

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.03.018

· 综述 ·

肾癌相关抑癌基因

Renal carcinoma related tumor suppressor genes

马伟杰 综述,张君 审阅(北京大学医学部基础医学院免疫学系,北京,100191)

[摘要] 肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,晚期肾癌预后差且对放化疗不敏感。随着肿瘤生物治疗手段的不断发展,抑癌基因逐渐成为重要的研究对象,其表达下调和失活与肿瘤的发生发展密切相关。以往的研究发现了希佩尔林道(von Hippel-Lindau, *VHL*)基因、*P16*、*P53*等一批经典的抑癌基因,近年来,这些基因在肾癌的调控中的作用有一些新的发现,为肾癌的生物治疗提供了更广阔的思路。同时,一些新的肾癌抑癌基因也被不断发现,如:*UNC5Hs*、*Chmp1A*、*KISS-1*、*CADM2*等等,为肾癌的基因靶向治疗提供了新的靶点。本文主要就肾癌中抑癌基因的种类、作用以及调控机制等做一综述,为肾癌基因诊断治疗开拓新的思路。

[关键词] 肾癌;抑癌基因;表达调控;甲基化

[中图分类号] R730.2; R737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)03-337-05

肾癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一,其在成人恶性肿瘤中约占3%,发病率仅次于膀胱癌,居泌尿系统肿瘤第二位,发病年龄多集中于50~70岁。流行病学研究发现,我国男性发病率高于女性,长期接触三氯乙烯和农药、肥胖、高血压、吸烟和糖尿病等都是重要的危险因素,并且近年来国内外发病率都有升高趋势^[1-2]。由于解剖学特点,肾癌发病较为隐匿,未接受治疗者3年存活率低于5%,约一半患者在首次就诊时已是晚期或发生远端转移,超过20%的患者术后会发生复发或转移,转移性肾癌预后较差,严重影响患者生存质量。除了早期肾癌应用外科手术治疗效果较好外,大部分中晚期肾癌对放化疗不敏感,甚至具有耐药性^[3-4]。而靶向抑癌基因的生物治疗手段逐渐显现出独特的优势,本文对肾癌相关抑癌基因相关研究进展作一综述。

1 肾癌相关的经典抑癌基因

1.1 希佩尔林道(von Hippel-Lindau, *VHL*)基因

肾癌中代表性的抑癌基因是*VHL*基因,位于染色体3p25-26,与肾癌的发生发展密切相关,其失活会导致p*VHL*合成障碍,目前发现其通过多种机制抑制肿瘤的发生发展(图1)。p*VHL*维持转录因子Jade-1的稳定性,使后者通过泛素化降解 β -catenin,抑制Wnt/ β -catenin致癌信号通路^[5]。p*VHL*还可以形成由Elongin B、Elongin C、Cul2和Rbx1组成的复合物,通过介导低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的降解而抑制肿瘤发生发展^[6]。此外,p*VHL*可直接与P53相互作用,通过抑制Mdm2介

导的P53泛素化从而正向调节P53转录活性,*VHL*缺失可降低P53依赖的*p21*和*Bax*转录,导致P53依赖的细胞周期G₁期阻滞和细胞凋亡^[7]。有报道^[8]指出,*VHL*缺失的肾透明细胞癌细胞系细胞凋亡加速,细胞周期发生异常阻滞,当p*VHL*表达上调时细胞系恢复正常生长,说明其在细胞周期调控中发挥重要作用。*VHL*病是一种临床上罕见的家族性常染色体显性遗传肿瘤综合征,包括内脏肿瘤、中枢神经系统血管母细胞瘤等,有研究团队在64例肾透明细胞癌组织中检出17例(26.5%)体细胞*VHL*基因突变,并且发现*VHL*等位基因缺失率和甲基化发生率分别为31.6%和7.8%,在所有样本中,*VHL*失活的比例高达46.9%,而且有51.7%的失活发生在临床分期早期,进一步说明该基因失活与肾脏透明细胞癌发生发展有着密切关系^[9]。

1.2 磷酸酯酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)基因

*PTEN*是目前发现的第一个具有磷酸酯酶作用的抑癌基因,对细胞的增殖起负调控作用。目前,发现其主要有以下几种调控模式:第一种是通过磷脂

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81072395),北京市自然科学基金面上项目资助(No. 7122104)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81072395), and the Natural Science Foundation of Beijing City (No. 7122104)

