

p53在细胞增殖和迁移中对骨架重建的作用

闫婧伊 郝倩 刘莹 安输 郭晓汐 徐天瑞* 杨洋*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南省高校靶点药物筛选与利用重点实验室, 昆明 650500)

摘要 p53作为最重要的抑癌因子之一, 通常作为转录因子发挥肿瘤抑制作用。除转录活性外, p53及其突变型可能通过调节整合素、钙黏蛋白、Rho/ROCK信号通路等对肌动蛋白细胞骨架重建产生作用, 从而影响细胞增殖和迁移。p53的这些功能在调节肌动蛋白细胞骨架重建以响应细胞外微环境和癌基因激活中起着至关重要的作用。

关键词 p53; 细胞骨架; 整合素; Rho/ROCK; 钙黏蛋白; miRNA; 细胞迁移

Role of p53 in Cytoskeletal Reconstruction during Cell Proliferating and Migrating

YAN Jingyi, HAO Qian, LIU Ying, AN Shu, GUO Xiaoxi, Xu Tianrui*, YANG Yang*

(Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, University Based Provincial Key Laboratory of Screening and Utilization of Targeted Drugs, Kunming 650500, China)

Abstract p53 is the most important tumor suppressor, and usually exerts tumor-suppressing effect as a transcription factor. Except for its transcriptional activity, p53 and its mutants may also have effects on cell proliferation and migration through other pathways, including integrin signaling, cadherin, and Rho/ROCK signaling. These multiple functions of p53 play crucial roles in regulating actin cytoskeletal reconstruction to respond to extracellular microenvironment and oncogene activation.

Keywords p53; cytoskeleton; integrin; Rho/ROCK; cadherin; miRNA; cell migration

p53是重要的肿瘤抑制因子之一, 在受到DNA损伤、致癌基因的活化和微管断裂等刺激时被激活, 主要作为转录因子调控下游基因表达, 介导损伤修复或使细胞发生周期阻滞、凋亡^[1]。p53在功能受损的情况下, 既可能失去肿瘤抑制活性, 又可能导致细胞增殖失控和肿瘤发生, 同时也可能影响细胞的其它活动, 例如迁移和侵袭^[2]。

p53功能的丧失或变化可能通过影响细胞骨架促进肿瘤细胞侵袭、细胞骨架变化的同时, p53也会通过影响有丝分裂促进细胞增殖。细胞骨架包括微丝、微管和中间纤维3种组分^[3]。p53可以通过

与整合素、钙黏蛋白(cadherin)、miRNA等成员互作, 对增殖和迁移的细胞骨架重建发挥作用^[4]。p53调节整合素和钙黏蛋白信号通路改变细胞黏附或伪足形成, 从而影响细胞迁移。p53也可以调控Rho/ROCK(Rho-associated kinase)成员, 包括RhoC、RhoE、Rac、Cdc42(cell division control protein 42)等, 并且在DNA损伤后活化, p53发挥介导细胞凋亡或促进细胞存活的作用。miRNA受到p53影响会调节上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 对细胞迁移产生影响。总之, p53对控制肿瘤发生的贡献不仅限于作为转录因子激活周期阻滞和凋亡等抑癌

收稿日期: 2019-10-14 接受日期: 2019-12-20

国家自然科学基金(批准号: 81460417、31660099、81560455和81760264)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65911300, E-mail: xtrgfq@hotmail.com; E-mail: 081023042@fudan.edu.cn

Received: October 14, 2019 Accepted: December 20, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81460417, 31660099, 81560455, 81760264)

*Corresponding authors. Tel: +86-871-65911300, E-mail: xtrgfq@hotmail.com; E-mail: 081023042@fudan.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5258>

