



p53在肿瘤发生过程中的功能研究及进展

胡汪来^{2*}, 吴緬^{1*}

1. 中国科学技术大学生命科学学院, 细胞信号网络协同创新中心, 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心, 中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室, 合肥 230027;

2. 安徽医科大学基础医学院免疫学系, 合肥 230032

联系人, E-mail: wanglaihu@ahmu.edu.cn; wumian@ustc.edu.cn

收稿日期: 2016-10-30; 接受日期: 2016-12-02; 网络版发表日期: 2017-01-18

国家自然科学基金(批准号: 81430065和31371388)资助

摘要 p53是迄今为止细胞中最为重要的肿瘤抑制因子之一. p53能够响应细胞内外众多的信号刺激, 通过抑制细胞生长、诱导细胞凋亡、促进DNA损伤修复等过程抑制肿瘤的发生发展. 近年来发现p53在细胞自噬、细胞代谢, 尤其在葡萄糖代谢中也发挥重要作用. p53在超过1/2的人类肿瘤中, 发生缺失或突变, 提示p53突变和肿瘤发生是紧密相关的. 本文将主要结合本研究组近十年来围绕p53所开展的相关研究, 从p53自身稳定性的调控机制、p53与肿瘤发生、p53与细胞代谢以及p53调控非编码RNA方面进行简要综述, 并展望p53研究的新方向.

关键词 p53, 肿瘤发生, 葡萄糖代谢, 非编码RNA

人类对于p53的认识经历了由最初的“癌基因”到“抑癌基因”的转变. 1979年, 人们首次发现p53蛋白时, 以为它是猴肾病毒(SV)40大T抗原的分子伴侣, 并认为p53是SV病毒的致癌蛋白, p53的存在促进了肿瘤的发生. 随后, 人们才逐渐认识到最初发现的具有癌基因功能的p53并非野生型, 而是突变的p53. 真正的野生型p53是抑癌基因, 能够抑制肿瘤的发生^[1]. 至此, 关于p53的研究进入了一个全新的时代; 30多年时间内, p53的功能研究几乎涵盖了生物学的所有领域. PubMed中, 有关p53的文献已经超过5万篇. 目前, 仍然以每周数篇的速度在稳定增长, 说明p53在历经30年后依然是生物学领域中研究热度较高的蛋白. p53的发现及其相关研究对整个生物学的发展具有十分重要的意义.

1 p53自身稳定性的调控

p53作为最重要的肿瘤抑制因子之一, 与肿瘤发生密切相关. 研究发现, 至少50%癌症患者p53发生突变或者功能丧失. p53半衰期很短, 蛋白非常不稳定. 因此关于p53自身稳定性调控是肿瘤形成机制中的重要事件之一. p53稳定性的调控主要是通过翻译后修饰进行的, 包括磷酸化及泛素化等修饰方式. 磷酸化修饰被认为是稳定p53的第一步, p53的多个氨基酸残基能发生磷酸化修饰, 包括N端的Ser15, 20, 46和Thr18, 55, C端的Ser315, 392和DNA结合区域的Ser376, 378及Thr150, 155等常见位点, p53的磷酸化通常由ATM, ATR, DNA-PK等激酶介导^[2]. 泛素化修饰能引起p53特异性降解, 使p53在正常细胞内维持在一个较低的

引用格式: 胡汪来, 吴緬. p53在肿瘤发生过程中的功能研究及进展. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 52-58

Hu W L, Wu M. Progress and prospects: roles of p53 in tumor development. Sci Sin Vitae, 2017, 47: 52-58, doi: 10.1360/N052016-00363

水平.

1.1 Siva1与p53

MDM2(murine double minute 2, 人源的称HDM2)是p53泛素化修饰中的重要泛素连接酶(E3 ligase), MDM2通过特异性结合p53而使p53泛素化修饰, 从而降低p53的蛋白水平及其转录活性^[3].

*Siva1*是受p53调控的一个靶基因, 最早是发现与受体家族成员CD27结合参与诱导细胞凋亡. 因为是一位印度籍科学家发现, 所以被命名为Shiva, 印度语的意思是破坏之神(Hindu god of destruction)^[4]. 本研究组在2009年发现, *Siva1*能够与p53结合而且促进p53蛋白水平下降. 其具体分子机制是*Siva1*能够同时募集HDM2和p53从而增强HDM2对于p53的泛素化降解. 而且*Siva1*与p53及HDM2之间的结合作用受DNA损伤信号的调控; 在DNA损伤情况下结合减弱, p53被HDM2降解减少, p53因此被稳定而活化^[5].

抑癌基因*ARF*是人类癌症中一种突变程度仅次于p53的基因. 众所周知, *ARF*能够通过直接抑制MDM2去激活p53. *ARF*介导的p53活化是对致癌因素的应激反应, 它被认为是抗肿瘤的一个重要因素. 本研究组发现, *Siva1*是*ARF*的一个新的泛素连接酶. 在体内外实验中都证实*Siva1*能够促进*ARF*的泛素化和降解, 从而影响p53的稳定性^[6].

*Siva1*可以通过直接结合p53, 负调控p53的蛋白稳定性; 也可能通过抑制*ARF*-p53信号通路, 促进p53的降解. *Siva1*可能作为一个双功能调节蛋白调控p53自身的稳定性来发挥它在肿瘤中的作用.

1.2 Pirh2与p53

Pirh2(p53 induced RING H2 protein)作为p53转录诱导的另外一个重要泛素连接酶, 对p53负调节的功能早已认识, 但其中具体的调控机制一直不是很明确^[7].

