

MDM2在消化系肿瘤中作用的研究进展

陈现亮, 高善玲, 赵磊

陈现亮, 高善玲, 赵磊, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086

黑龙江省科学技术厅科技攻关资助项目, No. GC06C421

作者贡献分布: 本文文献检索、资料分析及撰写由陈现亮完成; 赵磊协助; 选题、指导及审校由高善玲完成。

通讯作者: 高善玲, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. chenchen149@sohu.com

电话: 0451-86605143

收稿日期: 2008-05-20 修回日期: 2008-07-08

接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-09-08

Research progress in roles of murine double minute 2 gene in the gastrointestinal tumor

Xian-Liang Chen, Shan-Ling Gao, Lei Zhao

Xian-Liang Chen, Shan-Ling Gao, Lei Zhao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Key Program of Science and Technology Office of Heilongjiang Province, No. GC06C421

Correspondence to: Shan-Ling Gao, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. chenchen149@sohu.com

Received: 2008-05-20 Revised: 2008-07-08

Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-09-08

Abstract

Murine double minute 2 (MDM2), an oncogene discovered in recent years, can enhance cell survival activity, prolong cell survival duration, promote cell proliferation and stimulate tumor growth. In recent years, it was shown that MDM2 participated in the genesis and development of various tumors. In addition, MDM2 is associated with the invasion, metastasis and poor prognosis of malignant tumors, especially gastrointestinal tumors such as esophageal cancer, gastric cancer, colon cancer, liver cancer, etc. So it is significant to study the relationship between MDM2 and gastrointestinal tumors for tumor prevention and treatment. In combination with domestic and overseas literatures, this article provides a brief review of the research progress in the roles of MDM2 in the genesis, development and metastasis of gastrointestinal tumors.

Key Words: Murine double minute 2; Gastrointestinal

nal tumor; *p53*

Chen XL, Gao SL, Zhao L. Research progress in roles of murine double minute 2 gene in the gastrointestinal tumor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(25): 2877-2882

摘要

MDM2为小鼠双微体基因,是近几年发现的一种癌基因,对细胞生长有调节作用。其生物学作用是增强细胞的生存活力,使细胞生存期延长,促进细胞增生及肿瘤的生长。近年来,许多研究显示MDM2参与了许多肿瘤的发生发展,且该基因与恶性肿瘤的浸润、转移和不良预后有关,尤其与食管癌、胃癌、结肠癌和肝癌等消化系肿瘤关系密切。因此,研究MDM2与消化系肿瘤的关系在肿瘤防治中具有重要的意义。本文结合国内外文献就MDM2在消化系肿瘤发生发展及其转移过程的研究进展作一综述。

关键词: MDM2; 消化系肿瘤; *p53*

陈现亮, 高善玲, 赵磊. MDM2在消化系肿瘤中作用的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(25): 2877-2882

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2877.asp>

0 引言

MDM2(murine double minute 2)为小鼠双微体基因,是近几年发现的一种癌基因。该基因最初是由Cahilly-Snyder *et al*^[1]在自发肿瘤鼠Balb/c 3T3成纤维细胞系(3T3DM)中鉴定出来,他在进化过程中很保守,人和鼠的许多组织中都有表达。人类的MDM2编码区约为1467 bp,编码蛋白质分子量为90 kDa。近年来,许多研究显示MDM2参与了许多肿瘤的发生和发展,如在肉瘤、胶质瘤、膀胱肿瘤、输尿管肿瘤、子宫肿瘤、乳腺肿瘤及肺肿瘤等中均发现有MDM2基因的改变^[2-7]。并且该基因与恶性肿瘤的浸润、转移和不良预后有关^[8-13],尤其与食管癌、胃癌、结肠癌和肝癌等消化系肿瘤的关系密切^[14-17]。所以研究MDM2与消化系肿瘤的关系在肿瘤防治中具

■背景资料

MDM2作为一种癌基因,对细胞生长有调节作用。其生物学作用是增强细胞的生存活力,使细胞生存期延长,促进细胞增生及肿瘤的生长。近年来,许多研究显示MDM2参与了许多肿瘤的发生和发展,尤其与食管癌、胃癌、结肠癌和肝癌等消化系肿瘤的关系密切。

■同行评议者

董蕾, 教授, 西安交通大学第二附属医院消化内科; 李瑗, 教授, 广西肿瘤研究所

■研究前沿

目前,此领域的研究重点在于MDM2与p53相互作用机制及其在肿瘤发生发展中的作用,寻找更好的治疗肿瘤新途径。

有重要的意义. 本文结合国内外文献就MDM2在消化系肿瘤发生发展及其转移过程的研究进展作一综述.

