

**МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ**

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

СЭЛЭНГИЙН БААСАНСҮРЭН

**ДАВСАГНЫ ХАВДАР БА *MDM2* ГЕНИЙН rs2279744 МАРКЕРЫН
ХАМААРЛЫГ МОНГОЛ ХҮМҮҮСТ СУДАЛСАН НЬ**

E720400 Эмнэлзүйн шинжлэх ухаан судлал

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот

2016 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

СЭЛЭНГИЙН БААСАНСҮРЭН

ДАВСАГНЫ ХАВДАР БА *MDM2* ГЕНИЙН rs2279744 МАРКЕРЫН
ХАМААРЛЫГ МОНГОЛ ХҮМҮҮСТ СУДАЛСАН НЬ

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

Анагаах ухааны доктор А. Шийрэвнямба

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

АШУ-ны доктор, профессор Б. Мөнхбат

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор Ж. Жамбалдорж

Улаанбаатар хот

2016 он

Давсагны хавдар ба *MDM2* rs2279744 маркерын хамаарлыг Монгол хүмүүст судалсан нь

Түлхүүр үг: Давсагны хавдар, Эрсдэлт хүчин зүйл, *MDM2* rs2279744, Монгол

Үндэслэл: Давсагны хавдар үүсгэдэг эрсдэлт хүчин зүйлсийг тодорхойлох нь хавдраас сэргийлэхэд чухал ач холбогдолтой. Зарим судлаачдынхаар давсагны хавдар үүсэхэд тамхи татах, архины хэрэглээ, биеийн жингийн индекс болон бусад хүчин зүйлс холбоотой болохыг тэмдэглэжээ. Түүнчлэн зарим генийн нэг нуклеотидийн полиморф хэлбэршил нь хавдрын үүсэл хөгжилд чухал нөлөөтэйг судалсан байна. Монгол хүмүүст давсагны хавдар үүсэхэд нөлөөтэй эрсдэлт хүчин зүйлс болон *MDM2* rs2279744 генийн полиморф хэлбэршлийг судлаагүй байна.

Зорилго: Давсагны хавдар үүсэхэд нөлөөлдөг эрсдэлт хүчин зүйлс ба *MDM2* генийн rs2279744 полиморф хэлбэршил болон давсагны хавдар хоорондын хамаарлыг судлах

Материал арга зүй: Давсагны хавдар оношлогдсон 116, тэдгээр хүмүүстэй нас хүйсийн хувьд ижил хавдаргүй 300 хүнийг тусгайлан боловсруулсан тамхи таталт, биеийн жингийн индекс, шээс дамжуулах замын үрэвсэлт өвчтэй эсэх, архины хэрэглээ гэх мэт асуумжийг багтаасан картанд бүртгэж судлав.

MDM2 генийн rs2279744 полиморф хэлбэршлийг тодорхойлохдоо давсагны хавдартай 81, хавдаргүй 81 хүнийг хамруулж ПГУ-РФУП шинжилгээг протоколын дагуу хийж гүйцэтгэв. Үр дүнг Ложистик регресс, харьцуулсан харьцаа (OR), 95% итгэх интервал, р-утгыг тооцон гаргав.

Үр дүн: Тамхи татах болон биеийн жингийн индекс нэмэгдэх нь давсагны хавдар үүсэхэд өндөр эрсдэлт хүчин зүйл OR 6.48 (95% CI 1.61-1.70), OR 9.8 (95% CI 2.32-2.91) болж байна. Харин тохиолдлын бүлгийг хяналтын бүлгийн хүмүүстэй харьцуулахад GG генотиптэй хүн давсагны хавдраар өвдөх эрсдэлтэй байна OR=1.062 (95% CI 1.50-1.68). Архины хэрэглээ нь давсагны хавдраар өвдөх эрсдлийг TG генотиптэй хүмүүст 1.3 дахин OR 1.3 (0.155-11.498), GG генотиптэй хүмүүст 2.0 дахин OR 2.0 (0.201-19.914) ихэсгэдэг байна. Мөн GG генотиптэй хүмүүс зүрх судасны өвчнөөр өвдөх нь давсагны хавдар үүсэх эрсдлийг 1.1 дахин OR 1.1(0.330-4.122) ихэсгэж байхад TG генотиптэй хүн чихрийн шижин өвчнөөр өвдөх нь давсагны хавдар үүсгэх эрсдэлийг 1.18 дахин OR 1.18 (0.264-5.284) ихэсгэж байна. Давсагны хавдар оношлогдсон дундаж нас болон GG, TG ба TT генотипүүдийн хооронд хамааралгүй ($p=0.368$) ($p=0.302$) байлаа.

