

Runx3 与胃癌关系的研究进展

毛晓韵, 辛彦

毛晓韵, 辛彦, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室
辽宁省沈阳市 110001
项目负责人: 辛彦, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室. yxin@mail.cmu.edu.cn
电话: 024-23256666-6351 传真: 024-22703576
收稿日期: 2004-03-21 接受日期: 2004-04-20

摘要

Runx3 基因是近年来发现的一个新的肿瘤抑制基因, 是 Runx 转录因子家族成员. 因其在小鼠胚胎发育过程及人类多种恶性肿瘤尤其是在胃癌的发生过程中起重要作用而倍受关注. 现介绍 Runx3 的结构功能、传导通路、编码蛋白的结构及分子生物学特征, 重点对 Runx3 基因与胃癌发生的关系及其分子机制的研究进展作一综述.

毛晓韵, 辛彦. Runx3 与胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2004;12(6):1380-1383

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1380.asp>

0 引言

胃癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1-5]. 研究表明胃癌是由于端粒酶激活、抑癌基因失活和癌基因激活等^[6-10]引发的多因素、多阶段及多基因变异的综合病变过程. 因此, 从分子生物学及遗传学的角度上可看作是一类多基因疾病. 目前普遍认为, 尽管癌基因的存在是促进癌症发生所需要的, 但抑癌基因的失活在肿瘤的发生发展中所起的作用可能比癌基因的活化更常见、更重要. Runx3 (PEBP2 α C/CBFA3/AML2) 基因是近年新发现的一个肿瘤抑制基因, 因其在小鼠胚胎发育过程及人类多种恶性肿瘤的发生发展过程中起重要作用而倍受关注^[11-17]. 现将对 Runx3 的结构功能、传导通路及目前 Runx3 在胃癌发生中的作用和致病机制等方面的研究现状作一综述.

1 Runx3 基因及其蛋白结构

1.1 Runx3 基因结构 人类 Runx3 (runt-related transcription factor 3 gene) 基因位于染色体 1p36.1^[18], 基因全长约 67 kb, 含有 P1 和 P2 两个启动子, 6 个外显子和 1 290 bp 的开放阅读框, 内含子 1 跨越了整条基因全长的一半 (35 kb). 两个启动子都没有 TATA 盒而有 CCAAT 盒并且富含 GC, 两个启动子区域均含数个分离的转录起始点, Runx3 mRNA 主要来自于 P2 启动子的转录^[17-18]. 两个启动子的 GC 含量不同, P2 启动子 GC 含量高 (64%), 理论上启动子 P2 发生甲基化的机率高

于 P1^[18-19]. P2 含有 CCAAT 盒、E 盒以及 SP1 和 Egr-1 的结合位点; P1 也含有一个 E 盒并有大量的 T 细胞和 B 细胞特异的转录因子 Ikaros, Ets, CREB/ATF 结合位点. P1 和 P2 转录成 mRNA 时分别产生含 373 bp 的 5' - 非编码区 (5' - UTR) 和含有 2 554 bp 的 3' - 非编码区 (3' - UTR), 3' - UTR 缺多聚 A 尾^[18]. 鼠的 Runx3 基因有两个大的 CpG 岛, 围绕着外显子 2 (相当于启动子 P2 的位置) 和外显子 6 的起始部位. 在人类 Runx3 基因除了有两个与鼠相同的 CpG 岛外, 在近外显子 2 的部位还有一个明显的 CpG 岛, 这个区域缺乏 SP1 位, 由一个多态小卫星 DNA 构成, 有 25 bp 单位的 29 个拷贝^[18].

