

# p53 与肿瘤治疗

李秀兰\* 赵云峰

(曲阜师范大学生命科学学院, 曲阜 273165)

**摘要** p53 是目前发现的与人类肿瘤发病相关性最大的抑癌基因之一。野生型 p53 参与 DNA 损伤修复、细胞周期调控、细胞凋亡及抑制血管生成等。p53 基因的突变会使上述功能丧失, 从而导致肿瘤的形成。随着分子生物学技术的发展, 对肿瘤抑制基因 p53 的研究越来越深入。本文综合近年来国内外的研究进展, 就 p53 与肿瘤形成的关系及其在肿瘤治疗中的应用等作一综述。

**关键词** p53; mutp53; 细胞周期; 细胞凋亡; 肿瘤治疗

p53 是 1979 年在 SV40 转化的细胞中被发现的<sup>[1]</sup>, 随后相继在人类<sup>[2]</sup>、猴<sup>[3]</sup>、鸡<sup>[4]</sup>和鼠<sup>[5]</sup>等动物中被发现。人类 p53 基因定位于染色体 17p13.1, 全长约 20 Kb, 由 11 个外显子和 10 个内含子组成, 编码 393 个氨基酸(相对分子量为 53 kDa 的核内磷酸化蛋白)<sup>[6]</sup>。该蛋白包括 3 个功能域: (1)N 末端转录激活区: 可激活转录, 介导蛋白间相互作用, 还可与 p53 的负调控因子结合; (2)中央 DNA 核心结合区(DNA binding domain, DBD): 能与特定的 DNA 序列结合; (3)C 末端功能域: 包括四聚化结构域(Tetramerization domain)、核定位信号(NLS)、出核信号(NES)及一个调控功能域(C-terminal regulatory domain), 参与 p53 活化后的四聚化、细胞内定位及对中央 DNA 结合域的调控作用<sup>[7]</sup>。p53 主要在转录水平上调控一些编码细胞生长和凋亡过程中的关键因子, 从而抑制肿瘤的发生, 1988 年<sup>[8]</sup>确定 p53 基因为关键的肿瘤抑制基因之一。p53 作为重要的肿瘤抑制基因, 几十年来一直备受研究者的青睐。本文在着重介绍 p53 肿瘤抑制功能的基础上, 阐述其突变及其功能异常与肿瘤的关联, 并展望其在肿瘤治疗中的应用。

## 1 p53 的稳定性调控

p53 是一组成型表达基因, 在正常细胞中的表达量很少, 且 p53 非常不稳定, 半衰期很短, 约 6~20min。p53 稳定性的调控主要是通过蛋白质翻译后修饰来进行的, 包括泛素化、磷酸化和乙酰化等<sup>[9]</sup>, 其中泛素化修饰是 p53 稳定性调控的重要机制, 决定了 p53 在细胞内的浓度。Mdm2 是 p53 泛素化调控过程中重要的泛素连接酶(E3), 包含可与 p53 结合的 N 末端区域、一个酸性中心区域、一个锌指结构和一个环指

结构<sup>[10]</sup>。Mdm2 C 末端的环结构可与 p53 C 末端的泛素化修饰结合位点结合, 催化 p53 泛素化。Mdm2 介导的 p53 泛素化作用是特异性的, 这种特异性依赖于 p53 C 末端 6 个赖氨酸残基的泛素化修饰结合位点、p53 的寡聚化及 Mdm2 C 末端的 RING 结构。Mdm2 可介导 p53 发生多聚泛素化或单泛素化, 在正常细胞中前者所占的比率远高于后者。多泛素化 p53 被 26s 的蛋白酶复合体快速降解, 单泛素化 p53 通常在核内以同源四聚体的形式发挥转录因子的功能, 调节一系列下游基因的表达, 也可以通过其 NES 与 CRM1(一种核转运蛋白)相互作用被转运出核, 随后定位到线粒体上, 并在去泛素酶 HAUSP 的作用下, 形成无泛素化的 p53<sup>[11~13]</sup>。

