

结直肠癌组织中ECM1基因水平的测定及临床意义

侯彦强, 姜加陶, 彭亮, 周琳, 倪健, 孔宪涛, 仲人前

■背景资料

结直肠癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 发现和寻找新的标志物和治疗靶点对提高结直肠癌防治的具有重要意义. ECM1具有促进血管生成特性, 与肿瘤的发生、发展相关.

侯彦强, 彭亮, 上海市第一人民医院松江分院检验科 上海市 201600

姜加陶, 周琳, 孔宪涛, 仲人前, 中国人民解放军第二军医大学长征医院实验诊断科全军临床免疫中心 上海市 200003

倪健, 上海富纯中农生物技术有限公司 上海市 201702

国家自然科学基金项目, No. 30080027

上海市基础研究重大项目, No. 02JC14005

上海市松江区科学技术攻关项目, No. 06KG27

通讯作者: 仲人前, 200003, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长征医院实验诊断科, 全军临床免疫中心. rqzhong@yahoo.com

收稿日期: 2007-02-17 接受日期: 2007-03-31

Detection and clinical significance of ECM1 gene expression in colorectal cancer tissue

Yan-Qiang Hou, Jia-Tao Lou, Liang Peng, Lin Zhou, Jian Ni, Xian-Tao Kong, Ren-Qian Zhong

Yan-Qiang Hou, Liang Peng, Department of Clinical Laboratory, Songjiang Branch Hospital, the First People's Hospital of Shanghai City, Shanghai 201600, China

Jia-Tao Lou, Lin Zhou, Xian-Tao Kong, Ren-Qian Zhong, Department of Laboratory Diagnosis, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Clinical Immunology Center of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Jian Ni, Shanghai Fuchun Zhongnan Biotech Company, Shanghai 201702, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30080027, Shanghai Basic Research Major Project, No. 02JC14005 and the Key Item from Science and Technology Department of Songjiang District in Shanghai, No. 06KG27

Correspondence to: Ren-Qian Zhong, Department of Laboratory Diagnosis, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Clinical Immunology Center of Chinese PLA, Shanghai 200003, China. rqzhong@yahoo.com

Received: 2007-02-17 Accepted: 2007-03-31

Abstract

AIM: To investigate the expression and significance of the ECM1 gene in colorectal cancer tissue.

METHODS: Based on TaqMan-MGB methodology, real time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) was used to detect the mRNA levels of ECM1 in tissue from normal controls ($n = 46$), colorectal adenoma ($n = 18$), colorectal cancer without lymphatic metastasis ($n = 25$)

and colorectal cancer with lymphatic metastasis ($n = 21$).

RESULTS: The mRNA expression of ECM1 in colorectal cancer tissue including those with and without lymphatic metastasis was significantly higher than that in normal and adenoma tissue [$(6.89 \pm 2.96) \times 10^9$ copy/g RNA, $(5.01 \pm 2.22) \times 10^{10}$ copy/g RNA vs $(9.81 \pm 3.16) \times 10^8$ copy/g RNA, $(10.1 \pm 3.65) \times 10^8$ copy/g RNA, $P < 0.01$]. There was no significant difference between normal and adenoma tissue ($P > 0.05$). ECM1 mRNA expression in metastatic colorectal cancer was higher than that in the other three groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: Over-expressed mRNA of ECM1 in colorectal cancer tissue correlates with the properties of metastasis in colorectal cancer.

Key Words: Extracellular matrix protein 1; Colorectal cancer; Real time quantitative polymerase chain reaction

Hou YQ, Lou JT, Peng L, Zhou L, Ni J, Kong XT, Zhong RQ. Detection and clinical significance of ECM1 gene expression in colorectal cancer tissue. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(17):1960-1964

摘要

目的: 探讨细胞外基质蛋白1基因在结直肠癌中的表达及其意义.

方法: 基于TaqMan-MGB荧光探针技术, 建立实时荧光定量RT-PCR方法, 检测正常结直肠黏膜组织($n = 46$), 结直肠腺瘤($n = 18$), 结直肠癌(淋巴结未转移)($n = 25$)和结直肠癌(淋巴结转移)($n = 21$)中ECM1基因的表达.

