

乳腺癌转移抑制基因1在消化系肿瘤中的研究进展

黄先达, 路明亮, 黄 华

黄先达, 路明亮, 黄华, 昆明医科大学第二附属医院消化内科 云南省昆明市 650101

黄先达, 在读硕士, 主要从事消化内科相关的研究.

作者贡献分布: 本文文献资料由路明亮收集; 综述由黄先达完成; 黄华负责审校.

通讯作者: 路明亮, 讲师, 主治医师, 650101, 云南省昆明市西山区麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院消化内科. lml19910@163.com

收稿日期: 2012-06-26 修回日期: 2012-07-26

接受日期: 2012-09-04 在线出版日期: 2012-09-28

Role of breast cancer metastasis suppressor 1 in digestive system neoplasms

Xian-Da Huang, Ming-Liang Lu, Hua Huang

Xian-Da Huang, Ming-Liang Lu, Hua Huang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Ming-Liang Lu, Lecturer & Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan Road, Xishan District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. lml19910@163.com

Received: 2012-06-26 Revised: 2012-07-26

Accepted: 2012-09-04 Published online: 2012-09-28

Abstract

Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) is a tumor metastasis suppressor discovered in breast carcinoma cells in 2000. It can reduce the metastasis potential of tumor cells without affecting the growth of orthotopic tumor. BRMS1 is lowly expressed or not at all in metastases of melanoma, bladder carcinoma, pheochromocytoma, ovarian cancer, non-small cell lung cancer, endometrial cancer, nasal and paranasal sinus carcinoma. Malignant tumors have become one of the most serious diseases endangering human health, and digestive system neoplasms are the most common malignant tumors in China. Elucidation of the role of BRMS1 will certainly provide a potential theoretical basis for the molecular diagnosis, targeted therapy, and prognosis evaluation of tumor metastases. In this review, we will summarize recent progress in understanding the role of BRMS1 in digestive system neoplasms.

Key Words: Breast cancer metastasis suppressor 1;

Digestive system neoplasms; Metastasis; Mechanism; Targeted therapy

Huang XD, Lu ML, Huang H. Role of breast cancer metastasis suppressor 1 in digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(27): 2583-2588

摘要

乳腺癌转移抑制基因1(breast cancer metastasis suppressor 1, BRMS1)是2000年在乳腺癌细胞中发现的一种肿瘤转移抑制基因, 他可降低肿瘤细胞的转移潜能, 却不影响肿瘤本身的生长. 随后发现其在黑色素瘤、膀胱癌、嗜铬细胞瘤、卵巢癌、非小细胞肺癌、子宫内膜癌、鼻腔副鼻窦癌转移中均呈低表达或不表达. 近年来又发现BRMS1在口腔鳞癌、胃癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌等消化系肿瘤转移中也起到抑制作用. 恶性肿瘤已经成为危害人类健康最严重的疾病之一, 在我国以消化系肿瘤最常见; 对BRMS1作用机制的深入研究, 必将为肿瘤转移的分子诊断、靶向治疗和预后提供潜在的理论依据及广泛的应用前景. 现就近年来BRMS1在消化系肿瘤中的相关研究进展作一综述.

关键词: 乳腺癌转移抑制基因1; 消化系肿瘤; 转移; 机制; 靶向治疗

黄先达, 路明亮, 黄华. 乳腺癌转移抑制基因1在消化系肿瘤中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(27): 2583-2588

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/2583.asp>

0 引言

当今, 恶性肿瘤已经成为危害人类健康最严重的疾病之一, 在我国以消化系恶性肿瘤最多发、最常见, 其中肝癌和胃癌的死亡率仅次于肺癌^[1]. 恶性肿瘤细胞往往会从原发部位侵入血管、淋巴管或体腔, 迁徙至他处而继续生长, 形成与原发瘤同样类型的肿瘤, 即发生肿瘤转移^[2]. 现在对于恶性肿瘤的治疗仍无较理想的办法, 而恶性肿瘤的发病人数却在逐年增加. 据《世界癌症报告》推测, 2020年全世界癌症发病率将比现在增加50%. 肿瘤发生转移往往是导

■背景资料

恶性肿瘤易通过多种途径发生转移, 这往往是导致恶性肿瘤患者死亡的主要原因. 于是抑制肿瘤转移便成为广大学者研究的焦点. 乳腺癌转移抑制基因1(BRMS1)作为一种肿瘤转移抑制基因, 已经被发现在多种恶性肿瘤转移中起到抑制作用. 对BRMS1作用机制的深入研究, 可为肿瘤转移的分子诊断、靶向治疗和预后提供潜在的理论依据及广泛的应用前景.

