

PLCE1 与消化道肿瘤相关性的研究进展

Research Progress in the Relationship Between PLCE1 and Gastrointestinal Cancers

YU Sheng, GUAN Tian-pei, TAO Hou-quan

余 胜^{1,2}, 关天培^{1,2} 综述, 陶厚权¹ 审校

(1. 浙江省人民医院, 浙江省胃肠病学重点实验室, 浙江 杭州 310014;

2. 温州医学院第一临床医学院, 浙江 温州 325075)

摘 要: 磷脂酶 C ϵ 1(PLCE1)是新近发现的磷脂酶 C 家族的一种同工酶,具有双重活性——磷脂酶活性和 RasGEF 活性,在介导细胞信号由胞膜向胞核传导的过程中发挥重要的作用,从而调节细胞的生长、分化以及相关基因的表达。近年来的研究发现其在多种消化道肿瘤中异常表达,深入研究 PLCE1 及其在肿瘤中的分子机制,对于阐明肿瘤发生机制以及肿瘤的早期诊断、特异性分子治疗方面都有着重要的意义。

关键词: PLCE1; 消化道肿瘤

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)10-0809-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.10.B015

磷脂酶 C ϵ 1 (phospholipase C epsilon-1, PLCE1) 属磷脂酶 C 家族一员,是磷脂酰肌醇信号通路中的关键酶,在细胞信号传导中起着重要作用,参与调节细胞的生长、增殖、分化等过程。近年来研究表明,PLCE1 与人类多种肿瘤的发生相关,尤其是与消化道肿瘤发生的关系已成为研究的热点。现就 PLCE1 的研究现况及其与消化道肿瘤的关系作一综述。

1 PLCE1 概况

PLCE1 蛋白最初由 Shibahata 等在秀丽隐杆线虫中发现^[1],为磷脂酶 C 家族的新成员,相对分子量为 210kD。PLCE1 基因定位于常染色体 10q23.32~24.1,是一个单拷贝基因,全长 334.3kb,包含 34 个外显子^[2]。人类的 PLCE1 有两种剪接变异体,分别是含有 1 994 个氨基酸残基的 PLCE1a 和含有 2 303 个氨基酸残基的 PLCE1b,目前认为两者的功能并无明显差异,仅 N-端不同,但是,也有研究发现其分布在不同肿瘤间有显著性差异^[3]。

2 PLCE1 的结构与功能

PLCE1 的分子结构较复杂,可以划分为保守结

构域和特殊结构域两部分。保守结构域(称为 δ 样核心)为磷脂酶 C 家族所共有,包括 XY 结构域、PH 结构域、EF 结构域和 C2 结构域。 δ 样核心是磷脂酶家族共有的催化结构域,具有磷脂酶活性,各种 G 蛋白,包括 G $_{\beta\gamma}$ 、G $_{\alpha 12/13}$ 、Rho 及 Rap2B 等^[4-7],可激活 PLCE1 的磷脂酶活性,通过水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP₂),产生两种重要的第二信使:三磷酸肌醇(IP₃)和二酰基甘油(DG),分别激活两个信号传递途径即 IP₃/Ca²⁺和 DG/PKC 通路^[8,9]。IP₃ 可作用于内质网上特异的受体使其内部 Ca²⁺释放,引起胞内 Ca²⁺水平的增加,从而启动胞内 Ca²⁺信号系统。DG 则通过激活蛋白激酶 C(PKC),引起多种靶蛋白的丝氨酸及苏氨酸残基磷酸化,调节机体的代谢,活化的 PKC 也可促使立早基因(*c-fos*、*c-jun* 等)的反式作用因子磷酸化,加速立早基因的表达,促进细胞的增殖分化等。

PLCE1 特有的结构域包括一个 CDC25 结构域和两个 RA 结构域: CDC25 结构域位于 PLCE1 氨基末端, PH 结构域上游,具有鸟嘌呤核苷酸交换活性(GEF)。两个 RA 结构域(RA1 和 RA2)位于羧基末端, C2 结构域的下游,彼此串联排列,与 RAS 家族蛋白分子结合有关,参与激活 PLCE1。这些结构域是 PLCE1 RasGEF 活性的基础,已经被证实作为 Ras 家族小 G 蛋白(Ras、Rap1、Rap2)的效应器^[4,5,10],参与细胞生长、分化、凋亡和血管形成^[11]。例如, CDC25 的 GEF 活性能够使 Rap1A 发生磷酸化从无活性的

