

家族性胃癌的遗传学特征

孙超, 陈鑫, 王邦茂

■背景资料

胃癌是目前亚洲国家常见的消化系统恶性肿瘤之一, 且部分患者有家族聚集性或遗传倾向, 通过对E-cadherin、MMR、MET等相关易感基因的研究, 为最终从遗传学水平上发现、诊断、治疗和预防家族性胃癌提供了依据。

孙超, 陈鑫, 王邦茂, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

作者贡献分布: 本文综述由孙超完成; 陈鑫与王邦茂审校。

通讯作者: 王邦茂, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科。

gi.tmuh@sohu.com

收稿日期: 2011-08-04 修回日期: 2011-08-18

接受日期: 2011-11-10 在线出版日期: 2011-11-18

Genetic features of familial gastric cancer

Chao Sun, Xin Chen, Bang-Mao Wang

Chao Sun, Xin Chen, Bang-Mao Wang, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Correspondence to: Bang-Mao Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. gi.tmuh@sohu.com

Received: 2011-08-04 Revised: 2011-08-18

Accepted: 2011-11-10 Published online: 2011-11-18

Abstract

Gastric cancer is a common malignant tumor of the gastrointestinal tract worldwide. Although its incidence has declined in recent years, it is still the most prevalent cancer in Asian countries. Familial aggregation has been seen in approximately 10% of the patients, and 1%-3% of cases are hereditary, indicating a genetic basis of familial gastric cancer (FGC). Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC), regarded as a subset of FGC, performs germline mutations of the cell to cell adhesion molecule E-cadherin (CDH1) in one-third of the families. Other susceptibility genes include MMR and MET. In this article, we will review the genetic features of FGC.

Key Words: Familial gastric cancer; Genetic features; Tumor

Sun C, Chen X, Wang BM. Genetic features of familial gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3318-3322

摘要

胃癌是一种在世界范围内常见的消化系统恶性

肿瘤, 虽然近年来发病率有所下降, 但仍是亚洲国家发病率最高的恶性肿瘤之一。约有10%的患者表现出家族聚集现象, 1%-3%的病例具有遗传倾向, 提示家族性胃癌的发生具有一定的遗传学基础。遗传性弥漫型胃癌作为家族性胃癌的一种亚型, 1/3的家系具有编码细胞间黏附分子E-cadherin基因的种系突变, 其他的易感基因还包括MMR基因、MET基因等, 本文试从遗传学角度对家族性胃癌作一综述。

关键词: 家族性胃癌; 遗传学特征; 肿瘤

孙超, 陈鑫, 王邦茂. 家族性胃癌的遗传学特征. 世界华人消化杂志 2011; 19(32): 3318-3322

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3318.asp>

0 引言

胃癌是消化系统常见的恶性肿瘤, 根据美国癌症学会2011年公布的全球肿瘤统计报告, 胃癌每年新发病例在男性中居第4位, 女性中居第5位, 而死亡例数分居第3和第5位^[1]。由于受遗传、环境及饮食结构等诸多因素的影响, 东亚、东欧及南美的发病率显著高于其他国家和地区。同结肠癌、乳腺癌一样, 胃癌人群中也存在着一一定的遗传易感性和家族聚集现象^[2]。近年来随着分子生物学领域相关理论和技术手段的飞速发展, 人们对胃癌的遗传学特征有了更加深入的认识和理解。

1 家族性胃癌的基本概念

约10%的胃癌人群有家族聚集性^[3], 1%-3%表现出相应的遗传易感性^[4]。按照Lauren病理分型, 胃癌可分为肠型胃癌和弥漫型胃癌, 而以此为基础, 将能够获得明确的组织病理学诊断。依据的胃癌家系可进一步划分为家族性肠型胃癌(familial intestinal gastric cancer, FIGC), 家族性弥漫型胃癌(familial diffuse gastric cancer, FDGC)和遗传性弥漫型胃癌(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)^[5]。1999年国际胃癌联合会(International Gastric Cancer Linkage Consortium, IGCLC)制定了HDGC的诊断标准^[6]: (1): 一级

