

# 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子

史俊林, 李 媛

史俊林, 李媛, 广西医科大学肿瘤医院 广西壮族自治区南宁市 530021

国家自然科学基金资助项目, No. 30560167, No. 30960428  
广西壮族自治区自然科学基金资助项目, No. 桂科自0728195

作者贡献分布: 本文由史俊林综述, 李媛审校。

通讯作者: 李媛, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市河堤路71号, 广西医科大学肿瘤医院. liyuangx@yahoo.com.cn  
电话: 0771-5331100

收稿日期: 2010-01-19 修回日期: 2010-02-26

接受日期: 2010-03-29 在线出版日期: 2010-04-28

## A cross-species strategy to screen crucial molecules in carcinogenesis

Jun-Lin Shi, Yuan Li

Jun-Lin Shi, Yuan Li, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, Nos. 30560167 and 30960428; and the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 0728195

Correspondence to: Professor Yuan Li, Cancer Hospital of Guangxi Medical University, 71 Hedi Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous, China. liyuangx@yahoo.com.cn

Received: 2010-01-19 Revised: 2010-02-26

Accepted: 2010-03-29 Published online: 2010-04-28

## Abstract

The advances in genomics and proteomics have led to identification of numerous differentially expressed cancer-related genes. The current challenge in the field of cancer research is to screen the crucial molecules in carcinogenesis from the vast amounts of data. These crucial molecules can be applied as the targets for cancer prevention and therapy. In addition, identification of these crucial molecules is helpful in understanding the mechanism of carcinogenesis. Cross-species strategy refers to identification of crucial molecules in carcinogenesis by exploring the similarity between cancer-related gene expression profiles of human beings and other species. This paper reviews the recent advances in the application of this new cancer research strategy.

Key Words: Tumor; Cross-species; Crucial molecules; Screen

Shi JL, Li Y. A cross-species strategy to screen crucial molecules in carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(12): 1255-1260

## 摘要

随着肿瘤基因组学和蛋白组学研究领域的快速深入发展, 与各种肿瘤相关的基因和蛋白已有大量报道, 如何从这些海量的数据中鉴定出相关肿瘤的关键分子以用作肿瘤的防治靶点或据此了解肿瘤的发生发展机制, 是肿瘤研究面临的挑战。跨种属肿瘤基因筛选策略是指通过比较不同种属同种肿瘤的基因表达谱间的相似改变, 来探寻在该肿瘤发生发展中起关键作用的分子。本文对跨种属肿瘤基因筛选策略的意义及其在肝癌、肠癌和其他几种肿瘤研究中的应用进展作一概述。

关键词: 肿瘤; 跨种属; 关键分子; 筛选

史俊林, 李媛. 应用跨种属肿瘤基因筛选策略探寻肿瘤关键分子. *世界华人消化杂志* 2010; 18(12): 1255-1260

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1255.asp>

## 0 引言

虽然近几十年来世界各国在肿瘤研究方面投入了大量的人力和财力, 但恶性肿瘤在当前全球死因排行榜仍高居第三位, 在美国等发达国家则位列第二: 2006年美国死于恶性肿瘤的人数占15种主要疾病死亡总数的23.1%, 略低于排名第一心脏病的26.0%, 而远高于排名第三的脑血管疾病的5.7%<sup>[1]</sup>。最近的资料显示, 全球2007年恶性肿瘤的新发病例和死亡病例分别为1 200万和760万, 预计至2030年将倍增至2 600万和1 700万<sup>[2]</sup>。由此可见, 肿瘤对人类生命健康和智慧的严重挑战在今后一段时期内更将不断升级。肿瘤的早期发现、早期诊断、早期治疗是影响其预后的关键, 因此探寻可应用于早期诊断和靶向防治的分子标志, 并由此探讨肿瘤发生发展的机制, 已成为近十年来肿瘤研究的热点。在此期间, 基因芯片等高通量新技术的大量涌现和生物信息学的快速发展, 无疑对肿瘤标志物

## ■背景资料

迄今在那些由世界各地不同实验室报道的海量的肿瘤相关分子之中, 罕有被一致认可者。肿瘤研究领域在经过耗时费力的全球共同努力后所面临的当前这种纷繁复杂的局面, 向人们提出了调整肿瘤研究策略的新课题。

