

MAGI 家族在肿瘤中的研究进展

卢佳佳¹, 屈婷婷^{2,3}, 刘彩霞⁴, 贾淑芹^{2,3,4}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所分子肿瘤学研究室, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 3. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所分子诊断中心, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142; 4. 内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: MAGI 作为重要的支架蛋白家族, 参与调控细胞的增殖、迁移及侵袭等生物学过程。随着对 MAGI 家族的不断深入研究, 近年来发现 MAGI 家族抑制多种肿瘤的发生发展, 且其在不同肿瘤中的功能与作用机制已被陆续揭示。全文就 MAGI 家族成员的结构特征、相关结构域的功能及其在不同肿瘤中发挥的生物学作用与相应分子生物学机制等作一综述。

关键词: MAGI; 肿瘤; 分子机制

中图分类号: R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)04-0291-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A010

Research Progress of MAGI Family in Tumors

LU Jia-jia¹, QU Ting-ting^{2,3}, LIU Cai-xia⁴, et al.

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Molecular Oncology Laboratory, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 3. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Molecular Diagnosis Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; 4. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract: MAGI, as an essential scaffolding protein family, plays a critical role in cell proliferation, migration, invasion and some other biological functions. Related researches have revealed that MAGI inhibits the tumorigenesis and progression of various cancers. The recent progress on the structure of family members, the functions of related domains of MAGI and especially its functions and molecular mechanisms related to tumorigenesis are reviewed.

Key words: MAGI; tumor; molecular mechanism

膜结合鸟苷酸激酶(membrane-associated guanylate kinase, MAGUK)家族作为重要的支架蛋白家族之一, 主要分布于细胞膜表面。MAGUK 结构保守, 由与蛋白质相互作用相关的 PDZ、SH3、WW 结构域以及一个鸟苷酸激酶模体构成^[1]。根据其核心区域 PDZ-SH3-GUK 的位置不同, MAGUK 家族又被分为 10 个亚家族, 即 CASK、MPP1、MPP2-7、MPP5、ZO、CARMA、DLG、DLG5、CACNB 和 MAGI^[2]。MAGI 作为 MAGUK 家族成员之一, 在维持细胞粘附与紧密连

接中具有重要的作用。已有研究证实, MAGI 分布于细胞连接处, 并与极性蛋白 Par3/Bazooka 和 aPKC 形成一个蛋白复合体; MAGI 缺失会导致细胞连接稳定性降低, 而 MAGI 表达水平上调则会增强细胞黏附作用及上皮细胞形态的稳定性^[3]。近些年, 关于 MAGI 家族成员对多种恶性肿瘤发生的抑制作用及其分子生物学机制的研究报道也在逐步深入, 已由最初 MAGI 家族成员在不同肿瘤中的表达与临床病理参数相关性的确定发展到其在不同肿瘤中所诱发的分子机制的探索。本文概述 MAGI 在肿瘤中的研究进展。

收稿日期: 2016-08-05; 修回日期: 2016-10-17

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2014MS0847)

通讯作者: 刘彩霞, E-mail: lexzhg1974@163.com

贾淑芹, E-mail: jiashuqin2014@163.com

1 MAGI 家族成员与结构特征

人的 MAGI 家族主要包括 3 个成员,即 MAGI1、MAGI2 与 MAGI3,其基因分别定位于染色体 3p14.1、7q21 和 1p13.2。MAGI 家族成员在结构上具有一定的保守性与相似性,都包含 5~6 个 PDZ 结构域、2 个 WW 结构域以及 1 个 GK 结构域。虽然其家族成员具有结构相似性,但其表达却呈现出一定的组织差异性。相关研究显示,MAGI2 主要表达于神经细胞,MAGI3 主要表达于上皮细胞和内皮细胞,而 MAGI1 则在上皮细胞与神经细胞中均呈现一定的表达水平^[1]。

