

专科文献

在线投稿 稿件查询 期刊阅读

搜索: 请输入您想要的信息 搜索 高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 泌尿外科

泌尿外科

p53基因在膀胱癌中的研究进展

发表时间: 2011-12-9 8:33:54 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 曹宇,古力米热,张正彪 作者单位: 新疆乌鲁木齐, 乌鲁木齐市友谊医院泌尿外科

【摘要】 p53基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因。p53基因与人类50%的肿瘤有关, 作为抑癌基因, p53基因的突变与癌症的产生密切相关。突变后的p53蛋白在泌尿系统肿瘤中的阳性表达率很高, 具有很高的预后价值; 另外, p53和其他基因及其产物的联系也具有重要的意义。本文综述了p53基因抑癌和突变致癌的基本机制, 讨论了p53在膀胱癌研究中的现状和在基因治疗中的应用前景。

【关键词】 p53;膀胱癌;突变;基因治疗

Progress on p53 gene in bladder cancer

CAO Yu, Gulimire, ZHANG Zheng-biao. Department of Urology, the Friendship Hospital, Urumqi 830049, China

特色服务 Serves

- 在线投稿 投稿指南
- 绿色通道 特色专区
- 服务流程 常见问题
- 编辑中心 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志



- ④ 期刊介绍
- ④ 在线阅读
- ④ 在线订阅
- ④ 在线投稿

学术编委

风采展示

医疗纠纷

该如何解决?



在线客服...

- QQ交谈 1254635326
- QQ交谈 4006089123
- 545493140(重要)
- 400-6089-123 68590972

[Abstract] So far as we know, p53 gene, which is responsible for 50% human cancer, has the closest relationship with cancer. As a tumor suppressor gene, the mutations of p53 play a vital role in the generation of tumor. The mutational p53 protein has been found a high positive expression rate in the tumor of urinary system, and has been shown great value in prognosis. In addition, the interactions between p53 and other genes or their products are of significance according to recent researches. In this article, the basic mechanism has been summarized as suppression of cancer addressed by p53 protein and the generation of cancer related with mutations of p53 gene, and the research progress on p53 gene in bladder cancer as well as the applicable prospect of p53 related gene therapy in bladder cancer has also been discussed.

[Key words] p53; bladder cancer; mutation; gene therapy

随着分子生物学及其相关学科的发展,在膀胱肿瘤基因的研究上,人们也取得了许多重要的成果。在所有肿瘤抑制基因中,p53基因是最受瞩目的一个,野生型p53基因与细胞周期生长调节、细胞转化的调节、DNA复制以及诱导细胞程序性死亡有密切关系。p53基因与膀胱肿瘤的发生和发展关系密切,目前对p53基因及蛋白在膀胱癌中的研究和基因治疗都取得了一定进展。

1 p53基因的突变及相关癌基因与癌症发生密切相关

p53基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因。p53基因位于人染色体17p13.1上,p53基因转录成2.5 KbmRNA,编码393个氨基酸蛋白,分子量为53 kD,野生型p53蛋白分为N-末端的转录活化区、信号区、顺序专一的DNA结构区、四聚体化区、C-末端的非专一DNA结合区[1]。

人们对p53基因的认识经历了癌蛋白抗原,癌基因到抑癌基因的三个认识转变,随着研究的深入,发现p53分为两型:即野生型和突变型。野生型p53基因为隐性抑癌基因,突变型p53基因为显性癌基因。野生型p53基因在正常条件下是一种不稳定的调节蛋白,其半衰期只有20 min,因此在正常细胞中几乎检测不到野生型p53蛋白的表达,突变性p53蛋白半衰期为1.4~7h不等,可以用免疫组化的方法间接检测得到[2]。平常用免疫组化方法检测到的都是突变型p53,突变型p53的堆积是野生型p53失活的结果。野生型p53的抗肿瘤作用主要是阻滞G1/G0期使细胞不能进入S期[3,4],从而抑制细胞的增殖。近年来研究表明,细胞周期调节失控是肿瘤发生的重要机制,野生型p53表达的激活有3种途径:第一条途径由DNA损伤所触发,其激活依赖两种蛋白激酶ATM(ataxia telangiectasia mutated)和Chk2,ATM由DNA双链断裂所激活,而Chk2又由ATM激活。第二种途径由生长信号异常所触发,如原癌基因Ras或Myc。第三条途径由化疗药物、紫外线、蛋白激酶抑制剂所诱导。其中第一条途径最为敏感。细胞DNA受到损伤后,野生型p53蛋白被激活,以一种序列特异性方式结合到靶基因的启动子上,通过其N末端起特异性转录因子的作用,在转录水平激活一系列基因,包括P21Waf1/Cip1基因、Gadd45(growth arrest and DNA damage-inducible gene 45)基因、周期蛋白G、凋亡诱导因子bax等,P21Waf1/Cip1基因表达P21蛋白,后者抑制cyclinD1/CDK4复合物的活性,进而抑制DNA的合成,从而使细胞停止在G1期,Gadd45基因可抑制DNA的复制,刺激DNA切除修复,若修复失败,p53则激活bax和IGF-BP3基因的转录,启动细胞凋亡,从而保证有恶变倾向的细胞自我消亡[5,6]。另一方面,p53会根据DNA的损伤程度启动DNA修复的相关基因的表达或是启动促进细胞凋亡的基因使细胞进入凋亡程序。p53蛋白也可直接同DNA复制机制中的成分如单链结合蛋白(RPA)、增殖细胞核抗原(PCNA)相互作用,抑制DNA复制,阻止细胞分裂,使之出现G1期阻滞。

