

MDM2基因与前列腺癌相关性的初步研究

于佳¹ 张景楠² 李文博¹ 李秀秀¹

1. 宁夏医科大学基础医学院 宁夏银川 750004

2. 宁夏医科大学临床医学院 宁夏银川 750004

摘要: 目的: 本研究立足于公共组学数据库, 采用生物信息学方法对前列腺癌和MDM2基因数据进行分析, 以期前列腺癌分子标志物的判定奠定基础。方法: 使用SPSS23.0软件对数据进行分析, 采用 χ^2 检验、t检验和非参数检验等方法对患者相关因素进行组间比较。结果: 1.MDM2的表达基于不同因素表达结果各有不同: 在正常人与高加索患者间的表达差异极显著, 有统计学意义($P=0.00776<0.01$); 在正常人与TP53突变患者间的表达差异有统计学意义($P=0.0351<0.05$); 在正常人与格里森得分6的患者及格里森得分6与9的患者间的表达均有统计学意义($P=0.0152<0.05$, $P=0.0475<0.05$), 在格里森得分6与7的患者之间, 差异极显著有统计学意义($P=0.00646<0.01$)。2. 经Log-Rank检验比较, MDM2的表达水平基于格里森评分是患者预后的不良因素, $P=0.00033<0.01$, 差异极显著且有统计学意义。3. 经Log-Rank检验, MDM2相关基因NOTCH、LED3和FRS2和NDUF87的表达水平不是前列腺癌患者预后的不良因素。结论: 前列腺癌的发病率和死亡率与人群所处地域和种族相关; 临床诊断应重视TP53突变及格里森得分指标, 尽早检测。

关键词: 前列腺癌; MDM2; 表达

Preliminary study on the correlation between MDM2 gene and prostate cancer

Jia Yu¹, Jingnan Zhang², Wenbo Li¹, Xiuxiu Li¹

1. School of basic medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, 750004

2. School of clinical medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia, 750004

Abstract: Objective: Based on the public omics database, this study used bioinformatics methods to analyze the data of prostate cancer and MDM2 gene, in order to lay the foundation for the determination of molecular markers of prostate cancer. **Methods:** spss23.0 software was used to analyze the data χ^2 test, t-test and non parametric test were used to compare the related factors of patients between groups. **Results:** 1. The expression of MDM2 was different based on different factors: the expression difference between normal people and Caucasian patients was statistically significant ($p=0.00776<0.01$); The expression difference between normal people and patients with TP53 mutation was statistically significant ($p=0.0351 < 0.05$); There was significant difference between normal people and patients with Gleason score 6 and patients with Gleason score 6 and 9 ($p=0.0152 < 0.05$, $p=0.0475 < 0.05$), and there was significant difference between patients with Gleason score 6 and 7 ($p=0.00646 < 0.01$). 2. Compared with log rank test, the expression level of MDM2 based on Gleason score was a bad factor for the prognosis of patients, $p=0.00033<0.01$, The difference was very significant and statistically significant. 3. By log rank test, the expression levels of MDM2 related genes notch, ledm3, FRS2 and nduf87 are not adverse factors for the prognosis of prostate cancer patients. **Conclusion:** the incidence rate and mortality of prostate cancer are related to the region and race of the population; Clinical diagnosis should pay attention to TP53 mutation and Gleason score index, and detect them as soon as possible.

Keywords: prostate cancer; MDM2; expression

基金项目: 宁夏自然科学基金 (2020AAC03156)

前列腺癌 (prostate cancer, PC) 是泌尿系统的常见肿瘤之一, 极大危害男性健康。据统计, 2018年全球有近130万新发病例和35.9万死亡病例, 占男性恶性肿瘤发病率的13.5%, 高居第二; 占男性恶性肿瘤死亡率的6.7%, 高居第五^[1]。在中国, 前列腺癌的患病率也在逐年增加^[2]。前列腺癌发病隐匿, 发现时已多为晚期。目前还不能对其有效治疗^[3, 4]。因此, 对患者进行早期诊断并治疗, 能极大提高患者的生存率, 而筛选前列腺癌的生物标志物对其预防和前期诊治都具有重要意义。

鼠双微体基因2 (murine double minute 2, MDM2) 广泛存在于正常人体的各个器官中, MDM2的过度表达与多种恶性肿瘤的发生和发展相关^[5-9], 与前列腺癌也有着密切联系^[10]。癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 是目前最大的公共组学数据库, 近年来国内外学者通过生物信息学方法对这个数据库进行了多项研究^[11-13]。本研究利用TCGA的基因数据集, 筛选与前列腺癌相关的基因MDM2并对其进行生物信息学分析, 为前列腺癌的早期诊断及生存预后提供依据。