MAGI1 又称为脑血管生成抑制相关蛋白 1(brain angiogenesis inhibitor associated protein 1,BAP1),主要有三种亚型,即 MAGI1a、MAGI1b 与 MAGI1c,分别由 1139、1171 与 1374 个氨基酸残基构成^[4]。MAGI1 的不同亚型之间也呈现出一定的组织表达与细胞内分布特异性。MAGI1a 与 MAGI1c 主要表达于脑细胞中,而 MAGI1b 则主要表达于上皮细胞中^[5]。MAGI1a 与 MAGI1b 主要分布于细胞膜,少量分布于细胞质中;而 MAGI1c 由于其羧基末端含有 3 个双向核定位序列,导致其主要分布于细胞核内。

MAGI2 也称为突触支架分子(synaptic scaffolding molecule,S-SCAM),与 MAGI1 的序列相似性达 50%。MAGI2 也存在 3 个亚型,即 α 、 β 、 γ 。MAGI2 不同亚型的结构具有极高的相似性,其中 MAGI2 β 与 MAGI2 γ 含有 5 个 PDZ 结构域,而 MAGI2 α 则在氨基端比 MAGI2 β 与 MAGI2 γ 多出 1 个 PDZ 结构域,即含有 6 个 PDZ 结构域^[5]。

MAGI3 包含 MAGI3 α 和 MAGI3 β 两种亚型^[6]。MAGI3 α 和 MAGI3 β 均主要表达于上皮细胞的细胞膜上,少量存在于细胞质中。研究显示,MAGI3 可以通过其不同的 PDZ 结构域与相关蛋白质分子发生相互作用,如 β 1AR、 β 2AR、溶血磷脂酸 2(lysophosphatidic acid2,LPA 2)和转化生长因子(transforming growth factor,TGF- α)^[7]。

2 MAGI 家族成员的相关结构域

MAGI 家族虽然包括 3 个不同的成员,不同成员又包括各自的亚型,但其在结构上具有高度的保

守性与相似性,都包含 5~6 个 PDZ 结构域、2 个 WW 结构域以及 1 个 GK 结构域。高度保守的结构域通常提示功能上的同一性。

2.1 PDZ 结构域

PDZ 结构域的命名来自于 MAGUK 家族成员:PSD-95、Dlg 及 ZO-1^[8],其广泛存在于各种蛋白质中,是 MAGI 家族的重要结构域之一。PDZ 结构域由 80~100 个重复氨基酸残基构成,该结构域可促进同二聚体或含羧基末端异二聚体的形成^[9]。PDZ 结构域在介导不同 MAGI 家族成员与不同蛋白分子之间的相互作用过程中,通常具有一定的选择特异性;如 MAGI 家族成员在与 β -catenin 的相互作用中,MAGI1 和 MAGI2 是通过 PDZ5 结构域与 β -catenin 发生相互作用,MAGI3 则是通过 PDZ1~PDZ4 与 β -catenin 发生相互作用;类似的有 MAGI1 与 PTEN 的相互作用由其 PDZ2 结构域介导^[8,10],而 MAGI3 却是通过 PDZ4 与 PTEN 粘附结合^[11]。

2.2 WW 结构域

WW 结构域是由约 40 个氨基酸残基构成的球状结构域,包含 2 个高度保守的色氨酸和 1 个可变的脯氨酸,因此也被称为 WWP 结构域^[1]。目前,很多含有 WW 结构域的蛋白已被证实参与多种肿瘤的发生,如肿瘤的生长、迁移等恶性生物学发生。相比其他 MAGUK 家族成员,MAGI 家族成员缺少 SH3 结构域,故由 WW 结构域代替其功能。MAGI 家族成员通过 WW 结构域与靶蛋白的脯氨酸残基富集区发生相互作用,最终形成寡聚体,发挥其生物学功能^[2]。

2.3 GK 结构域

GK 结构域因与酵母鸟苷酸激酶(yeast guanylate kinase,YGK)的氨基酸残基序列具有高度的相似性而被命名。虽然 GK 结构域不具备鸟苷酸激酶的活性,但其可以通过其他方式结合 GMP、GDP,并与突触相关蛋白进行粘附结合^[9]。

