



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.024
<http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.024>
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(4):609-614.

· 文献综述 ·

肿瘤蛋白 D52 在肿瘤发生发展中作用及其在肿瘤诊疗中潜在应用价值

骆明旭^{1,2}, 周思佳³ 综述 陈波^{1,2} 审校

(1. 厦门大学附属第一医院 胃肠外科, 福建 厦门 361000; 2. 福建省厦门市肿瘤中心, 福建 厦门 361000; 3. 湖北医药学院, 湖北 十堰 442000)

摘要 肿瘤蛋白 D52 (TPD52) 在乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌和血液系统恶性病变等多种肿瘤中高表达, 可参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移以及抑制 DNA 修复等生物学行为, 并诱导机体产生对肿瘤的保护性免疫, 是肿瘤诊断与分子靶向治疗中最有应用前景的候选蛋白之一。笔者对 TPD52 在肿瘤中发生发展的作用及其在肿瘤诊疗中潜在应用价值进行综述, 旨在为 TPD52 进一步研究指明方向, 更好实现其临床价值。

关键词 肿瘤; 肿瘤蛋白质类; 肿瘤标记, 生物学; 综述文献
中图分类号: R730.2

Role of tumor protein D52 in tumor occurrence and development, and its potential application value in tumor diagnosis and therapy

LUO Mingxu^{1,2}, ZHOU Sijia³, CHEN Bo^{1,2}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China; 2. Xiamen Cancer Center, Xiamen, Fujian 361000, China; 3. Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract Tumor protein D52 (TPD52), which is involved in tumor cell proliferation, invasion, metastasis, inhibition of DNA repair and induction of protective immunity against tumor, is overexpressed in various cancers, such as breast cancer, prostate cancer, lung cancer, ovarian cancer and blood system malignant lesions. TPD52 is one of the most promising candidate proteins relating to tumor diagnosis and targeted therapy. This paper intends to review the roles of TPD52 in tumor occurrence, development and its potential application value in tumor diagnosis and molecular targeted therapy, with the purpose of specifying the further study direction of TPD52 and achieving its better clinical application value.

Key words Neoplasms; Neoplasm Proteins; Tumor Markers, Biological; Review
CLC number: R730.2

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81201892); 福建省自然科学基金青年创新基金资助项目 (2009D008)。

收稿日期: 2015-10-08; 修订日期: 2016-03-05。

作者简介: 骆明旭, 厦门大学附属第一医院硕士研究生, 主要从事胃肠肿瘤外科治疗方面的研究。

通信作者: 陈波, Email: chenbo7892@xmu.edu.cn

人类肿瘤蛋白D52 (human tumor protein D52, hTPD52) 是Byrne在研究乳腺癌中首次发现, 该蛋白由224个氨基酸构成, 分子量24.327 kD, 编码hTPD52的基因位于人类染色体8q21.13, 是肿瘤细胞最常见的染色体扩增区^[1-2]。

在hTPD52被证实后, 学者们陆续发现在人、鼠中存在与hTPD52相似且包含一个高度保守的Coil-coil结构域的一系列蛋白, 将其命名为TPD52家族蛋白, 包括TPD52、TPD52L1、TPD52L2和TPD52L3 4种蛋白^[3], 如表1所示。

表 1 人类 TPD52 样基因家族成员信息
Table 1 Member of human TPD52 gene family

HUGO 基因名称	肿瘤蛋白 D52(TPD52)	肿瘤蛋白 D52 样 1 (TPD52L1)	肿瘤蛋白 D52 样 2 (TPD52L2)	肿瘤蛋白 D52 样 3 (TPD52L3)
Entrez 基因 ID	7163	7164	7165	89882
别名 (哺乳动物的同源基因及符号)	N8, N8L; 人类 D52 (hD52、D52); 前列腺亮氨酸拉链(PrLZ); 人类 D53 (hD53, D53); 前列腺和结肠相关蛋白(PC-1); 钙调热稳定蛋白(CRHSP-28); 钙敏感磷蛋白(CSPP28)	肿瘤蛋白 D53(TPD53); 人类 D54 (hD54, D54)	人类 D54 (hD54, D54) HCCR-2 结合蛋白	肿瘤蛋白 D55 (TPD55)
Hg19 基因组定位	Chr8—80.9-81.0 MB	Chr6—125.5 MB	Chr20—62.5 MB	Chr9—63.3 MB
细胞遗传学定位	8q21.13	6q22.31	20q13.33	9p24.1

