

突变型p53与NF- κ B在肿瘤发生中的相互作用

宋斌 段文芳 唐磊 李润芳 杨帆 张继虹*

(昆明理工大学医学院衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

摘要 p53是人体内重要的肿瘤抑制因子。但超过50%人类肿瘤携带突变型p53(mutant p53, mutp53)而失去功能。核转录因子NF- κ B作为调节炎症反应的关键因子, 不仅参与免疫应答, 还可促进组织或器官由慢性炎症向肿瘤的恶性转化。同时, p53和NF- κ B的异常激活与肿瘤的预后不良以及化疗耐受性密切相关。在炎症和肿瘤中, mutp53与NF- κ B两者之间存在相互调控关系。因此, mutp53和NF- κ B均可作为肿瘤治疗的潜在靶点。该文总结了在炎症和肿瘤中mutp53和NF- κ B蛋白之间相互作用的分子机制, 以及两者相互作用对肿瘤进程的影响, 从而为进一步研究两者间的相互作用及相关抗肿瘤策略设计提供思路。

关键词 肿瘤; mutp53; NF- κ B; 化疗耐受性

The Interaction between Mutp53 and NF- κ B in Tumor Development

SONG Bin, DUAN Wenfang, TANG Lei, LI Runfang, YANG Fan, ZHANG Jihong*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging & Tumor, Medical School,
Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract p53 is an important tumor suppressor. However, over 50% cancer bears mutp53 (mutant p53) leading to loss of function. As a key factor in the regulation of inflammatory response, nuclear transcription factor NF- κ B not only participates in immune response, but also drives the inflammation-associated carcinogenesis in cells. In addition, mutp53 and abnormal activation of NF- κ B are closely related to poor prognosis and chemotherapy tolerance in cancer patients. There exists a mutational regulatory relationship between mutp53 and NF- κ B in inflammation and tumor development. Therefore, mutp53 and NF- κ B can act as potential targets for cancer therapy. This paper summarizes the underlying molecular mechanism for the interaction between mutp53 and NF- κ B proteins in inflammation and tumor, the effect of the interaction during tumor progression, providing some cues for the further investigation of their interaction and design of new strategies for tumor treatment.

Keywords tumor; mutp53; NF- κ B; chemotherapy tolerance

p53作为重要的抑癌转录因子, 在缺氧、DNA损伤等压力刺激时受到激活, 并通过调节p21(cyclin dependent kinase inhibitor 1A)、BAX(B-cell lymphoma-2-associated X)、PUMA(p53 up-regulate modulator of apoptosis)、PTEN(phosphatase and tensin homo-

log)、PMAIP1(phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1, 也被称为NOX4)等下游靶基因, 引起细胞周期阻滞、DNA损伤修复、细胞凋亡与衰老、血管生成抑制, 从而抑制肿瘤发生与发展^[1]。然而, 约50%的肿瘤产生突变型p53(mutant p53, mutp53),

收稿日期: 2019-12-13 接受日期: 2020-02-10

国家自然科学基金(批准号: 81560601、81960670)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15331717268, E-mail: zhjihong2000@126.com

Received: December 13, 2019 Accepted: February 10, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81560601, 81960670)

*Corresponding author. Tel: +86-15331717268, E-mail: zhjihong2000@126.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5280>

mutp53不仅失去正常的抑癌功能,而且能加速肿瘤发展进程,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,降低肿瘤细胞对放化疗的敏感性^[2]。肿瘤中mutp53的获得性功能与其异常高表达密切相关,并且对肿瘤发生与发展起决定性作用^[3],很多研究表明肿瘤细胞可通过一些机制使mutp53稳定并积累,如通过分子伴侣Hsp90(heat shock protein 90)及其共伴侣分子Hsp40(heat shock protein 40)/Hsc70(heat shock cognate protein 70)与mutp53的相互作用,使得mutp53与分子伴侣形成稳定的蛋白复合物,抑制CHIP(carboxy-terminus of Hsp70 interacting protein)、MDM2(mouse double minute-2)对mutp53的泛素化降解^[4-5]。与p53类似,NF- κ B(nuclear factor- κ B)可作为转录因子,参与调控细胞凋亡以及响应抗肿瘤药物治疗,对肿瘤细胞的命运起关键作用。此外,NF- κ B异常激活与肿瘤的发生以及对抗癌药物耐受性的产生密切相关。肿瘤细胞中mutp53的高表达与NF- κ B的活性呈正相关,mutp53可以通过直接或者间接地与NF- κ B相互作用,而反式激活NF- κ B的靶基因,而NF- κ B对mutp53进行翻译后修饰提高mutp53稳定性。然而,目前关于mutp53和NF- κ B在炎症和肿瘤细胞中相互作用依然存在争论,鉴于此,本文将重点阐述mutp53和NF- κ B在肿瘤中发生相互作用的分子机制,为肿瘤治疗提供潜在的策略。