一系列内外界因素可以诱导 p53 稳定性的增强, 如 DNA 损伤、纺锤体前体物质的破坏、组织缺氧、致癌信号分子及 NO 等。当受到胁迫刺激后, Mdm2 可启动多种途径减弱或关闭对 p53 的降解作用, 导致细胞中 p53 的积累, 如: (1)Mdm2 自身发生聚泛素化而被降解; (2)在应激激活蛋白酶(JNK)和 DNA 激活蛋白激酶(DNA-PK)的作用下, p53 的 N 末端发生磷酸化, C 末端发生磷酸化或乙酰化, 修饰后的 p53 不能与 Mdm2 结合; (3)Mdm2 可与 p53 多肽直接作用, 诱导 p53 mRNA 从变异的起始位点开始翻译, 产生分子量为 47 kDa 的变异蛋白 p47, p47 缺乏 Mdm2 的结合位点和 N 端的反式激活区, 对 Mdm2 的降解有抗性<sup>[14]</sup>。另外, Mdm2 中心酸性区域的磷酸化位点进

收稿日期: 2009-12-11 接受日期: 2010-06-28

山东省科学基金(No. Y2008D05)资助项目

\* 通讯作者。Tel: 0537-4456415, E-mail: lxjewel@163.com

行氨基酸替换,也会导致 Mdm2 对 p53 降解作用的减弱甚至丧失,使 p53 水平升高<sup>[15]</sup>。随后,细胞内积累的 p53 作为转录因子激活下游基因的表达,从而通过启动细胞周期阻滞和细胞凋亡等阻止细胞的恶转和肿瘤的发生。

## 2 p53 的肿瘤抑制功能

### 2.1 p53 与细胞周期调控

细胞周期的关键性调控点有 3 个: G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>、G<sub>1</sub>/S 和 G<sub>2</sub>/M, p53 可在细胞周期的 G<sub>1</sub>/S 和 G<sub>2</sub>/M 两个检验点发挥作用,诱导细胞周期的阻滞。

当 DNA 受到损伤时, p53 可启动 p21 的合成。p21 是细胞周期依赖性激酶的抑制蛋白,可与多种 Cyclin-CDK 结合形成三聚体,抑制它们的激酶活性。Cyclin-CDK4 的失活导致其底物 Rb 蛋白不被磷酸化,非磷酸化状态的 Rb 蛋白与 E2F 紧密结合,使 E2F 不能发挥作用。而 E2F 是细胞进入 S 期的一系列关键基因的转录因子,它的失活使细胞进入 S 期的一系列关键基因不能转录,阻止细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,于是细胞被阻滞在 G<sub>1</sub>/S 期。此外,当 DNA 受损时, p53 也可通过与 Gadd45 第 3 内含子的结合位点结合,以增强子的方式转录激活 Gadd45,该蛋白可与 PCNA (增殖细胞抗原)结合,从而抑制 DNA 的合成,阻止细胞进入 S 期<sup>[16]</sup>。也有研究认为, p53 可直接和参与 DNA 复制的成分,如单链结合蛋白,相互作用抑制 DNA 复制,来诱导 G<sub>1</sub>/S 期的阻滞<sup>[17]</sup>。

G<sub>2</sub>/M 期阻滞是确保有序的、及时的修复 DNA 损伤、阻止细胞进入不正常有丝分裂的保护机制。DNA 损伤后, p53 对 G<sub>2</sub> 期的阻滞主要是通过对 cdc2 的抑制实现的。cdc2 对于细胞进入有丝分裂是必不可少的,它通过与 cyclinB1 结合和 CAK 的磷酸化被激活。p53 的 3 个转录靶分子 p21、14-3-38 和 Gadd45 均可抑制 cdc2<sup>[18]</sup>。p53 可激活 Chk1 和 Chk2 激酶,活化的 Chk1 和 Chk2 使 Cdc25C 的 Ser216 发生磷酸化,从而在 Cdc25C 上生成一个结合位点。14-3-38 蛋白可以结合在该位点,使 Cdc25C 从细胞核进入细胞质,抑制 CAK 的磷酸化,从而抑制 cdc2 的活性<sup>[19]</sup>; p21 可通过和 cdc2 的结合直接抑制它的活性;而 Gadd45 则是诱导 cdc2 和 cyclinB1 发生分离,使 cdc2 的激酶活性不能被激活。