## ■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

## ■研发前沿

跨种属筛选肿瘤关键基因这一新的肿瘤研究策略尚在起步阶段,国内除作者所在课题组外尚少见这方面的相关报道,但他很可能在人类战胜肿瘤的进程中有所作为,应当引起重视。

和防治靶点的筛选起到了重要的推动作用,但是,迄今在那些由世界各地不同实验室报道的巨量的肿瘤相关分子之中,却罕有被一致认可者。肿瘤研究领域在经过耗时费力的全球共同努力后面临的当前这种纷繁复杂的局面,向人们提出了调整肿瘤研究策略的新课题。

肿瘤具有高度的基因异质性(heterogeneity)和由此导致的生物学行为多样性,肿瘤基因表达谱的异常复杂性阻碍了肿瘤关键基因的定位。现认为各种肿瘤累及的基因改变可能高达数百个,其中既含有肿瘤形成所必需的关键性基因事件(又称“causal genomic events”或“driver mutations”),也含有仅因肿瘤基因组的不稳定性而产生的伴随性改变(又称“bystander genomic alterations”或“passenger mutations”)[3],而如何将那些影响肿瘤发生发展的关键性分子改变从伴随性改变中识别出来,则是当前肿瘤研究领域面临的重要挑战。近年来随着人类基因组和大鼠、小鼠等动物基因组测序工程的逐步完成,人们开始意识到那些跨种属(cross-species或interspecies)保守存在的共同基因改变,可能具有更重要的功能。跨种属的肿瘤比较基因组学研究策略遂基于这一认识而产生。美国冷泉港实验室Zender等[4]2008年为此撰文,认为这种高性价比的研究策略极有希望加速发现人类肿瘤基因的进程。该研究小组此前曾在国际生物学期刊《Cell》报道他们将小鼠肝癌模型应用于识别和鉴定人类肝癌基因的研究结果[5],该杂志同期还刊登了另一篇关于应用小鼠黑色素瘤模型发现与人恶性黑色素瘤转移相关基因的报道[6]以及针对这两项研究发表的专家评论[7],随即《Cancer Cell》杂志也刊文对这两项以小鼠模型作为过滤器来识别人类肿瘤关键基因的研究发表了述评[8],共同认为跨种属分析基因表达谱是发现肿瘤关键基因的强有力策略。Mattison等[9]于2009年撰文讨论将跨种属肿瘤基因组学策略(cross-species oncogenomics approach)用于鉴定人和鼠的肿瘤基因的可能性,称由于基因编码区和调控元件这样的重要生物序列在物种进化中是保守的,即生物学功能重要的分子应当是在生物进化过程中的保守分子,因此这一研究策略可作为一过滤器用于鉴别在肿瘤形成中起关键作用或只是伴随作用的基因,并由此筛选出在人类肿瘤发生发展中起关键作用的分子。随后,该组作者最近报道了他们用这一策略进行大规模筛选的结

果:他们将通过比较基因组杂交(CGH)技术分析598个人类肿瘤细胞株以及一千多个小鼠淋巴瘤获得的数据进行比较,获得一批候选的值得进一步做功能验证的目标基因,并推测其中一些与肿瘤细胞的自我更新有关;作者认为该研究结果证明跨种属肿瘤基因组学是鉴定肿瘤基因的有力工具[10]。

通过跨种属比较的方法来研究肿瘤基因是一较新的领域,至目前我国国内的相关报道不多,本文就这一新的肿瘤研究策略在肝癌、肠癌以及乳腺癌、前列腺癌等其他肿瘤研究中的应用进展作一概述,借以引起相关研究者的注意和兴趣。

