

- a novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells[J]. *Prostate*, 2008, 68(2):223-229.
- [24] Bjartell AS, Al-Ahmadie H, Serio AM, *et al.* Association of cysteine-rich secretory protein3 and beta-microsemino protein with outcome after radical prostatectomy[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14):4130-4138.
- [25] Ribeiro FR, Paulo P, Costa VL, *et al.* Cysteine-rich secretory protein-3 (CRISP3) is strongly up-regulated in prostate carcinomas with the TMPRSS2-ERG fusion gene[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):e22317.
- [26] Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, *et al.* Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5103-5108.
- [27] Salami SS, Schmidt F, Laxman B, *et al.* Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2011. [Epub ahead of print.]
- [28] Furusato B, Tan SH, Young D, *et al.* ERG oncoprotein expression in prostate cancer: clonal progression of ERG-positive tumor cells and potential for ERG-based stratification[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010, 13(3):228-237.
- [29] Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, *et al.* Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(7):590-598.
- [30] Falzarano SM, Zhou M, Carver P, *et al.* ERG gene rearrangement status in prostate cancer detected by immunohistochemistry[J]. *Virchows Arch*, 2011, 459(4):441-447.
- [31] Chau A, Albadine R, Toubaji A, *et al.* Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(7):1014-1020.
- [32] Leenders GJ, Boormans JL, Vissers CJ, *et al.* Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(8):1128-1138.
- [33] Yaskiv O, Zhang X, Simmerman K, *et al.* The Utility of ERG/P63 Double Immunohistochemical staining in the diagnosis of limited cancer in prostate needle biopsies[J]. *Am J Surg Pathol*, 2011, 35(7):1062-1068.
- 收稿日期:2012-03-13 修回日期:2012-05-09 编辑:楼立理

乳腺癌基因治疗的研究进展

杜力成¹, 王 栋²(综述), 刘 奇^{2*}, 田兴松¹(审校)

(1. 山东大学附属省立医院¹乳腺甲状腺外科, ²胸外科, 济南 250021)

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2012)20-3400-04

摘要:我国乳腺癌发病率呈逐年上升趋势, 已居女性恶性肿瘤的首位。尽管以手术治疗为主, 多种治疗为辅的临床综合治疗模式明显提高了乳腺癌患者的生存率, 但晚期和复发性乳腺癌的治疗仍是困扰临床医师的难题。随着乳腺癌相关基因研究的进展及靶向药物的临床应用, 乳腺癌的基因治疗显示出了良好的应用前景, 基因靶向治疗有望成为治疗晚期及复发性乳腺癌的有效手段。

关键词:乳腺癌; 基因治疗; 进展

Advances in Gene Therapy of Breast Cancer DU Li-cheng¹, WANG Dong², LIU Qi², TIAN Xing-song¹. (1. Department of Breast Thyroid Surgery, 2. Department of Thoracic Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract: Breast cancer incidence is increasing year by year in China, which has become the leading cause of death among female malignant tumors. The survival rate has improved with the progress of comprehensive clinical treatments of operation therapy supplemented by a variety of other treatments. However, the advanced-stage and recurrence are still hard problems for clinicians. With the rapid progress of research in cancer related genes and the application of targeted medicine, gene therapy shows promise, especially in advanced and recurrent cases.

Key words: Breast cancer; Gene therapy; Progress

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。基因治疗是继手术、化疗以及内分泌治疗之后的一种新兴治疗手段, 与传统的治疗模式相比, 有更好的靶向性、针对性, 更适于对乳癌患者实施个体化治疗。近年来, 随着对肿瘤分子病理学认识的不断深入, 乳腺癌的基因治疗研究快速发展, 某些靶向药物已成功应用于临床并取得了良好的效果。现就乳腺癌基因治疗的相关情况予以综述。

