

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.05.020

p53 与急性髓细胞白血病相关研究进展

Progress of correlational studies between p53 and acute myeloid leukemia

李凌浩¹综述; 王智¹, 张日²审阅(1. 无锡市第二人民医院 血液科, 江苏 无锡 214002; 2. 苏州大学附属第一医院 血液科, 江苏 苏州 215006)

[摘要] 急性髓细胞白血病严重威胁人类健康, 其与肿瘤抑制因子 p53 存在一定的相关性; p53 基因异常参与急性髓细胞白血病尤其是复杂核型急性髓细胞白血病的发病过程, 并提示预后差以及对化疗和移植的治疗反应差; 而 p53 抑制因子 MDM2 蛋白的过表达、多态性以及 p53 蛋白自身的多态性也在一定程度上影响急性髓细胞白血病的发病风险以及临床预后。以 p53 为靶点的药物主要包括抑制 p53 功能类和恢复 p53 功能类, 均已在急性髓细胞白血病的治疗研究中显示出巨大的潜能, 部分还进入了临床试验。为全面了解 p53 与急性髓细胞白血病的研究进展, 本文就相关文献进行综述。

[关键词] p53; 急性髓细胞白血病; MDM2; 多态性; 靶向治疗

[中图分类号] R733.2; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)05-0668-05

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一类来源于造血干/祖细胞异常增殖的血液系统恶性肿瘤类疾病, 其进展迅猛, 发病机制复杂, 临床表现多样, 预后指标尚不明确, 且缺乏有效的治疗手段, 一直以来都是医学研究的热点。随着研究的深入, 人们发现 p53 在 AML 患者中呈现出一些有别于其他肿瘤的异常表达特点, 其与 AML 发病风险、临床参数、治疗效果和预后指标等存在一定相关性, 以其为切入点的 AML 靶向治疗研究进展显著, 现就相关文献进行综述。

1 p53 主要生物学功能

人类 p53 基因 DNA 定位于染色体 17p13.1, 包含 11 个外显子, 转录出至少 9 种 mRNA, 进而翻译出 12 种不同的蛋白亚型, 其中氨基酸最多(393 位)分子量最大(53 kD)的亚型 p53 包含五个功能结构域: N-末端的转录活化区、脯氨酸富含区、DNA 结合区以及 C-末端的四聚化区和调控区。

p53 被称为“基因组卫士”, 它在老化、发育、细胞代谢、分化、生殖、皮肤色素沉着、干细胞功能和组织内环境稳定等众多方面发挥重要的生理功能^[1], 其中最引人关注的是其肿瘤抑制作用。人类遗传性 p53 等位基因突变具有罹患 Li-Fraumeni 综合征的倾向, 表现为乳腺癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤等多种肿瘤明显高发^[2]。当 DNA 损伤、低氧、致癌因素活动等情况发生时, p53 被激活, 与多种目标基因如 Puma、Bax、p21 等的 DNA 序列结合后促进广泛的转录进程, 再通过相应目标蛋白启动细胞周期抑制、衰

老和凋亡等途径发挥抑制肿瘤的作用。

2 AML 中的 p53 异常

2.1 基因层面的异常

AML 中的 p53 基因异常包括突变和缺失, 而一个 p53 等位基因丢失或失活明显增加另外一个 p53 等位基因的突变风险^[3], 不能将 p53 的突变和缺失完全划分开来。

不同于实体瘤中高达约 50% 的突变率, AML 中的 p53 突变率仅为 3% ~ 8%^[4], 但在复杂核型 AML (complex karyotype AML, CK-AML) 患者中 p53 突变率高达 60%^[3]。p53 基因突变主要集中在 DNA 结合区, AML 患者中 p53 突变密码子分布位置如图 1 所示, 具体突变类型及比例如图 2 所示。突变 p53 基因编码的相应突变蛋白不仅能够限制抑癌作用还可获得主动的致癌作用^[5-6], 如图 3 所示, 应用 STIF (Sorting Intolerant From Tolerant) 程序对

