

# MDM2 与 MDMX 在癌症发生发展中的多重角色及临床转化前景

王君 王唯静 许悦 陈云丽 乔玉莉 (通讯作者)

普洱市人民医院 云南 普洱 665000

**【摘要】**：MDM2 与 MDMX (MDM4) 是 p53 肿瘤抑制通路的关键负调控因子，其功能失调与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关。MDM2/MDMX 的经典致癌途径包括基因扩增、单核苷酸多态性 (SNP) 和转录后修饰导致过度表达，进而抑制 p53 功能，此外，MDM2/MDMX 还存在不依赖于 p53 的促癌功能，如调控细胞周期、凋亡抵抗、诱导基因组不稳定性 and 上皮-间质转化 (EMT)。再者，可变剪接产生的异构体以及它们与核糖体应激通路的交互作用，进一步增加了其功能的复杂性。鉴于 MDM2/MDMX 在众多表达野生型 p53 的癌症中过表达，它们已成为极具潜力的肿瘤生物标志物和治疗靶点。目前，以 Nutlins 为代表的小分子抑制剂、肽类拮抗剂等靶向干预策略已进入临床研究阶段。未来，深入解析其组织特异性功能、异构体表达谱以及与突变型 p53 的相互作用，将推动更精准的诊断和联合治疗策略的发展。本文系统综述了 MDM2/MDMX 的分子结构、其与 p53 构成的复杂调控网络，以及它们在癌症中的异常激活机制。

**【关键词】**：MDM2；MDMX；p53；癌症；靶向治疗

DOI:10.12417/2705-098X.26.07.065

p53 是细胞内重要的肿瘤抑制因子，其功能失活是癌症发生的一个共同标志，大约 50% 的人类癌症携带 TP53 基因突变<sup>[1]</sup>。而在另一半保留野生型 p53 的肿瘤中，p53 通路的功能抑制往往通过其上游负调控因子的过度激活来实现。其中，MDM2 (Mouse Double Minute 2) 及其同源蛋白 MDMX (MDM4) 扮演了核心角色。自 MDM2 被发现作为癌基因并能与 p53 结合并抑制其功能以来，MDM2/MDMX-p53 调控轴的研究已超过三十年<sup>[2]</sup>。这两者通过复杂的反馈循环和相互作用，精密控制着 p53 的活性与稳定性。在肿瘤中，MDM2 或 MDMX 常因基因扩增、转录上调或蛋白质稳定性增加而过表达，进而导致 p53 功能失活，促进肿瘤生长<sup>[3]</sup>。此外，日益增多的证据揭示，MDM2 与 MDMX 还具有不依赖于 p53 的促癌功能，参与细胞周期进程、凋亡逃逸、基因组维护及转移过程<sup>[4]</sup>。因此，全面理解 MDM2 与 MDMX 在癌症中的多重作用机制，对于开发新的癌症诊断标志物和靶向治疗策略具有至关重要的意义。

## 1 MDM2/MDMX 的结构特征及其与 p53 的相互作用

MDM2 和 MDMX 在结构上具有相似性，均包含多个功能结构域。MDM2 的 N 端区域包含一个疏水口袋，是结合 p53 N 端反式激活结构域 (TAD1) 的关键部位，这一相互作用直接阻断了 p53 的转录活性。其中，p53 的苯丙氨酸 19、色氨酸 23 和亮氨酸 26 残基对结合至关重要<sup>[5]</sup>。除 N 端相互作用外，MDM2 的中央酸性结构域还能与 p53 的 DNA 结合结构域结合，该相互作用对于 p53 的有效泛素化降解十分重要<sup>[6]</sup>。此外，

MDM2 的 N 端与 p53 的 C 端也存在第三处结合位点，该区域的修饰可调节 p53 与 MDM2 的亲合力<sup>[7]</sup>。MDM2 的 C 端包含一个具有 E3 泛素连接酶活性的 RING 结构域，负责介导 p53 的多聚泛素化及后续的蛋白酶体降解<sup>[8]</sup>。

