

Glypican-3与原发性肝癌关系研究进展

罗飞兵, 张焜和

罗飞兵, 张焜和, 南昌大学第一附属医院消化内科 江西省消化疾病重点实验室 江西省南昌市 330006
江西省教育厅科技基金资助项目, No. 2006-61
作者贡献分布: 罗飞兵完成综述初稿; 张焜和审核修改.
通讯作者: 张焜和, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院消化内科, 江西省消化疾病重点实验室. yfyzkh@sina.com
收稿日期: 2009-10-25 修回日期: 2009-12-03
接受日期: 2009-12-07 在线出版日期: 2010-01-18

Advances in the relationship between glypican-3 and primary hepatic carcinoma

Fei-Bing Luo, Kun-He Zhang

Fei-Bing Luo, Kun-He Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Digestive Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: the Science and Technology Foundation of Jiangxi Provincial Educational Department, No. 2006-61
Correspondence to: Professor Kun-He Zhang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai Zheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. yfyzkh@sina.com
Received: 2009-10-25 Revised: 2009-12-03
Accepted: 2009-12-07 Published online: 2010-01-18

Abstract

Glypican-3 (GPC3) is a membrane heparin sulfate proteoglycan that is expressed abundantly in the fetal liver, inactive in the normal adult liver and frequently reactivated in hepatocellular carcinoma (HCC). Serum soluble GPC3 is a new diagnostic and prognostic biomarker for HCC. GPC3 is also a potential target for targeted therapy of HCC. The expression of GPC3 is upregulated at the early stage of HCC, which is associated with sulfatase-2, zinc-fingers and homeoboxes 2 (ZHX2) and alpha-fetoprotein regulator 2 (AFR2). GPC3 overexpression can activate integrin, insulin-like growth factor and Wnt signaling to promote HCC development.

Key Words: Glypican-3; Hepatocellular carcinoma; Diagnosis; Targeted therapy; Molecular mechanism

Luo FB, Zhang KH. Advances in the relationship between glypican-3 and primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(2): 155-159

摘要

Glypican-3(GPC3)为膜性硫酸乙酰肝素多糖蛋白, 在胎儿肝脏表达丰富, 在成人肝脏不表达, 于肝癌发生时常常再激活. 血清中可溶性GPC3可作为生物标志物用于肝癌诊断和预后评估. GPC3还有望作为肝癌靶向治疗的新靶点. 在肝细胞癌早期GPC3表达就开始上调, 硫酸酯酶-2、锌指和同源框2和甲胎蛋白调节素2等可能与GPC3表达上调有关, 上调后激活整合素、胰岛素样生长因子和Wnt信号通路等促进肝癌细胞生长.

关键词: Glypican-3; 肝细胞癌; 诊断; 靶向治疗; 分子机制

罗飞兵, 张焜和. Glypican-3与原发性肝癌关系研究进展. *世界华人消化杂志* 2010; 18(2): 155-159
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/155.asp>

0 引言

磷脂酰肌醇蛋白多糖-3(glypican-3, GPC3)为Glypican家族的一员, 相对分子质量约66 kDa, 其基本结构包含核心蛋白、硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)链和糖基化磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)^[1]. GPC3在核心蛋白下游富含半胱氨酸结构区的下端, 即第358位精氨酸和359位丝氨酸处可以被酶切割而分成2段, 使N-端约含40 kDa的GPC3蛋白成为可溶性蛋白片段而分泌入血. GPC3在胚胎及胎儿期组织器官的形成和发育阶段扮演着重要角色, 主要起负性调控作用, 防止组织器官生长过大并在整体上调节身体大小^[2]. 成人GPC3异常表达与多种肿瘤的发生发展关系密切, 在乳腺癌和卵巢癌中为表达缺失, 在肾癌、肺鳞癌、甲状腺癌、梅克尔细胞癌、胃癌、大肠癌等呈过表达. 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)早期, GPC3即呈高表达, 并认为对HCC具有早期诊断价值. 本文重点就GPC3在HCC的发生发展及其临床意义的研究进展作一综述.

