

## 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展

江海丽, 刘宣, 李琦

江海丽, 刘宣, 李琦, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科上海市 201203

江海丽, 在读硕士, 主要从事中西医结合防治肿瘤的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81473478

上海市科委实验动物专项基金资助项目, No. 13140902500

作者贡献分布: 选题由江海丽与李琦完成; 资料查阅与撰写由江海丽完成; 刘宣修改。

通讯作者: 李琦, 教授, 主任医师, 博士生导师, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科。lzwf@hotmail.com

电话: 021-20256491

收稿日期: 2015-01-07 修回日期: 2015-02-10

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

### Application of transgenic animal models in colorectal cancer research

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li

Hai-Li Jiang, Xuan Liu, Qi Li, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81473478; and Experimental Animal Special Fund of Science and Technology Commission of Shanghai, No. 13140902500

Correspondence to: Qi Li, Chief Physician, Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2015-01-07 Revised: 2015-02-10

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

### Abstract

Due to the increasing incidence of colorectal cancer, the research in this area has been extensively carried out. So far, there have been about 30 kinds of transgenic animal models that are related to colorectal cancer. Compared to other animal models, transgenic animal models have showed more advantages in colorectal

cancer research and have gradually become a hot spot in colorectal cancer research. This article will give an overview of conventional transgenic techniques and discuss the application of transgenic animal models in colorectal cancer research.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Transgenic; Animal models; Colorectal cancer

Jiang HL, Liu X, Li Q. Application of transgenic animal models in colorectal cancer research. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1603-1608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603>

### 摘要

大肠癌的发生率呈上升趋势, 对其研究也不断深入。迄今为止, 大肠癌相关的转基因动物模型大约有30多种, 相比其他大肠癌造模方式, 转基因动物模型在大肠癌的研究中呈现出较多的优点, 其在大肠癌研究中已逐渐成为热点。本文将简单综述转基因的相关常规技术, 重点介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的具体进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 转基因; 动物模型; 大肠癌

核心提示: 随着大肠癌发病率的提高, 将转基因动物模型应用于大肠癌的研究将有利于大肠癌研究的深入, 所以本文综述了大肠癌转基因动物模型相比大肠癌其他造模方式的优点, 以及

### 背景资料

随着大肠癌研究的深入, 其他大肠癌造模方式均呈现出较多的缺点, 而转基因大肠癌动物模型, 在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 可以为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型。本文旨在详细介绍转基因动物模型在大肠癌研究中的进展。

### 同行评议者

高泽立, 副教授, 周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院

## ■ 研究前沿

本文介绍几种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的具体应用进展, 但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏, 针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发。

目前已经建立或者正在建立的大肠癌转基因动物模型。

江海丽, 刘宣, 李琦. 转基因大肠癌动物模型应用的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1603-1608 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1603.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1603>

## 0 引言

大肠癌作为常见的恶性肿瘤之一, 目前发生率处于恶性肿瘤的第3位, 严重危害人类的健康, 其5年生存率仅为50%左右<sup>[1]</sup>. 大肠癌形成属于多个原癌基因的激活及抑癌基因的失活, 其发生发展是多阶段、多基因参与的复杂过程. 随着基因工程技术的不断发展, 大肠癌转基因动物模型在大肠癌研究中扮演着越来越重要的角色。

大肠癌常规的动物造模方法包括自发和诱发动物模型、同种或异种移植肿瘤模型. 自发动物模型对饲料和环境依赖性比较大, 很多肿瘤的潜伏期很长, 不能反映人类肿瘤特点. 诱发动物模型是利用化学诱导的方式诱导小鼠动物模型, 但是很多诱发模型发生率比较低, 已经被摒弃. 同种或异种移植肿瘤模型是将可移植的肿瘤移植到同种或异种裸鼠体内, 目前有以下几种方法: (1)细胞种植法; (2)组织块种植法; (3)肾包膜下移植法. 裸鼠由于先天免疫缺陷, 使动物造模具有较高的成功率, 并基本保持肿瘤的结构和功能, 但是裸鼠仍然有体液免疫功能, 所以不能作为最佳的大肠癌实验动物模型<sup>[2]</sup>. 目前转基因技术已渗透多个研究领域, 他在改造物种及动物性状上有广阔的应用前景, 转基因技术在大肠癌研究中已有多方面的突破性进展, 以转基因技术建立的大肠癌动物模型具有繁殖成性的优点, 而且, 该模型在病因学上更接近于大肠癌的自然发生过程, 从而为大肠癌的病理、诊断及治疗研究提供较理想的动物模型<sup>[3]</sup>, 因此就转基因动物模型在大肠癌研究中的进展做如下综述。