TPD52是TDP52家族蛋白中最具特征性的蛋白之一, 其参与肿瘤发生、发展及其分子机制受到广泛关注。TDP52在多种肿瘤中存在明显高表达, 如乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌和血液系统恶性肿瘤等^[4]。作为人类肿瘤相关抗原, TPD52参与肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和抑制DNA修复等生物学行为, 并诱导机体产生对肿瘤的保护性免疫, 在肿瘤的诊断、免疫治疗及靶向治疗方面具有潜在临床应用价值^[5-7]。

1 TPD52 生物学功能及其在肿瘤发生发展的作用

1.1 囊泡运输和胞吐

在正常机体中, TPD52在富含分泌颗粒的分泌器官(如胃、胰腺、睾丸、乳腺和B细胞)中低表达, 参与Ca²⁺依赖型消化酶分泌的调节。研究认为, 胃黏膜和胰腺等分泌细胞接收刺激后使胞内Ca²⁺升高, 丝氨酸-136残基作为TPD52主要磷酸化位点发生Ca²⁺依赖性磷酸化, 致使质膜上内体性溶酶体相关膜蛋白LAMP1浓度升高, 进而间接发挥调节溶酶体样分泌途径作用^[8]。这种调节作用在大多数消化酶的分泌中最为常见^[9], 但丝氨酸-136残基磷酸化是否能够调节肿瘤细胞的TPD52功能尚未见报道。

1.2 肿瘤的增殖、侵袭与转移

Lewis等^[10]将鼠源性mTPD52转染到3T3成纤维

细胞中, 发现转染后的3T3.mTPD52细胞增殖速度较空载组中3T3成纤维细胞明显增加, 且出现失接触抑制和表型改变等肿瘤样变化。该学者接着将3T3.mD52细胞种植幼鼠皮下60 d后, 发现所有小鼠皆出现面积达1 000 mm³以上可触及肿瘤, 且转移至肺部。同样, 在前列腺癌LNCaP细胞中, 外源性上调TPD52可使其失去贴附性生长特性, 增殖速率增加, 侵袭和转移能力增强, 进一步研究认为可能是通过AvB3整合素介导的蛋白激酶B/Akt信号通路激活而增强细胞迁移能力^[11]。

1.3 抑制 DNA 修复和肿瘤细胞凋亡

TPD52抑制DNA损伤修复作用首次在家族乳腺癌患者的淋巴细胞中发现, 其中TPD52转录水平与其在G₂期放射敏感度成正相关^[12]。随后GWAS研究在类淋巴瘤细胞系中得到类似结论, 且在TPD52基因被敲除后细胞对放疗敏感度明显减弱^[5]。此外, 关卡基因(ataxia telangiectasia mutated, ATM)蛋白是直接感受DNA双链断裂损伤并起始诸多DNA损伤信号反应通路的主开关分子, 其缺失或减少会降低基因稳定性, 增加肿瘤风险^[13]。Chen等^[14]发现TPD52高表达可降低细胞内ATM蛋白介导DNA损伤的修复反应, 进而增加放射敏感度。Ummanni等^[11]将TPD52基因沉默后可致LNCaP细胞死亡, 研究表明LNCaP细胞是经凋亡蛋白caspase-3和caspase-9活性的增强和线粒体跨膜电位(m)的下降, 证实细胞死亡是由凋亡所致, m下降提示TPD52作用于线粒体凋亡反应