### 2.2 p53 与细胞凋亡

当 DNA 损伤无法修复时,除了阻滞细胞周期运转外, p53 还可诱导受损细胞凋亡,防止细胞的恶性

转化。在细胞凋亡的诱导中, p53 具备转录依赖活性和非转录依赖活性两种调控机制。一方面 p53 作为重要的转录因子,转录激活促凋亡基因,如 p53AIP1、PIGs、Fas、Apaf-1、Bax 等,来实现细胞凋亡的诱导。另一方面, p53 可通过抑制抗凋亡蛋白和诱导凋亡因子的释放参与线粒体介导的细胞凋亡途径。在凋亡刺激下, p53 的多泛素化受到抑制,主要以单泛素化形式存在。单泛素化 p53 转位出核,并定位到线粒体上,在去泛素酶 HAUSP 的作用下,形成无泛素化的 p53<sup>[20]</sup>,随后通过与线粒体膜上的 Bcl-2 家族蛋白相互作用发挥促凋亡的功能。Bcl-2 家族蛋白由一类序列高度同源的蛋白组成,可分为促凋亡成员(Bax、Bak、Puma、Noxa、Bim 等)和抗凋亡成员(Bcl-2、Bcl-x1、Mcl-1 等)。p53 可通过与 Bak 的 BH1、BH2 和 BH3 结构域形成的疏水口袋结合,使 Bak 从 Mcl-1/Bak 复合体中释放,进而发生寡聚化<sup>[20,21]</sup>。以同样的方式, p53 也可与 Bcl-x1 竞争结合 Bax,将 Bax 从 Bax/Bcl-x1 复合体中置换出来,促使 Bax 寡聚化。Bak 和 Bax 的寡聚化能增加线粒体外膜的通透性,使线粒体内的一些促凋亡蛋白,如细胞色素 C、Smac 等释放到胞浆,激活胞浆中的效应分子,如 caspase 蛋白酶,中和凋亡抑制蛋白,从而诱导细胞凋亡。如释放的细胞色素 C 与 Apaf1 结合并激活半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 9(caspase-9),被 caspase-9 裂解下游的半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3),引起细胞凋亡<sup>[22]</sup>。近年来,有研究者发现 p53 也可作为激活子直接激活 Bak 和 Bax,从而诱导细胞凋亡<sup>[23]</sup>。p53 转位到线粒体后除与外膜的 Bcl-2 家族蛋白相互作用外,还可通过作用于线粒体的氧化还原体系来诱导细胞凋亡。Zhao 等<sup>[21]</sup>研究发现, p53 可与线粒体基质中的超氧化物歧化酶(MnSOD)结合,通过抑制此酶清除过氧化物的活性,来诱导细胞凋亡。有研究报道, p53 可通过非线粒体途径来发挥自身的非转录依赖活性,诱导细胞凋亡的发生,如 Bensaad 等<sup>[24]</sup>研究发现 p53 可通过抑制糖酵解途径来诱导细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的发生。总之, p53 可通过多条途径发挥自身的非转录依赖活性,促使细胞凋亡的发生。

## 3 p53 基因突变与肿瘤形成

p53 作为重要的抑癌基因之一,与癌症的发生、发展联系紧密,大约 50% 的人类癌症中存在 p53 突变。p53 突变的类型包括基因片段缺失、插入,点突变引起的错义突变,以及杂合性缺失,其中由于单

