

胃癌细胞增殖相关基因研究进展

李春杰, 魏品康

李春杰, 魏品康, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科 上海市 200003

通讯作者: 魏品康, 200003, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科. czyk@smmu.edu.cn

电话: 021-63610109-73408

收稿日期: 2007-01-15 接受日期: 2007-02-07

Research progress on gene expression correlated with gastric cancer cell proliferation

Chun-Jie Li, Pin-Kang Wei

Chun-Jie Li, Pin-Kang Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Pin-Kang Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital of the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China. czyk@smmu.edu.cn

Received: 2007-01-15 Accepted: 2007-02-07

Abstract

Malignant tumor is difficult to be treated and has a poor prognosis due to its easy recurrence and metastasis, and the transfer and proliferation of tumor cells are closely related to cell proliferation activity. Therefore, the sticking point in the treatment of malignant tumor is to inhibit the proliferation of tumor cells. The article focuses on the aberrant expression and significances of proto-oncogenes, tumor suppressor genes and genes associated with the proliferation process of gastric cells such as telomerase, transcription factor and cyclooxygenase, etc. These genes, alone or synergically, participate in gastric cancer cell proliferation, resulting in an uncontrolled growth characterized by over-proliferation of decreased apoptosis of gastric cancer cells.

Key Words: Gastric cancer; Cells proliferation; Gene; Progression

Li CJ, Wei PK. Research progress on gene expression correlated with gastric cancer cell proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):975-979

摘要

恶性肿瘤治疗困难和预后不良的主要原因,就在于其易复发转移,而恶性肿瘤细胞转移扩散与其细胞增殖活性密切相关。因此抑制肿瘤细胞的恶性增殖,是治疗恶性肿瘤的关键所在。本文着重阐述了与胃癌细胞增殖过程密切相关的端粒酶、核转录因子、环氧化酶等基因以及参与细胞周期调控的原癌基因、抑癌基因的异常表达及临床意义,这些基因或单独作用,或相互协同,参与胃癌细胞的增殖,使肿瘤细胞生长以增殖过多、凋亡过少的失控性生长为特征。

关键词: 胃癌; 细胞增殖; 基因; 研究进展

李春杰, 魏品康. 胃癌细胞增殖相关基因研究进展. *世界华人消化杂志* 2007;15(9):975-979

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/975.asp>

0 引言

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,在我国常见的恶性肿瘤中,胃癌发病率居第二位,死亡率则位居第一^[1],严重危害人类健康。恶性肿瘤治疗困难和预后不良的主要原因,就在于其易复发转移,而恶性肿瘤细胞转移扩散与其细胞增殖活性密切相关。恶性肿瘤最大的特点就是肿瘤细胞生长的无休止性、不可调控性。肿瘤细胞的增殖是多步骤、多因素参与的过程,笔者就与胃癌细胞增殖的相关基因方面作一综述。

1 端粒与端粒酶

端粒是真核细胞染色体末端的一种具有保护作用的特殊结构,含有许多简单重复的DNA序列及相关蛋白质。端粒序列长度有随着年龄增加而逐步变短的趋势,这可能是衰老发展的一种内在机制。1984年Greider *et al*^[2]证实了在细胞内存在一种可延长端粒的酶-即端粒酶,可使端粒维持一定的长度。端粒酶为由RNA和蛋白质组成的核糖核蛋白复合物,能以自身RNA为模板催化合成染色体端粒,从而延长细胞寿命,使细

■背景资料

转移是恶性肿瘤最重要的特征之一,也是导致胃癌死亡率居高不下的主要原因。而恶性肿瘤细胞转移扩散与其细胞增殖活性密切相关,细胞增殖加速是肿瘤复发转移的物质基础。

■研究前沿

目前研究证实胃癌细胞的增殖过程除与端粒酶、核转录因子、环氧化酶的异常表达有关外,还与参与细胞周期调控的原癌基因、抑癌基因的变异或表达异常有密切关系,这些基因或单独作用,或相互协同,参与胃癌细胞的增殖,使肿瘤细胞凋亡、增殖失衡。

