

文章编号 :1004-0374(2008)03-0450-04

抑癌基因 p53 与肿瘤研究的最新进展

贾春平

(中国科学院上海微系统与信息技术研究所, 上海 200050)

摘 要: p53 基因是迄今为止已发现的与人类肿瘤发生相关性最高的抑癌基因, 其主要生物学功能是通过调控 DNA 修复、细胞周期停滞和诱导细胞凋亡, 维持基因组和细胞稳定, 抑制肿瘤生长; 肿瘤血管再生、微小 RNA(microRNA, miRNA)及肿瘤干细胞是近几年来肿瘤发生机理研究领域的热点, 本文综述了 p53 基因在肿瘤血管再生、miRNA、肿瘤干细胞中作用的最新研究进展及其在肿瘤治疗中的应用。

关键词: p53; 血管再生; miRNA; 肿瘤干细胞

中图分类号: Q354; R730.231 **文献标识码:** A

Progress in p53 and cancer research

JIA Chun-ping

(Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

Abstract: p53 gene is one of the most important human tumor suppressor genes relative to tumorigenesis. Its activity is to protect the genome and prevent cancer by inducing DNA repair, cell cycle arrest, and apoptosis. Angiogenesis, microRNA (miRNA), and cancer stem cell have been the research spots in tumorigenesis mechanism for recent years. This report is a briefly review about p53 gene in angiogenesis, miRNA and cancer stem cell, which is relative to tumorigenesis.

Key words: p53; angiogenesis; miRNA; cancer stem cell

人类 p53 基因定位于染色体 17p13, 全长 16 - 20kb, 含有 11 个外显子与 10 个内含子。野生型 p53 是一种抑癌基因, 其主要生物学功能是经过一系列信号传导作用调控细胞周期和诱导细胞凋亡, 维持基因组和细胞稳定, 抑制肿瘤生长, p53 在细胞周期中起着“分子警察”作用。突变型 p53 基因则起着原癌基因的作用, 可促进肿瘤的发生、发展。p53 基因是迄今为止已发现的与人类肿瘤发生相关性最高的抑癌基因, 约有 50% 以上的肿瘤患者发现有 p53 基因突变, 约有 70% - 80% 的肺癌患者有 p53 基因突变, 而且 p53 基因突变在肿瘤发生中是早期事件, 可应用于肿瘤的早期诊断。尽管 P53 基因是与肿瘤发生密切的抑癌基因之一, 但是 p53 基因抑制肿瘤发生及突变型 p53 基因促进肿瘤发生的具体机理尚不明确, 也是多年来肿瘤领域一个非常重要

的研究热点。本文将从 p53 与肿瘤血管再生、miRNA、肿瘤干细胞等与肿瘤发生密切相关几个方面的最新研究进展及其在肿瘤治疗中的应用作一综述。

1 p53 基因与肿瘤血管再生

早在 20 世纪 70 年代, 美国哈佛大学医学院 Folkman 等^[1]提出: 肿瘤的生成与转移依赖于血管生成, 并提出著名的“肿瘤饥饿疗法”学说, 即通过阻断肿瘤新生血管的生成, 切断肿瘤营养供给可以达到抑制和治疗肿瘤的目的。人们经过多年的

收稿日期: 2008-01-28; 修回日期: 2008-02-20

基金项目: 国家“863”资助项目(2006AA03Z334);
上海市科委纳米专项资助项目(0752nm019, 0652nm016)

通讯作者: E-mail: Jiachp@mail.sim.ac.cn

研究也证实了这一点：肿瘤的生长和转移依赖于血管再生所提供的氧和必要的营养物质。在血管新生之前，肿瘤组织生长非常缓慢，且长到一定程度（一般 $1 - 2\text{mm}^3$ ）就停止生长，进入了休眠期。另外，肿瘤转移很少发生在血管生成之前，肿瘤在新生部位的生长也依赖于肿瘤血管的再生。

肿瘤血管再生的机制非常复杂，涉及到多种细胞的参与及多种分子的调控，而 p53 基因是其中非常重要的调控分子之一。大量的实验及临床资料表明，p53 基因具有抑制肿瘤转移及肿瘤血管再生的功能，p53 基因突变的肿瘤容易转移、预后较差。Fujiwara 等^[2]的研究表明，用腺病毒介导的 p53 基因 (Ad-p53) 治疗肺癌及其他肿瘤以增加 p53 表达，可明显抑制肿瘤血管生成，并抑制肿瘤转移。