■同行评议者

曹杰, 主任医师, 广州医学院附属广州市第一人民医院胃肠外科; 姚登福, 教授, 南通大学附属医院

■ 研发前沿

BRMS1自2000年被发现能抑制肿瘤转移以来,其分子作用机制便成为广大学者研究的热点,同时也是重点。然而,因肿瘤转移过程的复杂性和BRMS1作用途径的多样性,BRMS1参与肿瘤转移抑制的具体机制仍不清楚。现已发现BRMS1在乳腺癌、黑色素瘤、小细胞未分化肺癌、子宫内膜癌、口腔鳞癌、胃癌、肝癌、胆囊癌等多种恶性肿瘤转移中起到重要的抑制作用,至于其他尚未探及的恶性肿瘤如食管癌、肠癌、肾癌中是否也存在表达还有待发掘。

致恶性肿瘤患者死亡的直接原因。乳腺癌转移抑制基因1(breast cancer metastasis suppressor 1, BRMS1)是2000年在乳腺癌细胞中发现的一种肿瘤转移抑制基因。肿瘤转移抑制基因是一类只抑制肿瘤细胞的转移而不影响肿瘤的发生与生长的基因^[3]。近年来对BRMS1的相关研究表明其不仅存在于乳腺癌中,在其他多种恶性肿瘤中也有表达,如在口腔鳞癌、胃癌、肝癌、胆囊癌等消化系肿瘤的转移中呈低表达或失表达,但BRMS1抑制肿瘤转移的具体途径还不够明确。因此, BRMS1的深入研究对恶性肿瘤患者的早期诊断、靶向治疗和改善预后具有重大的意义。现将近年来BRMS1在消化系肿瘤中的相关研究进展作一综述。

1 乳腺癌转移抑制基因1

BRMS1是2000年Seraj等^[4]先后利用微细胞介导的染色体转移技术和差异显示法观察比较而发现的一种肿瘤转移抑制基因。该基因可降低乳腺癌细胞的转移潜能,而肿瘤本身生长却不受影响。若将稳定转染该基因的具有转移能力的人乳腺癌细胞MDA-MB-435注入小鼠乳腺脂肪垫(人乳腺的同源器官),仍可以形成继续生长并能发生局部侵袭的肿瘤,但其转移到肺和淋巴结的能力明显降低。BRMS1基因定位于人染色体11q13.1-q13.2,全长约10 kbp,其cDNA长1 485 kbp,有一个741 kbp的开放阅读框(第122-第862个核苷酸),包括10个外显子和9个内含子(其中第1个外显子不被翻译),5'端上游区域有许多调控元件,具有多个磷酸化位点,且该基因编码一个由264个氨基酸组成的蛋白质(相对分子质量为28 500)。

2 乳腺癌转移抑制基因1的作用机制

BRMS1自发现能降低肿瘤细胞转移潜能而不影响原发肿瘤的生长之日起,便成为国内外学者研究的热点。随后对其作用机制研究发现, BRMS1可以使间隙连接蛋白Cx43表达升高而Cx32表达下降,恢复同型细胞间隙连接通讯而减少肿瘤细胞的转移潜能^[5];而且它还能通过表观遗传学的方式抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活性,进而抑制某些肿瘤转移促进基因或者抗凋亡基因的表达,最终达到抑制肿瘤转移的作用^[6]。近年来的大量研究也表明, BRMS1与NF- κ B信号转导通路有密切的关系。NF- κ B是一种DNA结合蛋白,参与基因转录和细胞凋亡等过程的调控, NF- κ B信号转导通路

