

胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR表达与细胞凋亡的关系

龚勇, 赵秋, 杨芳, 王渝, 马松林

■背景资料

胰腺导管腺癌的发生涉及到抑癌基因的突变, 原癌基因的激活, WT1基因因为具有抑癌基因和原癌基因样双重活性的基因, 能调节多种细胞因子如IGF-IR等的表达, IGF-IR参与细胞凋亡的调节, 探讨胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR的表达与细胞凋亡关系在胰腺导管腺癌的发生发展中有重要意义。

龚勇, 赵秋, 杨芳, 王渝, 马松林, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

通讯作者: 赵秋, 430030, 湖北省武汉市汉口解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科.

tongji461@sina.com

电话: 027-83663611

收稿日期: 2006-07-31 接受日期: 2006-08-15

Relationship between expression of Wilms' tumor gene, insulin-like growth factor I receptor and cell apoptosis in human pancreatic duct adenocarcinoma

Yong Gong, Qiu Zhao, Fang Yang, Yu Wang, Song-Lin Ma

Yong Gong, Qiu Zhao, Fang Yang, Yu Wang, Song-Lin Ma, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China. tongji461@sina.com

Received: 2006-07-31 Accepted: 2006-08-15

Abstract

AIM: To investigate the roles of Wilms' tumor gene (WT1), insulin-like growth factor I receptor expression (IGF-IR) and cell apoptosis as well as their correlations in human pancreatic duct adenocarcinoma.

METHODS: Immunohistochemical analysis was used to detect the expression of WT1 and IGF-IR in human pancreatic duct adenocarcinoma ($n = 49$) and normal pancreatic tissues ($n = 15$). The cell apoptosis of pancreatic duct adenocarcinoma was estimated by terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) method and apoptosis index (AI) was calculated.

RESULTS: In normal pancreatic tissues, the positive rates of WT1, IGF-IR were 26.67% (4/15), 40.00% (6/15), respectively, and in pancreatic duct adenocarcinoma their positive rates were

71.43% (35/49), 77.55% (38/49), respectively. There were significant differences between cancer and normal tissues ($P < 0.05$). A positive relationship existed between the expression of WT1 and IGF-IR in pancreatic duct adenocarcinoma ($r = 0.385, P < 0.05$). The values of AI were 0.41 ± 0.13 and 5.93 ± 4.18 in the normal tissues and adenocarcinoma, respectively, and there was also a significant difference between them ($P < 0.05$). The value of AI was increased with the rising of tumor differentiation degree in adenocarcinoma, and it was lower in the IGF-IR-positive group than that in the negative group (4.11 ± 3.68 vs $12.21 \pm 5.67, P < 0.01$).

CONCLUSION: The apoptosis is inhibited in pancreatic duct adenocarcinoma, in which the over-expression of WT1 and IGF-IR may play crucial roles.

Key Words: Wilms' tumor gene; Insulin-like growth factor I receptor; Pancreatic duct adenocarcinoma; Immunohistochemistry; Cell apoptosis

Gong Y, Zhao Q, Yang F, Wang Y, Ma SL. Relationship between expression of Wilms' tumor gene, insulin-like growth factor I receptor and cell apoptosis in human pancreatic duct adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(28):2810-2814

摘要

目的: 研究胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR的表达与细胞凋亡关系。

方法: 应用免疫组化技术检测WT1, IGF-IR在49例胰腺导管腺癌及15例正常胰腺组织中的表达, 并应用TUNEL法检测细胞凋亡, 计算凋亡指数(AI)。

结果: WT1, IGF-IR在正常胰腺组织中的阳性表达率分别为26.67%(4/15)、40.00%(6/15); 在胰腺导管腺癌组织中的阳性表达率分别为71.43%(35/49)、77.55%(38/49), 两者在癌组织中的表达分别明显高于其在正常胰腺组织中的表达($P < 0.05$), 且在癌组织中的表达呈正相关($r = 0.385, P < 0.05$)。正常胰腺组织及癌组织中的AI分别为 0.41 ± 0.13 、 5.93 ± 4.18 , 两

■研究前沿

WT1反义寡核苷酸以及WT1基因超甲基化和去甲基化对胰腺癌细胞生长、增殖和凋亡、IGF-IR表达的影响是亟待研究的。

者比较有显著性差异($P<0.05$), 癌组织中AI随组织分化程度的升高而升高. IGF-IR表达阳性组的AI显著低于阴性组(4.11 ± 3.68 vs 12.21 ± 5.67 , $P<0.01$).

