

乳腺癌中P53的表达与上皮-间质转化的相关性及其临床意义*

霍莉莉 李 慧 魏 枫 任秀宝

摘要 目的:探讨乳腺癌组织中P53的表达和上皮-间质转化(EMT)的相互关系及其临床意义。**方法:**免疫组织化学法检测63例乳腺癌组织中P53、Twist、Snail、E-Cadherin、N-Cadherin、Vimentin和Fibronectin的表达情况,分析乳腺癌突变型P53蛋白表达与临床病理特征,患者预后和EMT发生之间的关系。**结果:**P53、Twist和Snail的阳性率以及EMT的发生率分别为44.4%(28/63)、54.0%(34/63)、68.3%(43/63)和41.3%(26/63)。乳腺癌P53表达与组织学分级相关($P<0.05$),与其他临床病理特征无关($P>0.05$)。P53与Twist、Snail的表达存在相关性,而Twist、Snail和EMT发生相关($P<0.05$)。多因素分析显示,淋巴结转移、P53和EMT是乳腺癌患者预后的独立影响因素。**结论:**P53的表达与乳腺癌组织学分级和EMT的发生相关,是患者预后的独立影响因素,可作为乳腺癌治疗的重要靶点。

关键词 乳腺肿瘤 P53 上皮-间质转化 预后 免疫组织化学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140603

Correlation and clinical significance of P53 expression with epithelial-mesenchymal transition in breast cancer

Lili HUO^{1,2,3}, Hui LI^{1,2,3}, Feng WEI^{1,2,3}, Xiubao REN^{1,2,3}

Correspondence to: Xiubao REN; E-mail: rwziyi@yahoo.com

¹Department of Immunology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, ²National Clinical Research Center of Cancer, and ³Key Laboratory of Cancer Immunology and Biotherapy, Tianjin, Tianjin 300060, China

This work was supported by the Tianjin Municipal Application Foundation and Cutting-edge Technology Research Project (No. 12JCYBJC16100)

Abstract Objective: This study aims to investigate the correlation and significance between the expression of P53 and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in breast cancer. **Methods:** The expression patterns of P53, Twist, Snail, E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, and Fibronectin protein were detected via immunohistochemistry in 63 cases with breast carcinoma. The correlation of P53 protein with clinicopathologic features and survival of breast carcinoma, as well as the relationship between the expression of P53 and EMT, was analyzed. **Results:** The expression rates of P53, Twist, Snail, and EMT are 44.4% (28/63), 54.0% (34/63), 68.3% (43/63), and 41.3% (26/63), respectively. The P53 protein expression is correlated with tumor grade ($P<0.05$) but not with other clinicopathologic features ($P>0.05$). The expression of P53 is also correlated with the expression of Twist and Snail, which are associated with EMT ($P<0.05$). Multivariate survival analysis reveals that lymph node metastasis, P53, and EMT are independent prognostic factors. **Conclusion:** The expression of P53 is correlated with tumor grade and EMT in breast cancer, which can be used as an independent prognostic factor. Therefore, P53 may be an effective target for breast cancer therapy.

Keywords: breast neoplasms, P53, epithelial-mesenchymal transition, prognosis, immunohistochemistry

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发生发展是多基因改变和环境因素联合作用的结果。其中,P53突变是常见的基因改变之一,研究发现突变型P53的表达与乳腺癌预后不良相关^[1]。上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指具有极性的上皮细胞转化成为间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程,目前研究认为EMT是肿瘤细胞发生侵袭与转移的重要机制^[2-3]。本研究采用免疫组织

化学法检测P53和EMT标志物在人乳腺癌组织中的表达水平,探讨P53和EMT之间的相互关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 患者资料 所有标本均取自天津医科大学肿瘤医院乳腺外科2003年7月至2007年7月手术切除的浸润性乳腺癌组织共63例,经病理确诊均为非特殊型浸润性导管癌。患者均为女性,年龄27~69岁,

作者单位:天津医科大学肿瘤医院免疫室,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室(天津市300060)

*本文课题受天津市应用基础及前沿技术研究计划项目资助(编号:12JCYBJC16100)