3 MAGI 家族在肿瘤中的研究

随着对 MAGI 家族的逐步深入研究发现,MAGI 家族的不同成员在多种肿瘤的发生中起着重要的作用,但其诱发各种肿瘤的分子机制却错综复杂,即同一 MAGI 家族成员所诱发的肿瘤类型并不相同;而

不同成员在相同或不同肿瘤类型所诱发的分子机制也各不相同。

3.1 MAGI 家族与结直肠癌

近期研究表明,MAGI 家族的不同成员均在一定程度上参与抑制结直肠癌发生发展的过程,但其具体的抑制机制并不相同。Zaric 等^[12]在对结直肠癌细胞系 SW480 和 HCT116 的研究中通过免疫荧光实验证实,MAGI1 表达上调可以募集 PTEN、E-cadherin 及 β -catenin 至细胞连接处,一方面增强了张力纤维及局部黏着斑的形成,使细胞形态呈扁平状;另一方面则通过降低细胞质中 β -catenin 的表达水平而下调 Wnt 信号通路,最终抑制结直肠癌细胞迁移及侵袭的发生。而在关于 MAGI2 的研究报道中则发现,MAGI2 抑制结直肠癌发生的分子机制类似于 MAGI1,其可以通过与 β -catenin、axin 相互作用,抑制细胞的迁移及侵袭,降低腺瘤性结肠息肉发生的可能性^[13]。而 Zhang 等^[14]发现 MAGI3 则是通过与 Na^+/H^+ 交换调节因子(Na^+/H^+ exchanger regulatory factor 2, NHERF-2)竞争性结合溶血磷脂酸 2(lysophosphatidic acid 2, LPA2)而抑制结直肠癌的发生。该研究结果显示,当 LPA2 结合 NHERF-2 时,磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)通过 G 蛋白($\text{G}\alpha\text{q}$)偶联作用被激活,在 PLC 的催化下,将二磷酸磷脂酰肌醇(disphosphoinositide, PIP_2)分解产生二酰基甘油(diacylglycerol, DG)和三磷酸甘油醇(inositol triphosphate, IP_3),而 DG 可以激活一种关键性的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶即蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),并通过 PKC 所介导的信号通路,最终激活核转录因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),促进迁移与侵袭的发生。而 MAGI3 通过其 PDZ5 结构域与 LPA2 羧基末端的 4 个特定氨基酸残基特异性结合,即与 NHERF-2 竞争性结合 LPA2,以此抑制磷脂酰肌醇信号通路所引发的下游效应,最终抑制结直肠癌细胞中 LPA2 诱导的迁移及侵袭过程。

3.2 MAGI 家族与肝癌

肝癌位居全球癌症发病率的第 2 位,已引发研究人员的广泛关注。在对埃及肝癌患者基因表达谱的分析中发现,MAGI1 在肝癌患者中的表达水平较正常人群的表达水平明显降低^[15]。而 Zhang 等^[16,17]的临床病理研究结果则显示,MAGI1 的表达水平不

仅在肝癌中具有明显低表达特征,还与肝癌的临床分期具有一定的相关性,即 MAGI1 低表达的患者,通常其临床分期分级较差、中位生存时间较短。在此临床结果的基础上,研究人员在肝癌细胞系 HepG2 中建立了过表达 MAGI1 肝癌细胞系模型进行其具体恶性生物学功能实验与分子生物学机制的探究。研究结果显示过表达 MAGI1 明显降低 HepG2 细胞的迁移与侵袭能力,且使 PTEN 表达水平显著上调,提示 MAGI1 可能是通过调控 PTEN,间接抑制肝癌细胞的侵袭及迁移。另外,Li 等^[18,19]研究显示 MAGI2 在肝癌中的表达水平也发生明显下调,过表达 MAGI2 后不仅会抑制肝癌细胞的生长、迁移,同时还会促进肝癌细胞的凋亡。其分子机制则提示可能与 FAK、Akt 的磷酸化修饰水平下调有关,即通过抑制这些信号通路途径对下游靶基因进行调控而发挥相应的生物学效应。目前关于 MAGI3 在肝癌中的研究还少有报道,其对肝癌发生的作用及机制还有待进一步研究。

