

# TSLC1和DAL-1/4.1B在胰腺癌中的表达及其临床意义

刘志清, 赵秋, 李德民, 覃华, 王渝, 廖宇圣, 张翠芳, 柯晓煜

刘志清, 赵秋, 李德民, 覃华, 王渝, 廖宇圣, 张翠芳, 柯晓煜, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030

作者贡献分布: 此课题由赵秋、李德民及覃华设计; 研究过程由刘志清和廖宇圣完成; 数据分析由刘志清、王渝、柯晓煜和张翠芳完成; 本论文写作由赵秋和刘志清完成。

通讯作者: 赵秋, 430030, 湖北省武汉市汉口解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科。

tongji461@sina.com

电话: 027-83663611

收稿日期: 2008-08-07 修回日期: 2008-09-22

接受日期: 2008-10-07 在线出版日期: 2008-11-08

## Expression and clinical significance of TSLC1 and DAL-1/4.1B in pancreatic cancer

Zhi-Qing Liu, Qiu Zhao, De-Min Li, Hua Qin, Yu Wang, Yu-Sheng Liao, Cui-Fang Zhang, Xiao-Yu Ke

Zhi-Qing Liu, Qiu Zhao, De-Min Li, Hua Qin, Yu Wang, Yu-Sheng Liao, Cui-Fang Zhang, Xiao-Yu Ke, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Qiu Zhao, Department of Gastroenterology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, 1095 Jiefang Street, Wuhan 430030, Hubei Province, China. tongji461@sina.com

Received: 2008-08-07 Revised: 2008-09-22

Accepted: 2008-10-07 Published online: 2008-11-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the expression and clinicopathological significance of TSLC1 and DAL-1/4.1B proteins in pancreatic cancer.

**METHODS:** Immunohistochemical S-P method was used to measure the protein expression of TSLC1 and DAL-1/4.1B in 9 cases of normal pancreatic tissues, 11 cases of pancreatitis tissues and 42 cases of pancreatic cancer tissues, respectively.

**RESULTS:** The positive expression rates of TSLC1 and DAL-1/4.1B in pancreatic carcinoma were significantly lower than those in normal pancreatic tissues and pancreatitis tissues respectively (30.95% vs 77.78%, 81.82%; 28.57% vs 66.67%, 81.82%,  $P < 0.05$  or  $0.01$ ). The expression levels of TSLC1 and DAL-1/4.1B in pancreatic

cancer showed a significant correlation with the differentiation degree, lymph node metastasis and TNM staging ( $P < 0.05$ , respectively), but not with the gender, age, location or pathological typing. In 42 cases of pancreatic carcinoma, a significantly positive correlation was found between the expression of TSLC1 and DAL-1/4.1B proteins ( $r_s = 0.489$ ,  $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** Down-regulated expression of TSLC1 and DAL-1/4.1B exist in pancreatic cancer, which are involved in the pathogenesis, development and metastasis of pancreatic cancer through TSLC1- DAL-1/4.1B cascade.

**Key Words:** Pancreatic carcinoma; Immunohistochemistry; TSLC1; DAL-1/4.1B

Liu ZQ, Zhao Q, Li DM, Qin H, Wang Y, Liao YS, Zhang CF, Ke XY. Expression and clinical significance of TSLC1 and DAL-1/4.1B in pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(31): 3585-3589

## 摘要

**目的:** 探讨TSLC1和DAL-1/4.1B两种蛋白在胰腺癌中的表达和临床病理意义。

**方法:** 采用免疫组织化学S-P法检测42例胰腺癌组织、11例胰腺炎组织和9例正常胰腺组织中TSLC1和DAL-1/4.1B两种蛋白的表达。

**结果:** TSLC1、DAL-1/4.1B蛋白在胰腺癌组织中的阳性表达率均明显低于在正常胰腺组织和胰腺炎组织中的表达(30.95% vs 77.78%, 81.82%; 28.57% vs 66.67%, 81.82%,  $P < 0.05$  或  $0.01$ )。TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白的异常表达均与胰腺癌的分化程度、淋巴结转移和TNM分期相关( $P < 0.05$ ), 而与患者的性别、年龄、部位和病理分型无关。在42例胰腺癌中TSLC1与DAL-1/4.1B蛋白表达呈显著正相关( $r_s = 0.489$ ,  $P < 0.01$ )。

