

视网膜母细胞瘤相关基因研究进展

余天 综述 陈长征 邢怡桥 审校

430060 武汉大学人民医院眼科中心

通信作者:邢怡桥, Email: xing_yiqiao@aliyun.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.019

【摘要】 视网膜母细胞瘤(RB)是婴幼儿常见的眼内恶性肿瘤,严重危害患儿的视力、眼球,甚至生命。RB起源于视网膜胚胎发育阶段,其发生和发展与人类第1个分离克隆的抑癌基因 *RBI* 密切相关。*RBI* 2个等位基因的失活是RB发生和发展的基础。近年来,随着分子生物以及基因工程技术的迅猛发展,RB相关基因研究取得了一定进展。研究发现,RB的发生和发展除了存在 *RBI* 基因突变外,还存在许多染色体层面的改变,癌基因 *MYCN*、鼠双微体4(*MDM4*, 又称 *MDMX*)、驱动蛋白家族成员14(*KIF14*)、*DEK*、*E2F3*, 以及抑癌基因钙粘素11(*CDH11*)等也在RB的发生和发展中发挥驱动作用。现就RB相关基因的研究进展进行综述,从DNA分子水平认识RB的发生和发展规律,为基因治疗RB以及临床医师制定治疗方案提供科学依据。

【关键词】 视网膜母细胞瘤; *RBI*; *MYCN*; 基因

基金项目: 国家自然科学基金项目(81271025、81271023)

Gene research progress of retinoblastoma Yu Tian, Chen Changzheng, Xing Yiqiao

Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xing Yiqiao, Email: xing_yiqiao@aliyun.com

【Abstract】 Retinoblastoma (RB) is a common intraocular malignant tumor of infants. It not only seriously threatens children's eyesight, but also endangers their lives. RB develops from the immature cells of retina and its occurrence is closely related with the tumor suppressor gene *RBI*. The inactivation of two alleles of *RBI* is the basis of RB occurrence and development. With the rapid development of biological technology, *RB* gene related research has made great progress. Researches showed that there are many changes in the chromosome level of RB. Many genes are also involved in the development and progression of RB, including oncogene *MYCN*, murine double minute 4 (*MDM4*, also known as *MDMX*), driver protein family members 14 (*KIF14*), *DEK*, *E2F3*, tumor suppressor gene calcium 11 (*CDH11*) and so on. This review summarizes the progress in gene research of RB, reveal pathogenesis of RB on DNA molecular level and provides a scientific basis for clinical doctors to formulate effective therapeutic plans.

【Key words】 Retinoblastoma; *RBI*; *MYCN*; Gene

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81271025, 81271023)

视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)是发生于婴幼儿时期常见的眼内恶性肿瘤,新生儿发病率为1/15 000~1/20 000,6岁以前发现者占绝大多数。中国每年新增RB病例约1 100例,占全世界每年新增病例的20%。RB恶性程度高,易颅内转移而致死,死亡数占婴幼儿总死亡数的1%^[1]。根据RB的遗传性可分为遗传型和散发型,分别约占40%和60%。遗传型RB既能导致单侧眼患病,又能导致双侧眼患病,非遗传型仅导致单侧眼患病。RB可同时伴有继发性恶性肿瘤,如骨肉瘤、纤维肉瘤、恶性网状细胞瘤等,严重危害患儿的视力和生命,受到医学界的广泛关注^[2]。RB是第1个发现的由抑癌基因 *RBI* 改变而导致肿瘤形成的疾病,但少数RB患者基因组并不存在 *RBI* 基因的突变,甚至某些RB能够自发退行性变和萎缩^[3]。

随着分子生物以及基因工程技术的发展,近年研究发现RB还存在着1q32、2p24、6p22、13q以及16q22-24染色体的异常,其中获得性1q32是RB常见的核型畸形。RB的发生和发展是一个复杂的过程,有多个基因的异常改变,包括癌基因 *RBI*、*MYCN*、鼠双微体4(murine double minute 4, *MDM4*, 又称 *MDMX*)、驱动蛋白家族成员14(*KIF14*)及 *DEK* 和 *E2F3*, 还包括抑癌基因钙粘素11(*CDH11*)等,这些基因在RB的发生和发展中发挥驱动作用。本研究就近年来RB相关基因方面的研究进展进行综述。

