

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001929

帕金森病和肿瘤的分子机制相关性研究进展

孟洁¹, 张月琪², 孟云霞¹, 王刚²

(1. 连云港市第一人民医院老年医学科, 连云港 222000; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025)

【摘要】作为两种不同类型的疾病, 帕金森病是一种常见的神经系统退行性疾病, 而肿瘤是一种恶性增殖性疾病。流行病学研究提示帕金森病的发病与肿瘤的发病具有相关性, 但迄今对两者共同致病机制尚未完全明确。对上述疾病致病机制的研究, 将有助于为两种疾病的筛查和早期诊断提供依据, 为寻求更有效的干预治疗措施提供思路。

【关键词】帕金森病; 肿瘤; 基因

【中图分类号】R742

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-01-11

Research Progress on the relationship of pathogenic mechanisms between Parkinson's disease and cancer

Meng Jie¹, Zhang Yueqi², Meng Yunxia¹, Wang Gang²

(1. Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Lianyungang;

2. Department of Neurology, Rui Jin Hospital of Medicine School of Shanghai Jiao Tong University)

【Abstract】As two different types of diseases, Parkinson's disease is a common degenerative disease of the nervous system, while the tumor is a malignant proliferative disease. Epidemiological studies suggest that the incidence of Parkinson's disease is related to the incidence of cancer, but the common pathogenesis of the two has not been completely clear until now. The research on the pathogenesis of these diseases will help provide a basis for screening and early diagnosis of two diseases, and provide clues for searching for more effective intervention measures.

【Key words】Parkinson's disease; cancer; genes

近年来一系列的研究发现, 帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肿瘤在病理生理过程中拥有一些共同的因子, 包括致病基因、信号通路和发病机制, 而导致的后果则截然不同, 即不受控制的细胞增殖(肿瘤)或细胞变性(PD)。本文对两者发病过程中共有的一些分子机制研究进展进行一系统阐述。

1 概述

PD是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要病理改变为黑质致密部多巴胺能神经元丢失和路易小体(Lewy bodies,

LB)形成。临床主要表现为运动迟缓、肌强直、震颤等运动症状及相关的非运动症状, 流行病学显示在 60 岁以上人群发病率为 1.7%左右, 目前我国 PD 患者人数已近 300 万^[1]。肿瘤是机体在各种致癌因素的作用下, 癌基因激活和(或)抑癌基因的失活, 导致克隆性异常增殖而形成的恶性疾病。目前这两种疾病都属于严重危害人类健康的重大疾病, 预后相对较差, 且随着年龄的增长发病率呈上升趋势, 导致患者生活质量进行性下降, 同时给家庭和社会带来沉重的负担。

2 PD 和肿瘤发病的流行病学相关性

一般认为, PD 是神经系统退行性疾病, 肿瘤是增殖性疾病, 对应细胞生长的两个极端, 早在 1954 年美国学者 Doshay^[2]就提出 PD 患者发生肿瘤的风险比正常人低, 但随着流行病学资料的逐渐积累和研究的不断深入, 研究者们发现事实并非完全如此。在 1 项共纳入 107 598 例 PD 患者的包括 29 项研究的荟萃分析中发现^[3], 与对照组相比, 肿瘤的总发病风险为 0.73 (95%CI=0.63~0.83), 在剔除皮肤肿瘤后, 风险降至 0.69 (95%CI=0.62~0.78), 吸烟相关肿瘤和非吸烟相关肿瘤发

作者介绍:孟洁, Email: 359017395@qq.com,

研究方向: 老年神经系统变性疾病。

通信作者:王刚, Email: wg11424@rjh.com.cn。

基金项目:上海市教育委员会高峰-高原项目-研究型医师计划资助项目(编号: 20172001); 国家临床重点专科资助项目(编号: 国卫办医函[2013]544 号)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181106.0931.008.html>
(2018-11-07)