通讯作者: 陶厚权, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 浙江省人民医院胃肠外科, 浙江省胃肠病学重点实验室, 浙江省杭州市上塘路 158 号 (310014); E-mail: taohouquan2008@yahoo.com.cn

收稿日期: 2013-01-11; **修回日期:** 2013-04-17

Rap1A-GDP 转变成有活性的 Rap1A-GTP 而被激活, 引发一系列酶促级联反应, 最后激活细胞外信号调节激酶(ERK)途径^[5]; RA2 可与活化的 Rap2B 结合, 而使得 PLCE1 被激活, 通过水解 PIP₂, 生成 IP₃, 诱导细胞内 Ca²⁺ 浓度升高, 最后激活 H-Ras, 引发 MAPK 级联反应, 从而激活 Ras/MAPK 途径, 促进细胞增殖^[6,7], 该途径中 MAPK 的激活依赖于 PLCE1 的磷脂酶活性, 而不依赖 CDC25 的 GEF 活性。也有报道, CDC25 对 H-Ras 也具有 GEF 活性, 并通过 H-Ras 激活 MAPK 途径^[12]。由于绝大部分的小 G 蛋白都是癌基因编码的产物, 在细胞内的激活或者过表达可能导致细胞的恶性变化。

总之, PLCE1 能被上游的 Ras、Rho 家族 GTP 酶和 G 蛋白双向调节^[4,5,12]; 而且, 其下游信号除引起 Ca²⁺ 的流动和蛋白激酶 C 的激活外, 还可作为 Ras 超家族 GTP 酶的 GEF, 参与到一系列的信号转导, 从而调节细胞的生长、增殖、分化, 基因表达, 以及参与肿瘤发生发展的生物学过程。

3 PLCE1 与消化道肿瘤

3.1 PLCE1 与食管癌及胃癌

单核苷酸多态性(SNP)是基因组变异最丰富的一种 DNA 序列变化形式, 作为一种新的遗传标志, 反映了个体表型、疾病易感性和对药物、环境因子反应的差异, 研究其与肿瘤遗传易感性的关系, 对于揭示肿瘤的发生机制有重要作用。目前, 研究发现与食管鳞状细胞癌(ESCC)和(或)胃癌(GC)相关联的 PLCE1 基因多态位点有 rs2274223、rs11187870、rs753724、rs3765524、rs3781264 和 rs11187842 等位点^[13-16], 其中 rs17417407 位点被认为是南非黑人人群中 ESCC 的保护位点^[17], rs2274223 和 rs3765524 为非同义 SNP^[14], rs3765524 位于第 24 位外显子, 导致其编码蛋白由苏氨酸变为异亮氨酸, rs2274223 位点位于 PLCE1 基因的第 26 个外显子上, 导致氨基酸由组氨酸向精氨酸的转变, rs11187870 与 rs2274223 处于不完全连锁不平衡, 与 rs2274223 有协同效应^[16,18]。

PLCE1 基因多态性 rs2274223 位点是目前研究最多的多态位点之一, 是 ESCC^[18]及 GC^[16]的一个独立危险因素, 且与性别、年龄、BMI 及饮酒、吸烟等因

