

锌指蛋白Metallopanstimulin-1在肿瘤中的研究进展

杨中印, 顾琴龙

■背景资料

随着肿瘤相关抗原筛选方法的发展,越来越多的肿瘤相关抗原被发现并证实与肿瘤的发生发展密切相关。肿瘤抗原能够被细胞和体液效应器识别的特性为恶性肿瘤的治疗开辟了一条新的途径,许多肿瘤抗原已经被鉴定并开展了相应的临床实验。MPS-1即是多种肿瘤组织中筛选出的肿瘤相关抗原基因。

杨中印, 顾琴龙, 上海交通大学医学院附属瑞金医院 上海消化外科研究所 上海市 200025

杨中印, 主要从事胃癌生物学治疗方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81201915; No. 30972871

高等学校博士学科点专项科研基金资助项目, No. 20120073120098

作者贡献分布: 本文综述由杨中印完成; 顾琴龙负责审核。

通讯作者: 顾琴龙, 教授, 200025, 上海市瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海消化外科研究所。

qlgu@shsmu.edu.cn

电话: 021-37763440 传真: 021-63846480

收稿日期: 2012-10-15 修回日期: 2012-11-11

接受日期: 2012-11-15 在线出版日期: 2012-12-18

Advances in understanding the role of metallopanstimulin-1 in tumors

Zhong-Yin Yang, Qin-Long Gu

Zhong-Yin Yang, Qin-Long Gu, Department of General Surgery, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Supported by: National Natural Science Foundation, Nos. 81201915 and 30972871; and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China, No. 20120073120098

Correspondence to: Qin-Long Gu, Professor, Department of General Surgery, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 197 Ruijin Er Road, Shanghai 200025, China. qlgu@shsmu.edu.cn

Received: 2012-10-15 Revised: 2012-11-11

Accepted: 2012-11-15 Published online: 2012-12-18

Abstract

Metallopanstimulin-1 (MPS-1), belonging to the ribosomal protein S27E family, is ubiquitously expressed in all normal tissues except the brain and placenta. In addition, MPS-1 is highly expressed in malignant tumors and cells. MPS-1 as a tumor marker or tumor-associated antigen has been extensively studied in head and neck cancer and breast cancer. MPS-1 is highly expressed in gastric cancer. Knockdown of MPS-1 expression inhibits the growth of cancer cells both *in vitro* and *in vivo* and induces spontaneous apoptosis of gastric cancer cells by repressing the NF- κ B signaling pathway. In addition, MPS-1 is also highly expressed in colonic cancer and has a close relationship with the degree of malignancy and prog-

nosis. Therefore, MPS-1 may be a novel potential therapeutic target for cancers.

Key Words: MPS-1; Head and neck carcinoma; Breast cancer; Gastric cancer; Cancer therapy

Yang ZY, Gu QL. Advances in understanding the role of metallopanstimulin-1 in tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(35): 3558-3563

摘要

Metallopanstimulin-1(MPS-1)是核糖体蛋白S27E家族的一个成员,其在除胎盘和脑以外的全身组织广泛表达,但恶性增殖的组织和细胞中MPS-1的表达水平明显升高。MPS-1作为肿瘤标志物和肿瘤相关抗原在头颈部肿瘤和乳腺癌中被广泛研究。在胃癌中研究结果显示MPS-1在胃癌组织中高表达,其下调能够在体内和体外实验中抑制胃癌细胞的增殖和生长。同时,MPS-1的下调能够通过抑制NF- κ B信号通路进而促进胃癌细胞的自发性凋亡。此外,MPS-1在结肠癌中也高表达且与肿瘤的恶性程度和预后密切相关。因此,MPS-1可能成为肿瘤治疗的新靶点。

关键词: MPS-1; 头颈部肿瘤; 乳腺癌; 胃癌; 肿瘤治疗

杨中印, 顾琴龙. 锌指蛋白Metallopanstimulin-1在肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(35): 3558-3563

