

肿瘤中胰岛素样生长因子 II 基因印记及其丢失的机制

樊红, 徐卫芳

■背景资料

基因组印记(genomic imprinting)是指控制某一表型的一对等位基因由于亲源的不同而呈差异性表达,即机体仅转录来自亲本一方的等位基因而与自身性别无关。所谓印记丢失(loss of imprinting, LOI)是指被印记的无活性的等位基因被重新激活。胰岛素样生长因子 II 基因(insulin-like growth factor 2, IGF2)是父源表达的印记基因,编码一个强有力的有丝分裂原,促使细胞增殖,其表达量增加可促使细胞恶性转化与增殖,参与肿瘤的发生、发展。维持IGF2正常印记及丢失的分子机制尚未明确,但近年差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR)在印记调节中的作用备受关注。

樊红, 徐卫芳, 东南大学“发育与疾病相关基因”教育部重点实验室, 东南大学医学院遗传与发育生物学系 江苏省南京市 210009

江苏省自然科学基金, No. BK2002054

国家自然科学基金, No. 30470950

通讯作者: 樊红, 210009, 江苏省南京市丁家桥87号, 东南大学“发育与疾病相关基因”教育部重点实验室, 东南大学医学院遗传与发育生物学系. fanhong66@yahoo.com.cn

电话: 025-83272314 传真: 025-83272340

收稿日期: 2006-06-22 接受日期: 2006-07-10

摘要

基因组印记(genomic imprinting)是目前肿瘤医学领域研究的新热点,印记基因胰岛素样生长因子 II 基因(insulin-like growth factor 2, IGF2)与肿瘤相关性的研究也逐渐显现其参与肿瘤的发生、发展过程。IGF2是最早发现的印记基因之一,对个体的生长发育起着重要的作用。近年发现大多数恶性肿瘤中都存在该基因的印记丢失所致的IGF2高表达现象,且IGF2印记丢失可以作为大肠癌等肿瘤发生危险性的分子标记,但肿瘤中IGF2印记形成和丢失的机制尚不清楚,本文将从等位基因差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR)甲基化状态、绝缘蛋白CTCF (CCCTC-binding factor)结合能力及BORIS (brother of the regulator of imprinted sites)共同参与印记形成几个方面,阐述肿瘤中IGF2印记形成及其印记丢失的可能机制。

关键词: 印记基因; DMR; LOI; CTCF

樊红, 徐卫芳. 肿瘤中胰岛素样生长因子 II 基因印记及其丢失的机制. 世界华人消化杂志 2006;14(23):2324-2328
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2324.asp>

0 引言

胰岛素样生长因子 II 基因(insulin-like growth factor 2, IGF2)和H19是最早发现的内源性印记基因之一,二者紧密连锁于11p15.5,且共用位于H19下游的增强子。IGF2是重要的促胚胎生长因子,可通过自分泌或旁分泌的方式作用于细胞表面的IGF II 受体,调节胚胎及滋养叶的生长发育,其母源等位基因印记而其父源等位基因表达。H19无蛋白质产物,但其转录的RNA

可以调节IGF2的印记和表达,其父源等位基因印记而母源等位基因表达。Ping *et al*^[1]发现IGF2基因印记丢失(loss of imprinting, LOI)是BWS (beckwith-wiedemann syndrome)疾病肿瘤高发风险的重要原因,另外在肝癌^[2]、肺癌^[3]、胃癌^[4]、肠癌^[5-6]、卵巢癌^[7]、肉瘤^[8]等多种成人多发的肿瘤中也都发现了IGF2表达量异常增加及其LOI的现象,提示IGF2的表达异常是肿瘤发生的相关因素。但肿瘤中IGF2印记形成和丢失的机制尚不清楚,本文将从等位基因差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR)甲基化状态、绝缘蛋白CTCF (CCCTC-binding factor)结合能力及BORIS (brother of the regulator of imprinted sites)共同参与印记形成几个方面,阐述肿瘤中IGF2印记形成及其印记丢失的可能机制。