作用, 还延伸到癌症发展的其他阶段, 如作用于细胞骨架相关蛋白而影响细胞迁移和增殖^[5]。

1 p53通过整合素调控细胞黏附

整合素(integrin)又称整联蛋白,是一种介导细胞和其外环境之间连接的跨膜受体。整合素是由 α 和 β 亚基组成的二聚体,它与肌动蛋白细胞骨架之间形成连接,是大多数细胞和胞外基质(extracellular matrix, ECM)黏附的核心^[6]。与肌动蛋白结合的整合素通过响应肌动蛋白的收缩而改变自身的构象调节整合素与其配体的亲和力。与ECM结合的整合素可以启动整合素自身聚集和黏着斑的形成^[4]。整合素信号传导开始于信号蛋白向黏附位点的募集,并调节随后的肌动蛋白和黏附动力学^[7]。整合素在肿瘤中的表达和定位通常会发生异常^[8]。野生型p53可以通过整合素信号抑制癌症进展^[9]。相反,突变型p53可以通过增强整合素循环途径来驱动随机细胞运动和增加侵袭表型^[10]。

p53对 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 3$ 、 $\alpha 6\beta 4$ 等整合素的表达都具有调节作用(图1), α 和 β 是构成整合素异二聚体的两个亚基^[6]。整合素 $\beta 1$ 又称ITGB1, 主要参与细胞黏附、迁移、肿瘤发展和侵袭等过程。整合素 $\beta 1(\alpha 5\beta 1$ 的一个亚基)为纤连蛋白受体, 在结肠肿瘤细胞中, p53激活剂Nutlin-3a通过抑制E3泛素化连接酶MDM2(murine double minute 2)和p53的互作, 而稳定p53蛋白, 并特异性地抑制整合素 $\alpha 5$ 亚基的表达,

影响以纤连蛋白为主要成分的胞外基质的组装,使结肠癌细胞存活率降低^[11]。另外,p53的抑制剂PFT- α (pifithrin- α)使整合素 $\beta 1$ 上调, $\beta 1$ 过表达可以促进细胞迁移。p53抑制整合素 $\beta 1$ 的过程可能是分化抑制蛋白Id1(inhibitor of differentiation 1)通过p53调控 $\beta 1$ 从而影响细胞骨架形成、肿瘤细胞迁移和血管生成的^[12]。在MCF-7人乳腺癌细胞和小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast, MEF)中,p53通过抑制NF- κ B活化,导致整合素 $\alpha 5 \beta 3$ 表达下调,减少片状伪足的形成^[13]。除此之外,p53可抑制整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 的表达,从而影响 $\beta 4$ 依赖性肿瘤的进展。 $\alpha 6 \beta 4$ 在几种上皮癌的上调表达可促进肿瘤发展,这个过程由 $\alpha 6 \beta 4$ 与层黏连蛋白($\alpha 6 \beta 4$ 配体)和肌动蛋白的相互作用共同支配,通过将细胞内的角蛋白细胞骨架连接到基底膜,从而调节黏附的稳定性^[14]。但在p53功能丧失的情况下,p53家族成员TA $\beta 63$ 和TA $\beta 73$ 会强烈激活 $\alpha 6 \beta 4$ 的转录,逆转p53抑制的 $\beta 4$ 依赖性促肿瘤作用^[15]。这些结果表明,p53的消耗会导致整合素表达的改变,从而影响肿瘤细胞运动。

野生型p53可下调整合素信号传导,在增殖和迁移细胞中对骨架重建产生某些阻碍作用。一旦p53发生突变就可能会失去野生型的肿瘤抑制活性,上调整合素的表达,表现出促进转化和转移的功能,从而积极推动肿瘤进展。突变型p53(R175H、R273H)结合p63并阻断其转录活性,阻断黏附分子 $\alpha 5 \beta 1$ 和EGFR(epidermal growth factor receptor)的