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3558.asp>

0 引言

肿瘤的发生是一个多阶段、多因素参与的复杂过程,其中涉及到一系列肿瘤相关基因的表达和结构异常,肿瘤抗原就是这些异常基因的表达产物^[1-3]。肿瘤抗原能够被细胞和体液效应器识别的特性为恶性肿瘤的治疗开辟了一条新的途径,许多的肿瘤抗原已经被鉴定并开展了相应的临床实验^[4-8]。肿瘤抗原筛选的方法有CTL克隆法和多肽洗脱法等,但由于需要建立肿瘤特异性CTL克隆和操作技术难度大等局限性,限制了其广泛应用^[9,10]。最近出现的重组cDNA表

■同行评议者

张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

达文库血清学分析法(serological analysis of recombinant cDNA expression libraries, SEREX)利用肿瘤患者体内的体液免疫反应筛选肿瘤抗原, 避开了以往需要体外建立细胞株等实验难题, 可以应用于几乎所有类型的人类肿瘤相关抗原的鉴定^[11-14]. 目前, 已有数千种肿瘤抗原基因通过SEREX方法被发现, 其中一些已被证实与肿瘤的发生、发展及肿瘤免疫具有一定的相关性^[15-17]. MPS-1即是利用SEREX方法在多种肿瘤组织中筛选出的肿瘤相关抗原基因^[18,19]. MPS-1是1993年Fernandez-Pol等^[20]用TGF- β s和cAMP类似物刺激人乳腺癌MDA-MB-468细胞时发现的一个新基因. 目前, 关于MPS-1的研究主要集中在头颈部肿瘤、乳腺癌、前列腺癌^[19,21,22]. 近期有报道MPS-1在胃癌细胞凋亡方面发挥了重要的作用, 下调MPS-1的表达能够抑制NF- κ B的活性进而影响NF- κ B下游的靶基因的表达而促进细胞的凋亡^[23,24], 现就MPS-1在各领域的研究作一综述.

1 MPS-1的结构、功能和作用机制

MPS-1编码的蛋白又名核糖体蛋白S27, 是一种多功能蛋白, 由84个氨基酸组成, 分子量为9.4 kDa, 属于核糖体蛋白S27E家族, 与鼠S27核糖体蛋白具有高度的同源性. MPS-1蛋白含有一个转录调控的DNA结合结构域, 分析发现他含有4个半胱氨酸残基以-Cys-X2-Cys-X15-Cys-X2-Cys-的形式排列, 从而形成一个锌指结构域, MPS-1蛋白可以通过这个结构域与含有cAMP反应元件(cAMP responsive element, CRE)的基因特异结合并调控他们的表达^[25]. 此外, MPS-1还参与DNA损伤修复及异常改变mRNA的识别与结合^[20]. 基因表达分析显示, MPS-1 mRNA在除脑和胎盘以外的正常组织中有广泛的表达, 而在多种肿瘤如头颈部肿瘤、乳腺癌、前列腺癌及胃癌中高表达. 在增殖旺盛的细胞特别是起源于外胚层的细胞如黑色素瘤中MPS-1表达也明显增高^[26,27].

针对MPS-1蛋白的免疫荧光、免疫组织化学结合Western blot等检测方法发现MPS-1蛋白在细胞浆和细胞核内都有表达, 且在不同的细胞中其定位并不一致^[23,25]. 这可能是由于其在不同的细胞中的分布及所受刺激不同所致. 近来, 越来越多的报道显示核糖体蛋白除了作为细胞内蛋白质合成的场所外他还发挥了许多“核糖体外”的功能^[28-30]. MPS-1所含的锌指结构域使其能够

和特定的核酸结合从而调控他们的转录和翻译.

最近, He与Xiong等^[31,32]发现MPS-1和他同一家族成员RPS27L都是转录因子p53的反应性靶蛋白. MPS-1和RPS27L的N末端都能与MDM2中间的酸性结构域结合. 因此, MPS-1或RPS27L与MDM2-p53形成三聚体的结构从而与p53竞争结合MDM2. 外源性表达的MPS-1能够抑制MDM2介导的p53泛素化降解^[33-35], 并通过延长p53的半衰期, 使得p53表达水平升高.