结果: 正常黏膜, 腺瘤组织, 结直肠癌(淋巴结未转移)组织和结直肠癌(淋巴结转移)组织中ECM1基因的表达均值分别为 $(9.81 \pm 3.16) \times 10^8$ 拷贝/g RNA, $(10.1 \pm 3.65) \times 10^8$ 拷贝/g RNA, $(6.89 \pm 2.96) \times 10^9$ 拷贝/g RNA, $(5.01 \pm 2.22) \times 10^{10}$ 拷贝/g RNA. 正常黏膜和腺瘤组织组间无明显差异($P > 0.05$); 结直肠癌(淋巴结未转移)组明显高于正常黏膜和腺瘤组织组

($P<0.01$); 结直肠癌(淋巴结转移)组明显高于其他三组($P<0.01$).

结论: ECM1基因在结直肠癌中表达升高, 并且与结直肠癌的转移相关.

关键词: 细胞外基质蛋白1; 结直肠癌; 实时定量聚合酶链反应

侯彦强, 姜加陶, 彭亮, 周琳, 倪健, 孔宪涛, 仲人前. 结直肠癌组织中ECM1基因水平的测定及临床意义. 世界华人消化杂志 2007;15(17):1960-1964

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1960.asp>

0 引言

细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1, ECM1)是1994年Mathieu *et al*^[1]在鼠的成骨基质细胞系MN7中分离出来的一种分泌性糖蛋白, 近年来对ECM1功能的研究表明其具有多种功能, 其中Han *et al*^[2]研究报道, ECM1可促进血管内皮细胞的增殖(在体外培养中)和血管的生成(在鸡胚中), 同时还证明了ECM1存在于两个恶性程度较高的乳腺癌细胞系MDA-435和LCC15的基质中, 而相对恶性程度较低的乳腺癌细胞系MCF-7、Sk-Br-3等则不表达ECM1, 提示ECM1的表达可能与肿瘤及肿瘤的转移有关, 而目前在多种肿瘤的研究中也已确认细胞外基质与肿瘤的发生、发展及转移等有密切的关系, 本研究拟采用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction, RQ-PCR)技术从基因水平探讨ECM1在结直肠癌中的表达及意义.

1 材料和方法

1.1 材料 长征医院结直肠癌患者手术切除的标本46例, 每例患者取癌组织及远离癌组织的正常黏膜组织各一块, 另取18例腺瘤组织做对照. 所有患者术前均未接受化疗、放疗或其他针对肿瘤的治疗, 所有病例均经病理证实. 总RNA抽提试剂盒(QIAGEN公司); 逆转录酶及逆转录反应缓冲液(TaKaRa公司); 荧光定量PCR试剂盒PCR TaqMan universal Master Mix(ABI公司); 7700 Sequence Detector分析仪(ABI公司); GAPDH标准品(上海基康生物技术有限公司). 根据Gene bank上人ECM1 mRNA的序列, 利用ABI公司的Primer Express 2.0引物和探针设计软件设计基因专一的引物和探针, 两条引物设计在不同的外显子上, 以避免因RNA内基因组DNA的污染所造成的假

阳性. ECM1引物、探针序列如下: 上游引物: 5'-GACCTGCCATTTCAGAACAG-3'; 下游引物: 5'-GGGACCACACAGATCATTGATG-3'; 探针: FAM-AATTTCTCCTCCTCTGCAC-MGB. 所用内参为GAPDH, 其引物、探针序列如下: 上游引物: 5'-CCATCAATGACCCCTTCATTG-3'; 下游引物: 5'-CATGGGTGGAATCATATTGGAAC-3'; 探针: FAM-CCTCAACTACATGGTTTAC-MGB. 以上引物及探针均在上海基康生物技术有限公司设计合成.

