

Smad4在肿瘤侵袭和转移中的作用

黄晓丹, 张发明, 季国忠

黄晓丹, 张发明, 季国忠, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学消化内镜研究所 江苏省南京市 210011

季国忠, 教授, 主要从事消化系疾病的诊治及肝脏疾病发病机制的研究.

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2001168

南京市科技发展基金资助项目, No. 20080128

南京医科大学科技发展基金重点资助项目, No. CX2004029

南京医科大学科技发展基金重点资助项目, No. 08NMUZ021

作者贡献分布: 本文综述由黄晓丹完成; 张发明和季国忠审校.

通讯作者: 季国忠, 教授, 210011, 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所. jgzl@163.com

电话: 025-58509931

收稿日期: 2008-02-05 修回日期: 2009-03-10

接受日期: 2009-03-15 在线出版日期: 2009-03-28

Role of Smad4 in cancer invasion and metastasis

Xiao-Dan Huang, Fa-Ming Zhang, Guo-Zhong Ji

Xiao-Dan Huang, Fa-Ming Zhang, Guo-Zhong Ji, Institute of Digestive Endoscopy and Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Supported by: the Nature Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2001168; the Program of Science and Technology of Nanjing, No. 20080128; the Science and Technology Innovation Foundation of Nanjing Medical University, No. CX2004029; and the Science and Technology Innovation Foundation of Nanjing Medical University, No. 08NMUZ021

Correspondence to: Professor Guo-Zhong Ji, Institute of Digestive Endoscopy and Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. jgzl@163.com

Received: 2009-02-05 Revised: 2009-03-10

Accepted: 2009-03-15 Published online: 2009-03-28

Abstract

Transforming growth factor beta (TGF- β) is a ubiquitous and essential regulator of cellular and physiologic processes including proliferation, differentiation, migration, cell survival, angiogenesis and immunosurveillance. The tumor suppressor gene Smad4 (DPC4) is the central intracellular mediator of transforming growth factor- β -Smad(TGF- β -Smad) signaling, which is a key pathway in cancer invasion and metastasis. This review focuses on the mechanisms

whereby the Smads are modified and regulated, and summarizes current views on the role of Smad4 in tumorigenesis, with emphasis on cancer invasion and metastasis.

Key Words: Transforming growth factor beta; Smad4; Tumor; Metastasis

Huang XD, Zhang FM, Ji GZ. Role of Smad4 in cancer invasion and metastasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(9): 849-853

摘要

转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)是一种对细胞生长、分化和多种生理、病理过程起重要调节作用的细胞因子. TGF- β -Smad信号通路是肿瘤发生机制中的重要通路, Smad4在TGF- β -Smad通路中处于核心地位. 近来大量研究发现, Smad4在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用, 本文就此予以综述.

关键词: 转化生长因子 β ; Smad4; 肿瘤; 转移; 侵袭

黄晓丹, 张发明, 季国忠. Smad4在肿瘤侵袭和转移中的作用. *世界华人消化杂志* 2009; 17(9): 849-853

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/849.asp>

0 引言

由于进化的发展和多细胞生命的出现, 严控细胞的运动、分裂、分化和参与组织形成成为必须. 错综复杂的细胞间通讯系统确保单个细胞在整个有机体中表现出“得体”的行为. 在这些通讯方式之中, 最普遍的是与转录调节因子配对的膜受体所识别的分泌调节因子. 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)就是这些分泌调节因子中最重要的一种, 发挥激素样活性的多功能多肽作用^[1-2]. TGF- β 家族包括TGF- β 、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、Activin、Inhibin等^[1,3]. TGF- β 信号通路的核心是Smad转录因子, 人和鼠基因组中编码8种Smad蛋白, Smad4在TGF- β 通路中处

■背景资料

转化生长因子 β (TGF- β)是一种对细胞生长、分化和多种生理、病理过程起重要调节作用的细胞因子. TGF- β -Smad信号通路是肿瘤发生机制中的重要通路, Smad4在TGF- β -Smad通路中处于核心地位, 在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥重要作用.