3.3 MAGI 家族与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发生的机制较为复杂。目前研究发现其致病机制不仅与常见的几种信号通路异常激活有关,还与 Hippo 信号通路有关。Hippo 信号通路是近年来新发现的并且在肿瘤的发生发展过程中起着重要作用的信号通路之一,该信号通路自身受多种上游信号通路的调控,如 G 蛋白偶联受体信号通路、机械压力信号通路等。其下游关键效应蛋白之一为 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)。YAP 蛋白是由多个具有重要功能且高度保守的结构域构成,如转录激活结构域、SH3 结构域、WW 结构域以及位于羧基端的 PDZ 结构域等,由于其既可以与多种靶蛋白相互识别、作用,又具有转录激活的功能,因此已被证实为一个共转录激活因子(co-activator),并以此发挥其相应分子生物学功能^[20]。Hippo 信号通路主要通过该蛋白对下游靶基因在转录水平进行表达调控^[21]。在对多种恶性肿瘤的研究结果显示,MAGI3 很少发生非同义替换突变及拷贝数的丢失^[22],而 Ni 等^[6]在乳腺癌的研究过程中则发现,过早分裂与多聚腺苷酸化形成的隐蔽型内含子导致 MAGI3 mRNA 发生截短剪接,丢失了 PDZ6 结

构域,而 MAGI3 羧基末端的 PDZ6 结构域是 MAGI3 与 YAP 发生相互作用的分子基础。由于该 MAGI3 剪接变异体无法与 YAP 发生相互作用,YAP 即可以与其他相应靶蛋白相互作用,共同构成激活型转录因子,上调靶基因转录表达水平,最终导致乳腺癌的恶性生物学发生。该研究结果提示 MAGI3 可能通过与 YAP 相互作用,间接抑制 Hippo 肿瘤信号通路,从而降低乳腺癌的发生。另外,Mohseni 等^[23]在 MAGI1 与恶性肿瘤相关性的研究中发现,MAGI1 下调后激活了 Hippo 下游靶蛋白 YAP,该结果进一步证实了 MAGI 家族可能通过抑制 Hippo 肿瘤信号通路而发挥其抑癌作用。而 Ma 等^[24]发现 MAGI2 在乳腺癌中受 miR-487a 的靶向调控,即上调 miR-487a 表达后抑制 MAGI2 的表达,促进上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),进而促进乳腺癌细胞的迁移及侵袭。

3.4 MAGI 家族与宫颈癌

宫颈癌位居全球女性恶性肿瘤发病率的第 4 位,已被证实其主要引发因素之一为人类乳头瘤状病毒(human papillomavirus, HPV)感染。目前已确认有 100 多种 HPV 与宫颈癌的发病机制有关,其中高危型致癌转化蛋白主要有 2 种,即 E6 和 E7。HPV E6 蛋白可靶向作用于含 PDZ 结构域的蛋白分子,而 PDZ 结构域通常涉及介导细胞生长、极性及粘附等生理过程的发生。HPV E6 蛋白可以特异性识别不同分子的 PDZ 结构域,高危型 HPV E6 蛋白可以通过其羧基末端粘附序列(-X-T-X-V)与含 PDZ 结构域的蛋白进行相互作用,最终介导该蛋白的降解,而富含多个 PDZ 结构域的 MAGI 家族则被作为其重要特异性识别蛋白家族之一^[25-27]。有研究发现,在以 ZO-1 作为紧密连接完整性的标志物,观察到 HPV 阳性的宫颈癌细胞中紧密连接缺失且伴随 MAGI1 表达降低;当抑制 HPV E6 蛋白表达后,MAGI1 则在胞膜处积聚,ZO-1 也进行重聚标志着紧密连接的修复。该实验提示 MAGI1 可能为 HPV E6 蛋白在宫颈癌细胞中靶向识别蛋白之一,而 MAGI1 不仅有助于维持细胞连接的稳定性与细胞间的通讯,还可诱导极性上皮细胞的凋亡。因此,特异性介导 MAGI1 降解可能是 HPV 感染过程中的重要过程之一^[28]。此外,MAGI 家族的其他成员,如 MAGI2 与 MAGI3 也被证实可以通过类似途径被特异性降解,

