

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.05.005

· 基础研究 ·

## MAGE-A9 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 P53 转录活性及功能的影响

吕伟华<sup>1</sup>, 桑梅香<sup>2</sup>, 王彬<sup>2</sup>, 于凡<sup>1</sup>, 单保恩<sup>1,2</sup> (1. 河北医科大学第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第四医院 肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011)

**[摘要]** **目的:**探讨黑素瘤相关抗原-A9(melanoma-associated antigen, MAGE-A9)对人乳腺癌细胞中 P53 转录活性及功能的影响。**方法:**通过 Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000 体外转染质粒 pcDNA3.0、pcDNA3.0-p53、pCMV6-MAGE-A9 和 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 至人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞, RT-PCR 和 Western blotting 检测细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* mRNA 和蛋白的表达, 荧光素酶报告基因分析检测细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* 启动子介导的荧光素酶表达活性, MTT 法检测转染不同质粒对 MDA-MB-231 细胞增殖的影响。**结果:**转染 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组 MDA-MB-231 细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* mRNA 和蛋白表达水平均明显低于 pcDNA3.0-p53 组 [ (0.15 ± 0.01) vs (0.18 ± 0.02), (0.03 ± 0.00) vs (0.06 ± 0.01) ]; 均  $P < 0.05$  ]。转染 pcDNA3.0-p53 质粒可以增强 MDA-MB-231 细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* 启动子介导的荧光素酶的表达 [ (58.56 ± 3.47) vs (1.00 ± 0.12),  $P < 0.01$  ], 转染 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 后, MDA-MB-231 细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* 启动子介导的荧光素酶的表达较转染 pcDNA3.0-p53 组明显降低 [ (22.02 ± 4.91) vs (58.56 ± 3.47),  $P < 0.05$  ]。与 pcDNA3.0 组相比, pcDNA3.0-p53 组 MDA-MB-231 细胞增殖率明显降低 [ (228.89 ± 22.39)% vs (337.23 ± 23.67)% ,  $P < 0.05$  ]; 而 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组 MDA-MB-231 细胞增殖率明显高于 pcDNA3.0-p53 组 [ (291.51 ± 5.91)% vs (228.89 ± 22.39)% ,  $P < 0.05$  ]。**结论:**MAGE-A9 可抑制 MDA-MB-231 细胞中 P53 的转录活性及细胞增殖。

**[关键词]** 黑素瘤相关抗原-A9; P53; 乳腺癌; 转录活性; MDA-MB-231 细胞; 荧光素酶报告基因分析

**[中图分类号]** R737.9; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)05-0535-05

## Effect of melanoma-associated antigen-A9 on transcriptional activity and function of P53 in human breast cancer MDA-MB-231 cells

Lv Weihua<sup>1</sup>, Sang Meixiang<sup>2</sup>, Wang Bin<sup>2</sup>, Yu Fan<sup>1</sup>, Shan Baoen<sup>1,2</sup> (1. Research Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. Institute of Tumor Research, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the effect of melanoma-associated antigen (MAGE)-A9 on the transcriptional activity and the function of P53. **Methods:** Plasmids pcDNA3.0, pcDNA3.0-p53 and pCMV6-MAGE-A9 were transfected *in vitro* into human breast cancer MDA-MB-231 cells using Lipofectamine<sup>TM</sup>2000. The expressions of *p21<sup>WAF1</sup>* mRNA and protein in MDA-MB-231 cells were analyzed by RT-PCR and Western blotting. Luciferase reporter assay was performed to determine the luciferase activity induced by *p21<sup>WAF1</sup>* promoter in MDA-MB-231 cells. MTT assay were adopted to explore the effect of different plasmids on the cell proliferation. **Results:** The expression of *p21<sup>WAF1</sup>* both in mRNA and protein levels was decreased in pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 group, compared with pcDNA3.0-p53 group ( [0.15 ± 0.01] vs [0.18 ± 0.02], [0.03 ± 0.00] vs [0.06 ± 0.01],  $P < 0.05$  ). The luciferase activity induced by *p21<sup>WAF1</sup>* promoter was remarkably increased in MDA-MB-231 cells transfected with plasmid pcDNA3.0-p53 ( [58.56 ± 3.47] vs [1.00 ± 0.12],  $P < 0.01$  ). After transfected with pcDNA3.0-p53/MAGE-A9, the luciferase activity induced by *p21<sup>WAF1</sup>* promoter in MDA-MB-231