1 GPC3在肝细胞癌中表达特点及诊断价值

在胚胎和胎儿期, GPC3的表达有明显的器官组

■背景资料

硫酸乙酰肝素多糖蛋白包括多配体蛋白聚糖(syndecans)、磷脂酰肌醇蛋白多糖(glypicans)、基底膜蛋白多糖(perlecan)、集簇蛋白(agrins)等. 脊椎动物的Glypican家族包括6个成员, 他们的基本结构相似. 人类Glypican-3基因于1996年发现, 因其与肝癌关系密切, 应用前景良好, 成为研究热点.

■同行评议者

刘成海, 研究员, 上海中医药大学附属曙光医院(东部)肝病研究所

■ 研发前沿

GPC3在肝癌组织中的表达具有良好的敏感性和特异性,他在肝癌诊断、治疗及预后评估中的价值是目前应用研究的重点,而他在肝癌发生发展中分子机制是目前的基础研究的前沿。

组织特异性和分化时相特异性。肝实质细胞在整个胎儿期均有明显表达,而出生后到成人阶段,除在胎盘、乳腺、间皮、卵巢、肺及肾组织有弱表达外,其他正常组织无明显表达^[3]。1997年Hsu等^[4]首先报道GPC3 mRNA在HCC组织中高表达,随后越来越多的研究者证实,在HCC组织中,不管是GPC3 mRNA还是蛋白均呈过表达,并在HCC的早期即已发生^[5,6]。

1.1 肝癌组织的GPC3表达 GPC3在肝癌组织与良性肝病组织的表达差异明显。Llovet等^[7]报道,在丙型肝炎后肝硬化背景的早期肝癌组织中(<2 cm的肝癌结节)GPC3表达率100%,其他良性肝病和正常肝组织中表达率为0。缪辉来等^[6]研究显示:肝癌组织GPC3阳性表达率为81.5%,而癌旁及远肝癌组织无表达。Wang等^[8]用基于组织芯片的免疫组织化学染色检测肝癌组织GPC3,发现有肝硬化背景的肝癌组织阳性率达90%,而正常肝脏背景下的肝癌组织阳性率为64%,肝脏高级别腺瘤和早期肝癌组织阳性率为48%,良性结节或低级别腺瘤组织阳性率仅3%,可以很好地把肝脏良性结节或肝脏腺瘤和肝癌区分开来,据此认为GPC3是早期肝癌诊断标志物,这与Wang等^[9]的结论一致。Di Tommaso等^[10]研究显示,GPC3对早期肝癌诊断的敏感性是69%,特异性是91%。

原发性肝癌主要为HCC,少部分为胆管细胞癌,GPC3可以很好的区分2类肝癌。Shirakawa等^[11]比较了HCC和ICC(肝内胆管癌)组织中GPC3表达情况,发现HCC表达率78.3%,而ICC无表达。

不过,Abdul-AI等^[12]认为GPC3用于肝癌诊断时应谨慎:虽然轻度丙型肝炎标本GPC3表达均为阴性,但83.6%的慢性重度丙型肝炎活组织标本可检测到GPC3表达。

1.2 肝癌患者血清中GPC3的水平 Capurro等^[13]检测了肝癌患者的血清GPC3,53%(18/34)的肝癌患者升高,低于肝癌组织阳性率(72%),20例肝硬化患者中只有1例升高,正常对照和肝炎均为阴性。Nakatsura等^[14]研究显示,肝癌患者血清GPC3蛋白的阳性率为40.0%(16/40),肝硬化患者、慢性肝炎和健康对照均为阴性(0/13、0/34、0/60)。周伟等^[15]检测血清GPC3的含量,以30 μg/L为诊断界值时,诊断肝癌的敏感性和特异性分别为40%和93%,明显低于HCC组织的免疫组织化学法检测结果,也不如传统的AFP检测。缪辉来等^[6]的研究也得到类似结果,血

清GPC3蛋白检测的敏感性为55.8%(肝癌组织81.5%),特异性为100%。Beale等^[16]研究认为,血清GPC3检测不能监测酒精性和非酒精性脂肪肝患者是否发展为肝癌患者。血清GPC3阳性率不及组织学检测高,因此建立比现有方法更敏感的血清GPC3检测新技术以提高其诊断价值可能是目前需要解决的问题之一。