病风险均降低;但黑色素瘤的发病风险升高($RR=1.41$, $95\%CI=0.90\sim2.19$)。对 PD 患者发生脑肿瘤的荟萃分析^[14]结果也提示,PD 患者脑肿瘤发病风险高于健康人群($OR=1.430$, $95\%CI=1.120\sim1.830$, $P=0.004$)。此外,一些研究还发现在 PD 患者中乳腺癌和前列腺癌的发病率较高^[15-16],当然也有研究得出了 PD 与乳腺癌及前列腺癌患病风险无相关性的结论^[7]。因此,需要更多的流行病学资料来证实 PD 与肿瘤确切的相关性。而对于不同类型及部位肿瘤在 PD 中发病的特点,不同研究者也提出不同的观点和结果。一些学者认为 PD 患者黑色素瘤发病率升高,与患者治疗选择药物特别是左旋多巴制剂有关^[17],但也有学者反对此观点^[18]。还有一些学者提出 PD 患者之所以发生吸烟相关肿瘤的风险较对照组低,是因为 PD 患者很少吸烟,但这一观点很难解释 PD 患者发生非吸烟相关肿瘤的风险也降低的现象^[19]。由此可见,用单一的假说很难解释 PD 增高或降低肿瘤发病风险的复杂现象。

3 PD 和肿瘤发病的分子机制相关性

PD 曾被认为是一种散发疾病,直到 1997 年,通过研究 1 个具有常染色体显性遗传特征的意大利籍家族性 PD 家系,才发现了第一个家族性 PD 基因,即 α -突触核蛋白基因(SNCA),之后在散发 PD 的研究中也发现了 SNCA 基因的突变。目前共发现 20 个家族性/孟德尔氏遗传位点(PARK1-PARK20)编码 15 种与家族性 PD 相关的 PARK 基因^[10-12]。虽然散发性 PD 被认为是多基因的低频变异逐渐累积导致,但是在散发性 PD 中也可发现与家族性 PD 共同的致病基因,因此,PD 被认为是基因与环境因素共同作用的结果。而与此同时,肿瘤的发病也被认为是基因与环境等因素共同作用的结果。

早期的研究显示,PD 患者与大部分肿瘤的发病呈负相关^[3],但是与一些特定的肿瘤(如黑色素瘤、脑肿瘤等)则呈正相关,随着 PD 相关基因研究的深入,目前发现许多家族性 PD 基因可能与肿瘤相关,如 α 突触核蛋白基因(PARK1/PARK4)、Parkin(PARK2)、UCH-L1(PARK5)、PINK1(PARK6)、DJ-1(PARK7)、LRRK2(PARK8)等。目前认为,PD 与肿瘤致病具有相关性的可能机制包括:①两者具有共同的致病基因突变,参与 2 种疾病各自的病理生理特征的调控(如 Parkin)^[13-14];②两者具有共同的病理生理过程,包括蛋白的错误折叠和变性,线粒体损伤和氧化应激反应,细胞周期的调控、DNA 的修复,慢性炎症,磷脂酰肌醇 3-激酶-丝氨酸/苏氨酸激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)途径等。在以上提及的可能机制中,许多因素是相互作用、相互影响的。

3.1 α 突触核蛋白基因(α -Synuclein, 缩写为 SNCA, 又称为 PARK1/PARK4)^[2](SNCA 是 α -Synuclein 的缩写, α 突触核蛋白基因又称为 PARK1/PARK4)

α 突触核蛋白基因是 PD 最常见的致病基因之一,主要在人类大脑的突触前神经终端表达,编码的蛋白功能可能与调控突触囊泡再生,促进突触神经递质(如多巴胺)的释放有

关。SNCA 几个相关位点(如 A53T、A30T、E46K、G51D、H50Q 等)错义突变,基因序列重复,转译后修饰的异常等均可导致编码蛋白的错误折叠和异常聚集成为不可溶的纤维^[15],形成路易小体的主要成分;此外, α 突触核蛋白的异常折叠和聚集可致使泛素-蛋白酶体功能障碍、线粒体功能受损,从而导致相关底物的降解障碍和神经元功能受损。 α 突触核蛋白与许多肿瘤相关,研究者发现 α 突触核蛋白在正常皮肤组织中不表达,而在黑色素瘤组织中大量表达^[16],在脑肿瘤组织中亦可见其广泛表达^[17],而这些肿瘤同时在 PD 患者中高发。 α 突触核蛋白参与肿瘤发病的机制可能是通过对细胞中某些酶的调控影响细胞的分化,另一种假说提出异常表达的 α 突触核蛋白,可穿透血脑屏障,并通过朊蛋白样的外泌体传播途径,在脑内神经元和中枢神经系统以外的细胞中释放和再摄取,故可在脑组织和肿瘤组织中同时表达^[18]。