**结论:** 胰腺癌中存在TSLC1和DAL-1/4.1B基因的失活和蛋白表达下调, 二者可能通过TSLC1-DAL-1/4.1B级联反应共同参与胰腺癌的发生、发展和转移。

## ■背景资料

TSLC1作为一种新的抑癌基因参与细胞间黏附、细胞运动、信号转导及免疫调节, 在多种肿瘤中呈现异常表达, 并与肿瘤的多种生物学特性密切相关, 其作用的分子机制尚待进一步研究。

## ■同行评议者

李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院消化内科; 周国雄, 主任医师, 南通大学附属医院消化内科

## ■研发前沿

TSLC1是近年来研究较多的抑癌基因,为指导临床诊断和治疗提供了一个新的靶点,但其精确作用点、作用机制及在胰腺癌等肿瘤中的重要性有待进一步研究。

**关键词:** 胰腺癌; 免疫组织化学; TSLC1; DAL-1/4.1B

刘志清, 赵秋, 李德民, 覃华, 王渝, 廖宇圣, 张翠芳, 柯晓煜. TSLC1和DAL-1/4.1B在胰腺癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(31): 3585-3589

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3585.asp>

## 0 引言

TSLC1(tumor suppressor in lung cancer-1)是2001年由Kuramochi *et al*应用functional complementation蛋白融合技术在人类非小细胞肺癌(human non-small-cell lung cancer, NSCLC)中发现的一种抑癌基因,该基因的突变与失活与人类多种肿瘤,包括胰腺癌的发生发展密切相关<sup>[1-2]</sup>. DAL-1(differentially expressed in adenocarcinoma of the lung)/4.1B是用差异显色PCR(DDPCR)技术在原发性NSCLC和NSCLC细胞系中发现表达减少的新型基因,其在人类多种原发肿瘤中发生缺失,并导致肿瘤细胞无限限制生长<sup>[3]</sup>. 胰腺癌是消化系统一种常见的恶性肿瘤,大多数患者发现时均为中晚期,预后较差. 考虑到TSLC1和DAL-1/4.1B在人类多种组织中的广泛表达,我们推测二者与胰腺癌也有密切联系. 应用免疫组化方法检测TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白在胰腺癌组织中的表达情况,旨在探讨TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白表达与胰腺癌的发生、发展和临床病理学特征及预后的意义。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集同济医学院附属同济医院2000-01/2007-06手术切除的胰腺癌标本42例,其中男29例,女13例,年龄18-76(54.76±14.73)岁. 淋巴结转移: 阳性者16例,阴性者26例. TNM分期: I-II期23例, III-IV期19例. 分化程度: 按WHO分类,高分化腺癌12例,中分化腺癌17例,低分化腺癌13例. 取11例胰腺炎组织标本和9例正常胰腺组织标本做对照. 所有标本均经40 g/L缓冲中性甲醛溶液固定,常规石蜡包埋,5 μm厚度连续切片,1张行常规HE染色,供组织学观察并行病理分型和诊断,另3张制成涂胶白片作免疫组织化学染色用. 兔抗人多克隆抗体TSLC1购自Santa Cruz Biotechnology USA, 羊抗人多克隆抗体DAL-1/4.1B购自Abcam公司,免疫组化SP试剂盒和DAB显色试剂盒均购自北京中杉生物技术有限公司。