1.3 血清AFP阴性肝癌的GPC3表达 在AFP阴性肝癌中,GPC3也有较高的表达率。Ding等^[17]检测了41例AFP阴性的肝癌组织及其癌旁组织的GPC3 mRNA,癌组织表达率为73.17%,癌旁组织中只有9.76%,且为弱表达;大肝癌(>5 cm)的表达率为79.31%,小肝癌(≤5 cm)的表达率为41.67%;低分化癌(III-IV级)的表达率为76.47%,高分化癌(I-II级)的表达率为42.86%;免疫组织化学显示GPC3主要在肝癌细胞中表达,正常肝细胞、胆管细胞、血管内皮细胞、Ito细胞及成纤维细胞均呈阴性。值得注意的是,血清中GPC3与AFP水平之间没有明显相关性^[13,18],可以在一定程度上弥补AFP的不足。

1.4 GPC3的表达与肝癌患者的预后 GPC3的表达状况与肝癌患者的预后相关。Shirakawa等^[19]将107例肝癌患者的手术切除标本行免疫组织化学染色分为GPC3阳性组和阴性组,随访5年,发现GPC3阳性组死亡率明显高于阴性组(87.7% vs 54.5%);在接受手术切除治疗的80例患者中,GPC3阴性患者5年内没有1例死亡(0/16);多因素分析显示,GPC3的表达情况是肝癌独立的预后相关因素。有关GPC3与肝癌预后的关系研究报道较少,两者之间的关系有待更多的资料证实。

2 GPC3促HCC生长的机制

2.1 HCC GPC3表达上调的机制 GPC3在正常情况下起负性调控生长作用。GPC3基因突变和功能丧失时,导致过度生长和畸变综合征(simpson-golabi-behmel syndrome, SGBS)^[20],表现为肝脏和其他器官过度生长,并增加患某些肿瘤的机率,如HCC、Wilms瘤等^[21]。Liu等^[22]研究显示,切除肝脏2 d后GPC3表达上调,第5天达到高峰;正常肝细胞当GPC3蛋白和mRNA表达达到高峰时,细胞分裂增殖开始下降,阻断GPC3表达则促进肝细胞生长。但肝癌细胞与正常肝细胞不同,GPC3表达不呈现负性调控作用。GPC3表达上调的机制复杂。Lai等^[23]研究发现,敲除了硫酸酯酶2(sulfatase-2)基因的

Huh细胞系其GPC3表达明显下降,并在裸鼠体内实验得到同样的结果,而上调硫酸酯酶2的表达, GPC3的表达也增强,故认为硫酸酯酶2可上调GPC3表达。Morford等^[24]通过动物实验发现,转录抑制因子锌指和同源框2(zinc-fingers and homeoboxes 2, Zhx2)能抑制成年鼠肝脏GPC3的表达,而在HCC中Zhx2基因通常呈表达沉默状态^[25],可能正是由于失去了Zhx2的抑制作用使得GPC3出现过度表达。另外,CCl₄损伤肝脏可激活GPC3表达,并受甲胎蛋白调节素2(alpha-fetoprotein regulator 2, Afr2)调控^[24]。

2.2 GPC3促进肝癌生长的信号通路 Kwack等^[26]发现GPC3可抑制成纤维细胞生长因子2介导的肝癌细胞增殖,同时降低肝癌细胞与I型胶原、纤维连接蛋白之间的黏附力,增强细胞的迁移和侵袭能力。Kittaka等^[27]证实GPC3蛋白是激活整合素(integrin)信号通路的关键蛋白之一,通过此信号通路可促进肝癌细胞的增殖和增强其侵袭力。但王冰等^[28]将携带GPC3基因的重组真核表达载体(pEGFP-N2-GPC3)转染人肝癌细胞系SK-Hep-1后,发现细胞的增殖力和黏附力明显下降,而侵袭力则增强,认为GPC3能抑制肝癌细胞的增殖和黏附,促进其转移,这与Capurro等^[29]的研究不完全一致,可能与选用的肝癌细胞系不同有关。Cheng等^[30]研究显示,转染GPC3基因的NIH3T3细胞系GPC3蛋白过表达,细胞呈失控性生长,将低表达GPC3的PLC-PRF-5肝癌细胞系转为高表达,其生长速度明显增快,而敲除了GPC3基因的HuH-7细胞系生长受抑,并发现GPC3 N-末端富含脯氨酸的结构域可特异性地结合胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)受体,激活IGF信号通路,从而促进肝癌细胞生长。Capurro等^[29]发现GPC3核心蛋白能与Wnts(如Wnt3a)形成复合物,表达GPC3的肝癌细胞对Wnt3a的结合能力更强,提示GPC3能增强肝癌细胞对Wnt的反应性。另外发现GPC3能抑制肝癌细胞β-catenin的降解,导致细胞质β-catenin大量堆积。以上提示GPC3通过激活Wnt信号通路而促进肝癌细胞生长。