## 1 跨种属筛选策略在肝癌研究中的应用

2007年全世界的肝癌死亡例数为680 000,在全球肿瘤死因中位列第三,其中80%以上发生在发展中国家,55%以上发生在中国[2]。发现和了解影响肝癌形成的关键分子对诠释肝癌发生发展机制和制定肝癌防治策略意义重大,但如上所述,肝癌基因相关研究领域近年获得的海量研究结果同样也呈现纷繁复杂的局面,即大量的已报道的肝癌相关基因[11]中罕有达成共识者,甚至一些已经过多年研究而基本达成共识的分子也面临新研究结果提出的质疑,例如以往研究大都认为p53基因249密码子的突变热点是黄曲霉素B<sub>1</sub>(AFB<sub>1</sub>)诱发肝细胞癌形成的关键靶位[12,13],但国际癌症研究会(IARC)Tong等[14]报道的用人源化p53基因敲入小鼠模型(Hupki鼠)进行AFB<sub>1</sub>诱发肝癌实验的结果,却动摇了将p53基因视为抑癌基因典范的传统认识。随着人类和大鼠、小鼠基因组测序工程的完成,人们对不同种属之间的基因同源性有所了解,认识到对人和动物模型的基因表达数据进行综合比较分析以从中筛选关键调控分子在肝癌研究中的重要前景[15]。基于在多种属中共同表达的基因可能拥有更重要的保守功能这一认识,Fang等[16]较早将跨种属肿瘤基因筛选策略应用于肝癌研究:他们通过基因芯片、生物信息学和一种新型的染色体可视化工具研究albumin-SV40转基因大鼠的肝肿瘤组织,结果发现大鼠肝癌基因表达谱、信号传导通路和染色体改变与人类肝癌有相似处。Lam等[17]随后报道斑马鱼(zebrafish)的肝肿瘤和人类肝肿瘤在分子水平极其相似,认为那些跨种属地保守存在于鱼和人类肝肿瘤分子改变可能在肝肿瘤发生发展中具有重要功

能, 在作为诊治标志物方面可能有重要意义. 为了确定人类肝癌的驱动基因, Zender等<sup>[5]</sup>2006年报道将他们建立的一种模型小鼠肝癌和人类肝癌进行全基因组比较, 发现位于与小鼠染色体9qA1同一位点的人染色体11q22上的凋亡抑制基因cIAP1和转录因子YAP共同在肝癌形成过程中起促进作用; 该组人员后来应用同一模型发现了肝癌抑制基因DLC1<sup>[18]</sup>. 此外, 土拨鼠肝癌模型因与人类肝癌同样具有与肝炎病毒感染有关的特点而较多应用于肝癌研究, 在这一领域, 继Anderson等<sup>[19]</sup>报道用人的基因芯片可用于检测土拨鼠肝癌样品之后, Wang等<sup>[20]</sup>最近报道通过将土拨鼠肝癌标本分别与人、大鼠、小鼠的基因芯片进行跨种属杂交, 结果分别筛出281、107和78个肝癌差异表达基因, 其中三种芯片共同显示差异表达的基因有11个, 后者全部可以通过以土拨鼠特异性引物进行的定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)的验证试验, 作者认为联合应用三种芯片进行跨种属杂交可提供更多的重要信息.

应用低等灵长类动物树鼩的肝癌模型和基因微阵列技术, 本课题组在动态观察树鼩肝癌形成过程中的差异表达基因研究中, 发现肝癌形成过程中不同时期的差异表达基因谱有所不同<sup>[21]</sup>, 还发现一些差异表达基因为不同病因诱发的树鼩肝癌组织所共同拥有<sup>[22]</sup>, 由此我们提出了如下假设: 第一, 与某种肿瘤发生有关的关键性基因改变应当在所有的同类肿瘤中都能检出, 因此很可能在那些已报道的大批肝癌相关基因中, 绝大多数只与肝癌形成过程中的某一表象变化有关, 而在肝癌的发生发展过程中起关键作用的基因只是极少数; 第二, 无论何种致癌因素引起的人和动物的肝癌可能都遵循着一个共同的机制发生和发展, 或虽经不同的机制发生发展但其中存在着交叉或重叠的关键节点, 因此, 通过探索人和其他动物的肝癌形成过程中共同拥有的基因改变, 有可能筛选出影响肝癌发生发展的关键基因. 基于这一假设, 本课题组随后应用比较蛋白质组学技术对AFB<sub>1</sub>诱发树鼩肝癌和二乙基亚硝基(DEN)诱发大鼠肝癌过程中的差异表达蛋白进行了研究, 发现了一批在树鼩和大鼠肝癌形成过程中差异表达的蛋白质<sup>[23,24]</sup>, 结合数据库挖掘(data mining)的方法, 进一步对树鼩、大鼠和人类肝癌相关分子进行跨种属筛选的研究目前正在进行中.