**1.2 方法** 采用免疫组织化学S-P法对胰腺癌组

织和胰腺炎组织中TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白的表达进行检测. 实验步骤严格按照试剂盒说明书操作,石蜡切片经脱蜡,梯度酒精水化后,用30 mL/L双氧水37℃温箱孵育20 min, 0.01 mol/L (pH = 6.0)枸橼酸盐缓冲液在电炉加热90-95℃中修复抗原,加入50 mL/L山羊血清或兔血清分别孵育30 min后再分别加入一抗(TSLC1工作液浓度1:100; DAL-1/4.1B工作液浓度: 1:1500)4℃过夜,再分别加二抗和生物素化过氧化酶37℃温箱孵育30 min, DAB显色,苏木素复染,封片,镜检. 阳性对照采用已知阳性片为标准,阴性对照采用PBS代替一抗为标准,其余步骤相同. TSLC1蛋白以细胞膜或细胞质内出现棕黄色颗粒判断为阳性细胞,按照国外文献方法<sup>[4]</sup>,高倍镜下随机选取10个视野,每个视野200个细胞,计算阳性细胞数<30%为阴性(-),阳性细胞数≥30%为阳性(+). DAL-1/4.1B蛋白以胞质或胞膜有棕黄色颗粒判断为阳性细胞. 染色结果判断标准方法: 先按染色强度计分: 0分为无色,1分为浅黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色;再在高倍镜下(×400倍)对每张切片随机选取5个高倍镜视野观察细胞,每个视野500个细胞,共计2500个,按阳性细胞所占的百分比计分: 0分为阴性,1分为阳性细胞<10%, 2分为10%-50%, 3分为>50%, 染色强度与阳性细胞百分比的乘积≥2分为免疫组化阳性(+),否则计为免疫组化阴性(-).

**统计学处理** 采用SPSS13.0统计软件进行 $\chi^2$ 检验和四格表的精确概率法判断TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白表达与各病理指标的相互关系,运用Spearman相关系数来判断TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白表达之间的相关关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白在胰腺癌组织中的表达** TSLC1蛋白阳性表达以正常胰腺组织、胰腺炎组织和胰腺癌细胞胞膜或胞质内出现棕黄色颗粒为标准. DAL-1/4.1B蛋白阳性表达以细胞胞质出现棕黄色颗粒为标准,部分细胞膜着色. 胰腺癌组织中TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白的阳性表达率均较正常胰腺组织、胰腺炎组织低,差异有显著性( $P<0.05$ ). 而胰腺炎组织中TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白的阳性表达率均较正常胰腺组织高,差异无显著性( $P>0.05$ ,表1)。

**2.2 TSLC1, DAL-1/4.1B蛋白表达和胰腺癌临床病理学特征的关系** 在42例胰腺癌组织中,

## ■相关报道

研究发现TSLC1在非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、食管癌和宫颈癌等多种肿瘤中表达下调,并可通过抑制癌细胞增殖及诱导凋亡、改变肿瘤细胞的生长特性和抑制上皮间质转化等抑制肿瘤的发生发展。

表 1 TSLC1, DAL-1/4.1B在正常胰腺、胰腺炎和胰腺癌组织中的表达

分组	n	TSLC1 阳性表达率	DAL-1/4.1B 阳性表达率
正常胰腺组织	9	77.78	66.67
胰腺炎组织	11	81.82	81.82
胰腺癌组织	42	30.95 <sup>ab</sup>	28.57 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 正常胰腺组织; <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 胰腺炎组织.

TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白在伴有淋巴结转、分化程度低和TNM分期III-IV期中的表达阳性率均低于无淋巴结转移、分化程度高和TNM分期I-II期, 差异有显著性统计意义( $P<0.05$ ), 而跟年龄、性别、部位和病理分型无关(表2).

2.3 TSLC1及DAL-1/4.1B在胰腺癌组织中表达的相关性 42例胰腺癌组织中TSLC1和DAL-1/4.1B均阳性表达者为19.05%, TSLC1和DAL-1/4.1B均阴性表达者为59.52%, 两者的表达呈正相关( $r_s = 0.489$ ,  $P<0.01$ , 表3).

