

Differences of MGMT and Mutant P53 Protein Expression between Primary and Secondary Glioblastomas and the Biological Implications

原发性与继发性胶质母细胞瘤中MGMT与突变型P53蛋白表达的差异及其生物学意义

LI Jian-min, WAN Li, HUANG Ka-te
(Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, Zhejiang, China)

李剑敏/万 丽/黄卡特
(浙江温州医学院附属第一医院病理科, 浙江 温州 325027)

【摘要】背景与目的: 探讨 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)与突变型 P53 蛋白在原发性与继发性胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)中表达的差异性及其生物学意义。 材料与方法: 应用免疫组织化学法检测 39 例 GBM (原发性组 13 例和继发性组 26 例) 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白的表达, 比较两者在原发性与继发性 GBM 中的表达差异; 分析 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达的相关性及其与预后的关系。 结果: 原发性和继发性 GBM 间突变型 P53 蛋白的阳性表达率和表达强度差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。继发性 GBM 中 MGMT 的阳性表达强度降低而突变型 P53 蛋白的表达强度明显增强($P < 0.01$), 两者表达呈负相关($r = -0.602, P < 0.01$)。原发性 GBM 中 MGMT 的表达与突变型 P53 蛋白的表达无关($P > 0.05$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示 原发性 GBM 和 MGMT 高表达患者的生存时间缩短(Log-rank 检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Cox 多因素相关分析表明 GBM 的分型和 MGMT 的阳性表达是影响患者生存期的独立预后因素(分别为 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。 结论: P53 基因突变是继发性 GBM 的发生过程中的高发事件, 突变型 P53 蛋白的表达强度增强与 MGMT 表达减弱有关。而原发性 GBM 中 MGMT 的表达与突变型 P53 蛋白的表达无关。提示原发性和继发性 GBM 在发生、发展的过程中有着不同的分子遗传学途径。GBM 的分型、MGMT 的阳性表达是影响 GBM 患者生存期的独立预后因素。

【关键词】胶质母细胞瘤; p53 基因; MGMT

中图分类号: R739.41 文献标识码: A 文章编号: 1006-616X(2009)02-0135-06

【ABSTRACT】 BACKGROUND AND AIM: To study the expression differences of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) and mutant P53 protein between primary and secondary glioblastomas(GBM) and the biological implications. MATERIALS AND METHODS: Immunohistochemistry(IHC) methods was used to measure the expressions of MGMT and mutant P53 protein in 39 cases of GBM(13 primary and 26 secondary), and the correlation with prognosis. The relationship between these gene expressions in primary and secondary GBM were analyzed. RESULTS: The differences of positive rate and expression intensity of mutant P53 protein expression were statistically significant between primary and secondary GBM ($P < 0.01$; $P < 0.01$, respectively). Moreover, there was an inverse correlation between MGMT and mutant P53 protein expression intensity in secondary GBM($r = -0.602, P < 0.01$). but in primary GBM, there is no correlation between MGMT and mutant P53 protein expression($P > 0.05$). Kaplan-Meier analysis revealed that primary GBM and high expression of MGMT were significantly related to short survival(Log-rank test, $P < 0.05, P < 0.01$, respectively). Cox multivariate analysis revealed that subtype of GBM and MGMT expression were prognosticators for GBM ($P < 0.05, P < 0.01$, respectively). The survival period of GBM patients was not associated with age, gender, tumour size or mutant P53 protein expression. CONCLUSION: P53 gene mutations was frequent in tumorigenesis of secondary

收稿日期: 2008-04-03; 修订日期: 2008-11-17

作者简介: 李剑敏(1967-)男, 浙江省乐清市人, 硕士, 副教授, 研究方向:

神经病理学。 E-mail: ljmin2008@yahoo.com.cn

GBM, and the strong mutant P53 protein expression might be related to the weak MGMT expression. But in primary GBM, there is no correlation between MGMT and mutant P53 protein expression. It implicates different genetic pathways of developing in primary and secondary GBM. The subtype of GBM and MGMT expression were prognosticators for GBM.