**[基金项目]** 河北省卫生厅科研基金资助项目( No. 20100120); 河北省自然科学基金资助项目( No. H2012206077 )。Project supported by the Scientific Research Foundation of Health Bureau of Hebei Province ( No. 20100120 ), and the Natural Science Foundation of Hebei Province ( No. H2012206077 )

**[作者简介]** 吕伟华( 1986 - ), 女, 河北省石家庄市人, 硕士生, 主要从事肿瘤分子生物学诊断方面的研究。E-mail: hebmulwh@126.com

**[通信作者]** 单保恩( Shan Baoen, corresponding author ), E-mail: baoenshan@yahoo.com.cn

**[网络出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20130930.1553.004.html>

cells was significantly reduced compared with that in pcDNA3.0-p53 group ( $[ 22.02 \pm 4.91 ]$  vs  $[ 58.56 \pm 3.47 ]$ ,  $P < 0.05$ ). Compared with pcDNA3.0 group, the proliferation rate were significantly decreased in pcDNA3.0-p53 group ( $[ 228.89 \pm 22.39 ]\%$  vs  $[ 337.23 \pm 23.67 ]\%$ ,  $P < 0.05$ ), while in pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 group, it was significantly higher than that in pcDNA3.0-p53 group ( $[ 291.51 \pm 5.91 ]\%$  vs  $[ 228.89 \pm 22.39 ]\%$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** MAGE-A9 can inhibit the transcriptional activity of P53 and proliferation of MDA-MB-231 cells.

[ **Key words** ] melanoma-associated antigen-A9 ( MAGE-A9 ); P53; breast cancer; transcriptional activity; MDA-MB-231 cell; luciferase reporter gene assay

[ Chin J Cancer Biother, 2013, 20(5): 535-539 ]

黑素瘤相关抗原-A( melanoma-associated antigen A, MAGE-A )基因亚家族包括 12 个成员,其在正常组织中几乎不表达,而在多种肿瘤组织中高表达,因此,它被认为是一种肿瘤相关抗原<sup>[1]</sup>。作为经典的肿瘤抑制因子,P53 在维持细胞基因组完整性上发挥着“基因组卫士”、“分子警察”的作用<sup>[2]</sup>。MAGE-A 家族的某些成员与 P53 家族存在着一定的联系。Yang 等<sup>[3]</sup>报道,MAGE-I 蛋白表达促进了 KAP1/P53 复合体的形成,使 P53 去乙酰化,从而抑制 P53 的转录。Monte 等<sup>[4]</sup>研究显示,MAGE-A2 可以与 P53 结合,并募集转录抑制物 HDAC 结合到 P53 的 DNA 结合位点上,从而抑制 P53 的转录活性。课题组前期研究<sup>[5]</sup>表明,MAGE-A4 可以增强 P53 的转录活性,并促进其功能的发挥。MAGE-A 亚家族中的 MAGE-A9 在多种肿瘤中均有表达。临床病例资料<sup>[6]</sup>显示,MAGE-A9 的表达与肿瘤的侵袭、转移以及较差的预后相关。本研究通过分析乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 P53 调控的下游靶基因 *p21<sup>WAF1</sup>* 的表达,探究 MAGE-A9 对 P53 转录活性的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要试剂

TRIzol、Lipofectamine™ 2000 购自 Invitrogen 公司,Leibovitz's L-15 培养基、OPTI™ MEM 购自 Gibco 公司,反转录试剂盒、Go Taq® Green Master Mix 购自 Thermo 公司,鼠抗人 *p21<sup>WAF1</sup>* 单克隆抗体和鼠抗人 P53 单克隆抗体购自 Oncogene 公司,兔抗人 GAPDH 多克隆抗体购自 Sigma 公司,荧光标记的抗鼠和抗兔的二抗购自 Rockland 公司,荧光素酶报告分析试剂盒购自 Promega 公司,MTT 购自北京索莱宝公司,pCMV6-AC-MAGE-A9-GFP 质粒购自 Origene 公司,pcDNA3.0 质粒由日本千叶癌中心中川教授惠赠,pcDNA3.0-p53 质粒由本实验室构建。

