

Notch3信号通路与卵巢癌发生发展关系的研究

刘杨¹ 杨恭² 臧荣余¹

1. 复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院肿瘤研究所, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] Notch信号传导通路是影响细胞命运的重要通路之一, 相邻细胞间通过Notch受体传递信号可以调节多种细胞的分化、增殖和凋亡, 影响器官形成和形态变化。Notch信号传导的变化与肿瘤的发生发展密切相关, 如脑肿瘤、乳腺癌、肝癌等。近年来研究表明, Notch异常通路介导卵巢癌的发生发展, 尤其Notch3及其信号传导分子参与肿瘤的化疗耐药与复发。文章对新近有关Notch3信号通路的重要分子调控卵巢癌的发生发展进行综述。

[关键词] Notch3; 卵巢癌; 信号传导通路

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.12.012

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2013)12-1001-06

The mechanism of Notch3 mediated progression of ovarian cancer LIU Yang¹, YANG Gong², ZANG Rong-yu¹ (1. Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Cancer Institute, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZANG Rong-yu E-mail: ryzang@yahoo.com

[Abstract] Notch signal pathway is one of crucial pathways related to cell fate determination, regulating cell differentiation, proliferation and apoptosis, with an effect of organ formation and morphogenesis. Abnormal activation of Notch gene occurs in many tumor cells, such as brain tumors, breast cancer and hepatoma. Recent studies have been found that the notch pathway out of control was related with growth of ovarian cancer. And Notch3 involving in the development and progression of ovarian cancer has been attracted extensive attention by experts and scholars. This review focuses on the literatures of Notch3 and related molecules regulating the development and progression of epithelial ovarian cancer.

[Key words] Notch3; Epithelial ovarian cancer; Signaling pathway

卵巢癌是严重威胁女性健康的重大疾病, 其死亡率在世界范围女性人群中位居恶性肿瘤第5位, 在妇科肿瘤中居第1位^[1-2]。最大程度的肿瘤细胞减灭术和紫杉醇联合铂类作为上皮性卵巢癌的一线化疗方案, 是目前卵巢癌治疗的“金标准”, 但19%的早期卵巢癌, 60%~85%的晚期卵巢癌治疗后会出现肿瘤复发^[3-4]。卵巢癌一旦复发, 中位生存期仅12~24个月。近年来的研究发现, Notch3在卵巢癌的发生发展过程中起到重要

作用, 其水平尤其与卵巢癌的复发及对化疗药物抵抗程度密切相关。现就Notch3在卵巢癌发生发展的机制作一综述。

1 Notch3信号传导通路

早在1917年, 学者们在研究果蝇的发育过程中发现一条传导细胞间相互作用的信号途径—Notch信号通路。它是一条保守的信号转导途径, 在多种组织和器官的早期发育过程中, 其家族成员对细胞的发育、生长及凋亡起着重要的调控作用。Notch信号传导通路由受体、配体和

DNA结合蛋白3部分组成。哺乳动物中有4个同源Notch受体Notch1~4和5个配体: Delta样配体分别为Dll-1、Dll-3、Dll-4; Serrate样配体分别为Jagged-1和Jagged-2。

首先在神经上皮中被发现的Notch3, 明显区别于其他Notch家族成员在于其胞内段的转录激活区(transactivation domain, TAD), 相比Notch1、2, Notch3的TAD段更短, 其转录激活性能较弱^[5]。

Notch信号传导通路是由一系列分子事件组成的复杂的信号系统, 其活化过程可称为“三步蛋白水解模型”^[6]。首先, Notch以单链前体模式在内质网合成, 经分泌运输途径, 在高尔基体内被Furin样转化酶切割成相对分子质量为180 000含胞外区的大片段和120 000含跨膜区和胞内区的小片段。两者通过Ca²⁺依赖性的非共价键结合为异源二聚体, 然后被转运到细胞膜。

当Notch配体与受体结合, Notch受体构象发生改变, 又相继发生2次蛋白水解。首先由ADAM金属蛋白酶家族的ADAM10/Kuz或ADAM17/TACE切割为2个片段, N端裂解产物(胞外区)被配体表达细胞内吞; 随后C端裂解产