1 mutp53与肿瘤的关系

p53蛋白由393个氨基酸组成,与细胞周期、细胞凋亡等生物学过程密切相关。p53主要由3个功能区域组成: N-端转录激活区域、C-端寡聚结合区域以及DNA核心结合区域^[6](图1)。在肿瘤中,p53基因突变频率高达50%,其中,75%的p53突变为错义突变,且这一突变频繁发生于DNA核心结合区域。目

前,mutp53大致分为两类:一类是会干扰p53-DNA的接触能力的接触突变(如R273H、R248W);另一类是会导致p53非正常折叠以及其稳定型的结构突变^[7](如R175H、R282W、R248Q、R249S)。这些突变不仅会导致p53丧失序列特异性的DNA结合活性,使其失去原有的抑癌功能;还会造成p53的半衰期延长,使mutp53蛋白在癌细胞中大量产生并稳定积累,从而促进肿瘤的发生及恶性表型的产生与维持^[8]。

mutp53不仅可以负显性抑制野生型p53(wild-type p53, wtp53)及其同家族成员p63、p73的肿瘤抑制功能,mutp53还可以获得促进肿瘤细胞增殖、血管生成等新功能,从而促进肿瘤的发生、扩散和提高对抗癌药物的耐受性。

一方面,mutp53可以削弱、改变或消除wtp53与其DNA结合序列的相互作用,使p53部分或完全丧失转录激活依赖型的肿瘤抑制功能^[9],或通过与抑癌蛋白(如p63、p73)结合形成异源四聚体形式,使抑癌蛋白TAp63(transactivation domain protein 63)、TAp73(transactivation domain protein 73)失活^[10]。

另一方面,mutp53与其他转录因子(如NF-Y)或者共激活因子(如p300)相互作用,增加其调控靶基因的表达,以维持肿瘤生存和生长。mutp53通过获得性功能(gain-of-function)发挥促癌作用(图2),主要包括以下几个机制。(1)不同p53突变体利用不同的机制发挥其获得性功能活性,促进肿瘤细胞增殖和生存。研究证实,mutp53(R249S)在受到CDK4(cyclin-dependent kinase 4)/Cyclin D1对其丝氨酸249位点进行磷酸化修饰后,进入细胞核内与PIN1(peptidyl-prolyl isomerase 1)相互作用,稳定c-MYC,从而上调核糖体基因的表达,最终促进肝癌细胞HepG2和Hep3B的增殖和生长^[11-12]。(2)mutp53通过增强肿瘤细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