1 MDM2基因的结构和功能

1.1 MDM2基因的结构 人类MDM2定位于12q13-14, 其表达的调节相当复杂, 并且有不同的mRNA剪接形式^[18]. 将鼠、人、蟾蜍、斑鱼的MDM2序列进行比较, 发现4个保守区. I区包括N端大约100个氨基酸残基, 是MDM2与p53基因相互结合的部位, 也可能直接结合到细胞基因启动子上, 激活基因该区还有核定位序列(NLS)和核输出信号(NES); II区为一个高度酸性区域, 能与核糖体L5、L11蛋白以及5SrRNA结合; III区则含有一个锌指结构, 能结合到基因, 激活基因, 使细胞由G₁期进入S期; IV区含有一个环指结构, 可介导蛋白质-蛋白质相互作用, 也能与DNA或RNA作用, 参与细胞调控, 促进细胞增长^[19-21].

在MDM2基因内鉴定出两个启动子p1和p2, p1在编码基因的上游, 可组成性地表达, p2存在于第一个内含子中, 由p53通过其附近的2个p53结合位点进行控制, 这使得MDM2有多种转录产物^[22]. 有研究表明在培养细胞中至少存在p90、p85、p76、p75、p58和p57共6种MDM2异构体, 在体内仅有全长的p90-95和p57能与p53结合^[23]. 人类MDM2与p53发生结合的区域为第17至125位氨基酸残基, p53上与MDM2结合的区域为第15-29位氨基酸残基. MDM2的p53结合区域含有14个保守的疏水性芳香性氨基酸残基, 通过两性 α -螺旋和中等 β 折叠形成一深的疏水性狭缝. p53上的结合部位与MDM2接近时被其诱导形成两圈半的两性 α -螺旋其疏水面深深插入MDM2的狭缝中, 以多范德华力进行结合. 这种结合在进化过程中相当保守^[24-26].

1.2 MDM2基因的功能 研究显示MDM2在人和鼠的各种组织中有广泛表达, 提示其参与细胞的基本生理过程^[10,27]. MDM2作为一种癌基因, 对细胞生长有调节作用. 其生物学作用是增强细胞的生存活力, 使细胞生存期延长, 促进细胞增生及肿瘤的生长^[28-31]. 作用方式为: (1)与p53结合, 抑制p53的抑癌功能. Jones *et al*^[32]的基因敲除实验发现MDM2基因完全缺失的小鼠不能存活, 而p53和MDM2都缺失的小鼠则能存活. 而这种抑制作用在胚胎发育的最早期就存在, 所以有人将MDM2称作p53的“大哥”. MDM2本身半衰期很短, 也通过泛素-蛋白酶体途径被降解. 这样一旦应激信号消除, p53和MDM2都通过相

似的蛋白质水解机制被迅速清除, 之后细胞很快恢复到无应激的基本状态^[21]; (2)其酸性激活区和锌指区直接结合到细胞基因启动子上, 激活基因使细胞由G₁期进入S期; (3)激活E2F-1, 使E2F-1与pRb分离, 解除pRb的生长阻滞作用使细胞由G₁期进入S期; (4)MDM2蛋白与p21结合, 终止p21被p53活化的抑制细胞增生的作用^[33-34].

2 MDM2基因与p53基因的相互作用

p53的上游过程涉及多种成分, 存在诱导p53表达的多种途径. p53抑制细胞生长或诱导凋亡的能力在正常情况下就始终存在. MDM2以两种形式实现对其功能的调节, 即介导降解和抑制其转录活性.