2 MPS-1在乳腺癌中的研究

Atsuta等^[19]利用乳腺癌组织中抽提的mRNA构建了乳腺癌的cDNA表达文库, 并用SEREX方法筛选出肿瘤相关基因MPS-1, 并以此为基础进行研究. 免疫组织化学显示在所研究的125例乳腺癌患者组织中有50.4%的组织MPS-1呈阳性表达, Western blot显示在所有的乳腺癌细胞系中MPS-1高表达. 外周血淋巴细胞(peripheral blood lymphocyte, PBL)中MPS-1表达较低, 而在刀豆素(ConA)刺激下PBL中MPS-1的表达升高. Northern blot进一步证实MPS-1在增殖旺盛的组织、恶性组织和细胞中表达增加. 通过对大规模乳腺癌组织MPS-1蛋白表达水平的检测, 可以预见MPS-1能够作为一种肿瘤相关抗原, 并可能作为肿瘤疫苗用于肿瘤的免疫治疗.

3 MPS-1在头颈部肿瘤中的研究

Stack等^[36]利用免疫组织化学方法对30例头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)患者的癌组织中MPS-1的表达进行检测, 发现MPS-1在HNSCC中高表达, 并且运用放射免疫分析技术(radioimmunoassay, RIA), 蛋白芯片表面增强激光吸收/离子化飞行质谱(surface-enhanced laserdesorption/ionization-time of flight-mass spectra, SELDI-TOF-MS)等方法检测MPS-1在早期HNSCC患者中的表达, 并研究其是否能成为一个检测早期肿瘤的肿瘤标志物^[21,37,38].

3.1 RIA检测HNSCC患者血清中MPS-H水平
通过在可控条件下对血清进行热变性, 那些被MPS-1前体或载体蛋白激活和释放出来的MPS-1和MPS-1样蛋白统称为MPS-H, 通过RIA检测以确定MPS-1和MPS-1样蛋白的表达水平. Stack等^[21]在实验中用RIA方法对125例HNSCC患者和25例正常不吸烟者、64例正常吸烟者为对照组的血清进行了MPS-H的检测, 发现HNSCC患者的MPS-H值为41.5 ng/mL, 而对照组分

■研究前沿

肿瘤的病因及相关致病危险因素复杂多样, 肿瘤相关抗原MPS-1的识别为进一步研究肿瘤发生的机制提供了理论依据, 也为肿瘤的靶向治疗提供了一个潜在的靶点.

■相关报道

目前关于MPS-1的研究主要集中于头颈部肿瘤、乳腺癌和胃癌等,尤其在胃癌中MPS-1下调能够通过抑制NF- κ B的活性进而影响NF- κ B下游靶基因的表达而促进胃癌细胞的凋亡,进而影响胃癌的发生和发展。

别为10.2 ng/mL和12.8 ng/mL,患病组MPS-H水平明显高于对照组($P<0.001$)。对于已经成功治愈的患者,其第1年MPS-H水平明显低于临床确诊且未经治疗的患者。此外,很多的临床病例都证实成功治愈后HNSCC患者的MPS-H水平明显降低,而对治疗无反应的患者血清内的MPS-H水平呈持续性升高。