1 自杀基因治疗

自杀基因是指能将无毒的药物前体转化为细胞毒性物质的基因。转入自杀基因的肿瘤细胞可以被前药的有毒代谢产物选择性破坏。旁观者效应是另一作用机制, 是指除了破坏那些整合了自杀基因的肿瘤细胞外, 自杀基因对邻近的未被转染的肿瘤细胞也有破坏作用, 从而

大大提高了该治疗对肿瘤细胞的杀伤能力^[1]。

单纯疱疹病毒胸苷激酶基因(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-tk)/更昔洛韦(ganciclovir, GCV)或阿昔洛韦(acyclovir, ACV)是研究最多的自杀基因系统。GCV/ACV通过HSV-tk的磷酸化作用变为磷酸盐形式, 抑制肿瘤细胞内DNA多聚酶活性, 靶向干扰转导细胞的生长。Sacco等^[2]建立了转双基因小鼠(neu/HSV-tk)及转单基因小鼠(neu)并进行乳腺癌成瘤实验, 之后用GCV进行瘤内注射, 结果显示, GCV治疗对转双基因小鼠的肿瘤生长速度

有抑制作用,而对转单基因小鼠的肿瘤生长无影响,证实了 HSV-tk 处理可以激活乳腺癌细胞对 GCV 的敏感性。Shibata 等^[3]用电穿孔法转染 HSV-tk 基因并加用 GCV 干预,进一步证实 HSV-tk/GCV 治疗可以抑制乳腺癌生长,降低淋巴结转移和肺转移率,诱导肿瘤细胞凋亡。

此后,越来越多的自杀基因系统被发现并应用于科研及临床治疗。AQ4N (banoxantrone) 是一种新近发现的无毒药物前体,在乏氧的肿瘤组织中可以激活为细胞毒素 AQ4,抑制肿瘤细胞拓扑异构酶的活性。Albertella 等^[4]对 32 例恶性肿瘤患者(包括 6 例乳腺癌患者)静脉应用 200 mg/m² 剂量 AQ4N,之后检测药物浓度,发现高浓度的 AQ4 选择性地聚集在肿瘤组织中,而在正常组织中含量极低,提示 AQ4N 是一种较为安全的自杀基因治疗前药。

2 癌基因拮抗治疗

癌基因拮抗治疗可通过抑制原癌基因功能和恢复抑癌基因功能两种途径实现。恶性肿瘤是由于原癌基因异常激活导致的基因疾病,通过抑制癌基因的表达及其产物的生物学活性可以达到治疗肿瘤的目的。目前研究最多的乳腺癌基因是人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 基因。HER-2 基因又称 c-erbB-2 基因,其扩增及过表达与乳腺癌的发生、早期转移及对激素或非蒽环类药物耐药性有关。Herceptin (赫赛汀) 是重组的抗 HER-2 受体的单克隆抗体,已于 1998 年由美国食品药品监督管理局批准上市^[5]。Herceptin 可用于 HER-2 基因阳性表达的乳腺癌患者,单药有效率达 35%。与化疗药物,如长春瑞宾、紫杉醇等联合应用,可以提高治疗的有效率,延长患者生存时间^[6]。Herceptin 作为一种靶向性基因治疗药物,针对性杀伤 HER-2 基因阳性的恶性肿瘤细胞,而不影响正常细胞的生存,为 HER-2 阳性乳腺癌患者提供了较为安全可靠的临床治疗方法,是目前较为成功的靶向抗癌治疗研究范例。除了抑制原癌基因的激活和表达,癌基因拮抗治疗还包括重建抑癌基因的功能。p53 基因是研究最多和较为深入的一种抑癌基因。野生型 p53 蛋白充当“分子警察”,使有癌变倾向的细胞消亡。突变的 p53 基因不仅引起 p53 抑癌活性的丢失,还促进细胞恶性转化,从而由抑癌基因转化为癌基因。在癌症患者中,半数以上存在 p53 基因突变,而在乳腺癌患者中,则有 20%~35% 可以检测到 p53 突变体^[7-8]。p53 基因的异常表达与乳腺癌发生、复发和预后不良有关^[9]。Dummer 等^[10]对乳腺癌患者进行了 p53 基因治疗的 I 期临床试验,发现以腺病毒载体携带野生型 p53 基因导入人乳腺癌组