3.2 帕金森蛋白 2 基因(Parkin, PARK2)

Parkin 基因是常染色体隐性遗传性 PD 易感基因,编码的 Parkin 蛋白在大脑黑质区表达丰富。Parkin 蛋白是泛素-蛋白酶体系中重要的连接酶,具有 E3 泛素蛋白连接酶活性,能够连接相关蛋白质使之通过泛素-蛋白酶体系(ubiquitin-proteasome system, UPS)降解,它的突变导致酶活性消失,造成细胞内异常蛋白累积,最终导致多巴胺能神经元死亡。研究发现导致肿瘤的 PARK2 基因突变位于染色体 6q25.2-27,和导致家族性 PD 的 PARK2 突变有相同的结构域或相同的残基^[19]。在神经胶质瘤、肺癌、结肠癌等肿瘤中^[19-20]发现 PARK2 基因的突变,提示 parkin 基因有可能是一种抑癌基因。PARK2 突变导致肿瘤的发病机制尚不明确,可能与突变后导致 UPS 清除系统障碍,相关底物蓄积有关,如细胞周期蛋白 E 是 parkin 的底物,变异的 parkin 蛋白无法通过 UPS 系统清除细胞周期蛋白 E,从而导致细胞周期蛋白 E 的蓄积,促使细胞进入 DNA 合成期(S 期)、DNA 合成后期(G2)-有丝分裂期(M)^[19]。许多人类肿瘤中都能发现细胞周期蛋白 E 的升高^[21]。

3.3 泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1, PARK5)

UCH-L1 是家族遗传性 PD 致病基因之一。UCH-L1 所编码的蛋白位于中枢和周围神经系统中,还分布于神经内分泌细胞中,不仅具有泛素连接酶、回收再利用泛素、稳定泛素单体的作用,在 UPS 扮演重要角色,而且对细胞周期、凋亡、信号传导也有重要影响^[22]。在 PD 患者的黑质多巴胺能神经元的路易小体中可同时发现 UCH-L1 和 α 突触核蛋白成分,不同的 UCH-L1 突变会有不同的结果,如 UCH-L1^{93M} 突变可导致 PD 的发生,而 UCH-L1^{S18Y} 则是 PD 的保护性因素^[23]。在对 UCH-L1 与肿瘤关系的研究中,也同样出现不同的结论。有研究显示 UCH-L1 在许多肿瘤中高表达,如乳腺癌^[24]和非小细胞肺癌^[25]等。可能的机制 UCH-L1 可以通过活化致癌的 β -连环素上调自身表达,而 β -连环素在肿瘤的致病中起着重要作用^[26],同时高表达的 UCH-L1 可能促进肿瘤的转移和侵袭及代谢^[27-28]。另一方面,又有研究提示 UCH-L1 可能是一种抑癌基因。在诸如食管癌^[29]、乳腺癌^[30]、前列腺癌^[31]等肿瘤

中发现 UCH-L1 表达下调,其可能的机制与 UCH-L1 调控细胞周期和诱导细胞凋亡的作用被抑制相关。

3.4 PTEN 诱导激酶 1(PINK1,PARK6)

PINK1 基因是常染色体隐性遗传 PD 易感基因,编码的蛋白含一个线粒体靶向序列及一种丝氨酸/苏氨酸激酶,参与调控氧化应激时线粒体的形态与功能,氧化磷酸化肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1(TRAP1),保护神经元,抑制线粒体释放细胞色素 C,减少神经元凋亡^[32]。目前 PINK1 被认为既具有致癌属性又具有抑癌属性^[33],PINK1 可磷酸化许多底物如哺乳动物雷帕霉素靶向基因复合物 2(mammalian target of rapamycin complex 2,mTOR2),与 PI3K-AKT-mTOR 途径发生联系,而此途径是调控细胞生长和增生的主要途径之一;PINK1 还与 PTEN、parkin 等抑癌基因相关,PINK1 位于染色体 1p36,在许多人类肿瘤中,这个区域通常出现缺失突变^[33-35]。