结论: 胰腺导管腺癌组织中IGF-IR的高表达抑制细胞凋亡, WT1, IGF-IR的高表达以及细胞凋亡的减少可能在胰腺导管腺癌的发生发展中起重要作用.

关键词: Wilms肿瘤基因; 胰岛素样生长因子I受体; 胰腺导管腺癌; 免疫组织化学; 细胞凋亡

龚勇, 赵秋, 杨芳, 王渝, 马松林. 胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR的表达与细胞凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(28):2810-2814
http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2810.asp

0 引言

Wilms肿瘤基因(Wilms' tumor gene, WT1)是最早发现的与Wilms肿瘤的发生、发展有关, 具有抑癌基因和原癌基因双重活性的基因, 其编码的WT1蛋白能识别、结合特异目标DNA如胰岛素样生长因子受体(IGF-IR) 基因并调控下游靶基因转录, 从而影响某些因子的生物学活性, 在肿瘤的发生中起重要作用^[1-3]. IGF-IR为四聚体跨膜糖蛋白, 在调节细胞增殖与分化、抑制肿瘤细胞凋亡方面发挥关键作用^[4]. 我们采用免疫组化和原位细胞凋亡染色技术, 观察胰腺导管腺癌及正常胰腺组织中WT1, IGF-IR的表达并探讨其与细胞凋亡的关系, 为研究胰腺导管腺癌发生的分子机制及预防治疗提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-01/2005-10华中科技大学同济医学院附属同济医院病理科存档石蜡包埋的胰腺标本64例: 正常胰腺组织15例, 其中男9例, 女6例, 平均年龄(58.5 ± 13.5)岁; 胰腺导管腺癌组织49例, 其中男30例, 女19例, 平均年龄(56.7 ± 11.9)岁. 患者术前均未行放化疗, 术后均有明确的病理学诊断. 根据UICC2003年新的分级标准进行TNM分期: I - II期21例、III-IV期28例; 组织学分级高中分化30例、低分化19例; 有淋巴结转移31例、无转移18例. 两组在性别、年龄分布上均无显著性差异($P>0.05$). WT1鼠抗人mAb、SP免疫组化染色试剂盒、TUNEL检测试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司; IGF-IR兔抗人多克隆抗体购于武汉博士德公司.

1.2 方法 SP免疫组化方法按试剂盒说明进行, WT1抗原采用酶消化修复、IGF-IR抗原采用微波热修复, 用PBS代替一抗作阴性对照, 已知的阳性片作阳性对照. 细胞凋亡检测按试剂盒说明进行, 以不含TdT的标记液替代TUNEL反应液作阴性对照, 用已知阳性胰腺癌细胞凋亡片作阳性对照. WT1, IGF-IR阳性染色均为棕黄色颗粒, 分别定位于细胞核和细胞膜. 每例随机计数1000个清晰的癌细胞, 记录阳性染色细胞数, 以(阳性染色细胞数/1000) $\times 100\%\geq 15\%$ 定为染色阳性, 即过度表达; 以细胞核内出现蓝紫颗粒为凋亡细胞, 随机选择10个视野并计数1000个肿瘤细胞, 计算细胞凋亡指数(AI): AI=(凋亡细胞数/1000) $\times 100\%$