【KEY WORDS】Glioblastoma; p53 gene; MGMT

胶质母细胞瘤 (glioblastomas, GBM) 是大脑最好发的恶性肿瘤, 约占颅内星形细胞肿瘤的 60% ~ 75%^[1]。该肿瘤发生的分子机制是多基因改变多步骤发展的过程^[2]。P53 基因是一种抑癌基因, p53 基因突变已被证实是最为常见的遗传改变, 多种肿瘤的发生和 p53 基因突变相关^[3], 在肿瘤细胞中有大量的 P53 突变, 其中 G C→A:T 突变最常见^[4]。O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 是人类 DNA 修复系统中最重要的直接修复酶, MGMT 的正常表达是机体细胞修复烷化损害, 维持基因组 DNA 稳定性的重要基础, 人类多种肿瘤的发生发展都可能与 MGMT 的缺失或突变有关^[5-7]。Reese 等^[6]认为在肿瘤发生中 MGMT 的功能障碍与 P53 表达降低有协同作用。林英等^[8]在胶质瘤 (包括不同级别的星形细胞瘤) 的研究中报道 MGMT 与突变型 P53 蛋白的表达呈负相关。在临床病理学上 GBM 的发生可表现为原发性和继发性两条不同的途径, 并存在不同的分子遗传学改变^[9]。那么在不同类型的 GBM 中 MGMT 与 p53 基因的表达关系如何? 国内外文献并未见报道。本研究借助免疫组织化学技术观察原发性与继发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达的关系, 探讨它们在原发性与继发性 GBM 的发生及发展过程中的作用及其与预后的关系。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集本院 1990 ~ 2004 年有随访资料的幕上继发性 GBM 手术标本蜡块 26 例, 其中男 14 例, 女 12 例; 平均年龄 43 岁 (12 ~ 61 岁)。另随机挑选有随访资料的幕上原发性 GBM 13 例。其中男 7 例, 女 6 例; 平均年龄 54.2 岁 (43 ~ 70 岁); 所有病例术前均未行放、化疗, 术后接受常规放、化疗。平均随访 10.8 月 (5 ~ 26 月)。肿瘤直径平均为 4.4 cm (2.0 ~ 6.5 cm)。所有病例肿瘤组织均常规固定、包埋, 切片厚 4 μm, HE 染色。按 2000 WHO 分类标准进行组织学分型, 原发与继发性 GBM 的诊断标准: ①原发性: 患者首次发病即病理诊断为 GBM, 且临床病史不超过 3 个月; ②继发性: 患者既往有 1 次或 1 次以上的手术治疗史, 且病理证实为其它低级别 (2 ~ 3 级) 的胶质瘤, 本次继发肿瘤术后证实为 GBM 病例。

1.2 免疫组化染色

MGMT、P53 免疫组化检测试剂购于北京中杉试剂公司。一抗工作浓度分别为 MGMT 1 : 100, P53 1 : 50。染色方法采用二步免疫组化法。脱蜡后直接经 0.01 mol/L, pH 6.0 枸橼酸缓冲液微波处理, 专用封闭液封闭, 加入单抗工作液, 4 °C 过夜。PBS 洗 5 min × 3 次, 依次加入二抗、酶复合物, 1 mg/ml 底物液显色, 苏木素复染。用已知乳腺癌 MGMT 阳性切片作阳性对照, 以小牛血清代替一抗作阴性对照。