[作者简介] 马伟杰(1990-),男,甘肃省兰州市人,八年制本科生,目前从事肿瘤生物学和肿瘤免疫的研究工作, E-mail: mawei-jie90901306@126.com

[通信作者] 张君(Zhang Jun, corresponding author), E-mail: junzhang@bjmu.edu.cn

酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol-3-phosphate, PIP3) 去磷酸化抑制细胞生长及促进细胞凋亡, 第二种是通过对局部粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的去磷酸化抑制细胞的转移及浸润, 此外, 还通过抑制促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 细胞信号转导途径抑制细胞生长与分化^[10-11]。对 100 例肾细胞癌组织中 PTEN 的检测发现其表达量显著下调, 并且随着临床分期上升而递减^[12]。还有研究^[13]证明, PTEN 的缺失与中晚期肾透明细胞癌及其预后不良密切相关。有学者发现^[14], 大部分低表达 PTEN 的患者在 5 年内死于癌转移, 他们对 135 例肾透明细胞癌的 PTEN 表达做定量分析, 将转染 PTEN 和同型突变 PTEN 的 786-0 细胞注入无胸腺小鼠, 发现注入 PTEN 表达细胞的小鼠肺部转移负荷出现明显减少, 另一组小鼠因蛋白磷酸酶的缺失而无此效应, 表明 PTEN 可能参与肾癌的转移。

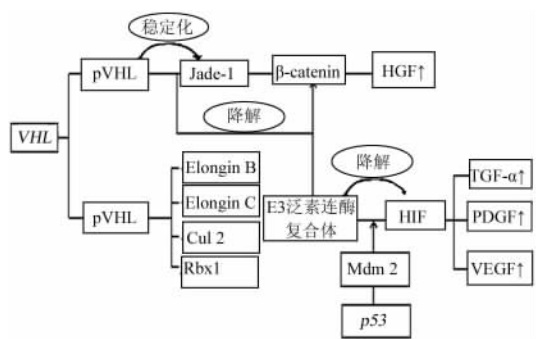


图 1 VHL 基因在肾癌中的作用机制

1.3 P16

P16 是参与细胞周期调控的抑癌基因之一, 目前已被证明与多种肿瘤的发生、发展相关。其蛋白产物 P16 可以竞争性抑制周期素依赖激酶 4 (cyclin-dependent kinases-4, CDK-4), 阻止细胞从 G₁ 期转入 S 期, 抑制细胞增殖。P16 参与多种肿瘤的发生发展过程, 90 年代初, Kamb^[15] 与 Kinoshita 等^[16] 分别对 9 株和 10 株人肾癌细胞系进行了检测, 发现 P16 基因的纯合性缺失分别占 56% 与 90%, 表明 P16 的纯和性缺失导致的蛋白合成障碍有可能是引起肾细胞恶性增殖的原因。有研究^[17]发现, 在 57 例肾透明细胞癌组织标本中, P16 基因出现甲基化修饰的比例是 22.9%, 但没有检测到 P16 蛋白的表达。而在所有标本中, P16 表达缺失率高达 55.7%, 提示在肾癌中可能有其他因素改变了 P16 的转录或修饰。

1.4 P53

P53 是人类最主要的抑癌基因之一, 定位于 17p13, 可以通过多种方式调控细胞的生长与 DNA 损伤修复, 包括介导细胞凋亡、启动下游 p21 基因的表达、抑制 cdc2 和 cyclinB1 的表达等^[18]。在肾透明细胞癌中, P53 可以通过与 p300/CBP 竞争性结合抑制 HIF-1a 的转录活性, 对其产生负反馈调节^[19]。还可以通过 Mdm2 加速 HIF-1a 的泛素化, 抑制其表达并降低稳定性^[20], 研究^[21]发现, 肾透明细胞癌患者中, P53 表达上调可促进 Mdm2 的表达, 而 p53 和 Mdm2 表达量同时上升的患者预后要好于对照组。

2 肾癌相关的新发现的抑癌基因

近些年来, 新发现的肾癌抑癌基因层出不穷, 包括 UNC5H、Chmp1A、KISS-1、CADM2、DLEC1 和 Fibulin-1 等, 这里就一些有代表性的分子做一介绍。