2.1 MDM2介导p53穿过核膜进入胞质 目前认为MDM2可能是通过调控p53的核输出途径介导其降解, 使p53在细胞中保持较低水平, 处于无活性状态. p53是一个动态的分子, 其特有的亚细胞定位决定着自身的活性. 研究表明, p53只在核内发挥作用, 他通过C2末端固有的核定位信号(NLS)将自己定位于核内. 遗传毒性应激反应可以刺激刚刚稳定的和已经磷酸化的p53进入胞核, 在核内被激活的p53又以具有细胞类型特异性的方式反式激活各种靶基因, 发挥其功能. 并且作为整个过程的一部分最终离开胞核, 在胞质中降解.

p53从核内向外输出可能依赖MDM2的途径调控. p53可被MDM2捕获, 并在MDM2的介导下穿过核膜进入胞质. 人类MDM2含有一个核输出序列(NES), 可以介导MDM2蛋白或一个融入该序列的异源性运输因子从细胞核进入胞质^[35]. Grossman *et al*^[36]则认为, MDM2需与p300转录共同激活因子/组蛋白甲基化酶结合方能介导p53降解. MDM2的NES受损后不再具有促进p53降解的能力, 说明MDM2的核输出作用与P53蛋白的稳定性有着内在的联系. 既然p53的核输出是决定其降解的关键, 可以推测p53在核与胞质的分布状态是决定其稳定性的关键因素.

2.2 MDM2对p53转录活性的直接抑制作用 MDM2是p53的转录靶基因, 含有一个p53基因结合位点, 可在野生型p53基因的诱导下转录增强, 致使细胞中MDM2蛋白水平升高; 并转而与p53结合形成复合物, 封闭其转录活性, 抑制其功能. 即p53/MDM2负反馈调节环在生理状态下, 既可调节p53蛋白活性又可调节MDM2基因的表达. 野生型p53水平升高, 能阻滞细胞在

G₁期末的限制点进入增殖周期, 同时又可诱导MDM2表达并形成p53/MDM2复合物, 使细胞克服G₁期末限制点的控制进入S期^[37]. 在各种损伤因素刺激下, P53蛋白急剧增加, 并表现出转录激活特性, 诱导其负调节子MDM2的转录和表达^[38]. MDM2表达过强则可封闭p53介导的反式激活作用, 使p53功能丧失, 导致基因的不稳定及细胞增生, 表现出癌基因蛋白的作用, 参与肿瘤形成^[16,39-41].

3 MDM2基因与消化系肿瘤

3.1 MDM2基因与食管癌 食管癌的发生和发展涉及多种病因学机制, 癌基因异常可能是食管癌发生、发展的一个重要原因. 动物实验证明, MDM2癌基因能使细胞转化和具有成瘤性, 并可使移植瘤快速出现. 赵仲生 *et al*^[42]利用免疫组化SP法检测了68例食管鳞状细胞癌中MDM2蛋白的表达. 研究发现食管鳞癌中有MDM2蛋白过表达, 且MDM2蛋白阳性率在I、II、III级间比较, 有显著性差异($P<0.01$), 提示MDM2癌基因产物的过表达与食管癌的发生、发展有关, 并与肿瘤的分化程度密切相关, 高分化者MDM2蛋白表达高于低分化者. 这与李灵敏 *et al*^[43]的研究结果相一致. 52.3%(23/44)的I、II期食管鳞癌表达MDM2蛋白, III、IV期食管鳞癌中仅25.0%(6/24)表达MDM2蛋白, 两组比较, 有显著性差异($P<0.05$), 提示早期(I、II期)食管鳞癌MDM2蛋白表达比晚期(III、IV期)高. 分化高的食管癌(I、II级)MDM2蛋白表达比低分化癌(III级)高, 这进一步说明MDM2蛋白表达状况与食管癌的生物行为有关, 可作为食管癌的病理分级和预后评估的参考指标之一.

3.2 MDM2基因与胃癌 Günther *et al*^[44]对43例进展期胃癌检测MDM2原癌基因表达, 结果显示, MDM2基因扩增阳性率为41.9%(18/43). MDM2基因扩增与胃癌扩散相关, 与患者性别和年龄无关. 同时证实MDM2/p53途径与胃癌的发生密切相关, 仅有约20%的胃癌组织中不存在MDM2和(或)p53改变. 原癌基因MDM2的激活和抑癌基因p53失活在弥漫性胃癌中具有更为重要的作用. 刘远廷 *et al*^[26]采用流式细胞术和免疫荧光技术对胃癌及癌前病变的细胞中MDM2蛋白表达进行定量检测, 结果显示, MDM2在胃黏膜不典型增生中出现表达, 但蛋白表达量及阳性表达率均较低. 在胃癌中, MDM2蛋白表达量及阳性表达率均显著高于不典型增生等癌前病变. MDM2表达与胃癌分化程度、浸润深度及淋巴