统计学处理 用SPSS 12.0统计分析软件包进行处理, 采用 χ^2 检验、Fisher精确概率法、 t 检验、Spearman相关性分析等方法对数据进行统计学处理, 显著性水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 胰腺导管腺癌及正常胰腺组织中WT1, IGF-IR的表达 WT1, IGF-IR的阳性表达分别表现为肿瘤细胞核和胞膜呈棕黄色. WT1, IGF-IR在胰腺导管腺癌组织中的表达分别明显高于其在正常胰腺组织中的表达, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1). WT1, IGF-IR的表达与病人年龄、性别、肿瘤部位无关. WT1在TNM分期I - II期和III-IV期的阳性表达率分别为52.38%, 85.71%, 在高中分化组、低分化组的阳性表达率分别为60.00%, 89.47%. WT1的表达随肿瘤分期升高、细胞分化降低而升高($P<0.05$); IGF-IR在I - II期和III-IV期的阳性表达分别为61.90%, 9.29%, 两者比较有统计学差异($P<0.05$) (表1).

2.2 胰腺导管腺癌及正常胰腺组织中细胞凋亡的检测 胰腺导管腺癌及正常胰腺组织中的平均AI分别为 5.93 ± 4.18 , 0.41 ± 0.13 , 两者比较有显著性差异($P<0.05$). 在癌组织中, AI随着组织分化程度的升高而升高, 随病理分级的增高而降低, 各级之间差异有统计学意义($P<0.05$) (表1).

2.3 WT1, IGF-IR在胰腺导管腺癌中相关性表达及与细胞凋亡的关系 将秩相关分析显示胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR的表达密切正相关($r = 0.384$, $P<0.05$, 表2). WT1表达阳性组的AI与阴性组比较无差异($P>0.05$); IGF-IR 表达阳性组的AI低于阴性组, 两者呈显著负相关($P<0.05$)(表3).

■相关报道

国外学者应用免疫组化及RT-PCR等技术检测证实WT1基因及受其调节的细胞因子等在胰腺癌、胃癌、食管癌等肿瘤组织中均存在高表达, 表明WT1基因突变激活可能参与消化系统肿瘤的发生发展.

■创新盘点

以免疫组化检测WT1, IGF-IR在胰腺导管腺癌组织的表达, TUNEL分析胰腺导管腺癌细胞凋亡, 将免疫组化及TUNEL的实验结果纵向对比分析胰腺导管腺癌组织中WT1, IGF-IR的表达与细胞凋亡的关系.

■应用要点

WT1, IGF-1R的表达对胰腺导管腺癌的诊断和判断预后有一定临床意义. 设想通过反义寡核苷酸技术以WT1基因为靶点进行基因治疗, 抑制WT1基因转录活性, 降低WT1, IGF-1R的过高表达, 促进细胞凋亡, 有可能为胰腺导管腺癌的治疗提供新的途径.

表 1 WT1, IGF-1R 的表达及细胞凋亡与胰腺癌临床病理参数的关系

临床病理参数	n	WT1				IGF-1R				细胞凋亡	
		n	%	χ^2	P	n	%	χ^2	P	AI(mean \pm SD)	P
正常组织	15	4	26.7	9.67	<0.01	6	40.0	5.89	<0.05	0.41 \pm 0.13	<0.01
癌组织	49	35	71.4			38	77.6			5.93 \pm 4.18	
性别											
男	30	22	73.3	0.14	>0.05	24	80.0	0.03	>0.05	5.56 \pm 3.94	>0.05
女	19	13	68.4			14	73.7			6.51 \pm 4.54	
年龄											
≥ 60	34	26	76.5	0.69	>0.05	28	82.4	0.71	>0.05	6.01 \pm 4.36	>0.05
< 60	15	9	60.0			10	66.7			5.74 \pm 3.72	
肿瘤部位											
胰头癌	41	30	73.2	0.03	>0.05	34	82.9	2.49	>0.05	5.66 \pm 3.84	>0.05
胰体尾癌	8	5	62.5			4	50.0			6.17 \pm 4.55	
临床分期											
I - II	21	11	52.4	6.53	<0.05	12	57.1	6.86	<0.05	7.84 \pm 4.91	<0.05
III - IV	28	24	85.7			26	92.9			4.51 \pm 3.54	
组织分化程度											
高中分化	30	18	60.0	4.95	<0.05	25	83.3	0.75	>0.05	7.04 \pm 4.77	<0.05
低分化	19	17	89.5			13	68.4			4.17 \pm 2.99	