1.3 免疫组化染色结果判断标准

MGMT 定位于肿瘤细胞核, 呈棕黄色则为染色阳性, 少数细胞浆内可见较弱的表达。按表达情况分为 4 级: 细胞均未着色或 < 1% 的瘤细胞着色, 且极弱难以判断为 (-); 1% ~ < 10% 的瘤细胞着色为 (+); 10% ~ < 30% 的瘤细胞着色为 (++) ; ≥ 30% 的瘤细胞着色为 (+++)。其中 < 10% 的瘤细胞着色为阳性者定为低表达, ≥ 10% 的瘤细胞着色为阳性者定为高表达。突变型 P53 蛋白阳性染色定位于肿瘤细胞核呈棕黄色, 按表达情况分为 4 级: 细胞均未着色或 < 1% 的瘤细胞着色, 且极弱难以判断为 (-); 1% ~ < 25% 的瘤细胞着色为 (+); 25% ~ < 50% 的瘤细胞着色为 (++) ; ≥ 50% 的瘤细胞着色为 (+++)。其中 < 25% 的瘤细胞着色为阳性者定为低表达, ≥ 25% 的瘤细胞着色为阳性者定为高表达。

1.4 统计学方法

运用 SPSS11.5 统计软件进行统计处理, 免疫组化结果将上述 (-) ~ (+++) 分别赋值 1 ~ 4, 两组间的 MGMT 和突变型 P53 蛋白表达率采用卡方检验。各组内 MGMT 和突变型 P53 蛋白的表达强度采用秩和卡方检验, 用 Spearman 相关分析。两组间各临床参数的比较用方差分析。生存分析的比较用 Kaplan-Meier 生存曲线表示, 并进行 Log-rank 检验分析, 影响 GBM 术后生存期的相关因素分析采用 Cox 比例风险模型。

2 结果

2.1 39 例胶质母细胞瘤的临床病理资料分析

在收集的 39 例 GBM 中原发性和继发性两组之间的年龄、肿瘤大小、生存时间的方差分析显示: 原发性 GBM 平均发病年龄比继发性 GBM 大, 差异有统计学意义

($F = 6.385, P = 0.016$), 而生存时间却比继发性 GBM 短, 差异有统计学意义 ($F = 5.283, P = 0.027$); 两组间肿瘤大小比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 39 例胶质母细胞瘤的临床病理资料分析

Table 1 The analysis of clinicopathological data of 39 cases of Glioblastomas

Index	n	$\bar{x} \pm s$	F value	P value
Age(a)				
Primary GBM	13	54.23 ± 9.35	6.385	0.016*
Secondary GBM	26	43.00 ± 14.54		
Maximal diameter of size of tumor(cm)				
Primary GBM	13	4.71 ± 1.13	1.632	0.209
Secondary GBM	26	4.19 ± 1.22		
Survival time(month)				
Primary GBM	13	8.54 ± 3.50	5.283	0.027*
Secondary GBM	26	12.00 ± 4.87		

Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 在 GBM 中原发性患者的生存时间比继发性缩短 (Log-rank 检验, $P = 0.014$) (图 1)。MGMT 高表达的患者其生存时间缩短 (Log-rank 检验, $P = 0.002$) (图 2)。Cox 多因素相关分析表明 GBM 的分型和 MGMT 的阳性表达是影响患者生存期的独立预后因素 (分别 $P = 0.024$ 和 $P = 0.009$, 表 2)。患者年龄、性别、肿瘤大小、突变型 P53 蛋白的表达与 GBM 的预后生存期无关 ($P > 0.05$)。

表 2 Cox 风险模型分析结果

Table 2 Results of Cox regression analysis

Variable	B	SE	Wald	Exp(B)	P-value	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Type	1.148	0.509	5.087	3.151	0.024	1.162	8.544
Age	-0.010	-0.140	0.005	0.990	0.942	0.752	1.304
Sex	-0.271	0.395	0.471	0.762	0.492	0.351	1.655
Size	0.109	0.174	0.394	1.116	0.530	0.793	1.569
P53	-0.095	0.490	0.038	0.909	0.846	0.348	2.376
MGMT	1.331	0.509	6.845	3.786	0.009	1.396	10.257

B: partial regression coefficient; SE: standard error; Exp(B): relative risk CI Confidence interval; df = 1