通信作者:任秀宝 rwziyi@yahoo.com

中位年龄49岁。手术前均未接受过抗癌治疗(包括放疗、化疗及内分泌治疗等)。患者术后分期: I期4例, II A期24例, II B期20例, III A期7例, III B期2例, III C期5例, IV期1例。组织学分级: I级3例, II级42例, III级18例。ER(+)14例, PR(+)12例, HER-2(+)39例。术后辅助化疗、放疗及内分泌治疗。随访时间从手术切除时间开始到死亡或2013年3月。本研究取得受试者知情同意,符合伦理学标准。

1.1.2 主要试剂 P53鼠抗人单克隆抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。Twist兔抗人多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司, Snail兔抗人多克隆抗体购自英国Abcam公司。E-Cadherin、N-Cadherin、Vimentin、Fibronectin鼠抗人单克隆抗体购自美国BD公司。EliVision plus检测试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学法检测乳腺癌组织P53、Twist、Snail和EMT标志物的表达 标本经10%中性甲醛固定,常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片,常规HE染色及免疫组织化学染色。石蜡切片常规脱蜡水化, P53抗体采用EDTA(pH8.0)、其他抗体采用柠檬酸钠缓冲液热抗原修复,3% H₂O₂室温孵育20 min阻断内源性过氧化物酶活性。滴加一抗,4℃孵育过夜。滴加增加剂,湿盒室温孵育20 min。滴加酶标记的二抗,湿盒室温孵育30 min。DAB显色,苏木精对比染色。常规酒精梯度脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。以PBS代替一抗行阴性对照。

1.2.2 阳性结果判断 1)P53阳性结果判断: P53以细胞核出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数≥10%为阳性切片。2)Twist和Snail阳性结果判断: 半定量判断免疫组织化学结果,光镜下随机观察10个高倍镜视野,每个视野计数100个肿瘤细胞。按着色程度评分:0分为无着色,1分为浅黄色,2分为棕黄色,3分为棕褐色;

按阳性细胞所占比例评分:0分为<10%,1分为10%~24%,2分为25%~49%,3分为≥50%。以两者之和判定结果,0~2分为阴性,3~6分为阳性。3)EMT阳性结果判断: E-Cadherin以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数>50%为阳性切片;N-Cadherin以细胞膜和(或)细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数>1%为阳性切片;Vimentin以细胞质内出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数>1%为阳性切片;Fibronectin以细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性表达,阳性细胞数>1%为阳性切片。其中E-Cadherin为上皮细胞标志物, N-Cadherin、Vimentin和Fibronectin为间质细胞标志物。上皮细胞标志物表达阴性或者任一间质细胞标志物表达阳性计为EMT阳性。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 18.0统计软件进行Mann-Whitney U检验、Kruskal-Wallis检验和χ²检验,采用偏相关分析和二元Logistic回归分析进行相关性分析,运用单因素Kaplan-Meier生存分析和多因素Cox生存分析模型分析影响乳腺癌患者预后的相关因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 P53、Twist、Snail和EMT标志物的表达情况

P53的表达主要位于细胞核,在检测的63例标本中有28例表达阳性,阳性表达率为44.4%。Twist主要定位于细胞质,少数细胞核中亦有表达,阳性表达率为54.0%(34/63)。Snail定位于细胞核,阳性表达率为68.3%(43/63)。E-Cadherin表达于细胞膜和细胞质,其阳性表达率为74.6%(47/63)。N-Cadherin表达于细胞膜和(或)细胞质,其阳性表达率为38.1%(24/63)。Vimentin表达于细胞质,其阳性表达率为23.8%(15/63)。Fibronectin表达于细胞膜,其阳性表达率为7.9%(5/63)。根据EMT发生的判定标准,EMT阳性率为41.3%(26/63,图1)。