1 RB相关基因

1.1 *RBI*

RB 是起源于视网膜光感受器前体细胞的恶性肿瘤。1971 年,Knudson^[4]提出了著名的“二次突变假说”,认为 RB 发病需要经历某个抑癌基因的 2 次突变才能发生,同时通过观察分析病例指出几乎所有双眼患病的第 1 次突变是在生殖细胞中发生的,而第 2 次突变是在视网膜光感受器前体细胞发生的;单眼患病的 2 次突变随机发生于视网膜光感受器前体细胞,导致细胞发生癌变,因此单眼发病时间相对较晚。进一步研究证实了 2 个等位基因同时突变或者失活导致 RB 发生,该等位基因被命名为 *RBI* 基因。

RBI 是人类第 1 个分离克隆的抑癌基因,人的 *RBI* 基因是由 27 个外显子以及 26 个内含子组成,定位于染色体 13q14, DNA 全长 178 143 bp, mRNA 全长 4 772 bp, 其编码产物为 928 个氨基酸组成的 RB1 蛋白(pRb)。pRb 是一种细胞周期负性调控因子,位于细胞核内,在细胞的增生和分化中发挥重要作用。pRb 非磷酸化活性形式可与 E2F 相互结合,抑制其转录活性从而阻止细胞过度增生;pRb 蛋白在 CDKs/cyclin-C 的作用下被磷酸化,释放其结合的转录因子 E2F, E2F 结合到靶基因的调控区激活基因转录,促使细胞周期进入 S 期^[5-7]。因此,如果 *RBI* 基因发生突变,引起转录调节因子无法结合,转录活性降低,导致细胞内 pRb 功能低下或缺失, E2F 即会处于游离状态,使靶基因不断被转录,细胞不断增生,从而导致恶性肿瘤的发生。此外,研究表明, *RBI* 基因还与细胞的分化、衰老、凋亡等过程密切相关^[8-9]。

RB 的发生是基于 *RBI* 基因突变引起,其突变类型包括 *RBI* 基因编码区碱基的缺失或插入引起读码框架移位、基因大片缺失,以及包括错义突变和无能突变两类的点突变,其中无能突变和小的插入/缺失突变是导致 RB1 蛋白失活的主要原因^[10-11]。绝大多数 RB 患者 *RBI* 基因的突变引起 pRb 蛋白缺失、表达量减少或表达相对分子质量异常,某些 *RBI* 基因突变表现为低度外显的 RB 或者自发退行性变的 RB,其中低度外显 *RBI* 基因突变可分为由于启动子突变引起 pRb 蛋白表达量减少和错义突变/无能突变引起 pRb 蛋白功能不全 2 种情况^[12]。Dehainault 等^[13]研究发现, *RBI* 基因大片段或者完全缺失与肿瘤低风险性相关,这与定位于 *RBI* 基因附近的生存基因 *MED4* 相关。近年研究证实,在大部分 RB 中的确存在 *RBI* 等位基因的突变,但 *RBI* 基因的失活/突变是 RB 发生的必需条件但不足以促进视网膜光感受器前体细胞向肿瘤的恶性发展,第 3 次突变促使 RB1-/-细胞向恶性肿瘤演进^[14]。人 *RBI* 基因 2 个拷贝的缺失并不直接引起 RB,而是引起自发退行性变的 RB 的同时,伴有低水平的基因组不稳定性以及衰老相关蛋白周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 2A (CDKN2A/p16INK4a) 抑制物以及 RB 家族成员 p130 的高表达^[15]。这些提示 RB 的发生和发展还涉及到其他一些基因或因子的参与。

1.2 MYCN

MYCN 基因位于染色体 2p24.3, 编码产物为 N-Myc。N-Myc 是一种转录因子,能够调控促进增生的细胞周期基因的表达。*MYCN* 基因通常在神经外胚层性的肿瘤中扩增,包括神经母细胞瘤、RB 等^[16]。*MYCN* 基因在 RB 细胞系 Y79 和约 3% 的原发