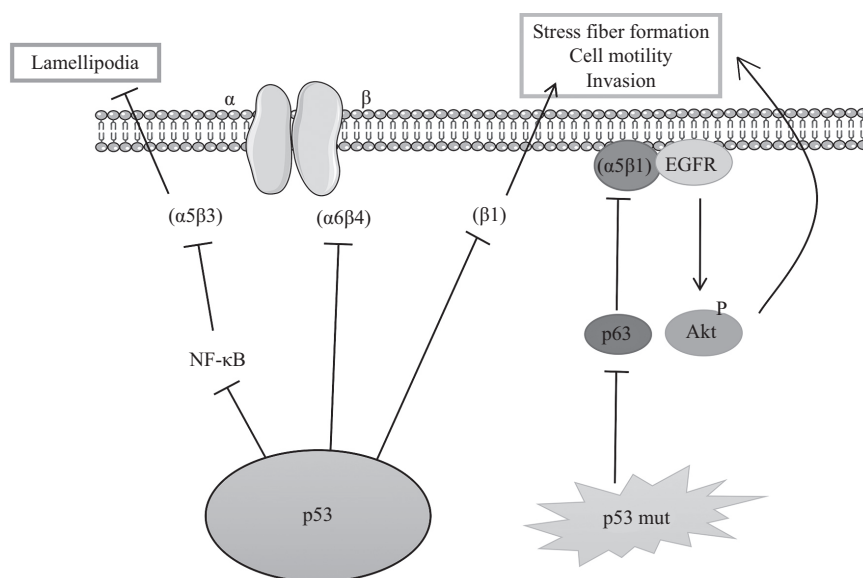


图1 p53调节整合素信号通路
Fig.1 p53 regulates integrin signaling pathway

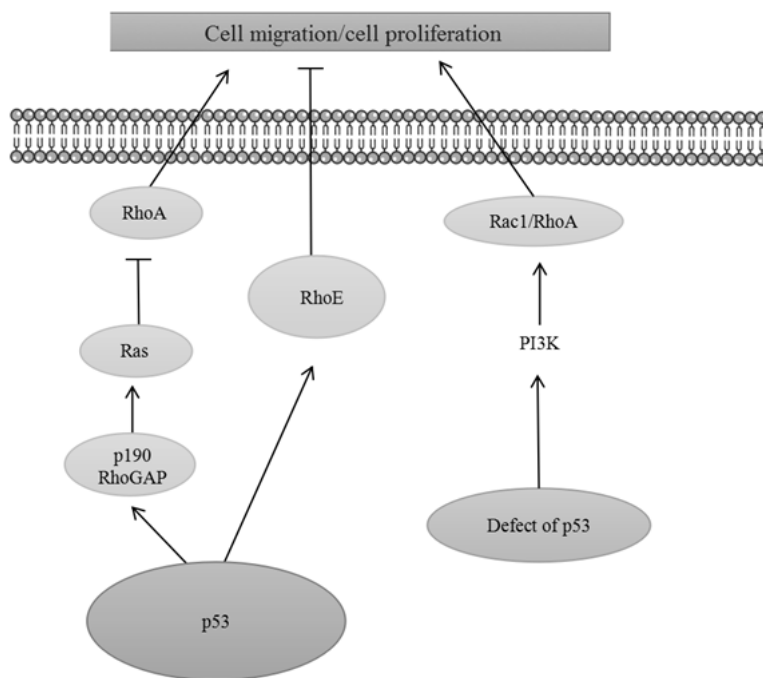


图2 p53调节Rho/ROCK信号通路

Fig.2 p53 regulates Rho/ROCK signaling pathway

内吞再循环, 肿瘤细胞表面 $\alpha 5 \beta 1$ 和EGFR的增加促进Akt激酶的磷酸化和活化, 从而促进转移和侵袭^[16]。癌细胞与腹膜间皮的附着被认为是卵巢癌转移扩散的初始关键步骤, 在卵巢癌细胞中, p53 R248W突变体可能增强癌细胞与腹膜之间的黏附。携带R248W突变的OVCAR-3细胞比表达野生型p53的A2780细胞对间皮Met5A细胞黏附性更强, 敲除突变体p53显著损害p53 R248W诱导的黏附。在p53 R248W突变的SKOV-3细胞中, 整合素 $\beta 4$ 显著上调, PI3K/Akt信号通路也被突变体激活^[17]。p53 R248W推动的卵巢癌细胞与间皮细胞的黏附增强可能导致癌细胞转移。