2.1 UNC5 同源蛋白家族 (Uncoordinated-5 Homologue, UNC5H/UNC5A-D) 基因

UNC5H, 是神经轴突导向因子 Netrin-1 的受体。UNC5H 与其配体在神经系统中高表达, 参与神经元的发育分化和神经轴突的定向生长等^[22]。近年研究^[22-23]发现, UNC5H 在神经系统外也有广泛表达, 在血管形成、细胞运动和凋亡中发挥作用。UNC5H 受体家族被归为“依赖性受体家族”成员, 所谓“依赖性受体”, 就是当配体存在时, 受体可激活经典通路, 有助于细胞的存活, 分化和迁移; 当配体缺失时, 受体可以启动下游的促凋亡通路^[24]。UNC5C、UNC5D 是 UNC5H 家族成员, 本课题组研究^[25]发现, 在 70 例肾癌组织和 5 个肾癌细胞系中分别检测到 UNC5C 表达下调, 同时在相应的癌旁组织中, 发现 UNC5C 有较强的表达, 同时还证明了 UNC5C 能够抑制肾癌细胞系的增殖、迁移、侵袭, 并增强其对化疗药物顺铂和依托泊苷的敏感性。此外, 通过对其家族另外一个重要成员 UNC5D 的系统研究^[26], 本课题组发现 UNC5D 在肾癌组织中表达下调。恢复 UNC5D 的表达可以抑制肾癌细胞系的增殖和克隆形成, 抑制其迁移与侵袭能力, 诱导细胞周期于 G₂/M 期阻滞。

2.2 Chmp1A

Chmp1A 是转运必需内吞体分选复合物 (endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)-III 家族成员, 作用是将泛肽化的内吞体膜蛋白分选入多囊泡体 (multivesicular body), 在多囊泡体的形成过程中起到重要作用^[27]。Chmp1A 主要集中在细胞质和细胞核基质中, 对染色体的结构和囊泡转运都有重要影响。过表达 Chmp1A 可能会对 DNA

复制与细胞核结构产生影响,并且 *Chmp1A* 在 S 期细胞中有显著上调^[28]。近期研究^[29]发现,ESCRT 在肿瘤的发生和形成中扮有重要角色,*Chmp1A* 在体内和体外都有抑制肾癌进展的作用,抑制 HEK293T 细胞中 *Chmp1A* 基因的表达可以导致肿瘤的形成,而 *Chmp1A* 的过表达可以抑制肿瘤细胞的增殖;并且 *Chmp1A* 可以抑制大鼠肾癌细胞的生长。

2.3 *KISS-1*(kisspeptin-1)

抑癌基因 *KISS-1* 在多种组织中均有表达,可通过多条途径抑制肿瘤转移。*KISS-1* 可与 G 蛋白偶联受体 54(G protein-coupled receptor 54, GPCR54) 结合,发挥抑制细胞增生、诱导细胞凋亡的作用;*KISS-1* 作用于 Rho 并抑制人核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitory nuclear factor κ B, IKB)的磷酸化,阻止 NF- κ B 与 IKB 的解离及释放,导致 MMP-9 低表达,从而抑制肿瘤的转移。不仅如此,*KISS-1* 还可以抑制趋化性细胞因子受体 CXCR4 介导的信号通路,抑制肿瘤的转移及侵袭。此外,*KISS-1* 基因可以通过调节 MMP-2 来影响肾细胞癌的侵袭能力^[30]。

2.4 细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CADM) 2

CADM2 是细胞黏附分子家族成员,参与细胞之间的信息传递与细胞极性的维持。CADM 家族成员

还参与肿瘤的增殖,研究^[31]发现,*CADM2* 在 61 对肾透明细胞癌组织和 3 种肾癌细胞系中表达下调,通过慢病毒介导 *CADM2* 过表达,不但能够抑制肾癌 786-0 细胞的增殖,还能够在裸鼠体内抑制肿瘤的生长,说明 *CADM2* 具有潜在的抑癌特性。

3 肾癌中抑癌基因的调控机制

如前文所述,肾癌中存在多种抑癌基因,可通过不同机制调控肿瘤的发生,以下根据目前的相关研究进展,针对表观遗传学调控与杂合性缺失调控两方面进行总结。

3.1 启动子甲基化

哺乳动物基因中超过 50% 基因的启动子存在 CpG 岛,正常情况下这部分序列不会发生甲基化修饰,但在肿瘤发生时,表观遗传学改变会导致 CpG 岛发生异常甲基化,从而导致抑癌基因发生沉默,成为肾癌中抑癌基因失活的重要机制之一。*VHL* 等基因都存在不同程度的甲基化,其中 *VHL* 启动子甲基化发生率约 10%^[1]。越来越多新的肾癌相关基因甲基化不断地被发现(表 1),其中甲基化发生率超过 50% 的基因有 *CADM2*、*SFRP2*、*COL15A1* 等;以 *VHL* 为代表的是一些不以甲基化为主要调控机制的抑癌基因,这其中包括 *VHL*、*Chmp1A*、*Fibulin-1* 等。