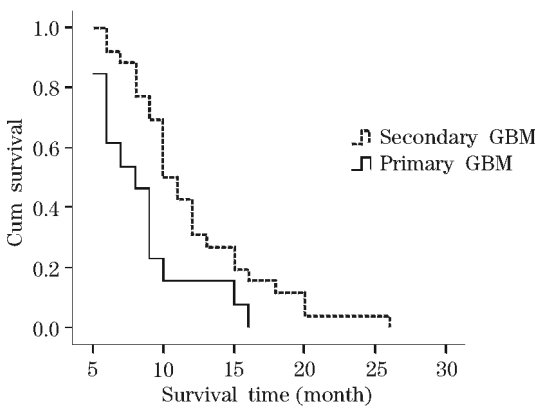


图 1 Kaplan-Meier 生存分析 GBM 类型与生存时间之间的关系. Log-rank 检验, $P = 0.014$

Figure 1 The results of Kaplan-Meier analysis of the relations between subtype and survival time in GBM. Log-rank test, $P = 0.014$

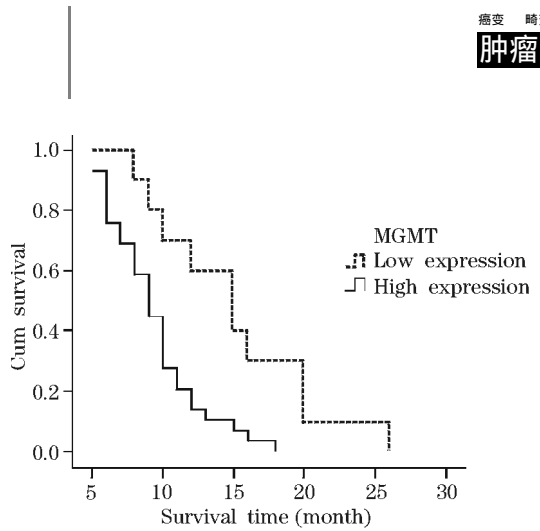


图 2 Kaplan-Meier 生存分析 MGMT 表达与生存时间之间的关系. Log-rank 检验, $P = 0.002$

Figure 2 The results of Kaplan-Meier analysis of the relations between MGMT expression and survival time in GBM. Log-rank test, $P = 0.002$

2.2 原发性与继发性 GBM 中突变型 P53 蛋白和 MGMT 的表达

MGMT 和 P53 在原发性和继发性 GBM 中的表达见图 3~6。结果分析见表 3, 本组 39 例 GBM 出现突变型 P53 蛋白和 MGMT 的阳性表达分别为 23 例和 34 例, 分别占 58.97% 和 87.18%, 其中原发性 GBM 中突变型 P53 蛋白和 MGMT 的阳性表达率分别为 15.38% (2/13 例) 和 76.92% (10/13 例), 而在继发性 GBM 中, 分别为 80.77% (21/26 例) 和 92.31% (24/26 例), 两组间突变型 P53 蛋白阳性表达率和表达强度均有显著性差异 ($\chi^2 = 15.314, P = 0.000; \chi^2 = 17.082, P = 0.001$), 而 MGMT 的阳性表达率和表达强度却均无显著性差异 ($\chi^2 = 1.835, P = 0.176; \chi^2 = 4.416, P = 0.246$)

表 3 原发性和继发性 GBM 的免疫组化结果分析

Table 3 Analysis of IHC in primary and secondary GBM

	n	IHC expression	χ^2	P Value
P53 expression positive rate				
Primary GBM	13	15.38% (2/13)	15.314	0.000*
Secondary GBM	26	80.77% (21/26)		
MGMT expression positive rate				
Primary GBM	13	76.92% (10/13)	1.835	0.176
Secondary GBM	26	92.31% (24/26)		
p53 expression intensity				
		- + ++ +++		
Primary GBM	13	11 2 0 0	17.082	0.001*
Secondary GBM	26	5 4 14 3		
MGMT expression intensity				
		- + ++ +++		
Primary GBM	13	3 0 7 3	4.416	0.246
Secondary GBM	26	2 5 12 7		

