

成纤维细胞生长因子受体 5 的研究进展

Progress research on fibroblast growth factor receptor 5

李靖 综述;杨俐萍 审阅(南通大学附属肿瘤医院 肿瘤研究所,江苏 南通 226361)

[摘要] 成纤维细胞生长因子受体 5(fibroblast growth factor receptor 5, FGFR5)是 FGFR5 家族中的一个新型受体,是由胞外区、穿膜区及胞内区构成的穿膜受体。然而,与其他经典 FGFRs 不同,其胞内区缺乏信号转导所必须的酪氨酸激酶,这一特征决定了其生物学功能有别于其他 FGFRs。FGFR5 激活时可抑制细胞增殖,促进细胞黏附和融合,提示该蛋白是一个潜在的抑癌因子,其分子机制有待进一步研究阐明。研究表明,FGFR5 在肿瘤及非肿瘤疾病的发生发展中扮演了独特的角色。

[关键词] 成纤维细胞生长因子;成纤维细胞生长因子受体-5;肿瘤

[中图分类号] R392.1; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)02-0201-05

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)是免疫球蛋白基因超家族成员,通过与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)结合,经过复杂的信号传递路径对细胞增殖、分化和移行等生物学行为进行调节^[1-4]。FGFR 为单链糖蛋白,是一种穿膜受体,由胞外区、单次穿膜区及细胞质内的酪氨酸激酶区组成。目前已克隆出 5 种 FGF 受体,分别为 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5。前 4 种称为经典 FGFRs,分布具有组织特异性,主要体现在以下几个方面:FGFR1 主要在中胚层起源的组织中表达,如循环系统,包括心脏、血管、骨髓、淋巴结、淋巴管等中表达;FGFR2 在内胚层起源的组织如消化系统;FGFR3 在外胚层起源的神经组织中表达;FGFR4 在发育时内胚层起源的组织中表达^[3,5]。这些发现提示不同的 FGFRs 对组织器官的定向发育起着重要的作用。关于 FGFR5 研究的文献鲜有报道,可能与 FGFR5 结构有别于经典的 FGFRs,并且不出现 FGF 激活受体时的活性有关。直到近十年才有学者报道 FGFR5 的结构特征及其功能^[6-10]。事实上,FGFR5 在多种生物学活动方面都具有重要的功能,本文就有关 FGFR5 的研究进展作一综述。

1 FGFR5 的结构特征

1.1 FGFR5 的结构

FGFR5 是 FGFRs 家族中的第 5 个成员,这一新型受体于 2000 年首次被报道,因为该受体类似于 FGFR1,因此被命名为 FGFR5,以此来强调它与其他 FGFR 家族成员的相似性^[11]。人类 FGFR5 序列在特定软骨 cDNA 文库中被发现,但是有别于

FGFR1,因而被命名为 FGFR5^[6]。FGFR 为单链穿膜糖蛋白,由胞外区、单次穿膜区及细胞质内的酪氨酸激酶区组成,其中胞外区由前导肽和 D1、D2、D3 区 3 个免疫球蛋白样结构域 Ig1、Ig2 和 Ig3 构成,胞内 C 端有蛋白激酶区(图 1)^[12]。相比之下,FGFR5 也包含类似这 3 个胞外免疫球蛋白样结构域和 1 个单次穿膜区,但是在胞内 C 端不包含任何蛋白酪氨酸激酶区(图 2)^[8]。FGFR5 胞外区与经典 FGFRs 胞外区有 32%~35% 的序列同源性,相似性为 39%~42%。在胞外区 Ig1 与 Ig2 之间有一个富含丝氨酸序列的酸性接头,称为酸盒,穿膜后前导肽被切除。Ig1 区是高度变异的,并与酸盒共同自动抑制受体发挥功能;Ig2 区是高度保守的,尤其 N 端的序列完全一致,该序列是与硫酸乙酰肝素蛋白聚糖结合的部位;Ig3 区是与 FGF 结合的部位^[6,8]。随着生物体的进化,FGFR5 细胞膜胞内酪氨酸激酶区缺失,而被 100 个无法进行磷酸化信号转导的羧基端残基所替代,这些羧基残基位点后来证实为组氨酸富集区,这些组氨酸富集序列可与锌指结构和镍离子相互作用^[13]。这些特征可能是解释 FGFR5 有别于其他经典 FGFRs 结构的原因。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81272378)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81272378)