1 IGF2/H19 DMR与IGF2印记形成

尽管维持机体IGF2正常印记及印记丢失的分子机制尚未完全明确,但近年研究发现,IGF2/H19 DMR,即印记控制区(imprinting control region, ICR)在其中起重要作用。参与IGF2印记状态的DMR有多个,包括H19上游DMR (H19 DMR)和IGF2 DMR。鼠的H19 DMR区域有4个锌指蛋白CTCF (CCCTC-binding factor)结合位点^[9],而人类H19 DMR含有7个CTCF结合位点,其中只有第6个结合位点在父母源等位基因上甲基化状态不同^[10],这一区域的甲基化状态改变与IGF2/H19印记状态密切相关。根据Bell *et al*^[9]的增强子及CTCF绝缘子模型,H19 DMR在甲基化和未甲基化状态时依其结合蛋白情况不同对等位基因表达进行调控,体细胞中母源等位基因因此DMR区呈未甲基化状态,结合CTCF蛋白作为绝缘子,阻止IGF2启动子与H19下游增强子结合导致IGF2不表达;而父源等位基因上H19 DMR呈高甲基化状态,不能结合CTCF蛋白形成绝缘子,下游增强子作用于IGF2启动子,此时IGF2表达。

Nakagawa *et al*^[11]发现大肠癌中IGF2 LOI伴有H19 DMR的双等位基因甲基化,这一结果符

合上述绝缘子模型. 父母源等位基因H19 DMR上都发生甲基化, CTCF无法结合发挥绝缘作用, H19下游增强子作用于两个同源等位基因上的IGF2启动子而使IGF2双等位基因表达. Cui *et al*^[12]在Wilms肿瘤中也发现同样的甲基化改变; Ulaner *et al*^[13]在骨肉瘤研究中发现, IGF2和H19 LOI伴随CTCF结合位点的互为相反的甲基化改变, 亚硫酸盐测序表明, IGF2 LOI时CTCF结合位点是双等位基因甲基化, H19 LOI时CTCF结合位点是双等位基因去甲基化, Cui *et al*^[14]同样在大肠癌中检测到IGF2 LOI伴有H19 DMR的双等位基因低甲基化, 这与Nakagawa的结果是相反的. Takai *et al*^[10]在6例膀胱肿瘤中发现有2例肿瘤发生IGF2 LOI, 伴有H19 DMR低甲基化. Ishizaki *et al*^[15]指出IGF2 LOI与H19 DMR区异常甲基化无关, IGF2 LOI而H19 DMR甲基化状态正常, 除此之外依照IGF2/H19染色质绝缘模型, IGF2 LOI除存在H19 DMR的双等位基因甲基化以外, 还应伴有H19的双等位基因失去表达^[16-17]. Ulaner *et al*^[13]在绝缘子模型基础上提出一个设想, 在H19 DMR CTCF结合位点, 甲基化模式的变化可能是不同的. 如果甲基化的丢失或获得是不完全的, 这可能导致有缺陷的CTCF绝缘功能, 这可解释为同一亲源等位基因上IGF2和H19皆表达, 故IGF2 LOI可与H19单表达共存(反之亦然); 若甲基化丢失与获得是完全的, 则一个双表达伴有另一个沉默^[17], 以此说法同样可以解释IGF2和H19同时发生LOI^[18], 若母源染色体上CTCF结合位点是高甲基化的, 父源染色体上是低甲基化的, 当这种克隆在肿瘤细胞群体中占有一定比例, 则可见到IGF2和H19同时LOI.