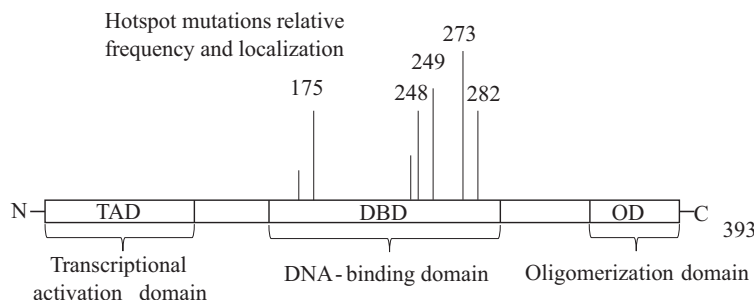


图1 p53蛋白的一级结构

Fig.1 The primary structure of p53 protein

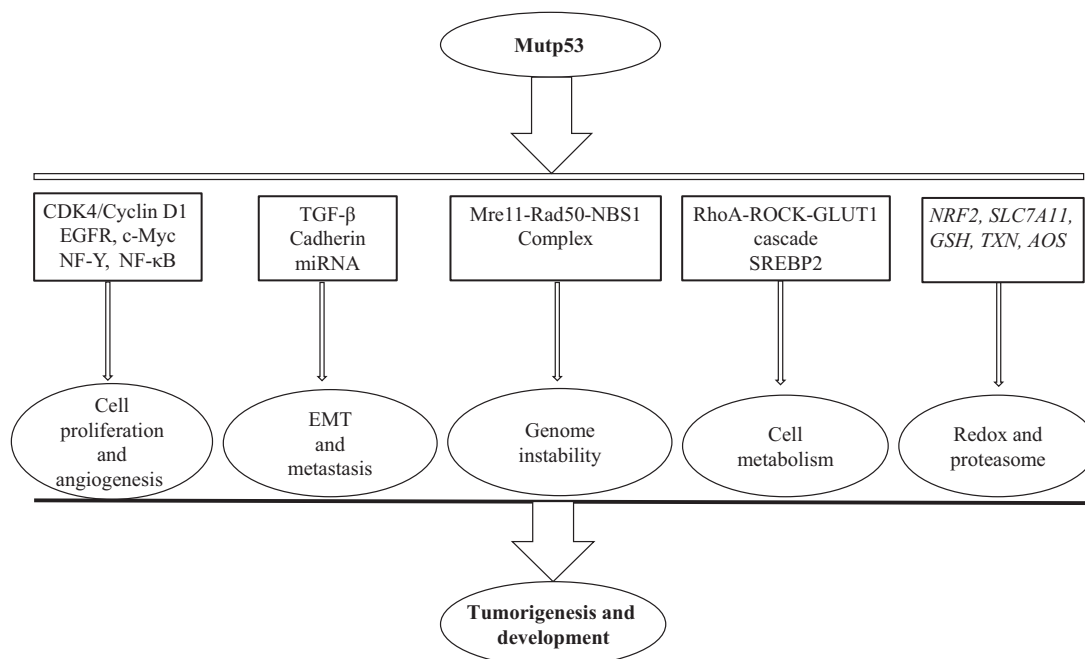


图2 突变型p53通过获得性功能促进肿瘤的发生与发展

Fig.2 Mutp53 promotes tumorigenesis and development by their gain-of-function

来促进细胞的侵袭和转移能力。JI等^[13]发现, mutp53通过与Smad2/3(Drosophila mothers against decapentaplegic protein 2/3)结合, 促进TGF- β 介导的EMT和转移, ADORNO等^[14]也发现, mutp53与Smad2/3、TAp63形成复合体, 抑制TAp63的抗迁移能力。(3) mutp53还可破坏基因组的稳定性, 进而驱动肿瘤发生。SONG等^[15]研究发现, 在DNA发生双链断裂时, mutp53(R248W、R273H)与MRN(Mre11-Rad50-NBS1)形成复合物, 阻碍复制压力和DNA损伤应答, 导致基因组不稳定。(4)在肿瘤细胞中, 能量代谢异常, 而mutp53可通过调节能量代谢, 促进肿瘤细胞的生存。FREED-PASTOR等^[16]证实, mutp53(R175H、R248Q、R248等)募集转录因子SREBP2(sterol regulatory element binding protein 2)并发生相互作用, 激活甲羟戊酸途径, 促进胆固醇合成, 维持肿瘤细胞生长。此外, WALERYCH等^[17]研究发现, mutp53与NRF2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2)相互作用, 调节氧化还原系统和蛋白酶体系统, 对蛋白酶体抑制剂产生耐药性。除了以上功能, mutp53也可以诱导血管生成以及维持肿瘤细胞干性^[18]。

2 NF- κ B与肿瘤的关系

THANOS等^[19]在B细胞提取物中发现一种能与免疫球蛋白 κ 轻链基因的增强 κ B序列(5'-GGG

ACT TTC C-3')特异性结合的蛋白因子, 将其命名为NF- κ B。NF- κ B家族由5种蛋白组成, 包括RelA(p65)、RelB、c-rel、p50和p52, 作为异源或同源二聚体, NF- κ B通过调节其相关靶基因的表达, 参与免疫和炎症反应等生物学过程。正常生理条件下, NF- κ B受到I κ B(inhibitory nuclear factor- κ B)激酶复合物调控, 被隔离在细胞质中, 处于失活状态。而在DNA损伤、紫外照射、遗传毒性刺激等压力状态下^[20-21], I κ B激酶发生磷酸化修饰, NF- κ B从复合体被释放出来并发生核移位, 从而转录激活相关靶基因^[22-23]。PANDAY等^[24]发现, 在DNA损伤压力刺激下, TNF- α 会激活NF- κ B, 并转录激活细胞因子如IL-6、CCL3(chemokine ligand 3)、CCL2的表达, 促进非调节性淋巴细胞的生长。

而NF- κ B的异常激活与肿瘤的发生与发展、肿瘤浸润及转移、化疗药物的抗性密切相关。值得一提的是, NF- κ B虽然在多个层次上均调节肿瘤发生及演变, 但其在不同的肿瘤发展时期所发挥的作用却不尽相同。例如, 在致癌基因诱导的肿瘤发生早期, NF- κ B可以激活抗凋亡基因BCL-XL(B-cell lymphoma-2-like 1)的表达, 抑制细胞发生凋亡, 促进癌基因诱导肿瘤的发生, 而在大多数肿瘤晚期细胞中, NF- κ B并不诱导细胞凋亡。如PATEL等^[25]研究发现, 在MDA-MB-231、MDA-MB-468、SK-

BR-3等乳腺癌细胞中, NF- κ B激活后转录上调抗凋亡基因*c-IAP2*(cellular inhibitor of apoptosis protein 2)的表达, 抑制化疗药物紫杉醇对细胞的敏感性; 此外, HUANG等^[26]也发现, 在乳腺癌细胞BCap37中, NF- κ B也可以通过上调Cyclin D1的表达水平, 以及抑制肿瘤抑制因子Rb(retinoblastoma transcriptional corepressor)的过度磷酸化修饰, 从而抑制紫杉醇诱导的凋亡, 最终促进癌细胞的增殖及恶性进展。而且, 异常激活的NF- κ B也是乳腺癌细胞侵袭与迁移的重要驱动因素。如CHEN等^[27]研究发现, 在乳腺癌细胞MDA-MB-231、MDA-MB-468、MDA-MB-435中, NF- κ B处于异常活化状态, 细胞因此从激素依赖性转化为激素非依赖性, 使得癌细胞的侵袭、转移等恶性特征进一步强化。此外, 在卵巢癌、前列腺癌以及肺癌中, NF- κ B的表达状况同样是制约癌细胞生存与发展的重要因素。如WANG等^[28]发现, 在前列腺癌细胞MDAPanc-3中, 致癌基因*K-ras*通过诱导p65(NF- κ B的亚基)的表达以及磷酸化修饰, 从而活化NF- κ B并上调肿瘤增殖相关基因的表达最终促进细胞存活。而在肺癌细胞中, CHEN等^[29]发现, NF- κ B激活不仅参与肺癌发生, 也与化疗与放疗耐受性的产生有直接关系^[30]。