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院感染科

■研发前沿

肿瘤细胞的运动是肿瘤发生转移的重要条件,研究肿瘤细胞运动的动力学机制,是目前研究肿瘤转移的重要热点,大量的研究文献的发表已经凸显该领域的重要性。

于中枢地位^[1,4]。目前,Smad4在胰腺癌^[5]、结肠癌^[6]、胃癌^[7]、肝癌^[8-9]等肿瘤中的发生机制得到了深入的研究。我们曾对这方面的进展予以综述^[10]。但是,Smad4在肿瘤进展和转移中机制的研究越来越多,我们也在该领域获得了一定的研究进展。因此,本综述进一步回顾Smad4在肿瘤侵袭和转移中作用的研究进展。

1 TGF- β -Smad信号通路及Smad4的核心作用

TGF- β 于19世纪80年代早期得以鉴定,现被认为是一种重要的组织内稳态和胚胎发育的调节因子^[2]。TGF- β 引起的生理反应因受体细胞的内在特性不同而表现各异。所有TGF- β 细胞因子的信号转导都通过一种相当简单而高度保守的机制介导^[1]。Smad蛋白家族成员作为TGF- β 下游受体激酶,在TGF- β 信号通路中扮演所必须的介导作用。研究发现,Smad是I型TGF- β 受体激酶的底物以及磷酸化的Smad聚集于细胞核^[11],证实了有活性的TGF- β 受体和Smads之间的联系,明确了Smad是TGF- β 信号通路的中枢“变换器”。

迄今为止,在哺乳动物中发现了8种不同的Smads家族成员^[1]。根据他们的结构和功能不同,Smads被分为3个亚族^[1]:(1)受体激活的Smads(receptor-regulated smads, R-Smads),包括Smad1、2、3、5、8,其肽链羧基端含有保守的磷酸化位点SSxS基序,可与TGF- β 受体直接作用并磷酸化,之后与Smad4结合为二聚体转位入核。R-Smads与信号通路的特异性有关:Smad2和Smad3介导TGF- β 的信号,Smad1、5、8则介导BMP的信号;(2)通用型Smad(common-mediator smad, Co-Smad),目前在人类仅发现Smad4,他是所有R-Smads的结合配体,并促进R-Smads转移入细胞核,可与Smads家族其他成员相互作用形成稳定的异源多聚体,转位入核后调节靶基因转录;(3)抑制型Smads(inhibitory-smads, I-Smads),包括Smad6、7,为TGF- β -Smad信号转导通路的负调节因子,可与R-Smads竞争性结合受体,阻止R-Smads磷酸化,从而阻断TGF- β 的生物学效应。Smads家族成员的结构十分相似。其中,最引人重视的是其氨基末端和羧基末端区域,即分别为mad homology domain 1(MH1)结构域和mad homology domain 2(MH2)结构域^[2]。R-Smads和Co-Smad的MH1和MH2域高度同源。MH1域具有序列特异的DNA结合能力,MH2域是形成同源/异源聚合物的结合位点,Smad4的MH2域同时还具有转录激活和核定

位功能^[2]。Smad4在Smads介导信号时主要起协同作用,他自己并不能传递信号。Smad4与不同Smads蛋白的协同作用是TGF- β 超家族信号转导途径中的关键环节,如同交通枢纽,涉及Smad4下游调控或者交互对话信号通路,如mitogen-activated protein kinase(MAPKs)、cyclin-dependent kinases(CDKs)、phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)以及最近发现的调节上皮细胞间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)和细胞外基质重塑和肿瘤细胞运动等方面^[12]。