织后引发了人体的抗癌效应。美国安德森癌症中心对重组 p53-腺病毒制品 advexin 进行了乳腺癌治疗的临床试验,观察 advexin 与两种化疗药物(多西他赛、阿霉素)联合使用对局部晚期乳腺癌的疗效。经过 4 个月的临床试验,90% 的患者出现肿瘤完全消退或部分消退^[11-12]。

BRCA-1 是另一种与乳腺癌有密切关系的抑癌基因。在家族性乳腺癌的患者中,BRCA-1 基因缺陷率高达 90%^[9]。这类患者也常伴有 p53 基因突变。根据上述理论,Liu 等^[13]构建了一种 BRCA-1 基因缺陷的动物模型,该模型同时含有 BRCA-1 和 p53 基因的突变,其分子生物学特性与人类 BRCA-1 基因缺陷的遗传性乳腺癌类似,表现出增殖快、分化低、ER(-) 等一系列特点及很强的遗传不稳定性,验证了 BRCA-1 基因缺陷在人类乳腺癌发病过程中的作用,提示 BRCA-1 基因靶向治疗有望成为乳腺癌治疗的有效方法^[14-15]。

3 抗血管生成治疗

新生血管生成是恶性肿瘤生长和转移的重要机制,研究发现,直径 2~3 mm 以上的实体肿瘤必须依靠新生血管的供养才能继续生长。血管发生与很多生物因子,如血管生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子、转化生长因子 α 和 β 等密切相关。

VEGF 是迄今发现的活性最强的血管生长调节因子,肿瘤细胞及内皮细胞通过分泌 VEGF 促进内皮细胞的分裂、增殖及迁移,增强血管透性,是目前研究最多的抗新生血管治疗分子靶。使用抗 VEGF 配体/受体的抗体或 VEGF 受体抑制剂理论上都可以达到治疗目的。Wilmes 等^[16]应用 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 AG-013736 对接种乳腺癌的裸鼠进行治疗,7 d 后用动态增强磁共振成像观察疗效,并进行病理学分析。结果发现,治疗组肿瘤生长明显受到抑制,肿瘤微血管密度明显减少,血管通透性明显降低,坏死及死亡细胞数增加。

贝伐单抗是重组的人 VEGF 的单克隆抗体,通过特异性结合 VEGF 配体、阻止其与受体结合而发挥抗癌作用,是第一种基于抗血管生成理论研发的恶性肿瘤治疗药物。Wedam 等^[17]用贝伐单抗对 21 例晚期乳腺癌患者进行治疗,并进行分子生物学分析,发现贝伐单抗治疗可以抑制 VEGF 受体活性、内皮细胞增殖以及血管通透性,诱导肿瘤细胞凋亡。

4 基因免疫治疗

基因免疫治疗的目的是在基因水平刺激宿主的免疫系统产生抗肿瘤免疫。其主要策略是通过基因重组技术,导入细胞因子基因以提高机体抗癌能力,

或通过表达肿瘤细胞缺乏的某些分子以增强肿瘤细胞的免疫原性,激发机体免疫反应和(或)增强机体针对肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)的特异性免疫。

近来有报道利用树突状细胞(dendritic cell, DC)的高抗原呈递性,将肿瘤抗原的编码基因转染 DC, DC 持续表达并呈递肿瘤抗原,诱导机体产生 CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞特异性的抗肿瘤免疫应答。Wang 等^[18] 将携带多种 TAA 的慢病毒载体(lentiviral vector, LV)修饰 DC 细胞并对荷瘤鼠进行免疫,发现该肿瘤疫苗(LV-TAA-DC)具有强抑瘤作用,治疗后实验组小鼠体内干扰素 γ 水平增高,细胞毒性 T 细胞效应增强,小鼠生存时间延长。同理,也可以将抗肿瘤免疫相关细胞因子的基因转入 DC 细胞,从而增强机体抗肿瘤免疫,达到治疗目的。Bontkes 等^[19] 将 TAA 和白细胞介素 12 的 mRNA 共转染入 DC 细胞,发现该肿瘤疫苗能够诱导自然杀伤细胞和细胞毒性 T 细胞介导的肿瘤免疫应答。