3 mutp53与NF- κ B间的相互调节

3.1 mutp53对NF- κ B的调节

在正常生理条件下, 转录因子wtp53和NF- κ B都处于低表达水平, 前者受到MDM2负反馈调控, 后者受到I κ B激酶的作用, 被隔离在细胞质, 不能发生核转位并发挥转录激活功能。只有在DNA损伤、致癌基因激活、缺氧、活性氧攻击等细胞内外压力刺激时, wtp53和NF- κ B才会实时响应这些压力信号, 并转录激活p53和NF- κ B靶蛋白来保护细胞免受损害。而在肿瘤中, mutp53具有很强的促癌特性, 能够促进肿瘤细胞存活和增殖、侵袭与迁移, 进一步加剧肿瘤细胞的恶性转化^[31]。mutp53与NF- κ B的相互作用对肿瘤的发生发展有着至关重要的作用(图3)。

WEISZ等^[32]发现, 肺癌H1299细胞中的 mutp53(R175H)可以通过响应炎症因子TNF- α 来增强核转录因子NF- κ B的活性。DELL'ORSO等^[33]通过ChIP-on-Chip方法分析, 也发现NF- κ B亚基p65能够结合至mutp53的启动子结合区域, 提示mutp53可能通过与NF- κ B的相互作用在转录水平对NF- κ B靶基因进

行调控。同时, SCHNEIDER等^[34]发现, 在细胞核中, mutp53通过结合p65并被招募到NF- κ B蛋白的启动子结合区域, 诱导NF- κ B转录激活以上调抗凋亡基因*BCL-XL*, 促进细胞增殖, 增强细胞抗凋亡能力; RAHNAMOUN等^[35]发现, 在结肠癌细胞SW480和乳腺癌细胞MDA-MB-231中, 在慢性肿瘤坏死因子TNF- α 刺激下, mutp53(R273H、R280K)直接与NF- κ B相互作用, 协同调节聚合酶RNAPII(RNA polymerase II)募集, 促进增强子RNA的合成, 诱导NF- κ B调节靶基因的上调, 使得炎症间接影响癌症的发展、进展和癌症治疗的过程。这进一步证明, mutp53可通过与NF- κ B的相互作用调控NF- κ B的靶基因的转录水平并影响肿瘤进程。此外, 在结肠炎小鼠模型中, mutp53通过维持和加强肿瘤细胞调节慢性炎症环境而促进肿瘤的发生。COOKS等^[36]证实, mutp53(R273H、R248W)会进一步促进TNF- α 诱导的NF- κ B靶基因表达, 加速炎症转化为肿瘤。此外, mutp53本身也可能影响炎症相关依赖性疾病的进程以及肿瘤的发生, SCHULZ-HEDDERGOTT等^[37]研究发现, 在化学诱导剂他莫昔芬诱导的结肠炎相关模型中, mutp53(R248Q)可以通过增强JAK2(Janus kinase 2)/STAT3(signal transducers and activators of transcription 3)介导的信号转导来促进肿瘤细胞的生长以及侵袭能力, 提示在具有恶性转移性的结肠癌SW1463细胞中, mutp53可以通过增加其侵袭能力来响应炎症环境。另外, mutp53除了通过TNF- α 调节NF- κ B的活性外, DI MININ等^[38]发现, mutp53也可以与TNF- α 的下游因子DAB2IP(disabled 2 interacting protein)结合, 干扰TNF- α 刺激DAB2IP诱导的凋亡, 并促进NF- κ B的核易位和功能激活, 从而增强结肠癌细胞的侵袭与迁移能力以及抗凋亡作用。其中, DAB2IP(也被称为ASK1 interacting protein, AIP1)是一种胞质Ras-GTPase活化蛋白, 可作为信号转导支架蛋白来调节细胞对多种致癌细胞外信号(包括TNF- α)的反应, 激活ASK1/JNK途径, 使细胞发生凋亡^[39]。此外, mutp53通过调节NF- κ B的表达水平及活性, 影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移能力。VAUGHAN等^[40]已证实, 在非小细胞肺癌H1299中, 外源性mutp53通过将CBP(CREB-binding protein)和STAT2(signal transducers and activators of transcription 2)募集至*p100/p52*(NF- κ B亚基)的启动子结合区域, 引起CBP介导的组蛋白乙酰化修饰, 诱导NF- κ B复合