## 2 跨种属筛选策略在肠癌研究中的应用

基于结直肠癌的癌胚抗原表达是由于胚胎抗原癌性激活的认识, Kaiser等<sup>[25]</sup>2007年报道对100例人结直肠癌、39例来自4种模型的小鼠结肠肿瘤、胚胎10余天的小鼠结肠和正常成人结肠的基因表达谱进行比较, 发现了一组人和鼠结肠肿瘤共同差异表达的癌基因和抑癌基因, 认为这种跨种属、发育和模型的基因表达谱比较模式为识别肿瘤标志物及治疗靶点提供了一条新路径. 随后, 由于认为散发性结肠癌与肿瘤抑制基因APC的突变及其导致的信号通路Wnt/beta-catenin激活有关, Gaspar等<sup>[26]</sup>对APC基因突变的遗传性人类结肠癌和APC基因失活的小鼠肠肿瘤基因表达谱进行比较, 发现两个种属间有166个相似的差异表达基因, 这些保守基因的功能多与癌细胞增殖和Wnt/beta-catenin信号通路的激活有关. 最近, Tang等<sup>[27]</sup>对人和犬散发性结直肠癌的拷贝数异常基因进行比较, 以寻找两种属间的重叠改变, 认为在两个种属中共有改变的基因较仅在单种属变化的基因更有可能是肿瘤的启动基因; 而McManus等<sup>[28]</sup>则通过筛选人结肠癌细胞与酵母中导致染色体不稳定的共有突变, 来定位肿瘤治疗靶点. 此外, Bandapalli等<sup>[29]</sup>曾报道通过跨种属比较人和鼠的肠癌肝转移基因表达谱, 以寻找与肿瘤侵袭相关基因.

## 3 跨种属筛选策略在其他肿瘤研究中的应用

3.1 乳腺癌 Hu等<sup>[30]</sup>2004年率先报道将跨种属比较策略应用于模型小鼠乳腺癌和人乳腺癌基因表达谱的研究, 发现两个种属乳腺癌的主要异常表达基因非常相似. Wardrop等<sup>[31]</sup>随后用跨种属的比较基因组学分析乳腺癌易感基因BRCA1, 发现了两个在人类和小鼠BRCA1基因中共同存在的具有重要基因表达调节功能的非编码序列. Herschkowitz等<sup>[32]</sup>用基因芯片技术分析了13种模型小鼠乳腺癌基因表达谱并与人类乳腺癌基因表达谱作比较, 发现一些已知的人类乳腺癌的特征性基因改变确实是保守存在于小鼠乳腺癌中. Bennett等<sup>[33]</sup>近年对小鼠乳腺癌模型在人类乳腺癌中的应用进行回顾, 认为可以应用基因工程小鼠乳腺癌模型和人类乳腺癌相比较的方法来得到遗传进化上保守的参与肿瘤发生发展的基因, 即可通过跨种属肿瘤比较基因组学策略来筛选人、鼠乳腺癌中保守的基因改变, 以获得判断肿瘤转移和预后的生物标志以及药物靶点.

### ■创新盘点

国内目前在跨种属筛选肿瘤相关分子方面报道十分有限, 本文对这一研究策略的意义及其在肝癌、肠癌等肿瘤研究中的应用进展作一概述, 其中介绍了作者所在课题组近年来在这一领域进行的相关研究.