正离子发射成像技术(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)的出现使得HNSCC的诊断和检测有了革命性的变化。有报道称FDG-PET检测肿瘤的敏感性已达90%,是检测肿瘤复发和转移的最准确的方法之一^[39-41]。Scurry等^[42]分别运用FDG-PET和RIA监测MPS-H的方法对HNSCC患者进行对比检查,发现所检查的183例HNSCC患者中有103例2者的检查结果相符,有12例MPS-H水平升高但是FDG-PET检查并没有发现肿瘤,提示可能处于肿瘤早期的患者血液中MPS-H有变化但不能被影像检查出来,另外48例患者的FDG-PET检查阳性而MPS-H并不升高,提示可能是由于放疗对肿瘤细胞的影响使其不能产生MPS-H,也可能是PET的假阳性结果造成。通过以上结果可以看出RIA方法检测MPS-H和FDG-PET之间有很好的符合度和精确性,并且与PET相比MPS-H检测具有费用低、方便和快捷的优势。所以,MPS-H检测有可能成为除FDG-PET之外的又一辅助诊断和检测手段。该检测方法能否成为临床上的常用筛查手段还需要大规模的临床实验的进一步验证,但其改进后的检测方法作为辅助的检测手段值得推荐。

3.2 SELDI-TOF-MS检测MPS-1水平 SELDI-TOF-MS是新近兴起的蛋白质组学技术,利用该技术可以准确的鉴定出患者血清样本中相关蛋白的表达图谱^[43-45]。通过运用该技术对HNSCC患者的血清进行检测,质谱检测发现血清中有一10.68 kDa的峰值。进一步用抗MPS-1 IgG做IMAC3蛋白芯片(SELDI免疫方法)^[46,47]检测,得到的同样的蛋白峰值而阴性对照则没有,这些数据显示10.68 kDa这条蛋白质谱即为MPS-1蛋白^[42]。

SELDI-TOF-MS是从传统的肿瘤检测手段向现代检测技术转变的一个范例^[45,48]。该技术能够以半定量方式对肿瘤标志物进行检测,更为有意义的是他利用蛋白的结构而不是个体蛋白的改变来区分HNSCC患者和正常人群。由于具有非常高的特异性和敏感性,而且其收集的数据易于整理和分析,因此具有很好的临床应用前景。

4 MPS-1在胃癌中的研究

Wang等^[18]通过构建2个胃癌cDNA表达文库,然后使用SEREX方法对文库进行筛选,共得到阳性克隆18个,经测序得到18个cDNA片断序列的信息,经筛查这些片段序列共代表14个基因,其中13个为已知基因1个为未知基因,包括MPS-1、PHF10、ENO1、RHOA、SMARCA4等,并选取了MPS-1做进一步的研究。通过RT-PCR、Western blot和免疫组织化学检测发现MPS-1在胃癌组织和6株胃癌细胞中高表达。然后,对90例胃癌患者胃癌组织的mRNA表达水平与临床病理特征进行了统计分析,发现mRNA表达水平与肿瘤患者的性别、年龄、肿瘤大小、分化程度无关,但与肿瘤临床分期具有相关性($P<0.05$),TNM分期为III、IV期患者标本中MPS-1的表达明显高于I、II期的表达。为了进一步研究MPS-1在胃癌的形成和进展中所起的作用,通过运用siRNA干扰技术将胃癌细胞SGC-7901细胞中的MPS-1特异性下调,胃癌细胞的增殖和克隆形成能力都受到明显的抑制。通过流式细胞仪、荧光显微镜观察发现MPS-1下调的胃癌细胞自发性凋亡明显增加。荧光显微镜下,10%-15%的细胞出现了典型的凋亡形态,主要表现为细胞核染色质的浓缩和核破裂。Western blot显示,细胞饥饿刺激后MPS-1下调的胃癌细胞中的Caspase3蛋白活化。裸鼠体内成瘤实验观察30 d发现MPS-1下调组胃癌细胞成瘤的体积明显减小,通过TUNEL检测移植瘤切片发现其中胃癌细胞的凋亡也明显增加。继而用凋亡诱导剂Etoposide处理MPS-1下调的胃癌细胞发现相对于对照组,MPS-1下调组胃癌细胞对凋亡诱导剂的敏感性明显升高,基因表达谱分析提示MPS-1下调后凋亡相关基因发生了差异性表达,且生物信息学分析发现NF- κ B及其下游的靶基因Gadd45 β 在MPS-1下调引起的胃癌细胞凋亡中起了重要的作用^[49-51]。MPS-1下调抑制了NF- κ B的活性并对Gadd45 β 起到负调控的作用,从而激活该通路下游JNK的磷酸化进而促进胃癌细胞的凋亡^[24]。