1.2 Runx3 蛋白结构 人类 Runx3 蛋白由 415 个氨基酸残基构成, 是转录因子 Runx 家族的成员, 目前已证明该基因家族在哺乳动物有三个成员 Runx1, Runx2 和 Runx3. 他们都是由 α 亚单位和 β 亚单位构成异二聚体. α 亚单位含有一个 128 个氨基酸组成的 RD (Runt domain) 保守域. RD 位于 Runx 的氨基末端, 包含一个 S 型免疫球蛋白折叠, 介导 Runx 蛋白与 DNA 结合以及蛋白之间的相互作用^[20-21]. α 亚单位介导 RD 与靶 DNA 基序 PyGPyGGT 的结合, β 亚单位能增强 RD 与靶 DNA 的结合力^[22]. Runx 蛋白的羧基端富含脯氨酸和丝氨酸, 在转录调控方面起重要作用^[22-23]. Runx 与 DNA 偶联位点位于几个造血和骨形成相关基因的启动子调节域^[24], 并调控这些基因的表达. 尽管 Runx 家族的基因产物有许多结构上的共性, 但各自有不同的生物学功能^[20, 24]. Runx1 与造血功能有关, 30% 的人类急性白血病伴有 Runx1 基因的改变^[25]. Runx2 是重要的骨生成调节因子, 他的突变与人类锁骨颅骨发育不良等骨疾病有关^[26-27]. Runx3 对脊神经节的神经发育及胃黏膜上皮细胞的增生有调节作用^[12-13].

2 Runx3 畸变与胃黏膜癌变

2.1 Runx3 敲除促进胃黏膜上皮增生 正常鼠的胃肠道和线虫的肠管内都表达 Runx3, 表明 Runx3 的功能在生物进化过程中比较保守^[28]. 动物实验研究发现, Runx3 敲除的小鼠 (Runx3^{-/-}) 的胃黏膜上皮较未敲除小鼠 (Runx3^{+/+} 小鼠) 相比, 呈明显的过度增生^[13]. 进一步研究表明, Runx3 敲除的小鼠胃黏膜上皮细胞对 TGF- β 诱导的凋亡产生抵抗作用, 而未敲除鼠胃黏膜上皮细胞的生长很明显地被 TGF- β 抑制. 提示胃黏膜过度增生是由于黏膜上皮细胞凋亡受到抑制引起的, 并且发现 Runx3 选择性的表达在凋亡最常见的胃黏膜上皮细胞,

而在胃增生活跃的干细胞带没有观察到 Runx3 的表达, 提示 Runx3 可能参与凋亡的过程. 肿瘤细胞的一个特性就是不能适时凋亡^[29], 基于上述动物实验的结果, Runx3 的表达改变很可能与人类胃癌的发生有关系, 有必要对胃癌 Runx3 表达进行检测.

2.2 胃癌 Runx3 表达降低 / 缺失

2.2.1 Runx3 杂合性丢失与表达 Li et al^[13]应用荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)对 15 例胃癌细胞系和 46 例手术切除的临床胃癌组织 Runx3 的 DNA 倍体进行分析, 发现 Runx3 大多是异倍体, 3/15 株(20%)胃癌细胞系和 14/46 例(30%)胃癌组织存在 Runx3 杂合性缺失, 杂合性丢失率随肿瘤的演进逐渐增高($P < 0.01$). 进一步用 RT-PCR、Northern 杂交和原位杂交方法对胃癌细胞系和胃癌组织标本的 Runx3 mRNA 表达进行检测, 发现 Runx3 在 6/15 株(40%)胃癌细胞系无或低表达(包括 Runx3 杂合性缺失的 3 个细胞系); 28/46 例(60.9%)胃癌组织 Runx3 无或低表达, 其中 9/22 例(41%)I 期胃癌无 Runx3 表达, 1/2 例(50%)II 期、11/14 例(79%)III 期、7/8 例(88%)IV 期存在 Runx3 表达下调, 其下调的比例随肿瘤的演进而上升($P < 0.01$). 并且在这 28 例胃癌中, 其中 13 例检测出有 Runx3 杂合性丢失. 检测到杂合性丢失的 14 例胃癌组织中, 除 1 例外, 其余 13 例的胃癌组织都显示 Runx3 表达缺失, 检测到杂合性丢失的 3 株细胞系全有 Runx3 表达缺失, 表明了 Runx3 杂合性丢失与 Runx3 表达下调有关($P < 0.05$). Runx3 的杂合性丢失是造成在胃癌中检测不到 Runx3 的表达的原因之一.