### 3 讨论

TSLC1基因位于染色体11q23.2, 全长大于300 kb, 含10个外显子, 其转录产物为4.4 kb或1.6 kb长的mRNA前体, 翻译生成442个氨基酸残基的跨膜糖蛋白. TSLC1蛋白含胞外区(373个氨基酸、跨膜区和胞质区(46个氨基酸). 胞外区包括3个免疫球蛋白样C2型片段, 与人神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)高度同源; 跨膜区为一疏水的 $\alpha$ 螺旋; 胞质区结构与血型糖蛋白C类似, 包括一个FERM(protein 4.1/ezrin/radixin/moesin)结合模体和一个PDZ (PSD-95/Dlg/ZO-1)结合模体, 并能与相应蛋白结合发挥其特殊功能. TSLC1属于免疫球蛋白超家族(IGSF), 编码一类免疫球蛋白超家族细胞黏附分子IgCAM, 该分子是参与细胞与细胞之间相互作用的一种膜蛋白<sup>[1]</sup>, 除外周血淋巴细胞外, 人体绝大部分正常组织均表达TSLC1分子, 他通过介导同种或异种细胞之间的相互黏附, 在抑制上皮组织来源的恶性肿瘤中起重要作用<sup>[1,5]</sup>. 目前的研究发现, TSLC1是一种重要的抑癌基因, TSLC1的表达缺失或减少参与多种肿瘤的发生发展, 包括非小细胞肺癌<sup>[1,6]</sup>、乳腺癌<sup>[6-7]</sup>、脑脊膜瘤<sup>[8]</sup>、前列腺癌<sup>[9]</sup>、胃癌<sup>[10]</sup>、鼻咽癌<sup>[11-12]</sup>、食管癌<sup>[13]</sup>和宫颈癌<sup>[14-15]</sup>. 临床病理学研究分析显示TSLC1的失活在肿瘤晚期发生更

表 2 TSLC1,DAL-1/4.1B的表达及与胰腺癌临床病理因素之间的关系 n(%)

临床病理特征	n	TSLC1表达		DAL-1/4.1B表达	
		阳性(%)	P值	阳性(%)	P值
性别					
男	29	8(27.59)	0.731	9(31.03)	0.874
女	13	5(38.45)		3(23.08)	
年龄					
≤45	12	2(16.67)	0.370	1(8.33)	0.145
>45	30	11(36.67)		11(36.67)	
肿瘤部位					
胰头癌	18	3(16.67)	0.348	6(33.33)	0.689
胰体癌	16	7(43.75)		5(31.25)	
胰尾癌	6	2(33.33)		1(16.67)	
壶腹部癌	2	1(50.00)		0(0.00)	
分化程度					
高分化	12	7(58.33)	0.023	5(41.67)	0.023
中分化	17	5(29.41)		7(41.18)	
低分化	13	1(7.69)		0(0.00)	
淋巴结转移					
有	16	2(12.50)	0.042	1(6.25)	0.031
无	26	11(42.31)		11(42.31)	
病理分型					
管状腺癌	38	10(55.56)	1.000	12(31.58)	0.308
其他	4	1(25.00)		0(0.00)	
TNM分期					
I-II期	23	11(47.83)	0.023	11(47.83)	0.007
III-IV期	19	2(10.53)		1(5.26)	

频繁. 例如, 在原发性NSCLC中, 在肿瘤的Ib-IV期比Ia期优先检测到TSLC1甲基化<sup>[6]</sup>. 在原发性食管癌中, TSLC1的缺失在II到IV期较I期发生频率更高<sup>[13]</sup>. Uchino *et al*用免疫组化法发现TSLC1的表达与肿瘤分期, 淋巴结受累, 淋巴管渗透以及血管入侵呈负相关, 而且TSLC1表达缺失的肺腺癌的四生存期和生存期更短<sup>[16]</sup>. Goto和Ito也发现TSLC1表达在肺泡腺癌的侵袭部位的表达下调<sup>[4,17]</sup>. Yang *et al*<sup>[15]</sup>研究发现在宫颈癌的CIN IIIs期比CIN II s期更容易检测到TSLC1表达缺失, 而且具侵袭性的宫颈癌常伴有TSLC1表达缺失. 因此, 我们推测TSLC1可能与肿瘤的生物行为, 包括侵袭和转移有关. 本研究显示, TSLC1表达与胰腺癌分化程度, 淋巴结转移, TNM分期有关( $P<0.05$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤部位以及病理分型无关( $P>0.05$ ), 研究结果与国外现有文献报道一致, 说明TSLC1可能影响胰腺癌的发生、发展、转移, TSLC1蛋白可以作为判断胰腺癌恶性程度的一个重要的生物学指标.