综上所述,MPS-1下调能够通过抑制NF- κ B的活性进而促进胃癌细胞的凋亡并能在体内和体外抑制胃癌细胞的增殖和生长。

5 MPS-1在结肠癌中的研究

Ganger等^[52]报道了一例17岁的男性患者,因腹痛入院治疗,肠镜检查结果为升结肠结肠高分化

腺癌。遂行右半结肠切除术, 术中发现由2枚淋巴结阳性。术后化疗和放疗6 mo后复查发现肝脏出现多发性转移灶。随后行肝动脉栓塞治疗后, 肝脏转移灶大小未见变化但是肿瘤癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)明显降低, 结肠镜检查显示在吻合口旁未发现明显病灶, 取吻合口旁组织活检, 免疫组织化学染色显示腺体局部异型性和腺窝变形, 未见明显复发肿瘤, 但活检组织中MPS-1的表达较正常结肠黏膜组织明显增加。该患者随后又进行了腹腔镜探查术, 发现有腹膜转移, 并于疾病诊断18 mo后去世。因此, 我们推测该例结肠癌患者病情进展快速的原因与MPS-1的高表达有直接的关系。同样, 在结肠癌的其中MPS-1家族的其他成员也发挥了非常重要的作用, Wong等^[53]发现核糖体蛋白RPS27a在结直肠癌中高表达并可作为一个早期反应基因。因此, MPS-1的表达与结肠癌的发展及恶性程度密切相关。

6 结论

作为一种在胃癌中新发现的肿瘤相关基因, 结合其与其他肿瘤如乳腺癌、HNSCC等的形成中可能起到的重要作用和其作为肿瘤标志物的特性, MPS-1可能成为肿瘤治疗的一个新的靶点。但是目前尚不清楚MPS-1通过哪些途径在肿瘤的发生发展中发挥作用, 其作用机制需要进一步的研究。

