

# 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 与乳腺癌关系的研究进展<sup>△</sup>

张梦怡<sup>1,2\*</sup>, 陈 鹰<sup>1#</sup>, 樊荣丹<sup>1,2</sup>, 张樱子<sup>1,2</sup> (1. 广州军区武汉总医院, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)29-2769-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.29.28

**摘要** 目的: 为乳腺癌的基因治疗提供参考。方法: 以“p53”“MDM2”和“乳腺癌”为关键词, 查阅2001—2013年国内外相关文献, 结合临床前和临床研究数据, 分析抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 与乳腺癌的关系。结果: 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 在乳腺癌的形成、发展及预后中具有重要作用; p53-MDM2 之间失衡可导致 MDM2 上调和 p53 失活, 最终诱发肿瘤; 抑制 p53、MDM2 复合体形成, 下调 MDM2 表达, 激活 p53 通路是研究抗肿瘤药物的关键。结论: 以抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 为靶点, 有望设计出对乳腺癌治疗效果较好的小分子抑制剂, 其在乳腺癌的诊断与治疗中前景广阔。

**关键词** 抑癌基因 p53; 癌基因 MDM2; 乳腺癌; 研究进展

乳腺癌严重危害着女性的身心健康, 其发病率居女性肿瘤疾病的首位。据世界卫生组织的统计数据表明, 全球每年新增女性乳腺癌患者约 120 万例, 且其发病率与死亡率呈逐年上升趋势、发病年龄趋于年轻化<sup>[1]</sup>。由于乳腺癌的发生与发展所涉及的诱因复杂, 是多种外界致癌因素及机体致瘤因子综合作用的结果, 且病程具多阶段性, 因而至今尚未能完全阐明其发病机制。随着分子生物学的迅速发展, 人们初步确定原癌基因激活与抑癌基因失调是诱导乳腺癌发生的关键。本文以“p53”“MDM2”和“乳腺癌”为关键词, 查阅 2001—2013 年国内外相关文献, 结合临床前和临床研究数据, 拟就抑癌基因 p53 和癌基因 MDM2 在乳腺癌中的研究进展作一综述, 探讨其与乳腺癌的发病、诊断及治疗的关系。

## 1 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 的结构与生理功能

20 世纪 70 年代末期, 人们发现一种蛋白能与猴病毒 40 (SV40) 大 T 抗原 (Tag) 相互作用, 因其相对分子质量为 53 kD, 故命名为 p53。后来研究表明, p53 作为一种抑癌基因, 几乎存

在于所有肿瘤细胞中。人类 p53 基因定位于染色体 17p13.1, 全长约 16~20 kb, 由 11 个外显子与 10 个内含子组成。p53 基因转录产生 2.5 kb 的信使核糖核酸 (mRNA), 翻译生成的 p53 蛋白由 393 个氨基酸组成, 是一种核内磷酸化蛋白, 具备蛋白质-DNA 和蛋白质-蛋白质结合的功能。p53 基因分野生型 (Wtp53) 和突变型 (Mtp53) 两种。正常情况下, p53 在大多数肿瘤细胞中处于静息状态, 不被激活; 当细胞受到外来刺激, 如化学类药物刺激、紫外照射等, p53 表达将增加。Wtp53 通过影响细胞周期调控、细胞分化与凋亡, 抑制肿瘤细胞的增殖及迁移、DNA 修复、血管生成, 从而发挥抑制肿瘤发生发展的重要作用<sup>[2-3]</sup>。Mtp53 促进细胞的恶性转化, 具有癌基因的作用。当 Wtp53 转变为 Mtp53 时, 则会失去对细胞生长的抑制作用, 继而促进细胞转化和过度增殖, 最终导致肿瘤的发生。p53 蛋白也分为野生型与突变型两种。Wtp53 蛋白极不稳定, 半衰期较短, 具有肿瘤抑制作用。

癌基因 MDM2 最初在含有双微粒体 (DM) 的自发转化



presses metastasis, angiogenesis, and tumor growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12): 2 298.

[6] 郑希元, 姜汉杰, 蒲小平. 抗甲状腺髓样癌新药卡博替尼 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(17): 1 990.

[7] 杨宏武, 马岚, 王学军. 甲状腺肿瘤中 c-met 蛋白表达与血管生成及预后的关系 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2010, 36(2): 35.

[8] Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in

medullary thyroid carcinomas is related to metastasis [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 7.

[9] 康永利, 陈曦, 姜敏, 等. 血管内皮细胞生长因子受体在甲状腺髓样癌中的高表达 [J]. 外科理论与实践, 2013, 18(1): 67.

[10] Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3 639.

[11] Hart CD, De Boer RH. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, doi: 10.2147/OTT.S27671.