表 2 WT1, IGF-1R 在胰腺癌的相关性表达

WT1	IGF-1R			r	P
	+	-	合计		
+	31	4	35	0.385	<0.05
-	7	7	14		
合计	38	11	49		

表 3 WT1, IGF-1R 的表达与细胞凋亡的关系(mean \pm SD)

	n	A	P
WT1(+)	35	5.66 \pm 3.84	>0.05
WT1(-)	14	6.61 \pm 4.96	
IGF-1R(+)	38	4.11 \pm 3.68	<0.01
IGF-1R(-)	11	12.21 \pm 5.67	

3 讨论

Wilms肿瘤基因(Wilms' tumor gene, WT1)是从肾母细胞瘤(Wilm's瘤)染色体11p13分离出来的肿瘤基因^[1-2], 具有抑癌基因和原癌基因双重活性, 其表达产物WT1蛋白为一双向转录调节因子, 主要功能是识别、结合特异目标DNA并调节转录, 如胰岛素样生长因子受体I(IGF-1R)基因^[3]、胰岛素样生长因子II(IGF-II)基因^[5]、多种癌基因p53、HER2等^[6-7]. WT1除了在胎儿肾脏、性腺等组织中表达外, 在白血病细胞、肺癌、结肠癌、乳腺癌等恶性肿瘤中也高度表达^[8-11]. 近来研究发现WT1的表达与胰腺癌的发生发展关系密切, 国外学者Yusuke *et al*^[12]检测40例胰腺导管腺癌中WT1阳性表达率为75.00%, 正常胰腺组织中未检测到WT1的表达, 在培养的5例人胰腺癌细胞系中WT1 mRNA均存在高表达. 将反义WT1寡聚核苷酸探针转染到培养的人胰腺癌细胞株后, WT1 mRNA及WT1表达明显下降, 细胞的增殖受到显著抑制, 而细胞凋亡率上升. IGF-1R基因转录受到WT1的调节^[4]. IGF-1R是四聚体跨膜糖蛋白, 为酪氨酸蛋白激酶类受体家族的主要成员之一, IGF-1R与IGF-1结合自身磷

酸化而活化, 启动了不同的细胞信号转导途径, 促进肿瘤细胞有丝分裂, 抑制细胞凋亡^[13]. IGF-1R在多种肿瘤组织中如结肠癌、前列腺癌等过度表达, 与恶性肿瘤的发生发展有密切的联系^[14-15]. 为探讨WT1及IGF-1R在胰腺组织中的表达及相互关系, 我们采用免疫组织化学分别检测了WT1, IGF-1R在49例胰腺导管腺癌及15例正常胰腺组织中的表达, 结果癌组织中WT1, IGF-1R表达率分别为71.4%, 77.6%, 与其在正常胰腺组织中相比, 两者分别有显著性差异. 提示WT1, IGF-1R的表达与胰腺导管腺癌的发生发展关系密切. WT1, IGF-1R两者在癌组织中的表达呈正相关, 可能因为WT1具有结合目标DNA并且调控下游靶基因的转录的功能, 其作为反式作用元件与编码IGF-1R序列的DNA结合, 从而增强IGF-1R基因转录水平, 结果IGF-1R的表达被上调. WT1, IGF-1R共同参与胰腺导管腺癌的发生, 检测胰腺组织中WT1, IGF-1R表达有可能成为预测胰腺导管腺癌生物学行为的标记物. 我们进一步探讨WT1, IGF-1R的与胰腺导管腺癌临床病理联系: WT1有随肿瘤分期升高、细胞分化降低而升高的趋势并且IGF-1R与肿瘤

的临床分期相关, 即WT1和IGF-1R的高表达参与胰腺导管腺癌的发展、侵袭和转移, 这表明WT1, IGF-1R的表达状态可能预示肿瘤的侵袭性和预后. WT1, IGF-1R是否可以作为指标来反映胰腺导管腺癌的临床病理特征及预后, 有待于进一步收集随访资料来研究证实.