个氨基酸发生替换而导致的错义突变占主导地位,约占80%。在*p53*的错义突变中,发生在DBD区的突变比例高达97%,且高频率的发生在此区的R175、G245、R248、R249、R273和R282 6个热突变位点。从结构上看,*p53*突变可分为DNA结合缺陷型突变和构象突变两类,前者由于负责与特定DNA序列结合的氨基酸残基发生点突变,致使*p53*与DNA结合能力减弱,如小鼠中的R273H(原为R270H);后者指点突变的发生改变了原来*p53*的整体构象,如小鼠中的R175H(原为R172H)。近年来的研究发现,通过不同的转录起始位点和RNA选择性剪接,*p53*基因可表达出多种异构体(isoforms),如*p53β*、*p53γ*、 $\Delta 133p53$ 、 $\Delta 133p53\beta$ 、 $\Delta 133p53\gamma$ 等<sup>[25,26]</sup>。这些异构体不仅能参与*p53*抑癌活性的调节,其表达失调还可能促进癌症的发生。

大多突变体*p53* (*mutp53*)蛋白依然保留着全长序列,但却完成了抑癌基因向癌基因的重大功能转变。一般来说,*p53*发生突变后,会丧失野生型*p53* (*wtp53*)所具有的细胞周期阻滞、诱导凋亡发生、介导细胞衰老、维护基因组稳定、DNA修复等抑癌功能。同时,*p53*突变体获得了类似癌基因特性的功能,如转录一系列靶基因加速癌症进程、增强癌细胞化学耐药性、阻滞癌细胞凋亡的发生、抑制其它抑癌基因*p63*、*p73*等的活性、干扰MRN-ATM通路的信号转导、衰减TGF- $\beta$ 通路的信号转导等<sup>[27,28]</sup>。与*wtp53*相比,*mutp53*具备更长的半衰期,推测可能有以下几种原因:(1)*mutp53*在细胞核和细胞质之间的穿梭能力降低,使之在细胞质中被Mdm2泛素化降解的几率降低;(2)DBD区的突变使*mutp53*不能有效地转录Mdm2,导致*mutp53*避开Mdm2的降解而在细胞中堆积;(3)癌细胞中分子伴侣Hsp90的结合抑制了*mutp53*的泛素化降解<sup>[29]</sup>。稳定性的提高助长了*mutp53*改变肿瘤谱结构及促进肿瘤转移的功能<sup>[30]</sup>。此外,*mutp53*还可通过显性负效应(Dominant-negative effect)抑制*wtp53*的活性。显性负效应是指一个等位基因上发生的突变损害了另一个等位基因的正常功能,使其产生没有活性的蛋白。就*mutp53*而言,即在癌症发生过程中,通常是*p53*的一个等位基因发生突变,另一个保持*wtp53*活性,*mutp53*与*wtp53*通过彼此C端四聚化结构域形成寡聚蛋白来抑制*wtp53*的活性,从而导致癌症的发生<sup>[31]</sup>。

## 4 *p53*在肿瘤治疗上的应用

### 4.1 *p53*与肿瘤基因治疗

由于*p53*基因在细胞周期调控、细胞凋亡诱导等过程中发挥着重要作用,而且在人类恶性肿瘤中约半数以上发生*p53*基因突变,因此,利用*p53*基因治疗肿瘤已成为研究的焦点。

目前研究最多的是野生型*p53*基因替代疗法,即以正常的野生型*p53*基因替换肿瘤细胞中突变的*p53*基因。此疗法的关键所在是如何将外源野生型*p53*基因导入肿瘤细胞,并获得安全有效的表达。根据载体的不同,*p53*基因导入肿瘤细胞的方法可分为病毒法和非病毒法两种。