Дүгнэлт: Монгол хүмүүст тамхи татах, биеийн жингийн индекс нэмэгдэх болон *MDM2* генийн rs2279744 полиморф хэлбэршлийн GG генотип нь давсагны хавдрын эрсдэлт хүчин зүйл болж байна. Мөн TG ба GG генотиптэй хүмүүс архи уух нь, GG генотиптэй хүн зүрх судасны өвчнөөр өвдөх нь, TG генотиптэй хүн чихрийн шижинтэй байх нь уг хавдраар өвдөх эрсдлийг бий болгож байна.

Association between bladder cancer and *MDM2* rs2279744 in Mongolians

Key words: bladder cancer, risk factor, *MDM2* rs2279744, Mongolian

Background: It is important to understand the risk factors of bladder cancer. Studies suggested that there are some risk factors may be associated with bladder cancer such as smoking, alcohol intake, body mass index and other potential risk factors. Moreover, some single nucleotide polymorphism of genes could be important risk factor for tumor development. No previous studies were conducted to investigate bladder cancer risk factors and association of *MDM2* rs2279744 with bladder cancer in Mongolians.

Goal: To identify bladder cancer risk factors and association of *MDM2* rs2279744 with bladder cancer.

Materials and methods: We analyzed 116 histologically confirmed bladder cancer cases and age, gender-matched 300 cancer-free people. All participants signed consent form and filled out structured questionnaire including information about smoking, BMI, chronic urinary disease and alcohol drinking etc. Genomic DNA was isolated from blood sample of 81 bladder cancer patients and 81 cancer-free people. *MDM2*-SNP309 genotyping was conducted by PCR-RFLP. Using logistic regression we estimated the odds ratio (OR), 95% confidence interval (CI) and P value.

Result: Cigarette smoking, body mass index were associated with an increased risk of bladder cancer OR 6.48 (95% CI 1.61-1.70), OR 9.8 (95% CI 2.32-2.91), correspondingly. The proportion of homozygous (G/G) genotype was higher in bladder cancer cases than healthy controls. Compared to low-risk (wild type) genotype, an increased risk association with bladder cancer was shown for GG genotype OR=1.062 (95% CI 1.50-1.68). Stratification by alcohol drinking increases risk for bladder cancer in TG OR 1.3 (0.155-11.498) and GG OR 2.0 (0.201-19.914) genotypes, respectively. Moreover, stratification by cardiovascular diseases increases risk association with GG OR 1.1(0.330-4.122) where as diabetes increase risk association with TG OR 1.18

(0.264-5.284) genotypes. No significant difference were found in median age onset of bladder cancer among GG, T/T and T/G ($p=0.368$) ($p=0.302$), respectively.

Conclusion: Cigarette smoking, high body mass index, *MDM2* rs2279744 GG genotype increase risk of bladder cancer in Mongolians. Furthermore, alcohol drinking, cardiovascular diseases and diabetes increase risk for bladder cancer in TG and GG genotypes.

ГАРЧИГ

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл	8
Хамгаалахаар дэвшүүлж буй асуудал	9
Судалгааны ажлын зорилго, зорилт	9
Судалгааны ажлын шинэлэг тал	9
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	9
Судалгааны ажлын ёс зүйн зөвтгөл	10
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	10
Судалгааны ажлыг хэвлэн нийтлүүлсэн байдал	10
Судалгааны ажлын бүтэц	11

НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

1.1 Давсагны хавдар	12
1.2 Давсагны хавдрын тархвар зүй	13
1.3 Давсагны хавдрын ангилал	16
1.4 Давсагны хавдар үүсэхэд нөлөөлөх гадаад эрсдэлт хүчин зүйлс	18
1.5 Давсагны хавдар үүсэхэд нөлөөлөх дотоод хүчин зүйлс	20
1.5.1 MDM2 генийн rs2279744 үйлдлийн механизм	20
1.5.2 MDM2генийнrs2279744 полиморф хэлбэршил	23
1.5.3 Рестрикцийн фрагментын уртын полиморфизм	25

ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ

2.1 Судалгааны загвар	27
2.2 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй.....	27
2.3 MDM2 генийн rs2279744 полиморф хэлбэршлийг тодорхойлох шинжилгээ	28
2.3.1 Сорьц цуглуулах	28
2.3.2 Геномын ДНХ-г ялгах.....	28
2.3.3 ПГУ-РФУП арга	29
2.4 Эмнэлзүйн судалгааны картын үндсэн агуулга.....	30
2.5 Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалт.....	31

ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН

3.1 Давсагны хавдар үүсэхэд нөлөөлөх зарим эрсдэлийн гадаад хүчин зүйлсийг тодорхойлсон дүн.....	32
3.2 MDM2 генийн полиморф хэлбэршлийг тодорхойлсон үр дүн	36
3.3 Давсагны хавдартай хүмүүсийн MDM2 генийн rs2279744 полиморф хэлбэршил ба зарим эрсдэлт хүчин зүйлс хоорондын хамаарлыг судалсан үр дүн	40

ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭЛЦЭМЖ..... 44

ДҮГНЭЛТ..... 50

НОМ ЗҮЙ

ХАВСРАЛТ

1. Letasiova S, Medve'ova A, Sovcikova A, et al. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Environmental health : a global access science source*. 2012;11 Suppl 1:S11.
2. Jankovic S, Radosavljevic V. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*. Jan-Feb 2007;93(1):4-12.
3. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation. *BMC cancer*. 2009;9:443.
4. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer*. Apr 1 1992;69(7):1776-1790.
5. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, George D, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. *Cell*. Jun 26 1992;69(7):1237-1245.
6. Bond GL, Hu W, Bond EE, et al. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell*. Nov 24 2004;119(5):591-602.
7. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. Dec 15 2010;127(12):2893-2917.
8. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta: American Cancer society 2013.
9. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв. УБ.2012.х.3, 11-12.
10. Onat OE, Tez M, Ozcelik T, Toruner GA. MDM2 T309G polymorphism is associated with bladder cancer. *Anticancer research*. Sep-Oct 2006;26(5a):3473-3475.
11. Horikawa Y, Nadaoka J, Saito M, et al. Clinical implications of the MDM2 SNP309 and p53 Arg72Pro polymorphisms in transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncology reports*. Jul 2008;20(1):49-55.
12. Sanchez-Carbayo M, Socci ND, Kirchoff T, et al. A polymorphism in HDM2 (SNP309) associates with early onset in superficial tumors, TP53 mutations, and poor outcome in invasive bladder cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jun 1 2007;13(11):3215-3220.
13. Ahirwar D, Kesarwani P, Manchanda PK, Mandhani A, Mittal RD. Anti- and proinflammatory cytokine gene polymorphism and genetic predisposition: association with smoking, tumor stage and grade, and bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer. *Cancer genetics and cytogenetics*. Jul 2008;184(1):1-8.
14. Wallace DM, Bryan RT, Dunn JA, Begum G, Bathers S. Delay and survival in bladder cancer. *BJU international*. Jun 2002;89(9):868-878.
15. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology*. Aug 2005;48(2):202-205; discussion 205-206.
16. Ries LA HD, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003.2006.
17. John N. Eble GS, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. . Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press.2004.
18. Ries LAG, Krapch M. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003.