5 溶瘤病毒治疗

溶瘤病毒治疗原理是通过对自然界存在的一些致病力较弱的病毒进行基因改造制成特殊的溶瘤病毒,利用靶细胞中抑癌基因的失活或缺陷从而选择性地感染肿瘤细胞,在其内大量复制并最终摧毁肿瘤细胞。在肿瘤细胞溶胀死亡后释放出的病毒可继续感染其他肿瘤细胞,同时这些病毒因无法在正常机体细胞内复制而不具有杀伤作用。因而,理论上溶瘤病毒治疗具有较高的效率和较低的不良反。

ONYX-015 是一种缺失编码区 E1B-55 kd 的腺病毒突变株,野生型 p53 基因可与该段编码区 E1B-55 kd 特异性结合,从而阻止 ONYX-015 基因转录。ONYX-015 只能选择性地 p53 基因缺陷的肿瘤细胞内复制并破坏该细胞,对于正常细胞无影响。目前,对溶瘤病毒 ONYX-015 的肿瘤治疗的研究多集中在头颈部肿瘤。2002 年, Kenzer 等^[20] 对 ONYX-015 治疗乳腺癌进行了初步研究,选择 5 例乳腺癌胸壁复发瘤患者进行病灶局部注射并观察,结果发现 2 例患者出现肿瘤细胞内腺病毒感染,其中 1 例肿瘤组织内出现坏死,而在正常细胞内未发现病毒感染征象。多个临床试验均显示溶瘤病毒具有良好的治疗效果,与放化疗结合应用时抗瘤效应增强,该治疗手段耐受性良好,毒性低,不良反应较少^[21-23]。

6 反义基因治疗及 RNA 干扰技术

反义基因治疗是以反义寡核苷酸或表达反义 mRNA 的载体导入细胞以校正基因表达异常。由于反义治疗的靶向为特定序列,特异性高,不良反应少。Suzuki 等^[24] 设计了抗乳腺癌 HER-2 基因的核

酶,并重组入腺病毒载体,对荷瘤裸鼠进行注射,结果发现该制剂明显抑制了乳腺癌组织的生长。

RNA 干扰是在反义基因研究中意外获得的重大科学突破,由此而衍生的 RNA 干扰技术已发展成为一种全新的基因阻断技术,并成为乳腺癌基因治疗的研究热点。Hu 等^[25] 应用携带 HER-2 基因干扰 RNA 的质粒载体(HER2-shRNAs)对乳腺癌细胞株的体外生长及体内成瘤作用进行干预,发现 HER2-shRNAs 能够降低 HER-2 基因在 mRNA 和蛋白水平的表达量,抑制肿瘤细胞增殖,增加肿瘤细胞凋亡,并抑制实验鼠种植瘤的生长,与表柔比星联合使用具有协同作用。

7 其他抗乳腺癌基因治疗策略

近年来多种其他基因治疗策略也被成功地用于乳腺癌基因治疗的实验研究中,如导入二氢叶酸还原酶基因以耐受甲氨蝶呤的化疗,或导入多药耐药基因以耐受多种化疗剂等;将凋亡相关基因(如 Fas 基因等)导入肿瘤细胞或干扰凋亡抑制基因的功能(如 survivin 基因等),以诱导肿瘤细胞发生凋亡等^[26-27]。