1.2 方法

1.2.1 组织细胞总RNA的提取 称量新鲜组织标本 ≤ 30 mg, 总RNA用QIAGEN公司的总RNA抽提试剂盒提取, 操作严格按说明书进行; 采用10 g/L琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度仪检测所提取的总RNA的质量和浓度, 以计算RNA含量, 样本-80℃储存备用.

1.2.2 定量阳性模板的克隆和制备 ECM1-pEGFP-N2真核表达载体质粒为本室构建, 将提取的ECM1-pEGFP-N2质粒在260 nm下测A值, 得出拷贝数, 用TE稀释成 1.0×10^8 拷贝数/ μ L, 置于-20℃保存备用. 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH)标准品由上海基康生物技术有限公司提供, 浓度为 2×10^8 拷贝数/ μ L, 置于-20℃保存备用.

1.2.3 逆转录(RT)反应 将提取的各种组织细胞的RNA进行逆转录反应, 反应条件如下: 于DEPC处理的0.5 mL PCR管中加入总RNA 2 μ g, Reverse Transcription Buffer(5 \times) 5 μ L, RNAasin(RNA酶抑制剂)1 μ L, dNTP 2.5 μ L, Oligo(dT)2.0 μ L, AMV(禽成髓病毒逆转录酶 10 U)2.0 μ L, 焦磷酸钠2.5 μ L, DEPC处理的无粒子水补至总体积为25 μ L. 反应条件: 42℃ 45 min, 94℃ 3 min终止反应.

1.2.4 阳性标准模板的配制及标准曲线的绘制 (1)将人还原磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH)标准品用TE 1:10稀释成(2.0×10^6 , 2.0×10^5 , 2.0×10^4 , 2.0×10^3 , 2.0×10^2 拷贝数/ μ L)各种浓度的模板; (2)将ECM1-pEGFP-N2质粒用TE 1:10稀释成(2.0×10^6 , 2.0×10^5 , 2.0×10^4 , 2.0×10^3 , 2.0×10^2 拷贝数/ μ L)各种浓度的内参模板; (3)将上述不同稀释度的两种标准模板按以下条件进行检测: 反应体系: 于PCR管中加入TaqMan MGB probe(10 pmol/L) 1.25 μ L, Forward Primer(20 pmol/L) 2.25 μ L, Reverse Primer(20 pmol/L) 2.25 μ L, Template DNA 2 μ L, TaqMan Master mix(2 \times)

■创新盘点

本文采用先进的TaqMan-MGB探针技术探讨ECM1基因在结直肠癌中的表达及意义, 首次在国内报道ECM1在结直肠癌中高表达, 与肿瘤的转移性相关.

■名词解释

TaqMan-MGB探针(TaqMan Minor Groove Binder Probe): 又称MGB探针, MGB(Minor Groove Binder, 小型的凹槽结合物)是个三肽, 他可以结合在DNA双螺旋的小沟里, 从而起到稳定DNA双螺旋结构的作用. 该探针在TaqMan探针的3'端连接得是非荧光淬灭剂及MGB, 非荧光淬灭剂与荧光报告基团在空间位置上更接近, 可使淬灭作用更安全, 明显降低本底, 显著提高敏感性, 这种改进的TaqMan探针被称为TaqMan-MGB探针或MGB探针.

25 μL , ddH₂O至50 μL . 反应条件: 50 $^{\circ}\text{C}$ 2 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 45 s循环40次; (4)反应结束后计算机自动生成GAPDH和ECM1的标准曲线.

1.2.5 实时荧光定量PCR检测 将逆转录后的各种组织细胞的标本在7700 Sequence Detector分析仪上进行扩增和分析, 反应体系及反应条件同上, 每份标本均做ECM1和GAPDH测定. 反应结束后计算机将标本与标准曲线对比, 并结合内参得到各标本的ECM1基因拷贝数.

统计学处理 结果用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, SPSS10.0统计软件分析数据, 采用方差分析.

2 结果

2.1 组织细胞总RNA的质量鉴定 从组织细胞中提取的总RNA采用琼脂糖凝胶电泳对RNA完整性进行检测, 电泳显示18S、28S两条带, 28S亮度约为18S的2倍, 证实抽提的总RNA完整. 紫外分光光度仪检测RNA浓度, 所选用标本RNA的 $A_{260/280}$ 比值为1.8-2.2, 标本总RNA浓度为0.12-0.58 g/L.