1 一般资料与方法

1.1 一般资料

利用电脑、校园网及图书馆资源, 以“prostate cancer; MDM2”作为关键词, 从TCGA数据库搜索基因数据, 对数据进行收集和整理。

1.2 评价指标

评价MDM2与前列腺癌的关联性从三方面入手: 基因表达、预后生存率以及其他基因的相关性。

1.2.1 基因表达相关指标: 样本、种族、年龄、格里森评分和TP53突变状态。

1.2.2 预后生存率相关指标: Kaplan-Meier法分析患者的总体生存率结果。

1.2.3 与其他基因的相关性: 从正、负相关两方面着手。

1.3 统计学方法

使用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析, 采用 χ^2 检验、t检验和非参数检验等方法对患者相关因素进行比较, 所有数据均以平均值 \pm 标准差(SD)或患者人数和百分比表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义^[14]。

2 结果

2.1 MDM2的表达结果

经比较分析, 得出:

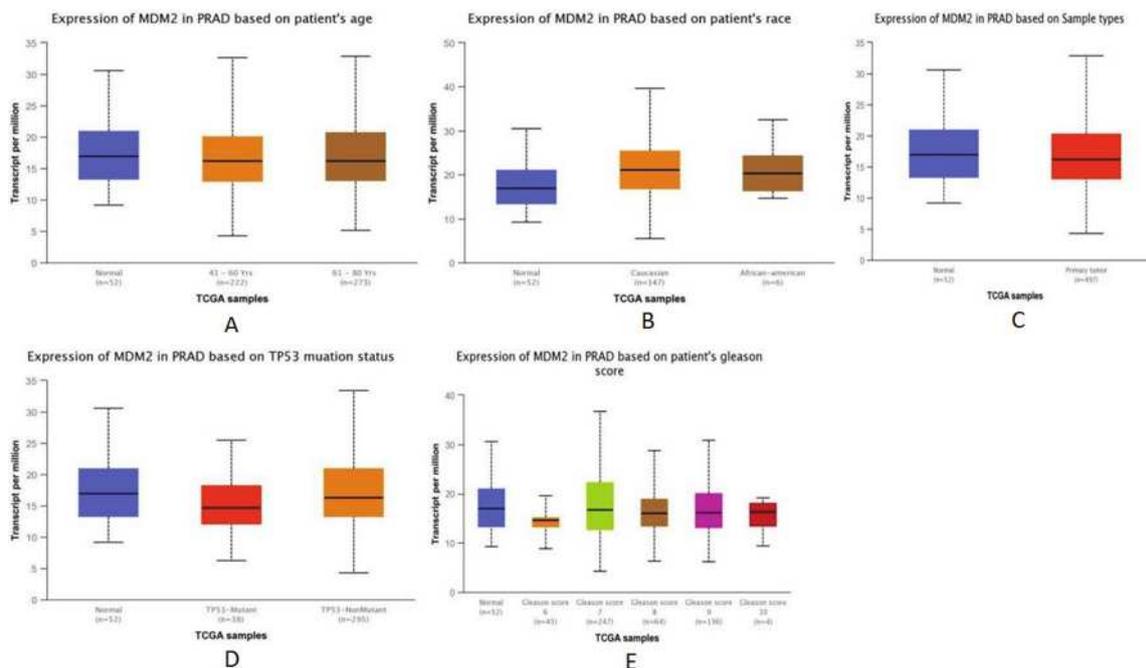


图1 MDM2在前列腺癌中的表达结果

A. 基于患者年龄, B. 基于患者种族, C. 基于样本类型, D. 基于TP53突变状态, E. 基于患者的格里森分数

1. MDM2的表达在患者年龄41-60岁与61-80岁间的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. MDM2的表达在正常人与高加索患者之间比较, 差异极显著且有统计学意义 ($P=0.00776 < 0.01$)。

3. MDM2的表达在正常组织和前列腺癌组织中的比较没有统计学意义 ($P > 0.05$)。

4. MDM2的表达在正常人与TP53突变前列腺癌患者间比较, 差异显著且有统计学意义 ($P=0.0351 < 0.05$)。

5. 在正常人与格里森分数为6至9的前列腺癌患者中, MDM2的表达在正常人与格里森得分6的患者以及格里森得分6与9的患者之间差异显著有统计学意义 ($P=0.0152 < 0.05$, $P=0.0475 < 0.05$); 在格里森得分6与7的患者之间, 差异极显著有统计学意义 ($P=0.00646 < 0.01$)。