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金重点资助项目(No. 2014NJMUZD038); 无锡市医院管理中心科技发展基金资助项目(No. YGM1117); 无锡市医院管理中心医学技术重大资助项目(No. YGZX1119)。Project supported by the Science and Technology Development Foundation for Key Program of Njing Medical University(No. 2014NJMUZD038), the Technology Development Foundation of Wuxi Hospital Management Center(No. YGM1117), and the Medical Technology Key program of Wuxi Hospital Management Center(No. YGZX1119)

[作者简介] 李凌浩(1980-), 女, 河南省周口市人, 博士, 主治医师, 主要从事血液肿瘤的基础与临床研究, E-mail: sanersaner@qq.com

[通信作者] 王智(Wang Zhi, Corresponding author), E-mail: drwang1965@hotmail.com

AML 患者中的突变 *p53* 基因进行预测的结果显示其中 93.64% 产生有害型的 *p53* 蛋白。

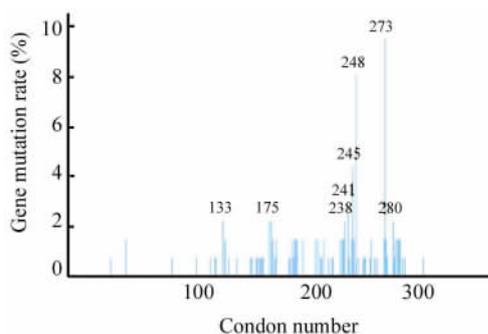


图1 AML 患者 *p53* 突变密码子分布图

(数据来源于 IARC TP53 Database)

(R16, November 2012) (Petitjean et al. 2007b)

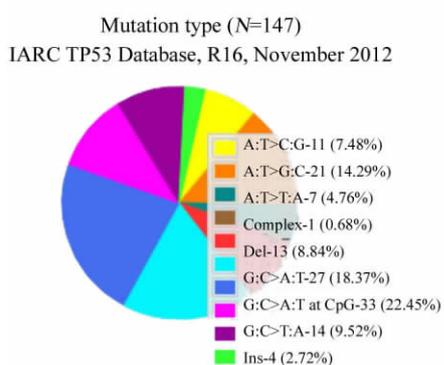


图2 AML 患者 *p53* 突变类型图

(数据来源于 IARC TP53 Database)

(R16, November 2012) (Petitjean et al. 2007b)

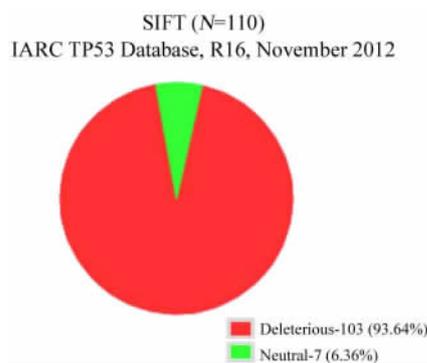


图3 AML 患者 *p53* 突变 SIFT 图

(数据来源于 IARC TP53 Database)

(R16, November 2012) (Petitjean et al. 2007b)

AML 患者中 *p53* 缺失比例不超过 5%^[7-8],但在 CK-AML 患者中 *p53* 缺失率高达 40%^[3]。研究发现 *p53* 缺失可促进 AML 的发生:在丧失 IL-3 导致的髓系祖细胞中,*p53* 缺失导致 Bcl-2 家族成员 Puma 水平延迟升高进而导致髓系祖细胞生存期延长^[9];缺失 *p53* 的髓系祖细胞会发生无限制的自我更新从而促进 AML 形成^[10]。