腺病毒的 E1A 基因是近年来研究较多的与肿瘤凋亡相关的基因。研究发现, E1A 基因能够抑制 HER-2 基因的转录和表达,诱导肿瘤细胞发生凋亡^[28]。美国 MD-Anderson 肿瘤中心的 Hortobagyi 等^[29] 对 E1A 基因治疗转移或复发性乳腺癌患者进行了临床 I 期试验,实验人员利用脂质体包裹的 E1A 基因对 6 例乳腺癌患者进行每周 1 次的胸腔或腹腔注射,结果发现治疗后肿瘤细胞 HER-2 表达水平降低,癌细胞的凋亡率增加,而瘤细胞内 DNA 复制及增殖明显受到抑制。

8 问题与展望

近年来,生物技术的迅速发展使肿瘤的基因治疗不断取得新的突破,尤其是针对乳腺癌患者的基因治疗药物 Herceptin 的问世。然而,要使基因治疗真正成为乳腺癌综合治疗的一部分,并广泛用于临床还有很多问题:①缺乏高效的、特异的导向性载体,因此开发新的、高效的、特异的持续表达靶向载体已成为今后基因治疗研究的重要课题。②基因表达的可控性及安全性问题,因而现在的研究趋向于用组织和肿瘤特异性基因启动子控制靶基因的表达,以此来提高基因治疗的效率,减轻其不良反应。③基因治疗用于人体时的伦理学问题以及剂量、途径、安全性等问题也需要全社会的关注和进一步探索、解决。到目前为止,一些乳腺癌致病的关键基因或启动环节尚未最终明确,因而寻找乳腺癌致病的关键基因或探讨多基因联合治疗的途径及方法,真