MDMX 在结构上与 MDM2 高度同源，其 N 端同样包含 p53 结合域，并能有效抑制 p53 的转录活性<sup>[9]</sup>。然而，与 MDM2 不同，MDMX 的 RING 结构域缺乏固有的 E3 连接酶活性，不能直接介导 p53 的降解。MDMX 主要定位于细胞质，但可通过与 MDM2 的结合或 DNA 损伤应答等信号转导至细胞核。MDMX 的一个独特特征是其靠近 Trp200/201 的“WWW”自抑制基序，该基序与自身 N 端结构域结合，限制了其与 p53 的相互作用；缺失该基序的剪接变体则表现出更强的 p53 抑制能力和致癌潜能<sup>[10]</sup>。

MDM2 与 MDMX 可通过各自的 RING 结构域形成异源二聚体，该复合物对于有效调控 p53 的稳定性和活性至关重要。研究表明，MDM2-MDMX 异源二聚体比 MDM2 同源二聚体更能促进 p53 的多聚泛素化。在发育过程中，Mdm2 或 Mdmx 基因敲除均会导致小鼠胚胎早期致死，且该表型能被 p53 的缺失所挽救，这证明了它们在生理条件下抑制 p53 活性的不可或缺性<sup>[11]</sup>。

## 2 MDM2/MDMX 在人类癌症中的异常表达与调控机制

在多种人类癌症中，MDM2 和 MDMX 的基因虽较少发生突变，但其表达水平常因基因扩增、转录增强或蛋白质稳定性增加而显著上调，成为替代 TP53 突变以实现 p53 通路失活的

作者简介：姓名：王君；出生年月：1989 年 4 月；性别：女；民族：汉族；学历：研究生；职业：普洱市人民医院主管检验师；研究方向：分子生物学。  
通讯作者：姓名：乔玉莉；出生年月：1986 年 5 月；性别：女；民族：汉族；学历：研究生；职业：普洱市人民医院副主任检验师；研究方向：分子生物学。  
普洱市人民医院 2023 年度院内科科研项目+《MDM2 基因 rs2279744 多态性与胰腺癌的关联性分析》+2023YN04。

重要机制。其中，基因扩增是导致过表达的常见原因：MDM2 基因扩增多见于软组织肉瘤、骨肉瘤、胶质瘤等，并与肿瘤分级及不良预后相关<sup>[12]</sup>；例如在恶性胸膜间皮瘤中，MDM2 高表达与患者较差生存率相关，并可预测其对铂类-培美曲塞疗法的反应<sup>[13]</sup>。MDMX 基因扩增则常见于视网膜母细胞瘤、胰腺癌、黑色素瘤、头颈鳞状细胞癌等肿瘤中；尤其在超过 65% 的皮肤黑色素瘤中观察到 MDMX 蛋白水平上调，而这些肿瘤大多保留野生型 p53，提示靶向 MDMX 可能具有特定治疗价值<sup>[14]</sup>。此外，启动子区的单核苷酸多态性（SNP）亦显著影响其表达与癌症风险：如 MDM2 启动子区 SNP309（T>G）的 G 等位基因可增强转录因子 Sp1 结合，导致 MDM2 表达升高并与多种癌症早发风险相关；而位于其上游的 SNP285（G>C）的 C 等位基因则能减弱 SNP309G 的转录增强效应，从而降低携带 309G 等位基因个体的乳腺癌与卵巢癌风险<sup>[15]</sup>，体现了遗传背景在癌症易感性中的复杂性。另一方面，可变剪接可产生多种缺失完整 p53 结合域的 MDM2/MDMX 异构体，这些异构体可能具有 p53 非依赖性功能，并在侵袭性乳腺癌、胰腺癌、软组织肉瘤及胶质瘤等肿瘤中高表达，例如 MDMX-S 变体因缺失外显子 6 而成为更强的 p53 抑制剂，其过表达与某些肉瘤和癌的不良预后相关<sup>[16]</sup>，增加了检测与靶向的难度。在转录后层面，多种 microRNA（miRNA）参与调控：如由 p53 诱导的 miR-143/145、miR-605 可通过抑制 MDM2 翻译以增强 p53 活性，构成反馈环路的一部分<sup>[17]</sup>；而在某些 p53 突变肿瘤中，miR-661 的高表达可通过同时抑制 MDM2 和 MDMX 异常激活 p53，或与更具侵袭性的表型相关<sup>[18]</sup>；miR-191 则能通过 SNP 依赖性位点下调特定 MDM4 剪接变体的表达，这些 miRNA 的失调为癌症进展提供了另一层精细调控。