物由 γ -促分泌酶复合体酶切释放Notch的胞内段(Notch intracellular domain, NICD), NICD转移至细胞核内发挥作用。

经典的Notch信号通路又称为CBF-1/RBP1-J κ 依赖途径, 即转入细胞核的NICD与转录抑制因子RBP2 J κ (也称为CSL/CBF1)结合; RBP2 J κ 与NICD结合并招募共活化物(如MAML和组蛋白乙酰基转移酶P300/CBP等)后, 即成为转录活化因子, 活化hes(hairy enhancer of split)等分化拮抗基因的转录, 表达产物与相应的分化效应基因的启动子特异性结合; 募集Groucho/TLE等转录共抑制因子, 阻碍细胞特异性分化效应基因的表达, 最终影响细胞的分化、增殖和凋亡^[7-9]。此外, Notch可被不同的E3连接酶泛素化、后续蛋白水解等(图1)^[6]。

2 Notch3基因扩增与卵巢癌发生

上皮性卵巢癌是妇科肿瘤中最致命的疾病。浆液性上皮性卵巢癌(serous epithelial ovarian cancer)占卵巢恶性肿瘤的75%, 其中高级别浆液性卵巢癌(high grade serous ovarian cancer)虽然化疗敏感, 但容易复发, 多数在治疗后15~18个月复发, 预后差。对于卵

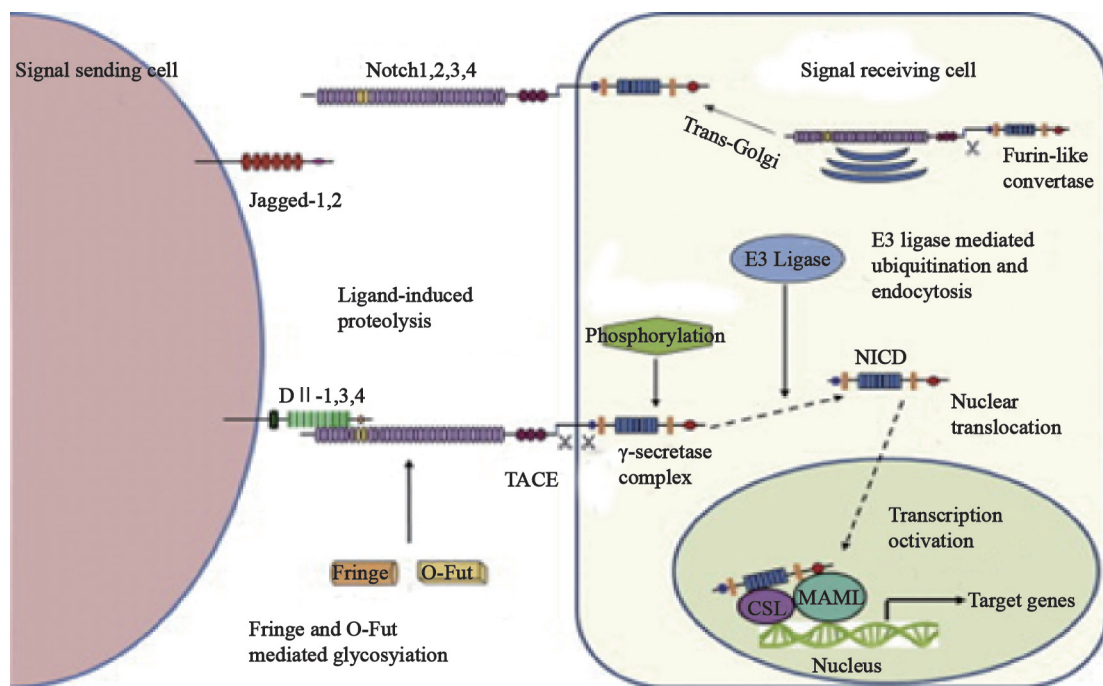


图1 Notch信号传导通路示意图

Fig. 1 The Notch signaling cascade

巢癌的发病机制,学者们曾做过大量研究,但仍存在很多未解之谜。基因扩增是癌基因激活的常见机制之一。卵巢癌的发生涉及多种基因扩增,如cyclin E1、Her2/neu、AKT2等^[10-15],就高级别浆液性卵巢癌而言,研究者也对其进行系统阐述。Nakayama等^[16]和Park等^[17]运用单核苷酸多态性分析高级别浆液性卵巢癌的全基因组DNA拷贝数目的变化,发现在19p13.12出现Notch3基因的频繁扩增,并且经数字式核型分析方法、PCR及FISH分析核实确认;而在低级别卵巢癌中Notch3位点基因仅少量扩增。 γ -分泌酶抑制剂或Notch3特异siRNA可引起Notch3功能失活,抑制Notch3过表达的细胞增殖及诱导凋亡,相反对Notch3低表达的细胞系作用不明显^[18-20]。这些研究表明,基因扩增或激活可引起Notch3的表达,Notch3与基因复制、转录表达密切相关,成为高级别浆液性卵巢癌发生发展极具探索性的癌基因。