2 Smad4扮演抑癌基因的作用

Smad4最初是在胰腺癌中发现的,也被称为Deleted in Pancreatic Carcinoma Locus 4(DPC4),其缺失和突变率为50%,并是胰腺癌诊断中的一个重要标志物^[13]。但是,有人认为TGF- β 抵抗的产生和Smad4的缺失可能是相互独立的事件^[1,14],因某些Smad4缺陷的细胞系仍可获得TGF- β 转录效应,且有的Smad4缺陷的肿瘤细胞依然可以通过TGF- β 刺激抑制其生长,而某些TGF- β 效应缺陷的细胞系,恢复Smad4后,TGF- β 信号并不能恢复^[15]。

Smad4在结肠癌中功能性缺失率为30%^[16]。Xie *et al*^[17]采用组织Microarray的方法,研究了瑞典600多例结肠癌样本,结果提示2.3%的病例不表达Smad4基因,Smad2、pSmad2和Smad4不表达均与进展肿瘤、淋巴结转移和生存时间短有关。最近研究显示,Smad4对结肠癌的转移有重要作用^[18-19],长期的临床病例随访和病理学资料研究表明Smad4低表达与结肠癌转移和预后不良有相关性^[19-20]。

韩国一研究小组的随访研究^[21]还发现胃癌组织Smad4阳性表达的胃癌患者,其预后比阴性者好。临床随访研究^[22]也发现了类似的结果。Okano *et al*^[23]检测了2型人类表皮生长因子受体(HER2)和TGF- β 两种生长信号系统,发现Smad4表达减少的HER2阳性胃癌过度表达环氧合酶-2(COX-2)与其预后差有关。

TGF- β -Smad通路在肝细胞性肝癌中的机制研究较少,人肝细胞性肝癌中Smad4的突变率较低^[24],不同研究的结果差别较大。Longerich *et al*^[25]检测肝细胞性肝癌的Smad4 mRNA水平,发现Smad4缺失率为10%。Ijichi *et al*^[15]观察了8种肝癌细胞系,无一发生TGF- β -Smad通路功能受损,故认为该通路对于肝癌不发挥肿瘤抑制

■相关报道

体外研究表明,沉默Smad4促进肿瘤细胞运动相关基因一致性上调表达。临床病理及随访研究表明,Smad4与肿瘤进展和转移有关。

作用. 而Yakicier *et al*^[26]的报道则相反. Tannapfel *et al*^[27]用蛋白芯片检测肝细胞性肝癌上调和下调蛋白时, 也发现Smad4下调. Torbenson *et al*^[24]报道肝癌Smad4表达增加与T β R II过度表达具有显著的相关性. 我们检测了Smad4信号通路中多种分子在肝癌中的表达^[9], 通过Smad4 shRNA慢病毒表达载体^[28], 转染肝癌细胞后, 细胞凋亡减少, 侵袭能力增强^[8].

在食管癌细胞中, 32.2%的肿瘤表达Smad4^[29]. 术后随访显示, Smad4低表达的患者比Smad4高表达的患者生存时间长^[29]. Smad4的表达可以提示促进肿瘤进展和淋巴结转移的发生^[29]. TGF- β -Smad信号通路与肾癌的发生也密切相关^[30]. 免疫组化实验发现, Smad蛋白的表达降低参与了肾细胞癌的发生, TGF- β -Smad信号通路的改变可能是肾癌发生的重要因素^[30]. 在41例宫颈癌的原发癌组织中, Smad4蛋白的缺失率为24.4%, Smad4低表达占63.4%, 提示Smad4基因的表达改变是宫颈癌发生一个重要因素^[31].

此外, Smad4在乳腺癌骨转移的发生中发挥重要作用^[32]. 也有人对肺癌^[33]、前列腺癌^[34]等进行过研究, 都发现有较少的基因缺失率. 然而, 在众多肿瘤中, Smad4在消化系统肿瘤尤其是胰腺癌缺失和突变率最高.