性 RB 中呈现扩增现象,在这部分 RB 患者中 *MYCN* 基因高度扩增但不存在常见的 *RBI* 基因的缺失 (RB+/+MYCNA); 研究证实,52% 的 RB (RB+/+MYCNA) 病例 *MYCN* 癌基因的扩增在肿瘤的发生中起到潜在的驱动作用^[17]。这类单眼 RB 病例 (RB+/+MYCNA) 临床上发病较早,肿瘤体积较大, *MYCN* 基因只在肿瘤细胞局部呈现扩增现象^[3]。此外,该研究还发现此类患者存在染色体 19p、17p 和 q、2p 以及 9q 的异常,但是这些变化在 *RBI* 突变的 RB 患者中却很少见。这项研究提示,除了典型的 *RBI* 基因二次失活可以引起 RB 外, *MYCN* 癌基因的扩增也与 RB 的发生及预后不良相关。在临床上这种类型的患者临床表现不同于 *RBI* 基因失活的 RB 患者,其不存在对侧眼发生 RB 以及继发性恶性肿瘤的风险,也不会遗传给下一代,也为此种类型的 RB 患者提供了一个新的治疗和评估预后的标准^[18]。

1.3 MDM4

MDM4 属于鼠双微体 *MDM* 基因家族,定位于人染色体 1q32, 编码 490 个氨基酸的核蛋白,其磷酸化后与 p53 蛋白转录激活域结合,抑制 p53 基因转录活性;同时, *MDM4* 编码产物还可结合并抑制 E3 泛素蛋白酶介导 p53 降解 *MDM2* 的活性作用; *MDM2* 是 *MDM4* 的同源物,具有泛素蛋白酶降解 p53 的功能^[19-20],从而抑制野生型 p53 基因的作用,促进肿瘤增生。*MDM4* 基因的扩增和过表达见于多种肿瘤,在野生型 p53 (TP53) 肿瘤中发生频率更高;65% 的 RB 病例可以检测到 *MDM4* 的扩增或过表达,并且与 p53 表达呈负相关^[21]。在 *RBI* 和 *RBL1* (p107) 基因缺陷的鼠体内, *MDM4* 能够促进肿瘤的形成;阻断 *MDM2/4*-P53 相互作用的小分子抑制剂 Nutlin-3 在体外和体内实验中显示出对 RB 细胞系以及异种移植瘤较强的杀伤作用^[22]。Nutlin-3 的临床前期试验显示,球结膜下给予 Nutlin-3 一定程度上抑制了 RB 病例中 P53 依赖途径的细胞死亡作用^[23]。近年来, Zhang 等^[24]研究发现 *MDM4* 能够结合并促进 pRb 蛋白的降解;在异种移植瘤鼠模型中,沉默 *MDM4* 基因能抑制 P53 缺陷肿瘤的生长,而这种作用能够被随后伴随的 pRb 蛋白的蓄积所抵消;研究结果提示 *MDM4* 基因的致病作用与 RB 功能的抑制密切相关。

1.4 KIF14

KIF14 基因与 *MDM4* 同时定位于人染色体 1q32, 其编码产物是参与微管运动的“分子马达”蛋白。*KIF14* 参与细胞的有丝分裂、减数分裂及迁移过程,其表达的异常影响细胞的增生和凋亡,甚至会导致肿瘤的发生和发展^[25]。*KIF14* 在 50% 以上的原发性 RB 中呈现过表达。荧光原位杂交技术分析显示,获得性 *KIF14* 存在于所有自发退行性变和萎缩的 RB 细胞基因中^[26],并在原发性 RB 中表达量随着确诊年龄的增长而蛋白表达量增加,但是获得性 *MDM4* 基因在此类患者中较少见^[27]。在 SV40-T 抗原诱导的 RB 动物模型 (TA_g-RB) 中 *KIF14* mRNA 表达明显增加, *KIF14* 基因敲除后能明显降低体外培养的 RB 肿瘤细胞系的增生、迁徙以及克隆形成^[28-29]。以上研究显示, *KIF14* 基因在 RB 肿瘤的形成和演进中发挥着关键作用。