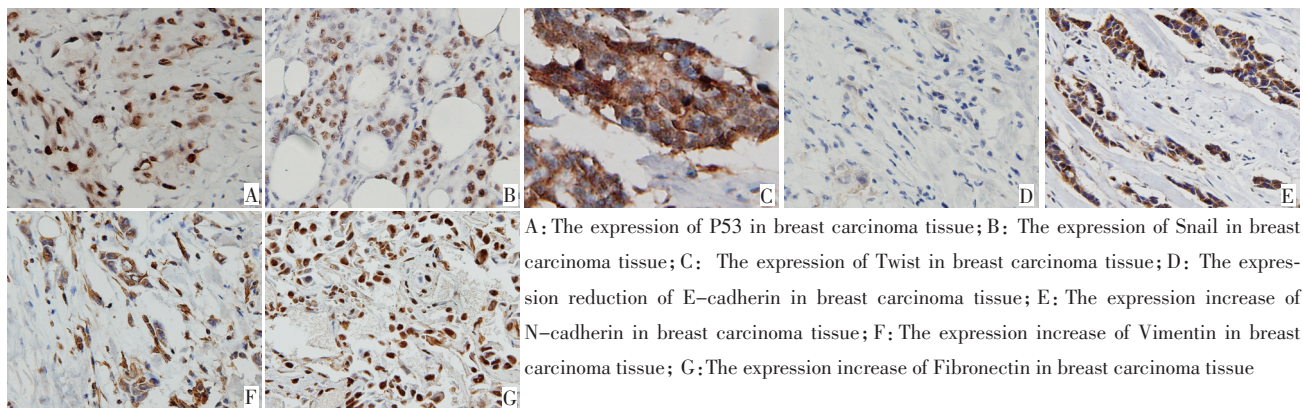


图1 免疫组织化学法检测P53、Snail、Twist和EMT标志物的表达情况(IHC×400)
Fig 1 Immune staining detected the expression of P53, Snail, Twist and markers of EMT(IHC×400)

2.2 乳腺癌P53的表达与患者临床病理特征的关系

比较乳腺癌组织P53蛋白表达与患者年龄、肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、pTNM分期、ER、PR、HER-2的关系,发现其与组织学分级有关($P<0.05$),组织学Ⅲ级患者的P53表达率明显高于Ⅰ、Ⅱ级患者。P53的表达与其他临床病理特征无关($P>0.05$,表1)。

2.3 P53的表达和EMT发生与乳腺癌患者的预后分析

单因素分析显示,淋巴结转移、P53和EMT与患者预后相关,而年龄、肿瘤大小、组织学分级、pTNM、ER、PR、HER-2、Twist和Snail与预后无关(表2)。多因素分析显示,淋巴结转移、P53和EMT是患者预后的独立影响因素。

表1 63例乳腺癌P53的表达与临床病理特征的关系

Table 1 Correlation between expression of P53 and clinicopathologic features of breast carcinoma

Features	P53		P
	Negative	Positive	
Age(years)			
≤50	20	16	0.782 ^a
>50	15	12	
Tumor size(cm)			
≤2	2	4	0.342 ^b
2-5	28	18	
>5	5	6	
Tumor grade			
Ⅰ	3	0	0.037 ^{b*}
Ⅱ	26	16	
Ⅲ	6	12	
Positive nodes			
-	17	13	0.866 ^c
+	18	15	
pTNM			
Ⅰ	1	3	0.442 ^b
Ⅱ	25	19	
Ⅲ-Ⅳ	9	6	
ER			
-	28	21	0.635 ^c
+	7	7	
PR			
-	29	22	0.667 ^c
+	6	6	
HER-2			
-	15	9	0.384 ^d
+	20	19	