## 1 转基因动物模型相关技术

转基因技术的核心是指宿主染色体基因组接受外源导入的基因, 在染色体内稳定的整合并表达而传与下一代. 转基因技术类型多种多样, 目前用的较多的有显微注射技术、精子载体法、体细胞克隆法、逆转录病毒法、胚胎干细胞介

导法以及卵母细胞载体法等<sup>[4,5]</sup>. 其中显微注射技术是用显微操作仪将外源DNA显微注射入受精卵细胞前核<sup>[4]</sup>. 精子载体法是外源基因及活精子联合孵育的精子, 活精子摄取外源基因, 在体外受精, 获得转基因小鼠<sup>[6,7]</sup>. 体细胞克隆法基本原理与上述方法一样<sup>[6]</sup>. 逆转录病毒法是通过多种逆转录病毒载体实现的, 对这些逆转录的病毒载体进行转染, 实现了生殖细胞的基因转移<sup>[7]</sup>. 胚胎干细胞介导法是将外源基因通过转染的方式导入到胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)中, 然后再筛选出稳定携带这种外源基因的ESC来孵育嵌合体小鼠, 通过相互交配获得基因敲除的纯合小鼠. 卵母细胞载体法是让外源基因导入至受精卵前卵母细胞, 让外源目的基因在进入卵母细胞后精子染色质再进入卵细胞, 这样只要发生外源基因的整合, 从受精卵的分裂到成熟过程中, 其每一个细胞就肯定携带外源基因, 从而避免了嵌合体动物的产生. 而基因敲除小鼠模型的建立是在转基因技术的基础上发展起来的, 将肿瘤相关的抑癌基因人为地缺失掉, 这其中包括同源重组法和Cre/loxP诱导的条件敲除体系法<sup>[8]</sup>.

## 2 转基因动物模型在大肠癌研究中的应用

2.1 结肠癌腺瘤息肉病(adenomatous polyposis coli, APC) $APC^{min/+}$ 转基因动物  $APC^{min/+}$ (C57BL/6J- $APC^{min/+}$ )小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型<sup>[9,10]</sup>, APC基因作为抑癌基因, 直接参与Wnt信号通路, 控制着细胞在胚胎和成熟组织中分裂过程的进化保守机制. 85%结肠癌中都有APC基因缺失或失活, APC的突变或者缺失会导致 $\beta$ -catenin在核中沉积, 引起Wnt细胞信号通路的激活, 启动下游的cyclinD1等原癌基因的活化, 引发肿瘤<sup>[11]</sup>. 李飞<sup>[12]</sup>研究发现 $APC^{min/+}$ 小鼠一般9周龄时肠道开始发生腺瘤, 9-24周龄时, 腺体呈现持续增大趋势, 数目不断增加直至死亡. 随着 $APC^{min/+}$ 小鼠的诞生, 盛弘强等<sup>[13]</sup>在APC基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如 $APC^{\Delta 716}$ 、 $APC^{\Delta 1309}$ 、 $APC^{1638N}$ 等. 且发现各型APC小鼠模型肠道肿瘤所在的部位有所不同, 在 $APC^{min/+}$ 小鼠模型中, 肿瘤可以位于大肠和小肠,  $APC^{\Delta 716}$ 小鼠模型中, 肿瘤主要集中在小肠, 而在 $APC^{\Delta 716}$ 基础上建立起来的 $APC^{\Delta 716}Cdx2^{+/-}$ 小鼠模型, 小鼠息肉主要位于结肠中, 原因尚未清楚<sup>[13]</sup>.