素无关^[13,15,18,19], 同时, 该位点处在 PLCE1 基因与 NOC3L 基因的重组热点位置上, 后者的功能之一为控制 DNA 复制中纺锤体的分离。Wang 等^[13]首次报道了 rs2274223 位点是 ESCC 及胃贲门癌(GCA)的易感位点, 研究利用 GWAS 对数千例 ESCC、GCA 病例样本和健康对照进行的对比分析, 发现 PLCE1 基因多态性 rs2274223 位点可以显著增加我国汉族及哈萨克族人群 ESCC 及 GCA 的患病风险。随后的多个大规模 GWAS 分析也证实, 在中国人群中, PLCE1 rs2274223 位点显著增加人群中 GC^[14,16,20]及 ESCC^[14,18,21]的患病风险。但是, 也有文献报道, rs2274223 位点与高加索人群的食管腺癌(EAC)及 GC 的发病无明显关联^[22], 也不是南非人群 ESCC 的易感位点^[17]; 不过该位点却可能是该人群中 ESCC 的保护位点, 可能与减少 ESCC 发病有关^[22,23]。PLCE1 基因 SNPs 在不同地区人群中表现出不同的作用, 可能是因为在不同种族间基因结构的差异、环境致癌因素的差异以及两者相互作用的结果。研究还发现, 在 ESCC^[18,19,24]或 GC^[16]患者与健康对照组间 PLCE1 rs2274223 位点基因型和等位基因分布有显著差异: 在中国汉族人群中, 携带 PLCE1 rs2274223 AG、GG 基因型个体较携带 AA 型发生 ESCC 或 GC 的风险高, 也就是说 rs2274223 G 等位基因增加了 ESCC 及 GC 的患病风险; 然而, Luo 等^[25]对中国江苏地区胃癌患者 rs2274223 位点的基因型分布与生存关系的分析发现, 携带有 PLCE1 rs2274223 AA 基因型的个体较携带 AG/GG 的个体生存时间显著缩短, 多元 Cox 回归分析也显示携带 AG/GG 的个体可以显著地降低胃癌的死亡风险 (HR=0.79, 95%CI: 0.65~0.95), 这表明 PLCE1 rs2274223 G 等位基因可能与胃癌患者的预后有关联, 且对胃癌患者的预后是有利的。显然, 这与前述的观点不一致, 可能的解释是这种有风险性的易感遗传位点基因型并不一定代表了疾病不好的预后。此外, Wang 等^[26]还注意到 rs2274223 G 等位基因与食管癌组织及食管癌细胞系中 PLCE1 mRNA 和 PLCE1 蛋白的表达上调有关。有研究通过分层分析发现, PLCE1 rs2274223 AG 基因型在女性、年轻和无饮酒史个体中发生 ESCC 的风险高于其 AA 基因型, rs2274223 GG 基因型在无吸烟、饮酒史的个体中发生 ESCC 的风险也显著高于其 AA 基因型^[21]; 同时, PLCE1 rs2274223 G 等位基因与女性及胃贲

门癌患者的关联度也较高^[20],这提示 *PLCE1* 基因多态性 rs2274223 位点可以作为评估 ESCC 及 GC 患病风险的有效遗传标志,并以此建立起联合 *PLCE1* 基因及其他传统致癌因素的遗传检测模型,以达到预测癌症高危人群的目的。

PLCE1 与肿瘤发生发展的机制尚不清楚,但是有学者通过免疫组织化学方法发现 *PLCE1* 蛋白在 ESCC^[13,27]及 GC^[13,28]组织中的表达均明显高于周围正常黏膜组织,此外,在多个胃癌细胞株也检测到 *PLCE1* mRNA 及蛋白表达水平上调^[28];但是,也有文献报道,*PLCE1* mRNA 在食管癌^[18]及胃癌^[16]组织中的表达水平显著低于肿瘤周围的正常组织。出现这种差异的原因尚不明,可能因为研究中样本量及个体异质性等偏倚,需要进一步明确。但是,*PLCE1* 在肿瘤中的差异性表达,提示其参与到这些肿瘤的发生发展过程。

3.2 *PLCE1* 与结直肠癌

Peng 等^[29]利用杂合性缺失的分析方法对中国人群中散发型结直肠癌的全基因组进行扫描,首次发现在结直肠癌患者染色体的短串联重复序列 D10S185 (10q23.31~24.33)位点存在杂合缺失(LOH)的高频缺失区域,缺失频率达到 35.53%,抑癌基因的 LOH 为 CRC 形成的一个关键步骤,提示该区域存在有 CRC 的抑癌基因;随后,Wang 等^[30]以基因芯片为基础的高通量筛选发现此区域内有 4 个基因明显下调,分别是 *PLCE1*、*CPEB3*、*NKX2-3* 和 *SEMA4G*,且以 *PLCE1* 基因下调最显著;同时,Li 等^[31]也发现 *PLCE1* 基因多态性 rs3765524、rs2274223 位点在中国人群 CRC 的发病中表现出显著的保护作用,这表明 *PLCE1* 基因可能为结直肠癌的一个抑癌基因。近年的研究报道,*PLCE1* 在结直肠癌组织中的表达低于正常组织,多个结肠癌细胞系中 *PLCE1* 表达也受到抑制^[3,30,32-34]。对结肠癌细胞进行基因转染后,*PLCE1* 高表达的癌细胞增殖减缓、侵袭迁移能力降低、裸鼠成瘤能力下降,细胞的恶性程度降低,并可以使癌细胞周期 G₁ 期延长,以及诱导癌细胞发生凋亡^[3,32,34]。这进一步证实了 *PLCE1* 基因是结直肠癌发生的抑癌基因。