^aMann-Whitney U test; ^bKruskal-Wallis test; ^c χ^2 test; ^d $P<0.05$

表2 乳腺癌患者预后影响因素

Table 2 Univariate analysis of overall survival

Feature	Number (%)	OS		P
		Median	95%CI	
Age(years)				
≤50	36(57.1)	94.9	83.5 ~ 106.4	0.258
>50	27(42.9)	88.1	74.7 ~ 101.5	
Tumor size(cm)				
≤2	6(9.5)	101.0	83.9 ~ 118.1	0.986
2-5	46(73.0)	90.8	80.1 ~ 101.5	
>5	11(17.5)	91.2	71.2 ~ 111.2	
Tumor grade				
Ⅰ	3(4.8)	104.5	86.1 ~ 122.9	0.073
Ⅱ	42(66.7)	97.3	87.2 ~ 107.4	
Ⅲ	18(28.5)	77.1	59.5 ~ 94.7	
Positive nodes				
-	30(47.6)	101.6	90.6 ~ 112.6	0.027 [*]
+	33(52.4)	83.0	70.4 ~ 95.6	
pTNM				
Ⅰ	4(6.3)	109.6	100.4 ~ 118.8	0.074
Ⅱ	44(69.8)	95.9	85.7 ~ 106.1	
Ⅲ-Ⅳ	15(23.9)	75.8	57.1 ~ 94.4	
ER				
-	49(77.8)	92.2	82.1 ~ 102.4	0.689
+	14(22.2)	91.1	74 ~ 108.2	
PR				
-	51(81.0)	91.6	81.8 ~ 101.3	0.828
+	12(19.0)	92.2	72.3 ~ 112	
HER-2				
-	24(38.1)	89.8	74.5 ~ 105.2	0.901
+	39(61.9)	93.4	82.9 ~ 103.9	
P53				
-	35(55.6)	100.0	89.7 ~ 110.4	0.019 [*]
+	28(44.4)	81.2	67.2 ~ 95.1	
Twist				
-	29(46.0)	88.7	75.1 ~ 102.3	0.592
+	34(54.0)	94.4	83.1 ~ 105.7	
Snail				
-	20(31.7)	100.5	87.6 ~ 113.4	0.198
+	43(68.3)	87.8	76.6 ~ 98.9	
EMT				
-	37(58.7)	100.1	90.4 ~ 110	0.022 [*]
+	26(41.3)	79.6	64.8 ~ 94.5	

* $P<0.05$

2.4 P53、Twist、Snail和EMT发生的相关性

应用二元 Logistic 回归分析 P53、Twist、Snail 和 EMT 发生的关系。以 EMT 为因变量 Y, P53、Twist 和 Snail 为自变量 X, 建立 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(p) = -3.076 + 2.069 \times \text{Twist} + 1.914 \times \text{Snail}$ 。Logistic 回归

模型似然比检验结果差异有统计学意义($P<0.001$), 回归系数 Wald χ^2 检验显示 $P<0.05$ 。Twist 优势比 OR=7.915 (2.089, 29.990), Snail 优势比 OR=6.782 (1.254, 36.688), 因此可以认为 Twist 和 Snail 是 EMT 发生的危险因素, 即 Twist 和 Snail 的表达可以促使 EMT 发生。在控制 EMT 的条件下进行 P53 与 Twist, 以及 P53 与 Snail 的偏相关分析, 发现均呈正相关($P<0.001$)。可据此认为在消除 EMT 影响的条件下, 乳腺癌 P53 与 Twist 和 Snail 的表达间存在相关性。

3 讨论

p53 基因定位于 17p13.1, 其编码的 P53 蛋白在 DNA 损伤修复、细胞凋亡和细胞周期阻滞等生物效应中发挥重要作用^[4]。在肿瘤发生过程中, p53 是最常见的突变基因之一。突变型 P53 不能有效激活 P53 下游的 DNA 损伤应激反应途径, 从而失去了肿瘤抑制功能。免疫组织化学是检测肿瘤组织 P53 表达水平的常用手段。因野生型 P53 蛋白的半衰期较短, 免疫组织化学法无法检测到; 而突变型 P53 半衰期增长, 因此免疫组织化学法检测到的 P53 均为突变型 P53^[5]。本研究发现随着乳腺癌组织学分级的升高, P53 的表达率增加, 说明 P53 与乳腺癌的恶性程度有关。有研究也报道 P53 的表达与乳腺癌组织学分级相关, 是患者预后不良的独立预测因素之一^[1]。

上皮细胞经历 EMT 过程后会出现细胞间连接消失、细胞游走和侵袭能力增强。因此, 肿瘤细胞经历 EMT 是肿瘤发生浸润转移的重要途径^[6-7], 而探讨 EMT 的发生机制和影响因素对于减少肿瘤转移, 延长患者生存时间具有重要意义。目前认为转录因子 Twist 和 Snail 在 EMT 的发生过程中具有重要作用。肿瘤细胞高表达 Twist 和 Snail, 可以抑制 E-Cadherin 等上皮标志物的转录, 同时上调 N-Cadherin 等间质标志物的表达水平, 从而介导 EMT 的发生^[7-8]。本研究也发现, 乳腺癌组织表达 Twist 和 Snail 能够促进 EMT 的发生。