的上游。miRNA-218是一种具有促进细胞凋亡、抑制细胞增殖和侵袭功能微小RNA, Han在前列腺癌细胞系PC3中发现miRNA-218通过miR-218-TPD52轴抑制TPD52蛋白表达而发挥促凋亡作用^[15]。

除上述3种常见生物学功能外,有学者^[16]使用酵母双杂交法和GST融合蛋白沉降技术法检测发现,TPD52在细胞内通过与脂肪分化相关蛋白如PLIN2交互作用而促进胞内中性脂质储存,进而改变细胞代谢方式,这可能与其在肿瘤细胞发挥生物学功能相关。

2 TPD52 在肿瘤中表达及其临床意义

2.1 TPD52 与乳腺癌

有研究^[17]通过比较500例乳腺癌患者各基因转录水平和拷贝数量,发现染色体8q21.12-q21.13是与Luminal B型乳腺癌最显著相关的扩增区域。在这个扩增区域里,TPD52基因位于最核心部位,其次是邻近基因MRPS28。定量PCR发现包括导管癌和小叶癌在内的乳腺癌细胞中TPD52表达水平较正常乳腺组织4倍以上^[4]。另外,TPD52有无过表达及表达程度与乳腺癌预后有关,其在恶性程度较高的Luminal B型和ErbB-2阳性的乳腺癌亚组中表达水平增加更为显著^[18-20]。在临床乳腺癌的前瞻性研究中,乳腺癌细胞中TPD52高表达可明显降低乳腺癌患者无转移生存率^[20]。但目前关于TPD52参与乳腺癌的分子机制研究较少,Aure等^[21]认为TPD52是一个与乳腺癌细胞再生相关的驱动基因,其过表达可能与启动子去甲基化相关。所以,TPD52可能是乳腺癌的一独立预后因子,含有TPD52扩增的乳腺癌可作为临床上一种分子亚型,将对乳腺癌的诊断和治疗具有重要意义。

2.2 TPD52 与前列腺癌

有研究^[4]用定量PCR发现44%~68%前列腺癌患者中TPD52转录水平会上调。Ross等^[22]利用激光捕获技术发现高、底分化的前列腺癌局部组织中,TPD52转录水平平均升高。微阵列研究表明^[23],TPD52通过基因扩增来提高其表达量,其拷贝数跟局部前列腺癌恶性程度和肿瘤发展、预后成正相关,与前列腺癌早期致死率显著正相关,可能成为前列腺癌的预后标志物。Rubin等^[24]采用组织芯片结合荧光原位杂交技术发现TPD52蛋白浓度受雄激素调节,TPD52基因的假定启动子上游存在着雄激素反应元件,雄激素正向调节TPD52表达。该

学者用雄激素R1881处理对激素敏感的前列腺癌LNCaP细胞,发现TPD52与阳性对照组前列腺特异性抗原PSA表达高度一致,表明其可能成为前列腺癌的肿瘤标志物。Zhang等^[25]发现PrLZ能够增强前列腺癌LNCaP细胞增殖和侵袭能力,且在雄激素剥夺的LNCaP细胞中通过激活Stat3/Bcl-2传导途径而抑制雄激素剥夺,进而显著抑制细胞凋亡和加快肿瘤发生、发展。临床中,大多数晚期前列腺癌患者在使用雄激素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)后将会发展到去势抵抗阶段,而最新发现PrLZ可与雄激素受体基因(androgen receptor, AR)结合,并且改变AR构象(如核转位)和抑制AR降解,进而增强AR转录激活,促进PSA表达及前列腺癌去势抵抗性阶段的生长^[26]。