激活对肿瘤的转移具有明显的促进作用^[7]。

2.1 乳腺癌转移抑制基因1抑制转录 BRMS1能通过不同方式抑制转录而达到抗肿瘤转移的目的,基因沉默便是其中方式之一。基因沉默是涉及组蛋白甲基化、去乙酰化、乙酰化、DNA的甲基化修饰、甲基化DNA结合蛋白和非编码RNA等在内的一系列复杂组分的生理反应过程,使相应区段内的遗传信息不被转录^[8,9]。2008年Metge等^[10]发现BRMS1启动区中一个CpG岛被甲基化,提示这种异常的甲基化修饰导致表观遗传基因沉默可能是BRMS1表达降低的原因之一。2010年Metge等^[11]研究表明骨桥蛋白表达升高也与BRMS1基因沉默有关,但具体机制尚不清楚。同年Rivera等^[12]通过酵母双杂交发现,膜蛋白SNX6能增强BRMS1在转录抑制上的作用。2012年Liu等^[13]发现RelA/p65作为NF- κ B的亚单位,其磷酸化作用能促使DNA甲基转移酶招募核染质,从而导致BRMS1转录抑制。Chimonidou等^[14]也发现肿瘤转移与循环肿瘤细胞中的BRMS1的DNA甲基化有关。

2.2 乳腺癌转移抑制基因1抑制核因子 κ B的活性 BRMS1可通过抑制NF- κ B的活性而抑制肿瘤转移,已被广大学者所证实。2008年Yang等^[15]研究发现, BRMS1通过抑制NF- κ B的活性使CXCR4表达下调进而降低了肿瘤细胞的转移潜能。2009年Hurst等^[16]经实验推测BRMS1可能通过NF- κ B信号转导通路下调miR-146水平来抑制肿瘤转移。同年Cicek等^[17]研究表明BRMS1能招募组蛋白脱乙酰基酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)到达尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase type plasminogen activator, uPA)启动子的NF- κ B结合位点,调节p65的组蛋白乙酰化,从而导致NF- κ B活性降低。2010年Li等^[18]研究发现BRMS1可以通过诱导肿瘤生长抑制因子4(inhibitor of growth 4, ING4)的表达抑制NF- κ B的活性和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达,从而抑制内皮细胞生长和阻止肿瘤血管的生成;实验还提示BRMS1调解IL-6的表达要依靠NF- κ B的作用^[19]。Hurst等^[20]则发现BRMS1能抑制NF- κ B的活性,其作用与SIN3核染质重构复合体有关^[21],推测其可能通过更改SIN3-HDAC复合体的组成导致基因表达谱的改变而抑制肿瘤的转移。Edmonds等^[22]也发现BRMS1能招募包含BRMS1的SIN3: HDAC复合体至miRNA启动区中调控着多种与肿瘤转移相关miRNA的表达。2011年Al-Alwan等^[23]通过免疫学实验表明

束蛋白能下调BRMS1的表达和上调NF- κ B的活性,同时还上调其他对转移起关键作用的蛋白如uPA、MMP-2、MMP-9. 2012年Sheng等^[24]发现, BRMS1的高表达能显著加强肿瘤细胞的黏附、迁移、侵袭及血管生成能力,同时抑制NF- κ B信号通路使CXCR4的表达下调, Lee等^[25]也发现BRMS1的表达下降伴随着肿瘤细胞侵袭基底膜的能力增强.

2.3 乳腺癌转移抑制基因1促进细胞凋亡 BRMS1可能通过调控细胞凋亡而发挥其生理作用. 2008年Hedley等^[26]研究表明, BRMS1可能通过下调骨桥蛋白的表达诱导细胞凋亡而达到抑制肿瘤转移的目的. 2010年Ling等^[27]通过免疫蛋白印迹实验揭示RhoBTB2的异位表达导致Akt2在MDA-MB-231、MDA-MB-435细胞中磷酸化减少,能诱导BRMS1的显著增加. 2011年Schneider等^[28]也应用RT-PCR检测发现BRMS1 mRNA表达与X染色体RBM10 mRNA的表达存在显著负相关, RBM10与细胞凋亡有关^[29]. 2012年Cook等^[30]也通过实验表明BRMS1主要通过促进细胞凋亡抑制肿瘤转移.

2.4 乳腺癌转移抑制基因1抑制磷酸肌醇信号转导 2010年Wu等^[31]发现BRMS1能诱导肌动蛋白重组和下调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达,从而导致细胞形态和超微结构的改变. 同年Bodenstine等^[32]通过实验表明BRMS1能增加同型细胞间的缝隙连接通讯和减少磷酸肌醇激酶(PI3K)的信号.