2.2 标准曲线和线性范围 将不同浓度的阳性标准模板同时进行定量PCR检测, 检测临界点定在PCR产物进入指数增长期的起始点, 即Ct(Cycle threshold, 阈循环)值处, 将Ct值与不同定量模板的对数拟合作图, 得到一条定量标准曲线. 因此, 对未知样品可根据样品的Ct值和定量标准曲线计算出该样品的起始拷贝数. ECM1标准曲线的相关系数为0.999, GAPDH的标准曲线的相关系数为0.999.

2.3 各组组织中的ECM1基因的表达水平 46例正常黏膜中可检测到ECM1基因的表达, 均值为 $(9.81 \pm 3.16) \times 10^8$ 拷贝/g RNA; 18例腺瘤组织组织中ECM1均值为 $(10.1 \pm 3.65) \times 10^8$ 拷贝/g RNA; 25例结直肠癌(淋巴结未转移)组织中ECM1均值为 $(6.89 \pm 2.96) \times 10^9$ 拷贝/g RNA; 21例结直肠癌(淋巴结转移)组织中ECM1均值为 $(5.01 \pm 2.22) \times 10^{10}$ 拷贝/g RNA(表1). 统计分析结果显示, 正常黏膜和腺瘤组织组间无明显差异(方差检验, $P > 0.05$); 结直肠癌(淋巴结未转移)组明显高于正常黏膜和腺瘤组织组(方差检验, $P < 0.01$); 结直肠癌(淋巴结转移)组明显高于其他3组(方差检验, $P < 0.01$). 此结果表明, ECM1基因在结直肠癌中表达升高, 而且在转移性结直肠癌中升高更为明显.

表 1 各组组织细胞中的ECM1基因的表达水平(拷贝/g RNA)

分组	<i>n</i>	mean \pm SD
正常黏膜	46	$(9.81 \pm 3.16) \times 10^8$
腺瘤组织	18	$(10.1 \pm 3.65) \times 10^8$
结直肠癌		
淋巴结未转移	25	$(6.89 \pm 2.96) \times 10^9$
淋巴结转移	21	$(5.01 \pm 2.22) \times 10^{10}$

3 讨论

细胞外基质蛋白1是从鼠的成骨基质细胞系MN7中分离出来的一种85 kDa的分泌性糖蛋白, ECM1基因有3个不同的剪切体ECM1a, ECM1b和ECM1c, 分别编码540, 415和559个氨基酸的蛋白质, ECM1a可表达于各种组织, 但基因表达最丰富的是胎盘和心脏, ECM1b为限制性表达模式, 仅在扁桃体和角化细胞中可检测到, 而ECM1c的表达现仍未确定, 但在皮肤中约占ECM1 RNA的15%^[3-4]. 对于ECM1功能的研究, 目前主要集中该分子在骨及皮肤中作用的研究, 如现已发现ECM1是一种软骨内骨形成的负调节因子, 可抑制碱性磷酸酶的活性和骨的矿化^[5]; ECM1基因定位在染色体1q21的临近表皮分化复合体区, ECM1可能在角化细胞分化中起作用; ECM1基因的功能性缺失可导致类脂蛋白沉积症的发生^[6]; 硬化性苔癣患者血清中存在高滴度的ECM1自身抗体, 提示ECM1可能是硬化性苔癣患者体液免疫的一个作用靶点^[7].