细胞得到永生^[3]。有研究表明肿瘤细胞“永生”与端粒酶活性密切相关。正常体细胞端粒酶不表达,肿瘤细胞端粒酶表达,并且肿瘤细胞缺乏调节端粒酶活性的机制,因而无限制增殖,从而促使肿瘤复发与转移。端粒酶可能是多种肿瘤的共同标记,可用于判别肿瘤的发展,并有可能成为肿瘤治疗的靶子,即通过抑制端粒酶活性而制止肿瘤发展。端粒酶与肿瘤细胞永生关系的确立,使端粒酶成为国际医学界高度重视的肿瘤分子病理学研究中的一个热点,已成为当今肿瘤治疗研究中最有前景的靶基因之一。许多学者已开始探索用端粒酶抑制剂来治疗肿瘤。研究证实,一些核苷类似物、分化诱导剂及某些抗肿瘤药物(如顺铂)能抑制端粒酶的活性。但端粒酶抑制剂对正常细胞可能产生的毒副作用有待进一步的研究。如果某一药物仅抑制端粒酶活性而不影响正常细胞,将是一种极理想的抗癌药^[4-5]。中医中药以其相对安全有效的优势,在临床得到广泛应用。由于端粒酶研究在国际上1990年代后期才开展起来,国内开展较迟,中医中药对其影响的研究较少。端粒、端粒酶的发现及其与胃癌关系的研究为中西医防治胃癌提供了一个全新的视角。如果能够充分利用祖国传统医学的优势,采用中西医结合的手段,从端粒、端粒酶方面入手开展胃癌防治研究一定会取得突破性进展。

2 核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)

NF- κ B是1986年首先由Sen和Baltimore^[6]发现,随着对NF- κ B深入研究结果显示, NF- κ B是调节细胞基因转录的多功能关键因子,参与了多种细胞因子、增殖基因的转录,在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[7]。NF- κ B通常以NF- κ B(Re1)家族组成的同源或异源复合物形式存在,在静息状态时, NF- κ B常与其抑制物(I κ B)结合形成三聚体以无活性复合物形式存在于胞质,当细胞受到胞外信号刺激时,通过一个或多个信号转导途径,激活一系列激酶,使I κ B降解, NF- κ B与I κ B发生解离,并迅速从胞质易位到胞核,在胞核内与相应基因上的 κ B位点发生特异性结合,调控相关基因表达^[8-9]。在肿瘤细胞分裂过程中,正常情况下细胞凋亡与增殖维持动态平衡,但当受到细胞因子及凋亡和与细胞分裂增殖有关的外来因素刺激时,引起凋亡抑制、肿瘤细胞恶性增殖,维持端粒的稳定性,使细胞

永生化。

近来的研究倾向于NF- κ B可拮抗细胞凋亡,并在晚G期抑制细胞周期的进程,促进细胞增殖^[10]。将NF- κ B作为肿瘤治疗的新靶点,对其活性进行选择调控,为包括胃癌在内的肿瘤治疗开辟了一条新途径。而且目前不少研究也显示了NF- κ B与端粒酶的相关性:两者均在G期阻滞细胞周期进程,抑制凋亡,促进增殖;两者在活化和调控中均涉及到一系列蛋白质磷酸化过程^[11-12],也许是细胞内复杂的信号传导通路中的两环,而两者之间的具体作用机制和联系还需进一步研究。

3 环氧化酶(cyclooxygenase, COX)