2.5 乳腺癌转移抑制基因1与其他 2007年Champine^[33]等发现BRMS1显著增加了多重MHC基因但减少了多种与蛋白定位和分泌有关的基因的表达,提示BRMS1可能通过增强免疫识别、转运和/或与转移相关蛋白的分泌而抑制肿瘤转移. 2009年Frolova等^[34]发现BRMS1的表达与雌激素受体(estrogen receptor, ER)有关. 同年Smith等^[35]发现BRMS1与小分子热休克蛋白Hsp27形成复合体,两者表达呈负相关调节肿瘤转移潜能. 2011年Spínola-Amilibia等^[36]研究提示BRMS1可能通过其N-末端反向平行螺旋结构促使分子聚集而发挥生物学功能. 2011年Kim等^[37]发现BRMS1是被Cul3-SPOP复合体泛素化的一种潜在的底物, SPOP的减少会增加BRMS1蛋白的表达,同时抑制BRMS1所作用的靶基因的表达.

3 乳腺癌转移抑制基因1与消化系肿瘤

经过12年的研究发现, BRMS1不仅能够抑制包

括乳腺癌、黑色素瘤^[38]、卵巢癌^[39,40]、子宫内膜癌^[41]、喉癌^[42]、非小细胞肺癌^[43]和鼻腔鼻窦恶性肿瘤^[44]等在内的多种肿瘤的转移,近年来还发现其在口腔鳞癌、胃癌、肝癌、胆囊癌和胰腺癌等消化系肿瘤转移中也起到抑制作用.

3.1 乳腺癌转移抑制基因1与口腔鳞癌 目前, BRMS1在口腔鳞癌的研究尚处于起步阶段. 2007年王旭霞等^[45]利用RT-PCR技术对38份口腔鳞癌、20份癌旁正常组织的BRMS1 mRNA的表达情况进行了检测,并结合肿瘤病人的临床病理学资料进行了分析. 结果发现口腔鳞癌组织中BRMS1 mRNA表达量比癌旁正常组织明显偏低,并且BRMS1 mRNA表达水平在转移病例明显低于非转移的病例,低分化标本明显低于高中分化标本. 由此提示BRMS1在口腔鳞癌中的表达水平跟肿瘤的转移密切相关,也跟肿瘤的组织分化程度有关,这可以作为口腔鳞癌治疗的预后指标之一.

3.2 乳腺癌转移抑制基因1与胃癌 我国是胃癌发病率和死亡率最高的国家之一,目前对胃癌的治疗还远远不够理想. BRMS1作为肿瘤转移抑制因子,为胃癌的诊治提供了新的思路. 2007年彭海等^[46]为探讨BRMS1在胃癌组织中的表达与淋巴结转移的关系,将66例胃癌标本分为转移组(46例)和未转移组(20例),采用TRIzol试剂盒一步法提取胃癌组织和癌旁组织总RNA,以 β -actin为内参照,用半定量RT-PCR方法检测两组BRMS1 mRNA的表达. 结果发现转移组的胃癌组织中BRMS1 mRNA的表达水平显著低于未转移组,且随胃癌淋巴结的转移而下降,而与胃癌的病理类型和分化程度无关,提示BRMS1 mRNA的表达下降能够促进胃癌淋巴结的转移. 2011年韩国新等^[47]为探讨BRMS1基因在胃癌中的表达及意义,也采用RT-PCR方法检测了44例胃癌及相应癌旁正常胃组织中BRMS1的表达. 结果显示胃癌组织中BRMS1的表达水平明显低于癌旁正常胃组织,且与胃癌的分化程度、浸润程度及淋巴结转移密切相关. 表明BRMS1 mRNA在胃癌组织中表达降低,其可作为反映胃癌浸润和转移潜能的参考指标之一.

3.3 乳腺癌转移抑制基因1与肝癌 寻找有价值的预警标志物,现已成为进一步提高肝癌临床治疗水平的关键, BRMS1便成为选择之一. 为了探究BRMS1在肝癌转移中的分子机制, 2009年方晓等^[48]通过研究BRMS1在多种细胞中的表达,并利用分子生物学技术、克隆BRMS1基

■创新盘点

本文全面总结了近年来对BRMS1作用机制及其在消化系统肿瘤中作用的研究进展,并客观地评价了其研究的现实意义,同时明确提出了将来的研究方向.