[作者简介] 李靖(1991-),女,硕士生,主要从事肿瘤血管的基础与临床研究, E-mail:1286487052@qq.com

[通信作者] 杨俐萍(YANG Liping, corresponding author),博士,教授,主要从事肿瘤血管的基础研究, E-mail:liping.yang@ntu.edu.cn

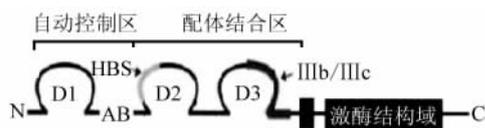


图1 经典 FGFRs 的结构模型^[12]

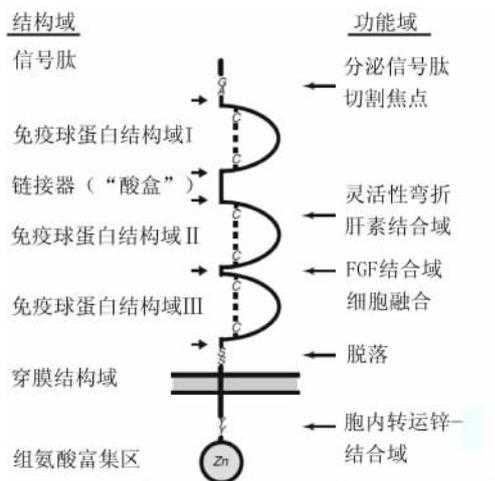


图2 FGFR5 的结构模型^[8]

1.2 FGFR5 基因的结构

人类 *FGFR5* 基因定位于 4 号染色体短臂 4p16.3^[11], 鼠的 *FGFR5* 基因位于 5 号染色体条带 E3-F^[14]。人和鼠的 *FGFR5* 都有 7 个外显子, 第一个外显子编号为 0, 含有 50 个非编码序列, 其余外显子分别编号 1 到 6^[15], 其功能为编码各自不同的结构域。外显子 1 编码信号肽, 外显子 2 编码免疫球蛋白结构域 Ig1, 外显子 3 编码酸盒, 外显子 4 编码免疫球蛋白结构域 Ig2, 外显子 5 编码免疫球蛋白结构域 Ig3, 外显子 6 编码穿膜结构域和胞内蛋白。与经典 *FGFRs* 基因外显子和内含子的结构相比, *FGFR5* 基因的结构域要简单些。例如, 经典 *FGFRs* 外显子高达 19 个, 其中有 9 个外显子是编码蛋白酪氨酸激酶域, 而在 *FGFR5* 中缺乏翻译酪氨酸激酶域的外显子; 此外, *FGFR1*、*FGFR2* 及 *FGFR3* 在 Ig2/Ig3 区域可以选择性叠加, 这一过程需要 3 个独立的外显子来编码 Ig3 结构域^[15-16]。*FGFR5* 基因外显子/内含子结构与经典受体相比, 唯一新增的不同之处在于 Ig2 结构域, *FGFR5* 的 Ig2 结构域由单个外显子编码, 而经典受体由 2 个外显子编码。然而, 这些变化特征可能与进化过程有关, 在一些动物中, 如文昌鱼和河豚鱼, 也发现 *FGFR5* 的 Ig2 结构域是由 2 个外显子编码^[16-17]。*FGFR5* 基因转录存在可变的

内含子剪接, 出现不同表型。Sleeman 等^[6]发现, *FGFR5* 有 2 个不同的 mRNA 剪接体, 一个 mRNA 剪接体缺乏 Ig1, 另一个缺乏 Ig1 和酸盒。这些可变剪接的机制以及其组织特异性表达也有待进一步研究。