p53正常功能的丧失,最主要的方式是基因突变,现在认为[7]肿瘤中p53突变可分为三类:(1)零突变:即突变体无功能,不具有任何作用。(2)负突变:即p53失去负调控功能,并能使野生型蛋白失活,但并不直接参与致癌。(3)正突变:失去负调控功能,并获得转化能力;这种突变体可在细胞恶性转化中代替癌基因起启动作用,也是在恶性肿瘤中遇见最多的一种突变。通过肿瘤中大量的突变体分析[8],大部分突变是位于突变热点的错义突变。基因的突变不仅影响蛋白的构象,还影响野生型的功能。突变型p53组成的四聚体不能与结合位点结合,也丧失对目的基因的激活作用。突变体对野生型的结合抑制作用,可以解释内源野生型p53的负调控作用的解除现象,从而引起细胞恶性病变。

在对肿瘤的研究中发现,癌症是在癌基因的激活伴着抑癌基因的失活同时存在的基础上发生的,研究人员发现许多癌基因或是肿瘤抑制基因可以识别和结合p53基因,从而在转录水平起到调节作用[9],因此对p53在膀胱癌中表达的研究往往伴随着其他的癌基因或癌症相关基因的研究,如MDM2、PCNA、p21、p185、Bcl-2等。对这些基因及产物相互作用的研究将更具有临床的意义。

在对MDM2基因和p53相互作用的研究中[10,11]发现p53阳性比率和MDM2基因比率在肿瘤的分级和分期上呈反比:在表浅性膀胱癌中,p53的阳性表达低于浸润性膀胱癌,而MDM2基因的情况正好相反。十多年来,研究者们了解到,MDM2基因的表达产物可以和p53蛋白结合,使其失去生理功能[12]。有报道[13]总结了正常p53和MDM2在表达上的反馈抑制环假说:(1)在正常的细胞中,DNA损伤刺激的p53的过表达会促进MDM2的表达,反向维持p53的浓度和正常的细胞凋亡机制。(2)当MDM2的表达被扩大化后,p53被抑制,细胞凋亡作用消失。(3)当MDM2的表达被靶向抑制后,放射刺激和DNA损伤刺激分别引起较大和较小的细胞凋亡效益。

与MDM2不同,对膀胱癌组织的免疫组化分析中,p53和p21的表达呈正相关。p53作用于p21的调控机理上文已经总结,值得一提的是,p21的表达可以在p53失活后持续阻止细胞周期进入S期。在高分级的膀胱癌组织中发现了较高的p21和p53的表达率,间接说明了突变型p53可能仍然具有诱导p21表达的功能但是p21的下级功能可能被阻断。在高分级的癌组织中,高表达的p21蛋白的抑癌作用可能被两种机制抑制:一种是p21作用的下游分子发生了突变或是被其他促进癌症发生的分子所抑制,另一种是p21分子本身会被一些大分子结合,失去了调节活性。

p53作为癌症研究的明星分子,很多基因因为能调节其转录而身价倍增,例如新发现的YB1基因[14]。作为p53失活致癌的新机制,癌基因间的相互作用具有一定临床和基础研究的价值。