*APC*<sup>min/+</sup>小鼠动物模型在肠道肿瘤的研究中已得到广泛应用, 药效及其机制的研究已经日渐成熟. 各项新型研究不断开展, Sohn等<sup>[14]</sup>在*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型的基础上建立的*Min(APC*<sup>+/+</sup>*Msh2*<sup>-/-</sup>)小鼠模型, 表明*Msh2*基因突变或缺失可以促使*APC*和*p53*基因的突变, 进而证实了*Msh2*基因在肠道肿瘤发病的重要作用, 为进一步研究此基因和肠癌之间关系打下基础. 同时Yamada等<sup>[15]</sup>在*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型的基础上建立了*Min(APC*<sup>min/+</sup>*Mdr1a/b*<sup>-/-</sup>)小鼠模型, 初步阐述了*Mdr1*基因的突变和大肠癌的关系, *Mdr1*基因突变抑制肠道息肉病的发生, *Mdr1*基因可以使核中 $\beta$ -catenin聚集, 激活*Wnt*信号通路而致瘤, *Min(APC*<sup>min/+</sup>*Mdr1a/b*<sup>-/-</sup>)小鼠模型中*Mdr1*基因缺失, 小鼠的肿瘤发生率明显降低. Niho等<sup>[16]</sup>利用*APC* <sup>$\Delta$ 1309</sup>小鼠模型证实当*APC*基因突变的小鼠处于高脂血症状态可以抑制小肠腺瘤的形成. 另外Akeus等<sup>[17]</sup>建立*APC*<sup>min/+</sup>敲基因小鼠模型, 研究了肿瘤相关性淋巴细胞和胃肠道腺瘤积聚的机制, 初步得出*Wnt*信号通路中*APC*<sup>min/+</sup>的突变或者缺失也许影响到肿瘤淋巴系统的发展、T细胞的数量以及腺瘤的积聚.

以上可知, *APC*<sup>min/+</sup>小鼠动物模型在肠道肿瘤研究中已得到广泛应用, 但同时又有研究显示*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型在消化系统、生殖与内分泌系统、免疫系统及造血系统上也有明显的病理性改变, 这样各个系统可以通过各种药物干预或者转基因技术再对*APC*<sup>min/+</sup>小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型<sup>[18]</sup>.

**2.2 *Cdc20*转基因动物** *Cdc20*是一种细胞周期调节因子, 是细胞完成有丝分裂不可或缺的, 其主要特征是在有丝分裂的过程中使*APC/C*底物有序降解以协调有丝分裂过程. *APC/C*, 也称为细胞周期酶, 是一种E3泛素连接酶, 可降解细胞周期蛋白<sup>[19]</sup>. 目前研究者<sup>[20]</sup>已制备出*Cdc20*<sup>loxP/+</sup>*APC*<sup>min/+</sup>基因突变小鼠模型, 先通过基因打靶技术制备出*Cdc20*<sup>loxP/+</sup>基因突变小鼠, 随后将*Cdc20*<sup>loxP/+</sup>转基因小鼠和*APC*<sup>min/+</sup>基因突变小鼠进行杂交, 该种小鼠模型所形成的肠道肿瘤病理类型为腺癌, 恶性度相比其他模型要高. 结肠中*Cdc20*基因一条同源臂的特异性敲除(*Cdc20*<sup>loxP/+</sup>), 可加速结肠癌的发展, 病理切片显示*Cdc20*<sup>loxP/+</sup>*APC*<sup>min/+</sup>肿瘤组织中腺体结构

紊乱已突破黏膜肌层, 细胞异形性大, 核大深染, 可见病理性核分裂像. 这一模型的建立为探索*Cdc20*基因突变与结肠癌发生发展之间关系奠定了基础, 为下一步其分子机制的研究做好了准备. 目前已经有研究显示*Cdc20*基因突变有致癌作用, 并可能是通过基因不稳定性影响结肠癌的发展的.

**2.3 *Tiam1*转基因动物** *Tiam1*(T-lymphoma invasion and metastasis)基因是T淋巴瘤侵袭转移诱导因子<sup>[21]</sup>, 在结直肠癌侵袭转移中扮演着启动子的角色, 其在结肠癌细胞内中呈阳性高表达, 经研究发现这种高表达*Tiam1*的肿瘤细胞具有更多的转移表型, 高表达 $\beta$ -catenin和Vimentin, 而具有增强细胞间黏附作用的*E-Cadherin*因子表达减少<sup>[22]</sup>. 为了探究*Tiam1*基因的相关致癌机制, Yu等<sup>[23]</sup>通过显微注射法制备了*Tiam1/C1199-CopGFP*转基因小鼠模型来研究结直肠癌的相关癌基因、侵袭以及转移机制, 相比野生小鼠, 这种*Tiam1*转基因小鼠所产生的瘤体更大, 侵袭性更强. *Tiam1*加速大肠癌的侵袭转移很有可能是通过激活*Wnt*/ $\beta$ -Catenin信号通路来实现的. *Tiam1*与大肠癌的分化和转移有关<sup>[24]</sup>, 其促进大肠癌转移的机制还可能与上皮细胞转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)有关. 这为我们进一步探讨*Tiam1*在加速大肠癌侵袭转移的机制提供了可靠的依据.