转移有关; MDM2表达越高的胃癌, 分化程度越低, 浸润能力越强, 越易出现淋巴转移. 随访18例MDM2阳性的胃癌患者, 术后3年中有16例出现了复发和转移. 提示MDM2过表达是胃癌发生发展中的相对晚期事件, 检测MDM2蛋白可成为诊断癌变、确定胃癌恶性程度、预测预后和潜在淋巴转移的一个指标, 在临床治疗上有一定的指导意义. 但Blok *et al*^[45]的研究结果则表明, 胃癌组织中未检测到MDM2的过表达, 因此认为MDM2与胃癌的发生无相关性.

3.3 MDM2基因与结肠癌 大肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率呈增长趋势. 在其发生发展过程中抑癌基因的失活、突变与原癌基因的异常激活可能发挥了重要作用. 郭洁 *et al*^[46]应用免疫组化的方法初步探讨了MDM2和P14ARF在结肠肿瘤发生发展中的作用, 提示MDM2的上调, p14^{ARF}的下调可能与结肠癌的发生发展有关. 阎再宏 *et al*^[47]采用流式细胞术(FCM)对经病理证实的63例大肠癌和11例正常对照组结肠标本进行MDM2蛋白的检测, 实现了细胞定量分析. 结果亦显示大肠癌的发生与MDM2高表达有关, 表明MDM2基因可能与其他癌基因一起参与大肠癌的发生^[48-51].

3.4 MDM2基因与肝癌 原发性肝细胞癌是我国一种常见的恶性肿瘤, 其侵袭性强, 预后差, 居我国癌症死因第2位, 而其发生发展机制尚未完全阐明. 许多研究表明癌基因激活及抑癌基因的缺失或失活是癌变的分子基础, 他引起基因的转录和翻译功能异常, 使细胞恶性增殖, 最终形成肿瘤. 程玲 *et al*^[52]应用免疫组织化学、原位分子杂交方法和细胞图像分析技术, 检测原发性肝细胞癌组织中MDM2蛋白及其mRNA的表达情况. 结果显示在肝细胞癌组织、癌旁肝组织和正常肝组织中MDM2蛋白免疫组织化学阳性反应颗粒的平均吸光度分别为 0.404 ± 0.005 , 0.302 ± 0.067 和 0.087 ± 0.034 . 肝细胞癌组织与癌旁肝组织、正常肝组织相比, MDM2蛋白表达的差异均有显著性意义($P<0.05$). MDM2mRNA在肝细胞癌组织中呈阳性表达, 而癌旁肝组织及正常肝组织均呈阴性表达, 提示MDM2蛋白及其mRNA在原发性肝细胞癌中呈高表达变化. MDM2基因转录的异常启动可能是MDM2蛋白异常表达的关键因素, MDM2的过度表达与肝细胞癌发生发展密切相关. 王华曦 *et al*^[53]的研究表明, MDM2蛋白及突变型p53的表达可作为原发性肝细胞癌预后判断的指标. 有资料表明MDM2的过度表达预示肝

■相关报道

MDM2在肿瘤发病机制中的研究是近几年研究的热点, 目前有大量文献报道了消化系肿瘤和MDM2的相互关系, 特别是食管、胃和结肠的研究较多. 胰腺肿瘤的研究相对较少.