### 3 MDM2/MDMX 的非经典致癌功能

除作为 p53 抑制剂这一经典角色外，日益增多的证据表明 MDM2 与 MDMX 具备广泛的 p53 非依赖性功能，直接参与肿瘤的发生与进展。它们可通过多种机制调控细胞周期与凋亡：例如 MDM2 可直接泛素化并降解 Rb、p21 和 FoxO3A 等细胞周期调控因子以促进细胞周期进程，并能通过增强抗凋亡蛋白 XIAP 的翻译来抑制凋亡；MDMX 则可与 E2F1、Smad 等转录因子相互作用并抑制其活性，从而影响增殖与分化信号<sup>[19]</sup>。在维持基因组稳定性方面，MDM2/MDMX 可与 ATM 激酶及 MRN DNA 损伤感应复合物相互作用，从而延缓 DNA 损伤应答并诱导基因组不稳定性，该功能甚至在 p53 和 MDM2 缺失的情况下依然存在，提示 MDMX 可通过独立机制促进遗传物质变异<sup>[20]</sup>。此外，二者在肿瘤转移过程中亦发挥重要作用：MDM2 可通过泛素化降解 E-钙粘蛋白（E-cadherin）来促进上皮-间质转化（EMT），从而增强癌细胞的运动与侵袭能力；在转移性乳腺癌标本中，MDM2 高表达与 E-钙粘蛋白低表达显著相关，为 MDM2 扩增与不良预后的关联提供了潜在解释。

同时，MDM2 还是连接核糖体生物合成与 p53 激活的关键节点：在核糖体应激（如放线菌素 D 处理、核仁功能紊乱）下，游离的核糖体蛋白（如 RPL5、RPL11）会与 MDM2 的酸性域或锌指结构域结合，抑制其 E3 连接酶活性，从而导致 p53 稳定与激活<sup>[21]</sup>；该通路被视为监测核糖体合成完整性的重要检查点，而癌症相关的 MDM2 突变或某些核糖体病（如 Diamond-Blackfan 贫血）可能破坏此通路，进而影响 p53 依赖的肿瘤抑制功能<sup>[22]</sup>。

### 4 MDM2/MDMX 作为癌症生物标志物与治疗靶点的临床转化

基于其在癌症中的关键作用，MDM2 与 MDMX 已成为颇具前景的诊断与预后生物标志物以及治疗干预靶点。在生物标志物方面，其基因拷贝数、mRNA/蛋白表达水平及特定 SNP 基因型已被探索用于多种肿瘤的辅助诊断、分型与预后评估：例如通过荧光原位杂交（FISH）检测 MDM2 扩增有助于区分高分化/去分化脂肪肉瘤；在骨肉瘤中，MDMX-S 与全长异构体的表达比率与更快的转移进展和更短的总生存期相关<sup>[23]</sup>；而 MDM2 SNP309 GG 基因型则与某些癌症（如弥漫大 B 细胞淋巴瘤）的不良预后及放疗抵抗相关。在靶向治疗策略上，针对表达野生型 p53 且过表达 MDM2/MDMX 的肿瘤，恢复 p53 功能是核心思路，主要途径包括：一是靶向蛋白质-蛋白质相互作用（PPI），即使用小分子抑制剂（如 Nutlins 系列的 RG7112、MI 系列的 MI-773 与 AMG 232 等）竞争性结合 MDM2 的 p53 结合口袋以释放 p53，其中 RG7112 已在脂肪肉瘤等临床试验中证实可激活 p53 通路<sup>[24]</sup>，但 MDMX 高表达可能导致对单一 MDM2 抑制剂的耐药，因此开发能同时靶向 MDM2 和 MDMX 的双重抑制剂（如 RO-5963、CGM097）或使用可穿透细胞的订书肽（如 SAH-p53-8）成为重要方向<sup>[25]</sup>；二是靶向 E3 连接酶活性，即开发直接抑制 MDM2 RING 结构域 E3 连接酶活性的化合物（如 HLI98、MEL 系列），以阻断其对所有底物（包括 p53 非依赖性底物）的泛素化，但需关注潜在脱靶效应。此外，联合治疗策略日益受到重视：鉴于肿瘤信号通路的复杂性，将 MDM2/MDMX 抑制剂与化疗、放疗或其他靶向药物（如 BRAF 抑制剂、免疫检查点抑制剂）联用，有望克服耐药性并提高疗效，例如在黑色素瘤模型中，SAH-p53-8 与顺铂或威罗菲尼的联用已显示出协同抗肿瘤效应<sup>[26]</sup>。