2 FGFR5 在 FGF 信号转导中的作用

FGF 又称为肝素亲和生长因子 (heparin binding growth factor, HbGF), 是从垂体和大脑提取液中获得, 由于其能促进小鼠成纤维细胞的有丝分裂而得名^[18]。FGF 是一类通过与细胞膜特异性受体 (*FGFRs*) 结合而调节细胞功能的肽类分子。经典的 *FGFRs* 是一类酪氨酸激酶受体, 其胞外区与 FGF 配体及肝素或硫酸乙酰肝素相互结合, 引起受体的二聚化和磷酸化, 致使信号穿膜转入细胞膜内而激活激酶活性, 继而激活下游的级联信号转导途径, 如 RAS→MAPK 和 PI3K/AKT 信号途径, 最终导致细胞的转化、增殖和抗细胞凋亡、促进细胞生存^[4, 12, 19], 这些细胞的改变与肿瘤的发生、发展密切相关。

然而, *FGFR5* 是 *FGFR* 家族中的一个非典型成员, 其参与 FGF 信号通路的情况仍处于推测阶段, 还存在争议。在体外, 当受体与配体结合时膜受体由单体移位形成二聚体, 二聚作用激活受体胞内域的磷酸化, 从而触发信号通路, 因此膜受体形成二聚体是调节信号转导的一种常见形式。研究^[12]表明, 二聚体存在不同形式, 当膜受体形成二聚体中的两个有关亚单元相同则为同源二聚体, 若不相同则形成异源二聚体。有研究^[9]推测, *FGFR5* 与 FGF 结合时, 可能与经典 *FGFRs* 家族中的任何一员形成异源二聚体, 从而使 FGF 信号转导受阻; 而另一种假说^[10]认为, *FGFR5* 是一种“诱骗受体”, 即 *FGFR5* 占据 FGF 结合位点, 但由于其胞内酪氨酸激酶结构域的缺失, 无法正常进行信号转导及激活信号通路的级联放大反应。本实验室利用过表达或基因沉默技术, 研究发现 *FGFR5* 具有抑制肿瘤血管生成的作用。目前, 还有一种大胆的猜测认为, *FGFR5* 能将酪氨酸激酶招募到其他信号分子受体的位点, 使磷酸酶与其他信号受体密切接触, 导致磷酸基团与受体分离而抑制整个信号转导^[8]。

3 FGFR5 的功能

由于 *FGFR5* 缺乏由 FGF 诱导的磷酸化信号转导所必须的胞内酪氨酸激酶区, 其功能与经典 *FGFRs* 不同。资料表明, *FGFR5* 在细胞增殖、黏附、融

合、分化方面都发挥作用。

3.1 抑制细胞增殖

经典 FGFRs 促进细胞增殖的调控是众所周知的。然而,FGFR5 的生物学作用却有所不同。Trueb^[8]采用基因沉默方法敲低 *FGFR5*(*Fgfr1*)表达,将鸡和鼠 *Fgfr1* 的正义和反义序列定向插入真核表达载体并转染入骨肉瘤 MG-63 细胞,在有胰岛素及 FGF2 生长因子培养条件下,观察细胞的增殖以及分析溴脱氧尿苷(BrdU)染色的改变。受刺激前,用 *Fgfr1* 正义序列对细胞进行转染,发现 *Fgfr1* 转染细胞的 DNA 复制的比例明显减少。而转染了 *Fgfr1* 反义序列或病毒空载体的细胞,近一半细胞核中 DNA 显示 BrdU 阳性,提示细胞增殖加强,说明 FGFR5 具有抑制 DNA 合成和细胞增殖作用。相反,当 MG-63 细胞中 *FGFR5* 过表达时,细胞生长受到抑制。同样,*FGFR5* 过表达的 HEK293-TetOn 细胞,通过诱导系统在 Tet 反式激活因子调控下也重复了这一现象,当有 *FGFR5* 抑制因素存在时,HEK293 细胞增殖和正常细胞一样,而无抑制剂的对照组细胞却停止生长,最终死亡^[20]。值得一提的是,笔者的研究也发现,*FGFR5* 过表达或表达下调可引起肿瘤血管内皮细胞的管腔形成迁移的减弱或增强,提示 *FGFR5* 对新生血管有抑制功能。