Holmgren 等^[3]对 p53 基因抗肿瘤血管生成的研究认为 p53 阻止肿瘤血管生成的作用机制可能为：(1)非依赖性抗肿瘤细胞增殖；(2)直接导致诱导血管生成的肿瘤细胞发生凋亡；(3)改变肿瘤血管形成过程，使肿瘤细胞回到休眠状态。Teodoro 等^[4]的研究则表明，p53 主要是通过激活胶原蛋白的脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHDs)，该酶有抗血管生成特性，以抑制血管再生。Teodoro 等^[5]根据肿瘤血管再生所需要的调控因子等方面的研究，认为 p53 阻止肿瘤血管生成的作用机制至少有三种途径：(1)通过抑制缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 的形成；(2)通过抑制血管生成前因子的合成，如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor bFGF) 等；(3)通过增加内源性血管再生抑制因子的量或激活一些抑制血管再生的酶 (如 PHDs)。第一种是最主要的调控途径，具体调控途径见图 1。HIF 是一种由 HIF-1 α 、HIF-1 β 亚基组成的异源二聚体转录因子，其中 HIF-1 α 亚基是氧调节因子，其含量随细胞内氧水平的变化而变化，它决定 HIF 的活性；HIF-1 β 亚基是稳定表达的核蛋白，与 HIF 的结构稳定性有关。在含氧量正常的情况下，HIF-1 α 亚基由于受泛素蛋白酶体的降解作用而保持较低的水平，而在缺氧的情况下，泛素蛋白酶体的作用受到抑制，HIF-1 α 亚基保持较高的水平，并进入细胞核与 HIF-1 β 亚基结合，形成有活性的 HIF，激活其下游靶基因 (如 VEGF、bFGF)，介导形成一系列适应缺氧的生理反应，促进血管生成；当原癌基因激活时，p53 蛋白可以直

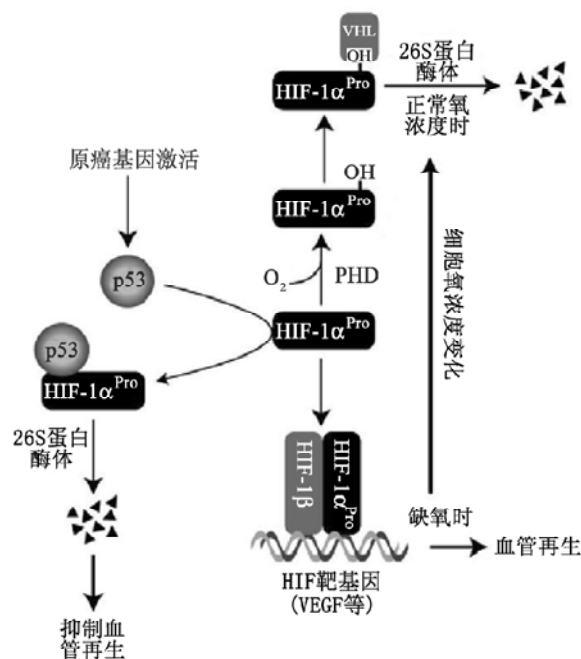


图1 p53调控肿瘤血管再生的示意图^[5]

接与 HIF-1 α 亚基结合，导致 HIF-1 α 蛋白被降解，从而抑制了血管再生。p53 蛋白与 HIF-1 α 亚基的结合是通过物理的作用，而并不需要 p53 蛋白的转录活性，而且这种结合在正常生理条件下是不会发生的，只发生在 DNA 损伤、酸中毒、肿瘤细胞的营养缺乏及极端缺氧的情况下。

2 p53 与 miRNA

Hermeking^[6]有关 p53 与 miRNA 关系的综述，将抑癌基因 p53 与目前研究最热的 miRNA 联系起来，引起了广泛的关注。miRNA 是生物体内源性长 19 - 30bp 左右的非编码 RNA，通过特异性结合信使 mRNA，导致 mRNA 的降解或翻译抑制，从而对基因的表达在转录后水平上进行负调控，从而参与调控细胞的增殖、分化及凋亡，这对肿瘤或肿瘤细胞的产生有密切关系，在人类肿瘤细胞中，miRNA 的总体水平低于正常细胞的水平，因此，人们推测 miRNA 与人类肿瘤的发生有关，miRNA 具有抑制肿瘤形成的功能。最近的多项研究结果也确实证实了这种说法。He 等^[7]研究了在肿瘤抑制通路中可能起作用的 miRNA 成分，比较了野生型和 p53 缺陷型细胞的 miRNA 表达特征，从中发现了一组参与 p53 信号途径的 miRNAs 家族——miR-34a-c。这种 miRNAs 与 p53 信号途径变化紧密相关，编码 miR-34 的基因是 p53 直接作用的靶标，并且体内体外实验证明 miR-34 可以由依赖于 p53 的致癌压力 (oncogenic

stress)和DNA损伤诱导产生。他们的实验结果还表明,miRNA对于细胞周期促进因子具有负调控作用,miR-34通过抑制细胞的非正常增殖,抑制肿瘤细胞的生长,促进肿瘤细胞的死亡。因此,他们认为,即使是晚期癌症患者,将他们体内丧失功能的p53信号通路进行修复或再生,都能使肿瘤停止生长,甚至可以通过激活周围的健康免疫细胞来杀死肿瘤细胞,实际上是miRNA提高了p53抗肿瘤增生的效果,而不是先前大部分人认为的p53蛋白。