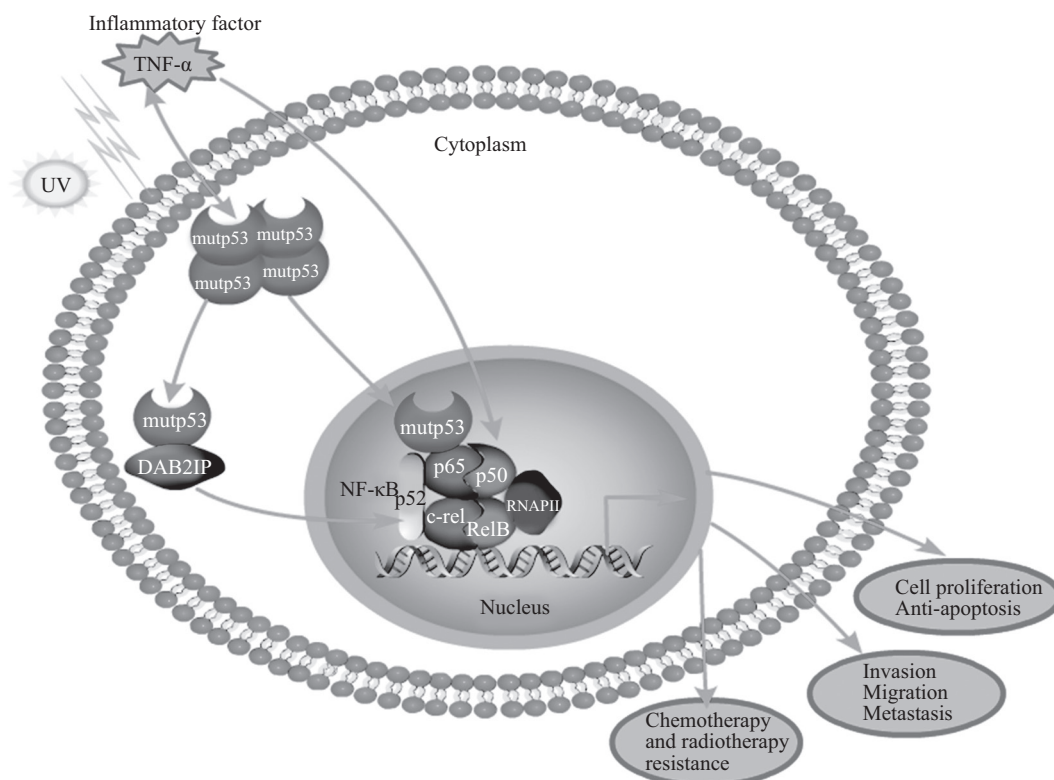


图3 mutp53与NF-κB相互作用的机制

Fig.3 The mechanism of interaction between mutp53 and NF-κB

物p100/p52转录激活,从而增强H1299细胞的增殖、迁移以及侵袭能力和成瘤性。总之,wtp53功能缺失,导致mutp53在核中发生积累,通过染色质重塑激活其他转录因子,除了NF-κB,还包括Wnt/β-catenin等,进而促进肿瘤细胞的恶性进展。

mutp53不仅促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭,还会导致肿瘤细胞产生耐药性,而耐药性的产生与NF-κB的激活密切相关。SCHNEIDER等^[41]发现,在乳腺癌细胞MDA-MB-231中,NF-κB对侵袭、转移和化疗耐药相关基因(如*ICAM-1*、*CXCL1*、*TN-FAIP3*、*IL-8*)的转录激活是阿霉素耐药性产生的动因。此外,化疗敏感性也受到mutp53与NF-κB的影响,并且与缺氧诱导因子HIF-1α(hypoxia-inducible factor 1 alpha)有关。ROHWER等^[42]研究表明,HIF-1α的缺失,不仅抑制mutp53激活,而且抑制NF-κB转录激活;而mutp53和NF-κB的激活可以降低HIF-1α高表达细胞对化疗药物的敏感性。因此,mutp53和NF-κB作为细胞压力刺激因子,对细胞的存活调节起关键性作用。

miRNAs是RNA干扰通路中的重要调节分子,可通过翻译水平调节包括mutp53和NF-κB的蛋白表

达。在淋巴瘤细胞中,mutp53通过microRNA-124调控NF-κB转录激活,促进淋巴瘤发生^[43]。MDM2是一种癌蛋白,在p53蛋白失活和降解中的起关键作用。CHENEY等^[44]发现,在RD(rhabdomyosarcoma)横纹肌肉瘤Rh30细胞中,MDM2可抑制p65和NF-κB的活性,从而抑制肿瘤细胞生长及促进肿瘤细胞凋亡。此外,在头颈部鳞状细胞癌中,p53对于NF-κB介导的EMT起关键作用;wtp53可阻断NF-κB的亚基p65过度表达,进而抑制相关的EMT表型;反之,mutp53则促进NF-κB亚基p65的核内积累,并转录激活NF-κB,上调与EMT相关的基因表达^[45]。

与p53具有高度结构和功能相似性的p53家族成员p63、p73,与NF-κB也存在相互联系。一方面,O'PREY等^[46]研究发现,p73需要NF-κB的协助,才能转录激活具有BH3基序的促凋亡蛋白NOXA;而p53对靶基因*NOXA*的上调作用在NF-κB失活时也会受到限制,这提示了p73对促凋亡基因*NOXA*的诱导表达明显依赖于NF-κB的存在。另一方面,KIKUCHI等^[47]研究证实,NF-κB的高表达可以增加p73的泛素化水平会降低p73蛋白的半衰期,最终抑制p73对促凋亡靶基因的转录激活功能,进而影响肿瘤细胞的