1.5 原癌基因 DEK 和 E2F3

原癌基因 *DEK* 和 *E2F3* 位于染色体 6p22.3, 参与细胞周期

的调控。*DEK* 与染色质重构及基因转录有关, *DEK* 蛋白与 DNA 的特异性结合能够改变与其结合的 DNA 的拓扑结构, 进而影响基因的活性, 对细胞凋亡具有重要作用。在很多人类的侵袭性肿瘤, 如 RB、肝细胞癌、结肠癌、膀胱癌、宫颈癌、恶性胶质瘤、黑色素瘤以及成年人急性白血病中, *DEK* 蛋白均出现过表达^[30]。*E2F3* 基因能够被磷酸化 RB 释放激活, 从而通过影响细胞周期 G₁/S 期所需的蛋白表达和 DNA 合成来调节细胞增生。在 RB 研究中发现, *DEK* 和 *E2F3* 基因在 6p 染色体上呈现异常扩增、重组或易位; 在原发性 RB 中, 70% 的 *E2F3* 和 40% 的 *DEK* 基因扩增表达, 而在某些 RB 病例中可以见到 *DEK* 扩增过表达, 同时 *E2F3* 呈低表达。在 RB 鼠模型 (TAg-RB) 中发现, *DEK* 扩增过表达, 同时 *E2F3* 呈低表达^[31]。有研究结果提示, *E2F3* 参与了 *DEK* 基因的转录调节^[32]。*E2F3* 蛋白在前列腺癌、膀胱癌、肺癌和乳腺癌中呈高表达, 在用 siRNA 沉默 *E2F3* 后, 这些肿瘤细胞增生能力下降^[33-34], 其在 RB 中发挥的作用及其机制有待进一步研究。

1.6 CDH11

抑癌基因钙粘素 11 (*CDH11*) 位于染色体 16, 编码产物为成骨细胞钙黏蛋白, 主要介导同型细胞间的黏附。*CDH11* 与上皮恶性肿瘤的分级、侵袭、转移和预后相关, 可用于肿瘤的诊断、鉴别诊断、疗效监测和预后判断。58% 的 RB 存在着 *CDH11* 基因的丢失。在许多 TAg-RB 的鼠模型同样检测到该基因的丢失; 当 TAg-RB 的鼠模型与 *CDH11* 缺陷鼠杂交后代研究发现成瘤率明显下降, 但在成瘤的肿瘤组织中, 细胞增生能力增强同时凋亡标志物的表达明显增强^[35]。这些研究表明, *CDH11* 在 RB 的发展演进过程中发挥着肿瘤抑制的作用。

1.7 其他基因

近年研究发现, 癌基因 *SKY* 在某些 RB 病例晚期的迅速恶化演变中起到重要作用, *SKY* 特异性抑制剂能促进 RB 肿瘤细胞的死亡; 同时该研究还发现, *BCOR* 基因缺失在 RB 中的突变率为 13%, 其在 RB 中发挥怎样的作用还有待进一步的研究阐明^[36-37]。近年来 Xu 等^[38] 研究发现, *MDM2* 和 N-Myc 蛋白参与视锥前体细胞源性 RB 细胞的存活和增生。RB 细胞中 *MDM2* 的表达由视锥特异性的视黄醇 x 受体 γ (retinoid x receptor γ , RXR γ) 转录因子调控, 也就是 RB 细胞的增生需要 RXR γ 以及视锥特异性甲状腺激素 β_2 受体。这些发现为视锥前体细胞的起源提供了研究支持, 研究同时发现 RB 基因缺失同时伴有癌基因 *MYCN* 以及 *MDM2* 的高表达, 以及 *SKP2* 介导的 p27 的下调参与。此外, 有研究显示 *Ets-1* 可促进 RB 的新生血管形成, 与肿瘤的浸润和转移有关, *CD105* 的检测可作为 RB 新生血管形成的重要指标^[39]。人表皮生长因子受体 2 在正常眼组织中并不表达, 而在 RB 细胞以及肿瘤组织中表达增加^[40]。RB 组织中 Ki-67、PTEN、PAX6、p21^{WAF1/CIP1} 和 MMP-9 的表达异常参与了 RB 的侵袭和病程进展; 化学疗法对 RB 中 PAX6 和 Ki-67 的表达有一定的抑制作用, 在一定程度上可以降低 RB 侵袭转移的风险^[41-43]。一部分原代 RB 瘤细胞表达耐药基因 *MDR1* 和 *MRP* 基因及其耐药蛋白产物, 提示 RB 可能存在原发耐药性^[44]。*NY-ESO-1* 基因及 *NY-SAR-35* 基因均可特异

性地高表达于 RB 组织中, 其表达率明显高于其他全身肿瘤, 有可能成为 RB 特异性免疫治疗的靶抗原^[45]。随着基因组分析技术、芯片技术等不断发展, 一些其他与肿瘤发生和发展相关的基因也逐渐被人们所发现和关注, 其中包括 *MUC1*、*MCLI*、*SHC1*、*RBL2*、*LATS2* 等候选基因, 在 RB 中的表达以及对肿瘤的影响尚需进一步研究。