膀胱移行细胞癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤。表浅性膀胱肿瘤复发较常见，有超过15%的复发患者发展为浸润性肿瘤。浸润性膀胱癌患者更是转移的高危人群。目前，人们已经把p53作为膀胱肿瘤一个潜在的生物学指标进行深入研究，并且把p53突变与疾病进展联系在一起。

大量的临床和基础研究表明，在膀胱癌组织中，普遍存在突变型p53蛋白的表达。p53蛋白的表达在复发性膀胱移行细胞癌中显著高于初发性膀胱移行细胞癌，而初发肿瘤则明显高于正常膀胱黏膜。而且p53蛋白的表达与膀胱肿瘤的分级、分期成正相关。周鹏[15]等报道p53在正常组织、初发性膀胱癌、复发性膀胱癌中的表达分别为6.7%、36.9%、71.4%。Wang等[16]报道p53过度表达在病理分级G1、G2、G3中分别是6%、28%、71%，Tis-T2期表浅膀胱癌的表达率为19%，T2~T4期表达率为59%。实验表明p53基因与膀胱肿瘤的预后差的临床病理因素密切相关，并与TMN分期、组织学分级呈正相关，与肿瘤的数目、淋巴结转移关系密切。低分化TCC更倾向p53的高表达，提示随着膀胱肿瘤恶性程度的进展，p53蛋白表达率越高，越支持突变型p53是一个肿瘤增殖倾向和侵袭行为标志的观点[17]，也提示在膀胱移行细胞癌的晚期，p53表达对促进肿瘤的发展起重要作用[18]。

近年来，随着p53的分子表现型的分析完成，人们对传统的“区域性癌变”经验进行了重新评估[19]。这些研究包括对同时或不同时发生肿瘤的评估，并且提示“区域变化”可能不是潜在的原道肿瘤的推动力，但是一个“区域缺失”可能导致原来肿瘤的扩散和向侧向迁移。p53在膀胱肿瘤中所起的作用需要在显微镜下对表浅性肿瘤和浸润性肿瘤进行比较，因为不同肿瘤包含不同的治疗方案及预后。

2.1 表浅性膀胱肿瘤 通过免疫组化染色在表浅性肿瘤中看到的p53突变蛋白的表达明显少于在浸润性肿瘤中的突变型p53的表达。在表浅性膀胱癌中，p53突变与高分级、复发和低存活率存在相关性，但表浅性膀胱肿瘤中p53染色的百分比在不同研究中变化明显，因此对于p53的有效性仍有争论。同时，一些研究也未能显示p53表达与不良后果的任何相关性。

Kilicli Camur等[20]对33例原位癌患者研究发现p53染色不到20%的患者仅有16.7%发生进展，而p53染色等于或大于20%的患者86.7%的发生进展。实际上p53过表达是疾病进展的独立预测因素，并与表浅性膀胱肿瘤的低生存率有关。Wade等[21]评估了来自于26例高风险的表浅性膀胱肿瘤患者的膀胱灌注标本。在发展为肌肉浸润的患者中，13例中有6例在一次或多次的膀胱灌注标本中发现p53突变(阳性预测价值为86%)，而且p53突变比进展至T2或T3期疾病的时间平均提前8个月。Gontero等[19]分析了TaG1期膀胱肿瘤患者的情况：在平均4年随访中比较了31例未复发或未进展的膀胱癌患者和28例进展期膀胱癌患者中p53突变的表达情况。当采用一种p53界限值为0%的方法，53%的进展期膀胱癌患者p53表达阳性，而无进展患者的阳性率仅为16%。但当采用一种p53界限值为5%的方法，p53的表达对预测疾病进展没有作用。Holmang等[22]研究了p53突变在Ta期疾病中的表达情况：发现44%的进展期TaG2患者的p53表达阳性，而低分级和分期的患者的阳性表达仅为7%。因此，p53免疫染色对Ta期疾病的预测作用仍值得进一步研究。Kilicli Camur分析了T1期膀胱癌患者的情况，结论是T1期免疫组化分析p53过表达的患者存在着疾病进展的高风险，报道还说明了T1期膀胱肿瘤p53阳性染色与低生存率之间存在关联。表浅性肿瘤患者的长期随访提示，T1期肿瘤的死亡风险是Ta期肿瘤的3倍。对Ta、T1和Tis期肿瘤分别独立分析是很有必要的。