2.3 TPD52 与卵巢癌

TPD52是卵巢癌一个潜在扩增靶基因,有学者^[27]用液相色谱-串联质谱定量法技术对鸡卵巢癌细胞进行质谱分析,筛选出的调节蛋白TPD52在早、晚期卵巢癌中的表达水平为正常卵巢组织的数倍以上。一项针对III期卵巢癌的前瞻性研究^[28]发现,免疫组化检测出TPD52蛋白表达水平和荧光原位杂交分析检测的拷贝数量具有高度一致性,其上调能反映出其拷贝数量的增加,很可能作为一种新的卵巢癌分子标记物;但在不同卵巢癌组织分型中TPD52表达水平也存在差异,透明细胞癌最高(100%),子宫内膜样癌最低(47%)。然而,与乳腺癌患者生存率相反,TPD52过表达提高卵巢癌患者总生存率,表明其可能在卵巢癌和乳腺癌进展中发挥不同作用。

2.4 TPD52 与肺癌

关于不同病理类型肺癌与TPD52过表达尚存争议,无普遍一致性。组织芯片发现,TPD52在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)细胞系和肺鳞癌标本中的转录水平比正常组织高^[29],而Zhang等^[30]通过采用液相色谱-串联质谱定量法技术却得到完全相反的结论。Ziv等^[31]利用比较蛋白质组学研究发现,TPD52在SCLC细胞株中有表达,但在非小细胞肺癌细胞株并未发现,而实时定量PCR研究得到不同结果,即TPD52转录水平在SCLC样本减少,而在40%肺鳞癌中增加了2倍以上^[4]。这种不一致性,除了检测方法和人群来源等差异所致外,笔者认为还可能由TPD52与环境因素或其它基因存在交互作用所引起。

2.5 TPD52 与血液系统恶性肿瘤

在正常血细胞中,存在TPD52的表达被认为是B细胞成熟的特征,尤其在浆细胞表达更为明显。有研究^[32]发现,TPD52在伯基特淋巴瘤中转录水平比其他B细胞淋巴瘤增高显著,这可作为伯基特淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤的临床鉴别指标。一项来自COG(美国儿童肿瘤协作组)队列研究^[33]发现,TPD52在ALL患儿中骨髓样本中表达水平增高,且在有MLL-AFL1易位的高危新生儿ALL标本中增高最为显著;该研究还表明,具有TPD52表达增加的ALL急性淋巴细胞白血病患者无事件生存率往往会更低。

2.6 TPD52 与其他肿瘤

除了与上述肿瘤有关以外,TPD52还在胰腺癌、结肠癌、胃癌、睾丸生殖细胞肿瘤等多种肿瘤都有不同程度的过表达^[4]。组织芯片技术法发现在67%精原细胞瘤和65%胚胎性癌均检测到TPD52过表达^[17]。同样,在胰腺癌细胞中也筛选出该蛋白的差异表达,采用COX回归分析后,发现TPD52可作为胰腺癌无复发生存期和总生存期的一个独立而有效的预后因子^[34]。

3 TPD52 诱导肿瘤主动免疫和肿瘤分子靶向治疗

在肿瘤生物治疗方法中,肿瘤主动免疫治疗——疫苗疗法是近年研究重点。作为人类肿瘤相关抗原,TPD52在诱导机体对肿瘤的主动免疫中发挥了重要作用。用mD52联合CpG/ODN主动免疫BALB/c小鼠可产生抗mD52特异性IgG抗体,同时发生肿瘤特异性的细胞毒性T细胞反应^[35]。用mD52的重叠合成多肽N能够诱导小鼠产生特异的CD⁸⁺T和CD⁴⁺T细胞免疫应答,促进IFN- γ 和CD107a/b分子的表达,从而有效激发机体对肿瘤的主动免疫反应^[36]。Bright等^[7]报道,肌肉注射重组的mD52疫苗后,只有50%小鼠可产生自主免疫而抑制肿瘤细胞增殖和转移,由此猜测是机体产生外周免疫耐受,进而发挥抑制mD52疫苗的保护作用;为证实这一观点,该学者在注射重组mD52前将小鼠外周调节CD25⁺T细胞进行剥夺,该疫苗的保护率上升至70%。有学者^[37]将小鼠体内接种hD52 cDNA疫苗10个月后产生免疫保护作用的比例达70%,14个月后代达43%。随后对存活小鼠进行T细胞功能分析发现Th1细胞介导的细胞免疫应