■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

或二级亲属中弥漫型胃癌病人 ≥ 2 例, 其中至少有1例发病年龄小于50岁; (2): 一级或二级亲属中弥漫型胃癌病人 ≥ 3 例, 不论年龄大小, 并于2008年再次更新了相关遗传学诊断标准, 规定HDGC专指具有E-cadherin基因种系突变的胃癌家系. 而如果先证者患有弥漫型胃癌, 但不能完全符合HDGC的诊断标准, 则称为FDGC. 对于高发区FIGC的诊断标准可参照遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary non-polyposis colorectal carcinoma, HNPCC)的阿姆斯特丹标准^[7]: (1)肠型胃癌病人 ≥ 3 例, 且一级亲属者数 ≥ 1 例; (2)至少连续两代发病; (3)发病年龄 < 50 岁者 ≥ 1 例. 低发区则需符合以下任一条者: (1)一级或二级亲属中肠型胃癌患者数 ≥ 2 例, 其中 < 50 岁的 ≥ 1 例; (2)肠型胃癌患者数 ≥ 3 例, 不论年龄大小.

2 家族性胃癌的遗传学特征

2.1 家族性胃癌与E-cadherin基因

2.1.1 E-cadherin基因: E-cadherin(CDH1)基因于人类染色体16q22.1, cDNA全长约2.8 kb, 包含16个外显子和15个内含子, 其所编码的蛋白质产物分子量约120 kDa, 属于细胞间黏附分子(cel-lular adhesive molecule, CAM)中黏附素家族的重要成员. 黏附素为一组钙依赖性跨膜糖蛋白, 除E-cadherin主要表达于上皮细胞间, 还包括主要分布在神经组织中的N-cadherin; 主要表达在胎盘组织中的P-cadherin和主要分布在肝脏组织中的L-cadherin. E-cadherin对介导细胞间黏附, 维持细胞极性, 进一步建立和维持上皮细胞组织形态和结构功能的完整性具有重要作用, 其功能的缺失和表达数量的下调可能会导致细胞的分化异常、进而发生侵袭和转移, 形成恶性肿瘤.

2.1.2 E-cadherin基因种系突变: 1998年Guilford等^[8]通过对新西兰3个Maori族胃癌家系的研究, 首次揭示了HDGC作为常染色体显性遗传性肿瘤综合征的一种, 其发生机制与E-cadherin基因种系突变相关, 引发了对FGC遗传学特征的进一步研究. 随后欧洲及美国也进行了相关研究, Oliveira^[5]对不同文献FGC家系中E-cadherin基因种系突变的情况做了统计, 结果118个HDGC家系中43个阳性(36.4%); 104个FDGC家系中13个阳性(12.5%); 其余全部为阴性. 而在此56个突变家系中截短突变(truncating mutation)和错义突变(missense mutation)分别为45个(80.4%)和11个(19.6%). Guilford等^[9]对确定具有E-cadherin