3.5 DJ-1 基因(PARK7)

DJ-1 最早被发现是家族性 PD 的致病基因之一,它在脑组织和外周组织中广泛表达,具有抗氧化应激,防止 α -突触核蛋白聚集、抗凋亡、抗炎等作用,是一种神经保护基因。DJ-1 在非小细胞肺癌^[36]、前列腺癌^[37]等肿瘤中可见其高表达。有研究表明 DJ-1 能抑制 PTEN 基因、PI3K-AKT-mTOR 途径,减少 P53 转录,DJ-1 的高表达可增加肿瘤发病、增加肿瘤细胞的转移,与肿瘤的抗药性、肿瘤的侵袭和进展、肿瘤的复发相关,DJ-1 可能是一种癌基因。

3.6 富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2,PARK8)

PARK8 编码富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2),在家族性和散发性 PD 中均可见其突变,在 PD 中是已知突变频率最高的基因^[38]。LRRK2 广泛存在于包括大脑在内的脏器和组织中,调控微管蛋白的磷酸化、神经轴索和树突的生长、神经突触的形态、突触囊泡的释放与内吞等^[39]。LRRK2 许多突变与 PD 相关,其中最常见突变是 G2019S 突变,可影响突触传递、自噬功能和轴突的生长,这可能是导致 PD 发生的机制。LRRK2 是否与肿瘤相关目前在流行病学研究中仍有争议。研究发现 PD 患者有 G2019S 突变和无 G2019S 突变相比发生非皮肤恶性肿瘤、激素相关肿瘤和乳腺癌的风险升高^[40]。在肾乳头状细胞癌和甲状腺癌中发现 LRRK2 染色体倍增^[41]。LRRK2 在肿瘤中所起的作用可能与蛋白的转录、细胞自噬的调控和细胞骨架重排有关^[42]。

4 总 结

基因突变以及微环境的相互作用等因素,均可导致蛋白的错误折叠、异常聚集在细胞中随时发生。神经元是终极分化的细胞,在有丝分裂后不能进入细胞周期进行 DNA 复制、修复,即不能通过细胞分裂来降低这些异常聚集的蛋白浓度,故在此过程中很容易受到损害,内源性和外源性致病因子对神经元 DNA 造成损伤后可诱发神经元的凋亡。而神经元主要通过 UPS 和自噬溶酶体途径 (autophagy-lysosome pathway, ALP) 来应对这种蛋白的错误折叠和异常聚集。但在这 2 种

途径中一些关键基因的突变,比如 Parkin,DJ-1 和 PINK1,通过影响这 2 个系统的功能,导致异常折叠蛋白的聚集和神经毒性;而蛋白的错误折叠和聚集可激活癌基因蛋白导致肿瘤的发生,而肿瘤相关基因的突变,如抑癌基因 P53 的突变又可导致编码蛋白的错误折叠与聚集,形成交互影响,导致恶性循环^[43-44]。同时,慢性炎症所致小胶质细胞的活化并释放炎症介质、慢性炎症相关的基因 (如 COX2 和 CARD15) 突变等也可能是 PD 和肿瘤共同的致病机制^[45]。此外还有其他共同致病机制如线粒体损伤和氧化应激反应,PI3K-AKT-mTOR 途径等。

综上所述,PD 和肿瘤都是由基因、环境等多种因素共同作用引发的慢性疾病,PD 和肿瘤共同发病的分子机制复杂,尚有许多问题需进一步探究。对 PD 和肿瘤共同基因及致病机制的研究,有助于提供两种疾病的生物学标记物,从而为疾病的筛查和早期诊断提供依据,为寻求更有效的干预治疗措施提供思路。

