

GSK-3 β : 结直肠癌发生发展中的重要调控分子

李挥力, 王继亮, 王国斌, 陶凯雄

■背景资料

Wnt/ β -catenin信号转导途径被认为是结直肠癌发生发展过程中的关键信号转导途径。而在Wnt/ β -catenin信号转导途径中, 糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β)起着关键性的调节作用, 因而GSK-3 β 被认为是结直肠癌发生发展中的关键调控分子, 并且极有可能成为结直肠癌治疗的靶向分子。

李挥力, 王继亮, 王国斌, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文综述由李挥力与王继亮完成; 王国斌与陶凯雄审核。

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科。

tao_kaixiong@163.com

收稿日期: 2010-05-22 修回日期: 2010-08-03

接受日期: 2010-08-24 在线出版日期: 2010-10-08

GSK-3 β : a key regulator in the initiation and progression of colorectal cancer

Hui-Li Li, Ji-Liang Wang, Guo-Bin Wang, Kai-Xiong Tao

Hui-Li Li, Ji-Liang Wang, Guo-Bin Wang, Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2010-05-22 Revised: 2010-08-03

Accepted: 2010-08-24 Published online: 2010-10-08

Abstract

The Wnt/ β -catenin signal transduction pathway plays an important role in the initiation and progression of colorectal cancer. Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) is a multi-functional serine/threonine kinase that plays an important regulatory role in the Wnt/ β -catenin signal transduction pathway. However, there are two opposing views on the role of GSK-3 β in the pathogenesis of colorectal cancer. On one hand, some researchers believe that inhibition of GSK-3 β can promote tumor initiation and progression, and tumor growth will be inhibited if GSK-3 β is activated. On the other hand, some other researchers hold the view that inhibition of GSK-3 β can prevent tumor development, and the initiation and progression of tumors will be promoted if GSK-3 β is activated. In this paper, we will review the roles that the Wnt/ β -catenin signal transduction pathway and GSK-3 β play in the pathogenesis of colorectal cancer.

Key Words: Glycogen synthase kinase-3 β ; Wnt/

β -catenin signal transduction pathway; Colorectal cancer; Regulator

Li HL, Wang JL, Wang GB, Tao KX. GSK-3 β : a key regulator in the initiation and progression of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(28): 2992-2996

摘要

Wnt/ β -catenin信号转导途径在结直肠癌的发生发展中起着至关重要的作用, 而糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β)作为一种特殊的多功能丝氨酸/苏氨酸激酶, 被认为是这一信号转导途径中的重要调节分子。在针对GSK-3 β 与结直肠癌发生发展关系的研究中, 出现了截然相反的两种研究结果, 一些研究显示抑制GSK-3 β 会促进肿瘤发生发展, 而活化GSK-3 β 能抑制肿瘤生长。另一些研究结果则与之相反, 他们显示抑制GSK-3 β 能治疗肿瘤, 而活化GSK-3 β 则会促进肿瘤的进展。本文介绍GSK-3 β 分子的特性及其所调控的Wnt/ β -catenin信号转导途径与结直肠癌发生发展的关系, 并重点讨论产生GSK-3 β 研究结果矛盾的可能原因。

关键词: 糖原合酶激酶3 β ; Wnt/ β -catenin信号转导途径; 结直肠癌; 调控分子

李挥力, 王继亮, 王国斌, 陶凯雄. GSK-3 β : 结直肠癌发生发展中的重要调控分子. 世界华人消化杂志 2010; 18(28): 2992-2996

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2992.asp>

0 引言

结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一^[1], 其发病的分子机制目前尚未完全阐明, 其中Wnt/ β -catenin信号转导途径在肿瘤的发生发展中起重要作用的观点已被广泛接受^[2,3], 众多研究表明结直肠癌中Wnt/ β -catenin信号转导途径处于激活状态^[4-6], 因而该途径被认为是结直肠癌发生发展过程中的关键信号转导途径^[7,8]。而在Wnt/ β -catenin信号转导途径中, 糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β)起着关键性的调节作用^[9], 因而GSK-3 β 被认为是

■同行评议者

王正康, 教授, 北京中日友好医院普外科

结直肠癌发生发展中的关键调控分子, 并且极有可能成为结直肠癌治疗的靶向分子. 然而目前针对GSK-3 β 在结直肠癌中作用的研究, 出现了截然相反的两种研究结果. 本文将着重介绍Wnt/ β -catenin信号转导途径及其重要调控分子GSK-3 β 的特性, 以及他们与结直肠癌发生发展的关系, 并讨论产生GSK-3 β 矛盾研究结果的可能原因.