## ■应用要点

现有的相关研究结果表明,在人和动物的肿瘤发生过程中可能有保守存在的共同基因改变,后者更有可能是诱发或促进肿瘤的关键分子而非肿瘤发生过程中伴随的分子事件。

**3.2 前列腺癌** 前列腺癌为全球男性主要肿瘤死因之一,探索前列腺癌在侵袭过程中起关键作用的分子具有重要意义,但迄今报道的大量基因表达谱分析数据并没有确定哪个或哪些基因与侵袭性有关,为此, Kela等<sup>[34]</sup>最近报道通过对人类和转基因小鼠的前列腺癌基因表达谱进行跨种属比较,筛选出一组在两个种属的前列腺癌共同改变的基因,发现其中一些属已知的与人类前列腺癌不良预后有关的基因,还发现一些已知与人类前列腺癌侵袭性有关的调节基因改变也存在于转基因小鼠前列腺癌的癌前病变和局限性肿瘤中,作者因此认为可以通过研究转基因小鼠的前列腺癌前病变来探寻人类前列腺癌的侵袭相关基因。此前Schlicht等<sup>[35]</sup>曾通过比较分析人类和大鼠前列腺癌细胞在化学预防物硒作用前后的基因表达变化,发现两个种属的前列腺癌细胞在硒干预前后的基因表达模式相似,认为此策略可用来研究硒在化学预防前列腺癌中的作用机制。

**3.3 膀胱癌** 膀胱癌的预后与肿瘤细胞是否浸润肌层有关。Williams等<sup>[36]</sup>近年报道通过比较大鼠、小鼠和人类的膀胱癌基因表达谱,发现在啮齿类膀胱癌差异表达的基因大多参与人类膀胱癌的浸润过程,并从三个种属的共同差异表达基因中筛选出一组候选的膀胱癌关键基因。Sen等<sup>[37]</sup>运用基因芯片技术检测暴露于不同剂量二甲基砷酸(DMA)的人膀胱细胞系UROtsa、大鼠膀胱细胞系MYP3和大鼠膀胱上皮组织的基因表达变化,观察到一些共同的信号传导通路和差异表达基因。

**3.4 肺癌** Sweet-Cordero等<sup>[38]</sup>应用跨种属比较策略对小鼠和人类的肺癌差异基因表达谱进行比较,发现KRAS2基因突变在人类肺癌发生中具有重要意义。

**3.5 淋巴瘤** Maser等<sup>[39]</sup>应用染色体不稳定的基因工程小鼠淋巴瘤模型来筛选在小鼠和人类淋巴瘤中共有的改变,发现与小鼠淋巴瘤有关的基因改变可见于人的急性T细胞白血病/淋巴瘤以及人的血液、间叶和上皮组织的肿瘤,认为人和鼠的肿瘤形成过程中可能经历了同样的由原始基因事件启动的生物过程。

**3.6 黑色素细胞瘤和其他肿瘤** Kim等<sup>[6]</sup>通过对基因工程小鼠黑色素细胞瘤转移细胞株与人类黑色素瘤比较,发现NEDD9基因的上调表达对黑色素瘤的进展和转移起促进作用。Jette等<sup>[40]</sup>对斑马鱼和哺乳类的Bcl-2家族蛋白进行跨种属比

较,发现此蛋白在两物种间具有很高程度的保守性,因此认为斑马鱼模型可用于凋亡调节机制方面的研究。Gordon等<sup>[41]</sup>对酵母、果蝇和人类的基因信息进行跨种属比较,由此定位出与人的生长抑制基因ING相互作用的蛋白。

## 4 结论

跨种属筛选肿瘤关键分子的策略应用于多种肿瘤的研究结果表明,在人和动物的肿瘤发生过程中可能有保守存在的共同基因改变,后者可能是诱发或促进肿瘤的关键分子。如何整合庞大的数据是应用跨种属筛选肿瘤关键分子策略的重要环节之一,而用于跨种属比较的数据库于近年已有报道<sup>[42]</sup>。总之,这一新的肿瘤研究策略虽然尚在起步阶段,在我国国内至今尚罕见这方面的相关报道,但他很可能在人类战胜肿瘤的进程中有所作为,应当引起重视。