### 5 总结与展望

综上所述，MDM2 与 MDMX 作为 p53 通路的核心负调控因子，其功能失调通过基因扩增、SNP、可变剪接及转录后调控等多种机制，在大量野生型 p53 肿瘤中导致 p53 失活，驱动肿瘤发生。超越经典 p53 抑制角色，二者在调控细胞周期、凋亡逃逸、诱导基因组不稳定性及促进 EMT 等 p53 非依赖性致癌途径中的作用日益明晰，构成了复杂的促癌网络。当前，靶向 MDM2/MDMX-p53 相互作用的小分子抑制剂（如 Nutlins）

已步入临床, 展现出激活 p53 通路、抑制肿瘤生长的潜力, 但 MDM2 过表达所介导的耐药性、p53 突变背景下的功能不确定性以及剪接异构体带来的靶向复杂性, 仍是临床转化面临的主要挑战。展望未来, 研究需向更深层次推进, 首先, 利用纳米抗体等高特异性工具解析不同组织及肿瘤微环境中 MDM2/MDMX 异构体的精确表达谱与功能, 为开发亚型选择性抑制剂奠定基础; 其次, 深入探究其与突变型 p53 的相互作用, 以甄别特定基因背景下激活或抑制 MDM2/MDMX 的适宜治疗策

略, 实现真正的个体化医疗; 最后, 整合多组学信息, 将 MDM2/MDMX 的遗传变异、表达水平与异构体比率构建为多维预后模型, 并积极探索其与化疗、放疗、免疫疗法及其他靶向药物的联合治疗策略, 以克服耐药、提升疗效。对 MDM2/MDMX 这一关键癌症节点持续而深入的多维度探索, 必将推动肿瘤生物学认知的边界, 并为最终实现更精准、有效的癌症治疗提供核心动力。