以病毒为载体转导*p53*基因的报道较多,如逆转录病毒载体、腺病毒载体等。逆转录病毒为单链DNA病毒,其基因组为8.5 Kb,进入细胞后转录为DNA前病毒,能有效地将约8 Kb大小的目的基因整合入感染细胞的基因组,有利于治疗基因的长期表达,在*p53*基因的肿瘤治疗上有所应用,如Roth等<sup>[32]</sup>用重组逆转录病毒介导的野生型*p53*对肺癌患者治疗,观察到*p53*在注射局部表达,诱导细胞凋亡,使肿瘤体积缩小。但逆转录病毒只能感染分裂的细胞,对高度分化而不分裂的细胞不能感染,更主要的是逆转录病毒能整合入宿主基因组中,有引起插入性突变的可能。另外,逆转录病毒介导的基因转移操作复杂,技术要求高。因此,其介导的基因治疗受到了一定的限制。腺病毒是一种非整合型双链DNA病毒,其基因组为36 Kb,最大可携带7.5Kb左右的外源基因。该病毒对肿瘤细胞具有天然感染能力,可感染处于整个细胞周期的肿瘤细胞,是目前介导*p53*基因转移的常用载体。*rAd-p53*是一种携带*p53*的E1区缺陷的5型重组腺病毒,病毒颗粒在细胞内不能复制,对人体无遗传毒性。*rAd-p53*自1995年在美国批准进入临床试验以来,已有多种可实施临床试验的方案,深圳赛百诺基因技术有限公司彭朝辉教授研发的*rAd-p53*(商品名:今又生),于2004年获得中国SFDA颁发的基因治疗药物证书和生产批文,成为国际上第一个被批准上市的基因治疗药物。多项临床试验表明,*rAd-p53*具有表达效率高、遗传毒性低、制备方法简单、滴度高等优点,可单独或联合传统治疗应用于包括头颈部肿瘤在内的多种恶性肿瘤的治疗,并取得了可喜的疗效<sup>[33,34]</sup>。

因*rAd-p53*是复制缺陷型病毒,不能自主复制,在治疗中需要连续重复给药,且只能对注射部位的肿瘤细胞产生作用,治疗效果有限。因此,人们力求新的

方法和载体,使目的基因能够高效率、特异性的作用于肿瘤细胞,并能够在肿瘤细胞中连续复制。中国第二军医大学钱其军等研制的溶瘤病毒是一类值得关注的载体,该病毒是一种通过遗传学改变而具有复制能力的病毒,可选择性地在肿瘤靶细胞内复制,最终导致肿瘤细胞的溶解和死亡,而在正常细胞内它只是少量存在或不能增殖。多数溶瘤病毒仍由腺病毒改建而来,目前研究的热点是E1B-55kDa缺陷型病毒,如onyx-015是最早应用临床的基因重组腺病毒,与放疗和化疗联合应用时,疗效可高达65%<sup>[35]</sup>;基因重组人5型腺病毒H101,在中国已获SFDA批准上市,且已通过体表实体瘤、肺癌、头颈部和食管癌等I~III期临床试验,并显示其优良的抗肿瘤效应和安全性<sup>[36,37]</sup>;Kasuya等<sup>[38]</sup>研究发现Ad DF3-E1可选择性地在乳腺癌细胞中得以复制、增殖,并表现出抗乳腺癌的作用。

非病毒载体主要包括脂质体和纳米粒等,他们依赖细胞机制将DNA导入细胞而转移到细胞核,与病毒载体相比具有操作简单、细胞毒性小、免疫反应低等优点,正日趋为人们所重视。脂质体是一种人工合成的单层或多层磷脂双分子层组成的封闭环形串联结构,可直接与DNA作用而将其包于中心水相空间内形成复合物运载DNA,是非病毒载体中应用最为广泛的载体。Ogawa等<sup>[39]</sup>以脂质体为载体将野生型p53基因导入人胃癌细胞株,发现突变型p53基因细胞的生长速度明显减慢。与病毒载体相比,脂质体载体最为突出的优点是宿主体内不会出现特异性免疫反应,但其重组体获得率和转染率都低于病毒载体,难以获得有意义的基因表达。纳米载体作为一种新的非生物材料,因其无免疫原性、无遗传毒性和较高的转移效率,且在体内具有长循环、隐形和主体稳定等特点,已被证明是抗肿瘤药物的良好载体<sup>[40,41]</sup>。也有学者正试图利用磁性纳米粒的基本原理,通过双重靶向,实现针对肿瘤的严格靶向治疗。

#### 4.2 p53与放、化疗

随着对肿瘤形成机制研究的深入,虽然研究出一些新型、高效的治疗手段和方法,但放疗和化疗依然是肿瘤治疗的主流手段之一。研究表明,p53基因的表达也影响着肿瘤对放化疗的敏感性,p53可通过细胞周期阻滞或促进促凋亡基因的转录,抑制抑凋亡基因的转录以增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性。表达野生型p53基因的肿瘤细胞对放射有明显反应,且放射能上调野生型p53蛋白的表达。Ishikawa