表 1 肾癌相关基因甲基化表达谱

基因名称	位点	功能	肾癌组织中甲基化频率(%)	文献来源
<i>CADM2</i>	3p12.1	细胞黏附分子	65	[31]
<i>DLEC1</i>	3p22.3	肿瘤抑制基因	25	[38]
<i>UNCUC</i>	4q21-q23	依赖性受体	27	[25]
<i>UNC5D</i>	8p12	依赖性受体	41	[26]
<i>KRT19</i>	17q21.2	蛋白质编码调控	38	[40]
<i>SFRP1</i>	8p11.1	Wnt 信号通路调控	37	[41]
<i>SFRP2</i>	4q31.3	Wnt 信号通路调控	53	[41]
<i>SFRP3</i>	2q32.1	Wnt 信号通路调控	30	[41]
<i>IGFBP1</i>	7p13	胰岛素样生长因子结合蛋白	31	[41]
<i>SERP5</i>	10q24.1	Wnt 信号通路调控	56	[41]
<i>PDLIM4</i>	5q31.3	肿瘤抑制基因,蛋白结合	30	[42]
<i>HOXB13</i>	17q21.32	基因转录调控	30	[43]
<i>CXCL16</i>	17q13.2	免疫趋化作用	42	[40]
<i>KTNI9</i>	17q21.2	细胞角蛋白	39	[40]
<i>SPINT2</i>	19q13.2	丝氨酸蛋白酶抑制蛋白	30	[40]
<i>COL15A1</i>	9q22	肿瘤抑制基因	53	[42]
<i>RPRM</i>	2q23	细胞周期调控	44	[42]
<i>CST6</i>	11q13	半胱氨酸蛋白酶抑制剂	46	[42]

3.2 杂合性缺失

有学者研究了散发性肾细胞癌中 *VHL* 等位基因失活的情况, 在 22 个标本中发现了 4 个基因内标记物, 其中 13 个是杂合性丢失 (59.1%), 2 个基因外标记物 D3S1569 和 D3S1317 各有 32.6% (15/46) 和 22.4% (11/49) 发生杂合性丢失^[32]。在新发现的肾癌抑癌基因中, 杂合性缺失的情况也很常见, 比如 *CADM2*, *UNC5C*, *UNC5D* 等基因。在 *CADM2* 基因中, D3S2315, G32302, G59335 等多个位点都出现了杂合性缺失, 总比例超过 40%。至少有 61.4% (27/44) 的样本中 *UNC5C* 发生了杂合性缺失, *UNC5D* 则有 29.5% (13/44)^[25-26, 31]。此外, 在肾癌中还存在基因突变、转录因子调控等机制, 与表观遗传学、杂合性缺失一起参与肾癌抑癌基因的调控, 本文不做过多叙述。

4 肾癌抑癌基因在临床研究中的意义

肾癌因为其发病的隐匿性与难治性给临床治疗带来难题, 现有的放射、化疗治疗效果均不佳, 而生物治疗逐渐显现出独特的优势。抑癌基因是基因治疗的有效靶点。研究人员不断尝试新的方法, 比如通过额外补充某些抑癌基因的基因产物, 在基因上、下游水平控制相关信号途径等。近年来, 针对 *VHL* 通路下游基因开发了一些新药, 如贝伐单抗 (Bevacizumab)^[33]、索拉非尼 (Sorafenib)^[34]、替西罗莫司 (Temeirolimus)^[35] 等, 在临床治疗中都取得了良好的疗效 (图 2)。*VHL* 和 *pVHL* 的作用机制也在不断被探索, 有学者^[36] 将一段与 *VHL* 蛋白 β 区类似的氨基酸序列注射到裸鼠背侧的透明细胞癌移植瘤中, 观察到肿瘤发生部分消退, 表明 *VHL* 的片段能够阻止肿瘤的发展与浸润。最近, 研究^[37] 发现, 在肾透明细胞癌中转谷氨酰胺酶-2 基因 (transglutaminase-2, MTG-2) 可以通过其 DNA 结合部位与 *P53* 交联, 从而发生自噬而下调其表达, 在 *MTG-2* 表达下调的肾癌细胞系中, *P53* 可以稳定表达, 而肾癌细胞系的凋亡水平却增加了 10 倍。这也为基因治疗提供了一个新的思路, 即诱导 *MTG-2* 的表达来促进肾癌细胞的凋亡。