2.2 浸润性膀胱肿瘤 p53突变和过表达在浸润性膀胱肿瘤中更普遍。膀胱癌国际研究机构的研究者们分析了来自25个不同研究机构的数据[23]，试图准确的检验表浅性、浸润性膀胱肿瘤和p53突变的关联。他们对1706例患者的初步报告采用了免疫组化(他们定义阳性肿瘤细胞>23%为阳性)的方法。仅有25%的表浅性肿瘤p53染色阳性，而48%的浸润性肿瘤p53阳性。研究提示，突变型p53的过表达与浸润性肿瘤的高分级分期及患者的低生存率存在相关。有文章记录：接受全膀胱切除的243例患者，发现突变型p53过表达与高复发风险及总生存率低存在相关性。还有大量的临床和基础的研究表明，在浸润性膀胱癌组织中，普遍存在突变型p53蛋白的表达。国内前些年的大量临床实践支持了突变型p53表达量和浸润性膀胱癌的高分级分期呈正相关，因此对p53的检测在膀胱癌的研究和临床检验时具有重要意义。

3 p53基因在基因治疗膀胱癌方面的研究前景

目前，膀胱肿瘤的治疗手段仍然采用手术为主化疗为辅的治疗方案，但其疗效仍不乐观，膀胱癌的复发和转移率仍然很高，特别是对于晚期肿瘤、表浅膀胱癌。在许多研究都致力于肿瘤的基因治疗，而且有许多临床实验已在世界范围内被认可的现今，膀胱肿瘤也不例外。

75%的癌症中存在着p53基因的突变，临床研究不断证实着p53在癌症的基因治疗上具有重要的研究意义。p53的基因治疗的基础是，p53基因在细胞DNA损伤或是癌基因激活时被启动，野生型p53蛋白可以通过使癌基因失活或是启动细胞程序性死亡来抑制癌症，提示可以将具有正常功能的野生型p53基因通过一定的途径转染至肿瘤细胞中，重建失活的抑癌基因功能，恢复细胞的正常生长表型或诱导细胞凋亡。

外源性野生型p53基因转入p53突变失活的膀胱癌细胞中，能逆转其恶性表型。膀胱癌细胞BIU-87中表达内源野生型p53蛋白水平低，在用逆转病毒导入野生型p53mRNA后，可以使膀胱癌细胞的生长速率明显降低。流式细胞仪测定细胞周期显示G0/G1期的细胞比率升高，预示着转染p53基因的膀胱癌细胞发生了细胞凋亡。Wada等[24]把野生型p53基因转入人体和小鼠的膀胱癌细胞系中，然后把体外重组的腺病毒载体：Ad5CMV-p53注射到膀胱内，体外和体内试验的结果均发现：Ad5CMV-p53能够明显抑制靶细胞的生长，且注射Ad5CMV-p53后，宿主动物对肿瘤的耐受时间明显延长。

文献记载，Roth[25]于1992年最早提出用p53基因用于恶性肿瘤治疗的设想。在1993年他与其研究小组将逆转录病毒介导的野生型p53基因导入人非小细胞肺癌细胞系H322a中，可以显著地抑制癌细胞的生长。此后关于p53基因治疗的研究便大量开展起来。肿瘤细胞系的建立工作和腺病毒载体和逆转录病毒载体的构建工作也开展的日益深入[26]。目前，Ad5CMV-p53载体正在被作为膀胱癌病人的生物药剂而用于临床试验阶段[27]。

膀胱肿瘤的p53基因治疗的方法虽然取得了初步的成功,但仍存在较多的问题和缺陷[28],因而影响了膀胱癌的治疗效果。现已报道的多数膀胱癌基因治疗方案中,仅仅是运用单独的p53基因,而单p53基因会受到多种分子和因素的影响,局限性很大。随着研究的深入,多基因联合治疗具有更大的合理性。

基因治疗是当今基因生物技术最新的重要里程碑。由于它对肿瘤是从根本进行治疗,为肿瘤治疗提供一种全新的方式,已经获得了令人鼓舞的结果,必将在以后的膀胱癌临床治疗中发挥重要作用。