目前,*PLCE1* 抑制结直肠癌发生机制还不清楚。Wang 等^[32]分析结直肠癌组织中 *PLCE1* 蛋白表达与临床病理的关系时发现,*PLCE1* 表达下调与患

者年龄($P=0.035$)和肿瘤分化程度($P=0.016$)相关;也有研究发现随着结直肠癌 TNM 分期越高,*PLCE1* 基因的表达越低^[33]。但是,也有学者认为 *PLCE1* 在肠道肿瘤的形成过程中能通过促进血管生成和炎症反应而在不同的肿瘤阶段发挥重要作用^[35];该研究发现 *PLCE1*^{-/-} Apc(Min/+)小鼠(一种广泛应用于人结直肠癌形成的动物模型)自发形成肠道肿瘤的机率明显低于 *PLCE1*^{+/+}小鼠;从低级别腺瘤→高级别腺瘤→腺癌的发展过程中,*PLCE1*^{-/-} Apc(Min/+)小鼠形成低级别腺瘤及向高级别腺瘤的发展均受到抑制,在低级别腺瘤中 *PLCE1*^{-/-} 的小鼠瘤细胞凋亡加速、增殖减低、肿瘤新生血管减少、血管内皮生长因子表达降低;相反,高级别腺瘤中 *PLCE1*^{-/-} 的小鼠肿瘤相关炎症改变受到明显抑制,凋亡和增殖无明显变化,说明 *PLCE1* 在肠道肿瘤的形成过程中能通过促进血管生成和炎症反应而在不同的肿瘤阶段发挥重要作用。

由于 *PLCE1* 基因的启动子区存在 CpG 岛,且给予 DNA 甲基化抑制剂 5-氮杂胞苷(5-AZA)处理后可以完全或部分恢复 *PLCE1* 在结肠癌细胞中的表达^[3,33],说明 DNA 甲基化可能是 *PLCE1* 基因表观遗传学沉默的可能机制之一。此外,Danielsen 等^[33]发现 *PLCE1* 基因的低表达与 *K-ras* 的突变密切相关,提示 *K-ras* 的突变可能会使下游 *PLCE1* 基因表达降低而导致结直肠癌的发生。具体机制仍需要进一步研究。