■创新盘点

本文详细介绍了MDM2的结构、功能及其与p53的相互作用。重点介绍了MDM2与消化系统肿瘤发生发展的关系。

癌预后差^[54]。

3.5 MDM2与胰腺癌 胰腺癌的发生和发展涉及到多种病因学机制。癌基因的异常可能是胰腺癌发生和发展的一个重要因素。MDM2属于癌基因,其编码的蛋白质可以和P53结合,并抑制p53的功能^[55-57]。MDM2在体内最重要的作用是抑制野生型p53的激活转录功能和抗肿瘤活性。MDM2是p53的转录靶基因,直接结合p53,与p53形成一个精细的负反馈调节环,野生型p53基因诱导MDM2蛋白高表达,后者与p53结合形成复合物,反过来抑制p53的转录活性,严格控制P53蛋白水平。MDM2表达过强则可封闭p53介导的反式激活作用,使p53功能丧失^[58],抑制其抗肿瘤活性。马刚 *et al*^[59]应用免疫组织化学方法检测59例胰腺癌标本中P53和MDM2蛋白表达,结果显示P53与MDM2蛋白阳性表达率分别为67.8%和28.8%,MDM2蛋白的表达与性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期及分化程度无明显关系。MDM2蛋白阳性表达组与其他组相比,生存时间明显缩短。提示P53和MDM2蛋白的过表达可能反映了胰腺癌的恶性增生过程,导致胰腺癌的恶性发展,联合检测两者的表达有助于判定肿瘤的预后。胡磊 *et al*^[60]采用流式细胞仪检测MDM2蛋白的表达,包括胰腺癌组的癌组织68例和对照组的癌旁非肿瘤胰腺组织20例。结果显示胰腺癌中MDM2基因表达明显增高,亦提示其在胰腺癌的发病中起着重要作用。

4 结论

诸多的研究都为MDM2在消化系统肿瘤的发生、发展中的重要作用提供了有力的证据,MDM2将成为消化系统肿瘤防治研究的一个新靶点。但是目前的研究尚在实验室阶段,如何将这些研究应用于临床,为众多的肿瘤患者带来希望,是目前亟待解决的问题。此外,p53与MDM2在消化系统肿瘤中表达状态的差异,是否具有特异性,是否有某些因素影响这种表达的差异,仍需进一步研究。据报告^[61-65]MDM2不仅与癌的发生发展有关,而且对癌细胞敏感性也有很大影响。目前医药界利用MDM2-P53为抗癌靶点进行了积极研发,如Chène *et al*^[66]根据MDM2-P53晶体复合物的结构,合成了与MDM2有高亲和性的八肽。倪虹 *et al*^[67]利用MDM2转染卵巢癌细胞,提高癌细胞对抗癌药物的敏感性,使之对顺铂的抗癌效果明显提高。因此,对MDM2基因的进一步研究和对他在肿瘤发生发展中的作用的深入认识,

必将为消化系统肿瘤的预防和治疗开创新的思路和途径。

5 参考文献

- 1 Cahilly-Snyder L, Yang-Feng T, Francke U, George DL. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 235-244
- 2 Zhang H, Macdonald WD, Erickson-Johnson M, Wang X, Jenkins RB, Oliveira AM. Cytogenetic and molecular cytogenetic findings of intimal sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 179: 146-149
- 3 Zakrzewska M, Szybka M, Zakrzewski K, Biernat W, Kordek R, Rieske P, Golanska E, Zawlik I, Piaskowski S, Liberski PP. Diverse molecular pattern in a bihemispheric glioblastoma (butterfly glioma) in a 16-year-old boy. *Cancer Genet Cytogenet* 2007; 177: 125-130
- 4 Wang M, Zhang Z, Zhu H, Fu G, Wang S, Wu D, Zhou J, Wei Q, Zhang Z. A novel functional polymorphism C1797G in the MDM2 promoter is associated with risk of bladder cancer in a Chinese population. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3633-3640
- 5 Lum SS, Chua HW, Li H, Li WF, Rao N, Wei J, Shao Z, Sabapathy K. MDM2 SNP309 G allele increases risk but the T allele is associated with earlier onset age of sporadic breast cancers in the Chinese population. *Carcinogenesis* 2008; 29: 754-761
- 6 Liu G, Wheatley-Price P, Zhou W, Park S, Heist RS, Asomaning K, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC. Genetic polymorphisms of MDM2, cumulative cigarette smoking and nonsmall cell lung cancer risk. *Int J Cancer* 2008; 122: 915-918
- 7 王家璧. MDM2蛋白在宫颈鳞状细胞癌和尖锐湿疣发病中的作用. 中国医学科学院学报 2001; 23: 297-299
- 8 Pacinda SJ, Ledet SC, Gondo MM, Langston C, Brown RW, Carmona PA, Franklin RB, Roggli VL, Cagle PT. p53 and MDM2 immunostaining in pulmonary blastomas and bronchogenic carcinomas. *Hum Pathol* 1996; 27: 542-546
- 9 McCann AH, Kirley A, Carney DN, Corbally N, Magee HM, Keating G, Dervan PA. Amplification of the MDM2 gene in human breast cancer and its association with MDM2 and p53 protein status. *Br J Cancer* 1995; 71: 981-985
- 10 Ladanyi M, Cha C, Lewis R, Jhanwar SC, Huvos AG, Healey JH. MDM2 gene amplification in metastatic osteosarcoma. *Cancer Res* 1993; 53: 16-18
- 11 Almog N, Rotter V. An insight into the life of p53: a protein coping with many functions! Review of the 9th p53 Workshop, Crete, May 9-13, 1998. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: R43-R54
- 12 Moller MB, Nielsen O, Pedersen NT. Oncoprotein MDM2 overexpression is associated with poor prognosis in distinct non-Hodgkin's lymphoma entities. *Mod Pathol* 1999; 12: 1010-1016
- 13 熊首先, 朱尤庆, 何军. MDM2和p53在大肠癌组织中的表达及其意义. 长江大学学报 2007; 4: 11-13
- 14 Hong Y, Miao X, Zhang X, Ding F, Luo A, Guo Y, Tan W, Liu Z, Lin D. The role of P53 and MDM2 polymorphisms in the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 9582-9587
- 15 Ohmiya N, Taguchi A, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. MDM2 promoter polymorphism is associated with both an increased susceptibility to gastric carcinoma and poor

- prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4434-4440
- 16 Shangary S, Ding K, Qiu S, Nikolovska-Coleska Z, Bauer JA, Liu M, Wang G, Lu Y, McEachern D, Bernard D, Bradford CR, Carey TE, Wang S. Reactivation of p53 by a specific MDM2 antagonist (MI-43) leads to p21-mediated cell cycle arrest and selective cell death in colon cancer. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 1533-1542
- 17 Jablonski M, Bocian A, Bialkowska J, Bartkowiak J. A comparative study of P53/MDM2 genes alterations and P53/MDM2 proteins immunoreactivity in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2005; 24: 117-125
- 18 Momand J, Zambetti GP. Mdm-2: "big brother" of p53. *J Cell Biochem* 1997; 64: 343-352
- 19 Keegan PE, Lunec J, Neal DE. p53 and p53-regulated genes in bladder cancer. *Br J Urol* 1998; 82: 710-720
- 20 Freedman DA, Wu L, Levine AJ. Functions of the MDM2 oncoprotein. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 96-107
- 21 Juven-Gershon T, Oren M. Mdm2: the ups and downs. *Mol Med* 1999; 5: 71-83
- 22 Piette J, Neel H, Marechal V. Mdm2: keeping p53 under control. *Oncogene* 1997; 15: 1001-1010
- 23 Bueso-Ramos CE, Manshouri T, Haidar MA, Huh YO, Keating MJ, Albitar M. Multiple patterns of MDM-2 deregulation in human leukemias: implications in leukemogenesis and prognosis. *Leuk Lymphoma* 1995; 17: 13-18
- 24 Cahilly-Snyder L, Yang-Feng T, Francke U, George DL. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. *Somat Cell Mol Genet* 1987; 13: 235-244
- 25 Lozano G, Montes de Oca Luna R. MDM2 function. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1377: M55-M59
- 26 刘远廷, 齐凤英, 段惠军, 左连富. 胃癌及癌前病变中MDM2蛋白表达及临床意义. *中国综合临床* 2004; 20: 546-548
- 27 Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. *Nature* 1992; 358: 80-83
- 28 Eguchi K, Yao T, Konomoto T, Hayashi K, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Discordance of p53 mutations of synchronous colorectal carcinomas. *Mod Pathol* 2000; 13: 131-139
- 29 Millon R, Muller D, Schultz I, Salvi R, Ghnassia JP, Frebourg T, Wasylyk B, Abecassis J. Loss of MDM2 expression in human head and neck squamous cell carcinomas and clinical significance. *Oral Oncol* 2001; 37: 620-631
- 30 Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-388
- 31 Nakashima M, Kondo S, Shimizu Y, Wakisaka N, Muro S, Furukawa M, Yoshizaki T. Impact of MDM2 single nucleotide polymorphism on tumor onset in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 808-813
- 32 Jones SN, Roe AE, Donehower LA, Bradley A. Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53. *Nature* 1995; 378: 206-208