近期有研究者发现GPC3与刺猬分子信号通路(Hh)关系密切。已知Hh通路在胚胎发育期对胚胎生长和形体控制起着十分重要的作用,与细胞生长、分化及肿瘤的成长密切相关;在胚胎发育成熟后,Hh通路对肠道干细胞的增殖亦有重要的调节作用。持续的Hh信号通路激活可诱发组织器官过生长,并可诱发内胚性肿瘤。

Capurro等^[31]研究发现,无GPC3表达的裸鼠胚胎中,Hh信号通路是增强的,在正常胚胎鼠的纤维原细胞中, GPC3通过高亲和地结合Hh蛋白而竞争性地抑制其与相应受体结合,并促进刺猬蛋白内吞和降解,从而负性调控Hh信号通路,且认为SGBS患者至少部分原因归于Hh信号通路的过度激活^[32]。但GPC3促HCC生长机制是否与Hh信号通路有关尚无文献报道。

3 GPC3对HCC靶向治疗价值

作为HCC表达上调的基因之一, GPC3为拓展HCC治疗手段提供了新的思路。Komori等^[33]发现GPC3144-152(FVGEFFTDV)肽片段可在HLA-A2.1转基因鼠中诱导相应的反应性细胞毒T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),却不产生自身免疫反应,接种此CTL细胞可抑制肝癌细胞在小鼠体内生长。Ishiguro等^[34]在裸鼠的肝癌实验中发现,抗GPC3抗体GC33能明显降低表达GPC3的肝癌鼠血清GPC3和AFP水平,对表达GPC3的肝癌细胞和移植于鼠体内的Hun-7人肝癌细胞具有杀伤作用,其机制是抗体依赖的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和/或补体依赖的细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)^[35],并与局部的巨噬细胞关系密切^[36]。有关GPC3在肝癌靶向治疗中的价值有待更进一步的研究。

4 结论

GPC3属膜性硫酸乙酰肝素多糖蛋白,在胚胎及胎儿期负性调控组织器官的发育,出生后异常表达与肿瘤的发生发展关系密切。在HCC组织中GPC3呈高表达状态,且肝癌早期即可检出,在AFP阴性肝癌也有一定的表达率,故认为GPC3可用于早期肝癌的诊断。血清GPC3的阳性率不及肝癌组织免疫组织化学染色高,也低于AFP的阳性率,因此建立和完善检测新方法是推进GPC3临床诊断应用的关键。研究也初步显示GPC3可作为肝癌生物治疗的新靶标,在肝癌的预后判断中也有一定的价值。肝细胞癌GPC3表达上调的机制尚不完全清楚,可能与硫酸酯酶-2、Zhx2和Afr2等有关,上调后可能通过激活整合素、胰岛素样生长因子和Wnt信号通路等促进肝癌细胞生长。总之,深入研究GPC3促进HCC发生发展的分子机制,探讨GPC3在HCC诊断、治疗和预后判断中的价值具有重要意义。

■创新盘点

本文综述了GPC3与肝癌在应用研究和基础研究方面的最新进展,前者包括GPC3与肝癌的诊断、靶向治疗和预后评估,后者涉及GPC3在肝细胞癌中表达上调的分子机制及促肝癌生长的相关信号通路。

■应用要点

本文提示, 血清GPC3检测对肝癌的诊断价值不及AFP, 但部分AFP阴性肝细胞癌可检出GPC3, 两者联合检测可相互补充。在肝细胞预后评估方面, GPC3是独立的相关因素。