研究表明, 鼠IGF2基因内有3个DMR^[15], DMR0和DMR1位于IGF2编码区上游, DMR2位于基因内部, DMR0在失活的母源染色体上是甲基化的^[19], 而DMR1和DMR2在有活性的父源染色体上是甲基化的. IGF2 DMR1缺失或DMR0, DMR1同时缺失^[20-21], 不论发生在父源染色体还是母源染色体上都导致IGF2和H19两个基因同时LOI, 实验结果表明, 有抑制因子与母源未甲基化的等位基因结合而沉默母源IGF2表达. Cui *et al*^[14]认为, 鼠DMR0相当于人类IGF2外显子2-3区域的DMR, 母源上是甲基化的. Ulaner *et al*^[13]对骨肉瘤的研究结果却显示出这一区域的甲基化模式与IGF2印记无关. 因此可以推断IGF2 DMR与其LOI的关系不是稳定不变的, 可能与肿瘤来源有关.

另外母源H19基因缺失导致母源IGF2 DMR0去甲基化^[20]和父源IGF2 DMR1, DMR2去甲基化^[22], H19 DMR的缺失导致IGF2 DMR的不同水平的甲基化变化^[23]. H19 DMR完全缺失, 能够保护体细胞中母源IGF2基因避免发生甲基化, 而对卵细胞中甲基化情况无影响. 说明H19 DMR和IGF2的DMR有某种功能上的联系, IGF2/H19区域的印记是由H19 DMR和IGF2中的DMR区的相互作用来维持.

2 CTCF在IGF2印记中的作用

真核生物的核染色质由活性区域和非活性区域组成, 这些区域中基因的表达被调控元件所调节: 如增强子、启动子等是在一定距离内有效激活基因所需的, 而沉默子则在阻碍基因转录时起作用. 细胞中的相邻基因常与功能上相拮抗的元件之间存在相互作用, 例如增强子与沉默子, 尽管这些元件相距很近, 但他们并不影响附近基因的表达. 绝缘子或分隔元件是这样一些DNA序列, 其能够作为中立的隔离工具, 使DNA序列避免受到邻近序列活性状态的影响, 并把基因组分隔成互相独立的功能域, 主要功能是防止远处的增强子作用于某一位点, 并阻止失活染色质蔓延. H19 DMR即是其中一种绝缘子, 已知有数个CTCF结合位点, H19 DMR在未甲基化时能够结合CTCF, 共同发挥绝缘功能. 位于在内源性H19 DMR的核苷酸序列突变^[24], 可导致CTCF不能与其结合, 而发生IGF2印记丢失. 说明CTCF-H19 DMR复合体在形成和保持配子印记中是关键的.

CTCF是高度保守的多功能的、多价的核因子^[25], 具有肿瘤抑制属性, 在几乎所有体细胞中表达, 功能涉及基因启动子激活与抑制, 激素诱导基因沉默, 甲基化敏感的染色质绝缘以及‘阅读’印记区域等, 与甲基化依赖的X染色体随机失活亦密切相关. 从果蝇到哺乳动物包括人有90%同源性, 在鼠和人中的实验证实唯一不表达CTCF的细胞是睾丸中的某些生殖细胞, 到目前为止确定的所有脊椎动物染色质沉默子或边界元件都能与CTCF结合. CTCF蛋白含有11个锌指结构, 不同的锌指形成不同的组合可与序列截然不同的DNA结合, 但发挥类似相近的调节功能. 在正常培养细胞中抑制CTCF表达可导致急速的不可逆的细胞死亡, 而在肿瘤细胞中则发现有CTCF表达的下调. 除表达下调外CTCF与靶位点结合改变也常见于肿瘤中, 利用

■研发前沿

IGF2 LOI为肿瘤的表观遗传学改变之一, 探讨IGF2印记及其丢失的机制, 将更好的理解个体发育及肿瘤形成的机制, 从而指导肿瘤的诊断和治疗. 但IGF2印记的机制是一个复杂的调控系统, 除了与DMR甲基化和CTCF等蛋白关系密切外, 不可忽视的是, 他还与染色质重塑、组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化、DNA甲基转移酶表达等有关.

■创新盘点

肿瘤中IGF2印记形成和丢失的机制尚不清楚, 本文DMR甲基化状态、绝缘蛋白CTCF (CCCTC-binding factor)结合能力及BORIS共同参与印记形成几个方面阐述肿瘤中IGF2印记形成及其印记丢失的可能机制.