- 33 Thut CJ, Goodrich JA, Tjian R. Repression of p53-mediated transcription by MDM2: a dual mechanism. *Genes Dev* 1997; 11: 1974-1986
- 34 Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997; 387: 296-299
- 35 Roth J, Dobbelstein M, Freedman DA, Shenk T, Levine AJ. Nucleo-cytoplasmic shuttling of the hdm2 oncoprotein regulates the levels of the p53 protein via a pathway used by the human immunodeficiency virus rev protein. *EMBO J* 1998; 17: 554-564
- 36 Grossman SR, Perez M, Kung AL, Joseph M, Mansur C, Xiao ZX, Kumar S, Howley PM, Livingston DM. p300/MDM2 complexes participate in MDM2-mediated p53 degradation. *Mol Cell* 1998; 2: 405-415
- 37 Biernat W, Kleihues P, Yonekawa Y, Ohgaki H. Amplification and overexpression of MDM2 in primary (de novo) glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 180-185
- 38 Freedman DA, Levine AJ. Regulation of the p53 protein by the MDM2 oncoprotein--thirty-eighth G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1999; 59: 1-7
- 39 Colaluca IN, Tosoni D, Nuciforo P, Senic-Matuglia F, Galimberti V, Viale G, Pece S, Di Fiore PP. NUMB controls p53 tumour suppressor activity. *Nature* 2008; 451: 76-80
- 40 Murray MF, Jurewicz AJ, Martin JD, Ho TF, Zhang H, Johanson KO, Kirkpatrick RB, Ma J, Lor LA, Thrall SH, Schwartz B. A high-throughput screen measuring ubiquitination of p53 by human mdm2. *J Biomol Screen* 2007; 12: 1050-1058
- 41 Das P, Vaiphei K, Jain D, Wig JD. p53 and mdm2 expression in colorectal carcinoma: a correlative analysis with clinical staging and histological parameters. *Int J Surg Pathol* 2007; 15: 335-345
- 42 赵仲生, 张梅, 许文娟. P53蛋白和MDM2蛋白在食管鳞状细胞癌中的表达及意义. *实用癌症杂志* 1998; 13: 201-203
- 43 李灵敏, 刘育艳. p53和MDM2在食管鳞癌中的作用及相关性分析. *山西医科大学学报* 2005; 36: 23-24
- 44 Günther T, Schneider-Stock R, Häckel C, Kasper HU, Pross M, Hackelsberger A, Lippert H, Roessner A. Mdm2 gene amplification in gastric cancer correlation with expression of Mdm2 protein and p53 alterations. *Mod Pathol* 2000; 13: 621-626
- 45 Blok P, Craanen ME, Dekker W, Offerhaus GJ, Tytgat GN. No evidence for functional inactivation of wild-type p53 protein by MDM2 overexpression in gastric carcinogenesis. *J Pathol* 1998; 186: 36-40
- 46 郭洁, 沈志祥, 谭诗云. MDM2与P14ARF在结肠肿瘤中的表达及意义. *胃肠病学和肝病学杂志* 2002; 11: 144-146
- 47 阎再宏, 张蓉, 梁慧霞, 郭文有, 柴兰英, 李秋萍. 大肠癌中mdm2和p53基因表达及生物学意义. *中国全科医学* 2006; 9: 1067-1068
- 48 刘坤平, 莫鉴锋, 谢芝香, 胡国洪, 原伟权, 张永东, 叶勇. 结直肠癌mdm2、p21和p53蛋白的表达. *中华病理学杂志* 2000; 29: 69
- 49 王晓玫, 陶凤华, 成志强, 单军, 苏学劲, 王玲. 结直肠癌MDM2基因表达与生物学行为的关系. *第四军医大学学报* 2003; 24: 1356-1358
- 50 金树梅, 戴洁, 左东升, 范应昌. mdm2及p53与bcl-2在大肠良性和恶性病变中表达意义及相关性分析. *中国肿瘤临床* 2004; 31: 296-297
- 51 于雁, 陈国华, 胡靖, 李悦, 吴洪波, 尚利华, 孙萍. 大肠癌中mdm2表达与临床相关性的研究. *中国肿瘤临床*