### ■创新盘点

本文检测了抑癌基因TSLC1在胰腺癌中的表达, 分析其与胰腺癌临床病理因素间的关系及与DAL-1/4.1B蛋白表达的相关性, 探讨TSLC1基因在胰腺癌发生发展中的作用及可能的分子机制.

### ■应用要点

本文对TSLC1和DAL-1/4.1B在胰腺癌中的相关性作出了初步探讨, 为深入了解TSLC1信号通路在肿瘤进展中的作用奠定了基础.

### ■名词解释

TSLC1: TSLC1属于免疫球蛋白超家族, 位于染色体11q23.2, 与神经细胞黏附分子(NCAM)高度同源。TSLC1又名免疫球蛋白超家族成员4(IGSF4)、突触细胞黏附分子1(SynCAM1)、RA175、柄蛋白样分子-2(Nect-2)及精子发生的免疫球蛋白超家族成员(SgIGSF)。

表 3 TSLC1和DAL-1/4.1B在胰腺癌中表达的相关性

	TSLC1(+)(%)	TSLC1(-)(%)	P	$r_s$
DAL-1/4.1B(+)	8/42(19.05)	4/42(9.52)	0.001	0.489
DAL-1/4.1B(-)	5/42(11.90)	25/42(59.52)		

DAL-1/4.1B定位于人类染色体的18P11.3区域, 该基因编码的蛋白产物的N末端的300个氨基酸与存在于所有的4.1超家族的蛋白中的一致性, 因此被认为是蛋白4.1超家族的一个新成员<sup>[3]</sup>。DAL-1/4.1B在多种组织中都有表达, 包括胰腺组织, 但该基因的表达在大于半数的NSCLC<sup>[3]</sup>或脑膜瘤、室管膜瘤<sup>[18-20]</sup>和乳腺癌<sup>[21]</sup>中表达极度减少。据Ohno *et al*<sup>[22]</sup>报道DAL-1/4.1B在消化系统中可能不仅有维持其正常结构构建的作用, 而且有维持正常细胞增殖和黏附的作用, 因此可抑制小肠上皮细胞的恶性转化。Kikuch *et al*<sup>[23]</sup>研究发现在肺腺癌DAL-1/4.1B甲基化的发生率随病理分期的升高而逐渐增高( $P = 0.0026$ )。迄今为止, 国内外没有DAL-1/4.1B和胰腺癌的相关报道, 本研究首次研究了DAL-1/4.1B在胰腺癌组织的表达情况。结果显示DAL-1/4.1B表达与胰腺癌分化程度, 淋巴结转移, TNM分期有关( $P < 0.05$ ), 而与患者的性别、年龄、肿瘤部位以及病理分型无关( $P > 0.05$ ), 说明DAL-1/4.1B可能影响胰腺癌的发生、发展、转移, 进一步证实了DAL-1/4.1B是一种广泛存在的抑癌基因。

Yageta *et al*<sup>[24]</sup>研究表明TSLC1可能通过其胞质侧的FERM结合模体与蛋白DAL-1/4.1B结合, 参与相邻细胞间肌动蛋白细胞骨架的构建, 从而维持稳定的黏附结构, 当其中的一种蛋白表达缺失时, 就会影响正常细胞黏附而导致癌的转移。另外, Heller *et al*<sup>[25]</sup>发现由于TSLC1和DAL-1/4.1B基因甲基化引起的表达沉默在乳腺癌的发生过程中有重要作用。Heller *et al*<sup>[26]</sup>研究证实了其中一种基因的甲基化发生的几率在II-III期比I期更高, 并且阐明了TSLC1和DAL-1/4.1B的表达沉默与NSCLC的病理学过程有重要关系。TSLC1-DAL-1/4.1B级联反应也影响原发性脑脊膜瘤<sup>[8,18]</sup>的发生发展。这些都说明TSLC1和DAL-1/4.1B之间存在密切联系, 二者共同参与细胞骨架的构建和维持正常细胞的黏附功能的稳定。当TSLC1或DAL-1/4.1B表达失活时就会引起肿瘤的转移和侵袭, 从而在人体的多种