目前, 已知细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在肿瘤的发生、发展及转移等方面有重要作用, 尤其是在肿瘤的转移中, 一方面ECM能影响肿瘤细胞的增殖、转移, 另一方面肿瘤细胞与ECM的黏附、肿瘤细胞对ECM的侵袭及肿瘤细胞在ECM中的迁移等都与肿瘤的转移密切相关^[8-9]. 对于ECM1与肿瘤的关系, 目前的研究资料极少, Kebebew E *et al*^[10-11]研究报道, ECM1可作为恶性甲状腺肿瘤的一个诊断性标志物, 而且能提高针吸活检的正确率. Han *et al*^[12]研究表明, ECM1可促进血管内皮细胞的增殖(在体外培养中)和血管的生成(在鸡胚中), 同时还证明ECM1存在于两个恶性程度较高的乳腺癌细胞系MDA-435和LCC15的基质中, 而相对恶性程度较低的乳腺癌细胞系MCF-7、SK-BR3等则不表达ECM1. 已知血管的生成是肿瘤发展的一个

重要因素,在血管形成之前,大多数肿瘤相对较小,保持在原位,生长缓慢.然而,当血管生成后,肿瘤变得恶性程度更高,生长快速,侵袭和转移.据以上分析,ECM1很可能与肿瘤的发生和转移有某种关联性.

实时荧光定量PCR是近年来发展起来的一项新技术,是目前国际公认的核酸分子定量的标准方法^[12].TaqMan-MGB探针(TaqMan Minor Groove Binder Probe)是近年来在TaqMan探针的基础上发展起来的一种新型的荧光标记探针技术,可全程应用于荧光定量PCR分析,这种探针比TaqMan探针有更高的敏感性和特异性^[13-15].由于不同标本在RNA产量、质量以及逆转录效率上可能存在差别,为了标准化目标基因mRNA的表达,本实验用GAPDH(3-磷酸甘油醛脱氢酶)作为内参基因同时进行扩增.在设计ECM1的引物和探针时,我们应用了ABI公司的Primer Express 2.0引物和探针设计软件设计了基因专一的引物和探针,两条引物设计在不同的外显子上(9和10外显子),以避免因RNA内基因组DNA的污染所造成的假阳性.这样的设计对ECM1的3种基因形式(ECM1a、ECM1b和ECM1c)都可检测,但缺点是不能区分为那种基因形式.

结直肠癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,发病率在我国占第4位,死亡率居第3位^[16].本文选取结直肠癌作为研究对象,成功建立检测人ECM1 mRNA的实时荧光定量PCR方法,研究发现,ECM1基因的表达水平在结直肠正常黏膜和腺瘤组织组间无明显差异($P>0.05$);结直肠癌(淋巴结未转移)组明显高于正常黏膜和腺瘤组织组($P<0.01$);结直肠癌(淋巴结转移)组明显高于其他三组($P<0.01$).此结果表明,ECM1基因在结直肠癌中表达升高,而且在转移性结直肠癌中升高更为明显,由此可认为ECM1基因在结直肠癌组织中过表达,并且与结直肠癌的转移相关.值得注意的是,从基因到蛋白的表达是一个复杂的过程,虽然我们发现了ECM1基因的这种表达现象,但ECM1蛋白是否会有类似的表达模式,这还有待于进一步深入研究(我们近来的实验研究初步证实ECM1蛋白有类似的表达,另文发表).另外,ECM1在肿瘤中到底发挥了怎样的作用,或这种相关仅仅是种附带现象,目前还无这方面的研究资料,这也还需要进一步研究确认.也许ECM1可以作为一种新的肿瘤标记分