5 参考文献

- De Cat B, David G. Developmental roles of the glypicans. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12: 117-125
- Oliver F, Christians JK, Liu X, Rhind S, Verma V, Davison C, Brown SD, Denny P, Keightley PD. Regulatory variation at glypican-3 underlies a major growth QTL in mice. *PLoS Biol* 2005; 3: e135
- Iglesias BV, Centeno G, Pascucci H, Ward F, Peters MG, Filmus J, Puricelli L, de Kier Joffé EB. Expression pattern of glypican-3 (GPC3) during human embryonic and fetal development. *Histol Histopathol* 2008; 23: 1333-1340
- Hsu HC, Cheng W, Lai PL. Cloning and expression of a developmentally regulated transcript MXR7 in hepatocellular carcinoma: biological significance and temporospatial distribution. *Cancer Res* 1997; 57: 5179-5184
- Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, Vander Borgh S, Pirenne J, Nevens F, Verslype C, van Pelt J, Roskams T. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1405-1411
- 缪辉来, 谢贵林, 温继育, 陈念平, 陈明, 包仕廷. Glypican-3蛋白在肝细胞癌患者血清和组织中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2311-2315
- Llovet JM, Chen Y, Wurbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, Thung SN, Khitrov G, Zhang W, Villanueva A, Battiston C, Mazzaferro V, Bruix J, Waxman S, Friedman SL. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1758-1767
- Wang XY, Degos F, Dubois S, Tessitore S, Allegretta M, Guttman RD, Jothy S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Glypican-3 expression in hepatocellular tumors: diagnostic value for preneoplastic lesions and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 37: 1435-1441
- Wang HL, Anatelli F, Zhai QJ, Adley B, Chuang ST, Yang XJ. Glypican-3 as a useful diagnostic marker that distinguishes hepatocellular carcinoma from benign hepatocellular mass lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1723-1728
- Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, Montorsi M, Torzilli G, Tommasini M, Terracciano L, Tornillo L, Vecchione R, Roncalli M. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 725-734
- Shirakawa H, Kuronuma T, Nishimura Y, Hasebe T, Nakano M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 is a useful diagnostic marker for a component of hepatocellular carcinoma in human liver cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 649-656
- Abdul-AI HM, Makhlof HR, Wang G, Goodman ZD. Glypican-3 expression in benign liver tissue with active hepatitis C: implications for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39: 209-212
- Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003; 125: 89-97
- Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, Motomura Y, Hosaka S, Beppu T, Ishiko T, Kamohara H, Ashihara H, Katagiri T, Furukawa Y, Fujiyama S, Ogawa M, Nakamura Y, Nishimura Y. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 16-25
- 周伟, 郭霞, 曹志刚, 赵新泰, 屠红. 血清Glypican-3检测在肝癌诊断中的临床意义. *肿瘤* 2007; 27: 679-682
- Beale G, Chattopadhyay D, Gray J, Stewart S, Hudson M, Day C, Trerotoli P, Giannelli G, Manas D, Reeves H. AFP, PIVKAL, GP3, SCCA-1 and follistatin as surveillance biomarkers for hepatocellular cancer in non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *BMC Cancer* 2008; 8: 200
- Ding GH, Wang HY, Chen H, Wu MC, Man XB, Cong WM, Yang JH, Cheng SQ, Li N, Shen L. Expression of the Glypican-3 Gene in alpha-fetoprotein-negative Human hepatocellular carcinoma. *Chin-Germ J Clin Oncol* 2005; 4: 262-266
- Filmus J, Capurro M. Glypican-3 and alphafetoprotein as diagnostic tests for hepatocellular carcinoma. *Mol Diagn* 2004; 8: 207-212
- Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2009; 100: 1403-1407
- Pilia G, Hughes-Benzie RM, MacKenzie A, Baybayan P, Chen EY, Huber R, Neri G, Cao A, Forabosco A, Schlessinger D. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 241-247
- Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 53-71
- Liu B, Paranjpe S, Bowen WC, Bell AW, Luo JH, Yu YP, Mars WM, Michalopoulos GK. Investigation of the role of glypican 3 in liver regeneration and hepatocyte proliferation. *Am J Pathol* 2009; 175: 717-724
- Lai JP, Sandhu DS, Yu C, Han T, Moser CD, Jackson KK, Guerrero RB, Aderca I, Isomoto H, Garrity-Park MM, Zou H, Shire AM, Nagorney DM, Sanderson SO, Adjei AA, Lee JS, Thorgeirsson SS, Roberts LR. Sulfatase 2 up-regulates glypican 3, promotes fibroblast growth factor signaling, and decreases survival in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 1211-1222
- Morford LA, Davis C, Jin L, Dobierzewska A, Peterson ML, Spear BT. The oncofetal gene glypican 3 is regulated in the postnatal liver by zinc fingers and homeoboxes 2 and in the regenerating liver by alpha-fetoprotein regulator 2. *Hepatology* 2007; 46: 1541-1547
- Lv Z, Zhang M, Bi J, Xu F, Hu S, Wen J. Promoter hypermethylation of a novel gene, ZHX2, in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 740-746
- Kwack MH, Choi BY, Sung YK. Cellular changes resulting from forced expression of glypican-3 in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Cells* 2006; 21: 224-228
- Kittaka N, Takemasa I, Takeda Y, Marubashi S, Nagano H, Umeshita K, Dono K, Matsubara K, Matsuura N, Monden M. Molecular mapping of human hepatocellular carcinoma provides deeper