### 1.2 细胞培养与质粒转染

*p53* 突变型人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 由河北医科大学第四医院科研中心提供,在含 10% 胎牛血

清、100 U/ml 青霉素、100 μg/ml 链霉素的 Leibovitz's L-15 培养基中,于 37 ℃、5% CO<sub>2</sub>、饱和湿度下常规培养,用 0.25% 胰蛋白酶消化后传代,培养至对数生长期。利用 Lipofectamine™ 2000 转染试剂,按照试剂盒所提供的说明将质粒转染入 MDA-MB-231 细胞,分别命名为 pcDNA3.0 组(转染空质粒组)、pcDNA3.0-p53 组(转染 0.5 μg pcDNA3.0-p53 质粒组)、pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组(转染 0.5 μg pcDNA3.0-p53 质粒和 0.5 μg pCMV6-AC-MAGE-A9-GFP 质粒组)和 pCMV6-MAGE-A9 组(转染 0.5 μg pCMV6-AC-MAGE-A9-GFP 质粒组)。

### 1.3 RT-PCR 检测 MDA-MB-231 细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* mRNA 的表达

按照 1.2 的方法和分组进行细胞转染,转染 48 h 后,按照 TRIzol 试剂盒说明书提取总 RNA。取 3 μg 总 RNA 按照反转录试剂盒合成 cDNA,用 Go Taq® Green Master Mix 进行 PCR 扩增。引物及反应条件见表 1。取 6 μl 扩增产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳分离,通过凝胶成像系统成像并分析。

表 1 RT-PCR 的引物序列

Tab. 1 Primer sequences for RT-PCR

Gene	Primer Sequence	Annealing (t/℃)	Length (bp)
P53	5'-CTGCCCTCAACAAGATGTTTTG-3'	58	172
	5'-CTATCTGAGCAGCGCTCATGG-3'		
MAGE-A9	5'-GTCTCTCGAGCAGAGGAGTCCGC-3'	56	340
	5'-CTCAGCCACCTCAATTTCACT-3'		
<i>p21<sup>WAF1</sup></i>	5'-GACACCACTGGAGGGTGACT-3'	56	299
	5'-GGCGTTTGAGTGGTAGAAA-3'		
GAPDH	5'-ACCTGACCTGCCGTCTAGAA-3'	58	247
	5'-TCCACCACCCTGTGCTGTA-3'		

### 1.4 Western blotting 检测 MDA-MB-231 细胞中 *p21<sup>WAF1</sup>* 蛋白的表达

转染 48 h 后,收集细胞,按 RAPI: PMSF = 100: 1 加入裂解混合液,冰上静置 20 min,10 000 × g 离心

10 min,收集上清并定量蛋白。10% 和 15% SDS-PAGE 分离、转膜、室温封闭,兔抗人 GAPDH 多抗(1:1 000)和鼠抗人 p21 单抗(1:1 000)、P53 单抗(1:1 500)4 ℃ 孵育过夜, TBST 液洗膜 3 次,加入 1:10 000 TBST 液稀释的荧光素标记抗兔二抗和抗鼠二抗,37 ℃ 孵育 1 h, TBST 液洗膜 3 次,用双色红外荧光扫描系统成像并分析。

### 1.5 荧光素酶报告基因分析检测 $p21^{WAF1}$ 启动子介导的荧光素酶表达活性

取对数生长期 MDA-MB-231 细胞,按  $3.5 \times 10^5$  个/孔接种 12 孔板,细胞贴壁后,按照 1.2 中的方法进行转染。实验设 6 组:pcDNA3.0 组(空质粒组),共转染恒定量 pcDNA3.0-p53 表达质粒(25 ng)和逐渐增加量 pCMV6-AC-MAGE-A9-GFP 表达质粒(0、100、200、400 ng)组,转染 400 ng pCMV6-AC-MAGE-A9-GFP 表达质粒组。各组均同时转染 10 ng 荧光素酶内参照质粒和 100 ng 表达  $p21^{WAF1}$  启动子和荧光素酶的报告质粒。按荧光素酶分析试剂盒说明书测定荧光素酶表达活性。