生存和死亡。研究发现, NF- κ B信号途径中的抑制因子I κ B激酶可与具有促凋亡功能的 Δ Np63 α 相互作用并促进 Δ Np63 α 的降解, 并且增强p53家族成员对DNA损伤相关靶基因的转录激活功能^[48]。

3.2 NF- κ B对mutp53的调节

mutp53的活性及稳定性常受到乙酰化、泛素化等翻译后修饰的调节, 其中, Ser15、Lys382等关键氨基酸残基位点的乙酰化、磷酸化可抑制mutp53的泛素化及蛋白酶体途径或自噬溶酶体途径的降解。NF- κ B可以通过调控mutp53的翻译后修饰来提高mutp53的稳定性。ZERBINI等^[49]研究发现, NF- κ B激活可以提高mutp53在Ser15的磷酸化水平, 从而使mutp53稳定性增加, 促进肿瘤发生。

在DNA发生损伤时, wtp53和NF- κ B的亚基p52可以通过Akt/GSK3途径共同调节Skp2来调控人骨肉瘤细胞U2OS的增殖、侵袭和迁移能力^[50]。此外, WANG等^[51]在多重耐药的乳腺癌细胞MCF-7中的研究发现, wtp53与NF- κ B都可以显著抑制乳腺癌耐药蛋白BCRP(breast cancer resistant protein)活性, 并增强化疗药物米托蒽醌对细胞的敏感性。此外, wtp53与NF- κ B作为转录因子存在协同作用, 可共同调控p53的靶基因。HELLIN等^[52]研究表明, 在结肠癌细胞系HCT116中, 化合物柔红霉素可以通过促进NF- κ B亚基(p50/p65)形成异源二聚体, 并使二聚体结合到p53的启动子位点结合区域, 从而诱导p53对下游靶基因的转录激活, 最终发挥抗肿瘤作用。

在慢性炎症发生过程中, 参与免疫应答反应的NF- κ B是关乎细胞活化和增殖的重要转录因子。BUSUTTIL等^[53]发现, 在缺乏I κ B激酶的T细胞中, T细胞受体对NF- κ B的异常激活会导致细胞发生凋亡。而GOMES等^[54]发现, T细胞激活可以通过NF- κ B诱导MDM2表达, 进而通过结合和抑制p73来阻断Bim(Bcl-2 interacting mediator of cell death)依赖性的细胞凋亡。此外, SUI等^[55]发现, wtp53与NF- κ B存在负反馈回路, p53可以通过抑制NF- κ B介导的Fascin激活来抑制结肠癌细胞HCT116的侵袭能力。

4 总结与展望

研究表明, 肿瘤细胞中的mutp53可通过直接或间接的手段调控基因的表达水平, 从而调节细胞增殖、分化和凋亡等生物学事件, 并最终影响肿瘤的发生与发展。p53作为重要的抑癌基因, 在肿瘤发生、

发展及预后中具有举足轻重的地位, 而在肿瘤中p53频繁的突变、失活以及致癌性让人异常迷惑。同时, 重激活或者恢复p53功能作为一个有效的肿瘤特异性治疗, 也是一个值得深度探究的肿瘤治疗策略。目前, 在p53缺失、突变或抑制的肿瘤中, 以恢复p53功能为目标的策略已被积极地实施, 且一些小分子化合物如APR-246已经进入临床试验^[56]。

肿瘤发生过程中NF- κ B的关键作用, 促发了高效特异性NF- κ B小分子抑制剂的研究热潮。此外, p53对干细胞重编程的控制作用, 以及抑制NF- κ B消除肿瘤细胞的有效性, 引发了通过恢复wtp53活性及抑制NF- κ B从而协同抑制恶性肿瘤复发和转移的策略。事实上, 目前关于NF- κ B的抑制剂在肿瘤细胞中发挥肿瘤抑制作用已有不少报道。然而, 在NF- κ B抑制剂处理后幸存的肿瘤细胞或具有增殖活性的正常细胞中, 功能性p53的再活化是否能阻止NF- κ B抑制剂引起的基因组的不稳定性还有待阐明。此外, 由于p53与其他细胞信号分子、转录因子的相互作用, 可能受到其蛋白亚型及其相互作用伴侣的表达丰度影响, 而肿瘤中mutp53常处于异常积累的状态, 因此, 针对mutp53的靶向策略可能更加显著, 可通过重激活mutp53而重塑促凋亡、诱导DNA损伤修复等抑癌功能。更重要的是, 联合mutp53和NF- κ B为抗肿瘤治疗靶点是否可以发挥意想不到的促肿瘤或抗肿瘤作用, 在p53缺失或突变的肿瘤细胞中功能性p53的恢复, 能否进一步强化NF- κ B抑制剂对肿瘤增殖、复发、转移的抑制效果; mutp53/NF- κ B相互作用是否是转录激活或抑制两者靶基因的关键因素, 这些都有待研究证明。这些机制的揭示, 将更好地阐述mutp53在癌细胞及宿主免疫系统之间所扮演的复杂角色, 并为高效特异的抗癌策略设计提供理论基础。