2 p53通过Rho/ROCK信号通路相关的骨架蛋白调控迁移和增殖

含有整合素的黏连位点可以作为信号中心, 主导细胞迁移相关信号网络调控。其中Rho GTP酶是这些网络的关键节点, 发挥调节肌动蛋白聚合、细胞周期进展和细胞运动的重要作用^[18]。p53在调节许多Rho成员的表达和活性中起重要作用, 从而影响细胞骨架重构和细胞侵袭^[4]。

在迁移细胞中, p53通过Rac、RhoA、RhoE和Cdc42等Rho GTP酶来调控肌动蛋白细胞骨架重构和细胞运动(图2)。激活的Rho、Rac和Cdc42蛋白分

别促进应激纤维、片状伪足和丝状伪足的形成^[4]。Rho GTP酶的激活通常会增强细胞运动性。在原代小鼠胚胎成纤维细胞中, p53基因缺失可导致内源性磷酸肌醇PI3K和Rac1活性升高, 从而使肌动蛋白细胞骨架重组和细胞运动显著增加。因此, p53通过抑制PI3K和Rac1活性抑制细胞迁移^[19]。p53也对Ras^{V12}依赖的RhoA活性抑制具有重要作用。Ras^{V12}可以通过激活Rho GTP酶活化蛋白p190 RhoGAP来增加RhoA结合GTP的周转, p190 RhoGAP的激活不仅需要Ras^{V12}还需要功能性p53。当p53功能丧失时, p190 RhoGAP无法激活Ras^{V12}, 解除了RhoA的抑制^[20]; 并且, RhoA依赖的细胞骨架收缩, 而不是应力纤维形成, 对癌细胞侵入组织和血管具有重要作用^[20]。因此, p53失活导致的RhoA激活增强细胞运动性的同时也提高了癌细胞侵入组织和血管的能力。另外, Rho GTP酶家族的非典型成员RhoE可能在调节细胞增殖和侵袭方面与RhoA发挥相反的作用。野生型p53可促进RhoE表达, 并且与突变型相比, 野生型p53显著增强RhoE启动子的活性^[21]。增强RhoE表达可以显著抑制增殖、迁移和侵袭, 并诱导内源性RhoE表达水平相对低的癌细胞的凋亡。