基因种系突变的HDGC家系进行了分析, 发现目前已报告的突变位点有将近100个, 虽然没有明确的热点, 但在几个不同的家系中, 都发现了1003C>T, 1901C>T和1137G>A的突变. 而New-foundland的4个家系中则同时发现了2398delC的突变^[10]. 另外2个调控序列变异-160C->A^[11]和163+37235G>A^[12]也被认为是发展成弥漫型胃癌高危因素. Oliveira等^[13]的研究结果显示常见的突变方式包括小片段插入、缺失(约占75%), 错义(占28%)、无义(占16%)以及剪切位点(占16%)等, 而突变的位点几乎遍及所有基因序列, 包括外显子、内含子和剪切部位, 且表型和基因型之间无相关性. 虽然目前已经证实截短突变可以导致E-cadherin的功能异常, 但对错义突变的作用仍具争议, 有研究指出其在肿瘤细胞的增殖、聚集和侵袭等异常生物学行为中扮演了重要角色. 虽然E-cadherin基因种系突变与HDGC之间的关系正得到不断深入的认识, 但在胃癌高发的东亚地区, 尤其是日本, 相关研究结果却与欧美国家具有较大差异. 日本Shinmura等^[7]通过对3 632名胃癌患者的研究, 筛选出31个FGC家系, 并对其中13名患者进行了DNA序列的分析, 在3例弥漫型胃癌中仅发现1例具有E-cadherin基因启动子序列的错义突变, 且非种系突变; 其余10例肠型胃癌则未发现突变, 以上这一现象的发生可能与不同地区存在遗传背景和环境差异(如幽门螺旋杆菌感染), 或E-cadherin基因多态性有关.

2.1.3 E-cadherin基因的功能性失活: 在人类乳腺、前列腺和肝细胞肿瘤患者中, E-cadherin基因的失活可以进一步引起其蛋白质产物表达水平的下调甚至沉默, 从而形成恶性肿瘤并侵袭周围正常的组织器官, 这一机制可能同样适用于HDGC患者. 宋武等^[14]对我国8个符合HDGC诊断标准的患者进行蛋白、启动子甲基化筛查结果发现7个患者E-cadherin基因蛋白表达阴性, 1个表达明显下调; 6个患者肿瘤组织标本表现为启动子甲基化, 故认为启动子区域高度甲基化引起的表观遗传学修饰(epigenetic modification)可能是肿瘤发生的分子生物学基础. Humar等^[15]的研究认为, 原发性HDGC的早期形成和发展可能与肿瘤的“二次打击”引起的E-cadherin基因功能性失活有关, 而启动子区域甲基化, c-Src系统的激活以及上皮-间质转化等多种机制都参与其中. Oliveira^[16]进一步证实, 在HDGC中的转移和扩散过程中, 杂合性的缺失(loss of het-

■相关报道

近年来对家族性胃癌的研究不断深入, 尤其是相关易感基因的表观遗传学修饰如启动子甲基化被认为是肿瘤发生的重要分子生物学基础.

■创新盘点

本文较全面地介绍了与家族性胃癌发病相关多个易感基因的致病机制。

erozygosity, LOH)以及体细胞的突变可能起了更主要的作用。

2.2 家族性胃癌与微卫星不稳定性

2.2.1 微卫星不稳定性与错配修复基因: 微卫星(microsatellite, MS), 又称为简单重复序列(simple repeat sequence, SRS), 多由1-6个核苷酸构成重复单位, 拷贝15-60次串联而成, 其中最常见的是2、3个核苷酸重复, 如(CA)_n、(GT)_n、(CAG)_n等, 约占真核生物基因组的5%, 多位于编码区附近, 内含子、Alu序列及卫星序列中。MS一般认为是DNA在复制或修复过程中出现滑动与错配或有丝分裂期, 减数分裂期的染色单体不均等交换所致, 多位于不经严格选择的基因组区域, 具有高度多态性。MS的功能尚未完全阐明, 目前认为其与基因重排、变异、调控以及细胞分化有关, 由于其在基因组中分布广泛, 数目庞大, 且在遗传学上高度保守, 被认为是一种良好的遗传标记。