### 1.6 MTT 法检测转染不同质粒对 MDA-MB-231 细胞增殖的影响

细胞转染 24 h 后,以  $1.8 \times 10^5$  个/孔接种于 96 孔板,过夜培养,细胞贴壁 0、24、48 h 后,分别加入 20  $\mu$ l MTT 液(5 mg/ml),培养 4 h,弃去培养液,加 150  $\mu$ l DMSO,震荡溶解后,酶标仪测量其 492 nm 处光密度( $D$ )值。以 0 h 为对照,计算贴壁 24、48 h 后细胞的相对增殖率。细胞增殖率(%) = 实验组  $D$  值/对照组  $D$  值  $\times 100\%$ 。

### 1.7 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS13.0 统计软件,多组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较用 LSD 法检测,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MAGE-A9 对 MDA-MB-231 细胞中 $p21^{WAF1}$ mRNA 表达的影响

RT-PCR 检测结果(图 1、表 2)显示,转染 pcDNA3.0-p53 后, $p21^{WAF1}$  mRNA 的表达明显高于 pcDNA3.0 组[( $0.18 \pm 0.02$ ) vs ( $0.08 \pm 0.01$ )], $P < 0.05$ ];与 pcDNA3.0-p53 组相比,pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组  $p21^{WAF1}$  mRNA 的表达明显降低[( $0.15 \pm 0.01$ ) vs ( $0.18 \pm 0.02$ )], $P < 0.05$  ]。结果提示,MAGE-A9 可以抑制 P53 的转录活性,从而降低  $p21^{WAF1}$  mRNA 的表达。

### 2.2 MAGE-A9 对 MDA-MB-231 细胞中 $p21^{WAF1}$ 蛋白表达的影响

Western blotting 结果(图 2、表 2)显示,转染 pcDNA3.0-p53 后,MDA-MB-231 细胞中  $p21^{WAF1}$  蛋白的表达明显高于 pcDNA3.0 组( $P < 0.05$ );与 pcDNA3.0-p53 组相比,pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组 MDA-MB-231 细胞中  $p21^{WAF1}$  蛋白的表达明显降低[( $0.03 \pm 0.00$ ) vs ( $0.06 \pm 0.01$ )], $P < 0.05$  ]。结果提示,MAGE-A9 可以抑制 P53 的转录活性,从而降低  $p21^{WAF1}$  蛋白的表达。

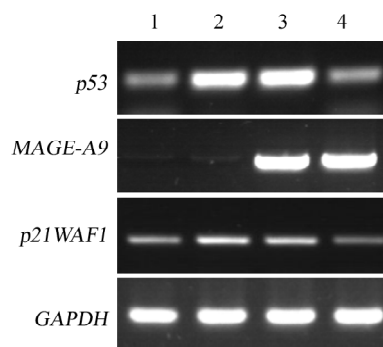


图 1 转染不同质粒后 MDA-MB-231 细胞中  $p21^{WAF1}$  mRNA 的表达

Fig. 1 Expression of  $p21^{WAF1}$  mRNA in MDA-MB-231 cells transfected with different plasmids

1: pcDNA3.0; 2: pcDNA3.0-p53;  
3: pcDNA3.0-p53/MAGE-A9; 4: pCMV6-MAGE-A9

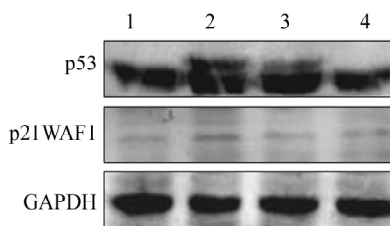


图 2 转染不同质粒后 MDA-MB-231 细胞中  $p21^{WAF1}$  蛋白的表达

Fig. 2 Expression of  $p21^{WAF1}$  protein in MDA-MB-231 cells transfected with different plasmids

1: pcDNA3.0; 2: pcDNA3.0-p53;  
3: pcDNA3.0-p53/MAGE-A9; 4: pCMV6-MAGE-A9

### 2.3 MAGE-A9 对 $p21^{WAF1}$ 启动子介导的荧光素酶表达的影响

荧光素酶报告基因分析的结果(图 3)显示,转染 25 ng pcDNA3.0-p53 细胞中  $p21^{WAF1}$  启动子介导的荧光素酶表达活性与 pcDNA3.0 组相比显著升高