参考文献 (References)

- [1] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 [J]. Cell, 2009, 137(3): 413-31.
- [2] LEVINE A J, OREN M. The first 30 years of p53: growing ever more complex [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(10): 749-58.
- [3] BROSH R, ROTTER V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(10): 701-13.
- [4] SCHULZ-HEDDERGOTT R, MOLL U M. Gain-of-function (GOF) mutant p53 as actionable therapeutic target [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(6): 4.
- [5] KATZ C, LOW-CALLE A M, CHOE J H, et al. Wild-type and

- cancer-related p53 proteins are preferentially degraded by MDM2 as dimers rather than tetramers [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5/6): 430-47.
- [6] JOERGER A C, FERSHT A R. Structural biology of the tumor suppressor p53 [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 557-82.
- [7] YAMAMOTO S, IWAKUMA T. Regulators of oncogenic mutant tp53 gain of function [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1): 4.
- [8] ALEXANDROVA E M, MIRZA S A, XU S, et al. p53 loss-of-heterozygosity is a necessary prerequisite for mutant p53 stabilization and gain-of-function *in vivo* [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2661.
- [9] SILVA J L, CINO E A, SOARES I N, et al. Targeting the prion-like aggregation of mutant p53 to combat cancer [J]. *Acc Chem Res*, 2018, 51(1): 181-90.
- [10] FERRAIUOLO M, DI AGOSTINO S, BLANDINO G, et al. Oncogenic intra-p53 family member interactions in human cancers [J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 77.
- [11] LIAO P, ZENG S X, ZHOU X, et al. Mutant p53 gains its function via c-Myc activation upon CDK4 phosphorylation at serine 249 and consequent PIN1 binding [J]. *Mol Cell*, 2017, 68(6): 1134-46.e6.
- [12] WANG H, LIAO P, ZENG S X, et al. It takes a team: a gain-of-function story of p53-R249S [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4): 277-83.
- [13] JI L, XU J, LIU J, et al. Mutant p53 promotes tumor cell malignancy by both positive and negative regulation of the transforming growth factor beta (TGF-beta) pathway [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18): 11729-40.
- [14] ADORNO M, CORDENONSI M, MONTAGNER M, et al. A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis [J]. *Cell*, 2009, 137(1): 87-98.
- [15] SONG H, HOLLSTEIN M, XU Y. p53 gain-of-function cancer mutants induce genetic instability by inactivating ATM [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 573-80.
- [16] FREED-PASTOR W A, MIZUNO H, ZHAO X, et al. Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 244-58.
- [17] WALERYCH D, LISEK K, SOMMAGGIO R, et al. Proteasome machinery is instrumental in a common gain-of-function program of the p53 missense mutants in cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(8): 897-909.
- [18] ZHOU X, HAO Q, LU H. Mutant p53 in cancer therapy-the barrier or the path [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(4): 293-305.
- [19] THANOS D, MANIATIS T. NF-kappa B: a lesson in family values [J]. *Cell*, 1995, 80(4): 529-32.
- [20] TERGAONKAR V. NFkappaB pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(10): 1647-53.
- [21] SCHNEIDER G, SAUR D, SIVEKE J T, et al. IKKalpha controls p52/RelB at the skp2 gene promoter to regulate G1- to S-phase progression [J]. *Embo J*, 2006, 25(16): 3801-12.
- [22] RENNER F, SCHMITZ M L. Autoregulatory feedback loops terminating the NF-kappaB response [J]. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(3): 128-35.
- [23] WIETEK C, O'NEILL L A. Diversity and regulation in the NF-kappaB system [J]. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(7): 311-9.
- [24] PANDAY A, INDA M E, BAGAM P, et al. Transcription factor NF-kappaB: an update on intervention strategies [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(6): 463-83.
- [25] PATEL N M, NOZAKI S, SHORTLE N H, et al. Paclitaxel sensitivity of breast cancer cells with constitutively active NF-kappaB is enhanced by IkappaBalpha super-repressor and parthenolide [J]. *Oncogene*, 2000, 19(36): 4159-69.
- [26] HUANG Y, JOHNSON K R, NORRIS J S, et al. Nuclear factor-kappaB/IkappaB signaling pathway may contribute to the mediation of paclitaxel-induced apoptosis in solid tumor cells [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(16): 4426-32.
- [27] CHEN Y J, YEH M H, YU M C, et al. Lapatinib-induced NF-kappaB activation sensitizes triple-negative breast cancer cells to proteasome inhibitors [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(6): R108.
- [28] WANG W, ABBRUZZESE J L, EVANS D B, et al. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5(1): 119-27.
- [29] CHEN W, LI Z, BAI L, et al. NF-kappaB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16: 1172-85.
- [30] BALDWIN A S. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(3): 241-6.
- [31] MULLER P A, VOUSDEN K H. p53 mutations in cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(1): 2-8.
- [32] WEISZ L, DAMALAS A, LIONTOS M, et al. Mutant p53 enhances nuclear factor kappaB activation by tumor necrosis factor alpha in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2396-401.
- [33] DELL'ORSO S, FONTEMAGGI G, STAMBOLSKY P, et al. ChIP-on-chip analysis of *in vivo* mutant p53 binding to selected gene promoters [J]. *Omics*, 2011, 15(5): 305-12.
- [34] SCHNEIDER G, HENRICH A, GREINER G, et al. Cross talk between stimulated NF-kappaB and the tumor suppressor p53 [J]. *Oncogene*, 2010, 29(19): 2795-806.
- [35] RAHNAMEH H, LU H, DUTTKE S H, et al. Mutant p53 shapes the enhancer landscape of cancer cells in response to chronic immune signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 754.
- [36] COOKS T, PATERAS I S, TARCIC O, et al. Mutant p53 prolongs NF-kappaB activation and promotes chronic inflammation and inflammation-associated colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 634-46.
- [37] SCHULZ-HEDDERGOTT R, STARK N, EDMUNDS S J, et al. Therapeutic ablation of gain-of-function mutant p53 in colorectal cancer inhibits stat3-mediated tumor growth and invasion [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(2): 298-314.e7.
- [38] DI MININ G, BELLAZZO A, DAL FERRO M, et al. Mutant p53 reprograms TNF signaling in cancer cells through interaction with the tumor suppressor DAB2IP [J]. *Mol Cell*, 2014, 56(5): 617-29.
- [39] ZHANG H, ZHANG R, LUO Y, et al. AIP1/DAB2IP, a novel member of the Ras-GAP family, transduces TRAF2-induced ASK1-JNK activation [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 44955-65.
- [40] VAUGHAN C A, SINGH S, WINDLE B, et al. p53 mutants induce transcription of NF-kappaB2 in H1299 cells through CBP and STAT binding on the NF-kappaB2 promoter and gain of function activity [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012, 518(1): 79-88.
- [41] SCHNEIDER G, KRAMER O H. NFkappaB/p53 crosstalk-a promising new therapeutic target [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815(1): 90-103.