2.2 MDM2表达水平对患者生存期的影响

利用Kaplan–Meier法分析影响患者预后生存的危险因素^[15], 包括样本类型、种族、格里森评分和分子特征。经Log–Rank检验比较, 格里森评分是患者预后的不良因素, 差异极显著, 有统计学意义 ($P=0.00033 < 0.01$), 如图2B。

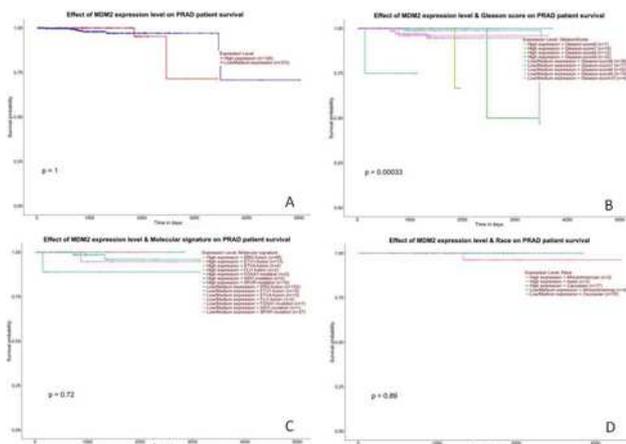


图2 Kaplan–Meier 曲线分析患者的总体生存率与样本类型 (A)、患者格里森评分 (B)、分子特征 (C) 和患者种族 (D) 的关系

2.3 MDM2与其他基因的相互作用

2.3.1 筛选基因: 正相关的基因NOTCH、LEDM3和FRS2, 负相关基因NDUF87。

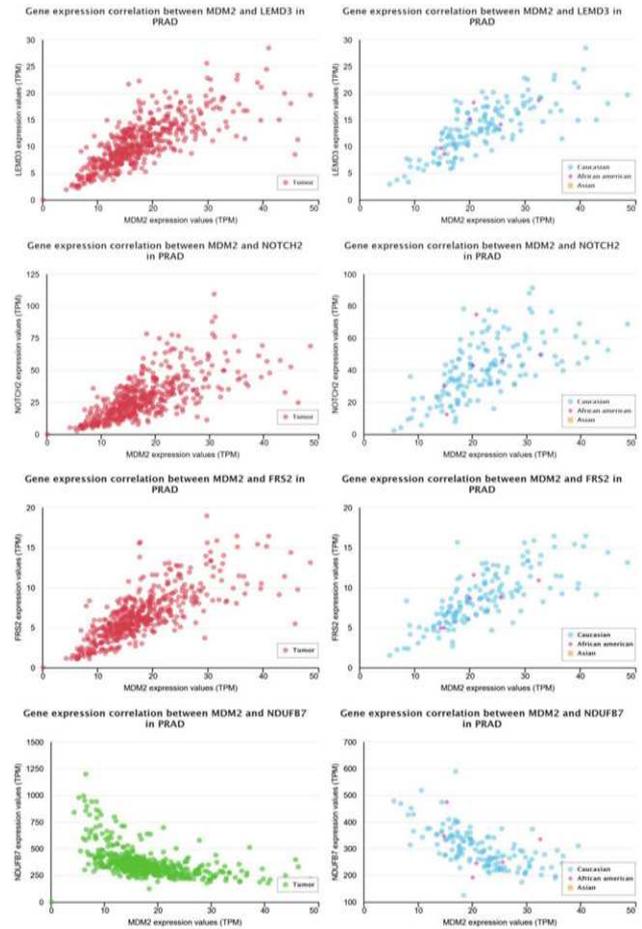


图3 MDM2的相关基因

2.3.2 MDM2相关基因表达水平对前列腺癌患者生存期的影响结果

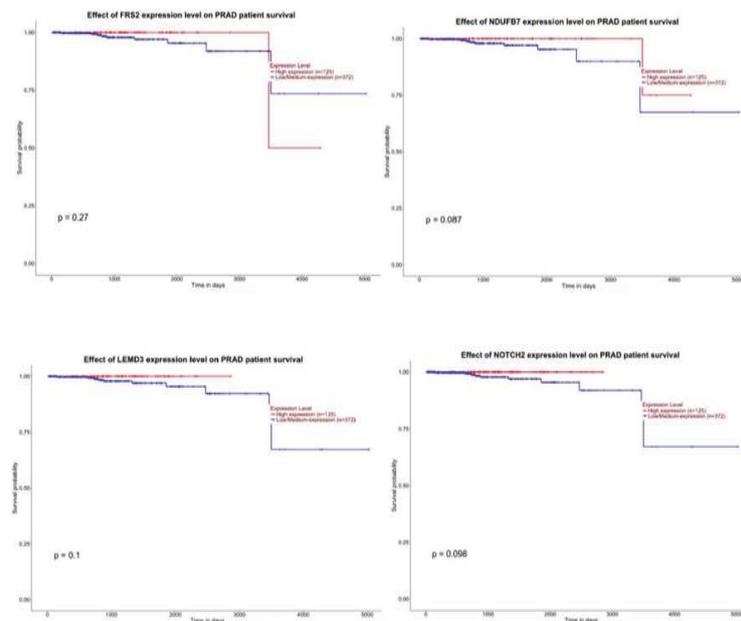


图4 NOTCH、LEDM3和FRS2和NDUF87表达水平对前列腺癌患者生存期的影响

经Log-Rank检验比较得出, NOTCH、LED3M3、FRS2和NDUF87的表达水平并非患者预后的不良因素, 差异没有统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

经比较研究, 前列腺癌的发病率和死亡率与人群所处地域和种族息息相关。不仅如此, 前列腺癌的产生和恶化过程包涵着多种分子的突变, 这些变化可以借助前列腺癌基因表达的变化来反映。TP53基因是一个重要的抑癌基因, 其突变可导致其空间构象改变, 丧失抑癌功能, 导致肿瘤细胞无节制扩增, 预后较差。而格里森评分可反应前列腺癌组织的分化程度, 评分越高, 恶性程度越高。在本研究中, MDM2的表达基于TP53突变和格里森得分6的患者在与正常男性的比较中, 差异均具有统计学意义。提示我们, 临床对前列腺癌的诊断, 应重视这两个指标。

参考文献:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7-34.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[3] 刘定益, 楚晨龙, 周燕峰等. 215例前列腺癌治疗分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(8): 128-132.

[4] Liu DY, Chu CL, Zhou YF, et al. Analysis of 215 cases of prostate cancer treatment[J]. *Chin J Modern Med*, 2017, 27(8):128-132.

[5] Jainagul I, Elnura T, Nazira A, et al. The association of polymorphic markers Arg399Gln of XRCC1 gene, Arg72Pro of TP53 gene and T309G of MDM2 gene with breast cancer in Kyrgyz females[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 758.