## 5 参考文献

- 1 Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1-134
- 2 Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* 2010; 31: 100-110
- 3 Zender L, Xue W, Zuber J, Semighini CP, Krasnitz A, Ma B, Zender P, Kubicka S, Luk JM, Schirmacher P, McCombie WR, Wigler M, Hicks J, Hannon GJ, Powers S, Lowe SW. An oncogenomics-based in vivo RNAi screen identifies tumor suppressors in liver cancer. *Cell* 2008; 135: 852-864
- 4 Zender L, Lowe SW. Integrative oncogenomic approaches for accelerated cancer-gene discovery. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 72-76
- 5 Zender L, Spector MS, Xue W, Flemming P, Cordon-Cardo C, Silke J, Fan ST, Luk JM, Wigler M, Hannon GJ, Mu D, Lucito R, Powers S, Lowe SW. Identification and validation of oncogenes in liver cancer using an integrative oncogenomic approach. *Cell* 2006; 125: 1253-1267
- 6 Kim M, Gans JD, Nogueira C, Wang A, Paik JH, Feng B, Brennan C, Hahn WC, Cordon-Cardo C, Wagner SN, Flotte TJ, Duncan LM, Granter SR, Chin L. Comparative oncogenomics identifies NEDD9 as a melanoma metastasis gene. *Cell* 2006; 125: 1269-1281
- 7 Peeper D, Berns A. Cross-species oncogenomics in cancer gene identification. *Cell* 2006; 125: 1230-1233
- 8 Tomlins SA, Chinaiyan AM. Of mice and men: cancer gene discovery using comparative oncogenomics. *Cancer Cell* 2006; 10: 2-4
- 9 Mattison J, van der Weyden L, Hubbard T, Adams DJ. Cancer gene discovery in mouse and man. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1796: 140-161
- 10 Mattison J, Kool J, Uren AG, de Ridder J, Wessels L, Jonkers J, Bignell GR, Butler A, Rust AG, Brosch M, Wilson CH, van der Weyden L, Largaespada DA, Stratton MR, Futreal PA, van Lohuizen M, Berns A, Collier LS, Hubbard T, Adams DJ. Novel