微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是指由于染色体复制错误(replication error, RER)导致重复序列增加或减少, 肿瘤组织与相应正常组织相比, DNA等位基因的结构发生改变, 也称为RER阳性, 提示错配修复系统的功能缺陷。错配修复基因(mismatch repair gene, MMR)最早是在对细菌变异的研究中发现, 其功能是可以识别和即时纠正复制过程中错配的碱基对, 从而保证复制的高保真性。目前人类错配修复基因包括MutS家族的hMSH2、hMSH3、hMSH4、hMSH5和hMSH6; MutL家族的hMLH1、hMLH3、hHMS1和hHMS2。在MutS家族中, hMSH2可以分别和hMSH6、hMSH3构成两个异源二聚体hMutS α 、hMutS β , 他们均能够对错配位点进行识别, 然后由MutL家族中hMLH1与hHMS2构成的异源二聚体hMutL α 同相关的DNA聚合酶配合将错配的碱基切除修复。另外hMLH1与hMLH3可以构成异源二聚体hMutL β , 目前认为其可能是一种错配修复备选基因。

2.2.2 错配修复基因启动子甲基化: 最早人们通过对遗传性非息肉性大肠癌的研究发现, 由于存在错配修复基因的缺陷, 可以出现RER阳性, 引起基因组不稳定, 即出现DNA MSI现象。而在HNPCC家系中, 可以检测到hMLH1、hMSH2和hMSH6的种系突变, 在hMLH3中存在移码突变和错义突变^[17]。并由此进一步设想家族性胃癌是否与HNPCC一样, 存在着RER阳性。但众多学者

在对家族性胃癌患者检测中均未发现hMLH1和hMSH2种系突变的存在, 提示在错配修复缺陷所致胃癌中, 错配修复基因突变似乎并不起主要作用。Yanagisawa等^[18]研究了8个胃癌家系中6例具有MSI的患者, 发现4例出现hMLH1基因表达的异常: 1例表达完全缺失, 1例表达水平降低, 余下2例表达部分缺失, 且全部存在hMLH1基因启动子区域的高甲基化现象, 而hMLH1基因表达正常的肿瘤未出现启动子区域的甲基化。进一步的研究也证实hMLH1启动子特定的位置的甲基化可以导致该基因表观遗传学的改变, 即基因失活及表达改变, 在部分FGC的发病中可能起到一定作用。国内毛庆东等^[19]研究认为胃癌组织中hMSH2基因启动子区高甲基化可能是导致其错配修复功能缺陷的重要原因之一。

2.3 家族性胃癌与MET基因

2.3.1 MET基因: MET基因位于人类染色体7q31, 因剪切的不同可编码190 kDa和170 kDa两种形式的跨膜糖蛋白, 其氨基末端为 α 链, 羧基末端为 β 链, 之间由二硫键相连, 分子量分别约为45 kDa和145 kDa。 β 链包括胞外配体结合区、跨膜区和胞内酪氨酸激酶区。MET基因的表达产物通过与配体肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)相互作用, 介导多种上皮细胞迁移、生长、形态发生过程中的信号传导。

2.3.2 MET基因种系突变: 胃癌细胞可以通过自分泌等机制产生TGF- α 、TGF- β 及IL-1 α 等生长因子, 进一步刺激成纤维细胞等基质细胞分泌HGF, 后者过度表达并作用于胃癌细胞的MET受体, 促进肿瘤细胞的生长、侵袭和转移。而由于MET基因种系突变导致其编码的蛋白质产物酪氨酸激酶结构区的改变, 最初是在对遗传性肾乳头癌(hereditary papillary renal carcinoma, HPRC)患者中发现的。Lee等^[20]首先在韩国1例肠型胃癌患者中发现了MET基因种系突变, 突变位于跨膜区的P1009S位点。Kim等^[21]对21例E-cadherin基因突变阴性的家族性胃癌先证者进行MET基因检测, 发现其中1例已经伴有转移的弥漫性胃癌患者存在MET基因的种系突变, 突变位于序列高度保守的胞外配体结合区P791L位点, 类型为错义突变, 并进一步推断其可能导致非配体依赖的MET基因持续功能性激活, 从而引起胃癌的发生。但另一项针对18个白种人和印度人胃癌家系的研究, 并没有发现类似的MET基因种系突变, 故Chen等^[22]认为MET基因种系突变仅在亚洲或韩国人中具有特异性。