3 Notch3信号通路与卵巢癌发展

Notch3基因在卵巢癌中的发现,使其信号传导通路相关分子备受专家学者的关注,其中包括Notch3活化因子NICD3、配体Jagged-1及下游因子Pbx1。这些分子在卵巢癌的发生发展过程中发挥重要的作用,也成为卵巢癌治疗的关键作用靶点。

3.1 Notch3胞内区(Notch intracellular domain 3, NICD3)

Notch3编码的受体蛋白分为胞外区、跨膜区和胞内区, NICD3是受体经 γ -分泌酶在跨膜区中靠近细胞膜内的位点切割后的活化形式,从细胞膜释放入细胞质,进一步进入细胞核内发挥生物学作用^[21-23]。NICD3蛋白能激活重要的核转录因子-核因子 κ B(NF- κ B),最终促使癌基因c-myc的激活,并能引起细胞周期蛋白(cyclin D)及基质金属蛋白酶(MMP)的表达上调^[24],从而促进卵巢癌的发生和发展。

马珂等^[25]研究发现,卵巢癌组织中Notch3及NICD3蛋白的表达水平明显高于正常卵巢组织。同时, NICD3蛋白在低分化的卵巢癌组织

中的表达水平明显高于高、中分化者,在晚期(III~IV期)卵巢癌组织中明显高于早期者。这些结果提示, NICD3在卵巢癌的转移过程中发挥了促进作用。

当采用 γ -分泌酶抑制剂处理卵巢癌细胞系后, NICD3蛋白的表达水平会明显降低。2008年美国的一项研究发现^[26], γ -分泌酶抑制剂能增强紫杉醇诱导的细胞有丝分裂的阻滞和细胞的凋亡;并同时检测到用药后NICD、cyclin D及MMP-2蛋白的减少,提示 γ -分泌酶抑制剂能通过减少NICD3及其下游基因的表达抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,这将为卵巢癌的药物治疗提供一个新靶点。

3.2 配体Jagged-1

肿瘤细胞的生长、生存以及转移依赖于微环境中复杂的相互作用。人类卵巢肿瘤细胞的发生发展部分取决于疾病进展中的微环境变化。Jagged-1是Notch的配体中表达水平最高的配体^[27],同时表达于肿瘤上皮细胞和内膜细胞,通过血管生成作用参与肿瘤进展及肿瘤细胞增殖与耐药,起到对微环境的双重调控^[28]。在腹腔中,间皮细胞是与卵巢癌细胞之间接触的主要细胞类型,间皮细胞Notch配体的表达为卵巢癌细胞的生存和传播创造了稳定的微环境。在对间皮细胞Notch配体的表达水平研究中发现Jagged-1大量表达。分别对间皮细胞及卵巢癌细胞经Jagged-1基因沉默处理后,细胞的黏附能力和生长水平均有明显降低。Chen等^[29]研究指出, Jagged-1表达依赖于Notch3通路的激活。此外,在人卵巢癌上皮细胞系中NICD异常表达,导致Jagged-1的表达上调。而敲除Jagged-1基因后对Notch3表达影响不明显,提示在卵巢癌细胞系中Notch3和Jagged-1之间单向调节。另有研究表明, Jagged-1参与血管生成^[30],这种Notch3-Jagged-1在肿瘤微环境中血管形成的正向调节也引起研究者的极大关注。

3.3 PBX1(pre-B cell leukemia transcription factor 1)

在发现Notch信号通路的下游基因^[31-33](如c-Myc、cyclin D1、CDK2等)后,研究者试

图探索这些基因是否同样作为卵巢癌细胞系中Notch3的效应基因。研究者运用卵巢组织的基因表达系列数据库对Notch已知靶基因的分析, 结果发现类似Hes基因家族在卵巢癌组织中表达水平极低, 与Notch3表达水平关联不大, 暗示着卵巢癌Notch3的效应基因不同于已知的Notch靶基因。经反复大量实验发现, PBX1与Notch3表达水平一致, 同时包含结合CSL/NICD的保守序列^[34]; Notch3的活化直接引发PBX1的转录调控, 参与卵巢癌的发生发展。