近年来有学者提出 P53 也参与调控 EMT 过程。有研究认为, P53 可以通过激活 miR-200、miR-192 和 miR-34 等 microRNA, 降低 ZEB1、ZEB2 和 Snail 的表达, 从而抑制 EMT 的发生^[9-11]。因此, 在 p53 基因突变的肿瘤细胞会出现 P53 功能缺失, 从而促进 EMT 的发生。不仅如此, 近年来研究发现某些突变型 P53 还具有获得性功能, 可以抑制野生型 P53 的活性或者诱导某些基因表达进而促进肿瘤的发生^[4, 12]。在子宫内膜癌, 突变型 P53 能够直接结合 miR-130b 的启动子, 抑制其转录, 从而上调 ZEB1 的表达水平, 促进 EMT 的发生并增强细胞的侵袭能力^[13]。肺癌 p53 基因突变与 Slug 高表达和 E-Cadherin 低表达有关。沉

默高侵袭性 NSCLC 细胞系中突变型 P53 的表达, 能够显著降低 Slug 的水平, 增加 E-cadherin 的表达, 同时降低细胞侵袭能力。重新表达 Slug 能够逆转这些变化^[14]。Zhang 等^[15]发现突变型 P53 能够诱导 MCF-10A 发生 EMT。在乳腺癌 MCF7 细胞转入 R175H 和 R273H 两种突变型 P53 会出现 Snail1 蛋白表达增加、E-Cadherin 表达下降, 同时细胞侵袭能力增加; 沉默表达突变型 P53 的 MDA-MB-231 的 Snail1 的表达或者异位表达 miR-34a, 都能够抑制细胞的侵袭特性, 诱导上皮细胞标志物的再表达同时下调间质细胞标志物的水平^[16]。上述研究表明突变型 P53 具有获得性功能, 能够诱导肿瘤细胞发生 EMT。但是这些研究主要探讨了肿瘤细胞系表达突变型 P53 可以诱导 EMT 的发生, 提高肿瘤细胞的侵袭和转移能力, 而关于肿瘤标本中突变型 P53 和 EMT 的相关性少有报道。因此, 本研究以乳腺癌组织标本为研究对象, 发现乳腺癌患者突变型 P53 的表达与转录因子 Twist 和 Snail 的表达呈正相关, 而据上文所述 Twist 和 Snail 能促进 EMT 的发生。生存分析发现突变型 P53 和 EMT 均为乳腺癌预后的独立影响因素。据此推测乳腺癌患者可能通过表达突变型 P53 上调 Twist 和 Snail 的表达, 后者诱导肿瘤细胞发生 EMT, 进而促进转移, 影响预后。Coradini 等^[17]发现存在 p53 基因突变的乳腺癌其编码顶端连接复合体的基因 IN-ADL、JAM2、JAM3、MAGI1、PARD6B 和 PVRL2 的表达显著下调, 同时有编码 N-Cadherin 的基因 CDH2 和细胞增殖与转移相关基因 CCNE2、CDK4、CDK6、MKI67 和 MTA1 的过表达, 进一步支持了上述结论。

目前, 乳腺癌的复发和转移仍然是威胁患者生存的重要原因。突变型 P53 参与乳腺癌发生发展的多个环节, 能够促进肿瘤的浸润转移, 因此, 针对突变型 P53 的治疗策略很可能达到抑制肿瘤细胞转移的效果, 成为肿瘤治疗的新思路。

参考文献

- 1 Dookeran KA, Dignam JJ, Ferrer K, et al. p53 as a marker of prognosis in African-American women with breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(5):1398-1405.
- 2 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- 3 Jeong H, Ryu YJ, An J, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer correlates with high histological grade and triple-negative phenotype[J]. *Histopathology*, 2012, 60(6B):E87-E95.
- 4 Walerych D, Napoli M, Collavin L, et al. The rebel angel: mutant p53 as the driving oncogene in breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11):2007-2017.
- 5 Zhang Q, Liu H. The expression of P53 in triple negative breast cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38(4):214-217.[张勤, 刘红. P53 在三阴性乳腺癌中