3 Smad4调控肿瘤细胞侵袭、转移的依据

肿瘤细胞的侵袭和转移是其最重要的生物学行为, 是导致患者死亡的关键. 临床病理资料表明Smad4与肿瘤的侵袭、远处转移、国际抗癌联盟肿瘤TNM分期有密切关系. 日本一个研究小组通过检测大量人胃癌组织Smad4蛋白表达和术后生存分析, 发现Smad4蛋白低表达率为25%, Smad4蛋白保守表达组患者比低表达组患者的预后好; Smad4表达与胃癌侵袭胃壁的深度有关, 侵袭越深, 表达越少; 多因素分析还发现, Smad4表达扮演胃癌独立预后因子的作用. 韩国的一项大宗临床病例研究也报道类似的结果, 并发现Smad4在TNM分期 I 期胃癌组中的表达明显高于中晚期胃癌. 这些研究从临床角度反映了Smad4蛋白与胃癌的侵袭、分期、远处转移有密切关系. 长期的临床病例随访和病理学资料研究表明Smad4低表达与结肠癌患者发生转移和预后不良有相关性^[17-19,35].

体外研究表明, 沉默Smad4促进肿瘤细胞运动相关基因一致性上调表达^[36]. 该现象首先是日本一个研究小组于2005年在《Oncogene》

报道^[36], 该研究针对胰腺癌细胞, 用RNAi技术沉默Smad4, 通过与对照细胞系对比, 以基因芯片和蛋白质组学技术, 发现了246个以前未报道的TGF- β 下游基因, 多种上调和下调蛋白与细胞运动、细胞骨架调节、细胞周期调节、细胞增殖、核的转运、氧化损伤等有关; 最让人感兴趣是, 他们观察到TGF- β 1刺激Smad4基因敲低的细胞系后, 5种有关细胞运动的基因都一致上调, 而与细胞黏附、细胞增殖或抗凋亡、细胞结构、细胞转录、细胞代谢、细胞转运等相应的相关分子, 都没有呈现这一一致性趋势. 这提示抑制肿瘤细胞Smad4蛋白表达, 可能影响肿瘤分子细胞动力学变化. 我们的研究发现, 肝癌细胞Smad4沉默后, 肿瘤细胞凋亡减少、增殖增加、迁徙力增加^[8].

影响肿瘤细胞侵袭和转移的因素, 除了细胞内的细胞动力机制外, 还涉及细胞外基质、神经递质等多种因素^[37-44]. 细胞外基质蛋白的降解与Smad4与有关, 如基质金属蛋白酶9(MMP9)、基质金属蛋白酶2(MMP2)等^[38-40]. 上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是有极性的上皮细胞转化成具有活动能力的细胞的过程, 近年来, EMT被提出参与肿瘤细胞的侵袭和转移^[41], 其特征之一是上皮型钙黏蛋白(E-Cadherin)表现丧失^[42-43], 有研究显示Smad4与上皮细胞间充质转化有关^[5].

4 结论

Smad4在众多肿瘤中缺失或突变, 尤其是在消化系统肿瘤, 发挥抑癌基因功能. 最近, Smad4与肿瘤进展和转移相关的现象正在得到关注, 但是这方面的研究还远远不够. 目前对Smad4的研究尚待深入: 关于Smad4所调节的靶基因及其调控因素还不清楚; 在复杂的胞内信号转导系统中, Smad4是否是其他信号转导通路与TGF- β 超家族信号通路间的整合点之一, 并发挥何种作用. 总之, 研究Smad4如何通过介导肿瘤分子细胞动力学变化而影响肿瘤细胞的运动、侵袭和转移, 对于阐明肿瘤发展的机制和提供新的防治策略有重要意义.

5 参考文献

- 1 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584
- 2 Massagué J. TGFbeta in Cancer. *Cell* 2008; 134: 215-230
- 3 Gordon KJ, Blobe GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human

■创新盘点

本文综述Smad4在肿瘤的侵袭和转移过程中的重要作用, 重点回顾Smad4在介导肿瘤分子细胞动力学方面的研究依据.