5 结 语

抑癌基因在肾癌的研究与治疗中扮演着越来越重要的角色, 不断有抑癌基因被发现, 同时阐明了一些抗肿瘤生长的机制, 成为近期可喜进展, 为肿瘤治疗提供了更多的可能途径。但在现阶段, 对肾癌抑癌基因及其在肾癌发生发展中的作用机理及相关性

揭示得尚不透彻, 此外, 针对这些抑癌基因的临床转化还有待深入探索, 希望未来开展更为系统的基础和临床研究, 为肾癌的有效诊断和治疗提供更多、更有效的潜在靶标。

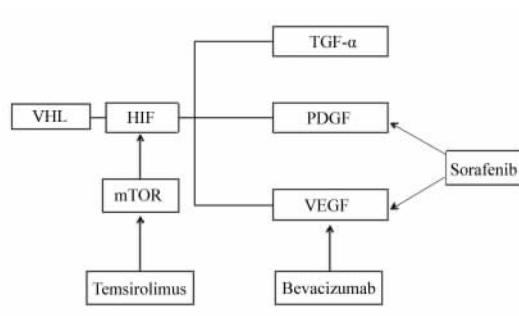


图 2 *VHL* 下游信号通路治疗靶点示意图

[参 考 文 献]

- [1] Banks RE, Tirukonda P, Taylor C, et al. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (VHL) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4): 2000-2011.
- [2] Wang G, Hou J, Ma L, et al. Risk factor for clear cell renal cell carcinoma in Chinese population: A case-control study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2012, 36(2): 177-182.
- [3] Cohen HT, Mcgovern FJ. Renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(23): 2477-2490.
- [4] Hutson TE, Figlin RA. Novel therapeutics for metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115(10 Suppl): 2361-2367.
- [5] Chitalia VC, Foy RL, Bachschmid MM, et al. Jade-1 inhibits Wnt signalling by ubiquitylating beta-catenin and mediates Wnt pathway inhibition by pVHL [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(10): 1208-1216.
- [6] Kim WY, Kaelin WG. Molecular pathways in renal cell carcinoma--rationale for targeted treatment [J]. *Semin Oncol*, 2006, 33(5): 588-595.
- [7] Roe JS, Kim H, Lee SM, et al. p53 stabilization and transactivation by a von Hippel-Lindau protein [J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 395-405.
- [8] Arjumand W, Sultana S. Role of VHL gene mutation in human renal cell carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1): 9-16.
- [9] Mikhailenko DS, Kuryinin RB, Popov AM, et al. Inactivation of the VHL gene in sporadic clear cell renal cancer [J]. *Mol Biol (Mosk)*, 2008, 42(1): 71-77.
- [10] Planchon SM, Waite KA, Eng C. The nuclear affairs of PTEN [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 3): 249-253.
- [11] Georgescu MM. PTEN tumor suppressor network in PI3K-Akt pathway control [J]. *Genes Cancer*, 2010, 1(12): 1170-1177.
- [12] Cheng T, Zhang JG, Cheng YH, et al. Relationship between PTEN and Livin expression and malignancy of renal cell carcinomas [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2681-2685.
- [13] Kanda S, Kanetake H, Miyata Y. Loss of PTEN function may ac-