子,来判定结直肠癌或其他肿瘤恶性程度及预后,用于结直肠癌或其他肿瘤的诊断或治疗之中,这有待于进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 Mathieu E, Meheus L, Raymackers J, Merregaert J. Characterization of the osteogenic stromal cell line MN7: identification of secreted MN7 proteins using two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, western blotting, and microsequencing. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 903-913
- 2 Han Z, Ni J, Smits P, Underhill CB, Xie B, Chen Y, Liu N, Tylzanowski P, Parmelee D, Feng P, Ding L, Gao F, Gentz R, Huylebroeck D, Merregaert J, Zhang L. Extracellular matrix protein 1 (ECM1) has angiogenic properties and is expressed by breast tumor cells. *FASEB J* 2001; 15: 988-994
- 3 Smits P, Ni J, Feng P, Wauters J, Van Hul W, Boutaibi ME, Dillon PJ, Merregaert J. The human extracellular matrix gene 1 (ECM1): genomic structure, cDNA cloning, expression pattern, and chromosomal localization. *Genomics* 1997; 45: 487-495
- 4 Mongiat M, Fu J, Oldershaw R, Greenhalgh R, Gown AM, Iozzo RV. Perlecan protein core interacts with extracellular matrix protein 1 (ECM1), a glycoprotein involved in bone formation and angiogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278: 17491-17499
- 5 Deckers MM, Smits P, Karperien M, Ni J, Tylzanowski P, Feng P, Parmelee D, Zhang J, Bouffard E, Gentz R, Lowik CW, Merregaert J. Recombinant human extracellular matrix protein 1 inhibits alkaline phosphatase activity and mineralization of mouse embryonic metatarsals in vitro. *Bone* 2001; 28: 14-20
- 6 Hamada T, McLean WH, Ramsay M, Ashton GH, Nanda A, Jenkins T, Edelstein I, South AP, Bleck O, Wessagowit V, Mallipeddi R, Orchard GE, Wan H, Dopping-Hepenstal PJ, Mellerio JE, Whittock NV, Munro CS, van Steensel MA, Steijlen PM, Ni J, Zhang L, Hashimoto T, Eady RA, McGrath JA. Lipoid proteinosis maps to 1q21 and is caused by mutations in the extracellular matrix protein 1 gene (ECM1). *Hum Mol Genet* 2002; 11: 833-840
- 7 Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 118-123
- 8 金博. 细胞外基质与肝脏肿瘤. 世界华人消化杂志 2002; 10: 63-64
- 9 韩韬, 段国兰. 细胞外基质与肿瘤转移关系的研究进展. 医学综述 2000; 6: 22-24
- 10 Kebebew E, Peng M, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. ECM1 and TMPRSS4 are diagnostic markers of malignant thyroid neoplasms and improve the accuracy of fine needle aspiration biopsy. *Ann Surg* 2005; 242: 353-361; discussion 361-363
- 11 Kebebew E, Peng M, Reiff E, McMillan A. Diagnostic and extent of disease multigene assay for malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 2006; 106:

同行评价

本文对于细胞外基质蛋白1(ECM1)基因在结肠癌中的表达及其临床意义做了部分研究和探讨,进一步充实了该领域的研究,提出了比较有价值的新的研究发现.有一定的可读性.

- 2592-2597
- 12 Holland PM, Abramson RD, Watson R, Gelfand DH. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'----3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 7276-7280
- 13 Kutuyavin IV, Afonina IA, Mills A, Gorn VV, Lukhtanov EA, Belousov ES, Singer MJ, Walburger DK, Lokhov SG, Gall AA, Dempcy R, Reed MW, Meyer RB, Hedgpeth J. 3'-minor groove binder-DNA probes increase sequence specificity at PCR extension temperatures. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 655-661
- 14 de Kok JB, Wiegerinck ET, Giesendorf BA, Swinkels DW. Rapid genotyping of single nucleotide polymorphisms using novel minor groove binding DNA oligonucleotides (MGB probes). *Hum Mutat* 2002; 19: 554-559
- 15 Walburger DK, Afonina IA, Wydro R. An improved real time PCR method for simultaneous detection of C282Y and H63D mutations in the HFE gene associated with hereditary hemochromatosis. *Mutat Res* 2001; 432: 69-78
- 16 李季, 田素礼, 李巍, 李福蕴. 结直肠癌中PETN的缺失表达及临床意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2771-2775

电编 何基才 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

2007 年国际会议

Meeting 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer

27-30 June 2007

Barcelona

meetings@imedex.com

Meeting Falk Workshop: Mechanisms of Intestinal Inflammation

10 October 2007

Dresden

symposia@falkfoundation.de

Meeting ILTS 13th Annual International Congress

20-23 June 2007

Rio De Janeiro

www.ilts.org

Meeting Falk Symposium 161: Future Perspectives in Gastroenterology

11-12 October 2007

Dresden

symposia@falkfoundation.de