### 参考文献:

- [1] Karni-Schmidt O, Lokshin M, Prives C. The Roles of MDM2 and MDMX in Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2016;11:617–44.
- [2] Fakharzadeh SS, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J* 1991;10:1565–9.
- [3] Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 1997;387:296–9.
- [4] Liang M, Han X, Vadhan-Raj S, Nguyen M, Zhang YH, Fernandez M, et al. HDM4 is overexpressed in mantle cell lymphoma and its inhibition induces p21 expression and apoptosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2010;23:381–91.
- [5] Kussie PH, Gorina S, Marechal V, Elenbaas B, Moreau J, Levine AJ, et al. Structure of the MDM2 oncoprotein bound to the p53 tumor suppressor transactivation domain. *Science* 1996;274:948–53.
- [6] Ma J, Martin JD, Zhang H, Auger KR, Ho TF, Kirkpatrick RB, et al. A second p53 binding site in the central domain of Mdm2 is essential for p53 ubiquitination. *Biochemistry* 2006;45:9238–45.
- [7] Poyurovsky MV, Katz C, Laptenko O, Beckerman R, Lokshin M, Ahn J, et al. The C terminus of p53 binds the N-terminal domain of MDM2. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17:982–9.
- [8] Kulikov R, Letienne J, Kaur M, Grossman SR, Arts J, Blattner C. Mdm2 facilitates the association of p53 with the proteasome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:10038–43.
- [9] Shadfan M, Lopez-Pajares V, Yuan Z-M. MDM2 and MDMX: Alone and together in regulation of p53. *Transl Cancer Res* 2012;1:88–9.
- [10] Bista M, Petrovich M, Fersht AR. MDMX contains an autoinhibitory sequence element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:17814–9.
- [11] Migliorini D, Lazzarini Denchi E, Danovi D, Jochemsen A, Capillo M, Gobbi A, et al. Mdm4(Mdmx) regulates p53-induced growth arrest and neuronal cell death during early embryonic mouse development. *Mol Cell Biol* 2002;22:5527–38.
- [12] Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J. The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res* 1998;26:3453–9.
- [13] Walter RFH, Mairinger FD, Ting S, Vollbrecht C, Mairinger T, Theegarten D, et al. MDM2 is an important prognostic and predictive factor for platin-pemetrexed therapy in malignant pleural mesotheliomas and deregulation of P14/ARF(encoded by CDKN2A) seems to contribute to an MDM2-driven inactivation of P53. *Br J Cancer* 2015;112:883–90.
- [14] Han X, Garcia-Manero G, McDonnell TJ, Lozano G, Medeiros LJ, Xiao L, et al. HDM4(HDMX) is widely expressed in adult pre-B acute lymphoblastic leukemia and is a potential therapeutic target. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2007;20:54–62.
- [15] Knappskog S, Bjørnslett M, Myklebust LM, Huijts PEA, Vreeswijk MP, Edvardsen H, et al. The MDM2 promoter SNP285C/309G haplotype diminishes Sp1 transcription factor binding and reduces risk for breast and ovarian cancer in Caucasians. *Cancer Cell* 2011;19:273–82.
- [16] Bartel F, Schulz J, Böhnke A, Blümke K, Kappler M, Bache M, et al. Significance of HDMX-S(or MDM4)mRNA splice variant overexpression and HDMX gene amplification on primary soft tissue sarcoma prognosis. *Int J Cancer* 2005;117:469–75.
- [17] Zhao Y, Yu H, Hu W. The regulation of MDM2 oncogene and its impact on human cancers. *Acta Biochim Biophys Sin* 2014;46:180–9.
- [18] Hoffman Y, Bublik DR, Pilpel Y, Oren M. miR-661 downregulates both Mdm2 and Mdm4 to activate p53. *Cell Death Differ* 2014;21:302–9.

- [19] Matijasevic Z,Krzywicka-Racka A,Sluder G,Jones SN.MdmX regulates transformation and chromosomal stability in p53-deficient cells.*Cell Cycle Georget Tex* 2008;7:2967–73.
- [20] Melo AN,Eischen CM.Protecting the genome from mdm2 and mdmx.*Genes Cancer* 2012;3:283–90.
- [21] Manfredi JJ.The Mdm2-p53 relationship evolves:Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor.*Genes Dev* 2010;24:1580–9.
- [22] Lipton JM,Ellis SR.Diamond Blackfan anemia 2008-2009:broadening the scope of ribosome biogenesis disorders.*Curr Opin Pediatr* 2010;22:12–9.
- [23] Lenos K,Grawenda AM,Lodder K,Kuijjer ML,Teunisse AFAS,Repapi E,et al.Alternate splicing of the p53 inhibitor HDMX offers a superior prognostic biomarker than p53 mutation in human cancer.*Cancer Res* 2012;72:4074–84.
- [24] Ray-Coquard I,Blay J-Y,Italiano A,Le Cesne A,Penel N,Zhi J,et al.Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified,well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma:an exploratory proof-of-mechanism study.*Lancet Oncol* 2012;13:1133–40.
- [25] Bernal F,Wade M,Godes M,Davis TN,Whitehead DG,Kung AL,et al.A stapled p53 helix overcomes HDMX-mediated suppression of p53.*Cancer Cell* 2010;18:411–22.
- [26] Gembarska A,Luciani F,Fedele C,Russell EA,Dewaele M,Villar S,et al.MDM4 is a key therapeutic target in cutaneous melanoma.*Nat Med* 2012;18:1239–47.