7 参考文献

- Boyse EA, Old LJ, Stockert E, Shigeno N. Genetic origin of tumor antigens. *Cancer Res* 1968; 28: 1280-1287
- Disis ML, Cheever MA. Oncogenic proteins as tumor antigens. *Curr Opin Immunol* 1996; 8: 637-642
- Inoda S, Hirohashi Y, Torigoe T, Nakatsugawa M, Kiriya K, Nakazawa E, Harada K, Takasu H, Tamura Y, Kamiguchi K, Asanuma H, Tsuruma T, Terui T, Ishitani K, Ohmura T, Wang Q, Greene MI, Hasegawa T, Hirata K, Sato N. Cep55/c10orf3, a tumor antigen derived from a centrosome residing protein in breast carcinoma. *J Immunother* 2009; 32: 474-485
- van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, Knuth A, Boon T. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-1647
- Marchand M, Weynants P, Rankin E, Arienti F, Belli F, Parmiani G, Cascinelli N, Boulond A, Vanwijck R, Humblet Y. Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* 1995; 63: 883-885
- Salgaller ML, Marincola FM, Cormier JN, Rosenberg SA. Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. *Cancer Res* 1996; 56: 4749-4757
- Jäger E, Ringhoffer M, Dienes HP, Arand M, Karbach J, Jäger D, Ilsemann C, Hagedorn M, Oesch F, Knuth A. Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor enhances immune responses to melanoma-associated peptides in vivo. *Int J Cancer* 1996; 67: 54-62
- Takayama R, Nakagawa H, Sawaki A, Mizuno N, Kawai H, Tajika M, Yatabe Y, Matsuo K, Uehara R, Ono K, Nakamura Y, Yamao K. Serum tumor antigen REG4 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 52-59
- Mandelboim O, Berke G, Fridkin M, Feldman M, Eisenstein M, Eisenbach L. CTL induction by a tumour-associated antigen octapeptide derived from a murine lung carcinoma. *Nature* 1994; 369: 67-71
- Nagata Y, Hanagiri T, Takenoyama M, Fukuyama T, Mizukami M, So T, Ichiki Y, Sugaya M, Sugio K, Yasumoto K. Identification of the HLA-Cw*0702-restricted tumor-associated antigen recognized by a CTL clone from a lung cancer patient. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5265-5272
- Sahin U, Türeci O, Schmitt H, Cochlovius B, Johannes T, Schmits R, Stenner F, Luo G, Schobert I, Pfreundschuh M. Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11810-11813
- Ishida T, Obata Y, Ohara N, Matsushita H, Sato S, Uenaka A, Saika T, Miyamura T, Chayama K, Nakamura Y, Wada H, Yamashita T, Morishima T, Old LJ, Nakayama E. Identification of the HERV-K gag antigen in prostate cancer by SEREX using autologous patient serum and its immunogenicity. *Cancer Immun* 2008; 8: 15
- Ono T, Sato S, Kimura N, Tanaka M, Shibuya A, Old LJ, Nakayama E. Serological analysis of BALB/C methylcholanthrene sarcoma Meth A by SEREX: identification of a cancer/testis antigen. *Int J Cancer* 2000; 88: 845-851
- Obata Y, T Akahashi T H, Tominaga S, Murai H, Iwase T, Iwata H, Mizutani M, Chen YT, Old LJ, Miura S. Identification of Cancer Antigens in Breast Cancer by the SEREX Expression Cloning Method. *Breast Cancer* 1999; 6: 305-311
- Okada H, Attanucci J, Giezeman-Smits KM, Bissette-Storkus C, Fellows WK, Gambotto A, Pollack LF, Pogue-Geile K, Lotze MT, Bozik ME, Chambers WH. Immunization with an antigen identified by cytokine tumor vaccine-assisted SEREX (CAS) suppressed growth of the rat 9L glioma in vivo. *Cancer Res* 2001; 61: 2625-2631
- Shimada H, Shiratori T, Yasuraoka M, Kagaya A, Kuboshima M, Nomura F, Takiguchi M, Ochiai T, Matsubara H, Hiwasa T. Identification of Makorin 1 as a novel SEREX antigen of esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 232
- 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰. 人源性大肠癌抗原基因的serex筛选. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 1378-1381
- Wang Y, Gu Q, Liu B, Zhu Z. Perspectives of SEREX-defined antigens in diagnosis and immunotherapy for gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 806-811
- Atsuta Y, Aoki N, Sato K, Oikawa K, Nochi H, Miyokawa N, Hirata S, Kimura S, Sasajima T, Katagiri

■创新盘点

本文对核糖体蛋白家族成员MPS-1与头颈部肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、胃癌和结肠癌等肿瘤的相关性作了详细阐述。