答参与肿瘤排斥反应,其中典型的CD⁸⁺IL-10⁺T细胞亚群具有抑制肿瘤免疫作用。Lewis团队^[38]在TRAMP前列腺癌小鼠模型体内接种含有TPD52互补片段的质粒DNA疫苗的同时,发现采用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子修饰后的疫苗可以增强其诱导记忆免疫和细胞免疫能力,使获得免疫后的小鼠受到TRAMP-C1肿瘤细胞攻击后的无瘤生存时间较单独重组mD52疫苗长。

目前,TPD52疫苗分别在上述肉瘤、前列腺癌和乳腺癌的小鼠模型中测试,并取得良好效果。hTPD52与mTPD52有86%高度同源性,Scanlan等^[39]筛选来自乳腺癌cDNA表达文库时,证明hTPD52蛋白能诱导机体产生IgG抗体,在机体的肿瘤主动免疫中发挥重要功能。分子伴侣或与分子伴侣结合的多肽复合体抗原由于具有可超越MHC I类抗原分子限制的特点可开发成肿瘤疫苗用于肿瘤的治疗,即分子伴侣疫苗。以色列学者Mayer等^[40]利用人结直肠癌和恶性胶质瘤标本,在分子伴侣(抗肿瘤)疫苗抗原肽谱中发现了包含TPD52蛋白在内的一系列蛋白,预示TPD52蛋白可能成为肿瘤分子伴侣多肽疫苗疗法的攻击靶标。

4 小 结

TPD52在乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌和血液系统恶性病变等肿瘤中通过增加拷贝数来提高表达水平,调节细胞生物学行为,从而导致癌变。流行病学发现,TPD52与肿瘤生物学行为密切相关,可能参与肿瘤形成、增殖、侵袭和转移,同时具有抑制DNA修复和细胞凋亡的作用。目前,TPD52已被多种肿瘤纳入肿瘤蛋白标志物候选名单,并作为一个独立有效的预后因子。此外,TPD52可诱导机体产生对肿瘤的保护性免疫,可能成为一个潜在肿瘤分子治疗靶标。但hTPD52作为肿瘤相关蛋白,含有复杂的抗原表位,且生物学功能尚未清楚,采用整个蛋白分子行肿瘤免疫治疗是否会导致自身免疫疾病也尚待证实。因此,对hTPD52作为肿瘤疫苗可行性和作用机制的研究仍需进一步深入。

参考文献

- [1] Byrn JA, Tomasetto C, Garnie JM, et al. A screening method to identify genes commonly overexpressed in carcinomas and the