2.2.2 Runx3 甲基化与 Runx3 表达 启动子区 CpG 岛的甲基化与编码区的突变在肿瘤抑制基因失活方面有着同样的作用^[30]. Runx3 启动子 P2 区域有一个典型 CpG 岛, Li et al^[13]用甲基化敏感酶和不敏感酶消化从 15 个胃癌细胞系分离出来的基因组 DNA, 以检测他们的甲基化状态, 结果显示在 Runx3 低表达或不表达与 Runx3 启动子 P2 区域的甲基化有关($P < 0.05$). 又用甲基化特异性 PCR(MSP)检测了 6 株代表性胃癌细胞系(3 株表达 Runx3, 3 株不表达 Runx3)及 3 例胃癌组织标本和配对癌旁正常胃黏膜标本的甲基化状态. 在 3 株不表达 Runx3 的细胞系(SNU1, MKN28, MKN74)中, Runx3 的 P2 启动子区 CpG 二核苷酸序列的 C 残基完全甲基化, 而在表达 Runx3 的细胞系中(MKN1, RF1, RF48)却没有被甲基化. 同样, 3 例 Runx3 表达阴性的胃癌组织标本, P2 区域 CpG 岛 C 残基甲基化, 3 例 Runx3 表达阳性的配对正常胃黏膜组织没有被甲基化, 提示 P2 启动子区甲基化是胃癌细胞不表达 Runx3 的可能原因. 过甲基化所致的基因表达沉默是由于甲基化 DNA 的组蛋白去乙酰转移酶的恢复引起的^[30]. 5' - 氮唑 2' - 脱氧胞苷(deoxycytidine, AZA)是 DNA 甲基化转移酶的抑制剂, 能在离体情况下逆转启动子甲基化^[31], 曲古抑菌素(trichostatin, TSA)是组蛋白去乙酰酶抑制剂, 如果 CpG 岛的过甲基化是基因

表达下调的原因, 他们便能使甲基化失活的基因重新被激活从而得到表达^[32]. 为了验证这一点, Li et al^[13]培养了在 AZA 或 TSA 或二者共存条件下的 NUGC3, MKN28, MKN74 细胞系. 所有的三种细胞中的 Runx3 表达都被重新激活, 这进一步证实 Runx3 P2 区域 CpG 岛过甲基化导致了 Runx3 表达下调. Waki et al^[33-34]检测了 10 株胃癌细胞系和 93 例胃癌病例癌组织及相应正常组织 Runx3 的甲基化, 在 7 株(70%)胃癌细胞系, 42 例(45%)胃癌组织和 7 例(8%)相应正常胃黏膜组织检测出 Runx3 的甲基化. 他们还尸检了正常人胃组织 Runx3 甲基化状态, 发现在高龄(≥ 77 岁)死者胃黏膜中有 Runx3 的甲基化, 提示除外年龄非常大的患者(≥ 77 岁), Runx3 甲基化几乎是癌特异性的, 有望成为胃癌早期诊断的分子标志物. Guo et al^[35]用 N-甲基-N-亚硝基脲诱导 C3H 鼠胃癌, 从中建立 4 株胃癌细胞系: MGT-40E16 (E16), MGT-40E25 (E25)和 MGT-93 (93U), 他们的共同特性是无 Runx3 的表达, 继而用 MSP 方法发现 Runx3 启动子两个区域(-2 312, -2 028)和(-312, +12)存在甲基化, 并且利用 AZA 和 TSA 共同作用可以逆转 Runx3 的表达. 这提示我们可以探索以 Runx3 为治疗的靶点, 用诱导沉默 Runx3 基因重新表达的方法对胃癌进行基因治疗.