■应用要点

本文较为系统的总结了MPS-1在不同肿瘤中的相关研究,为研究肿瘤的发生机制提供了理论支持,并为肿瘤的生物学的治疗提供了一个新的靶点。

- M. Identification of metallopanstimulin-1 as a member of a tumor associated antigen in patients with breast cancer. *Cancer Lett* 2002; 182: 101-107
- 20 Fernandez-Pol JA, Klos DJ, Hamilton PD. A growth factor-inducible gene encodes a novel nuclear protein with zinc finger structure. *J Biol Chem* 1993; 268: 21198-21204
- 21 Stack BC, Hollenbeak CS, Lee CM, Dunphy FR, Lowe VJ, Hamilton PD. Metallopanstimulin as a marker for head and neck cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 45
- 22 Fernandez-Pol JA. Metallopanstimulin as a novel tumor marker in sera of patients with various types of common cancers: implications for prevention and therapy. *Anticancer Res* 1996; 16: 2177-2185
- 23 Wang YW, Qu Y, Li JF, Chen XH, Liu BY, Gu QL, Zhu ZG. In vitro and in vivo evidence of metallopanstimulin-1 in gastric cancer progression and tumorigenicity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4965-4973
- 24 Yang ZY, Qu Y, Zhang Q, Wei M, Liu CX, Chen XH, Yan M, Zhu ZG, Liu BY, Chen GQ, Wu YL, Gu QL. Knockdown of metallopanstimulin-1 inhibits NF- κ B signaling at different levels: the role of apoptosis induction of gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2012; 130: 2761-2770
- 25 Fernandez-Pol JA, Klos DJ, Hamilton PD. Metallopanstimulin gene product produced in a baculovirus expression system is a nuclear phosphoprotein that binds to DNA. *Cell Growth Differ* 1994; 5: 811-825
- 26 Ganger DR, Hamilton PD, Klos DJ, Jakate S, McChesney L, Fernandez-Pol JA. Differential expression of metallopanstimulin/S27 ribosomal protein in hepatic regeneration and neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2001; 25: 231-236
- 27 Santa Cruz DJ, Hamilton PD, Klos DJ, Fernandez-Pol JA. Differential expression of metallopanstimulin/S27 ribosomal protein in melanocytic lesions of the skin. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 533-542
- 28 Wilson DM, Deutsch WA, Kelley MR. Drosophila ribosomal protein S3 contains an activity that cleaves DNA at apurinic/apyrimidinic sites. *J Biol Chem* 1994; 269: 25359-25364
- 29 Khanna N, Sen S, Sharma H, Singh N. S29 ribosomal protein induces apoptosis in H520 cells and sensitizes them to chemotherapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 304: 26-35
- 30 Shi Y, Zhai H, Wang X, Han Z, Liu C, Lan M, Du J, Guo C, Zhang Y, Wu K, Fan D. Ribosomal proteins S13 and L23 promote multidrug resistance in gastric cancer cells by suppressing drug-induced apoptosis. *Exp Cell Res* 2004; 296: 337-346
- 31 He H, Sun Y. Ribosomal protein S27L is a direct p53 target that regulates apoptosis. *Oncogene* 2007; 26: 2707-2716
- 32 Xiong X, Zhao Y, He H, Sun Y. Ribosomal protein S27-like and S27 interplay with p53-MDM2 axis as a target, a substrate and a regulator. *Oncogene* 2011; 30: 1798-1811
- 33 Honda R, Yasuda H. Activity of MDM2, a ubiquitin ligase, toward p53 or itself is dependent on the RING finger domain of the ligase. *Oncogene* 2000; 19: 1473-1476
- 34 Fang S, Jensen JP, Ludwig RL, Vousden KH, Weissman AM. Mdm2 is a RING finger-dependent ubiquitin protein ligase for itself and p53. *J Biol Chem* 2000; 275: 8945-8951
- 35 Honda R, Tanaka H, Yasuda H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53. *FEBS Lett* 1997; 420: 25-27
- 36 Stack BC, Dalsaso TA, Lee C, Lowe VJ, Hamilton PD, Fletcher JW, Fernandez-Pol JA. Overexpression of MPS antigens by squamous cell carcinomas of the head and neck: immunohistochemical and serological correlation with FDG positron emission tomography. *Anticancer Res* 1999; 19: 5503-5510
- 37 Wadsworth JT, Somers KD, Stack BC, Cazares L, Malik G, Adam BL, Wright GL, Semmes OJ. Identification of patients with head and neck cancer using serum protein profiles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 98-104
- 38 Lee WJ, Keefer K, Hollenbeak CS, Stack BC. A new assay to screen for head and neck squamous cell carcinoma using the tumor marker metallopanstimulin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 466-471
- 39 Daouk J, Leloire M, Fin L, Bailly P, Morvan J, El Esper I, Saidi L, Moullart V, François G, Jounieaux V, Meyer ME. Respiratory-gated 18F-FDG PET imaging in lung cancer: effects on sensitivity and specificity. *Acta Radiol* 2011; 52: 651-657
- 40 Khandani AH, Whitney KD, Keller SM, Isasi CR, Donald Blaufox M. Sensitivity of FDG PET, GLUT1 expression and proliferative index in bronchioalveolar lung cancer. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 173-177
- 41 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174
- 42 Scurry WC, Stack BC. Role of metalloproteins in the clinical management of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007; 29: 1144-1155
- 43 Wadsworth JT, Somers KD, Cazares LH, Malik G, Adam BL, Stack BC, Wright GL, Semmes OJ. Serum protein profiles to identify head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1625-1632
- 44 Issaq HJ, Veenstra TD, Conrads TP, Felschow D. The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 587-592
- 45 Hu Y, Zhang S, Yu J, Liu J, Zheng S. SELDI-TOF-MS: the proteomics and bioinformatics approaches in the diagnosis of breast cancer. *Breast* 2005; 14: 250-255
- 46 Wang Q, Shen J, Li ZF, Jie JZ, Wang WY, Wang J, Zhang ZT, Li ZX, Yan L, Gu J. Limitations in SELDI-TOF MS whole serum proteomic profiling with IMAC surface to specifically detect colorectal cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 287
- 47 McLerran D, Grizzle WE, Feng Z, Thompson IM, Bigbee WL, Cazares LH, Chan DW, Dahlgren J, Diaz J, Kagan J, Lin DW, Malik G, Oelschlager D, Partin A, Randolph TW, Sokoll L, Srivastava S, Srivastava S, Thornquist M, Troyer D, Wright GL, Zhang Z, Zhu L, Semmes OJ. SELDI-TOF MS whole serum proteomic profiling with IMAC surface does not reliably detect prostate cancer. *Clin Chem* 2008; 54: 53-60
- 48 Gast MC, Bonfrer JM, van Dulken EJ, de Kock L, Rutgers EJ, Schellens JH, Beijnen JH. SELDI-TOF MS serum protein profiles in breast cancer: assessment of robustness and validity. *Cancer Biomark* 2006; 2: 235-248
- 49 Zazzeroni F, Papa S, Algeciras-Schimnich A, Alvarez K, Melis T, Bubici C, Majewski N, Hay N, De Smaele E, Peter ME, Franzoso G. Gadd45 beta mediates the protective effects of CD40 costimula-