- candidate cancer genes identified by a large-scale cross-species comparative oncogenomics approach. *Cancer Res* 2010; 70: 883-895
- 11 Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 2047-2063
  - 12 Hussain SP, Schwank J, Staib F, Wang XW, Harris CC. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 2007; 26: 2166-2176
  - 13 Martin J, Dufour JF. Tumor suppressor and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1720-1733
  - 14 Tong WM, Lee MK, Galendo D, Wang ZQ, Sabapathy K. Aflatoxin-B exposure does not lead to p53 mutations but results in enhanced liver cancer of Hupki (human p53 knock-in) mice. *Int J Cancer* 2006; 119: 745-749
  - 15 Thorgerirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 43: S145-S150
  - 16 Fang H, Tong W, Perkins R, Shi L, Hong H, Cao X, Xie Q, Yim SH, Ward JM, Pitot HC, Dragan YP. Bioinformatics approaches for cross-species liver cancer analysis based on microarray gene expression profiling. *BMC Bioinformatics* 2005; 6 Suppl 2: S6
  - 17 Lam SH, Gong Z. Modeling liver cancer using zebrafish: a comparative oncogenomics approach. *Cell Cycle* 2006; 5: 573-577
  - 18 Xue W, Krasnitz A, Lucito R, Sordella R, Vanaelst L, Cordon-Cardo C, Singer S, Kuehnel F, Wigler M, Powers S, Zender L, Lowe SW. DLC1 is a chromosome 8p tumor suppressor whose loss promotes hepatocellular carcinoma. *Genes Dev* 2008; 22: 1439-1444
  - 19 Anderson PW, Tennant BC, Lee Z. Cross-species hybridization of woodchuck hepatitis virus-induced hepatocellular carcinoma using human oligonucleotide microarrays. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4646-4651
  - 20 Wang F, Kuang Y, Salem N, Anderson PW, Lee Z. Cross-species hybridization of woodchuck hepatitis viral infection-induced woodchuck hepatocellular carcinoma using human, rat and mouse oligonucleotide microarrays. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 605-617
  - 21 Li Y, Wan D, Wei W, Su J, Cao J, Qiu X, Ou C, Ban K, Yang C, Yue H. Candidate genes responsible for human hepatocellular carcinoma identified from differentially expressed genes in hepatocarcinogenesis of the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Hepatol Res* 2008; 38: 85-95
  - 22 李瑗, 苏建家, 曹骥, 欧超, 仇效坤, 杨春, 班克臣, 岳惠芬, 韦薇, 欧胜敬, 张丽生, 万大方, 顾健人. 不同因素诱发的树鼩肝癌组织的基因表达差异. *癌症* 2003; 22: 1018-1022
  - 23 Li Y, Qin X, Cui J, Dai Z, Kang X, Yue H, Zhang Y, Su J, Cao J, Ou C, Yang C, Duan X, Yue H, Liu Y. Proteome analysis of aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*) and functional identification of candidate protein peroxiredoxin II. *Proteomics* 2008; 8: 1490-1501
  - 24 梁宏浩, 韦薇, 康晓楠, 郭坤, 曹骥, 苏建家, 杨春, 欧超, 李瑗, 刘银坤. 二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌过程中癌前病变阶段差异表达蛋白的筛选. *中华肝脏病杂志* 2009; 17: 669-674
  - 25 Kaiser S, Park YK, Franklin JL, Halberg RB, Yu M, Jessen WJ, Freudenberg J, Chen X, Haigis K, Jegga AG, Kong S, Sakthivel B, Xu H, Reichling T, Azhar M, Boivin GP, Roberts RB, Bissahoyo AC, Gonzales F, Bloom GC, Eschrich S, Carter SL, Aronow JE, Kleimayer J, Kleimayer M, Ramaswamy V, Settle SH, Boone B, Levy S, Graff JM, Doetschman T, Groden J, Dove WF, Threadgill DW, Yeatman TJ, Coffey RJ Jr, Aronow BJ. Transcriptional recapitulation and subversion of embryonic colon development by mouse colon tumor models and human colon cancer. *Genome Biol* 2007; 8: R131
  - 26 Gaspar C, Cardoso J, Franken P, Molenaar L, Morreau H, Möslein G, Sampson J, Boer JM, de Menezes RX, Fodde R. Cross-species comparison of human and mouse intestinal polyps reveals conserved mechanisms in adenomatous polyposis coli (APC)-driven tumorigenesis. *Am J Pathol* 2008; 172: 1363-1380
  - 27 Tang J, Le S, Sun L, Yan X, Zhang M, Macleod J, Leroy B, Northrup N, Ellis A, Yeatman TJ, Liang Y, Zwick ME, Zhao S. Copy number abnormalities in sporadic canine colorectal cancers. *Genome Res* 2010; 20: 341-350
  - 28 McManus KJ, Barrett IJ, Nouhi Y, Hieter P. Specific synthetic lethal killing of RAD54B-deficient human colorectal cancer cells by FEN1 silencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 3276-3281
  - 29 Bandapalli OR, Kahlert C, Hellstern V, Galindo L, Schirmacher P, Weitz J, Brand K. Cross-species comparison of biological themes and underlying genes on a global gene expression scale in a mouse model of colorectal liver metastasis and in clinical specimens. *BMC Genomics* 2008; 9: 448
  - 30 Hu Y, Sun H, Drake J, Kittrell F, Abba MC, Deng L, Gaddis S, Sahin A, Baggerly K, Medina D, Aldaz CM. From mice to humans: identification of commonly deregulated genes in mammary cancer via comparative SAGE studies. *Cancer Res* 2004; 64: 7748-7755
  - 31 Wardrop SL, Brown MA. Identification of two evolutionarily conserved and functional regulatory elements in intron 2 of the human BRCA1 gene. *Genomics* 2005; 86: 316-328
  - 32 Herschkowitz JL, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, Rasmussen KE, Jones LP, Assefnia S, Chandrasekharan S, Backlund MG, Yin Y, Khramtsov AI, Bastein R, Quackenbush J, Glazer RI, Brown PH, Green JE, Kopelovich L, Furth PA, Palazzo JP, Olopade OL, Bernard PS, Church GA, Van Dyke T, Perou CM. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007; 8: R76
  - 33 Bennett CN, Green JE. Unlocking the power of cross-species genomic analyses: identification of evolutionarily conserved breast cancer networks and validation of preclinical models. *Breast Cancer Res* 2008; 10: 213
  - 34 Kela I, Harmelin A, Waks T, Orr-Urtreger A, Domany E, Eshhar Z. Interspecies comparison of prostate cancer gene-expression profiles reveals genes associated with aggressive tumors. *Prostate* 2009; 69: 1034-1044
  - 35 Schlicht M, Matysiak B, Brodzeller T, Wen X, Liu H, Zhou G, Dhir R, Hessner MJ, Tonellato P, Suckow M, Pollard M, Datta MW. Cross-species global and