在细胞增殖过程中, p53对Rho家族成员的调控非常重要^[22]。在p53基因缺失的原代小鼠MEF

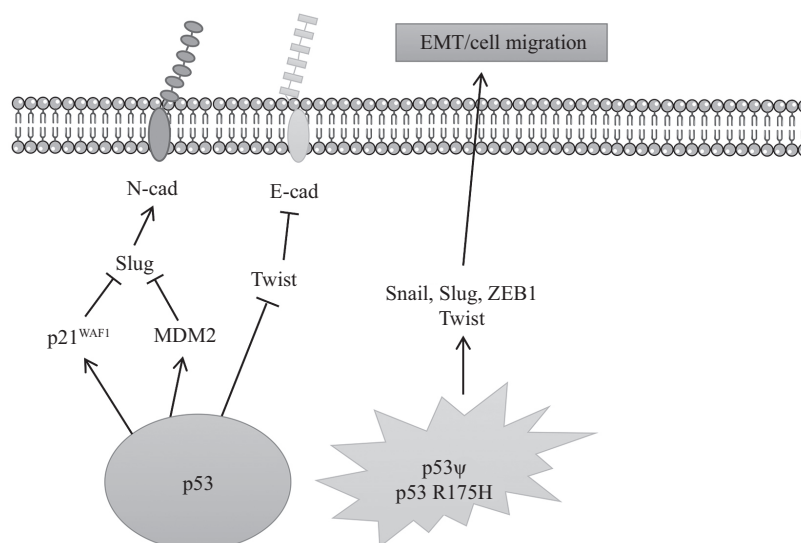


图3 p53调节钙黏蛋白信号传导
Fig.3 p53 regulates cadherin signaling

中, Rho GTP酶促进细胞增殖和迁移。p53缺失导致PI3K活性显著增加, 从而上调RhoA和Rac1活性, 加快细胞生长速率^[19]。除此之外, p53缺失也可以使RhoA或Cdc42依赖的生长相关转录因子NF- κ B和细胞周期蛋白Cyclin D1的活性增强。因此, 在p53缺失的细胞中, 强制表达激活Rac1、RhoA或Cdc42的后果是细胞过度增殖^[9]。实际上, p53通过Rho家族成员对细胞增殖、侵袭和迁移调控涉及复杂的网络, 由大量的激酶和细胞内信号通路参与, 但在不同的细胞背景和p53状态下, 究竟哪个因子在Rho家族哪个成员介导的信号传递中发挥关键作用, 还有待深入研究。

3 p53通过钙黏蛋白信号传导调节EMT

钙黏蛋白是细胞和细胞黏附复合物的核心组成部分, 是介导细胞侵袭和迁移的重要因子^[23]。EMT过程与E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)表达的降低和N-钙黏蛋白(N-cadherin, N-cad)表达的增加直接关联, 因此E-cad减少和N-cad上升是EMT的分子标记。EMT是一种进化保守的过程, 其中细胞通过涉及细胞骨架重塑和细胞形态变化的过程失去其上皮特征并获得间质特性, 从而导致侵袭性增加^[24]。N-cad是细胞黏附复合物的主要成分^[20], EMT过程中, E-cad到N-cad的转变会削弱细胞间的黏附, 促进癌细胞的迁移和扩散^[25]。p53可以通过调控EMT的主要调节因子Slug、Snail和Twist来影响钙黏蛋白表

达和EMT过程(图3)^[26-27]。Slug、Snail和Twist可下调E-cad, 由此减弱细胞之间连接的稳定性, 同时上调参与迁移的组成部分, 从而使细胞具有侵袭性^[27]。

p53可以通过转录激活依赖的和非转录激活依赖的机制来调控Slug的表达^[28]。MDM2既是p53的泛素化E3连接酶, 也可介导Slug经由蛋白酶体的降解^[29], p53可以转录激活MDM2和周期阻滞相关蛋白p21^{WAF1}, 从而促进MDM2介导的Slug降解。同时, p21^{WAF1}和MDM2-Slug复合物之间的相互作用也是Slug降解所必需的^[4], 因此, p53从两个方面促进Slug降解(图3)。Slug的减少进一步解除了其对E-cad的抑制, E-cad的上调减缓EMT, 从而可能抑制迁移进程。此外, p53可以抑制Twist的转录活性^[30], 进一步抑制N-cad表达, 减缓EMT过程。但是, E-cad的减少会导致Twist上调^[31], 随后促进N-cad表达^[32], 仍然推进EMT。如果p53功能的丧失, 则Twist驱动的EMT过程可能加速进行, 例如, 在转移性前列腺癌细胞DU145中, p53 R175H突变体上调Twist表达, 并通过其获得性功能(gain of function, GOF)活性诱导EMT^[33]。p53的剪接变体p53 ψ 在A549细胞中抑制E-cad的表达, 并诱导EMT相关标志物Snail、Slug、Twist和ZEB1(zinc-finger E-box binding homeobox 1)的表达, 增强肿瘤细胞的运动和侵袭能力^[34]。