3.2 促进细胞黏附

Rieckmann 等^[12]通过采用荧光共振能量转移技术,观察细胞间接触部位是否有荧光标记受体的积累,用于细胞黏附分子的研究。将荧光标记的重组 *FGFR5* 蛋白预先包被培养皿,另设一组再加入人血清白蛋白以封闭残基结合位点,然后在两组培养皿中加入不同的哺乳动物细胞系(MG63、CHO),10~20 min 后用荧光显微镜观察细胞之间的黏附。结果显示所有类型的细胞都附着在 *FGFR5* 蛋白包被区,而在有人血清白蛋白存在的 *FGFR5* 包被培养皿中,没有发现细胞黏附,这表明 *FGFR5* 可能在细胞间的黏附作用中扮演重要角色。该发现在其他研究中也得到证实^[10]。笔者在 Transwell 实验中也发现,当 *FGFR5* 过表达时,肿瘤血管内皮细胞穿过小孔向下室迁移的数量明显减少。

3.3 促进细胞融合

细胞融合是一个进化过程,存在于组织器官形成的过程中,例如在胚胎形成过程中精子和卵细胞融合成受精卵、胎盘发育过程中滋养层细胞、骨形成过程中巨噬细胞以及肌小管形成过程中成肌细胞等的融合。研究^[21]表明,在各种哺乳动物穿膜蛋白中,很多免疫球蛋白超家族成员参与了细胞融合。

Zhuang 等^[22]研究了 *FGFR5* 受体在成肌细胞分化为肌管过程中的作用,当上调 *FGFR5* 受体表达时,细胞融合成大的多核合胞体;同时用 GFP 标记的荧光素酶报告基因确定了胞质融合及 *FGFR5* 融合的诱导区。进一步研究^[22]表明,*FGFR5* 的 Ig3 及穿膜结构域对于快速促进仓鼠卵巢细胞(CHO)融合成多核合胞体起着关键作用。此外,*FGFR5* 也能促进 HEK293 和 HeLa 细胞与未转染的 CHO 融合。这些结果提示,*FGFR5* 是一个促进细胞融合蛋白,可能参与抑制肿瘤的远处转移。

4 *FGFR5* 与肿瘤等疾病的关系

4.1 *FGFR5* 与肿瘤的关系

经典的 FGFRs 参与 FGF 对肿瘤的发生、发展,尤其在肿瘤血管生成方面的作用是比较明确的^[23-25]。FGF 类似 VEGF,由肿瘤细胞在缺氧条件下释放到微环境中,通过与周围血管内皮细胞上的受体结合,激发信号通路,促进内皮细胞增殖出芽形成肿瘤新生血管^[25-26]。目前研究^[23-25]都关注于 FGF/FGFR(经典受体)信号通路上的分子靶点,以期找到能抑制相应的靶向途径。但是关于 *FGFR5* 在肿瘤中的作用鲜有报道。