细胞凋亡是指为维持内环境稳定, 由基因控制的为更好地适应生存环境细胞自主有序性死亡^[16]. 他涉及一系列基因的激活、表达以及调控等的作用, 其过程受凋亡促进因子和抑制因子的共同调节. 我们利用 TUNEL检测胰腺组织中的细胞凋亡情况并计算AI. 结果49例胰腺导管腺癌和15例正常胰腺组织中的AI分别为 5.93 ± 4.18 , 0.41 ± 0.13 , 两者比较有显著性差异. AI在肿瘤组织高分化组、TNM I - II 期组明显高于低分化组、III-IV期组, 细胞凋亡的增加可能是机体本身存在自我对抗肿瘤的一种防御方式. 而凋亡与患者的性别、年龄、肿瘤部位无关, 表明凋亡主要影响胰腺癌的发展、转移及预后, 对胰腺癌的发生影响较小. 在同一病变中IGF-1R表达阳性组AI值低于阴性组, 两者相比有统计学意义, 表明IGF-1R具有调节细胞凋亡的功能, IGF-1R的过度表达可能抑制细胞凋亡的发生, 增强细胞的增殖活性, 细胞增殖与凋亡之间动态平衡被破坏, 破坏了机体的自身调节, 突变细胞逃离生长监控得以生存, 在胰腺导管腺癌发生发展中发挥负调节作用.

本研究结果表明, WT1, IGF-1R的表达与胰腺导管腺癌的发生、发展、浸润、转移密切相关. WT1, IGF-1R的表达对胰腺导管腺癌的诊断和判断预后有一定临床意义. 设想通过反义寡核苷酸技术以WT1基因为靶点进行基因治疗, 抑制WT1基因转录活性, 降低WT1, IGF-1R的过高表达, 促进细胞凋亡, 有可能为胰腺导管腺癌的治疗提供新的途径

4 参考文献

- 1 Lee SB, Haber DA. Wilms tumor and the WT1 gene. *Exp Cell Res* 2001; 264: 74-99
- 2 Loeb DM, Sukumar S. The role of WT1 in oncogenesis: tumor suppressor or oncogene? *Int J Hematol* 2002; 76: 117-126
- 3 Finkeltov I, Kuhn S, Glaser T, Idelman G, Wright JJ, Roberts CT Jr, Werner H. Transcriptional regulation of IGF-I receptor gene expression by novel isoforms of the EWS-WT1 fusion protein. *Oncogene* 2002; 21: 1890-1898
- 4 Shahrabani-Gargir L, Pandita TK, Werner H.