2.3 Runx3 转染抑制胃癌细胞生长 Guo et al^[35]研究了外源性 Runx 基因的导入后胃癌细胞的生长曲线, 选择了 MGT-40E1 胃癌细胞系(E1 Runx3^{-/-})作为感受态细胞, 分别转染克隆体 C1(Runx3 高表达), C2(Runx3 低表达)和 C3(Runx3 低表达), 并以空载体导入组和无转染的 E1 Runx3^{-/-} 作为对照组. 结果显示, C1 克隆组抑制 E1 细胞的生长最明显, C2, C3 其次, 空载体组胃癌细胞生长曲线与 E1 Runx3^{-/-} 无明显差别. 结果证明, Runx3 外源性基因的导入可以抑制胃癌细胞的生长, 并呈现剂量依赖性, Runx3 的表达量与胃癌细胞的生长曲线成负相关.

2.4 Runx3 突变与胃癌 Li et al^[13]用 PCR-SSCP 分析方法检测胃癌组织和胃癌细胞系中 Runx3 表达下调是否是由于 Runx3 编码区域突变所致. 结果仅发现 1/118 例胃癌组织存在 Runx3 突变, 突变位点在 Runx 保守区 np373 C-T 的转换所致的第 122 位点精氨酸转变成半胱氨酸(R122C), 但未做其正常配对研究^[13]. Guo et al^[35]为证实 R122C 突变的意义, 分别将野生型和突变型 Runx3 基因(R122C)转染至 MKN74(Runx3^{-/-}), 用克隆形成法评价细胞的生存率. 结果发现 Runx3 野生型转染组可以明显抑制细胞克隆的形成, 而 Runx3 R122C 转染组与单纯转染空载体组相似, 不能抑制 MKN74 细胞的克隆性增生, 提示突变型 Runx3(R122C)使 Runx3 的活性降低/失活. 但基于目前所发现的胃癌 Runx3 突变的频率很低, 因此突变与胃癌的关系还很难评价, 有待于进一步研究.

3 Runx3的抑癌机制

Runx3^{-/-}裸鼠胃黏膜上皮细胞的增生可能是由于生长抑制和凋亡诱导因子TGF-β活性降低所引起^[13]。TGF-β是多种细胞的生长抑制因子，TGF-β信号通路的紊乱可以导致各种不同肿瘤的发生发展。活性TGF-β可以通过与有丝氨酸/苏氨酸活性激酶的跨膜受体TGF-β受体I和II(TβR I和TβR II)结合，诱导这两种受体产生活性的异四聚体复合物(TβRC)，从而产生细胞内生物效应^[26]。这其中Smad蛋白发挥着重要的作用，与TGF-β信号通路相关的Smad蛋白包括Smad2, Smad3, Smad4和Smad7。Smad蛋白按功能可以分为3型：受体调控型(R-Smads)，辅助型Smad(Co-Smads)和抑制型Smad(I-Smads)，R-Smad包括Smad2和Smad3，Co-Smad包括Smad4，I-Smad包括Smad7。R-Smad可以被Smad锚定受体激活物(Smad anchor for receptor activator, SARA)固定在细胞膜上，并被活性TβRC复合物磷酸化激活，并与Co-Smad结合转移到细胞核内，与Runx3转录因子相互作用共同调控靶基因的转录^[17, 36-37]。Runx3蛋白与特异的基序PyGPyGGT结合，并同其他辅助激活因子(co-activator)如YAP, P300/CBP和ALY等，或辅助抑制因子(co-repressor)如mSin3A、TLE和Ear2等共同作用激活或抑制Runx3特异性靶基因的转录^[38]。总之，Runx蛋白是TGF-β信号途径中一个非常重要的角色，他与TGF-β超家族成员共同介导一些重要的生物学效应^[35-36]，Runx3功能的改变可以影响TGF-β信号的活性，进而在胃癌的发生过程中起着重要的作用^[35-36]。