4 结语与展望

PLCE1 是肌醇磷脂信号途径中的一个关键酶,可作为 Ras 家族 GTP 酶的 GEF 调节其下游信号通路,又可作为 Ras 家族下游效应分子而受其调节,直接参与肿瘤的形成过程,已成为肿瘤研究的一个新的切入点。但是,有关 *PLCE1* 和肿瘤关系的研究还较少,观点也不一致,*PLCE1* 是促进肿瘤的发生发展还是抑制肿瘤的发生发展,又或是在不同肿瘤中发挥不同的作用,仍需要进一步探讨。但是,可以预见,随着对 *PLCE1* 的功能及其与肿瘤关系的深入研究,对阐明肿瘤发生的分子机制有重要意义,并可能为肿瘤高危人群筛查及肿瘤的生物治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Shibatohe M, Kariya K, Liao Y, et al. Identification of PLC210, a *Caenorhabditis elegans* phospholipase C, as a putative effector of Ras[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(11): 6218–6222.
- [2] Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(12):1397–1405.
- [3] Sorli SC, Bunney TD, Sugden PH, et al. Signaling properties and expression in normal and tumor tissues of two phospholipase C epsilon splice variants[J]. *Oncogene*, 2005, 24(1):90–100.
- [4] Song C, Hu CD, Masago M, et al. Regulation of a novel human phospholipase C, PLC epsilon, through membrane targeting by Ras [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(4):2752–2757.
- [5] Jin TG, Satoh T, Liao Y, et al. Role of the CDC25 homology domain of phospholipase C epsilon in amplification of Rap1-dependent signaling [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(32): 30301–30307.
- [6] Hains MD, Wing MR, Maddileti S, et al. Gα12/13-and rho-dependent activation of phospholipase C-epsilon by lysophosphatidic acid and thrombin receptors[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(6):2068–2075.
- [7] Schmidt M, Evellin S, Weernink PA, et al. A new phospholipase-C-calcium signalling pathway mediated by cyclic AMP and a Rap GTPase [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(11):1020–1024.
- [8] Fukami K. Structure, regulation, and function of phospholipase C isozymes [J]. *J Biochem*, 2002, 131(3):293–299.
- [9] Rhee SG. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C [J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70:281–312.
- [10] Bunney TD, Harris R, Gandarillas NL, et al. Structural and mechanistic insights into ras association domains of phospholipase C epsilon [J]. *Mol Cell*, 2006, 21(4):495–507.
- [11] Bourguignon LY, Gilad E, Brightman A, et al. Hyaluronan-CD44 interaction with leukemia-associated RhoGEF and epidermal growth factor receptor promotes Rho/Ras co-activation, phospholipase C epsilon-Ca²⁺ signaling, and cytoskeleton modification in head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(20):14026–14040.
- [12] Lopez I, Mak EC, Ding J, et al. A novel bifunctional phospholipase C that is regulated by Gα12 and stimulates the Ras/mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(4):2758–2765.
- [13] Wang LD, Zhou FY, Li XM, et al. Genome-wide association study of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese subjects identifies susceptibility loci at PLCE1 and C20orf54[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9):759–763.
- [14] Abnet CC, Freedman ND, Hu N, et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9):764–767.
- [15] Wu C, Hu Z, He Z, et al. Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for esophageal squamous-cell carcinoma in Chinese populations[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7):679–684.
- [16] Wang M, Zhang R, He J, et al. Potentially functional variants of PLCE1 identified by GWASs contribute to gastric adenocarcinoma susceptibility in an eastern Chinese population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e31932.
- [17] Bye H, Prescott NJ, Lewis CM, et al. Distinct genetic association at the PLCE1 locus with oesophageal squamous cell carcinoma in the South African population[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11):2155–2161.
- [18] Hu H, Yang J, Sun Y, et al. Putatively functional PLCE1 variants and susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a case-control study in eastern Chinese populations [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(7):2403–2410.
- [19] Song X, Zhou FY, Zhang LQ, et al. Correlation of PLCE1 gene polymorphism in the smokers/non-smokers, drinking/non-drinking, and BMI subgroups with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Henan University(Medical Science)*, 2012, 31(3):186–190. [宋昕, 周福有, 张连群, 等. 食管鳞状细胞癌 PLCE1 基因多态性与吸烟, 饮酒及体质指数的相关性[J]. 河南大学学报(医学版), 2012, 31(3):186–190.]
- [20] Zhang H, Jin G, Li H, et al. Genetic variants at 1q22 and 10q23 reproducibly associated with gastric cancer susceptibility in a Chinese population[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(6):848–852.
- [21] Gu H, Ding G, Zhang W, et al. Replication study of PLCE1 and C20orf54 polymorphism and risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9):9105–9111.
- [22] Palmer AJ, Lochhead P, Hold GL, et al. Genetic variation in C20orf54, PLCE1 and MUC1 and the risk of upper gastrointestinal cancers in Caucasian populations[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2012, 21(6):541–544.
- [23] Dura P, Bregitha CV, Te Morsche RH, et al. GWAS-uncovered SNPs in PLCE1 and RFT2 genes are not implicated in Dutch esophageal adenocarcinoma and squamous cell