[ ( 58.56 ± 3.47 ) vs ( 1.00 ± 0.12 ),  $P < 0.01$  ]; 共转染恒定量 pcDNA3.0-p53 质粒( 25 ng )和逐渐增加量 pCMV6-MAGE-A9 质粒( 100、200、400 ng )后,  $p21^{WAF1}$  启动子介导的荧光素酶表达活性与转染 25 ng pcDNA3.0-p53 组相比明显下降(  $P < 0.05$  )。结果提示, MAGE-A9 抑制 P53 的转录, 进而抑制  $p21^{WAF1}$  介导的荧光素酶的活性。

表 2 MDA-MB-231 细胞转染不同质粒后  $p21^{WAF1}$  mRNA 和蛋白的表达水平

Tab. 3 Expression of  $p21^{WAF1}$  mRNA and protein in MDA-MB-231 cells transfected with different plasmids

Group	$p21^{WAF1}$ mRNA	$p21^{WAF1}$ protein
pcDNA3.0	0.08 ± 0.00	0.02 ± 0.00
pcDNA3.0-p53	0.18 ± 0.02 *	0.06 ± 0.01 *
P53/MAGE-A9	0.15 ± 0.01 $\Delta$	0.03 ± 0.00 $\Delta$
pCMV6-MAGE-A9	0.03 ± 0.00	0.03 ± 0.00

\*  $P < 0.05$  vs pcDNA3.0 group;  $\Delta P < 0.05$  vs pcDNA3.0-p53 group

(  $P < 0.05$  ), 提示 MAGE-A9 可减弱 P53 对细胞增殖的抑制作用。

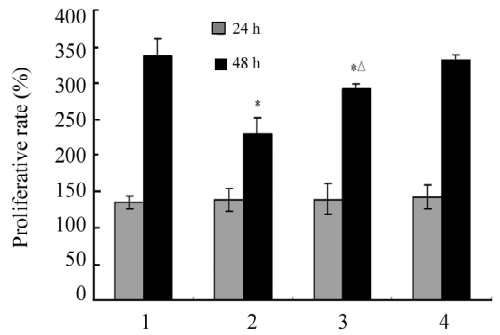


图 4 转染不同质粒后 MDA-MB-231 细胞的增殖活性

Fig. 4 Proliferation of MDA-MB-231 cells transfected with different plasmids

1: pcDNA3.0; 2: pcDNA3.0-p53; 3: p53/MAGE-A9; 4: pCMV6-MAGE-A9

\*  $P < 0.05$  vs pcDNA3.0 group;

$\Delta P < 0.05$  vs pcDNA3.0-p53 group

### 3 讨论

MAGE-A9 作为 MAGE-A 基因亚家族中的一个成员,其在正常组织中几乎不表达<sup>[8-9]</sup>,而在多种肿瘤组织,如乳腺癌<sup>[10]</sup>、膀胱癌<sup>[11]</sup>、肾细胞癌<sup>[12]</sup>中高表达。资料<sup>[6]</sup>显示, MAGE-A9 的表达与肿瘤的增殖、侵袭、转移以及较差的预后相关。作为经典的抑癌基因, P53 在监控细胞基因组完整性上发挥着“基因组卫士”的作用<sup>[2]</sup>。P53 能主动感知细胞内的 DNA 损伤<sup>[12]</sup>,并通过活靶基因  $p21^{WAF1}$  和  $I4-3-3\sigma$  的表达,诱导细胞周期阻滞<sup>[14-15]</sup>;通过诱导 Bax、Noxa 的表达,启动程序性细胞凋亡,从而阻止有恶变倾向的细胞生成和增殖,防止细胞癌变<sup>[16]</sup>。