2.4 家族性胃癌与p53基因

2.4.1 p53基因: p53基因定位于人类染色体17p13.1, 由11个外显子和10个内含子组成, 转录成2.8Kb的mRNA, 编码393个氨基酸蛋白, 分子量为53 kDa, 包括氨基末端、中央核心区域和羧基末端。正常野生型p53基因是一类重要的抑癌基因, 其表达产物P53蛋白能与TATA盒结合蛋白(TATA box binding protein, TBP)和TBP辅因子(TBP associated factors, TAF)相结合, 起特殊转录因子的作用, 活化p21基因转录, 使细胞停滞于G₁期, 并参与DNA的复制与修复, 如果修复失败, 则诱导突变的细胞发生凋亡, 从而抑制肿瘤发生。

2.4.2 p53基因种系突变: p53基因的种系突变与Li-Fraumeni综合征等多种遗传性肿瘤综合征相关^[23]。Oliveira等^[24]、Keller等^[25]报道在E-cadherin基因突变阴性的胃癌家系中发现了p53基因的错义突变。Kim等^[26]对韩国23个家族性胃癌家系进行基因测序, 发现1个家系中存在p53基因种系突变, 类型为无义突变(E287X)。Yamada等^[27]对日本来自35个家族性胃癌家系的80例E-cadherin基因突变阴性的胃癌患者进行序列分析, 发现1例c.91G>C的p53基因错义突变。

3 结论

近年来分子生物学技术的发展使人们对家族性胃癌遗传学特征的认识得到不断深化, 新的肿瘤易感基因的发现为最终从遗传学水平上发现、诊断、治疗和预防家族性胃癌提供了依据。

4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, Hori Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Tamakoshi A, Ohno Y, Kikuchi S, Sakata K, Hoshiyama Y, Hayakawa N, Tokui N, Mizoue T, Yoshimura T. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other sites. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 579-583
- Ekström AM, Serafini M, Nyrén O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 2000; 87: 133-140
- Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, Fraumeni JF, Buiatti E. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 15-18
- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2006; 14: 21-33
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, Lewis FR, Huntsman DG, Pharoah PD, Jankowski JA, MacLeod P, Vogelsang H, Keller G, Park KG, Richards FM, Maher ER, Gayther SA, Oliveira C, Grehan N, Wight D, Seruca R, Roviello F, Ponder BA, Jackson CE. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-880
- Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, Sasaki A, Ochiai A, Guilford P, Hunter A, Reeve AE, Sugimura H, Yamaguchi N, Yokota J. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1127-1131
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-405
- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010; 13: 1-10
- Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, Suriano G, Zaor S, Van Manen L, Gilpin C, Nikkel S, Connolly-Wilson M, Weissman S, Rubinstein WS, Sebold C, Greenstein R, Stroop J, Yim D, Panzini B, McKinnon W, Greenblatt M, Wirtzfeld D, Fontaine D, Coit D, Yoon S, Chung D, Lauwers G, Pizzuti A, Vaccaro C, Redal MA, Oliveira C, Tischkowitz M, Olschwang S, Gallinger S, Lynch H, Green J, Ford J, Pharoah P, Fernandez B, Huntsman D. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007; 297: 2360-2372
- Humar B, Graziano F, Cascinu S, Catalano V, Ruzzo AM, Magnani M, Toro T, Burchill T, Futschik ME, Merriman T, Guilford P. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. *Oncogene* 2002; 21: 8192-8195
- Nasri S, More H, Graziano F, Ruzzo A, Wilson E, Dunbier A, McKinney C, Merriman T, Guilford P, Magnani M, Humar B. A novel diffuse gastric cancer susceptibility variant in E-cadherin (CDH1) intron 2: a case control study in an Italian population. *BMC Cancer* 2008; 8: 138
- Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, Corso G, Schouten J, Fitzgerald R, Vogelsang H, Keller G, Dwerryhouse S, Grimmer D, Chin SF, Yang HK, Jackson CE, Seruca R, Roviello F, Stupka E, Caldas C, Huntsman D. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1545-1555
- 宋武, 何裕隆, 张常华, 蔡世荣, 周学付, 彭建军, 王昭, 杨东杰, 詹文华. E-钙黏素基因与遗传性胃癌的关系. *中华外科杂志* 2009; 47: 1204-1208
- Humar B, Blair V, Charlton A, More H, Martin I, Guilford P. E-cadherin deficiency initiates gastric signet-ring cell carcinoma in mice and man. *Cancer Res* 2009; 69: 2050-2056
- Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, Karam R, Bordeira-Carriço R, Senz J, Kaurah P, Carvalho J, Pereira R, Gusmão L, Wen X, Cipriano MA, Yokota J, Carneiro F, Huntsman D, Seruca R. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 2009; 136: 2137-2148
- Liu HX, Zhou XL, Liu T, Werelius B, Lindmark G, Dahl N, Lindblom A. The role of hMLH3 in familial