# ■名词解释

跨种属 (cross species) 肿瘤基因筛选策略: 指通过比较人和其他种属在同种肿瘤基因表达谱间的相似改变, 来探寻在该肿瘤发生发展中起关键作用的分子的研究策略。

## ■同行评价

本文选题较新,在已有研究的基础上,结合国外研究的成果,探讨了跨种属的肿瘤相关基因筛选策略的进展,内容丰富,数据详实,文笔流畅,具有一定的可读性。

- subset gene expression profiling identifies genes involved in prostate cancer response to selenium. *BMC Genomics* 2004; 5: 58
- 36 Williams PD, Lee JK, Theodorescu D. Molecular credentialing of rodent bladder carcinogenesis models. *Neoplasia* 2008; 10: 838-846
- 37 Sen B, Wolf DC, Turpaz Y, Bugrim A, Retief J, Hester SD. Identification of interspecies concordance of mechanisms of arsenic-induced bladder cancer. *Toxicol In Vitro* 2007; 21: 1513-1529
- 38 Sweet-Cordero A, Mukherjee S, Subramanian A, You H, Roix JJ, Ladd-Acosta C, Mesirov J, Golub TR, Jacks T. An oncogenic KRAS2 expression signature identified by cross-species gene-expression analysis. *Nat Genet* 2005; 37: 48-55
- 39 Maser RS, Choudhury B, Campbell PJ, Feng B, Wong KK, Protopopov A, O'Neil J, Gutierrez A, Ivanova E, Perna I, Lin E, Mani V, Jiang S, McNamara K, Zaghlul S, Edkins S, Stevens C, Brennan C, Martin ES, Wiedemeyer R, Kabbarah O, Nogueira C, Histen G, Aster J, Mansour M, Duke V, Foroni L, Fielding AK, Goldstone AH, Rowe JM, Wang YA, Look AT, Stratton MR, Chin L, Futreal PA, DePinho RA. Chromosomally unstable mouse tumours have genomic alterations similar to diverse human cancers. *Nature* 2007; 447: 966-971
- 40 Jette CA, Flanagan AM, Ryan J, Pyati UJ, Carbonneau S, Stewart RA, Langenau DM, Look AT, Letai A. BIM and other BCL-2 family proteins exhibit cross-species conservation of function between zebrafish and mammals. *Cell Death Differ* 2008; 15: 1063-1072
- 41 Gordon PM, Soliman MA, Bose P, Trinh Q, Sensen CW, Riabowol K. Interspecies data mining to predict novel ING-protein interactions in human. *BMC Genomics* 2008; 9: 426
- 42 Ogasawara O, Otsuji M, Watanabe K, Iizuka T, Tamura T, Hishiki T, Kawamoto S, Okubo K. BodyMap-Xs: anatomical breakdown of 17 million animal ESTs for cross-species comparison of gene expression. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: D628-D631

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 2009年《世界华人消化杂志》编委审稿总结

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*)编辑委员会共计400人,全部为副教授及副主任医师以上。*WCJD*编委会审稿费结算工作于每年01-05开始。本次统计为2008-01-01/2009-12-31编委审稿费费用,共计40 850,数据以稿件审回日期为准。*WCJD*共计审稿1 418篇,其中送审专家377位,共计送审次数2 094次,成功审回次数1 634,成功率78.03%。其中审稿次数排前三位的为:西安交通大学医学院第二附属医院感染科党双锁教授和福建医科大学附属协和医院消化内科王小众教授并列第一位,各17篇;南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心曹秀峰教授第二位,16篇;中国医科大学附属第一医院消化内科王炳元教授和苏州大学附属第一医院消化科陈卫昌教授并列第三位,各15篇。

*WCJD*编辑部感谢各位编委2009年对*WCJD*工作的支持,同时希望各位编委更加积极主动的配合我们今后的工作。审稿费已经通过邮局汇款,如有审稿费未收到或者审稿稿件有误差,请各位编委与编辑部联系,联系电话:010-85381892,联系人:李军亮。(编辑部主任:李军亮 2010-04-20)