■应用要点

在多种肿瘤中都发现有IGF2 LOI, 使得无活性的IGF2等位基因被重新激活, 造成IGF2等位基因的双表达, 促使了细胞恶性转化与增殖, 从而促进了肿瘤的发生和发展. 探讨IGF2印记及其丢失的机制, 将更好的理解个体发育及肿瘤形成, 从而指导肿瘤的诊治和治疗.

EMSA可检测到CTCF基因肿瘤特异性的突变使其蛋白失去了与IGF2-H19 DMR结合的能力, 失去或减弱了与生长调节基因P19/ARF和MYC启动子结合的能力. 但对于在细胞增殖中属于中性基因的 β -球蛋白绝缘子或溶菌酶基因沉默子, 其与CTCF的结合能力没有改变, 可能与这些位点结合的锌指没有发生突变, 说明CTCF基因肿瘤特异性的突变是与促进肿瘤生长的基因密切相关的.

Fedoriw *et al*^[26]在转基因鼠中应用有效的RNAi技术, 选择性地使卵细胞中沉默CTCF表达, 发现卵子H19 DMR甲基化水平增加. 从而阐明卵细胞中H19 DMR的甲基化免除直接依赖于CTCF蛋白, 同时发现, CTCF缺如的卵细胞受精后产生的后代发育障碍, 表明CTCF对于正常的植入前发育是重要的. 故是否可这样认为, 卵子中H19 DMR的未甲基化状态作为缺如状态而存在, 在卵细胞发生过程中与CTCF结合, 后者可能具有驱逐DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的作用而在使母源H19 DMR避免植入时全基因组的普遍甲基化, 并在受精卵发育及其后的生命过程保持这一缺如状态, 同时维持正常印记.

Schoenherr *et al*^[23]发现母源传递的H19 DMR CTCF结合位点突变, 与CTCF的结合丢失, 在新生鼠中H19 DMR获得程度不同的甲基化, 卵母细胞和早期囊胚中H19 DMR却是未甲基化状态, 表明CTCF的结合在卵子发生过程中对于建立未甲基化DMR不是必须的. 提示CTCF调节H19 DMR区甲基化在配子发生过程中和受精卵发育及正常体细胞中机制可能并非如想象那么简单, 但可以肯定的是CTCF在其中扮演了一个非常重要的角色.

3 BORIS参与印记形成与维持

Loukinov *et al*^[25]利用在脊椎动物中保守的一段CTCF基因序列作为探针, 再辅以5'RACE (rapid amplification of cDNA ends)和3'RACE, 从人类睾丸cDNA文库中筛查出一个与CTCF同源性很高的基因, 得到他的核酸序列和氨基酸序列, 将他命名为BORIS. 其蛋白含有与CTCF相同的11个锌指结构域, 此结构域可与CTCF相似的靶DNA序列结合, 而锌指两侧的氨基酸序列同源性不高, 表明行使的功能与CTCF不同. 利用Northern blot, Western blot和RT-PCR分析以及组织染色鉴定BORIS在鼠、人、人各种肿瘤细胞中的表

达谱, 结果发现BORIS正常情况下只表达于个体的睾丸组织, 其他组织中没有, 而在几种肿瘤中却见表达. 对于睾丸组织做的微结构染色及甲基化分析发现, 精母细胞中BORIS表达阳性而CTCF表达阴性, 这也是唯一已知CTCF不表达的细胞类型, 而这类细胞中是没有甲基化胞嘧啶的; 在精细胞和精子中恰好与此相反, BORIS表达阴性而CTCF表达阳性, 此类细胞中胞嘧啶是发生了甲基化的. 根据这一结果作者提出一个假说, 认为BORIS在精子发生过程中参与全基因组的去甲基化过程^[27], CTCF和BORIS在精子细胞发育和体细胞正常印记产生和维持过程中相互协调, 通过精确有序的基因开关来控制. 这种平衡被打破则可能发生印记异常甚或肿瘤.