- count for reduced proliferation pathway sensitivity to LY294002 in human prostate and bladder cancer cells [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(2): 303-311.
- [14] Schneider E, Keppler R, Prawitt D, et al. Migration of renal tumor cells depends on dephosphorylation of Shc by PTEN [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(3): 823-831.
- [15] Kamb A, Gruis NA, Weaver-feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types [J]. *Science*, 1994, 264(5157): 436-440.
- [16] Kinoshita H, Yamada H, Ogawa O, et al. Contribution of chromosome 9p21-22 deletion to the progression of human renal cell carcinoma [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1995, 86(9): 795-799.
- [17] Vidaurreta M, Maestro ML, Sanz-casla MT, et al. Inactivation of p16 by CpG hypermethylation in renal cell carcinoma [J]. *Urol Oncol*, 2008, 26(3): 239-245.
- [18] Jung YS, Lee SJ, Lee SH, et al. Loss of VHL promotes progerin expression, leading to impaired p14/ARF function and suppression of p53 activity [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(14): 2277-2290.
- [19] Schmid T, Zhou J, Kohl R, et al. p300 relieves p53-evoked transcriptional repression of hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) [J]. *Biochem J*, 2004, 380(Pt 1): 289-295.
- [20] Chen D, Li M, Luo J, et al. Direct interactions between HIF-1 alpha and Mdm2 modulate p53 function [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(16): 13595-13598.
- [21] Noon AP, Polanski R, El-fert AY, et al. Combined p53 and MDM2 biomarker analysis shows a unique pattern of expression associated with poor prognosis in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy [J]. *BJU Int*, 2012, 109(8): 1250-1257.
- [22] Thiebault K, Mazelin L, Pays L, et al. The netrin-1 receptors UNC5H are putative tumor suppressors controlling cell death commitment [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 4173-4178.
- [23] Wilson BD, Li M, Park KW, et al. Netrins promote developmental and therapeutic angiogenesis [J]. *Science*, 2006, 313(5787): 640-644.
- [24] Mehlen P, Thibert C. Dependence receptors: Between life and death [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(15): 1854-1866.
- [25] Lv D, Zhao W, Dong D, et al. Genetic and epigenetic control of UNC5C expression in human renal cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(13): 2068-2076.
- [26] Lu D, Dong D, Zhou Y, et al. The tumor-suppressive function of UNC5D and its repressed expression in renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(11): 2883-2892.
- [27] Manohar S, Harlow M, Nguyen H, et al. Chromatin modifying protein 1A (Chmp1A) of the endosomal sorting complex required for transport (ESCRT)-III family activates ataxia telangiectasia mutated (ATM) for PanC-1 cell growth inhibition [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(15): 2529-2539.
- [28] Stauffer DR, Howard TL, Nyun T, et al. CHMP1 is a novel nuclear matrix protein affecting chromatin structure and cell-cycle progression [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 13): 2383-2393.
- [29] You Z, Xin Y, Liu Y, et al. Chmp1A acts as a tumor suppressor gene that inhibits proliferation of renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(2): 190-196.
- [30] Yoshioka K, Ohno Y, Horiguchi Y, et al. Effects of a KiSS-1 peptide, a metastasis suppressor gene, on the invasive ability of renal cell carcinoma cells through a modulation of a matrix metalloproteinase 2 expression [J]. *Life Sci*, 2008, 83(9/10): 332-338.
- [31] He W, Li X, Xu S, et al. Aberrant methylation and loss of CADM2 tumor suppressor expression is associated with human renal cell carcinoma tumor progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(4): 526-532.
- [32] Hamano K, Esumi M, Igarashi H, et al. Biallelic inactivation of the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in sporadic renal cell carcinoma [J]. *J Urol*, 2002, 167(2 Pt 1): 713-717.
- [33] Yang J C, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(5): 427-434.
- [34] Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(2): 125-134.
- [35] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2271-2281.
- [36] Datta K, Sundberg C, Karumanchi SA, et al. The 104-123 amino acid sequence of the beta-domain of von Hippel-Lindau gene product is sufficient to inhibit renal tumor growth and invasion [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1768-1775.
- [37] Ku BM, Kim DS, Kim KH, et al. Transglutaminase 2 inhibition found to induce p53 mediated apoptosis in renal cell carcinoma [J]. *FASEB J*, 2013, 27(9): 3487-3495.
- [38] Zhang Q, Ying J, Li J, et al. Aberrant promoter methylation of DLEC1, a critical 3p22 tumor suppressor for renal cell carcinoma, is associated with more advanced tumor stage [J]. *J Urol*, 2010, 184(2): 731-737.
- [39] Xiao W, Wang J, Li H, et al. Fibulin-1 is down-regulated through promoter hypermethylation and suppresses renal cell carcinoma progression [J]. *J Urol*, 2013, 190(1): 291-301.
- [40] Morris MR, Gentle D, Abdulrahman M, et al. Functional epigenomics approach to identify methylated candidate tumour suppressor genes in renal cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(2): 496-501.
- [41] Hoffman AM, Cairns P. Epigenetics of kidney cancer and bladder cancer [J]. *Epigenomics*, 2011, 3(1): 19-34.
- [42] Morris MR, Ricketts C, Gentle D, et al. Identification of candidate tumour suppressor genes frequently methylated in renal cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29(14): 2104-2117.
- [43] Okuda H, Toyota M, Ishida W, et al. Epigenetic inactivation of the candidate tumor suppressor gene HOXB13 in human renal cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2005, 25(12): 1733-1742.

[收稿日期] 2013 - 12 - 30

[修回日期] 2014 - 03 - 05

[本文编辑] 黄静怡