[12] Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update [J]. *PT*, 2014, 38(2): 86.

(收稿日期: 2013-10-30 修回日期: 2014-04-14)

△ 基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (No. 2011CDB541)

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 027-87649309。E-mail: zmy422335@hotmail.com

# 通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 生物药剂学。电话: 027-87649309。E-mail: cy9262005@aliyun.com

3T3DM细胞中发现,定位于染色体12q13-14,全长约2.372 kb,因其相对分子质量为90 kD或95 kD,故称为p90或p95。其蛋白产物p90可与Wtp53蛋白形成复合物,使得Wtp53表达下调甚至完全失活<sup>[4]</sup>,从而引发恶性肿瘤。MDM2可通过以下3种途径抑制p53功能:(1)与p53的N端结合,直接妨碍p53的活化转录功能;(2)与p53结合,驱动p53由胞核运输到胞浆,使其通过泛素-蛋白酶体途径降解<sup>[5]</sup>;(3)直接将p53短链泛素化,从而使p53失去功能<sup>[6]</sup>。

## 2 p53、MDM2与乳腺癌的发生、发展

原癌基因激活或抑癌基因突变、缺失与扩增是各种肿瘤发生、发展的基础。肿瘤促进因子Mtp53蛋白是Mtp53基因表达的产物,该蛋白过度表达,可诱导细胞分化及肿瘤形成。研究发现,乳腺良性组织中Wtp53基因突变可使乳腺癌发生率升高<sup>[7]</sup>。肖晓光等<sup>[8]</sup>应用聚合酶链式反应-单链构象多态(PCR-SSCP)技术检测35例乳腺癌患者和20例良性肿瘤患者外周血中p53基因外显子5~8的突变情况。结果发现,乳腺癌患者p53基因突变的检出率显著高于良性肿瘤对照组患者,提示p53基因突变可作为预测乳腺癌发生的早期信号。El-Ghannam DM等<sup>[9]</sup>以埃及代盖赫利耶省的女性乳腺癌患者为研究对象,结果发现浸润性导管癌与p53基因突变有关。有研究指出,乳腺癌的发生是高表达Mtp53抑制了Wtp53活性,上调B细胞淋巴瘤/白血病2基因(Bcl-2),从而抑制细胞凋亡,使肿瘤细胞无限增殖<sup>[10]</sup>。Wu D等<sup>[11]</sup>对相关报道进行Meta分析,结果证实Mtp53基因型与患乳腺癌的风险成正比。

MDM2过表达可封闭Wtp53介导的反式激活作用,使Wtp53功能丧失,染色体不稳定性增加,最终导致肿瘤形成<sup>[12]</sup>。陈樱等<sup>[13]</sup>应用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结(Streptavidin-peroxidase, SP)法检测MDM2蛋白在90例乳腺浸润性导管癌患者和30例正常乳腺组织患者中的表达情况。结果发现,浸润性导管癌患者中MDM2蛋白的表达率为81.1%,显著高于正常乳腺组织患者。Karry-Chouayekh S等<sup>[14]</sup>观察到,约38%的乳腺浸润性导管癌存在MDM2蛋白阳性表达,其阳性表达率在肿瘤直径>2 cm的乳腺癌中更为多见。除此之外,Cheng H等<sup>[15]</sup>对p53、MDM2基因多态性与乳腺癌的发生进行Meta分析,结果发现亚洲人MDM2基因多态性与乳腺癌的发生风险具有显著关系。上述研究说明,p53、MDM2基因可作为乳腺癌早期诊断的依据之一。

## 3 p53、MDM2与乳腺癌的转移与预后

肿瘤的转移严重影响其预后。谢深科等<sup>[16]</sup>通过免疫组化法,测得乳腺癌患者组织中p53蛋白的表达与乳腺癌肿块大小无关,与组织学分级和淋巴结转移有关。Mtp53可能参与了早期乳腺癌向进展期乳腺癌的侵袭转移过程,并可能是乳腺癌发生淋巴结转移的机制之一。张嫣等<sup>[17]</sup>发现,Mtp53基因表达阳性的乳腺癌细胞恶性度高、更具有侵袭力和转移力,患者5年内生存率较低。Beenken SW等<sup>[18]</sup>的研究也认为,p53蛋白的表达与乳腺癌的病理分级、术后早期死亡、淋巴结转移、复发及术后总生存期均有显著相关性。因此,p53表达程度有可能作为判定预后的独立指标。