4 p53通过调节miRNA影响EMT

p53及其调控网络在多个水平上受到miRNA的

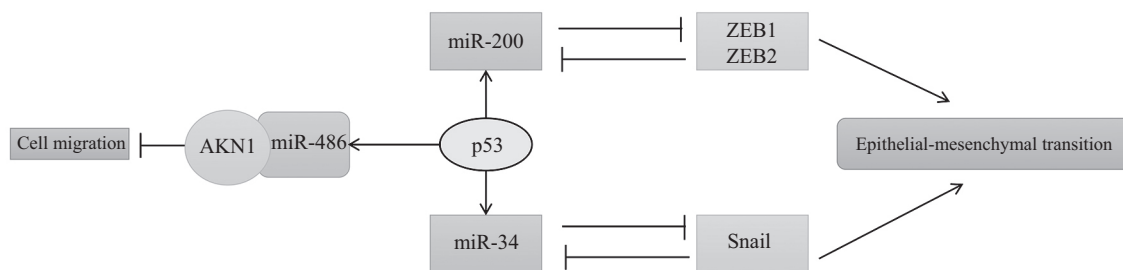


图4 p53 通过调节miRNA影响EMT

Fig.4 p53 affects EMT by regulating miRNA

调控^[35]。一些miRNA通过靶向p53,直接调节p53的表达和功能,而其他一些miRNA靶向p53的调节因子,如MDM2和MDM4,可以间接调节p53的活性和功能^[36]。有研究发现,miR-200家族,其中包括miR-200a、miR-200b、miR-200c等是EMT的上皮标志物和调节物^[25]。p53也可以通过miRNA来影响EMT,从而影响细胞迁移(图4)^[37]。

E-cad的下调和ZEB1、ZEB2的表达是EMT的标志,ZEB1和ZEB2抑制E-cad转录并下调其蛋白水平。被p53反式激活的miR-200家族成员可抑制ZEB1和ZEB2的表达,从而抑制EMT^[38-39]。除miR-200家族成员外,miR-34a/b/c的抑制会导致EMT转录因子Snail的上调,使细胞显示出EMT标记和相关特征。而p53可以通过诱导miR-34a/b/c抑制Snail的表达^[40],以阻止细胞的迁移和侵袭。在发生DNA损伤后,p53促进miR-486与细胞骨架衔接蛋白锚蛋白1(ankyrinrepeat 1, ANK1)的表达,ANK1蛋白的诱导改变了肌动蛋白细胞骨架的结构,并维持有限的细胞运动^[41-42]。p53通过直接或间接地影响miRNA而对细胞骨架发挥作用,同时影响细胞迁移。

5 小结与展望

p53抑制肿瘤的机制涉及许多方面,如细胞凋亡、基因组稳定性和细胞周期调控等。同时,p53参与了调控细胞迁移和侵袭的诸多环节,包括参与EMT过程、ECM合成、生长因子受体信号和黏附信号传导。这些迁移和入侵调节剂中的一部分已被鉴定为野生型p53或突变型p53的直接转录靶标。除了调控这些与细胞骨架相关的蛋白导致细胞迁移的发生外,最近有研究表明,乳腺癌细胞中p53的缺失会引发Wnt配体的分泌以激活肿瘤相关的巨噬细胞,刺激中性粒细胞的系统性扩张和活化,从而促进肿瘤转移^[43]。

在目前已知的抗癌药物中,紫杉醇和长春新碱等微管活性药物在某些癌细胞系(例如A549和MCF-7)和正常成纤维细胞中可阻止p53与MDM2之间的相互作用,从而稳定野生型p53,导致有丝分裂阻滞和细胞死亡^[44],但对于p53是否可以通过调节微管而对细胞骨架重构产生影响还需继续探究。p53在调节肌动蛋白细胞骨架重塑中的多种功能,以响应细胞外微环境和癌基因激活,这些考虑为抗癌治疗提供了新的视角。目前已有CP-31398、STIMA-1、APR-246等靶向p53的抗肿瘤药物面世,随着p53基因功能的不断发掘及临床研究的深入,针对p53的基因药物会带来新的癌症治疗方法。研究p53控制肌动蛋白细胞骨架重组的机制将有助于推进新癌症疗法的开发。

参考文献 (References)