COX是花生四烯酸代谢过程中前列腺素(PGs)合成的限速酶,环氧化酶有COX-1和COX-2两种同工酶。COX-1为原生型,而COX-2为诱生型,静息状态下在正常组织中无表达或弱表达,当受到各种生长因子、细胞因子等刺激后大量表达,炎症和肿瘤组织中有高度表达,可能与炎症反应和肿瘤的发生、发展有关。COX-2不仅是启动炎症反应的关键酶,而且还参与多种肿瘤的发生和发展过程,可能通过其下游产物前列腺素或血栓素而促进肿瘤发生。COX-2的致癌机制,可能为COX-2的过表达可促进肿瘤细胞增殖,抑制凋亡发生,促进细胞黏附,也可使癌组织中前列腺素水平增高,抑制免疫系统的监管作用,有利于癌细胞的免疫逃逸;COX-2过表达与肿瘤新生血管形成有关^[13-14]。有研究发现, COX-2与胃癌的发生密切相关, Ratnasinghe *et al*^[15]检测了贲门腺癌19例,胃体腺癌15例及邻近的正常上皮组织中COX-2表达,结果发现36%的贲门腺癌及60%的胃体腺癌呈阳性表达。COX-2的过度表达主要见于大部分胃体腺癌和少部分贲门腺癌组织中。最近研究报道, COX-2的启动子区域含有NF- κ B结合位点, NF- κ B调控的靶基因包括COX-2,在各种刺激或其他致癌因素作用下,激活NF- κ B,进而促进COX-2的表达上调,从而引起细胞凋亡、增殖失衡^[16-17]。

流行病学研究也表明,使用COX-2抑制剂可使胃肠道肿瘤的发生率和死亡率下降40%。越来越多的证据表明, NSAIDs可抑制上皮细胞生长,阻断肿瘤的血管生成,从而抑制结肠肿瘤及其他胃肠道肿瘤的生长。尽管胃癌的发生、发展呈多基因、多因素、多步骤的协同作用过程,

但由于COX-2抑制剂对胃癌及癌前病变的化学预防作用,使得新型COX-2抑制剂的开发与研制有可能为胃癌的治疗及化学预防开辟新途径。

4 增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)

PCNA又称为周期蛋白,由Miyachi *et al* 1978年在系统性红斑狼疮(SLE)患者的血清中首次发现并命名^[18]。PCNA为肿瘤标志物,是一种与细胞增殖相关的核蛋白,在增殖细胞中合成与表达,能参与DNA的合成并在细胞周期中起重要的调控作用,因此,细胞核中PCNA的表达程度常被用于细胞增殖动力学的研究^[19],PCNA在G₁/S转换期发生磷酸化,激活DNA复制因子,促进细胞增殖,属细胞周期调控机制的“油门”。PCNA和周期素依赖激酶共同参与细胞周期的调控和DNA的合成,DNA的合成是细胞增殖的必要条件,因此PCNA与细胞增殖有着密切的关系,可被用来作为评价细胞增殖状态、反映细胞增殖动力学的指标。无限制增殖和永生化是恶性肿瘤的重要生物学特征,近年来研究表明,PCNA作为DNA聚合酶的辅助蛋白直接参与细胞增殖的DNA复制,在细胞周期的S期明显增多,G₂-M期迅速减少,其合成及表达与DNA复制及肿瘤细胞增殖密切相关。胃癌多发生于增殖活跃的细胞,PCNA呈过度表达,PCNA的过度表达可能是端粒酶激活的重要途径之一,因此端粒酶的激活和PCNA的过度表达在胃癌细胞增殖中起重要作用。以PCNA为靶点,抑制胃癌细胞增殖,为胃癌治疗提供了一条新思路。

5 P27^{kip1}蛋白

现代医学认为肿瘤是一种细胞周期病,表现为细胞周期调控机制紊乱,肿瘤细胞增殖过多、凋亡过少为主要形式地失控性生长。抑制肿瘤细胞增殖是目前肿瘤治疗的主要目的之一。细胞周期受到细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)及其抑制剂(CDKIs)的共同调控。可以将细胞周期驱动机制比做一辆汽车的引擎(engine),有加速其运行的(positive agents)“油门”(gas),也有阻止其运行的(negative agents)“刹车”(brake)。P27^{kip1}蛋白是细胞周期的负性调节剂,其通过表达量的增减来调控细胞周期,主要使细胞周期阻滞于G₁期而抗肿瘤增殖,其通过抑制Cyclins-CDKs复合物在