最近几个不同的实验室也通过各种实验,得到了几乎相同的结论:miR-34家族成员(miR-34a和miR-34b/c)是p53的直接作用靶标,这种作用可诱导凋亡、细胞周期停滞及衰老^[8,9]。综合这些实验结果,Hermeking^[6]将p53通过调控miR-34家族抑制肿瘤形成的作用网络机制归结为图2所示的模型。由各种原因(原癌基因活化、DNA复制错误、端粒缩短及氧化压力等不利因素)导致的DNA损伤诱导p53经ATM激酶活化,活化的p53通过一系列结合位点激活一些靶基因,miR-34家族前体经过一些剪接形成miRNA,而最终剪接形成的miR-34家族成员(主要是miR-34a和miR-34b/c)与CyclinE2、CDK6、Bcl2、E2F3等形成复合体,抑制靶基因的翻译或者使靶基因RNA降解,从而导致细胞在G₁期停滞、细胞凋亡或衰老。因为每一个miRNA可以作用于几百个靶mRNA分子,因此,很难预料它们的具体的作用分子,其中可能涉及到一个非常复杂的调控网络系统,尚需要进一步系统的研究。

3 p53与干细胞及肿瘤干细胞

一个正常的细胞必须具有自我更新的能力,才能获得足够的突变使其转变成恶性细胞。组织更新快的上皮组织、造血系统是肿瘤高发部位,也是因为其组织自我更新越快,复制、转录过程中基因发

生突变的概率越高,肿瘤发生率越高。随着人们对这些问题的深入研究,对于肿瘤的发生机制提出了一种理论:肿瘤是一种干细胞疾病,是干细胞在长期的自我更新过程中,由于多基因突变导致干细胞生长失去调控,无限增殖所形成的异常的组织。肿瘤的复发、转移都跟肿瘤干细胞有关,只要有少量的甚至一个肿瘤干细胞,就可以导致肿瘤的复发或转移。这个理论后来也得到了证实:在急性髓细胞白血病、乳腺癌、肝癌、脑癌、前列腺癌、肺癌等大部分肿瘤中都发现有肿瘤干细胞的存在。肿瘤干细胞的研究对于明确了解肿瘤的发生机制、肿瘤细胞的早期诊断、靶向治疗、药物研发等诸多方面具有重要的意义。

对于在人体内发生突变率较高的p53基因的突变与恶性细胞、肿瘤干细胞的产生有什么样的关系呢?以前大量有关p53基因突变或p53蛋白功能失活的研究主要是针对肿瘤组织或细胞的,尚未见到有关肿瘤干细胞p53基因突变及蛋白表达分析的研究。另外,也仅有少量研究是报道关于p53基因功能与胚胎干细胞或其他成体干细胞存活及分化的。Meletis等^[10]的研究表明p53在脑的成体神经干细胞中表达量比其他细胞中要高,p53可以抑制成体神经干细胞的自我更新;在p53缺失的小鼠体内,其神经干细胞的多种细胞周期因子功能失活,尤其是p21的表达量明显下降,p21可以抑制G₁到S及G₂到有丝分裂的转换,是细胞周期的负调控因子,是造血干细胞自我更新的负调控因子,因此,也表明p53是组织及肿瘤干细胞自我更新的负调控因子。同样,邓宏魁实验室最近的研究表明:p53与干细胞的存活及分化密切相关。人胚胎干细胞hESC容易自发凋亡或分化,不易保存及培养,而该研究表明减少p53的表达可以降低hESC的凋亡、分化及

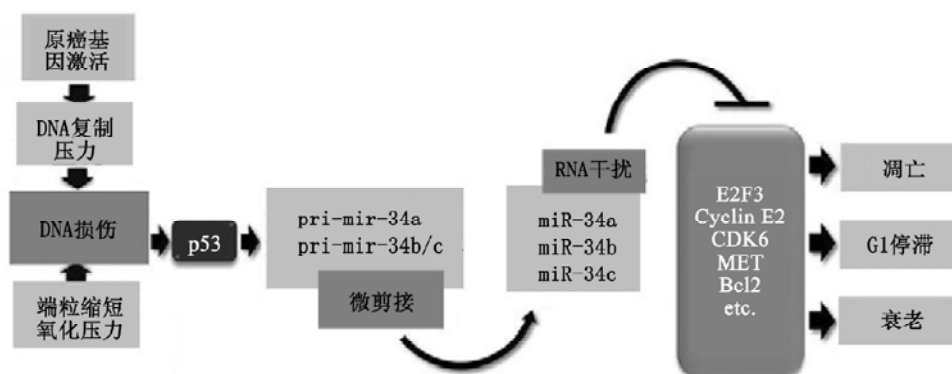


图2 p53通过调控miR-34家族抑制肿瘤形成的作用网络机制^[6]