BORIS位于20q13, 这一区域在许多肿瘤中都经常观察到拷贝数增加, 这可能导致BORIS被异常激活; 在同样的肿瘤中也观察到16q22 CTCF基因位点的突变, BORIS可能作为CTCF蛋白的竞争者来破坏CTCF在细胞中的正常功能, 干扰CTCF的生长抑制功能. 另外可能通过影响CTCF在印记基因如IGF2表达中的绝缘功能而参与印记异常的发生, 如此类印记基因是与细胞增殖有关的, 则又间接地促进了肿瘤发生. 对20q13和16q22的染色体结构分析表明在哺乳动物进化到某一时间点, CTCF及其附近其他基因在内的一段区域复制并插入到20q13.2, 逐渐演化并产生了睾丸特异的启动子, 从而产生了BORIS这一与CTCF极其相似的基因^[28-29].

总之, 基因组印记不仅参与个体生长发育、性别决定等正常生命活动, 同时基因印记的异常与人类遗传病、肿瘤发生有关. 揭示IGF2基因印记调控机制, 将有助于深入了解正常发育过程与肿瘤的发生、发展. 当然, IGF2印记调控是一个复杂、多样性的系统, 可能在不同的肿瘤, 甚至同一种肿瘤的不同起源的组织中, 其印记形成与丢失的模式都有所不同, 因此研究肿瘤中印记丢失现象将依据基因组印记形成的时空特异性而考虑多元化成分的协同作用, 即除了关心DMR甲基化、CTCF蛋白及其相关蛋白外, 还不能忽视其可能与染色质结构变化、组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化、DNA甲基化转移酶表达等有关.

4 参考文献

- 1 Ping AJ, Reeve AE, Law DJ, Young MR, Boehnke M, Feinberg AP. Genetic linkage of Beckwith-