■应用要点

TGF- β -Smad信号通路是肿瘤发生机制中的重要通路, Smad4在通路中处于关键地位, 针对的Smad4研究不仅可以深入探索肿瘤侵袭、转移的发病机制, 也为肿瘤的防治提供了更多的靶点和策略。

- 4 Wang LH, Kim SH, Lee JH, Choi YL, Kim YC, Park TS, Hong YC, Wu CF, Shin YK. Inactivation of SMAD4 tumor suppressor gene during gastric carcinoma progression. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 102-110
- 5 Zhao S, Venkatasubbarao K, Lazor JW, Sperry J, Jin C, Cao L, Freeman JW. Inhibition of STAT3 Tyr705 phosphorylation by Smad4 suppresses transforming growth factor beta-mediated invasion and metastasis in pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 4221-4228
- 6 Wang H, Rajan S, Liu G, Chakrabarty S. Transforming growth factor beta suppresses beta-catenin/Wnt signaling and stimulates an adhesion response in human colon carcinoma cells in a Smad4/DPC4 independent manner. *Cancer Lett* 2008; 264: 281-287
- 7 Barros R, Pereira B, Duluc I, Azevedo M, Mendes N, Camilo V, Jacobs RJ, Paulo P, Santos-Silva F, van Seuning I, van den Brink GR, David L, Freund JN, Almeida R. Key elements of the BMP/Smad pathway co-localize with CDX2 in intestinal metaplasia and regulate CDX2 expression in human gastric cell lines. *J Pathol* 2008; 215: 411-420
- 8 Huang S, Zhang F, Miao L, Zhang H, Fan Z, Wang X, Ji G. Lentiviral-mediated Smad4 RNAi induced anti-proliferation by p16 up-regulation and apoptosis by caspase 3 down-regulation in hepatoma SMMC-7721 cells. *Oncol Rep* 2008; 20: 1053-1059
- 9 Ji GZ, Wang XH, Miao L, Liu Z, Zhang P, Zhang FM, Yang JB. Role of transforming growth factor-beta1-Smad signal transduction pathway in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 644-648
- 10 季国忠, 王学浩. 转化生长因子 β -Smad信号通路在肿瘤发生中的作用. *医学研究生学报* 2005; 18: 542-545
- 11 Souchelnyskyi S, Tamaki K, Engström U, Wernstedt C, ten Dijke P, Heldin CH. Phosphorylation of Ser465 and Ser467 in the C terminus of Smad2 mediates interaction with Smad4 and is required for transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 1997; 272: 28107-28115
- 12 Matsuura I, Denissova NG, Wang G, He D, Long J, Liu F. Cyclin-dependent kinases regulate the antiproliferative function of Smads. *Nature* 2004; 430: 226-231
- 13 Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, Moskaluk CA, da Costa LT, Rozenblum E, Weinstein CL, Fischer A, Yeo CJ, Hruban RH, Kern SE. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 1996; 271: 350-353
- 14 Bardeesy N, Cheng KH, Berger JH, Chu GC, Pahler J, Olson P, Hezel AF, Horner J, Lauwers GY, Hanahan D, DePinho RA. Smad4 is dispensable for normal pancreas development yet critical in progression and tumor biology of pancreas cancer. *Genes Dev* 2006; 20: 3130-3146
- 15 Ijichi H, Ikenoue T, Kato N, Mitsuno Y, Togo G, Kato J, Kanai F, Shiratori Y, Omata M. Systematic analysis of the TGF-beta-Smad signaling pathway in gastrointestinal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 350-357
- 16 Pizzi S, Azzoni C, Bassi D, Bottarelli L, Milione M, Bordini C. Genetic alterations in poorly differentiated endocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2003; 98: 1273-1282
- 17 Xie W, Rimm DL, Lin Y, Shih WJ, Reiss M. Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis. *Cancer J* 2003; 9: 302-312
- 18 Shiou SR, Singh AB, Moorthy K, Datta PK, Washington MK, Beauchamp RD, Dhawan P. Smad4 regulates claudin-1 expression in a transforming growth factor-beta-independent manner in colon cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 1571-1579
- 19 Xiao DS, Wen JF, Li JH, Hu ZL, Zheng H, Fu CY. Effect of deleted pancreatic cancer locus 4 gene transfection on biological behaviors of human colorectal carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 348-352
- 20 Losi L, Bouzourene H, Benhattar J. Loss of Smad4 expression predicts liver metastasis in human colorectal cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 1095-1099
- 21 Kim YH, Lee HS, Lee HJ, Hur K, Kim WH, Bang YJ, Kim SJ, Lee KU, Choe KJ, Yang HK. Prognostic significance of the expression of Smad4 and Smad7 in human gastric carcinomas. *Ann Oncol* 2004; 15: 574-580
- 22 徐岩, 王振宇, 徐惠绵, 陈亚男, 罗阳. 胃癌癌变过程中Smad4表达的变化及其与临床病理特征的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1510-1515
- 23 Okano H, Shinohara H, Miyamoto A, Takaori K, Tanigawa N. Concomitant overexpression of cyclooxygenase-2 in HER-2-positive on Smad4-reduced human gastric carcinomas is associated with a poor patient outcome. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6938-6945
- 24 Torbenson M, Marinopoulos S, Dang DT, Choti M, Ashfaq R, Maitra A, Boitnott J, Wilentz RE. Smad4 overexpression in hepatocellular carcinoma is strongly associated with transforming growth factor beta II receptor immunolabeling. *Hum Pathol* 2002; 33: 871-876
- 25 Longerich T, Breuhahn K, Odenthal M, Petmecky K, Schirmacher P. Factors of transforming growth factor beta signalling are co-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Virchows Arch* 2004; 445: 589-596
- 26 Yakicier MC, Irmak MB, Romano A, Kew M, Ozturk M. Smad2 and Smad4 gene mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1999; 18: 4879-4883
- 27 Tannapfel A, Anhalt K, Häusermann P, Sommerer F, Benicke M, Uhlmann D, Witzigmann H, Hauss J, Wittekind C. Identification of novel proteins associated with hepatocellular carcinomas using protein microarrays. *J Pathol* 2003; 201: 238-249
- 28 季国忠, 张发明, 翟惠虹, 范志宁, 樊代明, 王学浩. Smad4基因RNAi慢病毒载体的构建与鉴定. *第四军医大学学报* 2005; 27: 600-602
- 29 Natsugoe S, Xiangming C, Matsumoto M, Okumura H, Nakashima S, Sakita H, Ishigami S, Baba M, Takao S, Aikou T. Smad4 and transforming growth factor beta1 expression in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1838-1842
- 30 Popović Hadzija M, Hrascan R, Bosnar MH, Zeljko Z, Hadzija M, Cadez J, Pavelić K, Kapitanović S. Infrequent alteration of the DPC4 tumor suppressor gene in renal cell carcinoma. *Urol Res* 2004; 32: 229-235
- 31 Baldus SE, Schwarz E, Lohrey C, Zapatka M, Landsberg S, Hahn SA, Schmidt D, Dienes HP, Schmiegel WH, Schwarte-Waldhoff I. Smad4