**2.4 *Claudin-7*转基因动物** *Claudin-7*家族蛋白是细胞间紧密连接蛋白的主要结构之一, 其表达具有组织特异性, 在维持肠上皮细胞极性和紧密连接屏障功能方面起着重要作用<sup>[25]</sup>. *Claudin-7*作为一种潜在的抑癌基因, 其突变或表达的异常与多种肿瘤的发生密切相关<sup>[26]</sup>. 正常状态下*Claudin-7*基因在小肠和大肠广泛强表达, 为了证实该基因的抑癌功能, 丁磊等<sup>[27]</sup>通过敲除*Claudin-7*基因建立*Claudin-7*基因敲除小鼠模型, 发现小鼠在敲除*Claudin-7*基因后表现为小肠黏膜上皮细胞脱落、空泡形成、并有炎性细胞浸润, 同时C-fos, C-jun以及COX-2蛋白的显著高表达, 同时小鼠肠道组织中NF- $\kappa$ B、p65、P-p65、P-IKBat、磷酸化组蛋白H3表达也显著增加<sup>[28]</sup>. *Claudin-7*基因敲除小鼠出生的4 d左右即停止生长, 表现出明显的脱水现象, 7 d左右即死亡, 对照组无异常, 解剖其肠道表现为明显的炎症和增殖现象<sup>[27]</sup>. 以上说明

#### ■ 相关报道

*APC*<sup>min/+</sup>小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型, 如Sohn在*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型的基础上建立的*Min(APC*<sup>+/+</sup>*Msh2*<sup>-/-</sup>)小鼠模型, 盛弘强等在*APC*基因突变的基础上制备出各种新型的动物模型, 如*APC* <sup>$\Delta$ 716</sup>、*APC* <sup>$\Delta$ 1309</sup>、*APC* <sup>$\Delta$ 638N</sup>等.



### ■ 创新盘点

*APC*<sup>min/+</sup>小鼠是研究肠道肿瘤发生发展过程的经典动物模型。研究显示*APC*<sup>min/+</sup>小鼠动物模型体内其他系统也会发生改变, 这样就可以对*APC*<sup>min/+</sup>小鼠动物模型进行改进, 以适应各个系统疾病的研究, 这样*APC*<sup>min/+</sup>小鼠模型就可以作为一个良好的“一体化”模型。

*Claudin-7*基因在大肠癌的发生、发展中是一种潜在的抑癌基因, 同时可应用于炎症相关性大肠癌的深入研究, 可以作为是大肠癌治疗的新靶点。

**2.5 *MLH1*转基因动物** *MLH1*作为一种错配修复基因<sup>[29]</sup>, 确保DNA复制的精确性, 其致癌作用主要是因为其启动子被甲基化后, DNA错配修复基因失活, DNA分子上的碱基错配即点突变不能及时的得到修复, 导致大肠癌基因突变, 其编码的氨基酸发生改变, 基因表达的产物也相应被改变, 从而导致大肠癌的发生, 该机制被认为是大肠癌的一种重要发病机制<sup>[30]</sup>。其中近来研究表明遗传性非息肉病性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)是一种常染色体显性遗传疾病综合症, 主要就是由*MLH1*基因启动子区*CpG*岛的过度甲基化导致基因失活致肿瘤发生<sup>[31]</sup>。*MLH1*基因敲除小鼠已经成功应用于结直肠癌的相关研究<sup>[32]</sup>。曾锦荣等<sup>[33]</sup>成功的构建了*MLH1*基因敲除小鼠模型, 发现该小鼠的结肠癌的发生率显著提升, 小鼠的生存期显著下降, 并在该模型的基础上成功的构建了*Mlh1*<sup>+/-</sup>杂合小鼠, 并利用此模型进一步证实了抑癌基因*DKK1*(*Wnt*信号通路重要的拮抗分子之一)分子表达的下降或失活是结直肠癌发生的重要标志。