1 Wnt/ β -catenin与结直肠癌

Wnt/ β -catenin信号转导途径中的终末效应分子 β 连环蛋白(β -catenin)是一种转录调控因子^[10]. 当没有细胞外的Wnt信号刺激时, β -catenin在胞内通过磷酸化介导的降解保持低水平状态, 导致其下游的转录因子T淋巴细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)处于抑制状态^[9]. 胞质内 β -catenin的降解是通过一种由GSK-3 β 、支架蛋白(axis inhibition protein, Axin)和腺瘤性结肠息肉病抑制蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)的多蛋白复合体介导的. 在胞质中, 这种多蛋白复合体与 β -catenin结合并使其磷酸化, 进而使其泛素化并被蛋白酶体降解. 当Wnt信号刺激之后, Axin-GSK-3 β -APC复合体活性被抑制, β -catenin不能被降解, 于是在胞质中累积, 随后进入胞核. 在胞核内, β -catenin与TCF/LEF家族的转录因子结合来共同促进Wnt靶向基因的转录^[11], 包括细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和细胞癌基因(cellular oncogene, c-Myc). cyclin D1和c-Myc的激活成为肿瘤形成的基础. Wnt/ β -catenin信号转导途径介导的TCF/LEF的靶向基因的转录激活促进了结直肠癌最初的转变. 因而Axin-GSK-3 β -APC复合体对Wnt/ β -catenin信号途径起到负向调控作用. 当这种复合体失活时, 如APC、Axin、 β -catenin发生基因突变, 或者GSK-3 β 被磷酸化(GSK-3 β 的非激活状态), 则会消除其对于 β -catenin的负调节机制, 导致 β -catenin在胞质中的累积并转移入细胞核, 这也将促进癌基因的表达^[11].

Ougolkov等^[12]测定了人类结直肠癌标本中 β -catenin活性的差异, 证实了在肿瘤侵袭的边缘组织中, β -catenin的活化能确切地预测那些预后更差的患者. 而且Hashimoto等^[13]、Mikami等^[14]、Wang等^[15]都曾报道在平坦型结直肠癌(恶性度高)细胞中 β -catenin的表达水平较凸起型结直肠癌(恶性度较低)更高. 这些临床发现证实了结直

肠癌中Wnt/ β -catenin信号转导途径确实处于激活状态, 也确立了对 β -catenin活化程度与结直肠癌发生发展的关系及对 β -catenin表达进行分子调控机制研究的重要性.

2 GSK-3 β : 一种特殊的多功能激酶

GSK-3 β 是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶, 在身体各处的细胞中他几乎无所不在, 依赖其对底物的磷酸化作用参与多种病理生理过程并调节多种细胞信号转导途径. 在脑中, GSK-3 β 的高表达与阿尔茨海默病(alzheimer's disease)、双向情感障碍(bipolar disorder)以及亨廷顿病(huntington disease)等神经系统疾病密切相关^[16,17]. 在胰岛素信号转导途径中, GSK-3 β 通过调节糖原合酶的活性来影响糖原的合成^[18,19]. 在Wnt/ β -catenin信号转导途径中, GSK-3 β 的主要功能是使 β -catenin的N端的丝氨酸/苏氨酸磷酸化进而使 β -catenin降解, 从而调节 β -catenin的胞内含量、定位和功能^[20,21].

除了其繁多的功能, GSK-3 β 的一个特殊之处在于其大多数底物被磷酸化之前需要经历一个称之为“初始磷酸化(priming phosphate)”的过程, 即在GSK-3 β 磷酸化靶向氨基酸残基(丝氨酸或苏氨酸)之前, 其靶向氨基酸C端第4个氨基酸残基(丝氨酸或苏氨酸)应已处于磷酸化的状态^[22-24]. 底物虽然各不相同, 但需具备共有氨基酸序列, 即N端-Ser/Thr-(X-X-X)-pSer/pThr-C端(X代表任意氨基酸残基, pSer/pThr代表磷酸化的丝氨酸或苏氨酸), 其中的pSer/pThr就是“初始磷酸化位点”. 没有被“初始磷酸化”的底物也能够被GSK-3 β 磷酸化, 但是其磷酸化效率较已被初始磷酸化的底物大大降低^[25]. GSK-3 β 的3个氨基酸残基Arg 96、Arg 180和Lys 205组成一个“初始磷酸化位点结合袋”, 而另外3个残基Phe 67、Gln 89和Asn 95则对底物的识别起着至关重要的作用, 其中任何一个位点的突变都会导致底物的磷酸化过程受阻^[26].