等<sup>[42]</sup>对IIIb期宫颈癌的临床研究表明,放疗能有效控制表达野生型p53蛋白的肿瘤的生长,减少其复发。

## 5 展望

综上所述,p53作为一个重要的抑癌基因,在肿瘤细胞的发生、发展及预后等过程中具有重要作用。目前,大多数药物都是通过直接或间接调控p53活性来达到治疗肿瘤的效果,但药物治疗存在着其他方面的负面影响。这主要是由于p53含量和活性增加了个体的衰老和药物对正常组织的毒害作用,长期服用这些药物使患者出现抗p53的肿瘤细胞。随着对p53调控网络研究的深入,研究者正试图尝试将新的策略应用于肿瘤治疗,并取得了一定的效果:(1)由于在线粒体中,非转录活性依赖的p53介导的细胞凋亡同样具有抑制癌细胞发生的功能,因此开发一些通过调控线粒体中p53蛋白活性的药物来治疗肿瘤具有更好、更安全的前景;(2)由于大多数肿瘤的发生都是wtp53突变产生mutp53所致,研究者正尝试借助小分子药物、细胞内的分子伴侣等恢复mutp53的天然构象,或利用病毒来感染、破坏癌细胞,从而达到去除mutp53的目的<sup>[43]</sup>。此外,Mdm2是细胞中p53活性及稳定性调控的关键因子<sup>[8]</sup>,与许多肿瘤的发生、发展密切相关,基于对Mdm2-p53的研究必将为肿瘤的治疗带来新的气息。新的研究资料显示,p53在细胞自噬中发挥着重要作用<sup>[44]</sup>。由于自噬在肿瘤的发生、发展中起促进和抑制双重作用,因此对p53与细胞自噬相互关系的深入研究,将有助于找到抑制肿瘤生长的有效途径。小分子非编码RNA(miRNA)家族成员参与了p53信号通路的调控<sup>[45]</sup>,说明miRNA也将会为肿瘤的诊断和治疗带来新的希望。

相信,随着对p53调控网络及其与其他信号通路相互作用机理的研究不断明晰,肿瘤靶向基因-病毒治疗的实施,研究者将会找到肿瘤治疗的更有效方案。

#### 参考文献(References)

- 1 Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* 1979; 278(5701): 261-3.
- 2 Crawford LV, Pim DC, Gurney EG, Goodfellow P, Taylor-papadimitriou. Detection of a common feature in several human tumor cell lines - a 53,000-dalton protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78(1): 41-5.
- 3 Tack LC, Wright JH, Deb SP, Tegtmeyer P. The p53 complex from monkey cells modulates the biochemical activities of simian virus 40 large T antigen. *J Virol* 1989; 63(3): 1310-7.