- Wiedemann syndrome to 11p15. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 720-723
- 2 Li H, Zhang N. Study on the expression and genomic imprinting status of insulin-like growth factor 2 gene in hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 347-349
- 3 Kohda M, Hoshiya H, Katoh M, Tanaka I, Masuda R, Takemura T, Fujiwara M, Oshimura M. Frequent loss of imprinting of IGF2 and MEST in lung adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 2001; 31: 184-191
- 4 Wu MS, Wang HP, Lin CC, Sheu JC, Shun CT, Lee WJ, Lin JT. Loss of imprinting and overexpression of IGF2 gene in gastric adenocarcinoma. *Cancer Lett* 1997; 120: 9-14
- 5 Sasaki J, Konishi F, Kawamura YJ, Kai T, Takata O, Tsukamoto T. Clinicopathological characteristics of colorectal cancers with loss of imprinting of insulin-like growth factor 2. *Int J Cancer* 2006; 119: 80-83
- 6 Kaneda A, Feinberg AP. Loss of imprinting of IGF2: a common epigenetic modifier of intestinal tumor risk. *Cancer Res* 2005; 65: 11236-11240
- 7 Murphy SK, Huang Z, Wen Y, Spillman MA, Whitaker RS, Simel LR, Nichols TD, Marks JR, Berchuck A. Frequent IGF2/H19 domain epigenetic alterations and elevated IGF2 expression in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer Res* 2006; 4: 283-292
- 8 Sun Y, Gao D, Liu Y, Huang J, Lessnick S, Tanaka S. IGF2 is critical for tumorigenesis by synovial sarcoma oncoprotein SYT-SSX1. *Oncogene* 2006; 25: 1042-1052
- 9 Bell AC, Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the Igf2 gene. *Nature* 2000; 405: 482-485
- 10 Takai D, Gonzales FA, Tsai YC, Thayer MJ, Jones PA. Large scale mapping of methylcytosines in CTCF-binding sites in the human H19 promoter and aberrant hypomethylation in human bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2619-2626
- 11 Nakagawa H, Chadwick RB, Peltomaki P, Plass C, Nakamura Y, de La Chapelle A. Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene occurs by biallelic methylation in a core region of H19-associated CTCF-binding sites in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 591-596
- 12 Cui H, Niemitz EL, Ravenel JD, Onyango P, Brandenburg SA, Lobanenko VV, Feinberg AP. Loss of imprinting of insulin-like growth factor-II in Wilms' tumor commonly involves altered methylation but not mutations of CTCF or its binding site. *Cancer Res* 2001; 61: 4947-4950
- 13 Ulaner GA, Vu TH, Li T, Hu JF, Yao XM, Yang Y, Gorlick R, Meyers P, Healey J, Ladanyi M, Hoffman AR. Loss of imprinting of IGF2 and H19 in osteosarcoma is accompanied by reciprocal methylation changes of a CTCF-binding site. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 535-549
- 14 Cui H, Onyango P, Brandenburg S, Wu Y, Hsieh CL, Feinberg AP. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF2. *Cancer Res* 2002; 62: 6442-6446
- 15 Ishizaki T, Yoshie M, Yaginuma Y, Tanaka T, Ogawa K. Loss of Igf2 imprinting in monoclonal mouse hepatic tumor cells is not associated with abnormal methylation patterns for the H19, Igf2, and Kv1q1 differentially methylated regions. *J Biol Chem* 2003; 278: 6222-6228
- 16 Ohlsson R, Hedborg F, Holmgren L, Walsh C, Ekstrom TJ. Overlapping patterns of IGF2 and H19 expression during human development: biallelic IGF2 expression correlates with a lack of H19 expression. *Development* 1994; 120: 361-368
- 17 Taniguchi T, Sullivan MJ, Ogawa O, Reeve AE. Epigenetic changes encompassing the IGF2/H19 locus associated with relaxation of IGF2 imprinting and silencing of H19 in Wilms tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2159-2163
- 18 van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Kalscheuer V, Mariman EC, Looijenga LH. Biallelic expression of the H19 and IGF2 genes in human testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1070-1075
- 19 Moore T, Constancia M, Zubair M, Bailleul B, Feil R, Sasaki H, Reik W. Multiple imprinted sense and antisense transcripts, differential methylation and tandem repeats in a putative imprinting control region upstream of mouse Igf2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12509-12514
- 20 Constancia M, Dean W, Lopes S, Moore T, Kelsey G, Reik W. Deletion of a silencer element in Igf2 results in loss of imprinting independent of H19. *Nat Genet* 2000; 26: 203-206
- 21 Hu JF, Vu TH, Hoffman AR. Genomic deletion of an imprint maintenance element abolishes imprinting of both insulin-like growth factor II and H19. *J Biol Chem* 1997; 272: 20715-20720
- 22 Forne T, Oswald J, Dean W, Saam JR, Bailleul B, Dandolo L, Tilghman SM, Walter J, Reik W. Loss of the maternal H19 gene induces changes in Igf2 methylation in both cis and trans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10243-10248
- 23 Schoenherr CJ, Levorse JM, Tilghman SM. CTCF maintains differential methylation at the Igf2/H19 locus. *Nat Genet* 2003; 33: 66-69
- 24 Pant V, Mariano P, Kanduri C, Mattsson A, Lobanenko V, Heuchel R, Ohlsson R. The nucleotides responsible for the direct physical contact between the chromatin insulator protein CTCF and the H19 imprinting control region manifest parent of origin-specific long-distance insulation and methylation-free domains. *Genes Dev* 2003; 17: 586-590
- 25 Loukinov DI, Pugacheva E, Vatolin S, Pack SD, Moon H, Chernukhin I, Mannan P, Larsson E, Kanduri C, Vostrov AA, Cui H, Niemitz EL, Rasko JE, Docquier FM, Kistler M, Breen JJ, Zhuang Z, Quitschke WW, Renkawitz R, Klenova EM, Feinberg AP, Ohlsson R, Morse HC 3rd, Lobanenko VV. BORIS, a novel male germline-specific protein associated with epigenetic reprogramming events, shares the same 11-zinc-finger domain with CTCF, the insulator protein involved in reading imprinting marks in the soma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6806-6811
- 26 Fedoriw AM, Stein P, Svoboda P, Schultz RM, Bartolomei MS. Transgenic RNAi reveals essential function for CTCF in H19 gene imprinting. *Science* 2004; 303: 238-240
- 27 Klenova EM, Morse HC 3rd, Ohlsson R, Lobanenko VV. The novel BORIS + CTCF gene family is uniquely involved in the epigenetics of normal biology and cancer. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 399-414
- 28 Hong JA, Kang Y, Abdullaev Z, Flanagan PT, Pack SD, Fischette MR, Adnani MT, Loukinov DI,