- [42] ROHWER N, DAME C, HAUGSTETTER A, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha determines gastric cancer chemosensitivity via modulation of p53 and NF-kappaB [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12038.
- [43] JEONG D, KIM J, NAM J, et al. MicroRNA-124 links p53 to the NF-kappaB pathway in B-cell lymphomas [J]. *Leukemia*, 2015, 29(9): 1868-74.
- [44] CHENEY M D, MCKENZIE P P, VOLK E L, et al. MDM2 displays differential activities dependent upon the activation status of NFkappaB [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(1): 38-44.
- [45] LIN Y, MALLIN-ST CLAIR J, LUO J, et al. p53 modulates NF-kappaB mediated epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(10): 921-8.
- [46] O'PREY J, CRIGHTON D, MARTIN A G, et al. p53-mediated induction of Noxa and p53AIP1 requires NFkappaB [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(5): 947-52.
- [47] KIKUCHI H, OZAKI T, FURUYA K, et al. NF-kappaB regulates the stability and activity of p73 by inducing its proteolytic degradation through a ubiquitin-dependent proteasome pathway [J]. *Oncogene*, 2006, 25(58): 7608-17.
- [48] KING K E, PONNAMPERUMA R M, ALLEN C, et al. The p53 homologue DeltaNp63alpha interacts with the nuclear factor-kappaB pathway to modulate epithelial cell growth [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5122-31.
- [49] ZERBINI L F, WANG Y, CORREA R G, et al. Blockage of NF-kappaB induces serine 15 phosphorylation of mutant p53 by JNK kinase in prostate cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(9): 1247-53.
- [50] BARRE B, PERKINS N D. The Skp2 promoter integrates signaling through the NF-kappaB, p53, and Akt/GSK3beta pathways to regulate autophagy and apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2010, 38(4): 524-38.
- [51] WANG X, WU X, WANG C, et al. Transcriptional suppression of breast cancer resistance protein (BCRP) by wild-type p53 through the NF-kappaB pathway in MCF-7 cells [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(15): 3392-7.
- [52] HELLIN A C, CALMANT P, GIELEN J, et al. Nuclear factor -kappaB-dependent regulation of p53 gene expression induced by daunomycin genotoxic drug [J]. *Oncogene*, 1998, 16(9): 1187-95.
- [53] BUSUTIL V, DROIN N, MCCORMICK L, et al. NF-kappaB inhibits T-cell activation-induced, p73-dependent cell death by induction of MDM2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(42): 18061-6.
- [54] GOMES S, RAIMUNDO L, SOARES J, et al. New inhibitor of the TAp73 interaction with MDM2 and mutant p53 with promising antitumor activity against neuroblastoma [J]. *Cancer Lett*, 2019, 446: 90-102.
- [55] SUI X, ZHU J, TANG H, et al. p53 controls colorectal cancer cell invasion by inhibiting the NF-kappaB-mediated activation of Fascin [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22869-79.
- [56] LI Y, WANG Z, CHEN Y, et al. Salvation of the fallen angel: Re-activating mutant p53 [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(7): 817-31.