4 Notch3与卵巢癌耐药复发

卵巢癌对化疗的敏感度高, 但也伴随着极高的复发率。卵巢肿瘤细胞对化疗药物的抵抗则成为刺激复发肿瘤生长不容忽视的原因, 其严重影响了临床化疗效果以及长期生存率, 成为目前解决肿瘤复发的关键所在。在探索Notch3与卵巢癌预后关系中发现, 60%浆液性卵巢癌存在Notch3 mRNA和蛋白过表达, 同时, Notch3蛋白过表达与晚期卵巢癌、淋巴结转移及远处转移密切相关^[35]; 并且存在高水平的Notch3 mRNA和蛋白的卵巢癌患者表现出明显的化疗抵抗和不理想的总生存期。Park等^[36]对复发性卵巢癌中Notch3进行检测, 发现复发性卵巢癌中Notch3的细胞内活化成分NICD明显高于原发性卵巢癌, 其表达水平与对药物的敏感性呈负相关; 在探究Notch3与耐药关系时提出Notch3的异常表达上调ABCB1的水平, 其属于多重药物抵抗蛋白的亚系, 通过ATP依赖的药物泵机制与外源化合物特异性结合。

药物处理的细胞实验发现, 在铂类耐药和紫杉醇类耐药的细胞系中均检测到NICD的高水平表达。经siRNA或 γ -分泌酶抑制剂处理后发现Notch3活化抑制, 且卵巢癌细胞增殖能力降低^[37]。

4.1 上皮细胞向间质细胞转变

上皮细胞在一些因素的作用下, 失去细胞极性, 丢失细胞间紧密连接和黏附连接, 获得了浸润性和游走迁移能力, 变成了具有间质细胞形态和特性的细胞, 称为上皮细胞向间质

细胞的转变(epithelial mesenchymal transition, EMT)。EMT是肿瘤细胞获得化疗耐药的机制之一。

在对卵巢癌细胞OVCA429实验研究中发现, Notch3激活后细胞呈现纺锤体和纤维细胞样的形态; 并且诱导 α -肌动蛋白、EMT调节因子Slug和Snail, 降低了上皮标记物钙黏蛋白的表达水平^[38]。

4.2 肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(cancer stem cell), 具有自我复制以及多细胞分化等潜能, 被认为在肿瘤发生、分化转化、治疗耐药、肿瘤复发和转移中起到关键作用。对于具有高复发率、低生存率的卵巢癌而言, 肿瘤干细胞起到了不可替代的作用^[39-40]。Vathipadiekal等^[41]从高级别浆液性卵巢癌患者的腹水中分离得到侧群细胞(side population), 并分析可能的卵巢癌干细胞基因表达谱, 结果发现与Notch3的靶基因HES1在侧群细胞中明显上调, 明显区别于主群细胞(main population, MP), 并在肿瘤细胞和小鼠模型中得到验证。另有研究发现, 在铂类耐药复发的卵巢癌中, 肿瘤干细胞表面标记仅CD133分子的表达水平明显升高^[42]。McAuliffe等^[43]研究发现, 卵巢癌耐药复发与侧群细胞聚集有关, Notch通路尤其Notch3在肿瘤细胞的调控和对铂类抵抗中起重要作用。当使用 γ -分泌酶抑制剂处理后, 肿瘤细胞会发生衰减并且肿瘤的药物敏感性增加, Notch3 siRNA基因敲除后会得到相似的结果。由此, γ -分泌酶抑制剂将成为复发性浆液性卵巢癌化疗抵抗治疗的新靶向药物。

5 结语

卵巢癌作为常见的妇科恶性肿瘤之一, 具有化疗敏感性高、复发率高、转移率高和生存率低等特点。Notch3作为一种新型分子, 在肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡等过程中发挥重要调控作用。Notch3信号传导通路参与卵巢癌的发生发展过程, 通路中相关蛋白参与卵巢肿瘤的耐药及复发。Notch3的表达水平对卵巢癌患