- carcinoma etiology[J]. Eur J Cancer Prev, 2012. [Epub ahead of print]
- [24] Zhou RM, Li Y, Wang N, et al. PLC- ϵ 1 gene polymorphisms significantly enhance the risk of esophageal squamous cell carcinoma in individuals with a family history of upper gastrointestinal cancers [J]. Arch Med Res, 2012, 43(7):578–584.
- [25] Luo D, Gao Y, Wang S, et al. Genetic variation in PLCE1 is associated with gastric cancer survival in a Chinese population [J]. J Gastroenterol, 2011, 46(11):1260–1266.
- [26] Wang LD, Bi X, Song X, et al. A sequence variant in the phospholipase C epsilon C2 domain is associated with esophageal carcinoma and esophagitis[J]. Mol Carcinog, 2013. [Epub ahead of print]
- [27] Zhao XK, Zhou FY, Zhang LQ, et al. Expression of PLCE1 protein in esophageal multistage carcinogenesis[J]. Journal of Henan University (Medical Science), 2012, 31(3):203–205. [赵学科, 周福有, 张连群, 等. 食管癌变过程中 PLCE1 蛋白的表达[J]. 河南大学学报(医学版), 2012, 31(3):203–205.]
- [28] Chen J, Wang W, Zhang T, et al. Differential expression of phospholipase C epsilon 1 is associated with chronic atrophic gastritis and gastric cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47563.
- [29] Peng Z, Zhang F, Zhou C, et al. Genome-wide search for loss of heterozygosity in Chinese patients with sporadic colorectal cancer[J]. Int J Gastrointest Cancer, 2003, 34(1):39–48.
- [30] Wang X, Zhou C, Qiu G, et al. Screening of new tumor suppressor genes in sporadic colorectal cancer patients [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(88):2039–2044.
- [31] Li FX, Yang XX, He XQ, et al. Association of 10q23 with colorectal cancer in a Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(10):9557–9562.
- [32] Wang X, Zhou C, Qiu G, et al. Phospholipase C epsilon plays a suppressive role in incidence of colorectal cancer [J]. Med Oncol, 2012, 29(2):1051–1058.
- [33] Danielsen SA, Cekaite L, Ågesen TH, et al. Phospholipase C isozymes are deregulated in colorectal cancer—insights gained from gene set enrichment analysis of the transcriptome [J]. PLoS One, 2011, 6(9):e24419.
- [34] Wang XL, Zhou CZ, Qiu GQ, et al. PLCE1 over-expression inhibits migration of colon cancer SW620 cells and induces their apoptosis[J]. Tumor, 2011, 31(11):972–976. [王晓亮, 周崇治, 裴国强, 等. 磷脂酶 C ϵ 1 的过表达可抑制结肠癌 SW620 细胞的迁移并诱导其凋亡[J]. 肿瘤, 2011, 31(11):972–976.]
- [35] Li M, Edamatsu H, Kitazawa R, et al. Phospholipase C ϵ promotes intestinal tumorigenesis of ApcMin/+ mice through augmentation of inflammation and angiogenesis [J]. Carcinogenesis, 2009, 30(8):1424–1432.

第三届广州国际肿瘤学术会议通知

为充分把握国际肿瘤学术研究前沿和进展动态,促进我国肿瘤学发展,加强基础与临床的紧密结合,为从事肿瘤研究和防治工作的相关学者提供交流信息的平台,广东省抗癌协会、美中抗癌协会(USCACA)、中山大学肿瘤防治中心、《癌症(*Chinese Journal of Cancer*)》杂志将于2013年11月7日至9日在广东广州联合主办“第三届广州国际肿瘤学术会议”。

在成功举办前两届会议的基础上,第三届广州国际肿瘤学术会议将以“关注学科发展前沿,加强国内外学术交流”为宗旨,拟邀请多位来自美国及其他国家的著名肿瘤中心的国际知名肿瘤学家及国内多名医学界两院院士和著名肿瘤学专家、学术精英作专题学术报告。

初冬的羊城依然繁花似锦,气候宜人!我们诚挚地邀请中外专家、学者参加本次大会,相互交流,共同进步,为我国肿瘤学防治事业的发展不懈努力。

会议地点:广州白云国际会议中心

网上报名截止日期:2013年10月15日

联系人:欧老师 联系电话:020-87343138 E-mail:gzco2011@163.com

详情敬请登陆大会网站:<http://gzco.sysucc.org.cn>