总之，Runx3作为一个新发现的抑癌基因，调控细胞的生长发育和细胞的凋亡，对细胞的信号转导和其他生物学效应有着重要而复杂的转录调节作用。Runx3的缺失或失活可以导致胃黏膜上皮细胞增生和分化的平衡失调，导致胃黏膜上皮细胞的过度增生和分化异常^[39]，进而参与胃癌的发生过程。Runx3有望成为一个胃癌发生的生物学标记和肿瘤基因治疗的靶点(如野生型Runx3基因的导入治疗等)，为胃癌的诊断和治疗提供新的途径。但是Runx3基因的结构和功能、表达的调节机制、Runx3作用的下游靶基因以及Runx3调控网络在胃癌的发生过程中的作用机制等仍不十分清楚，尚需进一步研究。

4 参考文献

- 1 Yu Y, Zhang YC, Zhang WZ, Shen LS, Hertzog P, Wilson TJ, Xu DK. Ets1 as a marker of malignant potential in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:2154-2159
- 2 Zhang CP, Tian ZB, Zhao QX, Wu J, Liang YX. Relation between CD44v9, MMP-2 and tumor invasion and metastasis in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11:1531-1534
- 3 Fu YG, Qu YJ, Wu KC, Zhai HH, Liu ZG, Fan DM. Apoptosis-inducing effect of recombinant Caspase-3 expressed by constructed eukaryotic vector on gastric cancer cell line SGC7901. *World J Gastroenterol* 2003;9:1935-1939
- 4 Zhao XH, Gu SZ, Liu SX, Pan BR. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues. *World J Gastroenterol* 2003;9:665-669