- [1] BYKOV V J N, ERIKSSON S E, BIANCHI J, et al. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 89-102.
- [2] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 [J]. Cell, 2009, 137(3): 413-31.
- [3] FLETCHER D A, MULLINS R D. Cell mechanics and the cytoskeleton [J]. Nature, 2010, 463(7280): 485-92.
- [4] ARAKI K, EBATA T, GUO A K, et al. p53 regulates cytoskeleton remodeling to suppress tumor progression [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(21): 1-18.
- [5] ROGER L, GADEA G, ROUX P. Control of cell migration: a tumour suppressor function for p53 [J]. Biol Cell, 2006, 98: 141-52.
- [6] HYNES R O. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines [J]. Cell, 2002, 110(6): 673-87.
- [7] CABODI S, DEL PILAR CAMACHO-LEAL M, DI STEFANO P, et al. Integrin signalling adaptors: not only figurants in the cancer story [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(12): 858-70.
- [8] DESGROSELLIER J S, CHERESH D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(1): 9.
- [9] MAK A S. p53 in cell invasion, podosomes, and invadopodia [J]. Cell Adh Migr, 2014, 8(3): 205-14.
- [10] MULLER P A, VOUSDEN K H. p53 mutations in cancer [J]. Nat

- Cell Biol, 2013, 15(1): 2-8.
- [11] JANOUSKOVA H, RAY A M, NOULET F, et al. Activation of p53 pathway by Nutlin-3a inhibits the expression of the therapeutic target $\alpha 5$ integrin in colon cancer cells [J]. Cancer Lett, 2013, 336(2): 307-18.
- [12] QIU J, WANG G, HU J, et al. Id1-induced inhibition of p53 facilitates endothelial cell migration and tube formation by regulating the expression of beta1-integrin [J]. Mol Cell Biochem, 2011, 357(1-2): 125-33.
- [13] GUO A K, HOU Y Y, HIRATA H, et al. Loss of p53 enhances NF- κ B-dependent lamellipodia formation [J]. J Cell Physiol, 2014, 229(10): 1569.
- [14] 迟寅秀, 向阳, 秦晓群. 整合素 $\beta 4$ 研究进展[J]. 生理学报(CHI Y X, XIANG Y, QIN X Q. Research progress of integrin $\beta 4$ [J]. Acta Physiologica Sinica), 2018, 70(5): 504-10.
- [15] BON G, DI CARLO S E, FOLGIERO V, et al. Negative regulation of beta4 integrin transcription by homeodomain-interacting protein kinase 2 and p53 impairs tumor progression [J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5978-86.
- [16] MULLER P A, CASWELL P T, DOYLE B, et al. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling [J]. Cell, 2009, 139(7): 1327-41.
- [17] LEE J G, AHN J H, JIN KIM T, et al. Mutant p53 promotes ovarian cancer cell adhesion to mesothelial cells via integrin $\beta 4$ and Akt signals [J]. Sci Rep, 2015, 5: 12642.
- [18] HUTTENLOCHER A, HORWITZ A R. Integrins in cell migration [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3(9): a005074.
- [19] GUO F, GAO Y, WANG L, et al. p19Arf-p53 tumor suppressor pathway regulates cell motility by suppression of phosphoinositide 3-kinase and Rac1 GTPase activities [J]. J Biol Chem, 2003, 278(16): 14414-9.
- [20] XIA M, LAND H. Tumor suppressor p53 restricts Ras stimulation of RhoA and cancer cell motility [J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(3): 215-23.
- [21] ZHU Y, ZHOU J, XIA H, et al. The Rho GTPase RhoE is a p53-regulated candidate tumor suppressor in cancer cells [J]. Int J Oncol, 2014, 44(3): 896-904.
- [22] POWELL E, PIWNICA-WORMS D, PIWNICA-WORMS H. Contribution of p53 to metastasis [J]. Cancer Discov, 2014, 4(4): 405-14.
- [23] KOURTIDIS A, LU R, PENCE LJ, et al. A central role for cadherin signaling in cancer [J]. Exp Cell Res, 2017, 358(1): 78-85.
- [24] HERMEKING H. MicroRNAs in the p53 network: micromanagement of tumour suppression [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(9): 613-26.