■应用要点

BRMS1在多种肿瘤转移中均起重要的抑制作用,对BRMS1作用机制的深入研究,必将为肿瘤转移的分子诊断、药物靶向治疗和预后提供潜在的理论依据及广泛的应用前景。

因、构建真核表达载体pEGFP-BRMS1质粒,在SK-HEP-1细胞株进行过表达,之后应用流式细胞术研究BRMS1对SK-HEP-1细胞凋亡的影响。结果显示,pEGFP-BRMS1转染组两种染料双阳性,即处于凋亡后期的细胞数目显著高于pEGFP-N2对照组。用PI单染检测存活率,发现转染组与对照组相比存活率显著降低。上述实验结果表明,BRMS1基因的过表达能够促进SK-HEP-1细胞的凋亡和抑制细胞生存,从而为BRMS1基因抑制肝癌转移机制的阐明提供思路。2011年曾晓波等^[49]通过检测66例慢性肝病肝组织、50例原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织及25例其癌旁组织中BRMS1和乙酰肝素酶(heparanase, HPA)的表达水平中发现HCC组织中的BRMS1表达阳性率明显低于癌旁组织和慢性肝病肝组织,但HPA则相反。高、中分化和无肝内、外转移病例的BRMS1表达阳性率明显高于低分化和有肝内、外转移病例;高、中分化,无肝内、外转移及无癌栓病例的HPA表达阳性率明显低于低分化,有肝内、外转移及癌栓病例;HCC中的BRMS1和HPA表达水平明显不一致。提示BRMS1和HPA的表达水平与HCC的发生、进展及临床生物学行为密切相关,但对于BRMS1是否抑制HPA作用有待深入研究。

3.4 乳腺癌转移抑制基因1与胆囊癌 胆囊癌占消化肿瘤第5位,其恶性程度高,早期诊断困难,易早期转移,预后极差,生存率低^[50]。BRMS1的研究将为胆囊癌的早期诊断、治疗和改善预后提供新的思路。苗雄鹰等^[51]为研究胆囊良恶性病变组织中三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(ATP-binding cassette transporter G2, ABCG2)、分泌型Frizzled相关蛋白2(secreted frizzled-related proteins 2, SFRP2)、BRMS1和HPA的表达水平及临床病理意义,将108例胆囊腺癌、46例癌旁组织、15例腺瘤性息肉和35例慢性胆囊炎手术切除标本经切片和免疫组织化学法染色,发现胆囊腺癌ABCG2和HPA表达阳性率明显高于另外3种组织,胆囊腺癌SFRP2和BRMS1表达阳性率明显低于其他3种组织。经Kaplan-Meier生存分析发现,ABCG2和HPA表达阳性病例术后生存期明显低于阴性表达病例,而SFRP2和BRMS1表达阳性病例术后生存期明显高于阴性表达病例,可见ABCG2、SFRP2、BRMS1和HPA表达与胆囊腺癌发生、临床生物学行为及预后密切相关关系,ABCG2和/或HPA阳性表达者及SFRP2

和/或BRMS1阴性表达者预后不良。

4 结论

BRMS1作为一种肿瘤转移抑制基因,从2000年发现至今,广大学者对其研究取得了较大的进展,已从蛋白水平逐渐转至mRNA和DNA水平上,且从乳腺癌到黑色素瘤、小细胞未分化肺癌、子宫内膜癌,再到口腔鳞癌、胃癌、肝癌、胆囊癌等多种恶性肿瘤转移中均发现起到重要的抑制作用。然而,因肿瘤转移过程的复杂性和BRMS1作用途径的多样性,BRMS1参与肿瘤转移抑制的具体机制仍不十分清楚。BRMS1在口腔鳞状细胞癌、胆囊癌、胰腺癌等恶性肿瘤中的研究甚少,仍需今后深入探讨。另外,BRMS1在其他尚未探及的恶性肿瘤如食管癌、肠癌、肾癌中是否也存在表达有待发掘。总之,相信随着技术的发展及进一步深入研究,BRMS1的作用机制变得更加清晰,今后必将广泛应用于肿瘤转移的分子诊断、靶向药物治疗和改善预后,从而为广大肿瘤患者带来福音。