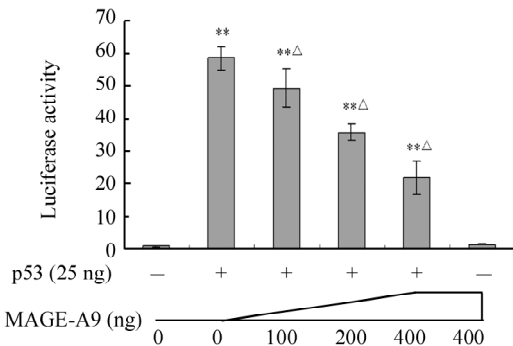
MAGE-A 家族的某些成员与 P53 家族存在着一定的联系。Yang 等<sup>[3]</sup>报道, MAGE-I 蛋白表达促进了 KAP1/P53 复合体的形成,使 P53 去乙酰化,从而抑制 P53 的转录。Monte 等<sup>[4]</sup>研究显示, MAGE-A2 可以与 P53 结合,并募集转录抑制物 HDAC 结合到 P53 的 DNA 结合位点上,从而抑制 P53 的转录活性。Marcar 等<sup>[17]</sup>证实, MAGE-A2 与 P53 核心区的 DNA 结合表面相互作用; MAGE-A 的沉默表达导致 P53 调控的一些靶基因表达上调,并且 MAGE-A 的沉默表达可以刺激 P53 蛋白与  $p21^{WAF1}$ 、MDM2 和 PUMA 启动子的相互作用。研究<sup>[18]</sup>指出, MAGE-A 家族蛋白分子通过 RBCC 结构域结合至 KAP1,

图 3 转染不同质粒后 MDA-MB-231 细胞中  $p21^{WAF1}$  启动子诱导的荧光素酶活性

Fig. 3 Luciferase activity induced by  $p21^{WAF1}$  promoter in MDA-MB-231 cells transfected with different plasmids

\*\*  $P < 0.01$  vs P53( - ) + MAGE-A9( 0 )

$\Delta P < 0.05$  vs 25 ng P53( + ) + MAGE-A9( 0 )



#### 2.4 MAGE-A9 对 MDA-MB-231 细胞增殖的影响

MTT 结果( 图 4 )显示, 转染细胞 24 h 后, 各组增殖率差异无统计学意义(  $P > 0.05$  )。转染 48 h 后, 与 pcDNA3.0 组相比, pcDNA3.0-p53 组和 P53/MAGE-A9 组细胞增殖率明显降低[ ( 228.89 ± 22.39 )%、( 291.51 ± 5.91 )% vs ( 337.23 ± 23.67 )% ,  $P < 0.05$  ]; 与 pcDNA3.0-p53 组相比, pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 组细胞增殖率明显增高

KAP1 的配体 MDM2 与之结合相互作用,共同促使 P53 泛素化并降解。KAP1 也会刺激 P53 和 HDAC1 作用,从而使 P53 去乙酰化并失活<sup>[3]</sup>。此外,miR-34a 直接靶向于 MAGE-A 基因的 3' 未翻译区,降低 MAGE-A 蛋白的表达水平,同时伴随着 P53 及其相关转录靶基因 p21<sup>WAF1</sup> 表达水平的升高<sup>[19]</sup>。在精原细胞的分化以及前髓细胞白血病中,MAGE-A 通过与 HDAC 作用,发挥抑制性功能<sup>[20-21]</sup>。

本研究主要探讨乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 MAGE-A9 对 P53 转录活性的影响,结果显示,转染 pcDNA3.0-p53 后,p21<sup>WAF1</sup> 的表达水平明显增高;转染 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 后,p21<sup>WAF1</sup> 的表达水平不同程度地降低;由此认为 MAGE-A9 抑制 P53 的转录活性。pcDNA3.0-p53 转染组 p21<sup>WAF1</sup> 诱导的荧光素酶的表达明显高于 pcDNA3.0 组;共转染恒定量 P53 和逐渐增加量的 MAGE-A9 后,p21<sup>WAF1</sup> 诱导的荧光素酶的表达逐渐降低。荧光素酶报告分析再次验证了 MAGE-A9 对 P53 转录活性的抑制作用。pcDNA3.0-p53 组 MDA-MB-231 细胞增殖率明显降低,而转染 pcDNA3.0-p53/MAGE-A9 后,MDA-MB-231 细胞增殖率明显升高,说明 MAGE-A9 抑制了 P53 的转录活性,从而抑制了 P53 生物学功能的发挥。

综上,MAGE-A9 抑制 P53 的转录活性及 P53 介导的乳腺癌细胞增殖。然而,MAGE-A9 对 P53 转录抑制作用的机制尚需进一步深入研究。

## [ 参考文献 ]

[ 1 ] Meek DW, Marcar L. MAGE-A antigens as targets in tumour therapy [ J ]. *Cancer Lett*, 2012, 324( 2 ):126-132.

[ 2 ] Ozaki T, Nakagawara A. P53: The attractive tumor suppressor in the cancer research field [ J ]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 603925.