- identification of a novel complementary DNA sequence[J]. *Cancer Research*, 1995, 55(13):2896-2903.
- [2] Gene Cards. TPD52 Gene (Protein Coding)[EB/OL]. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TPD52&keywords=TPD52#proteins>.
- [3] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418):61-70.
- [4] Tennstedt P, Bölech C, Strobel G, et al. Patterns of TPD52 overexpression in multiple human solid tumor types analyzed by quantitative PCR[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(2):609-615.
- [5] Niu N, Qin Y, Fridley BL, et al. Radiation pharmacogenomics: a genome-wide association approach to identify radiation response biomarkers using human lymphoblastoid cell lines[J]. *Genome Res*, 2010, 20(11):1482-1492.
- [6] Wang J, Barker K, Steel J, et al. A versatile protein microarray platform enabling antibody profiling against denatured proteins[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7(5/6):378-383.
- [7] Bright JD, Schultz HN, Byrne JA, et al. Injection site and regulatory T cells influence durable vaccine-induced tumor immunity to an over-expressed self tumor associated antigen[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2(7):e25049.
- [8] Messenger SW, Thomas DD, Falkowski MA, et al. Tumor protein D52 controls trafficking of an apical endolysosomal secretory pathway in pancreatic acinar cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(6):G439-452.
- [9] Thomas DD, Martin CL, Weng N, et al. Tumor protein D52 expression and Ca²⁺-dependent phosphorylation modulates lysosomal membrane protein trafficking to the plasma membrane[J]. *Am J Physiol, Cell Physiol*, 2010, 298(3):C725-739. DOI:10.1152/ajpcell.00455.2009
- [10] Lewis JD, Payton LA, Whitford JG, et al. Induction of tumorigenesis and metastasis by the murine orthologue of tumor protein D52[J]. *Mol Cancer Res*, 2007, 5(2):133-144.
- [11] Ummanni R, Teller S, Junker H, et al. Altered expression of tumor protein D52 regulates apoptosis and migration of prostate cancer cells[J]. *FEBS J*, 2008, 275(22):5703-5713.
- [12] Sims AH, Finnon P, Miller CJ, et al. TPD52 and NFKB1 gene expression levels correlate with G2 chromosomal radiosensitivity in lymphocytes of women with and at risk of hereditary breast cancer[J]. *Int J Radiat Biol*, 2007, 83(6):409-420.
- [13] Liang N, Zhong R, Hou X, et al. Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) participates in the regulation of ionizing radiation-induced cell death via MAPK14 in lung cancer H1299 cells[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(5):561-572.
- [14] Chen Y, Kamili A, Hardy JR, et al. Tumor protein D52 represents a negative regulator of ATM protein levels[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(18):3083-3097.
- [15] Han G, Fan M, Zhang X. microRNA-218 inhibits prostate cancer cell growth and promotes apoptosis by repressing TPD52 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(3):804-809.
- [16] Kamili A, Roslan N, Frost S, et al. TPD52 expression increases neutral lipid storage within cultured cells[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(17):3223-3238.
- [17] Byrne JA, Chen Y, Martin La Rotta N, et al. Challenges in identifying candidate amplification targets in human cancers: chromosome 8q21 as a case study[J]. *Genes Cancer*, 2012, 3(2):87-101.
- [18] Guedj M, Marisa L, de Reynies A, et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(9):1196-1206.
- [19] Cornen S, Guille A, Adélaïde J, et al. Candidate Luminal B Breast Cancer Genes Identified by Genome, Gene Expression and DNA Methylation Profiling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e81843. doi:10.1371/journal.pone.0081843
- [20] Roslan N, Bièche I, Bright RK, et al. TPD52 represents a survival factor in ERBB2-amplified breast cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(10):807-819. doi:10.1002/mc.22038
- [21] Aure MR, Steinfeld I, Baumbusch LO, et al. Identifying in-trans process associated genes in breast cancer by integrated analysis of copy number and expression data[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53014. doi:10.1371/journal.pone.0053014
- [22] Ross AE, Marchionni L, Vuica-Ross M, et al. Gene expression pathways of high grade localized prostate cancer[J]. *Prostate*, 2011, 71(14):1568-1577.
- [23] Liu W, Xie CC, Thomas CY, et al. Genetic markers associated with early cancer-specific mortality following prostatectomy[J]. *Cancer*, 2013, 119(13):2405-2412.
- [24] Rubin MA, Varambally S, Beroukhim R, et al. Overexpression, amplification, and androgen regulation of TPD52 in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11):3814-3822.
- [25] Zhang D, He D, Xue Y, et al. PrLZ protects prostate cancer cells from apoptosis induced by androgen deprivation via the activation of Stat3/Bcl-2 pathway[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(6):2193-2202.
- [26] Li L, Xie H, Liang L, et al. Increased PrLZ-mediated androgen receptor transactivation promotes prostate cancer growth at castration-resistant stage[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2):257-267.
- [27] Nepomuceno AI, Shao H, Jing K, et al. In-depth LC-MS/MS analysis of the chicken ovarian cancer proteome reveals conserved and novel differentially regulated proteins in humans[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(22):6851-6863.
- [28] Byrne JA, Maleki S, Hardy JR, et al. MAL2 and tumor protein D52 (TPD52) are frequently overexpressed in ovarian carcinoma, but differentially associated with histological subtype and patient outcome[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:497. doi:10.1186/1471-2407-10-497