5 参考文献

- 1 张伟东, 苗树军. 我国恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析. 中国健康教育 2009; 25: 246-248
- 2 Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 2006; 12: 895-904
- 3 Debies MT, Welch DR. Genetic basis of human breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 441-451
- 4 Seraj MJ, Samant RS, Verderame MF, Welch DR. Functional evidence for a novel human breast carcinoma metastasis suppressor, BRMS1, encoded at chromosome 11q13. *Cancer Res* 2000; 60: 2764-2769
- 5 Saunders MM, Seraj MJ, Li Z, Zhou Z, Winter CR, Welch DR, Donahue HJ. Breast cancer metastatic potential correlates with a breakdown in homospesific and heterospesific gap junctional intercellular communication. *Cancer Res* 2001; 61: 1765-1767
- 6 Samant RS, Seraj MJ, Saunders MM, Sakamaki TS, Shevde LA, Harms JF, Leonard TO, Goldberg SF, Budgeon L, Meehan WJ, Winter CR, Christensen ND, Verderame MF, Donahue HJ, Welch DR. Analysis of mechanisms underlying BRMS1 suppression of metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2000; 18: 683-693
- 7 Wang YH, Xia JL, Wang WM, Yang BW, Cui JF, Wang XD, Fan J. [TNF α induced IL-8 production through p38 MAPK- NF- κ B pathway in human hepatocellular carcinoma cells]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2011; 19: 912-916
- 8 Curradi M, Izzo A, Badaracco G, Landsberger N. Molecular mechanisms of gene silencing mediated by DNA methylation. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 3157-3173
- 9 Hendrich B, Bird A. Identification and characterization of a family of mammalian methyl-CpG binding proteins. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 6538-6547
- 10 Metge BJ, Frost AR, King JA, Dyess DL, Welch DR, Samant RS, Shevde LA. Epigenetic silencing con-