- 4 Soussi T, Begue A, Kress M. Nucleotide sequence of a cDNA encoding the chicken p53 nuclear oncoprotein. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(23): 11383.
- 5 Benchimol S, Pim D, Crawford L. Radioimmunoassay of cellular protein p53 in mouse and human cell lines. *EMBO J* 1982; 1(9): 1055-62.
- 6 Miller C, Mohandas T, Wolf D, Prokocimer M, Rotter V, Koeffler PH. Human p53 gene localized to short arm of chromosome 17. *Nature* 1986; 319: 783-4.
- 7 Toledo F, Wahl GM. Regulating the p53 pathway: *in vitro* hypotheses, *in vivo* veritas. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(12): 909-23.
- 8 Ben DY, Prideaux VR, Chow V, Benchimol S, Bernstein A. Inactivation of the p53 oncogene by internal deletion or retroviral integration in erythroleukemic cell lines induced by friend leukemia virus. *Oncogene* 1988; 3(2): 179-85.
- 9 Whibley C, Pharoah PDP, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 95-107.
- 10 Michael H, Kubbutat G, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* 1997; 387: 299-303.
- 11 Liang SH, Clarke MF. Regulation of p53 localization. *Eur J Biochem* 2001; 268: 2779-83.
- 12 Marchenko ND, Wolff S, Erster S, Becker K, Moll UM. Monoubiquitylation promotes mitochondrial p53 translocation. *EMBO J* 2007; 26(4): 923-34.
- 13 Fornerod M, Ohno M, Yoshida M, Mattaj JW. CRM1 is an export receptor for leucine-rich nuclear export signals. *Cell* 1997; 90(6): 1051-60.
- 14 Yin YL, Stephen CW, Luciani MG, Fahraeus R. P53 stability and activity is regulated by Mdm2-mediated induction of alternative p53 translation products. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 462-7.
- 15 Blattner C, Hay T, Meek DW, Lane DP. Hypophosphorylation of Mdm2 augments p53 stability. *Mol Cell Biol* 2002; 22(17): 6170-82.
- 16 Zhao Y, Lu SL, Wu LP, Chai GL, Wang HY, Chen YQ, *et al.* Acetylation of p53 at lysine 373/382 by the histone deacetylase inhibitor depsipeptide induces expression of p21<sup>WAF1/cip1</sup>. *Mol Cell Biol* 2006; 26(7): 2782-90.
- 17 Schwartz D, Rotter V. p53-dependent cell cycle control: response to genotoxic stress. *Cancer Biol* 1998; 8(5): 325-36.
- 18 Lee MH, Lozano G. Regulation of the p53-Mdm2 pathway by 14-3-3 $\sigma$  and other proteins. *Semin Cancer Biol* 2006; 16(3): 225-34.
- 19 Tobey RA. Different drugs arrest cells at a number of distinct stages in G<sub>2</sub>. *Nature* 1975; 254(5497): 245-7.
- 20 Leu JIJ, Dumont P, Hafey M, Murphy ME, George DL. Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex. *Nature Cell Biol* 2004; 6: 443-50.
- 21 Zhao YF, Chaiswing L, Velez JM, Batinic-Haberle I, Colburn NH, Oberley TD, *et al.* p53 translocation to mitochondria precedes its nuclear translocation and targets mitochondrial oxidative defense protein-manganese superoxide dismutase. *Cancer Res* 2005; 65(9): 3745-50.
- 22 Talos F, Petenko O, Mena P, Moll UM. Mitochondrially targeted p53 has tumor suppressor activities *in vivo*. *Cancer Res* 2005; 65(21): 9971-81.
- 23 Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, *et al.* Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004; 303(5660):1010-4.
- 24 Bensaad K, Vousden KH. p53: new roles in metabolism. *Trends Cell Biol* 2007; 17(6): 286-91.
- 25 Bourdon JC. p53 and its isoforms in cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 277-82.
- 26 Kastan MB, Berkovich E. p53: a two-faced cancer gene. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 489-91.
- 27 Song H, Hollstein M, Xu Y. p53 gain-of-function cancer mutants induce genetic instability by inactivating ATM. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 573-80.
- 28 Kalo E, Buganim Y, Shapira KE, Besserglick H, Goldfinger N, Weisz L, *et al.* Mutant p53 attenuates the SMAD-dependent transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) signaling pathway by repressing the expression of TGF- $\beta$  receptor type II. *Mol Cell Biol* 2007; 27(23): 8228-42.
- 29 Muller P, Hrstka R, Coomber D, Lane DP, Vojtesek B. Chaperone-dependent stabilization and degradation of p53 mutants stabilization and degradation of 53 mutants. *Oncogene* 2008; 27: 3371-83.
- 30 Lang GA, Iwakuma T, Suh YA, Liu G, Rao VA, Parant JM, *et al.* Gain of function of a p53 hot spot mutation in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome. *Cell* 2004; 119(6): 861-72.
- 31 Weisz L, Oren M, Rotter V. Transcription regulation by mutant p53. *Oncogene* 2007; 26: 2202-11.
- 32 Roth JA, Nquyen D, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, Ferson DZ, *et al.* Retrovirus-mediated wild type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nat Med* 1996; 2(9): 985-91.
- 33 Abe T, Wakimoto H, Bookstein R, Maneval DC, Chiocca EA, Basilion JP. Intra-arterial delivery of p53-containing adenoviral vector into experimental brain tumors. *Cancer Gene Ther* 2002; 9(3): 228-35.
- 34 Pan JJ, Zhang SW, Chen CB, Xiao SW, Sun Y, Liu CQ, *et al.* Effect of recombinant adenovirus-p53 combined with radiotherapy on long-term prognosis of advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 799-804.
- 35 Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg H, Barker F, *et al.* A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-attenuated adenovirus, onyx-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting. *Mol Ther* 2004; 10: 958-66.
- 36 Yuan ZY, Zhang L, Li S, Qian XZ, Guan ZZ. Safety of an E1B deleted adenovirus administered intratumorally to patients with cancer. *Ai Zheng* 2003; 22(3): 310-3.
- 37 Xia ZJ, Chang JH, Zhang L, Jiang WQ, Guan ZZ, Liu JW, *et al.* Phase III randomized clinical trial of intratumoral injection of E1B gene-deleted adenovirus (H101) combined with cisplatin-based chemotherapy in treating squamous cell cancer of head and neck or esophagus. *Ai Zheng* 2004; 23(12): 1666-70.
- 38 Kasuya H, Pawlik TM, Mullen JT, Donahue JM, Nakamura H, Chandrasekhar S, *et al.* Selectivity of an oncolytic herpes simplex virus for cells expressing the DF3 /MUC1 antigen. *Cancer Res* 2004; 64: 2561-7.
- 39 Ogawa W, Matozaki T, Kasuga M. Role of binding proteins to IRS-1 in insulin signalling. *Mol Cell Biochem* 1998; 182: 13-22.
- 40 Prabha S, Labhasetwar V. Nanoparticle-mediated wild-type p53 gene delivery results in sustained antiproliferative activity in