2 RB 的基因治疗

目前, 肿瘤的基因治疗是以基因为治疗靶点, 通过外源性途径纠正或补偿致病基因的缺陷, 关闭或抑制异常基因的表达, 选择性地杀死肿瘤细胞, 从而实现治疗的目的。RB 肿瘤的发生和发展与癌基因、抑癌基因、多种细胞因子等的异常密切相关。目前, RB 基因的治疗主要包括向 RB 细胞中导入外源性 *RBI* 基因或者抑癌基因, 替代突变的抑癌基因或补充缺失的抑癌基因, 从而抑制肿瘤生长; 向肿瘤及其周围组织导入血管生成调节因子基因通过抑制新生血管生成切断肿瘤生长、转移所依赖的营养微环境, 达到杀死肿瘤细胞、治疗肿瘤的目的; 将前体药物酶转化基因导入肿瘤细胞, 编码产物可将本身对哺乳动物细胞无毒或低毒的前体药物在肿瘤细胞内代谢为细胞毒性药物, 引起肿瘤细胞的自杀效应。目前, 单纯疱疹病毒胸苷激酶/丙氧鸟苷系统 (HSV-TK/GCV) 是研究最为深入的自杀基因治疗系统, 现已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗^[46-47]。眼内微环境是相对独立于体循环的系统, 降低了转基因载体全身蔓延的发生概率, RB 的基因治疗具有一定优势, 但基因治疗尚不能完全杀死肿瘤细胞, 同时对眼内正常组织的毒性作用和不良反应、病毒载体本身及外源基因随机整合也会给受治者带来潜在危害。因此在憧憬基因治疗广阔应用前景的同时, 尚不能忽视其中存在的问题。

3 小结

综上所述, 关于 RB 分子遗传方面的研究已经取得了很大进展, 未来我们应该更多地研究这些基因之间的内在关系及相互影响, 探讨 RB 发病的主要机制, 从而从更深的分子水平认识 RB 的发生和发展规律, 为以后基因治疗 RB 提供科学依据。同时这些基因在细胞系、肿瘤模型、患者肿瘤组织的研究中显示了其重要性, 甚至与患者预后相关, 这些都可以为临床医生制定治疗方案提供科学依据^[48]。

参考文献

- [1] He MY, An Y, Gao YJ, et al. Screening of *RBI* gene mutations in Chinese patients with retinoblastoma and preliminary exploration of genotype-phenotype correlations [J]. *Mol Vis*, 2014, 20: 545-552.
- [2] Shinohara ET, de Wees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (1): 116-119. DOI: 10.1002/pbc.24714.
- [3] Dimaras H, Kimani K, Dimba EA, et al. Retinoblastoma [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9824): 1436-1446. DOI: 10.1016/S0140-6736 (11) 61137-9.
- [4] Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971, 68 (4): 820-823.
- [5] Cavenee WK, Dryja TP, Phillips RA, et al. Expression of recessive

- alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma [J]. *Nature*, 1983, 305(5937) : 779-784.
- [6] Nysson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(13) : 1492-1502. DOI: 10.1101/gad.282145.116.
- [7] Sdek P, Zhao P, Wang Y, et al. Rb and p130 control cell cycle gene silencing to maintain the postmitotic phenotype in cardiac myocytes [J]. *J Cell Biol*, 2011, 194(3) : 407-423. DOI: 10.1083/jcb.201012049.
- [8] Indovina P, Pentimalli F, Casini N, et al. RB1 dual role in proliferation and apoptosis: cell fate control and implications for cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20) : 17873-17890. DOI: 10.18632/oncotarget.4286.
- [9] 孙志. RB1 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2016, 30(1) : 80-83. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2016.01.017. Sun Z. The research progresses on RB1 in malignant tumors [J]. *Pract Oncol J*, 2016, 30(1) : 80-83. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2016.01.017.
- [10] Fung YK, Murphree AL, T'Ang A, et al. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene [J]. *Science*, 1987, 236(4809) : 1657-1661.
- [11] 黄东生, 钱冰涛. 视网膜母细胞瘤基因及其遗传性研究 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(3) : 114-117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2015.03.002.
- [12] Abouzeid H, Schorderet DF, Balmer A, et al. Germline mutations in retinoma patients: relevance to low-penetrance and low-expressivity molecular basis [J]. *Mol Vis*, 2009, 15 : 771-777.
- [13] Dehainault C, Garancher A, Castéra L, et al. The survival gene *MED4* explains low penetrance retinoblastoma in patients with large *RB1* deletion [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(19) : 5243-5250. DOI: 10.1093/hmg/ddu245.
- [14] Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46(7) : 617-634. DOI: 10.1002/gcc.20457.
- [15] Dimaras H, Khetan V, Halliday W, et al. Loss of RB1 induces non-proliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(10) : 1363-1372. DOI: 10.1093/hmg/ddn024.
- [16] Moreau LA, McGrady P, London WB, et al. Does MYCN amplification manifested as homogeneously staining regions at diagnosis predict a worse outcome in children with neuroblastoma? A Children's Oncology Group study [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19) : 5693-5697. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1500.
- [17] Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(4) : 327-334. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70045-7.
- [18] Benavente CA, Dyer MA. Genetics and epigenetics of human retinoblastoma [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10 : 547-562. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012414-040259.
- [19] Wade M, Li YC, Wahl GM. MDM2, MDMX and p53 in oncogenesis and cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2) : 83-96. DOI: 10.1038/nrc3430.
- [20] Hu L, Zhang H, Bergholz J, et al. MDM2/MDMX: master negative regulators for p53 and RB [J/OL]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(2) : e1106635 [2016-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905407/>. DOI: 10.1080/23723556.2015.1106635.
- [21] Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma [J]. *Nature*, 2006, 444(7115) : 61-66. DOI: 10.1038/nature05194.
- [22] Brennan RC, Federico S, Bradley C, et al. Targeting the p53 pathway in retinoblastoma with subconjunctival Nutlin-3a [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(12) : 4205-4213. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0058.
- [23] van Maerken T, Rihani A, van Goethem A, et al. Pharmacologic activation of wild-type p53 by nutlin therapy in childhood cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(2) : 157-165. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.11.002.
- [24] Zhang H, Hu L, Qiu W, et al. MDMX exerts its oncogenic activity via suppression of retinoblastoma protein [J]. *Oncogene*, 2015, 34(44) : 5560-5569. DOI: 10.1038/onc.2015.11.
- [25] Yu Y, Feng YM. The role of kinesin family proteins in tumorigenesis and progression: potential biomarkers and molecular targets for cancer therapy [J]. *Cancer*, 2010, 116(22) : 5150-5160. DOI: 10.1002/encr.25461.
- [26] Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma [J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(2) : 227-236. DOI: 10.1177/0883073815587943.
- [27] Madhavan J, Coral K, Mallikarjuna K, et al. High expression of KIF14 in retinoblastoma: association with older age at diagnosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11) : 4901-4906. DOI: 10.1167/iovs.07-0063.
- [28] O'Hare M, Shadmand M, Sulaiman RS, et al. Kif14 overexpression accelerates murine retinoblastoma development [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(8) : 1752-1758. DOI: 10.1002/ijc.30221.
- [29] Basavarajappa HD, Corson TW. KIF14 as an oncogene in retinoblastoma: a target for novel therapeutics? [J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(17) : 2149-2152. DOI: 10.4155/fmc.12.158.
- [30] Privette VLM, Ho SM, Wikenheiser-Brookamp KA, et al. The DEK oncogene is a target of steroid hormone receptor signaling in breast cancer [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(10) : e46985 [2016-10-20]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046985>. DOI: 10.1371/journal.pone.0046985.
- [31] Pajovic S, Corson TW, Spencer C, et al. The TAg-RB murine retinoblastoma cell of origin has immunohistochemical features of differentiated Müller glia with progenitor properties [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(10) : 7618-7624. DOI: 10.1167/iovs.11-7989.
- [32] Carro MS, Spiga FM, Quarto M, et al. DEK Expression is controlled by E2F and deregulated in diverse tumor types [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(11) : 1202-1207. DOI: 10.4161/cc.5.11.2801.
- [33] Vimala K, Sundarraj S, Sujitha MV, et al. Curtailing overexpression of E2F3 in breast cancer using siRNA (E2F3)-based gene silencing [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(6) : 415-422. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.08.009.
- [34] Olsson AY, Feber A, Edwards S, et al. Role of E2F3 expression in modulating cellular proliferation rate in human bladder and prostate cancer cells [J]. *Oncogene*, 2007, 26(7) : 1028-1037. DOI: 10.1038/sj.onc.1209854.
- [35] Thériault BL, Dimaras H, Gallie BL, et al. The genomic landscape of retinoblastoma: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 42(1) : 33-52. DOI: 10.1111/ceo.12132.
- [36] Geahlen RL. Getting Syk: spleen tyrosine kinase as a therapeutic target [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2014, 35(8) : 414-422. DOI: 10.1016/j.tips.2014.05.007.
- [37] Pritchard EM, Stewart E, Zhu F, et al. Pharmacokinetics and efficacy of the spleen tyrosine kinase inhibitor r406 after ocular delivery for retinoblastoma [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(11) : 3060-3072. DOI: 10.1007/s11095-014-1399-y.
- [38] Xu XL, Singh HP, Wang L, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours [J]. *Nature*, 2014, 514(7522) : 385-388. DOI: 10.1038/nature13813.
- [39] 游志鹏, 赵菊莲, 汪昌运, 等. Ets-1 和 CD105 在视网膜母细胞瘤中的表达及意义 [J]. *眼科研究*, 2007, 25(6) : 432-434. You ZP, Zhao JL, Wang CY, et al. Expression of Ets-1 and CD105 in retinoblastoma and its significance [J]. *Chin Ophthalmol Res*, 2007, 25(6) : 432-434.
- [40] Seigel GM, Sharma S, Hackam AS, et al. HER2/ERBB2 immunoreactivity in human retinoblastoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5) : 6135-6142. DOI: 10.1007/s13277-015-4475-y.
- [41] 赵成, 游志鹏. p21^{WAF1/CIP1} 在视网膜母细胞瘤中的表达及意义 [J]. *眼科研究*, 2009, 27(10) : 903-905. Zhao C, You ZP. Expression of p21^{WAF1/CIP1} in retinoblastoma and its significance [J]. *Chin Ophthalmol Res*, 2009, 27(10) : 903-905.
- [42] 孟海洋. 视网膜母细胞瘤组织中 Ki-67、PTEN 表达的变化 [J]. *肿*