■名词解释

差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR): 即卵子和精子中对同一基因区域不同程度的甲基化, 此区域有时亦称为印记控制区(imprinting control region, ICR).

■同行评价

有关IGF2 LOI的研究报道,近年来明显增多,尤其在肿瘤研究领域。该论文较好的综述了IGF2在肿瘤发生、发展中印记与丢失机制的国内外研究进展,尽管有部分论述国际上尚无定论,但总体上来说,反应了国际上的最新研究进展,具有较高的学术价值。

- 29 Votolin S, Risinger JL, Custer M, Chen GA, Zhao M, Nguyen DM, Barrett JC, Lobanenko VV, Schrupp DS. Reciprocal binding of CTCF and BORIS to the NY-ESO-1 promoter coincides with derepression of this cancer-testis gene in lung cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 7763-7774
- 29 Votolin S, Abdullaev Z, Pack SD, Flanagan PT,

Custer M, Loukinov DI, Pugacheva E, Hong JA, Morse H 3rd, Schrupp DS, Risinger JL, Barrett JC, Lobanenko VV. Conditional expression of the CTCF-paralogous transcriptional factor BORIS in normal cells results in demethylation and derepression of MAGE-A1 and reactivation of other cancer-testis genes. *Cancer Res* 2005; 65: 7751-7762

电编 张敏 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 •

国际肝胆胰协会中国分会第二届全国学术研讨会 暨第三届全国普通外科主任论坛通知

本刊讯 第二届国际肝胆胰协会中国分会学术会议将于2006-10在武汉举行。

在各方面的大力支持下,国际肝胆胰协会中国分会第一届学术研讨会已于2004-12在武汉成功举办,与会代表一千余人,中国人大副委员长吴阶平院士、国际肝胆胰前主席刘允怡教授、Jim Tooli教授,国际肝胆胰协会候任主席Büechler教授和欧洲肝胆胰协会主席Broelsch教授等亲自到会。会议受到国内外专家及到会代表的一致赞赏,并受到国际肝胆胰协会的通报好评,会议取得巨大成功。

第二届会议将邀请国内外著名专家做专题讲座,针对国际国内肝胆胰外科进展及近年来的热点、难点问题进行讨论;并交流诊治经验,推广新理论、新技术、新方法,了解国内外肝胆胰疾病诊断、治疗发展趋势;同时放映手术录像。大会热烈欢迎全国各地肝胆胰领域的内科、外科、影像科各级医师以及科研人员积极投稿和报名参加。

会议同时召开第三届全国普外科主任论坛,因此也欢迎从事医疗卫生管理的各级医院正、副院长及正、副主任积极投稿和报名参加。

本次会议已列入2006年国家继续医学教育项目,参会代表均授予国家级继续医学教育学分10分。

来稿要求:寄全文及500-800字论文摘要,同时寄论文的软盘一份或发电子邮件。以附件的形式发送至chenxp@medmail.com.cn,也可将稿件打印后寄至:武汉市解放大道1095号,武汉华中科技大学附属同济医院肝胆胰外科研究所张志伟、黄志勇副教授(收),邮编:430030;联系电话:027-83662599。