[6] Ding H, Dai Y, Ning ZY, et al. Murine double minute 2 SNP T309G polymorphism and urinary tract cancer[J].

Medicine, 2016, 95(12):2941.

[7] Tian XD, Wang B, Guo JT, et al. The MDM2 T309G polymorphism and risk of lung cancer: An updated meta analysis of 10, 186 cases and 14, 155 controls[J]. *Panminerva Medical*, 2016, 58(4): 341-348.

[8] Chen JY, Yang H, Wen J, et al. Association between positive murine double minute 2 expression and clinicopathological characteristics of esophageal squamous cell carcinoma: A Meta-analysis[J]. *Diseases of the Esophagus*, 2016, 29(7): 856-863.

[9] Xue ZW, Zhu XL, Teng YC. Relationship between murine double minute 2(MDM2) T309G polymorphism and endometrial cancer risk: A Meta-analysis[J]. *Medical Science Monitor*, 2016(22): 3186-3190.

[10] Wang C, Cai L, Liu J, et al. MicroRNA-30a-5p inhibits the growth of renal cell carcinoma by modulating GRP78 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2405-2419.

[11] Xu S, Kong D, Chen Q, et al. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):129.

[12] Giulietti M, Occhipinti G, Principato G, et al. Weighted gene co-expression network analysis reveals key genes involved in pancreatic ductal adenocarcinoma development[J]. *Cell Oncol*, 2016, 39(4): 379-388.

[13] 顾方六. 现代前列腺病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 276.

[14] 鲍镇美. 晚期前列腺癌的治疗新动向[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2002, 23(2): 69-71.

[15] 韩苏军, 张思维, 陈万青等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(4): 330-334.