瘤基础与临床,2016,29(2):124-126. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2016.02.010.

Meng HY. Expressions of Ki-67 and PTEN in the retinoblastoma [J]. 2016,29(2):124-126. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2016.02.010.

[43] 白海霞,白淑玮,李彬,等. 视网膜母细胞瘤 PAX6、Ki-67 和 MMP-9 的表达及其与组织病理学的关系 [J]. 眼科,2014,23(5):343-347. DOI:10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2014.05.015.

Bai HX, Bai SW, Li B, et al. Expression of PAX6, Ki-67 and MMP-9 and their relationship with clinical histopathological features in retinoblastoma [J]. Ophthalmol CHN, 2014, 23(5):343-347. DOI: 10.13281/j.cnki.issn.1004-4469.2014.05.015.

[44] 刘万丽,吴中耀,杨华胜,等. 原代视网膜母细胞瘤耐药基因及耐药蛋白表达的研究 [J]. 眼科研究,2008,26(12):908-911.

Liu WL, Wu ZY, Yang HS, et al. Expression of multidrug resistant gene and multidrug resistant associated protein in retinoblastoma [J]. Chin Ophthal Res, 2008, 26(12):908-911.

[45] 严宇清,林泉,孔旻,等. 视网膜母细胞瘤中 NY-ESO-1、NY-SAR-35 基因的表达及其临床意义 [J]. 中华实验眼科杂志,2012,30(3):258-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.03.018.

Yan YQ, Lin Q, Kong M, et al. Expression of NY-ESO-1, NY-SAR-35 in retinoblastoma and its clinical significance [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2012, 30(3):258-261. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.03.018.

[46] Dachs GU, Tupper J, Tozer GM. From bench to bedside for gene-directed enzyme prodrug therapy of cancer [J]. Anticancer Drugs, 2005, 16(4):349-359.

[47] Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: 'chemosurgery' the first Stallard lecture [J]. Br J Ophthalmol, 2010, 94(4):396-399. DOI: 10.1136/bjo.2009.174268.

[48] Jagadeesan M, Khetan V, Mallipatna A. Genetic perspective of retinoblastoma: from present to future [J]. Indian J Ophthalmol, 2016, 64(5):332-336. DOI:10.4103/0301-4738.185585.

(收稿日期:2017-01-25)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

本刊投稿方式

投稿请登录中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>),登录后点击“业务中心”,经中华医学会远程稿件处理系统(<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>)或中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn/>),根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再审稿件,如 2 个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过 Email 发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知知识进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期 2 个月不修回者,视作自行撤稿。

(本刊编辑部)