2.3 原发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达之间的关系

结果见表 4, 本组 13 例原发性 GBM 中 MGMT 和突变型 P53 蛋白均呈阳性表达为 7.69% (1/13 例), 突变型 P53 蛋白未表达病例中 MGMT 阳性表达率与突变型 P53 蛋白阳性表达病例比较, 差异无统计学意义



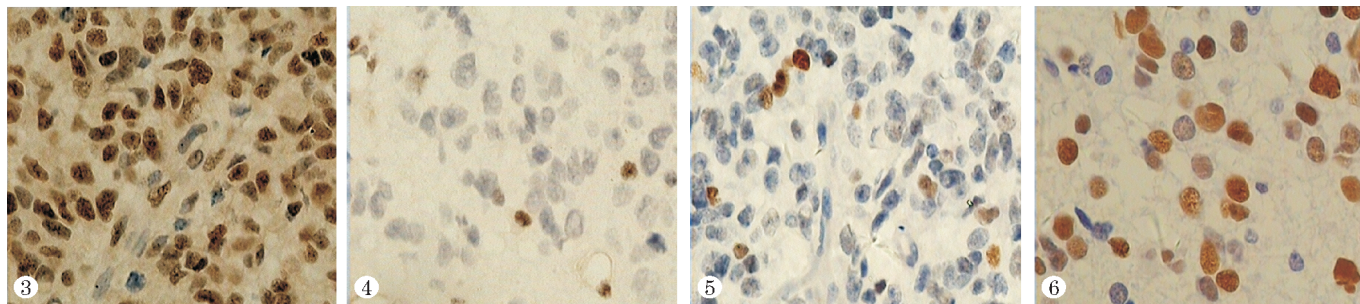


图 3 在原发性 GBM 中 MGMT 阳性瘤细胞(核呈棕黄色) $\geq 30\%$ (IHC $\times 400$) 图 4 在继发性 GBM 中 MGMT 阳性瘤细胞(核呈棕黄色) $< 10\%$ (IHC $\times 400$) 图 5 在原发性 GBM 中突变型 P53 蛋白阳性瘤细胞(核呈棕黄色) $< 10\%$ (IHC $\times 400$) 图 6 在继发性 GBM 中突变型 P53 蛋白阳性瘤细胞(核呈棕黄色) $\geq 50\%$ (IHC $\times 400$)

Figure 3 Expression of MGMT positive staining ($\geq 30\%$) was identified by the presence of brown staining in the nuclei of primary glioblastomas (IHC $\times 400$) Figure 4 Expression of MGMT positive staining ($< 10\%$) was identified by the presence of brown staining in the nuclei of secondary glioblastomas (IHC $\times 400$) . Figure 5 Expression of mutant p53 protein positive staining($< 10\%$) was identified by the presence of brown staining in the nuclei of primary glioblastomas (IHC $\times 400$) . Figure 6 Expression of mutant p53 protein positive staining($\geq 50\%$) was identified by the presence of brown staining in the nuclei of secondary glioblastomas (IHC $\times 400$) .

($\chi^2 = 0.965, P = 0.326$), 再将两者的表达强度赋值后进行秩和检验,结果显示两者表达强度差异无统计学意义($\chi^2 = 1.182, P = 0.277$), Spearman 相关分析显示呈负相关趋势,但无统计学意义($r = -0.314, P = 0.296$)