分化速率^[11]。对于不易凋亡的、生命力极强的肿瘤干细胞来说，p53 蛋白表达及其基因突变情况如何？p53 蛋白表达及其基因突变与肿瘤干细胞的产生有没有关系，关系如何？这些都是尚未阐明的问题。随着干细胞、肿瘤干细胞研究的逐渐深入，这些问题将会逐渐被阐明，对于人们明确了解肿瘤的发生机制及采取相应的治疗措施具有重要的指导意义。

4 p53 与肿瘤治疗

p53 基因功能丧失在很多肿瘤里都存在，但是，肿瘤的发生、发展是否需要 p53 或其他抑癌基因的持续失活？p53 基因功能的恢复对肿瘤会产生什么样的影响？最近，由美国霍华休斯医学研究所和冷泉港实验室在 Nature 杂志上的两项研究及加州大学旧金山分校在 Cell 杂志上的一项研究论文尝试着在已经发生肿瘤组织的实验动物身上重新激活肿瘤细胞的 p53 基因，结果发现，在不同的癌细胞上发生了不同的反应：肝癌细胞和淋巴癌细胞因为 p53 的再度活化而消失无踪；但是对肉瘤细胞没有多大的影响，因此说明，在不同类型的细胞里 p53 基因的功能或具体机制可能不同^[12-14]。前面也提到，用腺病毒介导的 p53 基因治疗肺癌及其他肿瘤以增加 p53 表达，可明显抑制肿瘤血管生成，抑制肿瘤转移。国内一家生物制药公司研发的重组人 p53 腺病毒载体，对鼻咽癌、头颈部鳞癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌等四十余种实体瘤有一定的疗效。

随着人们对 p53 基因与肿瘤发生机制研究的深入，尤其是对 p53 基因抑制肿瘤血管再生、p53 通过调控 miRNA 抑制肿瘤发生及 p53 与干细胞、肿瘤干细胞相关性研究的逐渐深入及各种调控机制间的相互渗透，利用 p53 基因及其相关因子对肿瘤的预防、治疗将更加有针对性，对人类攻克肿瘤具有重要的参考意义。

致谢：感谢徐元森院士对本文的审阅，感谢国家

“863”项目及上海市科委纳米专项项目的大力支持。

[参 考 文 献]

- [1] Folkman J, Cole P, Zimmerman S. Tumor behavior in isolated perfused organs: *in vitro* growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. *Ann Surg*, 1966, 164(3): 491-502
- [2] Fujiwara T, Kataoka M, Tanaka N. Adenovirus-mediated p53 gene therapy for human cancer. *Mol Urol*, 2000, 4(2): 51-4
- [3] Holmgren L, Jackson G, Arbiser J. p53 induces angiogenesis-restricted dormancy in a mouse fibrosarcoma. *Oncogene*, 1998, 17(7): 819-24
- [4] Teodoro JG, Parker AE, Zhu XC, et al. p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase. *Science*, 2006, 313(5789): 968-71
- [5] Teodoro JG, Evans SK, Green MR. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome. *J Mol Med*, 2007, 85(11): 1175-86
- [6] Hermeking H. p53 enters the microRNA world. *Cancer Cell*, 2007, 12(5): 414-8
- [7] He L, He XY, Lim CP, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature*, 2007, 447(7148): 1130-4
- [8] Corney DC, Flesken-Nikitin A, Godwin AK, et al. *MicroRNA-34b* and *MicroRNA-34c* are targets of p53 and cooperate in control of cell proliferation and adhesion-independent growth. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8433-8
- [9] Raver-Shapira N, Oren M. Tiny actors, great roles: microRNAs in p53's service. *Cell Cycle*, 2007, 6(21): 2656-61
- [10] Meletis K, Wirta V, Hede SM, et al. p53 suppresses the self-renewal of adult neural stem cells. *Development*, 2006, 133(2): 363-9
- [11] Qin H, Yu TX, Qing TT, et al. Regulation of apoptosis and differentiation by p53 in human embryonic stem cells. *J Biol Chem*, 2007, 282(8): 5842-52
- [12] Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo*. *Nature*, 2007, 445(7128): 661-5
- [13] Xue W, Zender L, Miething C, et al. Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 2007, 445(7128): 656-60
- [14] Martins CP, Brown-Swigart L, Evan GI. Modeling the therapeutic efficacy of p53 restoration in tumors. *Cell*, 2006, 127(7): 1323-34