者的生存及预后具有一定评价作用。Notch3及相关蛋白将为复发卵巢癌的个体化治疗提供一个新思路。

〔参 考 文 献〕

- [1] MARKMAN M, MARKMAN J, WEBSTER K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: for patient management and clinical trial design [J] . J Clin Oncol, 2004, 22(15): 3120-3125.
- [2] 崔恒. 卵巢癌的诊治及其研究策略 [J] . 中国妇产科临床杂志, 2006, 7(5): 323-326.
- [3] ZANG R Y, HARTE P, CHI D S, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort [J] . Br J Cancer, 2011, 105(7): 890-896.
- [4] DU BOIS A, REUSS A, PUIADE-LAURINE E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials : by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d' Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l' Ovaire (GINECO) [J] . Cancer, 2009, 115(6): 1234-1244.
- [5] BELLAVIA D, CHECQUOLO S, CAMPESE A F, et al. Notch3: from subtle structural differences to functional diversity [J] . Oncogene, 2008, 27(38): 5092-5098.
- [6] SHAO H, HUANG Q, LIU Z J. Targeting Notch signaling for cancer therapeutic intervention [J] . Adv Pharmacol, 2012, 65: 191-234.
- [7] MUMM J S, KOPAN R. Notch signaling: from the outside in [J] . Dev Biol, 2000, 228(2): 151-165.
- [8] EDBAUER D, WINKLER E, REGULA J T, et al. Reconstitution of gamma-secretase activity [J] . Nat Cell Biol, 2003, 5(5): 486-488.
- [9] ISO T, KEDES I, HAMAMORI Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway [J] . J Cell Physiol, 2003, 194(3): 237-255.
- [10] FARLEY J, SMITH L M, DARCY K M, et al. Cyclin E expression is a significant predictor of survival in advanced, suboptimally debulked ovarian epithelial cancers: a gynecologic oncology group study [J] . Cancer Res, 2003, 63(6): 1235-1241.
- [11] WU R, LIN L, BEER D G, et al. Amplification and overexpression of the L-MYC proto-oncogene in ovarian carcinomas [J] . Am J Pathol, 2003, 162(5): 1603-1610.
- [12] SHIH I E M, SHEU J J, SANTILLAN A, et al. Amplification of a chromatin remodeling gene, Rsf-1/HBXAP, in ovarian carcinoma [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(39): 14004-14009.
- [13] HUGHES-DAVIES L, HUNTSMAN D, RUAS M, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer [J] . Cell, 2003, 115(5): 523-535.
- [14] NAKAYAMA K, NAKAYAMA N, DAVIDSON B, et al. Homozygous deletion of MKK4 in ovarian serous carcinoma [J] . Cancer Biol Ther, 2006, 5(6): 630-634.
- [15] NAKAYAMA K, NAKAYAMA N, KURMAN R J, et al. Sequence mutations and amplification of PIK3CA and AKT2 genes in purified ovarian serous neoplasms [J] . Cancer Biol Ther, 2006, 5(7): 779-785.
- [16] NAKAYAMA K, NAKAYAMA N, JINAWATH N, et al. Amplicon profiles in ovarian serous carcinomas [J] . Int J Cancer, 2007, 120(12): 2613-2617.
- [17] PARK J T, LI M, NAKAYAMA K, et al. Notch3 gene amplification in ovarian cancer [J] . Cancer Res, 2006, 66(12): 6312-6318.
- [18] WANG T L, MAIERHOFER C, SPEICHER M R, et al. Digital karyotyping [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(25): 16156-16161.
- [19] SHIH I E M, DAVIDSON B. Pathogenesis of ovarian cancer: clues from selected overexpressed genes [J] . Future Oncol, 2009, 5(10): 1641-1664.
- [20] SHIH I E M, WANG T L. Notch signaling, γ -secretase inhibitors, and cancer therapy [J] . Cancer Res, 2007, 67(5): 1879-1884.
- [21] HOPFER O, ZWAHLEN D, FEY M F, et al. Notch pathway in ovarian carcinomas and adenomas [J] . Br J Cancer, 2005, 93(6): 709-718.
- [22] NAM Y, ASTER J C, BLACKLOW S C. Notch signaling as a therapeutic target [J] . Curr Opin Chem Biol, 2002, 6(4): 501-509.
- [23] BRAY S. Notch [J] . Curr Biol, 2000, 10(12): 433-435.
- [24] SHISHODIA S, KOUL D, AGGARWAL B B. Cyclooxygenase(COX)-2 inhibitor celecoxib abrogates TNF-induced NF-kappa B activation through inhibition of activation of I kappa B alpha kinase and Akt in human non-small cell lung carcinoma: correlation with suppression of COX-2 synthesis [J] . J Immunol, 2004, 173(3): 2011-2022.
- [25] 马珂, 温宏武, 廖秦平. Notch3及Notch基因细胞内区在卵巢上皮性癌组织中的表达及DAPT对卵巢上皮性癌细胞的作用 [J] . 中华妇产科杂志, 2010, 45(12): 921-926.
- [26] AKIYOSHI T, NAKAMURA M, YANAI K, et al. Ganuna-secretase inhibitors enhance laxane-induced mitotic arrest and apoptosis in colon cancer cells [J] . Gastroenterology, 2008, 134(1): 131-144.
- [27] CHOI J H, PARK J T, DAVIDSON B, et al. Jagged-1 and Notch3 juxtacrine loop regulates ovarian tumor growth and adhesion [J] . Cancer Res, 2008, 68(14): 5716-5723.
- [28] STEQ A D, KATRE A A, GOODMAN B, et al. Targeting the notch ligand JAGGED1 in both tumor cells and stroma in ovarian cancer [J] . Clin Cancer Res, 2011, 17(17): 5674-5685.