研究^[21]表明,肿瘤发生发展、浸润和转移过程中均存在细胞增殖、黏附及融合的行为改变。基于 *FGFR5* 有抑制细胞增殖、促进细胞黏附及融合的作用,是否可推测该蛋白具有潜在的抑癌作用以及参与肿瘤转移抑制机制?有研究者^[27]发现,尽管在膀胱癌组织与正常的泌尿道上皮细胞中 *Fgfr1* mRNA 水平没有差异,但在其蛋白表达水平膀胱癌组织低于正常膀胱组织,说明 *FGFR5* 表达下调可能发生在蛋白质的翻译水平。需要指出的是,*FGFR5* 在肿瘤中的作用目前尚存在争议。有研究^[28]发现,*FGFR5* 在食管癌中蛋白表达高于癌旁组织,敲低食管癌细胞系中 *FGFR5*,则细胞周期被阻滞。这些不同的结果提示了 *FGFR5* 对肿瘤作用的差异可能与不同组织器官的肿瘤有关。本实验室对 *FGFR5* 在肿瘤血管生成作用方面的研究表明,*FGFR5* 抑制肝癌血管内皮细胞管腔形成及迁移等,这些结果被进一步通过基因沉默或过表达实验所证实。

4.2 *FGFR5* 与非肿瘤疾病的关系

FGFR5 与其他疾病的关系也有报道^[15,29-30],例如在膈肌畸形、肾脏缺失、颅缝早闭综合征等疾病中,*FGFR5* 起着重要作用。在 *FGFR5* 基因敲除小鼠出现膈肌畸形,呼吸时肺部无法扩张,造成呼吸衰竭而死亡^[15]。将 *FGFR5* 基因的胞内域用 GFP(免

疫荧光)标记, *FGFR5* 基因敲除的^[29], 小鼠 E17.5 胚胎中, 发育后的肾脏观察到肾小球数目显著减少, 提示 *FGFR5* 可能抑制血管形成, *FGFR5* 在早期肾脏形成的分化过程中发挥重要作用。Rieckmann 等^[30]筛查 55 个先天性骨骼畸形患者的基因组 DNA, 在颅缝早闭患者中发现了第 1 个人类 *FGFR5* 突变体。推测突变型 *FGFR5* 可能导致 *FGFR5* 受体的过度活化, 从而造成患者骨骼畸形。