GSK-3 β 不但通过对其底物的磷酸化来调节底物的活性, GSK-3 β 自身的活性变化也是通过其分子中氨基酸残基的磷酸化来实现的. GSK-3 β 中N端第9位丝氨酸残基(Ser 9)的磷酸化对GSK-3 β 的活性起到抑制作用, 磷酸化的Ser 9作为“假底物”阻止GSK-3 β 的“初始磷酸化位点结合袋”与底物的“初始磷酸化位点”结合, 从而导致了GSK-3 β 的失活. GSK-3 β 中C端第216位酪氨酸残基(Tyr 216)的磷酸化会活化GSK-

■相关报道

Song等报道, 乳糖凝集素-3能抑制GSK-3 β 的活性, 从而使 β -catenin在胞内累积进而提高 β -catenin/TCF的转录活性, 而使其下游癌基因的表达增加.

■创新盘点

本文首次以综述的形式介绍Wnt/ β -catenin信号转导途径中重要调控分子GSK-3 β 的特性及其与结直肠癌发生发展的关系,并讨论在针对GSK-3 β 的研究中出现相互矛盾结果的原因。

3 β ,此位点的变异将降低GSK-3 β 的活性。以上两个位点对GSK-3 β 的调节作用已被广泛接受,近来又有新的调节机制被发现,Thornton等^[27]发现p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)能特异地磷酸化GSK-3 β 的C端第390位苏氨酸残基,从而抑制GSK-3 β 的活性并加剧 β -catenin在细胞中的积聚。

3 GSK-3 β 与结直肠癌

前文中已经提到,促进 β -catenin在胞内的稳定和累积是Wnt信号转导途径中的最关键事件。因为原癌蛋白 β -catenin被公认为是GSK-3 β 的磷酸化依赖性失活的底物,所以我们可以认为GSK-3 β 干预细胞的癌变和肿瘤形成过程是通过其在Wnt/ β -catenin信号途径中的作用来实现的。Wang等^[15]、Li等^[28]曾报道,GSK-3 β 的失活导致 β -catenin在胞内的累积,从而在肿瘤发生发展中起重要作用。Caspi等^[29]曾报道GSK-3 β 能进入核内与 β -catenin形成复合体,降低 β -catenin/TCF依赖的基因转录活性,从而抑制癌基因的表达。Takahashi-Yanaga等^[30]报道,通过分化诱导因子(differentiation inducing factors, DIFs)激活GSK-3 β 能抑制Wnt/ β -catenin信号转导途径,从而使人类肿瘤细胞生长停滞。Song等^[31]报道,乳糖凝集素-3(galectin-3)能抑制GSK-3 β 的活性,从而使 β -catenin在胞内累积进而提高 β -catenin/TCF的转录活性,而使其下游癌基因的表达增加。Tighe等^[32]曾提出,GSK-3 β 在维持染色体的均等分裂中起作用,而GSK-3 β 抑制剂则可能导致染色体的不稳定从而诱发肿瘤。这些证据都支持抑制GSK-3 β 会促进肿瘤发生发展,而活化GSK-3 β 能抑制肿瘤生长的观点。

但是与此相反的,Shakoori等^[11]曾分别对胃癌、结肠癌、胰腺癌和肝癌细胞系中GSK-3 β 的含量和活性进行了测定,结果显示在以上细胞系中GSK-3 β 的含量和活性较HEK293细胞系均有显著提高,并且分别应用GSK-3 β 活性抑制剂SB-216763和AR-A014418加入细胞培养基中,他们观察到以上癌细胞系的存活和增殖较对照组有显著下降,凋亡率显著上升。Gustin等^[33]则应用GSK-3 β 活性抑制剂锂剂成功抑制人乳腺癌和结肠癌细胞的增殖,且口服锂剂能抑制移植于裸鼠身上的结肠癌细胞HCT-116的生长。Mai等^[34]也曾报道过,在胃癌、结肠癌、胰腺癌和肝癌细胞系中,GSK-3 β 的活性形式水平均较HEK293细胞中显著升高,应用GSK-3 β