国外相关单位通过对2 000余例乳腺癌患者的MDM2蛋白表达水平进行检测,结果发现MDM2蛋白阳性表达组的10

年生存率显著低于阴性表达组<sup>[19]</sup>。由此提示,乳腺癌患者组织中MDM2蛋白高表达有较差的预后。任晓东等<sup>[20]</sup>采用免疫组化SP法检测MDM2蛋白在58例乳腺癌患者及19例正常乳腺组织患者中的表达情况,结合58例乳腺癌患者的随访资料分析,证明MDM2蛋白的表达与生存期显著相关,并将MDM2蛋白表达作为患者的预后指标。

## 4 以p53、MDM2为靶点的乳腺癌治疗

目前,以p53、MDM2为靶点的基因治疗成为肿瘤生物治疗的热点。研究发现,一些天然产物可通过对激活p53信号通路及下调MDM2基因表达而表现出很好的抗肿瘤疗效。如,白藜芦醇可通过激活p38,进而激活p53介导的人乳腺癌细胞MCF-7的凋亡<sup>[21]</sup>;郁兰提取物通过下调Mtp53,阻止乳腺癌细胞有丝分裂和诱导癌细胞凋亡<sup>[22]</sup>;人参皂苷20(S)-25-甲氧基-达玛烷-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20-三醇(25-OCH<sub>3</sub>-PPD)通过下调MDM2基因,抑制肿瘤生长和转移<sup>[23]</sup>。

肿瘤细胞的诱导分化也逐渐成为治疗癌症的一个极具潜力的新方向。Russo D等<sup>[24]</sup>发现,非肽类抑制剂2,2-二羟甲基-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮(PRIMA-1)能作用于突变型p53,诱导Mtp53肿瘤细胞转化为Wtp53,从而达到治疗乳腺癌的目的。Yu X等<sup>[25]</sup>发现,两种胺苯硫脲类化合物对Mtp53肿瘤细胞具有显著的抑制作用。进一步研究其作用机制发现,其中一种化合物NSC319726可改变Mtp53蛋白的结构和功能,引起癌细胞的分化逆转。

作用于p53、MDM2通路的化合物成为抗肿瘤药物研究的又一新热点。咪唑啉类似物Nutlins为MDM2的小分子抑制剂,替代p53在p53、MDM2复合体上的结合位点,使p53持续发挥活性。研究表明,Nutlins选择性抑制MDM2和p53相互作用,可激活细胞中的Wtp53基因,使DNA受损细胞停滞在G<sub>1</sub>/G<sub>2</sub>期<sup>[26]</sup>。色氨酸衍生物NJ-26854165是一种口服的MDM2小分子抑制剂,可与MDM2结构域结合,影响p53、MDM2之间的相互作用,提高p53的稳定性,激活p53通路,介导细胞周期阻滞和凋亡<sup>[27]</sup>。近期,Miyazaki M等<sup>[28]</sup>也合成出了新型口服的以p53、MDM2为靶标的抑制剂,经临床前研究证实,该抑制剂具有良好的药理学性质和肿瘤抑制效应。

将Wtp53基因导入患者体内,能选择性地杀伤癌细胞,也是抗肿瘤药物研究中的热点之一。已有科学家将Wtp53基因导入p53基因缺失或突变的乳腺癌患者,成功地抑制了肿瘤细胞生长,并促使肿瘤细胞凋亡。目前,导入外源基因的方法主要有病毒法和利用特殊基因载体的非病毒法。

## 5 结语

综上所述,抑癌基因p53与癌基因MDM2在乳腺癌的形成、发展及预后中具有重要作用。MDM2与p53之间存在自动调节的负反馈环,p53、MDM2之间的失衡导致MDM2的上调和p53的失活,最终诱发肿瘤。抑制p53/MDM2复合体的形成,下调MDM2的表达,激活p53通路是研究抗肿瘤药物的关键。因此,以p53、MDM2基因为靶点,针对以上几个环节,临床上有望设计出更多的抗肿瘤小分子抑制剂,这在乳腺癌的预防、诊断和治疗中具有诱人的前景。