2.4 继发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达间的关系

结果见表 4, 本组 26 例继发性 GBM 中 MGMT 和突变型 P53 蛋白阳性表达者占 73.08% (19/26 例), 突变型 P53 蛋白未表达病例中 MGMT 阳性表达率高于突变型 P53 蛋白阳性表达病例, 但统计结果显示两者的阳性表达率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.516, P = 0.473$)。再将两者的表达强度赋值后进行秩和检验, 结果显示随 MGMT 的阳性表达强度降低而突变型 P53 蛋白的表达强度明显增强($\chi^2 = 11.605, P = 0.009$) Spearman 相关分析显示呈明显负相关($r = -0.602, P = 0.001$)。

表 4 各组 GBM 中 MGMT 与突变型 p53 蛋白表达强度间的关系

Table 4 The relation between expression intensity of MGMT and mutant P53 protein

MGMT expression intensity	n	p53 expression intensity				χ^2	P Value
		-	+	++	+++		
Primary GBM							
-	3	2	1	0	0	1.182	0.277
+	0	0	0	0	0		
++	7	6	1	0	0		
+++	3	3	0	0	0		
Secondary GBM							
-	2	0	0	1	1	11.605	0.009*
+	5	0	1	4	0		
++	12	0	2	8	2		
+++	7	5	1	1	0		

3 讨论

GBM 是中枢神经系统中最常见的高度恶性肿瘤, 尽管脑肿瘤的外科技术、放疗、化疗等综合治疗技术有较大的发展, 但 GBM 的总体生存率仍非常低, 治疗后平

均生存时间少于 1 年。探讨影响 GBM 预后的相关因子, 试图寻找提高 GBM 生存期的有效方法, 乃目前的研究热点。本课题收集 39 例 GBM 病例的临床病理资料并用免疫组织化学染色, 结果显示: 原发性 GBM 的平均发病年龄明显大于继发性 GBM, 但原发性 GBM 患者的生存时间却比继发性短; MGMT 可以修复烷化剂化疗药造成的 DNA 损伤^[9-10], MGMT 高表达的患者其生存时间短, 与生存时间呈负相关。此结果与 Donson AM 等^[11-12]的研究结果相符。Cox 多因素相关分析表明 GBM 的分型和 MGMT 的阳性表达是影响患者生存期的独立预后因素, 而患者年龄、性别、肿瘤大小、突变型 P53 蛋白的表达与 GBM 的预后生存期无关。此结果与 Hiroko Ohgaki 的研究报道一致^[13-14]。Nagane 等^[10]认为 MGMT 是唯一与亚硝脲耐药有关的因素。因此, 我们认为在临床工作中有必要对 GBM 进行进一步的分型, 并在患者化疗前对肿瘤组织进行免疫组化检测 MGMT 的表达情况, 有助于确定化疗方案和预后的判断。

有关突变型 P53 蛋白表达对预后的影响, 不同的学者持完全不同的观点, Schmidt MC 等^[15]认为 P53 基因的突变是判断 GBM 的预后有效因子。而本研究数据显示: 虽然突变型 P53 蛋白在继发性 GBM 中的阳性表达率明显高于原发性 GBM, 但 Cox 多因素相关分析显示生存时间与突变型 P53 蛋白的表达无关。此观点与 Simmons ML^[16] 和 Smith JS^[17] 等多数学者的研究结果相同。

研究已证实在原发性和继发性 GBM 中, P53 的突变率并不相同。在继发性的 GBM 中, 57% 的突变集中在两个热点编码子区域: 248 和 273。而原发性 GBM 中仅仅只有 17% 发生在该区域, 而且继发性 GBM CpG 岛的 G:C→A:T 突变发生频率比原发性高得多^[9]。本实验 39 例 GBM 中共出现 23 例突变型 P53 蛋白阳性表达, 占

58.97% ,其中原发性 GBM 的阳性表达率 18.18% (2/11 例) ,而继发性却有 80.77% (21/26 例) 。两组间的阳性表达率有明显的差异。突变型 P53 蛋白在继发性 GBM 中的高表达 ,而在原发性 GBM 中的低表达 ,提示 P53 基因的突变在继发性 GBM 的发生中是一个高发事件 ,而且原发性与继发性 GBM 的分子遗传学改变存在一定的差异性^[13]。