- [29] CHEN X, STOECK A, LEE S J, et al. Jagged1 expression regulated by Notch3 and Wnt/ β -catenin signaling pathways in ovarian cancer [J] . *Oncotarget*, 2010, 1(3): 210–218.
- [30] HIGH F A, LU M M, PEAR W S, et al. Endothelial expression of the Notch ligand Jagged1 is required for vascular smooth muscle development [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(6): 1955–1959.
- [31] WENG A P, MILLHOLLAND J M, YASHIRO-OHTANI Y, et al. c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [J] . *Genes Dev*, 2006, 20(15): 2096–2109.
- [32] JARRIAULT S, BROU C, LOGEAT F, et al. Signalling downstream of activated mammalian Notch [J] . *Nature*, 1995, 377(6547): 355–358.
- [33] RONCHINI C, CAPOBIANCO A J. Induction of transcription and activity by Notch(ic): implication for cell cycle disruption in transformation by Notch(ic) [J] . *Mol Cell Biol*, 2001, 21(17): 5925–5934.
- [34] PARK J T, SHIH IE M, WANG T L. Identification of Pbx1, a potential oncogene, as a Notch3 target gene in ovarian cancer [J] . *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8852–8860.
- [35] JUNG S G, KWON Y D, SONG J A, et al. Prognostic significance of Notch 3 gene expression in ovarian serous carcinoma [J] . *Cancer Sci*, 2010, 101(9): 1977–1983.
- [36] PARK J T, CHEN X, TROPÈ C G, et al. Notch3 overexpression is related to the recurrence of ovarian cancer and confers resistance to carboplatin [J] . *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1087–1094.
- [37] RAHMAN M T, NAKAYAMA K, RAHMAN M, et al. Notch3 overexpression as potential therapeutic target in advanced stage chemoresistant ovarian cancer [J] . *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(4): 535–544.
- [38] GUPTA N, XU Z, EI-SEHEMY A, et al. Notch3 induces epithelial-mesenchymal transition and attenuates carboplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells [J] . *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1): 200–206.
- [39] KWON M J, SHIN Y K. Regulation of ovarian cancer stem cells or tumor-initiating cells [J] . *Int J Mol Sci*, 2013, 14(4): 6624–6648.
- [40] SHEHANI M T, JAYANTHY A S, MADDODI N, et al. Cancer stem cells and tumor transdifferentiation: implications for novel therapeutic strategies [J] . *Am J Stem Cell*, 2013, 2(1): 52–61.
- [41] VATHIPADIEKAL V, SAXENA D, MOK S C, et al. Identification of a potential ovarian cancer stem cell gene expression profile from advanced stage papillary serous ovarian cancer [J] . *PLoS One*, 2012, 7(1): e29079.
- [42] STEG A D, BEVIS K S, KATRE A A, et al. Stem cell pathways contribute to clinical chemoresistance in ovarian cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2012, 18(3): 869–881.
- [43] MCAULIFFE S M, MORGAN S L, WYANT G A, et al. Targeting Notch, a key pathway for ovarian cancer stem cells, sensitizes tumors to platinum therapy [J] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43): 2939–2948.

(收稿日期: 2013-04-29 修回日期: 2013-08-14)

《抗癌》杂志2014年征订启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会。
《抗癌》杂志是供癌症患者及其家属阅读的公益性科普期刊, 树立了为科研服务的思想意识, 坚持以读者为导向, 架起读者和医院之间的桥梁。杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。欢迎广大读者
订阅。

杂志为季刊, 每期48页。本刊季末出版, 每期5元, 全年共20元整。征订方式请通过邮局汇款。

通讯地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社收。

邮 编: 200032

电 话: 021-64043766

传 真: 021-64043766

电子邮件: anti-cancer@163.com