- 的表达及临床意义[J].中国肿瘤临床,2011,38(4):214-217.]
- 6 Trimboli AJ, Fukino K, de Bruin A, et al. Direct evidence for epithelial-mesenchymal transitions in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(3):937-945.
 - 7 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871-890.
 - 8 Alexander NR, Tran NL, Rekapally H, et al. N-cadherin gene expression in prostate carcinoma is modulated by integrin-dependent nuclear translocation of Twist1[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7):3365-3369.
 - 9 Siemens H, Jackstadt R, Hunten S, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(24):4256-4271.
 - 10 Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(5):875-883.
 - 11 Chang CJ, Chao CH, Xia W, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3):317-323.
 - 12 Muller PA, Vousden KH, Norman JC. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(2):209-218.
 - 13 Dong P, Karaayvaz M, Jia N, et al. Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(27):3286-3295.
 - 14 Wang SP, Wang WL, Chang YL, et al. p53 controls cancer cell invasion by inducing the MDM2-mediated degradation of Slug[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(6):694-704.
 - 15 Zhang Y, Yan W, Chen X. Mutant p53 disrupts MCF-10A cell polarity in three-dimensional culture via epithelial-to-mesenchymal transitions[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(18):16218-16228.
 - 16 Kim NH, Kim HS, Li XY, et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(3):417-433.
 - 17 Coradini D, Fornili M, Ambrogio F, et al. TP53 mutation, epithelial-mesenchymal transition, and stemlike features in breast cancer subtypes[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:254085.
- (2014-04-11 收稿)
(2014-06-04 修回)
(本文编辑:周晓颖)



作者简介

霍莉莉 硕士生在读。研究方向为肿瘤微环境与肿瘤干细胞影响与机制。
E-mail: shanping.li@aliyun.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

天津市肿瘤医院研究发现肿瘤发病和预后相关变异基因

恶性肿瘤的发病率及死亡率均呈上升趋势,癌症死亡已成为人类第一位重要死因,“人们为什么会得癌症”、“得了癌症怎样得到更有针对性的治疗”成了大众普遍关心的问题。天津市肿瘤医院流行病室主任陈可欣教授主持的“常见恶性肿瘤的分子流行病学及相关基因的功能研究”发现肿瘤发病和预后相关变异基因,首次发现与乳腺癌等恶性肿瘤易感性显著相关靶序列 SNPs,并填补了目前我国在有针对性地开展常见恶性肿瘤的三级预防模式及个体化预防措施的研究方面的空白,即不但开展针对病因的一级预防,更注重通过一级预防进行早期发现,从而达到早期诊断和早期治疗、提高患者生存率的二级和三级预防,对易感人群筛查及个体化诊疗等方面具有重要意义。该研究项目获2014年天津市科技进步一等奖。

陈可欣教授所主持的课题采用宏观流行病学和微观分子生物学相结合的方法,研究环境因素、基因、机体内源因素等与常见恶性肿瘤发生之间的关系,探索与常见恶性肿瘤发生及发展相关的遗传变异,确定影响其早诊和预后分子标志物,为筛选易感人群,早诊及预测预后措施的建立提供科学依据。该研究在已建立的常见恶性肿瘤的队列人群和病例对照平台基础上,进行常见恶性肿瘤人群易感基因的 SNPs 和突变位点的筛选和验证研究,旨在建立基于遗传标记和 SNPs 的诊断技术,通过全基因组高通量技术检测和生物信息学分析常见恶性肿瘤发生发展过程中调控网络的关键节点。这些遗传信息的改变可作为常见恶性肿瘤易感人群筛查、个体化诊断和治疗的遗传标记,对筛选易感人群、进一步提高个体化诊疗水平、最终提高患者生存率及生活质量,具有重要意义。

该研究受到教育部创新团队发展计划基金、863 专项、科技部新药创制平台、6 项国家自然科学基金、7 项省部级项目资助。在 *Cancer Cell*、*Nature Genet*、*JCI*、*PNAS*、*Cancer Res*、*Clin Cancer Res*、*Carcinogenesis* 等专业杂志上发表 SCI 论文 46 篇。研究成果已被天津市肿瘤医院、天津市疾病预防控制中心、上海肿瘤研究所、南京医科大学公共卫生学院和中山大学肿瘤医院所应用。

(摘自天津肿瘤医院网站)