Thr-160磷酸化的能力,从而竞争性抑制ATP结合。P27^{kip1}的主要功能是抗肿瘤细胞增殖,属于抑制蛋白,并可抗肿瘤转移^[20],其对CDK2的抑制作用最为显著,属细胞周期调控机制的“刹车”。

6 Ras基因家族

在人类基因中,Ras基因家族包括3个功能基因,即H-Ras, N-Ras, Ki-Ras基因,编码分子量为21 kDa的蛋白质,称P21蛋白,P21蛋白在细胞质内合成,经翻译修饰后与类脂结合,然后从合成部位转移到质膜,定位在细胞膜的内表面。当Ras基因发生点突变而活化时,P21蛋白可为细胞生长传递持续性促有丝分裂信号,导致细胞不断增殖,从而诱发肿瘤的发生。Ras基因参与对细胞增殖的调控,P21蛋白在肠化、不典型增生的胃黏膜上皮中均有阳性表达,提示Ras基因的激活与细胞增长、增殖有关。特别是H-Ras基因与胃癌关系较为密切,其所编码的蛋白质Ras P21具有调节细胞生长和生化的功能,他的异常表达对细胞恶变和胃癌的恶性表型起着重要作用。

7 P53基因

胃癌的发生是一个涉及多个基因改变的多步骤演变过程,有多种原癌基因和抑癌基因会发生结构和表达上的改变,造成细胞内蛋白质合成紊乱,细胞的生长、分化和调节失控而自主性生长。其中野生型P53基因的突变有着重要的意义^[21]。P53蛋白的生化功能为调节因子,对细胞周期中的增殖细胞具有调控作用,能控制G₀或G₁期细胞进入S期,从而抑制细胞的增殖。野生型P53被称作人体内“分子警察”,监测细胞基因的完整性,预防突变细胞的产生。而一旦P53基因发生缺失或突变,则丧失上述监视功能,且对细胞增殖转化起促进作用。

野生型P53基因作为抑癌基因,其表达蛋白具有监测细胞基因组完整的功能,可介导DNA损伤后细胞周期的抑制和损伤修复,从而抑制细胞的增殖,此外还有诱导细胞凋亡的功能,一些携带损伤DNA的细胞在其生命期限的早期,就依赖野生型P53基因表达的途径发生病理性细胞凋亡。而当其突变后,突变型P53基因通过抑制野生型P53基因的活性,失去抑制细胞周期运行和触发细胞凋亡的功能,使细胞正常增生转变成增生分化不良或过度增生,发生癌变。而

■ 相关报道

研究已经证实,在胃癌及癌前期病变中已出现端粒酶活性和端粒长度的改变。广州中医药大学唐纯志 *et al* 提出假设,中医药防治胃癌、中医药逆转胃癌前病变很有可能通过中药抑制端粒酶活性而达到防治目的,为中西医结合防治胃癌提供了新的思路。

■名词解释

1 端粒(telomere): 是位于真核细胞染色体末端的一种特殊结构, 他是由染色体末端DNA和末端结合蛋白形成的复合体。端粒的功能是“盖在”染色体两个末端, 完成并保持染色体末端复制, 防止染色体发生降解、融合、重组和丢失, 在维持染色体稳定性等方面起重要作用。

2 端粒酶: 一种核糖核蛋白体, 主要由RNA和蛋白质组成, 有逆转录酶活性, 他能以自身RNA为模版, 逆转录合成端粒的重要序列, 加入到缩短了的端粒中去以补偿细胞分裂时染色体端粒的缩短, 从而维持其原有长度, 使细胞得到“永生性”。