最终导致 MAGI 家族在宫颈癌中呈现为表观遗传学沉默^[29]。

3.5 MAGI 家族与其他肿瘤

近年来在对神经胶质瘤中的研究中发现,MAGI 家族中主要发挥肿瘤抑制作用的成员为 MAGI3;其可以抑制神经胶质瘤细胞的增殖、迁移及侵袭,具体分子机制分为两方面:一方面是通过其自身 PDZ 结构域募集 PTEN 至细胞膜,PTEN 可以将细胞膜上的三磷酸磷脂酰肌醇(trisphosphoinositide, PIP3)去磷酸化生成 PIP2,进而拮抗 PI3K/Akt 信号通路所引发的细胞增殖、迁移等异常生物学功能的发生;另一方面则是通过 MAGI3 与 β -catenin 在细胞膜处的相互作用,间接阻遏其核转位,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,从而发挥其肿瘤抑制作用^[7,30,31]。

MAGI3 在结直肠癌中是通过抑制 LPA2 诱发的信号通路,在乳腺癌中则是通过抑制 Hippo 肿瘤信号通路。又如,已有研究证实主要参与抑制前列腺癌发生的 MAGI 家族成员为 MAGI2,其主要是通过抑制 PI3K/PKB 信号通路来发挥其生物学作用^[32];而 MAGI2 对肺癌的抑制作用则是通过下调 EGFR-TKI 信号通路^[33]。

综上所述,MAGI 家族成员对多数恶性肿瘤均起到抑制作用,但这种作用具有特异性,主要体现在以下三方面:不同家族成员选择性作用于不同肿瘤类型,不同成员在同一肿瘤中也呈现出一定的特异性,以及同一成员在不同类型肿瘤中分子机制的非同一性。具体来说,在不同肿瘤中,MAGI 家族成员的不同结构域可被靶蛋白特异性识别并发生粘附结合,从而激活下游的信号通路,产生相应的肿瘤生物学效应。在这些已被证实的各信号通路间则存在相互交叉调控,并非完全独立,但其复杂的信号通路调控网络的建立还有待于进一步探索。

4 结 语

随着生物检测技术的快速发展与生物信息学的广泛应用,研究人员对恶性肿瘤发生发展已有了更为全面与崭新的认识。近些年,MAGI 家族成员已被证实可以通过参与调控恶性肿瘤发生发展过程中的多种信号转导通路从而发挥肿瘤抑制作用。目前,MAGI 家族已引起研究人员愈发广泛的关注,如

MAGI 家族成员与一些重要 microRNA 之间调控的相关研究、高危病毒靶向 MAGI 家族成员的分子机制的探索以及 MAGI 家族成员在恶性肿瘤中表观遗传学沉默的发现等已被陆续报道^[25,29,33,34]。随着未来相关研究的深入展开,MAGI 家族成员在错综复杂的肿瘤信号网络中的调控机制及其多种下游靶分子也将更为清晰,其将有可能成为部分恶性肿瘤早期诊断以及预后性评估的重要临床检测标志分子之一,这也将为未来的分子诊断及靶向治疗提供新的理论依据。

参考文献:

- [1] Laura RP,Ross S,Koeppen H,et al. MAGI-1:a widely expressed,alternatively spliced tight junction protein [J]. *Exp Cell Res*,2002,275(2):155-170.
- [2] Oliva C,Escobedo P,Astorga C,et al. Role of the MAGUK protein family in synapse formation and function [J]. *Dev Neurobiol*,2012,72(1):57-72.
- [3] Padash BM,Samarasekera G,Gilbert M,et al. Magi is associated with the par complex and functions antagonistically with bazooka to regulate the apical polarity complex [J]. *PLoS One*,2016,11(4):e153259.
- [4] Dobrosotskaya IY,James GL. MAGI-1 interacts with beta-catenin and is associated with cell-cell adhesion structures [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2000,270(3):903-909.
- [5] Hirao K,Hata Y,Yao I,et al. Three isoforms of synaptic scaffolding molecule and their characterization. Multimerization between the isoforms and their interaction with N-methyl-D-aspartate receptors and SAP90/PSD-95-associated protein[J]. *J Biol Chem*,2000,275(4):2966-2972.
- [6] Ni TK,Kuperwasser C. Premature polyadenylation of MAGI3 produces a dominantly-acting oncogene in human breast cancer[J]. *Elife*,2016,5:e14730.
- [7] Ma Q,Yang Y,Feng D,et al. MAGI3 negatively regulates Wnt/beta-catenin signaling and suppresses malignant phenotypes of glioma cells[J]. *Oncotarget*,2015,6(34):35851-35865.
- [8] Saras J,Heldin CH. PDZ domains bind carboxy-terminal sequences of target proteins[J]. *Trends Biochem Sci*,1996,21(12):455-458.
- [9] Dobrosotskaya I,Guy RK,James GL. MAGI-1,a membrane-associated guanylate kinase with a unique arrangement of protein-protein interaction domains [J]. *J Biol Chem*,1997,272(50):31589-31597.
- [10] Kotelevets L,van Hengel J,Bruyneel E,et al. Implication of the MAGI-1b/PTEN signalosome in stabilization of adherens junctions and suppression of invasiveness [J]. *FASEB J*,2005,19(1):115-117.
- [11] Wu Y,Dowbenko D,Spencer S,et al. Interaction of the tumor suppressor PTEN/MMAC with a PDZ domain of MAGI3,a novel membrane-associated guanylate kinase[J]. *J Biol Chem*,2000,275(28):21477-21485.
- [12] Zaric J,Joseph JM,Tercier S,et al. Identification of MAGI1 as a tumor-suppressor protein induced by cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer cells [J]. *Oncogene*,2012,31(1):48-59.
- [13] Hirabayashi S,Nishimura W,Iida J,et al. Synaptic scaffolding molecule interacts with axin[J]. *J Neurochem*,2004,90(2):332-339.
- [14] Zhang H,Wang D,Sun H,et al. MAGI-3 regulates LPA-induced activation of Erk and RhoA [J]. *Cell Signal*,2007,19(2):261-268.
- [15] Zekri AR,Hafez MM,Bahnassy AA,et al. Genetic profile of Egyptian hepatocellular-carcinoma associated with hepatitis C virus Genotype 4 by 15 K cDNA microarray: preliminary study[J]. *BMC Res Notes*,2008,1:106.
- [16] Zhang GW,Wang ZM. MAGI1 inhibits cancer cell migration and invasion of hepatocellular carcinoma via regulating PTEN[J]. *Journal of Central South University(Medical Sciences)*,2011,36(5):381-385.[张鸽文,王志明. MAGI1 通过调节 PTEN 抑制肝癌细胞的侵袭运动[J]. *中南大学学报(医学版)*,2011,36(5):381-385.]
- [17] Zhang G,Liu T,Wang Z. Downregulation of MAGI1 associates with poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Invest Surg*,2012,25(2):93-99.
- [18] Hu Y,Li Z,Guo L,et al. MAGI-2 inhibits cell migration and proliferation via PTEN in human hepatocarcinoma cells[J]. *Arch Biochem Biophys*,2007,467(1):1-9.
- [19] Li X,Li Z,Li N,et al. MAGI2 enhances the sensitivity of BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cells to staurosporine-induced apoptosis by increasing PTEN stability [J]. *Int J Mol Med*,2013,32(2):439-447.
- [20] Zhao B,Li L,Lei Q,et al. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis:an updated version[J]. *Genes Dev*,2010,24(9):862-874.
- [21] Johnson R,Halder G. The two faces of Hippo:targeting the Hippo pathway for regenerative medicine and cancer treatment[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2014,13(1):63-79.
- [22] Gao J,Aksoy BA,Dogruesoz U,et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the