MGMT 是一种修复 DNA 甲基化损伤的蛋白酶 ,在人体的正常组织中均有表达。在其修复 DNA 甲基化或高甲基化损伤的过程中 ,无需任何辅助因子或其他蛋白的协助 ,可以将 DNA 分子中鸟嘌呤 O⁶ 上的甲基转移到 MGMT 自身第 145 位的半胱氨酸残基上 ,而使鸟嘌呤得以复原 ,并使 DNA 的结构和功能得以恢复。Wolf P^[18] 和 Esteller M^[4] 分别在肺癌和肠癌的相关研究中发现 MGMT 的功能异常 ,不能及时修复 DNA 损伤 ,导致 G : C→A:T 突变。Nakamura M 等^[19] 认为在继发性 GBM 发生的早期阶段常发生 MGMT 启动子甲基化导致 MGMT 的低表达 ,并与 P53 基因突变的增加有关 ,尤其是与 P53 基因的 G : C→A:T 突变有关。

虽然本实验中 MGMT 在两组 GBM 中的表达率和表达强度没有差异 ,但发现突变型 P53 蛋白较强表达的病例其 MGMT 表达较弱 ,相反 ,突变型 P53 蛋白较弱表达的病例其 MGMT 较强表达。于是进一步分析原发性和继发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达间的关系发现 ,继发性 GBM 中两者呈明显负相关。即随 MGMT 阳性表达强度的降低而突变型 P53 蛋白阳性表达强度却增强。说明在继发性 GBM 的发生、发展过程中 MGMT 启动子甲基化增强 ,MGMT 的活性减弱 ,不能修复 P53 高甲基化 ,可能导致 P53 基因 G : C→A:T 突变的发生。但 Yuan Q^[20] 却认为突变型 P53 蛋白可能与下调 MGMT 的表达有关。可见在继发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白的确切关系有待进一步深入研究。而原发性 GBM 中 ,虽然两者的表达强度有负相关的趋势 ,但统计学分析显示 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达并无相关性 ,两者表达强度也无明显的差异 ,其原因可能与它发生的基因改变的途径不同有关 ,但有待进一步的深入研究。

综上所述 ,本研究通过免疫组织化学检测原发性和继发性 GBM 中 MGMT 和突变型 P53 蛋白的表达 ,发现 P53 基因突变在继发性 GBM 中是一高发事件 ,而且 MGMT 表达与 P53 基因的突变的发生呈负相关。而原发性 GBM 中 MGMT 与突变型 P53 蛋白表达无相关性。在原发性和继发性 GBM 中两者表达的差异 ,进一步证实了原发性和继发性 GBM 在发生、发展的过程中有着不同的分子遗传学途径。另外 ,GBM 的预后与其分型和

MGMT 的表达有关 ,与年龄、性别、肿瘤的大小及突变型 P53 的表达无关。

参考文献 :