的活性抑制剂能显著抑制肿瘤细胞的存活和增殖,并诱导其凋亡,但并不影响HEK293细胞。不仅在消化系统肿瘤中,2008年Wang等^[35]发表了他们关于调控GSK-3 β 治疗混合性白血病(mixed lineage leukemia, MLL)的研究成果。他们发现抑制GSK-3 β 可能有助于治疗MLL。实验结果显示,使用GSK-3 β 抑制剂治疗过的小鼠比未用此药治疗的小鼠存活期大大延长。且采用不同的GSK-3 β 阻断剂,都能阻止白血病细胞的生长。他们认为这可能与GSK-3 β 调控Wnt/ β -catenin信号途径的功能有关。这个事实说明GSK-3 β 确实可以成为肿瘤调控的靶分子。以上证据又都支持抑制GSK-3 β 能治疗肿瘤,而活化GSK-3 β 则会促进肿瘤发生发展的观点,与前段所述观点截然相反。

4 结论

Wnt/ β -catenin信号途径最终是由 β -catenin发挥效应,促进下游基因的转录,而在正常细胞中 β -catenin是由Axin、APC和GSK-3 β 组成的复合体降解从而保持 β -catenin在细胞内的低水平,所以Axin、APC和GSK-3 β 组成的复合体一定是调节Wnt/ β -catenin信号途径的关键所在,而负责磷酸化 β -catenin的GSK-3 β 则是关键中的关键。依照这样的思路进行推理就会得出这样的结论-抑制GSK-3 β 会导致 β -catenin的降解减少,使其在细胞内蓄积并进入细胞核,进而促进其下游基因的表达,从而促进肿瘤的发生发展。也确有研究结果支持这一观点。然而,有些文献虽然报道了GSK-3 β 对肿瘤的负向调节作用,支持以上推论,但其肿瘤抑制作用并不是通过磷酸化 β -catenin并使其降解产生的,而是通过GSK-3 β 进入胞核直接抑制 β -catenin-TCF/LEF复合物的转录活性来实现的。相对地,有些文献报道了截然相反的结果:结直肠癌细胞较正常细胞中GSK-3 β 的表达水平和活性升高,抑制其活性能抑制癌细胞增殖并促进其凋亡,其核心思想是认为GSK-3 β 是一种肿瘤发生发展的正向调控因子。

以上两种矛盾结果的出现,究其原因有以下两点:其一,GSK-3 β 是一种多功能激酶,他在许多信号转导途径中起着重要作用,有可能GSK-3 β 能够通过另外一条截然不同的信号转导途径影响结直肠癌的发生发展;其二,GSK-3 β 本身活性的调节,涉及到的氨基酸残基就有3个,而它与底物结合并使其磷酸化时涉及到的氨基酸残基多达6个甚至可能更多,其中的任何一个残基由于基因突变而改变,都将影响其对底物的

磷酸化。而Axin或APC的突变也会影响GSK-3 β 对 β -catenin的磷酸化。 β -catenin本身的突变导致其氨基酸残基的改变而无法被磷酸化进而降解, 导致 β -catenin在细胞内水平升高。只有全面考虑了以上突变可能性的结论才是可靠的结论, 才能阐明GSK-3 β 在结直肠癌发生发展中的确切作用及其机制, 而这需要更深入的研究, 而且也将为开发基于调节GSK-3 β 活性的新型结直肠癌化疗药物奠定理论基础。