p53 异常的 AML 患者对常规化疗反应差。一项对 5 876 例 AML 患者进行的大型研究中^[7],将正常核型患者、17p 异常患者和-17 患者的治疗效果进行了对比,结果显示,三者 CR 率分别为 90%、68% 和 56%,10 年总体存活(overall survival, OS)率分别为 38%、25% 和 3%,10 年累积复发(cumulative incidence of relapse, CIR)率分别为 49%、56% 和 80%。近来一项关于 *p53* 异常 AML 患者的 miRNA 表达图谱的研究^[11]显示,miR-34a 和 miR-100 分别显著下降和升高,且 miR-34a 降低和 *p53* 异常在临床上预示化疗抵抗及较差的疗效。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)对于 *p53* 异常 AML 患者也无治疗优势。较之其他种类的核型异常,异基因 HSCT 对于 17p 异常 AML 患者的疗效较差^[8,12];另一项针对 236 例接受异基因 HSCT 的高危 AML 患者的研究^[13]显示,17p 异常 AML 患者和无 17p 异常及无-5/5q-的 AML 患者的 2 年无事件生存(event-free survival, EFS)率分别为 11% 和 49%,提示 17p 异常是 AML 患者进行异基因 HSCT 治疗的负性预后因子。另一项研究^[14]显示,201 例进行异基因移植治疗 17p 异常 AML 患者的 3 年 OS 率为 15%,移植后 3 年复发率高达 49%,其中几乎 70% 在移植后 6 个月内即复发,CR1 期进行移植患者相较于疾病进展期进行移植的 OS 率高。

值得注意的是,在 CK-AML 患者中总的 *p53* 异常比例高达 70%。*p53* 异常的 CK-AML 患者的核型复杂程度较高,且特定的单体核型(monosomal karyotype, MK)如-5/5q-、-7/7q-等出现频率较高。对于 CK-AML 患者而言,*p53* 异常是最重要的一项预后因子,无 *p53* 异常者与 *p53* 异常者相比较在 CR 率(50% 与 28%)、难治病比例(refractory disease, RD)(35% 与 51%)、3 年 OS 率(28% 与 3%)、中位总体生存期(10.97 月与 4.14 月)、3 年 EFS 率(13% 与 1%)、3 年无复发生存(relapse-free survival, RFS)率(30% 与 7%)方面均存在显著差异^[3]。

2.2 蛋白层面的异常

2.2.1 低表达 E3 泛素连接酶鼠双微基因 2(mu-

rine double minute gene 2, *MDM2*) 是 *p53* 最重要的抑制因子, 它结合于 *p53* 的 TA 区, 不仅导致 *p53* 泛素化降解还通过阻滞必要转录原件募集而抑制 *p53* 的转录活性。*MDM2* 与 *p53* 形成负向反馈环路, *p53* 激活 *MDM2* 转录活动, *MDM2* 反过来导致 *p53* 降解, 两者之间的相互作用使得 *p53* 保持在正常水平^[1]。AML 患者中 47% 存在 *MDM2* 蛋白过表达, 且与较差的预后相关^[15]。

位于 *MDM2* 基因启动区的第 309 位由 T 至 G 的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP309T>G) 能够增强转录因子 Sp1 与 *MDM2* 启动子结合, 上调 *MDM2* 水平进而下调 *p53* 水平。*MDM2* SNP309T>G 与 AML 发病风险的相关性已在临床患者中得到证实, Zhuo 等^[16] 对 830 例 AML 患者和 3 605 例对照者进行的 Meta 分析研究结果显示, *MDM2* SNP309 与 AML 发病以累加模式和隐性模式相关, 纯合子 GG 可能增加 AML 发病风险, 并且 *MDM2* SNP309T>G 对白种人白血病 (AML、CLL、CML) 发病风险的影响较亚洲人明显。另外, Ebid 等^[17] 报道 *MDM2* SNP309G 单独不影响 AML 发病风险, 但协助 P21 蛋白 31 位密码子由丝氨酸至精氨酸的多态性 (p21 ser31arg) 增加 AML 的发病风险。