- Ataxia-telangiectasia mutated gene controls insulin-like growth factor I receptor gene expression in a deoxyribonucleic acid damage response pathway via mechanisms involving zinc-finger transcription factors Sp1 and WT1. *Endocrinology* 2004; 145: 5679-5687
- 5 Watanabe N, Nakadate H, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Tsunematsu Y, Kikuta A, Fukuzawa M, Okita H, Hata J, Soejima H, Kaneko Y. Association of 11q loss, trisomy 12, and possible 16q loss with loss of imprinting of insulin-like growth factor-II in Wilms tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 592-601
- 6 Dupont J, Wang X, Marshall DS, Leitao M, Hedvat CV, Hummer A, Thaler H, O'Reilly RJ, Soslow RA. Wilms Tumor Gene (WT1) and p53 expression in endometrial carcinomas: a study of 130 cases using a tissue microarray. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 449-455
- 7 Tuna M, Chavez-Reyes A, Tari AM. HER2/neu increases the expression of Wilms' Tumor 1 (WT1) protein to stimulate S-phase proliferation and inhibit apoptosis in breast cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 1648-1652
- 8 Miyawaki S, Emi N, Mitani K, Oyashiki K, Kitamura K, Morishita T, Ogawa H, Komatsu N, Soma T, Tamaki T, Kosugi H, Ohnishi K, Mizoguchi H, Hiraoka A, Kodera Y, Ueda R, Morishima Y, Nakagawa M, Tobita T, Sugimoto K, Chiba S, Inoue N, Hamaguchi M, Koga D, Tamaki H, Naoe T, Sugiyama H, Takaku F. Clinical course of the disease and the level of WT1 mRNA in 191 patients with acute myeloid leukemia (AML): joint research by 23 institutions in Japan. *Rinsho Ketsueki* 2005; 46: 1279-1287
- 9 Miyoshi Y, Ando A, Egawa C, Taguchi T, Tamaki Y, Tamaki H, Sugiyama H, Noguchi S. High expression of Wilms' tumor suppressor gene predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1167-1171
- 10 Oji Y, Miyoshi S, Maeda H, Hayashi S, Tamaki H, Nakatsuka S, Yao M, Takahashi E, Nakano Y, Hirabayashi H, Shintani Y, Oka Y, Tsuboi A, Hosen N, Asada M, Fujioka T, Murakami M, Kanato K, Motomura M, Kim EH, Kawakami M, Ikegame K, Ogawa H, Aozasa K, Kawase I, Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in de novo lung cancers. *Int J Cancer* 2002; 100: 297-303
- 11 Oji Y, Yamamoto H, Nomura M, Nakano Y, Ikeba A, Nakatsuka S, Abeno S, Kiyotoh E, Jomgeow T, Sekimoto M, Nezu R, Yoshikawa Y, Inoue Y, Hosen N, Kawakami M, Tsuboi A, Oka Y, Ogawa H, Souda S, Aozasa K, Monden M, Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in colorectal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2003; 94: 712-717
- 12 Oji Y, Nakamori S, Fujikawa M, Nakatsuka S, Yokota A, Tatsumi N, Abeno S, Ikeba A, Takashima S, Tsujie M, Yamamoto H, Sakon M, Nezu R, Kawano K, Nishida S, Ikegame K, Kawakami M, Tsuboi A, Oka Y, Yoshikawa K, Aozasa K, Monden M, Sugiyama H. Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 583-587
- 13 Larsson O, Girnita A, Girnita L. Role of insulin-like

■名词解释

- 1 反义寡核苷酸技术: 就是根据碱基互补原理, 利用人工或生物合成的特异互补的DNA或RNA片段(或其修饰产物)抑制或封闭基因表达的技术.
- 2 TUNEL法: 即原位DNA末端标记法, 其基本原理是利用细胞凋亡过程中DNA断裂暴露的末端, 用已标记荧光的碱基与之互补连接, 而后直接用荧光显微镜观察或用相应荧光抗体与之结合, 再通过快红等显色剂显色了解有无DNA断裂从而了解细胞凋亡. 是目前检测细胞凋亡的一种常用方法.

■同行评价

本实验采用免疫组化和原位细胞凋亡染色技术,观察胰腺导管腺癌及正常胰腺组织中WT1、IGF-IR的表达情况,结果表明:胰腺导管腺癌组织中IGF-IR的高表达抑制细胞凋亡,WT1、IGF-IR的高表达以及细胞凋亡的减少可能在胰腺导管腺癌的发生发展中起重要作用。该文思路清晰,目的明确,材料方法先进,结果、结论可信,是一篇较好的研究论文。

- growth factor 1 receptor signalling in cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2097-2101
- 14 Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-2095
- 15 Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, Poulsom R, Brewster SF, Macaulay VM. Expression of

the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease. *Cancer Res* 2002; 62: 2942-2950

- 16 Pinton P, Ferrari D, Di Virgilio F, Pozzan T, Rizzuto R. Molecular machinery and signaling events in apoptosis. *Drug Development Research* 2001; 52: 558-570

电编 张焕兰 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议通知

本刊讯 由泰国Chulalongkorn医院承办的第六届西太平洋幽门螺旋杆菌会议将于2006-11-12/14在泰国曼谷举行,欢迎各国研究幽门螺旋杆菌的学者报名参加。

1 地址

General Secretariat, GI Unit, Department of Medicine, 1873 Prompun Building 1st Floor. Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Patumwan, Bangkok 10330 Thailand

2 联系方式

电话: +662-256-4265; 传真: +662-253-8272, +662-652-4219;

Email: wphc_2006@mail.com; 网址: www.6wphc2006.com; 联系人: Dr. Duangporn Thong-Ngam