■应用要点

通过对家族性胃癌遗传学特征的深入研究, 为胃癌高发人群的早诊、早治和合理预防提供了依据。

■同行评价

本文科学性较好,较全面综述了早期胃癌的诊断现状与进展,对临床有指导意义。

- 18 colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63: 1894-1899
- 18 Yanagisawa Y, Akiyama Y, Iida S, Ito E, Nomizu T, Sugihara K, Yuasa Y, Maruyama K. Methylation of the hMLH1 promoter in familial gastric cancer with microsatellite instability. *Int J Cancer* 2000; 85: 50-53
- 19 毛庆东, 刘希双, 杨堃. 错配修复基因hMSH2启动子甲基化与胃癌的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 606-609
- 20 Lee JH, Han SU, Cho H, Jennings B, Gerrard B, Dean M, Schmidt L, Zbar B, Vande Woude GF. A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. *Oncogene* 2000; 19: 4947-4953
- 21 Kim IJ, Park JH, Kang HC, Shin Y, Lim SB, Ku JL, Yang HK, Lee KU, Park JG. A novel germline mutation in the MET extracellular domain in a Korean patient with the diffuse type of familial gastric cancer. *J Med Genet* 2003; 40: e97
- 22 Chen JD, Kearns S, Porter T, Richards FM, Maher ER, Teh BT. MET mutation and familial gastric cancer. *J Med Genet* 2001; 38: E26
- 23 Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005; 90: 114-133; discussion 133
- 24 Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, Campos L, Ferreira A, Cirnes L, Alves CC, Veiga I, Fragoso M, Regateiro F, Dias LM, Moreira H, Suriano G, Machado JC, Lopes C, Castedo S, Carneiro F, Seruca R. E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1897-1903
- 25 Keller G, Vogelsang H, Becker I, Plaschke S, Ott K, Suriano G, Mateus AR, Seruca R, Biedermann K, Huntsman D, Döring C, Holinski-Feder E, Neutzling A, Siewert JR, Höfler H. Germline mutations of the E-cadherin(CDH1) and TP53 genes, rather than of RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. *J Med Genet* 2004; 41: e89
- 26 Kim IJ, Kang HC, Shin Y, Park HW, Jang SG, Han SY, Lim SK, Lee MR, Chang HJ, Ku JL, Yang HK, Park JG. A TP53-truncating germline mutation (E287X) in a family with characteristics of both hereditary diffuse gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *J Hum Genet* 2004; 49: 591-595
- 27 Yamada H, Shinmura K, Okudela K, Goto M, Suzuki M, Kuriki K, Tsuneyoshi T, Sugimura H. Identification and characterization of a novel germ line p53 mutation in familial gastric cancer in the Japanese population. *Carcinogenesis* 2007; 28: 2013-2018

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人士提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。