5 参考文献

- 1 Tsukuma H, Ajiki W. [Descriptive epidemiology of colorectal cancer—international comparison] *Nippon Rinsho* 2003; 61 Suppl 7: 25-30
- 2 Clevers H. Wnt breakers in colon cancer. *Cancer Cell* 2004; 5: 5-6
- 3 Fodde R, Brabletz T. Wnt/ β -catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19: 150-158
- 4 Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 55-67
- 5 Chiang JM, Chou YH, Chen TC, Ng KF, Lin JL. Nuclear β -catenin expression is closely related to ulcerative growth of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 1124-1129
- 6 van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, de Lau W, Oving I, Hurlstone A, van der Horn K, Battle E, Coudreuse D, Haramis AP, Tjon-Pon-Fong M, Moerer P, van den Born M, Soete G, Pals S, Eilers M, Medema R, Clevers H. The β -catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* 2002; 111: 241-250
- 7 Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002; 123: 862-876
- 8 Polakis P. The oncogenic activation of β -catenin. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 15-21
- 9 Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24
- 10 Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006; 25: 7531-7537
- 11 Shakoory A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T. Deregulated GSK3 β activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 1365-1373
- 12 Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. Oncogenic β -catenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 60-71
- 13 Hashimoto S, Higaki S, Amano A, Harada K, Nishikawa J, Yoshida T, Okita K, Sakaida I. Relationship between molecular markers and endoscopic findings in laterally spreading tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 30-36
- 14 Mikami M, Noshio K, Yamamoto H, Takahashi T, Maehata T, Taniguchi H, Adachi Y, Imamura A, Fujita M, Hosokawa M, Itoh F, Imai K, Shinomura Y. Mutational analysis of β -catenin and the RAS-RAF signalling pathway in early flat-type colorectal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 3065-3072
- 15 Wang J, Wang X, Gong W, Mi B, Liu S, Jiang B. Increased expression of β -catenin, phosphorylated glycogen synthase kinase 3 β , cyclin D1, and c-myc in laterally spreading colorectal tumors. *J Histochem Cytochem* 2009; 57: 363-371
- 16 Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 1421-1434
- 17 Mazanetz MP, Fischer PM. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 464-479
- 18 Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 1435-1441
- 19 Lee J, Kim MS. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77 Suppl 1: S49-S57
- 20 Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006; 119: 395-402
- 21 Zeng X, Huang H, Tamai K, Zhang X, Harada Y, Yokota C, Almeida K, Wang J, Doble B, Woodgett J, Wynshaw-Boris A, Hsieh JC, He X. Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions. *Development* 2008; 135: 367-375
- 22 Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem J* 2001; 359: 1-16
- 23 Harwood AJ. Regulation of GSK-3: a cellular multiprocessor. *Cell* 2001; 105: 821-824
- 24 Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci* 2003; 116: 1175-1186
- 25 Frame S, Zheleva D. Targeting glycogen synthase kinase-3 in insulin signalling. *Expert Opin Ther Targets* 2006; 10: 429-444
- 26 Ilouz R, Kowalsman N, Eisenstein M, Eldar-Finkelman H. Identification of novel glycogen synthase kinase-3 β substrate-interacting residues suggests a common mechanism for substrate recognition. *J Biol Chem* 2006; 281: 30621-30630
- 27 Thornton TM, Pedraza-Alva G, Deng B, Wood CD, Aronshtam A, Clements JL, Sabio G, Davis RJ, Matthews DE, Doble B, Rincon M. Phosphorylation by p38 MAPK as an alternative pathway for GSK3 β inactivation. *Science* 2008; 320: 667-670
- 28 Li J, Mizukami Y, Zhang X, Jo WS, Chung DC. Oncogenic K-ras stimulates Wnt signaling in colon cancer through inhibition of GSK-3 β . *Gastroenterology* 2005; 128: 1907-1918
- 29 Caspi M, Zilberberg A, Eldar-Finkelman H, Rosin-Arbesfeld R. Nuclear GSK-3 β inhibits the canonical Wnt signalling pathway in a β -catenin phosphorylation-independent manner. *Oncogene* 2008; 27: 3546-3555
- 30 Takahashi-Yanaga F, Sasaguri T. Drug development targeting the glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)-mediated signal transduction pathway: inhibitors of the Wnt/ β -catenin signaling pathway as novel anticancer drugs. *J Pharmacol Sci* 2009; 109: 179-183
- 31 Song S, Mazurek N, Liu C, Sun Y, Ding QQ, Liu K, Hung MC, Bresalier RS. Galectin-3 mediates nuclear β -catenin accumulation and Wnt signaling in

■应用要点

本文发现了一个在针对GSK-3 β 的研究中出现的矛盾, 解决此矛盾并阐明其确切分子机制对了解结直肠肿瘤的发生发展过程及其影响因素具有重要的意义, 而这也将为开发基于调节GSK-3 β 活性的新型结直肠癌化疗药物奠定理论基础。

■同行评价

本文创新性较好,
有一定的参考价值

- human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3 β activity. *Cancer Res* 2009; 69: 1343-1349
- 32 Tighe A, Ray-Sinha A, Staples OD, Taylor SS. GSK-3 inhibitors induce chromosome instability. *BMC Cell Biol* 2007; 8: 34
- 33 Gustin JP, Karakas B, Weiss MB, Abukhdeir AM, Laurant J, Garay JP, Cosgrove D, Tamaki A, Konishi H, Konishi Y, Mohseni M, Wang G, Rosen DM, Denmeade SR, Higgins MJ, Vitolo MI, Bachman KE, Park BH. Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2835-2840
- 34 Mai W, Miyashita K, Shakoori A, Zhang B, Yu ZW, Takahashi Y, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T. Detection of active fraction of glycogen synthase kinase 3 β in cancer cells by nonradioisotopic in vitro kinase assay. *Oncology* 2006; 71: 297-305
- 35 Wang Z, Smith KS, Murphy M, Piloto O, Somerville TC, Cleary ML. Glycogen synthase kinase 3 in MLL leukaemia maintenance and targeted therapy. *Nature* 2008; 455: 1205-1209

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) 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次年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元,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)