肿瘤中发挥重要的作用。我们用免疫组化方法研究了胰腺癌中两种基因的表达及其相互关系, 结果显示TSLC1、DAL-1/4.1B在胰腺癌组织中的阳性率分别为30.95%、28.57%, 明显低于正常胰腺组织77.78%、66.67%( $P < 0.05$ )和胰腺炎组织81.82%、81.82%( $P < 0.01$ ); TSLC1表达与DAL-1/4.1B表达呈正相关( $P < 0.01$ )。肿瘤组织中TSLC1与DAL-1/4.1B的相关性尚待进一步研究。

总之, TSLC1与DAL-1/4.1B在胰腺癌组织表达下调或缺失, 两者基因表达失活均与胰腺癌的分化程度、淋巴结转移及TNM分期有关, 并且二者具有相关性。TSLC1蛋白可能与DAL-1/4.1B蛋白共同参与胰腺癌的发生、发展和转移。

### 4 参考文献

- 1 Kuramochi M, Fukuhara H, Nobukuni T, Kanbe T, Maruyama T, Ghosh HP, Pletcher M, Isomura M, Onizuka M, Kitamura T, Sekiya T, Reeves RH, Murakami Y. TSLC1 is a tumor-suppressor gene in human non-small-cell lung cancer. *Nat Genet* 2001; 27: 427-430
- 2 Murakami Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96: 543-552
- 3 Tran YK, Bogler O, Gorse KM, Wieland I, Green MR, Newsham IF. A novel member of the NF2/ERM/4.1 superfamily with growth suppressing properties in lung cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 35-43
- 4 Goto A, Niki T, Chi-Pin L, Matsubara D, Murakami Y, Funata N, Fukayama M. Loss of TSLC1 expression in lung adenocarcinoma: relationships with histological subtypes, sex and prognostic significance. *Cancer Sci* 2005; 96: 480-486
- 5 Gomyo H, Arai Y, Tanigami A, Murakami Y, Hattori M, Hosoda F, Arai K, Aikawa Y, Tsuda H, Hirohashi S, Asakawa S, Shimizu N, Soeda E, Sakaki Y, Ohki M. A 2-Mb sequence-ready contig map and a novel immunoglobulin superfamily gene IGSF4 in the LOH region of chromosome 11q23.2. *Genomics* 1999; 62: 139-146
- 6 Fukami T, Fukuhara H, Kuramochi M, Maruyama T, Isogai K, Sakamoto M, Takamoto S, Murakami Y. Promoter methylation of the TSLC1 gene in advanced lung tumors and various cancer cell lines. *Int J Cancer* 2003; 107: 53-59
- 7 Allinen M, Peri L, Kujala S, Lahti-Domenici J, Outila K, Karppinen SM, Launonen V, Winqvist R. Analysis of 11q21-24 loss of heterozygosity candidate target genes in breast cancer: indications of TSLC1 promoter hypermethylation. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34: 384-389
- 8 Houshmandi SS, Surace EI, Zhang HB, Fuller GN, Gutmann DH. Tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) functions as a glioma tumor suppressor. *Neurology* 2006; 67: 1863-1866
- 9 Fukuhara H, Kuramochi M, Fukami T, Kasahara K, Furuhashi M, Nobukuni T, Maruyama T, Isogai K, Sekiya T, Shuin T, Kitamura T, Reeves RH, Murakami Y. Promoter methylation of TSLC1 and tumor suppression by its gene product in human