2.2.2 多态性 在已知的 *p53* 多态性中, 第 72 位密码子精氨酸/脯氨酸多态性非常普遍, 并在触发凋亡、细胞周期抑制等方面表现出不同的生理性能, 从而吸引人们就其与肿瘤的发病风险进行研究, 有关 *p53* 多态性与 AML 相关性的研究也陆续见诸报道。

最近的一项 meta 分析研究^[18] 显示, *p53* 第 72 位密码子多态性对 AML 发病风险无影响; *p53* 第 72 位密码子多态性与 AML 的治疗效果也无明显关联^[19]; *p53* 第 72 位密码子多态性与 AML 临床参数的相关研究^[20] 显示: *p53* 多态性与 AML 发病年龄以及性别、免疫分型、遗传学风险和白细胞计数等临床参数无关联, 但 *p53* Pro/Pro 的 AML 患者的外周血白细胞中白血病细胞的比例及乳酸脱氢酶水平增高^[19]。

对于占据 AML 10% ~ 20% 比例的 t-AML (治疗相关 AML), 单独的 *MDM2* SNP309 或 *p53* 第 72 位密码子多态性与其发病风险无关, 但二者对之前接受化疗的患者发生 t-AML 的风险具有共同作用效果, 携带 *MDM2* TT 和 *TP53* Arg/Arg 两个纯合子以及 1 个 *MDM2* G 和 1 个 *TP53* Pro 的个体发生 t-AML 的风险明显增高^[21]。

3 *p53* 与 AML 靶向治疗

目前以 *p53* 为靶点治疗 AML 的研究工作进展显著, 有趣的是, 抑制 *p53* 功能类药物和恢复 *p53* 功能类药物均显示出良好的抗 AML 潜能。

3.1 抑制 *p53* 功能类药物

抑制 *p53* 能够干扰肿瘤细胞 DNA 修复机制而增加 DNA 损伤并激活非 *p53* 依赖的凋亡活动, 有助于增强干扰肿瘤细胞 DNA 合成复制类的化疗药物的毒性效应。基于以上依据, 人们研制了能够联结于 *p53* mRNA 使其分解的 *p53* 反义寡核苷酸 cenersen, 并在 AML 患者的临床治疗研究中显示出巨大的潜能。Cortes 等^[22] 应用 cenersen、去甲氧柔红霉素以及有或无阿糖胞苷的联合方案对 53 例单一疗程诱导治疗失败或诱导治疗有效但在 12 个月内复发的患者进行了治疗, 其中 10 例获得 CR (19%), 而 17 例在治疗过程中接受 cenersen 抑制剂 (对乙酰氨基酚和或高剂量抗氧化剂) 的患者均对治疗无反应, 治疗过程中未发现 cenersen 具有特别的毒副作用。

3.2 恢复 *p53* 功能类药物

3.2.1 影响 *p53*-*MDM2* 相互作用的药物 (1) Nutlin: 连接于 *MDM2* 蛋白分子中结合 *p53* 的部位从而干扰 *p53*-*MDM2* 间相互作用, 在 AML 治疗相关的研究中表现出有效的诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[23-26]。此外, 新近的研究^[27] 发现, Nutlin-3 还经其他方式通过 *p53* 发挥抗 AML 效应: Nutlin-3 还能够诱导 P53 蛋白乙酰化从而提高 AML 细胞的凋亡敏感性; 在野生型 *p53* 的 AML 细胞中 Nutlin-3 通过上调细胞因子信号 1 抑制因子 (suppressor of cytokine signaling 1, *SOCS-1*) 发挥抗癌作用^[28]; (2) YH239 和 YH239-EE: Yijun 等^[29] 报道了目前对抗 *p53*-*MDM2* 效应最强的化合物 YH239 和其前体 YH239-EE, 其中后者在体外实验中较 Nutlin-3 显示出更强的诱导 AML 细胞凋亡效应和更少的细胞毒作用; (3) RITA (又称 NSC 652287): 结合于 *p53* 蛋白而干扰其与 *MDM2* 间的相互作用, 对表达野生型 *p53* 的 AML 细胞产生剂量依赖性凋亡和毒性作用^[4]; (4) 其他: MI-63、MI-219 和 MI-319。Samudio 等^[30] 报道 MI-63 对 AML 细胞及白血病干细胞有明显的诱导凋亡效应。有研究^[31] 应用 MI-219 处理来自 109 例 AML 患者的肿瘤细胞, 结果显示, 表达非突变 P53 蛋白的 AML 细胞中 70% 左右对 MI-219 敏感, 而含突变 FLT3-ITD 的临床高危类型 AML 细胞尤其敏感, 提示 MI-219 对该类患者具有良好的治疗效果。