参 考 文 献

- [1] Zhang ZX,Roman GC,Hong Z,et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing,Xian,and Shanghai[J]. Lancet,2005,365(9459): 595-597.
- [2] Doshay LJ. Problem situations in the treatment of paralysis agitans [J]. J Am Med Assoc,1954,156(7):680-684.
- [3] Bajaj A,Driver JA,Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk:a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Causes Control,2010,5(21):697-707.
- [4] 杨晓东,徐绍卿,钱逸维,等. 帕金森病与脑肿瘤发病风险的 Meta 分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2017,17(1):23-30.
- [5] Minami Y,Yamamoto R,Nishikouri M,et al. Mortality and cancer incidence in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol,2000,247(6):429-434.
- [6] Kareus SA,Figueroa KP,Cannon-Alberight LA,et al. Shared pre-dispositions of parkinsonism and cancer:a population-based pedigree-linked study[J]. Arch Neurol,2012,69(12):1572-1577.
- [7] Wang T. The link between Parkinson's disease and breast and prostate cancers:a meta-analysis[J]. Int J Neurosci,2015,125(12): 895-903.
- [8] Skibba JL,Pinckley J,Gilbert EF,et al. Multiple primary melanoma following administration of levodopa[J]. Arch Pathol,1972,93(6):556-561.
- [9] Inzelberg R,Rabey JM,Melamed E,et al. High prevalence of malignant melanoma in Israeli patients with Parkinson's disease[J]. J Neural Transm,2011,118(8):1199-1207.
- [10] Bonifati V. Genetics of Parkinson's disease — state of the art, 2013[J]. Parkinsonism Relat Disord,2014,20(s1):23-28.
- [11] Singleton A,Hardy J. The evolution of genetics:Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Neuron,2016,90(6):1154-1163.
- [12] Hernandez DG,Reed X,Singleton AB. Genetics in Parkinson disease:mendelian versus non-mendelian inheritance[J]. J Neurochem,