- deficiency in cervical carcinoma cells. *Oncogene* 2005; 24: 810-819
- 32 Yang L, Huang J, Ren X, Gorska AE, Chytil A, Aakre M, Carbone DP, Matrisian LM, Richmond A, Lin PC, Moses HL. Abrogation of TGF beta signaling in mammary carcinomas recruits Gr-1+CD11b+ myeloid cells that promote metastasis. *Cancer Cell* 2008; 13: 23-35
- 33 Nagatake M, Takagi Y, Osada H, Uchida K, Mitsudomi T, Saji S, Shimokata K, Takahashi T, Takahashi T. Somatic in vivo alterations of the DPC4 gene at 18q21 in human lung cancers. *Cancer Res* 1996; 56: 2718-2720
- 34 Aitchison AA, Veerakumarasivam A, Vias M, Kumar R, Hamdy FC, Neal DE, Mills IG. Promoter methylation correlates with reduced Smad4 expression in advanced prostate cancer. *Prostate* 2008; 68: 661-674
- 35 Tanaka T, Watanabe T, Kazama Y, Tanaka J, Kanazawa T, Kazama S, Nagawa H. Loss of Smad4 protein expression and 18qLOH as molecular markers indicating lymph node metastasis in colorectal cancer—a study matched for tumor depth and pathology. *J Surg Oncol* 2008; 97: 69-73
- 36 Jazag A, Ijichi H, Kanai F, Imamura T, Guleng B, Ohta M, Imamura J, Tanaka Y, Tateishi K, Ikenoue T, Kawakami T, Arakawa Y, Miyagishi M, Taira K, Kawabe T, Omata M. Smad4 silencing in pancreatic cancer cell lines using stable RNA interference and gene expression profiles induced by transforming growth factor-beta. *Oncogene* 2005; 24: 662-671
- 37 Zhang F, Ren G, Lu Y, Jin B, Wang J, Chen X, Liu Z, Li K, Nie Y, Wang X, Fan D. Identification of TRAK1 (Trafficking protein, kinesin-binding 1) as MGB2-Ag: a novel cancer biomarker. *Cancer Lett* 2009; 274: 250-258
- 38 Kitamura T, Kometani K, Hashida H, Matsunaga A, Miyoshi H, Hosogi H, Aoki M, Oshima M, Hattori M, Takabayashi A, Minato N, Taketo MM. SMAD4-deficient intestinal tumors recruit CCR1+ myeloid cells that promote invasion. *Nat Genet* 2007; 39: 467-475
- 39 Imamichi Y, Waidmann O, Hein R, Eleftheriou P, Giehl K, Menke A. TGF beta-induced focal complex formation in epithelial cells is mediated by activated ERK and JNK MAP kinases and is independent of Smad4. *Biol Chem* 2005; 386: 225-236
- 40 Ellenrieder V, Hendler SF, Ruhland C, Boeck W, Adler G, Gress TM. TGF-beta-induced invasiveness of pancreatic cancer cells is mediated by matrix metalloproteinase-2 and the urokinase plasminogen activator system. *Int J Cancer* 2001; 93: 204-211
- 41 Pardali K, Moustakas A. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1775: 21-62
- 42 Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548-558
- 43 Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways. *Oncogene* 2005; 24: 7443-7454