**2.6 *hMSH2*转基因动物** *hMSH2*基因同样作为一种错配修复基因, 基本的功能是能够移动初级模板在DNA重复序列滑动时产生的插入/缺失环, 纠正逃脱校正读码的单碱基错配, 以预防自发突变的堆积, 并保证DNA复制的完整性和稳定性<sup>[34]</sup>。其诱导大肠癌机制与*MLH1*基本类似, *hMSH2*基因启动子的甲基化会导致*MMR*基因不表达, 从而导致大肠癌的发生<sup>[35-37]</sup>, 其中*MMR*是一种重要的复制后修复系统, 维持复制的包真性, 控制着基因的突变<sup>[38]</sup>。为了探究*hMSH2*基因在大肠癌发生、发展中的机制, 周素丽等<sup>[39]</sup>成功的构建了*hMSH2*基因敲除的小鼠模型, 发现这种*hMSH2*基因敲除的小鼠肠道腺瘤的发生率明显比正常小鼠要高。*hMSH2*基因可能在大肠癌发生发展的各个环节都起到了拉动的作用。

约90%的HNPCC都有*MLH1*基因和*hMSH2*基因的异常<sup>[40]</sup>, 说明DNA错配修复基因的突变或缺失在大肠癌的发病中起到了重

要作用, 这就为大肠癌研究提供了一个新的切入点, 指导大肠癌临床诊断及靶向治疗。

**2.7 *HLA-B27*转基因动物** *HLA-B27*基因是人类组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)表达产物之一, 为强直性脊柱炎的特异诊断因子, 但是目前有研究报道其和大肠癌的发生也是密切相关<sup>[41]</sup>。早在1995年Hammer等<sup>[42]</sup>就制作出*HLA-B27*转基因大鼠近交系*F344-B27*转基因大鼠, 该转基因鼠可发生溃疡性结肠炎的慢性炎症, 炎症部位具有增生倾向, 大肠息肉的发生率较高, 具有从腺瘤向腺癌演进的倾向。表明*HLA-B27*基因和大肠癌的发生密切相关。由此可知, *HLA-B27*基因在体内的阳性表达会增加大肠癌的发病几率, 那么及早的发现并消除*HLA-B27*基因在体内的表达, 就可能降低大肠癌的风险。

**2.8 *DCC*转基因动物** *DCC*基因作为大肠癌的抑癌基因, 其主要的功能为增加细胞间的黏附、接触能力<sup>[43]</sup>。其突变或缺失会导致癌细胞的分化转移、浸润转移以及淋巴转移, 可以作为评估大肠癌预后的指标, 但目前尚缺乏*DCC*转基因小鼠模型<sup>[44,45]</sup>。近年研究发现*DCC*胞质部分可以和果蝇的Sina蛋白相结合, 基于此研究者构建了*DCC/Sina*转基因果蝇, 发现该两种基因异位表达于果蝇的眼睛, Sina蛋白对*DCC*的调节是通过泛激素蛋白酶途径实现的<sup>[46,47]</sup>。这一结果为我们构建*DCC*转基因小鼠动物模型提供启示, *DCC*基因有望成为大肠癌侵袭转移的重要临床诊断指标, 推进大肠癌的新药研究。

**2.9 *MSI*转基因动物** 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)在结直肠癌发生发展中发挥的重要作用日益受到关注, 其可以作为判定结直肠癌预后的重要标志<sup>[48]</sup>。经研究发现, 其主要机制是其可以致基因外显子区域的微卫星序列突变, 进而使蛋白质读框突变, 以致产生异常多肽片段, 激发机体产生抗肿瘤免疫应答<sup>[49]</sup>。主要病理特点是, 肿瘤多位于近端结肠, 黏液腺瘤多见, 分化较差。但是目前国际研究中尚缺乏MSI动物模型, 这样限制了对其生物学特性, 以及与其治疗相关关系的研究<sup>[50]</sup>。

## 3 结论

转基因动物模型在大肠癌研究中的应用已经取得了一定的进展, 其中*APC*<sup>min/+</sup>小鼠作为肠道肿瘤研究的典型动物模型, 已广泛的应用于

肠道肿瘤的研究,而在 $APC^{min/+}$ 小鼠动物模型基础上建立的新型模型也可应用于其他系统的肿瘤研究,因而被作为良好的“一体化”模型。其他一系列与大肠癌相关基因的转基因动物模型也不断被建立应用于大肠癌研究。