- [29] Hanada S, Kakehashi A, Nishiyama N, et al. Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate as a prognostic biomarker in human primary lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2013, 13(4):289-298.
- [30] Zhang H, Liu Q, Zimmerman LJ, et al. Methods for peptide and protein quantitation by liquid chromatography-multiple reaction monitoring mass spectrometry[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(6):M110.006593. doi: 10.1074/mcp.M110.006593.
- [31] Ziv T, Barnea E, Segal H, et al. Comparative proteomics of small cell lung carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2006, 2(6):219-234.
- [32] Byrne JA, Frost S, Chen Y, et al. Tumor protein D52 (TPD52) and cancer-oncogene understudy or understudied oncogene[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7369-7382.
- [33] Kang H, Wilson CS, Harvey RC, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study[J]. *Blood*, 2012, 119(8):1872-1881.
- [34] Alkatout I, Friemel J, Sitek B, et al. Novel prognostic markers revealed by a proteomic approach separating benign from malignant insulinomas[J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(1):69-79.
- [35] Payton LA, Lewis JD, Byrne JA, et al. Vaccination with metastasis-related tumor associated antigen TPD52 and CpG/ODN induces protective tumor immunity[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(6):799-811.
- [36] Mirshahidi S, Kramer VG, Whitney JB, et al. Overlapping synthetic peptides encoding TPD52 as breast cancer vaccine in mice: prolonged survival[J]. *Vaccine*, 2009, 27(12):1825-1833.
- [37] Bright JD, Aldrich JF, Byrne JA. Vaccination with the Prostate Cancer Over-Expressed Tumor Self-Protein TPD52 Elicits Protective Tumor Immunity and a Potentially Unique Subset of CD8+ T Cells[J]. *Austin J Clin Immunol*, 2014, 1(2):1-13.
- [38] Lewis JD, Sullivan LA, Byrne JA, et al. Memory and cellular immunity induced by a DNA vaccine encoding self antigen TPD52 administered with soluble GM-CSF[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(8):1337-1349.
- [39] Scanlan MJ, Gout I, Gordon CM, et al. Humoral immunity to human breast cancer: antigen definition and quantitative analysis of mRNA expression[J]. *Cancer Immun*, 2001, 1:4.
- [40] Mayer-Sonnenfeld T, Har-Noy M, Lillehei KO, et al. Proteomic analyses of different human tumour-derived chaperone-rich cell lysate (CRCL) anti-cancer vaccines reveal antigen content and strong similarities amongst the vaccines along with a basis for CRCL's unique structure: CRCL vaccine proteome leads to unique structure[J]. *Int J Hyperthermia*, 2013, 29(6):520-527.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式：骆明旭, 周思佳, 陈波. 肿瘤蛋白D52在肿瘤发生发展中作用及其在肿瘤诊疗中潜在应用价值[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(4):609-614. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.024
Cite this article as: Luo MX, Zhou SJ, CHEN B. Role of tumor protein D52 in tumor occurrence and development, and its potential application value in tumor diagnosis and therapy[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(4):609-614. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.04.024

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用，为了维护本刊的声誉和广大读者的利益，本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定：凡属原始研究的报告，同语种一式两份投寄不同的杂志，或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿，分别投寄不同的杂志，属一稿两投；一经为两杂志刊用，则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志，以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志，不属一稿两投。但作者若要重复投稿，应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知，表明稿件仍在处理中，若欲投他刊，应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时，应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者，在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时，由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实，则立即退稿，对该作者作为第一作者所撰写的论文，2年内将拒绝在本刊发表；一稿两用一经证实，将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告，对该作者作为第一作者所撰写的论文，2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部