3.2.2 恢复突变 p53 至野生型的药物 (1)PRIMA-1:能够恢复突变 p53 的野生型构造和特定的 DNA 结合,从而触发凋亡,研究显示 PRIMA-1 对来自 AML 患者的白血病细胞具有细胞毒效应,尤其是对 p53 基因半合子缺失患者疗效较 17 号染色体正常患者更明显^[32];(2)APR246:是 PRIMA-1 的甲基化物(PRIMA-1Met),较前者具有更强的效应。Ali 等^[33]报道,APR246 对来源于 AML 患者和 AML 细胞系的白血病细胞均产生剂量依赖性细胞毒和凋亡效应,对 p53 突变及复杂核型的白血病细胞同样有效,与传统化疗药物有明显的协同效应。Lehmann 等^[34]报道,APR246 在治疗包括 7 例难治性 AML 患者在内的临床研究过程中表现出良好的耐受性,常见副作用包括疲乏、头晕、头疼等,其中一例 p53 突变的 AML 患者骨髓中白血病细胞比例从 46% 下降至 26%。

3.3 其他

色胺衍生物 JNJ-26854165 能够诱导表达野生型及突变型 p53 的 AML 细胞系凋亡;在表达野生型 p53 的急性白血病细胞中,JNJ-26854165 通过加速 P21 蛋白酶体降解并抵抗 p53 对 p21 的转录诱导发挥诱导细胞凋亡的作用;而在表达突变型 p53 的急性白血病细胞中,JNJ-26854165 通过引起 S 期延迟和上调 E2F1 表达发挥优先针对 S 期细胞的诱导凋亡作用^[35]。

4 结 语

P53 蛋白作为一种重要的肿瘤抑制因子,其基因突变/缺失、蛋白多态性及其抑制因子 MDM2 多态性在一定程度上参与 AML 尤其是 CK-AML 的发病机制,增加其发病风险,降低其治疗效果,并指导其生存预后。目前以 p53 为靶点通过抑制及恢复 p53 功能等的多种药物已在 AML 的体外及体内治疗研究中显示出巨大的潜能,有望成为优于传统化疗及干细胞移植的新型 AML 靶向治疗手段。

[参 考 文 献]

[1] Brady CA, Attardi LD. p53 at a glance [J]. J Cell Sci, 2010, 123(Pt 15): 2527-2532.

[2] Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, 2(1): 1-17.

[3] Nahi H, Selivanova G, Lehmann S, et al. Mutated and non-mutated TP53 as targets in the treatment of leukaemia [J]. Br J Haematol, 2008, 141(4): 445-453.

[4] Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in

acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome [J]. Blood, 2012, 119(9): 2114-2121.