虽然转基因技术运用于大肠癌实验研究取得了一些的进展,但是针对特定的信号通路而建立的转基因动物模型尚还缺乏,针对特定基因敲除后直接诱导大肠癌发生也尚待我们进一步研发。转基因技术在大肠癌的实验研究中虽然目前呈现出很多的优势,但是有报道转基因动物模型构建存在很高的致死率,并且转基因动物还会出现表达不理想或基因沉默的情况<sup>[51]</sup>,我们期待通过不断探索建立更好的大肠癌动物模型,以更好地指导大肠癌的分子机制及生物学研究。

#### 4 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 梁朝霞, 谢幸, 叶大风. 小鼠肿瘤模型的研究进展. 国外医学卫生学册 2004; 31: 212-216
- Gordon JW, Scangos GA, Plotkin DJ, Barbosa JA, Ruddle FH. Genetic transformation of mouse embryos by microinjection of purified DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7380-7384 [PMID: 6261253]
- 杨玉芳, 丁彦清. 转基因小鼠技术在肿瘤研究中的应用与进展. 医学综述 2004; 10: 1-3
- 邹移海, 张永斌, 连至诚. 实验性大肠癌动物模型研究述评. 广州中医药大学学报 1997; 14: 277-280
- Lavitrano M, Camaioni A, Fazio VM, Dolci S, Farace MG, Spadafora C. Sperm cells as vectors for introducing foreign DNA into eggs: genetic transformation of mice. *Cell* 1989; 57: 717-723 [PMID: 2720785]
- Brackett BG, Killen DE, Peace MD. Cleavage of rabbit ova inseminated in vitro after removal of follicular cells and zonae pellucidae. *Fertil Steril* 1971; 22: 816-828 [PMID: 5127399]
- Liu JL, Yakar S, LeRoith D. Conditional knockout of mouse insulin-like growth factor-1 gene using the Cre/loxP system. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 344-351 [PMID: 10721003]
- Ignatenko NA, Gerner EW, Besselsen DG. Defining the role of polyamines in colon carcinogenesis using mouse models. *J Carcinog* 2011; 10: 10 [PMID: 21712957 DOI: 10.4103/1477-3163.79673]
- Kang JS, Kim TM, Shim TJ, Salim EI, Han BS, Kim DJ. Modifying effect of diallyl sulfide on colon carcinogenesis in C57BL/6J-ApcMin/+ mice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 1115-1118 [PMID: 22799291]
- 叶志金, 郑力, 亓翠玲, 张敏, 唐福天, 王尽淘, 耿建国, 丽京. APCMin/结直肠癌癌前病变小鼠模型的生物学特性. 临床与实验病理学杂志 2011; 27: 393-395
- 李飞. APC基因与大肠癌关系研究进展. 肿瘤医学杂志 2010; 16: 108-110
- 盛弘强, 陈俭, 来茂德. Min基因突变小鼠模型在肠道肿瘤研究中的应用. 遗传 2008; 30: 277-282
- Sohn KJ, Choi M, Song J, Chan S, Medline A, Gallinger S, Kim YI. Msh2 deficiency enhances somatic Apc and p53 mutations in Apc+/- Msh2-/- mice. *Carcinogenesis* 2003; 24: 217-224 [PMID: 12584170]
- Yamada T, Mori Y, Hayashi R, Takada M, Ino Y, Naishiro Y, Kondo T, Hirohashi S. Suppression of intestinal polyposis in Mdr1-deficient ApcMin/+ mice. *Cancer Res* 2003; 63: 895-901 [PMID: 12615699]
- Niho N, Takahashi M, Kitamura T, Shoji Y, Itoh M, Noda T, Sugimura T, Wakabayashi K. Concomitant suppression of hyperlipidemia and intestinal polyp formation in Apc-deficient mice by peroxisome proliferator-activated receptor ligands. *Cancer Res* 2003; 63: 6090-6095 [PMID: 14522940]
- Akeus P, Langenes V, von Mentzer A, Yrliid U, Sjöling Å, Saksena P, Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Altered chemokine production and accumulation of regulatory T cells in intestinal adenomas of APC(Min/+) mice. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 807-819 [PMID: 24777614 DOI: 10.1007/s00262-014-1555-6]
- 胡烨婷, 陆艺, 赵寒昕, 盛弘强. Min小鼠疾病“一体化”模型. 安徽医学 2011; 32: 1189-1192
- Shoji S, Muto Y, Ikeda M, He F, Tsuda K, Ohsawa N, Akasaka R, Terada T, Wakiyama M, Shirouzu M, Yokoyama S. The zinc-binding region (ZBR) fragment of Emi2 can inhibit APC/C by targeting its association with the coactivator Cdc20 and UBE2C-mediated ubiquitylation. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 689-703 [PMID: 25161877 DOI: 10.1016/j.fob.2014.06.010]
- 冯聚玲. Cdc20基因突变与小鼠结肠癌的发展. 广州: 暨南大学, 2011
- 王雅娟, 胡洁, 赵海燕, 韩慧霞. Tiam1与大肠癌细胞 EMT的关系. 世界华人消化杂志 2009; 17: 3337-3341
- Liu L, Xu AG, Zhang QL, Zhang YF, Ding YQ. [Effect of Tiam1 overexpression on proliferation and metastatic potential of human colorectal cancer]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2007; 36: 390-393 [PMID: 17822624]
- Yu LN, Zhang QL, Li X, Hua X, Cui YM, Zhang NJ, Liao WT, Ding YQ. Tiam1 transgenic mice display increased tumor invasive and metastatic potential of colorectal cancer after 1,2-dimethylhydrazine treatment. *PLoS One* 2013; 8: e73077 [PMID: 24069171 DOI: 10.1371/journal.pone.0073077]
- Minard ME, Ellis LM, Gallick GE. Tiam1 regulates cell adhesion, migration and apoptosis in colon tumor cells. *Clin Exp Metastasis* 2006; 23: 301-313 [PMID: 17086355]
- Li X, Li Y, Qiu H, Wang Y. Downregulation of claudin-7 potentiates cellular proliferation and invasion in endometrial cancer. *Oncol Lett* 2013; 6: 101-105 [PMID: 23946785]
- Bhat AA, Pope JL, Smith JJ, Ahmad R, Chen X, Washington MK, Beauchamp RD, Singh AB, Dhawan P. Claudin-7 expression induces mesenchymal to epithelial transformation (MET) to inhibit colon tumorigenesis. *Oncogene* 2014