- 5 Li HX, Chang XM, Song ZJ, He SX. Correlation between expression of cyclooxygenase-2 and angiogenesis in human gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:674-677
- 6 Lan J, Xiong YY, Lin YX, Wang BC, Gong LL, Xu HS, Guo GS. *Helicobacter pylori* infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. *World J Gastroenterol* 2003;9:54-58
- 7 Xin Y, Li XL, Wang YP, Zhang SM, Zheng HC, Wu DY, Zhang YC. Relationship between phenotypes of cell-function differentiation and pathobiological behavior of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001;7:53-59
- 8 Han CB, Li F, Zhao YJ, Ma JM, Wu DY, Zhang YK, Xin Y. Variations of mitochondrial D-loop region plus downstream gene 1 2S rRNA-tRNA^{phe} and gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2003;9:1925-1929
- 9 Lan J, Xiong YY, Lin YX, Wang BC, Gong LL, Xu HS, Guo GS. *Helicobacter pylori* infection generated gastric cancer through p53-Rb tumor-suppressor system mutation and telomerase reactivation. *World J Gastroenterol* 2003;9:54-58
- 10 Han CB, Li F, Yang XF, Mao XY, Wu DY, Xin Y. Alterations of mtDNA copy number in gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12:258-261
- 11 Kim TY, Lee HJ, Hwang KS, Lee M, Kim JW, Bang YJ, Kang GH. Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma. *Lab Invest* 2004;84:479-484
- 12 Levanon D, Bettoun D, Harris-Cerruti C, Woolf E, Negreanu V, Eilam R, Bernstein Y, Goldenberg D, Xiao C, Fliegau M, Kremer E, Otto F, Brenner O, Lev-Tov A, Groner Y. The Runx3 transcription factor regulates development and survival of TrkC dorsal root ganglia neurons. *EMBO J* 2002;21:3454-3463
- 13 Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, Kim HM, Kim WJ, Yamamoto H, Yamashita N, Yano T, Ikeda T, Itohara S, Inazawa J, Abe T, Hagiwara A, Yamagishi H, Ooe A, Kaneda A, Sugimura T, Ushijima T, Bae SC, Ito Y. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* 2002;109:113-124
- 14 Wada M, Yazumi S, Takaishi S, Hasegawa K, Sawada M, Tanaka H, Ida H, Sakakura C, Ito K, Ito Y, Chiba T. Frequent loss of RUNX3 gene expression in human bile duct and pancreatic cancer cell lines. *Oncogene* 2004;23:2401-2407
- 15 Li QL, Kim HR, Kim WJ, Choi JK, Lee YH, Kim HM, Li LS, Kim H, Chang J, Ito Y, Youl Lee K, Bae SC. Transcriptional silencing of the RUNX3 gene by CpG hypermethylation is associated with lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:223-228
- 16 Kang GH, Lee S, Lee HJ, Hwang KS. Aberrant CpG island hypermethylation of multiple genes in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. *J Pathol* 2004;202:233-240
- 17 Kato N, Tamura G, Fukase M, Shibuya H, Motoyama T. Hypermethylation of the RUNX3 gene promoter in testicular yolk sac tumor of infants. *Am J Pathol* 2003;163:387-391
- 18 Bangsow C, Rubins N, Glusman G, Bernstein Y, Negreanu V, Goldenberg D, Lotem J, Ben-Asher E, Lancet D, Levanon D, Groner Y. The RUNX3 gene-sequence, structure and regulated expression. *Gene* 2001;279:221-232
- 19 O' Riordan M, Grosschedl R. Transcriptional regulation of early B-lymphocyte differentiation. *Immunol Rev* 2000;175:94-103
- 20 Coffman JA. Runx transcription factors and the developmental balance between cell proliferation and differentiation. *Cell Biol Int* 2003;27:315-324
- 21 Tang YY, Shi J, Zhang L, Davis A, Bravo J, Warren AJ, Speck NA, Bushweller JH. Energetic and functional contribution of residues in the core binding factor beta (CBFbeta) subunit to heterodimerization with CBFalpha. *J Biol Chem* 2000;275:39579-39588
- 22 Yang N, Zhang L, Zhang Y, Kazazian HH Jr. An important role for RUNX3 in human L1 transcription and retrotransposition. *Nucleic Acids Res* 2003;31:4929-4940

- 23 Ito Y. Molecular basis of tissue-specific gene expression mediated by the runt domain transcription factor PEBP2/CBF. *Genes Cells* 1999;4:685-696
- 24 Lund AH, van Lohuizen M. RUNX: a trilogy of cancer genes. *Cancer Cell* 2002;1:213-215
- 25 Hug BA, Ahmed N, Robbins JA, Lazar MA. A chromatin immunoprecipitation screen reveals protein kinase Cbeta as a direct RUNX1 target gene. *J Biol Chem* 2004;279:825-830
- 26 Ito Y, Miyazono K. RUNX transcription factors as key targets of TGF-beta superfamily signaling. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:43-47
- 27 Zhang YW, Yasui N, Ito K, Huang G, Fujii M, Hanai J, Nogami H, Ochi T, Miyazono K, Ito Y. A RUNX2/PEBP2alpha A/CBFA1 mutation displaying impaired transactivation and Smad interaction in cleidocranial dysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10549-10554
- 28 Nam S, Jin YH, Li QL, Lee KY, Jeong GB, Ito Y, Lee J, Bae SC. Expression pattern, regulation, and biological role of runt domain transcription factor, run, in *Caenorhabditis elegans*. *Mol Cell Biol* 2002;22:547-554
- 29 Schulze-Bergkamen H, Krammer PH. Apoptosis in cancer-implications for therapy. *Semin Oncol* 2004;31:90-119
- 30 Baylin SB, Belinsky SA, Herman JG. Aberrant methylation of gene promoters in cancer-concepts, misconceptions, and promise. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1460-1461
- 31 Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. *Oncogene* 2002;21:5483-5495
- 32 Vanommeslaeghe K, Van Alsenoy C, De Proft F, Martins JC, Tourwe D, Geerlings P. Ab initio study of the binding of Trichostatin A (TSA) in the active site of histone deacetylase like protein (HDLP). *Org Biomol Chem* 2003;1:2951-2957
- 33 Waki T, Tamura G, Sato M, Terashima M, Nishizuka S, Motoyama T. Promoter methylation status of DAP-kinase and RUNX3 genes in neoplastic and non-neoplastic gastric epithelia. *Cancer Sci* 2003;94:360-364
- 34 Waki T, Tamura G, Sato M, Motoyama T. Age-related methylation of tumor suppressor and tumor-related genes: an analysis of autopsy samples. *Oncogene* 2003;22:4128-4133
- 35 Guo WH, Weng LQ, Ito K, Chen LF, Nakanishi H, Tatematsu M, Ito Y. Inhibition of growth of mouse gastric cancer cells by Runx3, a novel tumor suppressor. *Oncogene* 2002;21:8351-8355
- 36 Miyazono K, Suzuki H, Imamura T. Regulation of TGF-beta signaling and its roles in progression of tumors. *Cancer Sci* 2003;94:230-234
- 37 Otto F, Lubbert M, Stock M. Upstream and downstream targets of RUNX proteins. *J Cell Biochem* 2003;89:9-18
- 38 Levanon D, Brenner O, Otto F, Groner Y. Runx3 knockouts and stomach cancer. *EMBO Rep* 2003;4:560-564
- 39 Cameron ER, Blyth K, Hanlon L, Kilbey A, Mackay N, Stewart M, Terry A, Vaillant F, Wotton S, Neil JC. The Runx genes as dominant oncogenes. *Blood Cells Mol Dis* 2003;30:194-200