且新近研究表明, P53与COX-2的表达关系密切^[22], 推测COX-2可能P53基因突变参与胃癌发生的重要介质。

8 c-myc基因

原癌基因c-myc是c-myc基因家族的三大成员之一, 是一个具有多重功能的癌基因, 具有转录因子活性, 可诱导细胞凋亡抑制细胞分化, 调节细胞周期并参与细胞凋亡, 具有刺激细胞增殖和诱导细胞凋亡的双重作用, 当c-myc基因表达, 而又有生长因子存在时, 细胞则出现大量增殖, 因此, c-myc基因的表达与胃癌的转移密切相关。Onoda *et al*^[23]研究发现, c-myc基因在胃转移癌中的表达明显高于胃原发癌, 并通过分析得出, 表达c-myc mRNA的癌细胞容易转移, 且转移后表达更高。c-myc蛋白的作用位点在细胞核内参与细胞分化、增殖周期的调控。c-myc原癌基因激活的主要机制有扩增、重排和异常高表达。对有丝分裂能起调节作用, 胃癌癌前病变中c-myc基因表达从肠化、不典型增生至胃癌呈递增趋势。

细胞增殖是所有生命的重要特征, 细胞增殖周期的正常调控, 是细胞完成增殖分裂并且将遗传信息准确无误的传达到子代细胞的前提, 细胞通过细胞周期的完成, 进行增殖以繁衍后代。细胞增殖周期的调控失常可导致细胞异常增殖, 而发生肿瘤。总之, 胃癌细胞的增殖过程除与端粒酶、核转录因子、环氧化酶的异常表达有关外, 还与参与细胞周期调控的原癌基因、抑癌基因的变异或表达异常有密切关系, 这些基因或单独作用, 或相互协同, 参与胃癌细胞的增殖, 使肿瘤细胞生长以增殖过多、凋亡过少的失控性生长特征。因此抑制肿瘤细胞的恶性增殖, 是治疗恶性肿瘤的关键所在。如果能研究开发出一种药物直接针对肿瘤细胞增殖而起作用, 抑制肿瘤细胞生长, 使胃癌患者能够带瘤长期生存, 改善生存质量, 延长生存期, 其研究的理论和现实意义是十分明显的。

9 参考文献

- 1 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 4-9
- 2 Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell* 1985; 43: 405-413
- 3 Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley

CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994; 266: 2011-2015

- 4 杨金亮, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 鲁荣, 刘为纹. 抑制端粒酶活性能增加胃癌细胞对顺铂的敏感性. 中华内科杂志 2001; 40: 478-479
- 5 何兴祥, 王家驹, 吴捷莉, 袁顺玉, 艾莉. 人端粒酶RNA的cDNA探针制备及其对胃粘膜细胞端粒酶RNA表达的检测. 华中科技大学学报(医学版) 2003; 32: 259-262
- 6 Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-928
- 7 Li-Weber M, Laur O, Dern K, Krammer PH. T cell activation-induced and HIV tat-enhanced CD95(APO-1/Fas) ligand transcription involves NF-kappaB. *Eur J Immunol* 2000; 30: 661-670
- 8 Dupraz P, Cottet S, Hamburger F, Dolci W, Felley-Bosco E, Thorens B. Dominant negative MyD88 proteins inhibit interleukin-1beta /interferon-gamma-mediated induction of nuclear factor kappa B-dependent nitrite production and apoptosis in beta cells. *J Biol Chem* 2000; 275: 37672-37678
- 9 蔡跃芳, 张明亮, 严悦卿, 陈韬, 吴浪庭, 骆训武. 胃癌中COX-2及NF-κB的表达与其病理特征的关系. 中国现代医学杂志 2005; 15: 1830-1833
- 10 Grumont RJ, Rourke IJ, O'Reilly LA, Strasser A, Miyake K, Sha W, Gerondakis S. B lymphocytes differentially use the Rel and nuclear factor kappaB1 (NF-kappaB1) transcription factors to regulate cell cycle progression and apoptosis in quiescent and mitogen-activated cells. *J Exp Med* 1998; 187: 663-674
- 11 任芳丽. 端粒和端粒酶与衰老关系的研究进展. 动物医学进展 2002; 23: 19-20
- 12 Terasawa K, Sagae S, Takeda T, Ishioka S, Kobayashi K, Kudo R. Telomerase activity in malignant ovarian tumors with deregulation of cell cycle regulatory proteins. *Cancer Lett* 1999; 142: 207-217
- 13 Leung WK, To KF, Go MY, Chan KK, Chan FK, Ng EK, Chung SC, Sung JJ. Cyclooxygenase-2 upregulates vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in human gastric carcinoma. *Int J Oncol* 2003; 23: 1317-1322
- 14 Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716
- 15 Ratnasinghe D, Tangrea JA, Roth MJ, Dawsey SM, Anver M, Kasprzak BA, Hu N, Wang QH, Taylor PR. Expression of cyclooxygenase-2 in human adenocarcinomas of the gastric cardia and corpus. *Oncol Rep* 1999; 6: 965-968
- 16 Schmedtje JF Jr, Ji YS, Liu WL, DuBois RN, Runge MS. Hypoxia induces cyclooxygenase-2 via the NF-kappaB p65 transcription factor in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 601-608
- 17 王维, 罗和生, 余保平. 胃癌及癌前病变中核因子-kappaB和端粒酶逆转录酶的表达与意义. 中国癌症杂志 2002; 12: 289-292
- 18 Garcia RL, Coltrera MD, Gown AM. Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues. Comparison with flow cytometric analysis. *Am J*

- Pathol* 1989; 134: 733-739
- 19 Waga S, Hannon GJ, Beach D, Stillman B. The p21 inhibitor of cyclin-dependent kinases controls DNA replication by interaction with PCNA. *Nature* 1994; 369: 574-578
 - 20 Coqueret O. New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends Cell Biol* 2003; 13: 65-70
 - 21 Wiksten JP, Lundin J, Nordling S, Kokkola A, von Boguslawski K, Haglund C. The prognostic value of p27 in gastric cancer. *Oncology* 2002; 63: 180-184
 - 22 Shun CT, Wu MS, Huang SP, Wang HP, Chuang SM, Lin JT. Cyclooxygenase-2 expression correlates with nuclear p53 accumulation in gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 988-992
 - 23 Onoda N, Maeda K, Chung YS, Yano Y, Matsui-Yuasa I, Otani S, Sowa M. Overexpression of c-myc messenger RNA in primary and metastatic lesions of carcinoma of the stomach. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 55-59

■同行评价

本文综述了胃癌细胞增殖相关基因研究进展, 内容新颖, 有较高的学术价值。

电编 张敏 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2007 年国际会议

Meeting Falk Symposium 159: IBD 2007 - Achievements in Research and Clinical Practice

4-5 May 2007

Istanbul

symposia@falkfoundation.de

Meeting ESGAR 2007 18th Annual Meeting and Postgraduate Course

12-15 June 2007

Lisbon

fca@netvisao.pt

Meeting European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Congress 2007

9-12 May 2007

Barcelona

espghan2007@colloquium.fr

Meeting Falk Symposium 160: Pathogenesis and Clinical Practice in Gastroenterology

15-16 June 2007

Portoroz

symposia@falkfoundation.de

Digestive Disease Week

19-24 May 2007

Washington Convention Center, Washington DC

Meeting ILTS 13th Annual International Congress

20-23 June 2007

Rio De Janeiro

www.ilts.org

Meeting Gastrointestinal Endoscopy Best Practices: Today and Tomorrow, ASGE Annual Postgraduate Course at DDW

23-24 May 2007

Washington - DC

tkoral@asge.org

Meeting 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer

27-30 June 2007

Barcelona

meetings@imedex.com