【参考文献】

- 1 May P,May E.Twenty years of p53 research:structural and functional aspects of the p53 protein.Oncogene,1999,18:7621-7636.
- 2 Chang F,Syrjanen S,Tervahauta A,et al.Tumourigenesis associated with the P53 tumor suppressor gene.Br J Cancer,1993,68:653-661.
- 3 Kastan MB,Bartek J.Cell-cycle checkpoints and cancer.Nature,2004,432(7015):316-323.
- 4 Massague J.G1 cell-cycle control and cancer.Nature,2004,432(7015):298-306.
- 5 Uchida T,Minei S,Gao JP.Clinical significance of p53,MDM2 and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder.Oncol Rep,2002,9(2):253-259.
- 6 Vogelstein B,Lane D.Surfing the p53 network.Nature,2000,408:307-310.
- 7 Olivier M,Hainaut P.TP53 mutation patterns in breast cancers:searching for clues of environmental carcinogenesis.Semin Cancer Biol,2001,11:353-360.
- 8 Walker D,Bond J,Tarone R,et al.Evolutionary conservation and somatic mutation hotspot maps of p53:correlation with p53 protein structural and functional features.Oncogene,1999,18:211-218.
- 9 Kim E,Deppert W.The versatile interactions of p53 with DNA:when flexibility serves specificity.Cell Death Differ, 2006,13:885-889.
- 10 李和程.P53和MDM2基因表达及与膀胱癌生物学行为的关系.临床泌尿外科杂志, 2001, 16(12):526-528.
- 11 杨承钢,张丽娟.膀胱癌细胞凋亡、P-gp、MDM2、p53基因表达的意义.现代肿瘤医学,2007,15(5):683-686.
- 12 Momand J,Zambetti G,Olson D,et al.The MDM2 oncogene product forms a complex with the P53 protein and inhibits P53 mediated transactivation.Cell,1992,69:1237-1245.
- 13 Lihong Chen,Sudhir A.Synergistic activation of p53 by inhibition of MDM2 expression and DNA damage.Cell Biology,1998,95:195-200.
- 14 Raffetseder U,Frye B,Rauen T,et al.Splicing factor SRp30c interaction with Y-box Protein-1 confers nuclear YB-1 shuttling and alternative splice site selection.J Biol Chem,2003,278:18241-18248.
- 15 周鹏,罗志刚.P53在初发性、复发性膀胱肿瘤中的表达及其临床意义.南华大学学报,2006,34(2):191-194.
- 16 Wang X,Jones TD.P53 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder:biological and prognostic implications.Anticancer Res,2005,25(3B):2001-2004.
- 17 Piaton E,Faynel J.p53 immunodetection of liquid-based processed urinary samples helps to identify bladder tumours with a higher risk of progression.Br J Cancer,2005,93(2):242-247.
- 18 Wei M,Wanibuchi H,Morimura K,et al.Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F334rats and genetic alterations in induced urinary bladder tumors.Carcinogenesis,2002,23 (8):1387-1397.
- 19 Gontero P,Casetta G,Zitella A,et al.Evaluation of p53 protein overexpression,Ki67 proliferative activity and mitotic index as markers of tumor recurrence in superficial transitional cell carcinoma of the bladder.Eur Urol,2000,38(3):287-296.
- 20 Kiliçli-Camur N,Kilicaslan I,Gulluoglu MG,et al.Impact of p53 and Ki-67 in predicting recurrence and progression of superficial (pTa and pT1) urothelial cell carcinomas of urinary bladder.Pathol Int,2002,52(7):463-469.
- 21 Wade M,Seigne JD.Surgical management of bladder cancer in 2003.Expert Rev Anticancer Ther,2003,3(6):781-792.

22 Holmang S,Andius P,Hedelin H,et al.Stage progression in Ta papillary urothelial tumors:relationship to grade,immunohistochemical ex-pression of tumor markers,mitotic frequency and DNA ploidy.J Urol,2001,165(4):1124-1128.

23 Bernardini S,Billerey C,Martin M,et al.The predictive value of muscularis mucosae invasion and p53 over expression on progression ofstage T1bladder carcinoma.J Urol,2001,165(1):42-46,526-528.

24 Wada Y,Gotoh A,Shirakawa T,et al.Gene therapy for bladdercancer using adenoviral vector.Mol Urol,2001,5(2):47-52.

25 Roth JA.Molecular surgery for cancer.Arch Surg,1992,127(11):1298-1302.

26 Lebedeva S,Bagdasarova S,Tyler T,et al.Tumor suppression andtherapysensitization of localized and metastatic breast cancer by aden2ovirus p53.Hum Oene Ther,2001,12 (7):763-772.

27 Pagliaro LC.Gene therapy for bladder cancer.World J Urol,2000,18(2): 148-151.

28 Irie A.Advances in gene therapy for bladder cancer.Curr Gene Ther,2003,3(1):1-11.

最热点击



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ p53基因在膀胱癌中的研究进展

2011-12-9

▶ 膀胱癌中Livin的表达及其与突变型P53的关系

2010-2-23

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页