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎征订 《英语科技论文撰写与投稿》

本书是英语科技论文写作与投稿的指南读物,可作为理工科研究生的教学用书或自学教材,也可供科研人员和科技编辑的案头查阅和浏览。

书中全方位地分析和展示了科技写作的技巧与诀窍,介绍了当前国际主流科技期刊对稿件的基本要求。从论文选题、投稿期刊的选择及作者署名与分工等方面阐述了科技论文写作前的准备工作,通过大量实例分析介绍了英文题名和摘要撰写中应遵循的基本原则——准确(Accuracy)、简洁(Brevity)和清楚(Clarity),分别从写作技巧、时态和语态的使用等方面介绍了科技论文正文各部分(引言、材料与方法、研究结果、讨论、结论)的撰写,举例说明了致谢的写作要点及图表制作的注意事项,总结了各主要参考文献体例的特点、格式及相关著录规范。

本书还较为全面地介绍了国际单位制(SI)及其使用中应注意的问题,结合实例举证,从选词、重要语法和文体等方面系统阐述了科技英语写作的文法与表达,较为详尽地总结了英文标点符号的使用,从稿件录排、投稿信写作、校样改正等方面阐述了如何投稿及与编辑联系,综述了作者、编辑和审稿人在同行评议过程中的交流与互动。

本书论述缜密、案例丰富。为方便读者进一步追溯和研读相关资料,书中按章节形式标引了参考文献约220篇(次)。

编著:任胜利,理学博士,《自然科学进展》责任编辑,1998年以来先后在Science, Nature, Scientometrics, Learned Publishing,《科学通报》、《编辑学报》、《中国科技期刊研究》等期刊上发表文献计量学、科技编辑与写作方面的论文30余篇。出版:科学出版社。定价:28元+2元(邮费)。邮购地址:100085,国家自然科学基金委员会科学基金杂志社办公室,北京市海淀区双清路83号。联系人:刘俐,程宇。联系电话:010-62327204;传真:010-62326921。开户银行:中国工商银行北京北太平庄支行 开户名:国家自然科学基金委员会科学基金杂志社,帐号:0200010009200062483。(国家自然科学基金委员会科学基金杂志社2004-05-20)