19. Dmitry Y P, Alexander V Govorov. The epidemiology of bladder cancer in Russia. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. Volume 42. Issue S248.2008.
20. Tpo 10 cancers-China 2006 (Accessed, 2008 Aug 03) available from [http: www. Advancedlabs.com.au](http://www.Advancedlabs.com.au).
21. Jemal A SR WE, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 58: 71-96.
22. Parkin DM WS, Ferlay J. Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in Five Continents. Lyon: IARC Press.2003.
23. Болортуяа Б. Давсагны хавдрын гисто-цитологийн оношзүйн асуудалд. Магистрийн зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. 2010 он. х. 27-28.
24. Steven G. Silverberg RAD VJF, Virginia A. LiVolsi, Mark R. Wick. Silverberg's Principles and Practice of Surgical pathology and Cytopathology. Vol 2. Baltimore. Churchill livingstone Elsevier;2006.p 1707-1727.
25. Greene FL PD, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. New York: Springer.2002.
26. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. Aug 17 2011;306(7):737-745.
27. Castela J, Yuan JM, Skipper PL, et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. Apr 4 2001;93(7):538-545.
28. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer*. Apr 15 2000;86(2):289-294.
29. Сандуйжав. Р. Хавдар судлал. 2014 он. х. 23-26.
30. Х. Должин. Архины цочмог хордлогын эмнэл-зүй о, цус шүүх эмчилгээний үр дүн. АУ-ны докторын зэрэг горилох диссертаци. 2000 он. х. 10.
31. Heredia LP, Sanchez AL. Vulnerability to alcohol consumption, spiritual transcendence and psychosocial well-being: test of a theory. 2016 jun.7;24.
32. Djousse L, Schatzkin A, Chibnik LB, D'Agostino RB, Kreger BE, Ellison RC. Alcohol consumption and the risk of bladder cancer in the Framingham Heart Study. *Journal of the National Cancer Institute*. Sep 15 2004;96(18):1397-1400.
33. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Rehn (1849-1930)--pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World journal of urology*. Apr 2001;19(2):151-153.
34. 1987. IMotEoCRtHOeocauoIMvLIP.
35. Kalble T. [Etiopathology, risk factors, environmental influences and epidemiology of bladder cancer]. *Der Urologe. Ausg. A*. Nov 2001;40(6):447-450.
36. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer causes & control : CCC*. Feb 2002;13(1):83-90.
37. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World journal of urology*. Feb 2004;21(6):392-401.
38. Dimitriadi M, Poulgiannis G, Liu L, et al. p53-independent mechanisms regulate the P2-MDM2 promoter in adult astrocytic tumours. *British journal of cancer*. Oct 7 2008;99(7):1144-1152.
39. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*. May 15 1997;387(6630):296-299.
40. Honda R, Tanaka H, Yasuda H. Oncoprotein MDM2 is a ubiquitin ligase E3 for tumor suppressor p53. *FEBS letters*. Dec 22 1997;420(1):25-27.
41. Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature*. May 15 1997;387(6630):299-303.

42. Lee JC, Peter ME. Regulation of apoptosis by ubiquitination. *Immunological reviews*. Jun 2003;193:39-47.
43. Hu Z, Jin G, Wang L, Chen F, Wang X, Shen H. MDM2 promoter polymorphism SNP309 contributes to tumor susceptibility: evidence from 21 case-control studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Dec 2007;16(12):2717-2723.
44. Pfister C, Larue H, Moore L, et al. Tumorigenic pathways in low-stage bladder cancer based on p53, MDM2 and p21 phenotypes. *International journal of cancer*. Jan 20 2000;89(1):100-104.
45. Chang CJ, Freeman DJ, Wu H. PTEN regulates Mdm2 expression through the P1 promoter. *The Journal of biological chemistry*. Jul 9 2004;279(28):29841-29848.
46. Phillips A, Darley M, Blaydes JP. GC-selective DNA-binding antibiotic, mithramycin A, reveals multiple points of control in the regulation of Hdm2 protein synthesis. *Oncogene*. Jul 13 2006;25(30):4183-4193.
47. Zauberman A, Flusberg D, Haupt Y, Barak Y, Oren M. A functional p53-responsive intronic promoter is contained within the human mdm2 gene. *Nucleic acids research*. Jul 25 1995;23(14):2584-2592.
48. Barak Y, Gottlieb E, Juven-Gershon T, Oren M. Regulation of mdm2 expression by p53: alternative promoters produce transcripts with nonidentical translation potential. *Genes & development*. Aug 1 1994;8(15):1739-1749.
49. Landers JE, Cassel SL, George DL. Translational enhancement of mdm2 oncogene expression in human tumor cells containing a stabilized wild-type p53 protein. *Cancer research*. Aug 15 1997;57(16):3562-3568.
50. Jin X, Turcott E, Englehardt S, Mize GJ, Morris DR. The two upstream open reading frames of oncogene mdm2 have different translational regulatory properties. *The Journal of biological chemistry*. Jul 11 2003;278(28):25716-25721.
51. Bond GL, Menin C, Bertorelle R, Alhopuro P, Aaltonen LA, Levine AJ. MDM2 SNP309 accelerates colorectal tumour formation in women. *Journal of medical genetics*. Dec 2006;43(12):950-952.
52. Bond GL, Hirshfield KM, Kirchhoff T, et al. MDM2 SNP309 accelerates tumor formation in a gender-specific and hormone-dependent manner. *Cancer research*. May 15 2006;66(10):5104-5110.
53. Post SM, Quintas-Cardama A, Pant V, et al. A high-frequency regulatory polymorphism in the p53 pathway accelerates tumor development. *Cancer cell*. Sep 14 2010;18(3):220-230.
54. Economopoulos KP, Sargentanis TN. Differential effects of MDM2 SNP309 polymorphism on breast cancer risk along with race: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. Feb 2010;120(1):211-216.
55. Knappskog S, Lonning PE. Effects of the MDM2 promoter SNP285 and SNP309 on Sp1 transcription factor binding and cancer risk. *Transcription*. Sep-Oct 2011;2(5):207-210.
56. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nature reviews. Cancer*. Sep 2005;5(9):713-725.
57. Bond GL, Hu W, Levine A. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene: from a molecular and cellular explanation to clinical effect. *Cancer research*. Jul 1 2005;65(13):5481-5484.
58. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder

- Cancer Study and meta-analyses. *Lancet (London, England)*. Aug 20-26 2005;366(9486):649-659.
59. Shariat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urologic oncology*. Nov-Dec 2009;27(6):653-667.
 60. Volanis D, Kadiyska T, Galanis A, Delakas D, Logotheti S, Zoumpourlis V. Environmental factors and genetic susceptibility promote urinary bladder cancer. *Toxicology letters*. Mar 15 2010;193(2):131-137.
 61. Messing EC-WU, Ninth Edition. Saunders Elsevier: 2008. Urotelial tumors of the bladder (Chapter 75): p.2407-2446.
 62. Shi B, Zhang K, Zhang J, Chen J, Zhang N, Xu Z. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics. *Urology*. Jun 2008;71(6):1186-1190.
 63. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology*. Jun 2009;27(3):289-293.
 64. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of internal medicine*. Sep 2002;252(3):206-224.
 65. Stewart SL, Cardinez CJ, Richardson LC, et al. Surveillance for cancers associated with tobacco use--United States, 1999-2004. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*. Sep 5 2008;57(8):1-33.
 66. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer causes & control : CCC*. May 2004;15(4):341-348.
 67. Hirayama T. Passive smoking and cancer: an epidemiological review. GANN Monograph on Cancer Research 1987 -.
 68. Burch JD, Rohan TE, Howe GR, et al. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *International journal of cancer*. Oct 15 1989;44(4):622-628.
 69. Lee PN. Environmental tobacco smoke and cancer of sites other than the lung in adult non-smokers. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. Jun 2002;40(6):747-766.
 70. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology*. Jan 1 2001;153(1):38-41.
 71. Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Alcohol drinking and bladder cancer. *Journal of clinical epidemiology*. Jul 2002;55(7):637-641.
 72. Demirel F, Cakan M, Yalcinkaya F, Topcuoglu M, Altug U. The association between personal habits and bladder cancer in Turkey. *International urology and nephrology*. 2008;40(3):643-647.
 73. Wolk A GG, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001 Jan;12(1):13-21.
 74. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. *International journal of cancer*. Jan 1 2007;120(1):140-146.
 75. el-Mawla NG, el-Bolkainy MN, Khaled HM. Bladder cancer in Africa: update. *Seminars in oncology*. Apr 2001;28(2):174-178.
 76. Zarzour AH, Selim M, Abd-Elseyed AA, Hameed DA, Abdelaziz MA. Muscle invasive bladder cancer in Upper Egypt: the shift in risk factors and tumor characteristics. *BMC cancer*. 2008;8:250.

77. Samanic C, Gridley G, Chow WH, Lubin J, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer causes & control : CCC*. Feb 2004;15(1):35-43.
78. Kuang Y, An S, Guo Y, et al. T7 peptide-functionalized nanoparticles utilizing RNA interference for glioma dual targeting. *International journal of pharmaceutics*. Sep 15 2013;454(1):11-20.
79. Zhuo W, Zhang L, Ling J, Zhu B, Chen Z. MDM2 SNP309 variation contributes to leukemia risk: meta-analyses based on 7259 subjects. *Leukemia & lymphoma*. Nov 2012;53(11):2245-2252.
80. Lv J, Zhu B, Zhang L, Xie Q, Zhuo W. MDM2 SNP309 variation confers the susceptibility to hepatocellular cancer: a meta-analysis based on 4271 subjects. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(4):5822-5830.
81. Millikan RC, Heard K, Winkel S, et al. No association between the MDM2 -309 T/G promoter polymorphism and breast cancer in African-Americans or Whites. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Jan 2006;15(1):175-177.
82. Alhopuro P, Ylisaukko-Oja SK, Koskinen WJ, et al. The MDM2 promoter polymorphism SNP309T-->G and the risk of uterine leiomyosarcoma, colorectal cancer, and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of medical genetics*. Sep 2005;42(9):694-698.