- tributes to the loss of BRMS1 expression in breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25: 753-763
- 11 Metge BJ, Liu S, Riker AI, Fodstad O, Samant RS, Shevde LA. Elevated osteopontin levels in metastatic melanoma correlate with epigenetic silencing of breast cancer metastasis suppressor 1. *Oncology* 2010; 78: 75-86
 - 12 Rivera J, Megías D, Bravo J. Sorting nexin 6 interacts with breast cancer metastasis suppressor-1 and promotes transcriptional repression. *J Cell Biochem* 2010; 111: 1464-1472
 - 13 Liu Y, Mayo MW, Nagji AS, Smith PW, Ramsey CS, Li D, Jones DR. Phosphorylation of RelA/p65 promotes DNMT-1 recruitment to chromatin and represses transcription of the tumor metastasis suppressor gene BRMS1. *Oncogene* 2012; 31: 1143-1154
 - 14 Chimonidou M, Strati A, Tzitzira A, Sotiropoulou G, Malamos N, Georgoulas V, Lianidou ES. DNA methylation of tumor suppressor and metastasis suppressor genes in circulating tumor cells. *Clin Chem* 2011; 57: 1169-1177
 - 15 Yang J, Zhang B, Lin Y, Yang Y, Liu X, Lu F. Breast cancer metastasis suppressor 1 inhibits SDF-1 α -induced migration of non-small cell lung cancer by decreasing CXCR4 expression. *Cancer Lett* 2008; 269: 46-56
 - 16 Hurst DR, Edmonds MD, Scott GK, Benz CC, Vaidya KS, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulates miR-146, which suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2009; 69: 1279-1283
 - 17 Cicek M, Fukuyama R, Cicek MS, Sizemore S, Welch DR, Sizemore N, Casey G. BRMS1 contributes to the negative regulation of uPA gene expression through recruitment of HDAC1 to the NF-kappaB binding site of the uPA promoter. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 229-237
 - 18 Li J, Li G. Cell cycle regulator ING4 is a suppressor of melanoma angiogenesis that is regulated by the metastasis suppressor BRMS1. *Cancer Res* 2010; 70: 10445-10453
 - 19 Li J, Cheng Y, Tai D, Martinka M, Welch DR, Li G. Prognostic significance of BRMS1 expression in human melanoma and its role in tumor angiogenesis. *Oncogene* 2011; 30: 896-906
 - 20 Hurst DR, Welch DR. Unraveling the enigmatic complexities of BRMS1-mediated metastasis suppression. *FEBS Lett* 2011; 585: 3185-3190
 - 21 Hurst DR. Metastasis suppression by BRMS1 associated with SIN3 chromatin remodeling complexes. *Cancer Metastasis Rev* 2012 Jun 8. [Epub ahead of print]
 - 22 Edmonds MD, Hurst DR, Vaidya KS, Stafford LJ, Chen D, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 coordinately regulates metastasis-associated microRNA expression. *Int J Cancer* 2009; 125: 1778-1785
 - 23 Al-Alwan M, Olabi S, Ghebeh H, Barhoush E, Tulbah A, Al-Tweigeri T, Ajarim D, Adra C. Fascin is a key regulator of breast cancer invasion that acts via the modification of metastasis-associated molecules. *PLoS One* 2011; 6: e27339
 - 24 Sheng XJ, Zhou YQ, Song QY, Zhou DM, Liu QC. Loss of breast cancer metastasis suppressor 1 promotes ovarian cancer cell metastasis by increasing chemokine receptor 4 expression. *Oncol Rep* 2012; 27: 1011-1018
 - 25 Lee S, Terry D, Hurst DR, Welch DR, Sang QX. Protein Signatures in Human MDA-MB-231 Breast Cancer Cells Indicating a More Invasive Phenotype Following Knockdown of Human Endometase/Matrilysin-2 by siRNA. *J Cancer* 2011; 2: 165-176
 - 26 Hedley BD, Welch DR, Allan AL, Al-Katib W, Dales DW, Postenka CO, Casey G, Macdonald IC, Chambers AF. Downregulation of osteopontin contributes to metastasis suppression by breast cancer metastasis suppressor 1. *Int J Cancer* 2008; 123: 526-534
 - 27 Ling LJ, Lu C, Zhou GP, Wang S. Ectopic expression of RhoBTB2 inhibits migration and invasion of human breast cancer cells. *Cancer Biol Ther* 2010; 10: 1115-1122
 - 28 Schneider J, Gómez-Esquer F, Díaz-Gil G, Torrejón R, Pollán M. mRNA expression of the putative antimetastatic gene BRMS1 and of apoptosis-related genes in breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2011; 8: 195-197
 - 29 Martín-Garabato E, Martínez-Arribas F, Pollán M, Lucas AR, Sánchez J, Schneider J. The small variant of the apoptosis-associated X-chromosome RBM10 gene is co-expressed with caspase-3 in breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2008; 5: 169-173
 - 30 Cook LM, Cao X, Dowell AE, Debies MT, Edmonds MD, Beck BH, Kesterson RA, Desmond RA, Frost AR, Hurst DR, Welch DR. Ubiquitous Brms1 expression is critical for mammary carcinoma metastasis suppression via promotion of apoptosis. *Clin Exp Metastasis* 2012; 29: 315-325
 - 31 Wu Y, McEwen GD, Harihar S, Baker SM, DeWald DB, Zhou A. BRMS1 expression alters the ultrastructural, biomechanical and biochemical properties of MDA-MB-435 human breast carcinoma cells: an AFM and Raman microspectroscopy study. *Cancer Lett* 2010; 293: 82-91
 - 32 Bodenshteyn TM, Vaidya KS, Ismail A, Beck BH, Cook LM, Diers AR, Landar A, Welch DR. Homotypic gap junctional communication associated with metastasis suppression increases with PKA activity and is unaffected by PI3K inhibition. *Cancer Res* 2010; 70: 10002-10011
 - 33 Champine PJ, Michaelson J, Weimer BC, Welch DR, DeWald DB. Microarray analysis reveals potential mechanisms of BRMS1-mediated metastasis suppression. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24: 551-565
 - 34 Frolova N, Edmonds MD, Bodenshteyn TM, Seitz R, Johnson MR, Feng R, Welch DR, Frost AR. A shift from nuclear to cytoplasmic breast cancer metastasis suppressor 1 expression is associated with highly proliferative estrogen receptor-negative breast cancers. *Tumour Biol* 2009; 30: 148-159
 - 35 Smith J, Naseem R, Webb M. Purification and characterisation of the breast cancer metastasis suppressor, BRMS1. *Protein Expr Purif* 2009; 67: 70-75
 - 36 Spínola-Amilibia M, Rivera J, Ortiz-Lombardía M, Romero A, Neira JL, Bravo J. The structure of BRMS1 nuclear export signal and SNX6 interacting region reveals a hexamer formed by antiparallel coiled coils. *J Mol Biol* 2011; 411: 1114-1127
 - 37 Kim B, Nam HJ, Pyo KE, Jang MJ, Kim IS, Kim D, Boo K, Lee SH, Yoon JB, Baek SH, Kim JH. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) is destabilized by the Cul3-SPOP E3 ubiquitin ligase complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 415: 720-726
 - 38 Slipicevic A, Holm R, Emilsen E, Ree Rosnes AK, Welch DR, Mælandsmo GM, Flørenes VA. Cytoplasmic BRMS1 expression in malignant melanoma is associated with increased disease-free survival.