5 展 望

FGFR5 作为 *FGFRs* 家族一种新型成员受体, 在结构和功能上都与经典 *FGFRs* 不同, 具有抑制细胞增殖、促进细胞黏附和融合的作用, 是一个潜在的抑癌因子。同时, 还参与调节胚胎发育过程, 在膈肌的形成及肾的发育中发挥必不可少的作用。然而, 对于 *FGFR5* 在与 FGF 结合时是否形成异源二聚体或充当“诱骗受体”, 以及相关的调节机制尚未完全阐明, 有待进一步研究。通过对 *FGFR5* 在肿瘤发生发展和肿瘤血管生成过程中机制的探索, 将会为癌症的治疗提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] LI X, WANG C, XIAO J, et al. Fibroblast growth factors, old kids on the new block[J/OL]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 53: 155-167[2016-08-19]. <http://www.sciencedirect.com/science/articles/pii/S108495211500288>. DOI:10.1016/j.semcdb.2015.12.014.
- [2] BEENKEN A, MOHAMMADI M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(3): 235-253. DOI:10.1038/nrd2792.
- [3] KELLEHER F C, OSULLIVAN H, SMYTH E, et al. Fibroblast growth factor receptors, developmental corruption and malignant disease[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(10): 2198-2205. DOI: 10.1093/carcin/bgt254.
- [4] RAJU R, PALAPETTA S M, SANDHYA V K, et al. A network map of FGF-1/FGFR signaling system[J/OL]. *J Signal Transduct*, 2014, 2014: 962962[2016-08-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mpc/articles/PMC4009234>. DOI: 10.1155/2014/962962.
- [5] 李祥, 吕建新, 彭颖, 等. 脊椎动物成纤维细胞生长因子及其受体[J]. *解剖科学进展*, 2008, 14(3): 337-340.
- [6] SLEEMAN M, FRASER J, MCDONALD M, et al. Identification of a new fibroblast growth factor receptor, *FGFR5*[J]. *Gene*, 2001, 271(2): 171-182.
- [7] ZHUANG L, FALQUET L, TRUEB B. Genome-wide comparison of *FGFRL1* with structurally related surface receptors[J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(1): 161-168. DOI: 10.3892/etm_00000026.
- [8] TRUEB B. Biology of *FGFRL1*, the fifth fibroblast growth factor receptor[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(6): 951-964. DOI: 10.1007/s00018-010-0576-3.
- [9] BERTRAND S, SOMORJAI I, GARCIA-FERNANDEZ J, et al. *FGFRL1* is a neglected putative actor of the FGF signalling pathway present in all major metazoan phyla[J/OL]. *BMC Evol Biol*, 2009, 9: 226[2016-08-19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27544>. DOI:10.1186/1471-2148-9-226.
- [10] YANG X, STEINBERG F, ZHUANG L, et al. Receptor *FGFRL1* does not promote cell proliferation but induces cell adhesion[J]. *Inter J Mol Med*, 2016, 36(5): 2553-2562. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2601.
- [11] WIEDEMANN M, TRUEB B. Characterization of a novel protein (*FGFRL1*) from human cartilage related to FGF receptors[J]. *Genomics*, 2000, 69(2): 275-279. DOI: 10.1006/geno.2000.6332.
- [12] IBRAHIMI O A, YEH B K, ELISEENKOVA A V, et al. Analysis of mutations in fibroblast growth factor (FGF) and a pathogenic mutation in FGF receptor (*FGFR*) provides direct evidence for the symmetric two-end model for *FGFR* dimerization[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(2): 671-684. DOI: 10.1128/MCB.25.2.671-684.2005.
- [13] ZHUANG L, KAROTKI AV, BRUECKER P, et al. Comparison of the receptor *FGFRL1* from sea urchins and humans illustrates evolution of a zinc binding motif in the intracellular domain[J/OL]. *BMC Biochem*, 2009, 10: 33[2016-08-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806250>. DOI: 10.1186/1471-2091-10-33.
- [14] WIEDEMANN M, TRUEB B. The mouse *Fgfrl1* gene coding for a novel FGF receptor-like protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1520(3): 247-250. DOI:10.1016/S0167-4781(01)00267-6.
- [15] BAERTSCHI S, ZHUANG L, TRUEB B. Mice with a targeted disruption of the *Fgfrl1* gene die at birth due to alterations in the diaphragm[J]. *FEBS J*, 2007, 274(23): 6241-6253. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.06143.x.
- [16] ITOH N, ORNITZ D M. Evolution of the *Fgf* and *Fgfr* gene families[J]. *Trends Genet*, 2004, 20(11): 563-569. DOI:10.1016/j.tig.2004.08.007.
- [17] TRUEB B, NEUHAUSS S C, BAERTSCHI S, et al. Fish possess multiple copies of *Fgfrl1*, the gene for a novel FGF receptor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1727(1): 65-74. DOI:10.1016/j.bbexp.2004.12.001.
- [18] ARMELIN H A. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1973, 70(9): 2702-2706. DOI:10.1073/pnas.70.9.2702.
- [19] NIETO L, CANALES Á, FERNÁNDEZ I S, et al. Heparin modulates the mitogenic activity of fibroblast growth factor by inducing dimerization of its receptor. a 3D view by using NMR[J]. *Chem-biochem*, 2013, 14(14): 1732-1744. DOI: 10.1002/cbic.201300313.
- [20] STEINBERG F, GERBER S D, RIECKMANN T, et al. Rapid fusion and syncytium formation of heterologous cells upon expression of the *FGFRL1* receptor[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(48): 37704-37715. DOI:10.1074/jbc.M110.140517.