- tion against Fas-induced apoptosis. *Blood* 2003; 102: 3270-3279
- 50 Papa S, Zazzeroni F, Bubici C, Jayawardena S, Alvarez K, Matsuda S, Nguyen DU, Pham CG, Nelsbach AH, Melis T, De Smaele E, Tang WJ, D'Adamio L, Franzoso G. Gadd45 beta mediates the NF-kappa B suppression of JNK signalling by targeting MKK7/JNKK2. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 146-153
- 51 Tornatore L, Marasco D, Dathan N, Vitale RM, Benedetti E, Papa S, Franzoso G, Ruvo M, Monti SM. Gadd45 beta forms a homodimeric complex that binds tightly to MKK7. *J Mol Biol* 2008; 378: 97-111
- 52 Ganger DR, Hamilton PD, Fletcher JW, Fernandez-Pol JA. Metallopanstimulin is overexpressed in a patient with colonic carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 1993-1999
- 53 Wong JM, Mafune K, Yow H, Rivers EN, Ravikumar TS, Steele GD, Chen LB. Ubiquitin-ribosomal protein S27a gene overexpressed in human colorectal carcinoma is an early growth response gene. *Cancer Res* 1993; 53: 1916-1920

■同行评价

本文立题较好, 引用文献较多, 对胃癌及其他肿瘤的研究有一定指导作用。

编辑 田滢 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版。具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复。

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议。编辑部主任每周一组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿。

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改。作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复。为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果。

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量。对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知。稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出。

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对。彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误。排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误。

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校。责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色。责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对。责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑。

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷。责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件。编务配合档案管理员邮寄杂志。

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等。

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一。为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)