■同行评价

本文综述Smad4在肿瘤的侵袭和转移过程中的重要作用, 重点叙述Smad4通过介导肿瘤分子细胞动力学变化而影响细胞的运动、侵袭和转移与多种肿瘤的关系, 内容有一定新颖性。

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

全国消化疾病诊治进展学习班在京举办

本刊讯 由《中华内科杂志》主办的“全国消化疾病诊治进展学习班”拟定于2009-08-08/10在北京举办。主要内容涉及: 肠易激综合征、功能性消化不良、缺血性肠病、炎症性肠病、胃食管反流病、不明原因消化道出血、慢性胰腺炎、食管胃底静脉曲张、经鼻胃镜的临床应用、食管源性胸痛及胃食管反流病与内脏高敏感、肝脏疾病的肠屏障功能改变。授课教师: 林三仁、刘新光、柯美云、钱家鸣、张澍田、周丽雅、杨云生、谢鹏雁、刘玉兰、丁士刚、吕愈敏等国内消化领域著名专家。学习期满授予学员国家级 I 类继续教育学分6分[项目编号: 2009-03-03-085(国)]。可来电、来函或电子邮件索取正式通知(请注明消化学习班)。注册费900元, 资料费100元, 食宿统一办理, 费用自理。

欢迎全国广大消化科及内科医师参加。

联系方式: 沈志伟, 100710, 北京东四西大街42号中华医学会《中华内科杂志》编辑部, shenzhw@163.com。电话: 010-85158275, 85158280; 传真: 010-85158275。