- [25] GLOUSHANKOVA N A, RUBTSOVA S N, ZHITNYAK I Y. Cadherin-mediated cell-cell interactions in normal and cancer cells [J]. Tissue Barriers, 2017, 5(3): e1356900.
- [26] PRIETO-GARCÍA E, DÍAZ-GARCÍA C V, GARCÍA-RUIZ, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition in tumor progression [J]. Med Oncol, 2017, 34(7): 122.
- [27] GLOUSHANKOVA N A, ZHITNYAK I Y, RUBTSOVA S N. Role of epithelial-mesenchymal transition in tumor progression [J]. Biochemistry (Mosc), 2018, 83(12): 1469-76.
- [28] GHELDOLF A, BERX G. Cadherins and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 116: 317-36.
- [29] WANG S P, WANG W L, CHANG Y L, et al. p53 controls cancer cell invasion by inducing the MDM2-mediated degradation of Slug [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(6): 694-704.
- [30] YANG J, MANI S A, DONAHER J L, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis [J]. Cell, 2004, 117(7): 927-39.
- [31] MCLEAN G W, CARRAGHER N O, AVIZIENYTE E, et al. The role of focal-adhesion kinase in cancer-a new therapeutic opportunity [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(7): 505-15.
- [32] ONDER T T, GUPTA P B, MANI S A, et al. Loss of E-cadherin promotes metastasis via multiple downstream transcriptional pathways [J]. Cancer Res, 2008, 68(10): 3645-54.
- [33] KOGAN-SAKIN I, TABACH Y, BUGANIM Y, et al. Mutant p53(R175H) upregulates Twist1 expression and promotes epithelial-mesenchymal transition in immortalized prostate cells [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(2): 71-81.
- [34] SENTURK S, YAO Z, CAMIOLO M, et al. p53 Ψ is a transcriptionally inactive p53 isoform able to reprogram cells toward a metastatic-like state [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(32): 3287-96.
- [35] LIU J, ZHANG C, ZHAO Y, et al. MicroRNA control of p53 [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(1): 7-14.
- [36] HOFFMAN Y, BUBLIK D R, PILPEL Y, et al. miR-661 down-regulates both Mdm2 and Mdm4 to activate p53 [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(2): 302-9.
- [37] LI H, ROKAVEC M, JIANG L, et al. Antagonistic effects of p53 and HIF1A on microRNA-34a regulation of PPP1R11 and STAT3 and hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer cells [J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 505-20.
- [38] UNGEWISS C, RIZVI ZH, ROYBAL J D, et al. The microRNA-200/Zeb1 axis regulates ECM-dependent $\beta 1$ -integrin/FAK signaling, cancer cell invasion and metastasis through CRKL [J]. Sci Rep, 2016, 6: 18652.
- [39] KIM T, VERONESE A, PICHIORRI F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2 [J]. J Exp Med, 2011, 208(5): 875-83.
- [40] SIEMENS H, JACKSTADT R, HÜNTEN S, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial-mesenchymal transitions [J]. Cell Cycle, 2011, 10(24): 4256-71.
- [41] HALL A E, LU W T, GODFREY J D, et al. The cytoskeleton adaptor protein ankyrin-1 is upregulated by p53 following DNA damage and alters cell migration [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(4): e2184.
- [42] CHANG C J, CHAO C H, XIA W, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition (EMT) and stem cell properties through modulation of miRNAs [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(3): 317-23.
- [43] WELLENSTEIN M D, COFFELT S B, DUTTS D, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis [J]. Nature, 2019, 572(7770): 538-42.
- [44] 刘宁, 姜金丽, 李宁. p53基因治疗肿瘤的研究进展[J]. 北京医学(LIU N, LOU J L, LI N. Research progress of p53 gene therapy for tumor [J]. Beijing Medical Journal), 2010, 9: 58-60.