[ 3 ] Yang B, Herrin SM, Wu J, et al. MAGE-A, mMage-b, and MAGE-C proteins form complexes with KAP1 and suppress P53-dependent apoptosis in MAGE-positive cell lines [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 20 ): 9954-9962.

[ 4 ] Monte M, Simonatto M, Peche LY, et al. MAGE-A tumor antigens target P53 transactivation function through histone deacetylase recruitment and confer resistance to chemotherapeutic agents [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103( 30 ): 11160-11165.

[ 5 ] 桑梅香,单保恩,耿翠芝,等. 人黑素瘤抗原 MAGE-A4 对 P53 转录活性的影响 [ J ]. *肿瘤*, 2009, 29( 5 ): 428-432.

[ 6 ] 丁春艳. 肿瘤抗原 MAGE-A9、-A10、-A12 在乳腺癌组织和细

胞系中的表达及意义 [ D ]. 石家庄,河北医科大学,2011.

[ 7 ] Sang M, Wang L, Ding C, et al. Melanoma-associated antigen genes--an update [ J ]. *Cancer Lett*, 2011, 302( 2 ): 85-90.

[ 8 ] Meixiang S, Yishui L, Xinliang Z, et al. MAGE-A family: Attractive targets for cancer immunotherapy [ J ]. *Vaccine*, 2011, 29( 47 ): 8496-8500.

[ 9 ] 吕伟华,桑梅香,单保恩. MAGE-A 基因亚家族及其在肿瘤临床上的应用前景 [ J ]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20( 2 ): 242-246.

[ 10 ] Curigliano G, Viale G, Ghioni M, et al. Cancer-testis antigen expression in triple-negative breast cancer [ J ]. *Ann Oncol*, 2011, 22( 1 ): 98-103.

[ 11 ] Bergeron A, Picard V, Larue H, et al. High frequency of MAGE-A4 and MAGE-A9 expression in high-risk bladder cancer [ J ]. *Int J Cancer*, 2009, 125( 6 ): 1365-1371.

[ 12 ] Herbert N, Haferkamp A, Schmitz-Winnenthal HF, et al. Concomitant tumor and autoantigen vaccination supports renal cell carcinoma rejection [ J ]. *J Immunol*, 2010, 185( 2 ): 902-916.

[ 13 ] Dey A, Lane DP, Verma CS. Modulating the P53 pathway [ J ]. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20( 1 ): 3-9.

[ 14 ] Pal D, Sur S, Mandal S, et al. Prevention of liver carcinogenesis by amarogentin through modulation of G<sub>1</sub>/S cell cycle check point and induction of apoptosis [ J ]. *Carcinogenesis*, 2012, 33( 12 ): 2424-2431.

[ 15 ] Radhakrishnan VM, Putnam CW, Qi W, et al. P53 suppresses expression of the 14-3-3 gamma oncogene [ J ]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 378.

[ 16 ] Nardiello T, Jungbluth AA, Mei A, et al. MAGE-A inhibits apoptosis in proliferating myeloma cells through repression of Bax and maintenance of surviving [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17( 13 ): 4309-4319.

[ 17 ] Marcar L, Maclaine NJ, Hupp TR, et al. Mage-A cancer/testis antigens inhibit P53 function by blocking its interaction with chromatin [ J ]. *Cancer Res*, 2010, 70( 24 ): 10362-10370.

[ 18 ] Ladelfa MF, Peche LY, Toledo MF, et al. Tumor-specific MAGE proteins as regulators of P53 function [ J ]. *Cancer Lett*, 2012, 325( 1 ): 11-17.

[ 19 ] Weeraratne SD, Amani V, Neiss A, et al. miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and P53 in medulloblastoma [ J ]. *Neuro Oncol*, 2011, 13( 2 ): 165-175.

[ 20 ] Simpson AJ, Caballero OL, Jungbluth A, et al. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5( 8 ): 615-625.

[ 21 ] Peche LY, Scolz M, Ladelfa MF, et al. MageA2 restrains cellular senescence by targeting the function of PMLIV/P53 axis at the PML-NBs [ J ]. *Cell Death Differ*, 2012, 19( 6 ): 926-936.

[ 收稿日期 ] 2013-06-08

[ 修回日期 ] 2013-07-29

[ 本文编辑 ] 韩丹,周玲琳