- 2016,139(s1):59-74.
- [13] Antony PM,Diederich NJ,Krüger R,et al. The hallmarks of Parkinson's disease[J]. FEBS J,2013,280(23):5981-5993.
- [14] Wahabi K,Perwez A,Rizvi MA. Parkin in Parkinson's disease and cancer;a double-edged sword[J]. Mol Neurobiol,2018[Epub ahead of print].
- [15] Feng DD,Cai W,Chen X. The associations between Parkinson's disease and cancer;the plot thickens[J]. Transl Neurodegener,2015,4:20.
- [16] Inzellberg R,Flash S,Friedman E,et al. Cutaneous malignant melanoma and Parkinson disease;common pathways?[J]. Ann Neurol,2016,80(6):811-820.
- [17] Kawashima M,Suzuki SO,Doh-ura K,et al. Alpha-Synuclein is expressed in a variety of brain tumors showing neuronal differentiation[J]. Acta Neuropathol,2000,99(2):154-160.
- [18] Sato H,Kato T,Arawaka S. Potential of cellular and animal models based on a prion-like propagation of α -synuclein for assessing antiparkinson agents[J]. Mol Neurobiol,2015,52(1):226-235.
- [19] Veerha S,Taylor BS,Meng S,et al. Somatic mutations of the Parkinson's disease-associated gene PARK2 in glioblastoma and other human malignancies[J]. Nat Genet,2010,42(1):77-82.
- [20] Lin PY,Chang SN,Hsiao TH,et al. Association between Parkinson disease and risk of cancer in Taiwan[J]. JAMA Oncol,2015,1(5):633-640.
- [21] Donnellan R,Chetty R. Cyclin E in human cancers[J]. FASEB J,1999,13(8):773-780.
- [22] Li Z,Lin Q,Ma Q,et al. Genetic predisposition to parkinson's disease and cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets,2014,14(3):310-321.
- [23] Andersson FI,Werrell EF,McMorran L,et al. The effect of Parkinson's disease-associated mutations on the deubiquitinating enzyme UCH-L1[J]. J Mol Biol,2011,407(2):261-272.
- [24] Miyoshi Y,Nakayama S,Tanaka S,et al. High expression of ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 and -L3 mRNA predicts early recurrence in patients with invasive breast cancer[J]. Cancer Sci,2006,97(6):523-529.
- [25] Hibi K,Westra WH,Borges M,et al. PGP9.5 as a candidate tumor marker for non-small-cell lung cancer[J]. Am J Pathol,1999,155(3):711-715.
- [26] Li YJ,Wei ZM,Meng YX,et al. Beta-catenin up-regulates the expression of cyclinD1,c-myc and MMP-7 in human pancreatic-cancer;relationships with carcinogenesis and metastasis[J]. World J Gastroenterol,2005,11(14):2117-2123.
- [27] Jang MJ,Baek SH,Kim JH. UCH-L1 promotes cancer metastasis in prostate cancer cells through EMT induction[J]. 2011,302(2):128-135.
- [28] Ma Y,Zhao M,Shi L,et al. Proteomic profiling of proteins associated with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. J Cell Biochem,2010,110(6):1512-1519.
- [29] Li L,Tao Q,Jin Q,et al. The tumor suppressor UCHL1 forms a complex with p53/MDM2/ARF to promote p53 signaling and is frequently silenced in nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2010,16(11):2949-2958.
- [30] Xiang T,Li L,Yin X,et al. The ubiquitin peptidase UCHL1 induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis through stabilizing p53 and is frequently silenced in breast cancer[J]. PLoS One,2012,7(1):e29783.
- [31] Ummanni R,Jost E,Braig M,et al. Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 1(UCHL1) is a potential tumour suppressor in prostate cancer and is frequently silenced by promoter methylation[J]. Mol Cancer,2011,10:129.
- [32] Park J,Lee J,Chung J. The PINK1-parkin pathway is involved in the regulation of mitochondrial remodeling process[J]. Biochem Biophys Res Commun,2009,378(3):518-523.
- [33] O'Flanagan CH,Morais VA,Wurst W,et al. The Parkinson's gene PINK1 regulates cell cycle progression and promotes cancer-associated phenotypes[J]. Oncogene,2015,34(11):1363-1374.
- [34] Valente EM,Abou-Sleiman PM,Caputo V,et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1[J]. Science,2004,304(5674):1158-1160.
- [35] Kaghad M,Bonnet H,Yang A,et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36,a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers[J]. Cell,1997,90(4):809-819.
- [36] MacKeigan JP,Clements CM,Lich JD,et al. Proteomic profiling drug-induced apoptosis in non-small cell lung carcinoma;identification of RS/DJ-1 and RhoGDIalpha[J]. Cancer Res,2003,63(20):6928-6934.
- [37] Kim RH,Peters M,Jang Y,et al. DJ-1,a novel regulator of the tumor suppressor PTEN[J]. Cancer Cell,2005,7(3):263-273.
- [38] Meeus B,Nuytemans K,Crosiers D,et al. GIGYF2 has no major role in Parkinson genetic etiology in a Belgian population[J]. Neurobiol Aging,2011,32(2):308-312.
- [39] Agalliu I,San Luciano M,Mirelman A,et al. Higher frequency of certain cancers in LRRK2 G2019S mutation carriers with Parkinson disease;a pooled analysis[J]. JAMA Neurol,2015,72(1):58-65.
- [40] Inzellberg R,Cohen OS,Aharon-Peretz J,et al. The LRRK2 G2019S mutation is associated with Parkinson disease and concomitant non-skin cancers[J]. Neurology,2012,78(11):781-786.
- [41] Looyenga BD,Furge KA,Dykema KJ,et al. Chromosomal amplification of leucine-rich repeat kinase-2(LRRK2) is required for oncogenic MET signaling in papillary renal and thyroid carcinomas[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(4):1439-1444.
- [42] Bae JR,Lee BD. Function and dysfunction of leucine-rich repeat kinase 2(LRRK2);Parkinson's disease and beyond[J]. BMB Rep,2015,48(5):243-248.
- [43] Xu J,Reumers J,Couceiro JR,et al. Gain of function of mutant p53 by coaggregation with multiple tumor suppressors[J]. Nat Chem Biol,2011,7(5):285-295.
- [44] Hanahan D,Weinberg RA. Hallmarks of cancer;the next generation[J]. Cell,2011,144(5):646-674.
- [45] Li Z,Zheng Z,Ruan J,et al. Chronic inflammation links cancer and Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci,2016,8:126.

(责任编辑:冉明会)