- cBioPortal[J]. Sci Signal,2013,6(269):11.
- [23] Mohseni M,Sun J,Lau A,et al. A genetic screen identifies an LKB1-MARK signalling axis controlling the Hippo-YAP pathway[J]. Nat Cell Biol,2014,16(1):108-117.
- [24] Ma M,He M,Jiang Q,et al. MiR-487a promotes TGF-beta1-induced EMT,the migration and invasion of breast cancer cells by directly targeting MAGI2[J]. Int J Biol Sci,2016,12(4):397-408.
- [25] Zhang Y,Dasgupta J,Ma RZ,et al. Structures of a human papillomavirus (HPV) E6 polypeptide bound to MAGUK proteins;mechanisms of targeting tumor suppressors by a high-risk HPV oncoprotein[J]. J Virol,2007,81(7):3618-3626.
- [26] Ainsworth J,Thomas M,Banks L,et al. Comparison of p53 and the PDZ domain containing protein MAGI-3 regulation by the E6 protein from high-risk human papillomaviruses[J]. Virol J,2008,5:67.
- [27] Choi M,Lee S,Choi T,et al. Roles of the PDZ domain-binding motif of the human papillomavirus type 16 E6 on the immortalization and differentiation of primary human foreskin keratinocytes[J]. Virus Genes,2014,48(2):224-232.
- [28] Kranjec C,Banks L. A systematic analysis of human papillomavirus (HPV) E6 PDZ substrates identifies MAGI-1 as a major target of HPV type 16 (HPV-16) and HPV-18 whose loss accompanies disruption of tight junctions [J]. J Virol,2011,85(4):1757-1764.
- [29] Thomas M,Laura R,Hepner K,et al. Oncogenic human papillomavirus E6 proteins target the MAGI-2 and MAGI-3 proteins for degradation[J]. Oncogene,2002,21(33):5088-5096.
- [30] Ma Q,Zhang Y,Meng R,et al. MAGI3 suppresses glioma cell proliferation via upregulation of PTEN expression[J]. Biomed Environ Sci,2015,28(7):502-509.
- [31] Pandurangan AK. Potential targets for prevention of colorectal cancer;a focus on PI3K/Akt/mTOR and Wnt pathways[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2013,14(4):2201-2205.
- [32] Goldstein J,Borowsky AD,Goyal R,et al. MAGI-2 in prostate cancer;an immunohistochemical study[J]. Hum Pathol,2016,52:83-91.
- [33] Kitamura K,Seike M,Okano T,et al. MiR-134/487b/655 cluster regulates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and drug resistance to gefitinib by targeting MAGI2 in lung adenocarcinoma cells[J]. Mol Cancer Ther,2014,13(2):444-453.
- [34] Chen YC,Huang RL,Huang YK,et al. Methyloomics analysis identifies epigenetically silenced genes and implies an activation of beta-catenin signaling in cervical cancer[J]. Int J Cancer,2014,135(1):117-127.

《中国肿瘤》《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-100。以交流肿瘤防治经验,推广肿瘤科技成果,促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。紧扣肿瘤控制主题,尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道,配有癌情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目,已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。

《肿瘤学杂志》为面向全国肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R),大 16 开,80 页,单价 8 元,全年 96 元,邮发代号:32-37。由浙江省卫生厅主管,浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办,报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展,刊登肿瘤临床与基础类学术论文,报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究,指导临床实践和科研。公平、公正,择优录用稿件,好稿快发。当地邮局订阅,漏订者可向编辑部补订。中国科技核心期刊
地址:浙江省杭州市拱墅区半山东路 1 号(310022) 咨询电话和传真:0571-88122280