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma[J]. Am J Pathol, 2007, 170(5): 1445 - 1453.
- [2] Louis DN. A molecular genetic model of astrocytoma histopathology [J]. Brain Pathol, 1997, 7(2): 755 - 764.
- [3] Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. P53 mutations in human cancers[J]. Science, 1991, 253(5051): 49 - 53.
- [4] Esteller M, Risques RA, Toyota M, et al. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase is associated with the presence of G : C to A : T transition mutations in P53 in human colorectal tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2001, 61(12): 4689 - 4692.
- [5] Matsukura S, Miyazaki K, Yakushiji H, et al. Combined loss of expression of O⁶-methylguanine-DNA methyl-transferase and hMLH1 accelerates progression of hepatocellular carcinoma [J]. J Surg Oncol, 2003, 82(3): 194 - 200.
- [6] Reese JS, Allay E, Gerson SL, et al. Overexpression of human O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase (AGT) prevents MNU induced lymphomas in heterozygous P53 deficient mice [J]. Oncogene, 2001, 20(38): 5258 - 5263.
- [7] Dendale R, Vincent-Salmon A, Mouret-Fourme E, et al. Medullary breast carcinoma: prognostic implication of P53 expression [J]. Int J Biol Markers, 2003, 18(2): 99 - 105.
- [8] 林英, 黄世章, 郝卓芳, 等. MGMT 及 P53 在胶质瘤组织中的表达及其生物学意义[J]. 现代临床医学生物工程学杂志, 2005, 11(3): 187 - 201.
- [9] Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, et al. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G : C → A : T mutations of the TP53 tumor suppressor gene[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(10): 1715 - 1719.
- [10] Nagane M, Asai A, Shibui S, et al. Expression pattern of chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors: a working knowledge for proper selection of anticancer drugs[J]. Jpn J Clin Oncol, 1999, 29(11): 527 - 534.
- [11] Donson AM, Addo-Yobo SO, Handler MH, et al. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(4): 403 - 407.
- [12] Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents[J]. N Engl J Med, 2000, 343(19): 1350 - 1354.
- [13] Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to



glioblastoma: a population-based study[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 6892 - 6899

[14] Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(6): 479 - 489.

[15] Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61(4): 321 - 328.

[16] Simmons ML, Lamborn KR, Takahashi M, et al. Analysis of complex relationships between age, P53, epidermal growth factor receptor, and survival in glioblastoma patients[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(3): 1122 - 1128.

[17] Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(16): 1246 - 1256.

[18] Wolf P, Hu YC, Doffek K, et al. O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase promoter hypermethylation shifts the P53 mutational spectrum in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(22): 8113 - 8117.

[19] Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, et al. Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G: C→A: T mutations of the TP53 tumor suppressor gene[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(10): 1715 - 1719.

[20] Yuan Q, Matsumoto K, Nakabeppu Y, et al. A comparative immunohistochemistry of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and P53 in diffusely infiltrating astrocytomas[J]. *Neuropathology*, 2003, 23(3): 203 - 209.

中国环境诱变剂学会第 14 届学术交流会及征文通知(第一轮)

中国环境诱变剂学会第 14 届学术交流会会议定于 2009 年 7 月在哈尔滨举行,有关事宜通知如下:

一、会议时间及地点:时间:2009 年 7 月 10-14 日。地点:黑龙江省哈尔滨市(具体见第二论通知)。

二、征文内容

- 1、环境中致癌物、生殖毒物、致突变物等方面研究的新进展、新方法、新规范;
- 2、环境因素致突变、畸变、癌变的分子机制;
- 3、环境有害物质代谢组学;
- 4、食品、药品、化妆品、农药和化学品等有关物质的安全性和有效性评价;
- 5、相关的临床和基础研究的其它试验方法、检测报告、试验研究和综述性论文。

三、论文要求:为尚未公开发表的研究成果或文献综述。全文不超过 5 000 字,摘要限 800 字(包括背景与目的、材料与方法、结果、结论 4 个部分)。按科学技术期刊编排格式撰写,标题下请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、联系电话及 E-mail 地址。版面一律用 A4 纸,小四号宋体,英文用 Times New Roman 字体,Word 格式。投稿截止日期为 2009 年 5 月 31 日。

四、投稿方式:论文通过 E-mail 发送给联系人,并同时回执以邮寄或 E-mail 形式返回,回执采用复印件和扫描电子版均有效。

来稿请寄:哈尔滨市南岗区保健路 157 号哈尔滨医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室(150081),李莉收。电话:

0451-87502730,13845077586;传真:0451-87502885;E-mail:lili-bb@sina.com

中国环境诱变剂学会

哈尔滨医科大学公共卫生学院

会议回执

姓名		性别		年龄	
单位名称		职务/职称		手机	
通讯地址及邮编					
E-mail		论文题目			