- biological insight from genomic data. *Eur J Cancer* 2008; 44: 885-897
- 28 王冰, 林山, 王烈. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3基因对肝癌细胞SK-Hep-1黏附和侵袭的影响. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2008; 15: 474-477
- 29 Capurro MI, Xiang YY, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res* 2005; 65: 6245-6254
- 30 Cheng W, Tseng CJ, Lin TT, Cheng I, Pan HW, Hsu HC, Lee YM. Glypican-3-mediated oncogenesis involves the Insulin-like growth factor-signaling pathway. *Carcinogenesis* 2008; 29: 1319-1326
- 31 Capurro MI, Xu P, Shi W, Li F, Jia A, Filmus J. Glypican-3 inhibits Hedgehog signaling during development by competing with patched for Hedgehog binding. *Dev Cell* 2008; 14: 700-711
- 32 Capurro MI, Li F, Filmus J. Overgrowth of a mouse model of Simpson-Golabi-Behmel syndrome is partly mediated by Indian hedgehog. *EMBO Rep* 2009; 10: 901-907
- 33 Komori H, Nakatsura T, Senju S, Yoshitake Y, Motomura Y, Ikuta Y, Fukuma D, Yokomine K, Harao M, Beppu T, Matsui M, Torigoe T, Sato N, Baba H, Nishimura Y. Identification of HLA-A2- or HLA-A24-restricted CTL epitopes possibly useful for glypican-3-specific immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2689-2697
- 34 Ishiguro T, Sugimoto M, Kinoshita Y, Miyazaki Y, Nakano K, Tsunoda H, Sugo I, Ohizumi I, Aburatani H, Hamakubo T, Kodama T, Tsuchiya M, Yamada-Okabe H. Anti-glypican 3 antibody as a potential antitumor agent for human liver cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 9832-9838
- 35 Nakano K, Orita T, Nezu J, Yoshino T, Ohizumi I, Sugimoto M, Furugaki K, Kinoshita Y, Ishiguro T, Hamakubo T, Kodama T, Aburatani H, Yamada-Okabe H, Tsuchiya M. Anti-glypican 3 antibodies cause ADCC against human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 378: 279-284
- 36 Takai H, Kato A, Kinoshita Y, Ishiguro T, Takai Y, Ohtani Y, Sugimoto M, Suzuki M. Histopathological analyses of the antitumor activity of anti-glypican-3 antibody (GC33) in human liver cancer xenograft models: The contribution of macrophages. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 930-938

■同行评价

本文主要围绕GPC3与原发性肝癌的关系, 综述GPC3在肝细胞癌中的表达特点、促HCC生长机制、HCC靶向治疗及预后评估价值等, 有参考价值。

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 •

WJG 成功通过评审被PMC收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊, 并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前, 我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology*, WJG)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录, 全文免费向公众开放, 见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任: 程剑侠 2009-03-26)