## 参考文献

[1] 唐静,祖旭宇.乳腺癌靶向药物的研究进展[J].中国药房,

- 2011,22(41):3 909.
- [ 2 ] Stiewe T. The p53 family in differentiation and tumorigenesis[J]. *Nat Rev Cancer*,2007,7(3):165.
- [ 3 ] Laptenko O, Prives C. Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities[J]. *Cell Death Differ*, 2006,13(6):951.
- [ 4 ] Copson ER, White HE, Blaydes JP, *et al*. Influence of the MDM2 single nucleotide polymorphism SNP309 on tumour development in BRCA1 mutation carriers[J]. *BMC Cancer*,2006,6(1):80.
- [ 5 ] Ooi MG, Hayden PJ, Kotoula V, *et al*. Interactions of the Hdm2/p53 and proteasome pathways may enhance the antitumor activity of bortezomib[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(23):7 153.
- [ 6 ] Phelps M, Philips A, Darley M, *et al*. MEK-ERK signaling controls hdm2 oncoprotein expression by regulation hdm2 mRNA export to the cytoplasm[J]. *J Biol Chem*,2005,280(17):16 651.
- [ 7 ] Rohan TE, Li SQ, Hartwick R, *et al*. P53 alterations and protein accumulation in benign breast tissue and breast cancer risk: a cohort study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2006,15(7):1 316.
- [ 8 ] 肖晓光,王晶,刘新元.应用PCR-SSCP法检测乳腺癌患者血中p53基因突变[J].大连医科大学学报,2006,28(5):414.
- [ 9 ] El-Ghannam DM, Arafa M, Badrawy T. Mutations of p53 gene in breast cancer in the Egyptian province of Dakahlia[J]. *J Oncol Pharm Pract*,2011,17(2):119.
- [10] 张喜凤,赵红兵,李惠翔. Bcl-2、p53、nm23在乳腺癌中的表达及意义[J].中国现代医生,2009,47(21):30.
- [11] Wu D, Zhang Z, Chu H, *et al*. Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: evidence from meta-analysis[J]. *PLoS One*,2013,8(4):e61 662.
- [12] Colaluca IN, Tosoni D, Nueiforo P, *et al*. NUMB controls p53 tumour suppressor activity[J]. *Nature*, 2008, 451(7 174):76.
- [13] 陈樱,王本忠.乳腺浸润性导管癌中TBX2和MDM2的表达及临床意义[J].临床与实验病理学杂志,2012,28(11):1 211.
- [14] Karry-Chouayekh S, Baccouche S, Khabir A, *et al*. Prognostic significance of p16INK4a/p53 in Tunisian patients with breast carcinoma[J]. *Acta Histochem*,2011,113(5): 508.
- [15] Cheng H, Ma B, Jiang R, *et al*. Individual and combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro on breast cancer risk: an updated meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012,39(9):9 265.
- [16] 谢深科,舒千玉,姚军. P53、CK34βE12、bcl-2和nm23在乳腺癌表达意义[J].中国医疗前沿,2011,6(3):73.
- [17] 张嫣,郭庆禄,张江宇,等.乳腺癌钼靶X线表现与p53表达的相关性探讨[J].广州医药,2007,38(1):54.
- [18] Beenken SW, Grizzle WE, Growe DR, *et al*. Molecular biomarkers for breast cancer prognosis: coexpression of c-erbB-2 and P53[J]. *Ann Surg*,2001,233(5):630.
- [19] Turbin DA, Cheang MC, Bajdik CD, *et al*. MDM2 protein expression is a negative prognostic marker in breast carcinoma[J]. *Mod Pathol*,2006,19(1):69.
- [20] 任晓东,牛清华. CCND1、MDM2在乳腺癌中的表达及其对于淋巴结转移和预后的意义[J].中国医疗前沿,2012,7(3):18.
- [21] 张亚宏,郭敬功,郭子华,等.白藜芦醇通过激活p38-p53通路诱导人乳腺癌MCF-7细胞凋亡[J].药学学报,2011,46(11):1 332.
- [22] Al Dhaheri Y, Eid A, AbuQamar S, *et al*. Mitotic arrest and apoptosis in breast cancer cells induced by origanum majorana extract: upregulation of TNF-α and downregulation of survivin and mutant p53[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56 649.
- [23] Wang W, Zhang X, Qin JJ, *et al*. Natural product ginsenoside 25-OCH3-PPD inhibits breast cancer growth and metastasis through down-regulating MDM2[J]. *PLoS One*, 2012,7(7):e41 586.
- [24] Russo D, Ottaggio L, Penna I, *et al*. PRIMA-1 cytotoxicity correlates with nucleolar localization and degradation of mutant p53 in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2010,402(2):345.
- [25] Yu X, Vazquez A, Levine AJ, *et al*. Allele-specific p53 mutant reactivation[J]. *Cancer Cell*,2012,21(5):614.
- [26] Carvajal D, Tovar C, Yang H, *et al*. Activation of p53 by MDM2 antagonists can protect proliferating cells from mitotic inhibitors[J]. *Cancer Res*,2005,65(5):1 918.
- [27] Patel S, Player MR. Small-molecule inhibitors of the p53-HDM2 interaction for the treatment of cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*,2008,17(12):1 865.
- [28] Miyazaki M, Naito H, Sugimoto Y, *et al*. Synthesis and evaluation of novel orally active p53-MDM2 interaction inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*,2013,21(14):4 319.

(收稿日期:2013-09-13 修回日期:2013-12-25)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊,欢迎投稿、订阅