- breast cancer cells. *Mol Pharm* 2004; 1(3): 211-9.
- 41 Choi SH, Jin SE, Lee MK, Lim SJ, Park JS, Kim BG, *et al.* Novel cationic solid lipid nanoparticles enhanced *p53* gene transfer to lung cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 68(3): 545-54.
- 42 Ishikawa H, Mitsuhashi N, Sakurai H, Maebayashi K, Niibe H. The effects of p53 status and human papillomavirus infection on the clinical outcome of patients with stage IIIB cervical carcinoma treated with radiation therapy alone. *Cancer* 2001; 91(1): 80-9.
- 43 Wang WG, El-Deiry WS. Restoration of p53 to limit tumor growth. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(1): 90-6.
- 44 陈斐, 刘翠平, 李萌, 李继承. 细胞自噬与肿瘤抑制基因 *p53*. *细胞生物学杂志* 2009; 31(1): 39-44.
- 45 Sachdeva M, Zhu S, Wu FT, Wu HL, Walia V, Kumar S, *et al.* p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145. *PNAS* 2009; 106(9): 3207-12.

## p53 and Tumor Therapy

Xiu-Lan Li\*, Yun-Feng Zhao

(College of Life Science, Qufu Normal University, Qufu 273165, China)

**Abstract** *p53* is one of the known tumor suppressor genes which have the most associativity with the pathogenesis of human tumor. The wild-type *p53* participated in DNA damage repair, cell cycle regulation, cell apoptosis and angiogenesis inhibition and other physiological processes. However, mutation of *p53* gene would cause the loss of functions mentioned above and lead to tumor formation. With the development of molecular biology techniques, more and more in-depth research was carried out on the tumor suppressor gene of *p53*. Based on the research of foreign and domestic scholars in recent years, this paper reviewed the relationship between *p53* and tumor formation, and its role in tumor therapy.

**Key words** p53; mutp53; cell cycle; apoptosis; tumor therapy

Received: December 11, 2009 Accepted: June 28, 2010

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province(No.Y2008D05)

\*Corresponding author. Tel: 86-537-4456415, E-mail: lxjewel@163.com