- [21] AVINOAM O, PODBILEWICZ B. Eukaryotic cell-cell fusion families[J/OL]. *Curr Top Membr*, 2011, 68: 209-234[2016-08-19]. <https://www.sciencedirect.com/science/articles/pii/B9780123858700009x>. DOI:10.1016/B978-0-12-385891-7.00009-X.
- [22] ZHUANG L, PANDEY A V, VILLIGER P M, et al. Cell-cell fusion induced by the Ig3 domain of receptor FGFR1 in CHO cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(10 Pt A): 2273-2285. DOI:10.1016/j.bbamcr.2015.05.027.
- [23] SAICHAEMCHAN S, ARIYAWUTYAKORN W, VARELLA-GARCIA M. Fibroblast growth factor receptors: from the oncogenic pathway to targeted therapy[J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(1): 40-62. DOI:10.2174/1566524016666151222144231.
- [24] HIERRO C, RODON J, TABERNERO J. Fibroblast growth factor (FGF) receptor/FGF inhibitors: novel targets and strategies for optimization of response of solid tumors[J]. *Semin Oncol*, 2015, 42(6): 801-819. DOI:10.1053/j.seminoncol.2015.09.027.
- [25] GIACOMINI A, CHIODELLI P, MATARAZZO S, et al. Blocking the FGF/FGFR system as a “two-compartment” antiangiogenic/antitumor approach in cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107(3): 172-185. DOI:10.1016/j.phrs.2016.03.024.
- [26] GERHARDT H, GOLDING M, FRUTTIGER M, et al. Vegf guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia [J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(6):1163-1177. DOI: 10.1083/jcb.200302047.
- [27] DI MARTINO E, TAYLOR C F, ROULSON J A, et al. An integrated genomic, transcriptional and protein investigation of Fgfr1 as a putative 4p16.3 deletion target in bladder cancer[J]. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 2013, 52(9):860-871. DOI: 10.1002/gcc.22082.
- [28] TSUCHIYA S, FUJIWARA T, SATO F, et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (Fgfr1) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 420-428. DOI: 10.1074/jbc.M110.170852.
- [29] GERBER S D, STEINBERG F, BEYELER M, et al. The murine Fgfr1 receptor is essential for the development of the metanephric kidney[J]. *Dev Biol*, 2009, 335(1):106-119. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.08.019.
- [30] RIECKMANN T, ZHUANG L, FLUCK C E, et al. Characterization of the first Fgfr1 mutation identified in a craniosynostosis patient[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2009, 1792(2):112-121. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.11.006.

[收稿日期] 2016 - 06 - 22

[修回日期] 2016 - 10 - 29

[本文编辑] 王映红

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》“转化医学”栏目征稿启事

转化医学(translational medicine)是近年国际医学领域出现的新热潮,是实验研究与临床研究双向转化(bench to bedside and bedside to bench)的研究体系,转化医学为基础研究和临床医疗之间架起了桥梁,从而把基础医学研究的最新成果快速、有效地转化为临床疾病诊治的药物、技术和手段,有力地推动医学科学的发展。

为了顺应转化医学的发展热潮,为我国广大肿瘤防治工作者提供有关“转化医学”信息传播和学术交流的平台,促进转化医学在肿瘤学领域的发展,本刊特开辟“转化医学”新栏目,并向广大肿瘤防治工作者征集“转化医学”相关稿件。

本刊“转化医学”栏目文稿内容包括以下几个方面:

- (1)宣传“转化医学”的观念、理论、研究体系、研究模式和方法、发展趋势等;
- (2)讨论我国肿瘤学领域深入开展“转化医学”研究的策略和措施;
- (3)介绍国外肿瘤学领域“转化医学”发展的新闻、成功案例和发展动向;
- (4)我国作者肿瘤学领域“转化医学”的研究成果和经验体会;
- (5)与“转化医学”有关的在肿瘤学领域有发表价值的其他文稿。

“转化医学”文稿的写作格式要求,如果是(4)类中的原创性研究成果文稿,格式同本刊论著(基础研究和临床研究);如果是(1)、(2)、(3)和(5)类的文稿,格式类似于本刊的综述,篇幅在 5 000 字以内,附中文摘要(报道式、非结构式),文内图表用中文表达,参考文献应精选最主要的 20 篇左右。文稿的文字力求简洁明了、通顺流畅、层次清楚、重点突出。如文稿有新颖性,可进入本刊快速发表通道,在 3 个月左右发表。

(本刊编辑部)