- [5] Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer [J]. J Pathol, 2011, 223(2): 116-126.
- [6] Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(1): 2-8.
- [7] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the united kingdom medical research council trials [J]. Blood, 2010, 116(3): 354-365.
- [8] Mohr B, Schetelig J, Schäfer-Eckart K, et al. Impact of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with abnl (17p) acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2013, 161(2): 237-244.
- [9] Jabbour AM, Daunt CP, Green BD, et al. Myeloid progenitor cells lacking p53 exhibit delayed up-regulation of Puma and prolonged survival after cytokine deprivation [J]. Blood, 2010, 115(2): 344-352.
- [10] Zhao Z, Zuber J, Diaz-Flores E, et al. p53 loss promotes acute myeloid leukemia by enabling aberrant self-renewal [J]. Genes Dev, 2010, 24(13): 1389-1402.
- [11] Rücker FG, Russ AC, Cocciardi S, et al. Altered miRNA and gene expression in acute myeloid leukemia with complex karyotype identify networks of prognostic relevance [J]. Leukemia, 2013, 27(2): 353-361.
- [12] Lazarus HM, Litzow MR. AML cytogenetics: the complex just got simpler [J]. Blood, 2012, 120(12): 2357-2358.
- [13] Middeke JM, Beelen D, Stadler M, et al. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of abnl (17p) and-5/5q- [J]. Blood, 2012, 120(12): 2521-2528.
- [14] Middeke JM, Fang M, Cornelissen JJ, et al. Outcome of patients with abnl(17p) acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem celltransplantation [J]. Blood, 2014, 123(19): 2960-2967.
- [15] Faderl S, Kantarjian HM, Estey E, et al. The prognostic significance of p16INK4a/p14ARF locus deletion and MDM-2 protein expression in adult acute myelogenous leukemia [J]. Cancer, 2000, 89(9): 1976-1982.
- [16] Zhuo W, Zhang L, Ling J, et al. MDM2 SNP309 variation contributes to leukemia risk: meta-analyses based on 7259 subjects [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(11): 2245-2252.
- [17] Ebid GT, Sedhom IA, El-Gammal MM, et al. MDM2 T309G has a synergistic effect with P21 ser31arg single nucleotide polymorphisms on the risk of acute myeloid leukemia [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(9): 4315-4320.
- [18] Weng Y, Lu L, Yuan G, et al. p53 codon 72 polymorphism and hematological cancer risk: an update meta-analysis [J]. PLoS ONE, 2012, 7(9): e45820.
- [19] Dunna NR, Vure S, Sailaja K, et al. TP53 Codon 72 polymor-

