 811-819
- [22] Yang J, Z Zeng, Y Peng, et al. IL-7 splicing variant IL-7delta5 induces EMT and metastasis of human breast cancer cell lines MCF-7 and BT-20 through activation of PI3K/Akt pathway [J]. Histochem Cell Biol, 2014, 142(4): 401-410
- [23] Yao J, OL Caballero, WK Yung, et al. Tumor subtype-specific cancer-testis antigens as potential biomarkers and immunotherapeutic targets for cancers[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 371-379
- [24] Yang F, X Zhou, X Miao, et al. MAGEC2, an epithelial-mesenchymal transition inducer, is associated with breast cancer metastasis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(1): 23-32

《现代生物医学进展》2017 封面说明

此次封面采用病毒颗粒照片为主题, 设计素材取自我国药物化学专家周德敏教授及其团队的最新研究成果 --"一种具备完全感染力的活病毒疫苗"。该技术基于 RNA 干扰的药物靶标, 建立一种病毒进入细胞为靶向的新型抗病毒药物, 不仅为颠覆病毒疫苗研发的传统理念提供了新的思路, 而且简化了病毒疫苗的研发过程, 既保留了野生流感病毒完全的感染力, 又保留了病毒的全部免疫原性, 理论上可以用于研发包括艾滋病、SARS 和埃博拉出血热等所有致病性病毒的疫苗和治疗性生物技术药物, 该研究成果是病毒性疾病预防方向的重大研究进展。