#### 应用要点

本文对各种转基因大肠癌动物模型在大肠癌研究中的应用做了详尽以及最新的总结,对后续的研究有进一步的指导作用。

## ■同行评价

转基因大肠癌动物模型的应用研究进展一文紧扣当前发病率剧升的大肠癌。本综述论点突出, 实用性强。参考文献较新, 值得广大基础医学研究者及医务人员阅读。

- Dec 15. [Epub ahead of print][PMID: 25500541 DOI: 10.1038/onc.2014.385]
- 27 丁磊, 高宏, 李文斌, 朱翌冰. Claudin-7潜在的抑癌基因. 首都医科大学学报 2012; 33: 569-574
- 28 丁磊, 高宏, 陈奕. Claudin-7基因敲除诱导小鼠肠道炎症及其致癌机制的研究. 中华普外科杂志 2013; 28: 120-124
- 29 Auclair J, Vaissière T, Desseigne F, Lasset C, Bonadona V, Giraud S, Saurin JC, Joly MO, Leroux D, Faivre L, Audouyoud C, Montmain G, Ruano E, Herceg Z, Puisieux A, Wang Q. Intensity-dependent constitutional MLH1 promoter methylation leads to early onset of colorectal cancer by affecting both alleles. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 178-185 [PMID: 21213371 DOI: 10.1002/gcc.20842]
- 30 Miyakura Y, Tahara M, Lefor AT, Yasuda Y, Sugano K. Haplotype defined by the MLH1-93G/A polymorphism is associated with MLH1 promoter hypermethylation in sporadic colorectal cancers. *BMC Res Notes* 2014; 7: 835 [PMID: 25421847 DOI: 10.1186/1756-0500-7-835]
- 31 Pussila M, Sarantaus L, Dermadi Bebek D, Valo S, Reyhani N, Ollila S, Päiväranta E, Peltomäki P, Mutanen M, Nyström M. Cancer-predicting gene expression changes in colonic mucosa of Western diet fed Mlh1+/- mice. *PLoS One* 2013; 8: e76865 [PMID: 24204690 DOI: 10.1371/journal.pone.0076865]
- 32 吉敏, 盛剑秋, 付蕾, 牧宏, 黄继胜, 韩敏, 孙自勤, 张宏, 武子涛, 张英辉, 李世荣. 遗传性非息肉病性结直肠癌错配修复基因MLH1启动子甲基化研究. 胃肠病学和肝病学杂志 2008; 17: 291-293
- 33 曾锦荣, 阮族明, 莫林芳, 陈晖. MLH1基因启动子甲基化和结肠癌关系的Meta分析. 世界华人消化杂志 2013; 21: 4204-4209
- 34 王朝夫, 周晓燕, 张太明, 孙孟红, 徐焯, 施达仁. MLH1、MSH2基因mRNA突变分析与遗传性非息肉性结直肠癌的基因诊断. 中华医学遗传学杂志 2006; 23: 32-36
- 35 Yan ZH, Cui LH, Wang XH, Li C, He X. Comparative study of mutations in SNP loci of K-RAS, hMLH1 and hMSH2 genes in neoplastic intestinal polyps and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 18338-18345 [PMID: 25561800 DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18338]
- 36 Li G, Hu F, Yuan F, Fan J, Yu Z, Wu Z, Zhao X, Li Y, Li S, Rong J, Cui B, Dong X, Yuan H, Zhao Y. Intronic and promoter polymorphisms of hMLH1/hMSH2 and colorectal cancer risk in Heilongjiang Province of China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Jan 6. [Epub ahead of print][PMID: 25560462]