■应用要点

MDM2将成为消化系肿瘤防治研究的一个新靶点, 为肿瘤的进一步研究和治疗提供了新的思路.

■同行评价

本文叙述较为全面,层次分明,语言流畅,具有较好的学术价值。

- 2006; 33: 264-266
- 52 杨庆春, 郑美容, 车向新. MDM2在原发性肝细胞癌中的表达. 中国组织化学与细胞化学杂志 2004; 13: 503-506
- 53 王华曦, 潘运龙, 覃莉, 蒋光愉, 严林, 李文生. P53和MDM2蛋白表达对肝细胞肝癌预后判断的意义. 暨南大学学报 2004; 25: 461-467
- 54 Endo K, Ueda T, Ohta T, Terada T. Protein expression of MDM2 and its clinicopathological relationships in human hepatocellular carcinoma. *Liver* 2000; 20: 209-215
- 55 Dudkina AS, Lindsley CW. Small molecule protein-protein inhibitors for the p53-MDM2 interaction. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 952-960
- 56 Lavin MF, Gueven N. The complexity of p53 stabilization and activation. *Cell Death Differ* 2006; 13: 941-950
- 57 Lam KY, Lo CY, Wat NM, Luk JM, Lam KS. The clinicopathological features and importance of p53, Rb, and mdm2 expression in pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Pathol* 2001; 54: 443-448
- 58 Lev Bar-Or R, Maya R, Segel LA, Alon U, Levine AJ, Oren M. Generation of oscillations by the p53-Mdm2 feedback loop: a theoretical and experimental study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11250-11255
- 59 马刚, 董明, 郑新宇, 郭可建, 郭仁宣, 田雨霖, 董雨亭. p53和MDM2蛋白在胰腺癌组织中表达的临床病理学意义. 中国医科大学学报 2006; 35: 166-167
- 60 胡磊, 毛汉文, 沈雄山, 黄政斌, 李为民, 樊立. Mdm2基因在胰腺癌中的表达及其意义. 中国普通外科杂志 2006; 15: 864-865
- 61 任义, 吴逸明, 魏立, 吴拥军. 肺癌组织中MDM2、p53蛋白的表达. 郑州大学学报(医学版) 2005; 40: 73-75
- 62 李学忠, 田军, 张立强, 潘新良, 雷大鹏, 解光, 栾信庸, 王天铎. MDM2与P27在下咽癌中的表达及临床意义. 临床鼻咽喉科杂志 2004; 18: 716-718
- 63 Prives C, White E. Does control of mutant p53 by Mdm2 complicate cancer therapy? *Genes Dev* 2008; 22: 1259-1264
- 64 Hu Z, Jin G, Wang L, Chen F, Wang X, Shen H. MDM2 promoter polymorphism SNP309 contributes to tumor susceptibility: evidence from 21 case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2717-2723
- 65 Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Kawamoto K, Suehiro Y, Tanaka Y, Dahiya R. MDM2 SNP309 polymorphism as risk factor for susceptibility and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4123-4129
- 66 Chène P, Fuchs J, Bohn J, García-Echeverría C, Furet P, Fabbro D. A small synthetic peptide, which inhibits the p53-hdm2 interaction, stimulates the p53 pathway in tumour cell lines. *J Mol Biol* 2000; 299: 245-253
- 67 倪虹, 廉若然. MDM2蛋白对卵巢癌细胞药物敏感性的影响. 中华妇产科杂志 2004; 38: 438-439

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志中文摘要要求

本刊讯 本刊中文摘要必须在350字左右,内容应包括目的(应阐明研究的背景和设想、目的),方法(必须包括材料或对象、应描述课题的基本设计,双盲、单盲还是开放性,使用什么方法,如何进行分组和对照,数据的精确程度,研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则,对照组匹配的特征,如研究对象是患者,应阐明其临床表现、诊断标准,如何筛选分组,有多少例进行过随访,有多少例因出现不良反应而中途停止研究),结果(应列出主要结果,包括主要数据,有什么新发现,说明其价值和局限,叙述要真实、准确、具体,所列数据经用何种统计学方法处理;应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值;概率写 P ,后应写出相应显著性检验值),结论(全文总结,准确无误的观点及价值)。(常务副总编辑:张海宁 2008-09-08)