- phism and risk of acute leukemia [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 347-350.
- [20] Xiong X, Wang M, Wang L, et al. Risk of MDM2 SNP309 alone or in combination with the p53 codon 72 polymorphism in acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2009, 33(11): 1454-1458.
- [21] Ellis NA, Huo D, Yildiz O, et al. MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro interact to alter therapy-related acute myeloid leukemia susceptibility [J]. Blood, 2008, 112(3): 741-749.
- [22] Cortes J, Kantarjian H, Ball ED, et al. Phase 2 randomized study of p53 antisense oligonucleotide (cenersen) plus idarubicin with or without cytarabine in refractory and relapsed acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2012, 118(2): 418-427.
- [23] Zhang W, Konopleva M, Burks JK, et al. Blockade of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase and murine double minute synergistically induces Apoptosis in acute myeloid leukemia via BH3-only proteins Puma and Bim [J]. Cancer Res, 2010, 70(6): 2424-2434.
- [24] Thompson T, Andreeff M, Studzinski GP, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 enhances the apoptotic activity of MDM2 antagonist nutlin-3a in acute myeloid leukemia cells expressing wild-type p53 [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(5): 1158-1168.
- [25] McCormack E, Haaland I, Venås G, et al. Synergistic induction of p53 mediated apoptosis by valproic acid and nutlin-3 in acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2012, 26(5): 910-917.
- [26] Zauli G, Celeghini C, Melloni E, et al. The sorafenib plus nutlin-3 combination promotes synergistic cytotoxicity in acute myeloid leukemic cells irrespectively of FLT3 and p53 status [J]. Haematologica, 2012, 97(11): 1722-1730.
- [27] Haaland I, Opsahl JA, Berven FS, et al. Molecular mechanisms of nutlin-3 involve acetylation of p53, histones and heat shock proteins in acute myeloid leukemia [J]. Mol Cancer, 2014, 13: 116.
- [28] Tisato V, Norcio A, Celeghini C, et al. Upregulation of SOCS-1 by Nutlin-3 in acute myeloid leukemia cells but not in primary normal cells [J]. Clinics (Sao Paulo), 2014, 69(1): 68-74.
- [29] Huang Y, Wolf S, Beck B, et al. Discovery of highly potent p53-MDM2 antagonists and structural basis for anti-acute myeloid leukemia activities [J]. ACS Chem Biol, 2014, 9(3): 802-811.
- [30] Samudio IJ, Duvvuri S, Clise-Dwyer K, et al. Activation of p53 signaling by MI-63 induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(5): 911-919.
- [31] Long J, Parkin B, Ouilllette P, et al. Multiple distinct molecular mechanisms influence sensitivity and resistance to MDM2 inhibitors in adult acute myelogenous leukemia [J]. Blood, 2010, 116(1): 71-80.
- [32] Nahi H, Merup M, Lehmann S, et al. PRIMA-1 induces apoptosis in acute myeloid leukaemia cells with p53 gene deletion [J]. Br J Haematol, 2006, 132(2): 230-236.
- [33] Ali D, Jönsson-Videsäter K, Deneberg S, et al. APR-246 exhibits anti-leukemic activity and synergism with conventional chemotherapeutic drugs in acute myeloid leukemia cells [J]. Eur J Haematol, 2011, 86(3): 206-215.
- [34] Lehmann S, Bykov VJN, Ali D, et al. Targeting p53 in vivo: A first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(29): 3633-3639.
- [35] Kojima K, Burks JK, Arts J, et al. The novel tryptamine derivative JNJ-26854165 induces wild-type p53-and E2F1-mediated apoptosis in acute myeloid and lymphoid leukemias [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(9): 2545-2557.
- [收稿日期] 2015-04-22 [修回日期] 2015-08-10
[本文编辑] 阮芳铭

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》关于抵制学术不端行为的声明

中国广大科技工作者坚持严谨求实、刻苦钻研、勇于创新的科学精神,取得了举世瞩目的科技成果,代表了中国科技工作者的主流。然而,近年来少数科技人员出现了抄袭剽窃、伪造数据、篡改数据、虚假署名、一稿多投等学术不端行为,影响了科技期刊的正常出版工作,给作者及其所在单位甚至我们国家带来非常负面的影响。《中国肿瘤生物治疗杂志》是中国肿瘤生物治疗领域唯一的高级学术刊物,一贯坚持“学术至上,质量第一”的原则,坚决抵制学术不端行为,努力维护学术纯洁性。为维护学术道德、保证期刊质量和学术声誉,本刊特作以下声明:

1. 作者投稿时须作出稿件无学术不端行为的声明;
2. 稿件审查过程中,本刊编辑部将采用“学术不端文献检测系统”,通过大量国内外学术文献的全文比对,对稿件进行学术不端行为的检查;
3. 本刊已加入“《中国学术文献网络出版总库》删除学术不端文献系统”,该系统协助本刊对已发表论文的学术不端行为进行全面复核;
4. 已发表的论文一经查实有学术不端行为,本刊将立即删除,第一时间刊登撤销声明,终止该论文在各相关数据库、文摘库中的传播,尽快消除不良影响。同时,视情节轻重给该文作者以下处理:书面警告,通知作者所在单位,在本领域相关期刊间通报,2年内本刊不刊登有其署名的稿件,相关学术责任人(通讯作者)署名的其他稿件延缓审稿和刊登等。

(本刊编辑部)