- 37 Wang Y, Li D, Li X, Teng C, Zhu L, Cui B, Zhao Y, Hu F. Prognostic significance of hMLH1/hMSH2 gene mutations and hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 39 [PMID: 24990217 DOI: 10.1007/s12032-014-0039-z]
- 38 金黑鹰. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华胃肠外科杂志 2003; 6: 243-246
- 39 周素丽, 凌志强, 毛伟敏. hMSH2基因多态与肿瘤易感性的研究进展. 中华肿瘤防治杂志 2010; 17: 635-638
- 40 Cai Q, Sun MH, Fu G, Ding CW, Mo SJ, Cai SJ, Ren SX, Min DL, Xu XL, Zhu WP, Zhang TM, Shi DR. [Mutation analysis of hMSH2 and hMLH1 genes in Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer families]. *Zhonghua Binglixue Zazhi* 2003; 32: 323-328 [PMID: 14514376]
- 41 Alcalay M, Bontoux D, Maire P, Matuchansky C, Alcalay D, Tanzer J. HLA-B27 and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1982; 307: 443-444 [PMID: 6979712]
- 42 Hammer RE, Richardson JA, Simmons WA, White AL, Breban M, Taurog JD. High prevalence of colorectal cancer in HLA-B27 transgenic F344 rats with chronic inflammatory bowel disease. *J Invest Med* 1995; 43: 262-268 [PMID: 7614072]
- 43 杨莉. DCC基因失活与大肠癌发病及与Bcl-2、Bax表达的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2007
- 44 Djansugurova L, Zhunussova G, Khussainova E, Iksan O, Afonin G, Kaidarova D, Parker MI. Association of DCC, MLH1, GSTT1, GSTM1, and TP53 gene polymorphisms with colorectal cancer in Kazakhstan. *Tumour Biol* 2015; 36: 279-289 [PMID: 25249451 DOI: 10.1007/s13277-014-2641-2]
- 45 张惠晶. 大肠癌中DCC基因失表达与其启动子甲基化的相关性研究. 沈阳: 中国医科大学, 2008
- 46 杨红军, 丁彦清. 转基因动物在大肠癌研究中的应用. 医学综述 2001; 12: 736-737
- 47 Hu G, Zhang S, Vidal M, Baer JL, Xu T, Fearon ER. Mammalian homologs of seven in absentia regulate DCC via the ubiquitin-proteasome pathway. *Genes Dev* 1997; 11: 2701-2714 [PMID: 9334332]
- 48 黄晓辉. MSI-H/S结直肠癌差异表达分子的筛选及其在免疫治疗中的意义. 上海: 第二军医大学, 2013
- 49 孟晓明. 散发性MSI-H大肠癌的临床病理学特性及HNPCC筛查策略. 重庆: 第三军医大学, 2010
- 50 阎晓初, 柳凤轩, 房殿春, 罗元辉, 鲁荣. 大肠癌细胞周期调控因子表达与微卫星不稳定性关系. 中华肿瘤杂志 2000; 22: 141-144
- 51 林红英, 殷润婷, 系涛, 徐寒梅. 在肿瘤研究中转基因小鼠模型的研究进展. 中国药理学报 2007; 23: 4-8

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