- prostate cancer. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 605-609
- 10 Honda T, Tamura G, Waki T, Jin Z, Sato K, Motoyama T, Kawata S, Kimura W, Nishizuka S, Murakami Y. Hypermethylation of the TSLC1 gene promoter in primary gastric cancers and gastric cancer cell lines. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 857-860
  - 11 Hui AB, Lo KW, Kwong J, Lam EC, Chan SY, Chow LS, Chan AS, Teo PM, Huang DP. Epigenetic inactivation of TSLC1 gene in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Carcinog* 2003; 38: 170-178
  - 12 Lung HL, Cheng Y, Kumaran MK, Liu ET, Murakami Y, Chan CY, Yau WL, Ko JM, Stanbridge EJ, Lung ML. Fine mapping of the 11q22-23 tumor suppressive region and involvement of TSLC1 in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 112: 628-635
  - 13 Lung HL, Cheung AK, Xie D, Cheng Y, Kwong FM, Murakami Y, Guan XY, Sham JS, Chua D, Protopopov AI, Zabarovsky ER, Tsao SW, Stanbridge EJ, Lung ML. TSLC1 is a tumor suppressor gene associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 9385-9392
  - 14 Steenbergen RD, Kramer D, Braakhuis BJ, Stern PL, Verheijen RH, Meijer CJ, Snijders PJ. TSLC1 gene silencing in cervical cancer cell lines and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 294-305
  - 15 Yang YX, Yang AH, Yang ZJ, Wang ZR, Xia XH. Involvement of tumor suppressor in lung cancer 1 gene expression in cervical carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1868-1872
  - 16 Ito A, Okada M, Uchino K, Wakayama T, Koma Y, Iseki S, Tsubota N, Okita Y, Kitamura Y. Expression of the TSLC1 adhesion molecule in pulmonary epithelium and its down-regulation in pulmonary adenocarcinoma other than bronchioloalveolar carcinoma. *Lab Invest* 2003; 83: 1175-1183
  - 17 Uchino K, Ito A, Wakayama T, Koma Y, Okada T, Ohbayashi C, Iseki S, Kitamura Y, Tsubota N, Okita Y, Okada M. Clinical implication and prognostic significance of the tumor suppressor TSLC1 gene detected in adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2003; 98: 1002-1007
  - 18 Gutmann DH, Donahoe J, Perry A, Lemke N, Gorse K, Kittiniyom K, Rempel SA, Gutierrez JA, Newsham IF. Loss of DAL-1, a protein 4.1-related tumor suppressor, is an important early event in the pathogenesis of meningiomas. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1495-1500
  - 19 Charboneau AL, Singh V, Yu T, Newsham IF. Suppression of growth and increased cellular attachment after expression of DAL-1 in MCF-7 breast cancer cells. *Int J Cancer* 2002; 100: 181-188
  - 20 Perry A, Cai DX, Scheithauer BW, Swanson PE, Lohse CM, Newsham IF, Weaver A, Gutmann DH. Merlin, DAL-1, and progesterone receptor expression in clinicopathologic subsets of meningioma: a correlative immunohistochemical study of 175 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 872-879
  - 21 Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, Bowers DC, Lytle RA, Newsham IF, Gutmann DH. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 994-1003
  - 22 Ohno N, Terada N, Murata S, Yamakawa H, Newsham IF, Katoh R, Ohara O, Ohno S. Immunolocalization of protein 4.1B/DAL-1 during neoplastic transformation of mouse and human intestinal epithelium. *Histochem Cell Biol* 2004; 122: 579-586
  - 23 Kikuchi S, Yamada D, Fukami T, Masuda M, Sakurai-Yageta M, Williams YN, Maruyama T, Asamura H, Matsuno Y, Onizuka M, Murakami Y. Promoter methylation of DAL-1/4.1B predicts poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2954-2961
  - 24 Yageta M, Kuramochi M, Masuda M, Fukami T, Fukuhara H, Maruyama T, Shibuya M, Murakami Y. Direct association of TSLC1 and DAL-1, two distinct tumor suppressor proteins in lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 5129-5133
  - 25 Heller G, Geradts J, Ziegler B, Newsham I, Filipits M, Markis-Ritzinger EM, Kandioler D, Berger W, Stiglbauer W, Depisch D, Pirker R, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Downregulation of TSLC1 and DAL-1 expression occurs frequently in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 283-291
  - 26 Heller G, Fong KM, Girard L, Seidl S, End-Pfützenreuter A, Lang G, Gazdar AF, Minna JD, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Expression and methylation pattern of TSLC1 cascade genes in lung carcinomas. *Oncogene* 2006; 25: 959-968

#### ■同行评价

本文检测TSLC1和DAL-1/4.1B蛋白在胰腺癌组织中的表达, 选题新颖, 有一定临床指导意义。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