■名词解释

CpG岛: 基因组中含有高密度的CpG二核苷酸对的单拷贝序列。肿瘤抑制基因失活与其启动子区域CpG岛高甲基化状态直接相关, CpG岛甲基化尤其在基因转录抑制方面有重要作用。

SIN3-HDAC复合体: RB在转录起始时招募组蛋白脱乙酰基酶1形成复合体而达到抑制转录的作用, BRMS1是该复合体中的一个组分。

■同行评价

本文简明而有特色,包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系,参考文献充足,特别是最新文献引用,文章的科学性和可读性能反映胃肠病学临床和基础研究的先进水平.

- BMC Cancer 2012; 12: 73
- 39 Zhao XL, Wang P. [Expression of SATB1 and BRMS1 in ovarian serous adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features]. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2011; 42: 82-85, 105
- 40 周冬梅, 生秀杰, 娄思园, 刘启才. 应用RNAi技术研究乳腺癌转移抑制基因1对卵巢癌细胞侵袭转移的影响. *肿瘤研究与临床* 2011; 23: 471-476
- 41 余德荣, 游力, 许晓群, 李会庆, 王郡甫, 高春义. BRMS1 mRNA和CD44V6 mRNA在子宫内膜癌组织中的表达及意义. *中华肿瘤防治杂志* 2007; 14: 287-290
- 42 Guo X, Li X, Li F, Feng S, Li X, Pan Z, Guan C, Wang Y, Yang H, Jiang X. [Expression of gene BRMS1 and CD44v6 protein in supraglottic laryngeal carcinoma and its clinical significance]. *Linchung Erbiyanhoutoujing Waike Zazhi* 2009; 23: 249-253
- 43 Yang J, Shen Y, Liu B, Tong Y. Promoter methylation of BRMS1 correlates with smoking history and poor survival in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2011; 74: 305-309
- 44 Wang Y, Zhao Z, Chen L, Cong L, Zhang J. [Expression of BRMS1 gene protein in nasal and paranasal sinus carcinomas]. *Linchung Erbiyanhoutoujing Waike Zazhi* 2011; 25: 920-921
- 45 王旭霞, 赵作勤, 张君, 游力, 邢达源, 卜涛. 肿瘤转移抑制基因BRMS1 mRNA在口腔鳞癌中的表达及临床意义. *口腔颌面外科杂志* 2007; 17: 312-315
- 46 彭海, 周文学, 周昊昕, 李云龙, 邹小明. BRMS1在胃癌组织中的表达与淋巴结转移的关系. *中国现代普通外科进展* 2007; 10: 497-499
- 47 韩国新, 魏立伟, 王庆宝. BRMS1基因在胃癌中的表达及意义. *山东医药* 2011; 51: 46-47
- 48 方晓, 王英明, 乔守怡. BRMS1过表达促进肝癌SK-HEP-1细胞凋亡. *复旦学报(自然科学版)* 2009; 48: 633-639
- 49 曾晓波, 杨竹林. 慢性肝病和肝癌患者肝组织中乳腺癌转移抑制基因1和乙酰肝素酶的表达及其意义. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 870-872
- 50 王敬晗, 姜小清. 原发性胆囊癌流行病学研究进展. *中华普通外科学文献(电子版)* 2010; 4: 62-64
- 51 苗雄鹰, 杨智, 姜宋, 杨竹林, 杨乐平. 胆囊良恶性病变组织中ABCG2、SFRP2、BRMS1和HPA的表达及临床病理意义. *中华普通外科杂志* 2011; 26: 743-746

编辑 李军亮 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … . 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ ($P>0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$; 第3套为^e $P<0.05$, ^f $P<0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P<0.01$, $t=4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm}\times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.