正发挥多基因联合治疗的协同作用,并使之应用于临床是乳腺癌基因治疗研究的方向。

参考文献

- [1] van Dillen IJ, Mulder NH, Vaalburg W, *et al.* Influence of the bystander effect on HSV-tk/GCV gene therapy. A review[J]. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(3):307-322.
- [2] Sacco MG, Mangiarini L, Villa A, *et al.* Local regression of breast tumors following intramammary ganciclovir administration in double transgenic mice expressing neu oncogene and herpes simplex virus thymidine kinase[J]. *Gene Therapy*, 1995, 2(7):493-497.
- [3] Shibata MA, Morimoto J, Otsuki Y. Suppression of murine mammary carcinoma growth and metastasis by HSVtk/GCV gene therapy using in vivo electroporation[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2002, 9(1):16-27.
- [4] Albertella MR, Loadman PM, Jones PH, *et al.* Hypoxia-selective targeting by the bioreductive prodrug AQ4N in patients with solid tumors; results of a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(4):1096-1104.
- [5] Untch M, Ditsch N, Hermelink K. Immunotherapy: new options in breast cancer treatment[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2003, 3(3):403-408.
- [6] Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(3 Suppl 11):38-43.
- [7] Shen L, Sun X, Fu Z, *et al.* The fundamental role of the p53 pathway in tumor metabolism and its implication in tumor therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1561-1567.
- [8] Lacroix M, Toillon RA, Leclercq G. p53 and breast cancer, an update[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2):293-325.
- [9] Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer; potential diagnostic and therapeutic applications[J]. *The Oncologist*, 2004, 9(4):361-377.
- [10] Dummer R, Bergh J, Karlsson Y, *et al.* Biological activity and safety of adenoviral vector-expressed wild-type p53 after intratumoral injection in melanoma and breast cancer patients with p53-overexpressing tumors[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2000, 7(1):1069-1076.
- [11] Cristofanilli M, Khrisnamurthy S, Guerra L, *et al.* A nonreplicating adenoviral vector that contains the wild-type p53 transgene combined with chemotherapy for primary breast cancer; safety, efficacy, and biologic activity of a novel gene-therapy approach[J]. *Cancer*, 2006, 107(5):935-944.
- [12] Holstege H, Joosse SA, van Oostrom CT, *et al.* High incidence of protein-truncating TP53 mutations in BRCA1-related breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8):3625-3633.
- [13] Liu X, Holstege H, van der Gulden H, *et al.* Somatic loss of BRCA1 and p53 in mice induces mammary tumors with features of human BRCA1-mutated basal-like breast cancer[J]. *PNAS*, 2007, 104(29):12111-12116.
- [14] Rebbeck TR, Mitra N, Domchek SM, *et al.* Modification of brca1-associated breast and ovarian cancer risk by brca1-interacting genes[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17):5792-5805.
- [15] Goodwin PJ, Phillips KA, West DW, *et al.* Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers; an International Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(1):19-26.
- [16] Wilmes LJ, Pallavicini MG, Fleming LM, *et al.* AG-013736, a novel inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinases, inhibits breast cancer growth and decreases vascular permeability as detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(3):319-327.
- [17] Wedam SB, Low JA, Yang SX, *et al.* Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(5):769-777.
- [18] Wang B, He J, Liu C, *et al.* An effective cancer vaccine modality: lentiviral modification of dendritic cells expressing multiple cancer-specific antigens[J]. *Vaccine*, 2006, 24(17):3477-3489.
- [19] Bontkes HJ, Kramer D, Ruizendaal JJ, *et al.* Tumor associated antigen and interleukin-12 mRNA transfected dendritic cells enhance effector function of natural killer cells and antigen specific T-cells[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(3):375-384.
- [20] Kenzer MC, Randlev B, Valente N, *et al.* Intra-tumoral administration of ONYX-015 virus in breast cancer[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21:1903.
- [21] Georger B, Grill J, Opolon P, *et al.* Potentiation of radiation therapy by the oncolytic adenovirus dl1520 (ONYX-015) in human malignant glioma xenografts[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(3):577-584.
- [22] Galanis E, Okuno SH, Nascimento AG, *et al.* Phase I - II trial of ONYX-015 in combination with MAP chemotherapy in patients with advanced sarcomas[J]. *Gene Ther*, 2005, 12(5):437-445.
- [23] Gomes EM, Rodrigues MS, Phadke AP, *et al.* Antitumor activity of an oncolytic adenoviral-CD40 ligand (CD₁₅₄) transgene construct in human breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 15(4):1317-1325.
- [24] Suzuki T, Anderegg B, Ohkawa T, *et al.* Adenovirus-mediated ribozyme targeting of HER-2/neu inhibits in vivo growth of breast cancer cells[J]. *Gene Therapy*, 2000, 7(3):241-248.
- [25] Hu X, Su F, Qin L, *et al.* Stable RNA interference of ErbB-2 gene synergistic with epirubicin suppresses breast cancer growth in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 346(3):778-785.
- [26] Zatelli MC, Luchin A, Tagliati F, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitors prevent the development of chemoresistance phenotype in a breast cancer cell line by inhibiting glycoprotein p-170 expression[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14(4):1029-1038.
- [27] Lafleur EA, Jia SF, Worth LL, *et al.* Interleukin (IL)-12 and IL-12 gene transfer up-regulate Fas expression in human osteosarcoma and breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(10):4066-4071.
- [28] Loewenstein PM, Green M. Expression of the Adenovirus Early Gene 1A Transcription-Repression Domain Alone Downregulates HER2 and Results in the Death of Human Breast Cancer Cells Up-regulated for the HER2 Proto-Oncogene[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(7):737-744.
- [29] Hortobagyi GN, Ueno NT, Xia W, *et al.* Cationic liposome-mediated E1A gene transfer to human breast and ovarian cancer cells and its biologic effects; a phase I clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14):3422-3433.

收稿日期:2012-05-10 修回日期:2012-08-05 编辑:伊娜

《医学综述》欢迎广大作者投稿

投稿地址:北京市通州区北苑通典铭居 F 座 0806 室

(101100)

E-mail: yxzs@chinajournal.net.cn yxzs2005@163.com sunhf@public.tpt.tj.cn

Http://www.yxzszz.com yxzs.chinajournal.net.cn