本研究组的工作表明, Pirh2本身能够被磷酸化修饰, Pirh2的154位苏氨酸和155位丝氨酸能被钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (CaMK II)磷酸化修饰, 一旦这两个位点被磷酸化修饰, Pirh2蛋白自身变得不稳定, 丧失了对于p53的泛素连接酶活性, 因此不能有效促进p53的降解. 同时, Pirh2的磷酸化修饰表现出强烈的细胞周期依赖性, 一系列的证据表明它可能影响p53参与的细胞周期调控^[8]. 通过肿瘤组织样本与正常组织

样本中Pirh2磷酸化水平差异比较以及免疫缺陷型小鼠(*Mus musculus*)体内成瘤实验, 证实了Pirh2的磷酸化修饰对于其泛素化降解p53以及促进肿瘤生长起着重要作用. Pirh2的磷酸化修饰作为p53-Pirh2负反馈的微调精准地调控着p53的稳定性及肿瘤抑制功能. 一旦Pirh2的磷酸化被抑制, 将会导致p53水平的下降并促进肿瘤生长^[9].

2 p53调控肿瘤的发生发展

肿瘤抑制因子p53作为“基因组卫士”, 能通过诱导凋亡、抑制自噬、减少EMT等方式调控肿瘤的发生发展; 同时, p53的突变型可以采用gain-of-function来促进肿瘤的形成.

2.1 p53促进细胞凋亡

细胞凋亡作为一种进化上相对保守的细胞死亡形式, 在正常生理活动中具有重要作用; 一旦失控, 就会诱导肿瘤的发生发展. 肿瘤的发生被认为是由于细胞增殖与凋亡之间平衡失调的结果, 细胞凋亡在肿瘤生长过程中起负调控作用. 因此细胞凋亡机制研究是阐明肿瘤形成原因的一个重要思路.

本研究组发现, 在DNA损伤情况下, p53转录上调Bcl-2家族蛋白BAD的表达; 同时p53可以与BAD在胞质中发生相互作用, p53被BAD带到线粒体外膜, 从而通过增加线粒体外膜的通透性, 诱导细胞凋亡^[10].

2.2 p53抑制肿瘤转移

肿瘤转移是指肿瘤细胞脱离原发部位在远离原发部位的器官继续生长, 恶性肿瘤发生转移是导致肿瘤病人死亡的最主要的原因. 因此, 深入了解肿瘤转移发生的机制和寻找肿瘤转移的信号通路一直是肿瘤研究领域的热点课题.

通过研究发现, p53的靶基因*Siva1*在上皮细胞-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤转移的调控中发挥着重要作用. 一方面, *Siva1*可以直接通过蛋白相互作用抑制Stathmin的微管解聚活性; 另一方面, *Siva1*可以通过钙调蛋白激酶 II 影响Stathmin第16位丝氨酸的磷酸化水平来抑制Stathmin的活性. *Siva1*能够促进微管的生成和稳定, 阻止焦点黏连的组装、细胞迁移以及上皮细胞-间质细胞转化.

人乳腺癌组织样本也证实了本研究组的结论,在转移程度高的样本中, *Siva1*的表达和Stathmin第16位丝氨酸的磷酸化确实均处于较低水平. 另外,在小鼠动物模型中,发现*Siva1*可以抑制肿瘤转移过程. 综合这些结果表明p53可以通过其靶基因*Siva1*抑制肿瘤转移^[11].

2.3 p53抑制自噬促进肿瘤发生

自噬(autophagy)是仅存在于真核细胞中的一种进化上高度保守的、依赖于溶酶体的、参与细胞内分解代谢的重要生理活动. 适度的自噬促进细胞存活, 过度 and 异常活化的自噬促进细胞死亡. 近年来的大量研究表明, 自噬发生的异常和肿瘤的发生密切相关, 自噬可以一定程度抑制肿瘤的起始发生, 但是当肿瘤形成后, 自噬对于肿瘤的发展、生长又是十分必要的^[12]. 事实上, p53对于细胞自噬的调节具有双重性, 调控的方式主要取决于p53在细胞中的定位. 胞质中的p53主要是抑制自噬, 通过研究发现, X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)作为IAPs家族的一个重要成员, 能够通过稳定胞质中p53来抑制细胞自噬, 进而促进肿瘤的生长. 具体机制为被AKT磷酸化的XIAP能发挥泛素连接酶的功能, 通过介导对MDM2的快速降解, 最终导致胞质中p53蛋白水平升高以此来抑制细胞自噬^[13]. 一直以来人们认为XIAP是通过行使其抗凋亡的功能促进肿瘤形成. 然而本研究组的结果提示, XIAP是通过抑制细胞自噬促进肿瘤发生^[13]. 细胞核中的p53主要是促进细胞自噬, 例如, p53调控的多种靶基因能够抑制自噬的负性调节蛋白mTOR的活性, 从而促进自噬发生; 除此之外, p53也可以通过转录调控DRAM, 直接促进自噬发生^[14-16].

2.4 突变体p53促进肿瘤发生

p53是重要的肿瘤抑制因子, 野生型p53对于抑制肿瘤的发生起着关键的作用. 在超过1/2的人类肿瘤中, p53都发生了突变. 研究发现, p53突变主要发生在DNA结合结构域, 最常见的突变位点包括175, 273及279. p53突变体丧失了与DNA结合的能力, 因此失去了肿瘤抑制功能; 另外, 突变体也可以与野生型p53结合, 形成异二聚体, 抑制野生型p53的功能^[17-19]. 本研究组发现, 突变型p53-R273H能够抑制miR-27a的转录和表达. MiR-27a能够通过表皮生长因子受体

(epithelial growth factor receptor, EGFR) mRNA的3'端非翻译区去抑制EGFR的翻译. 在EGF刺激情况下, 突变型p53-R273H能够通过减少miR-27a而激活EGFR信号通路, 引起EGFR下游信号蛋白ERK1/2的持续活化, 从而促进细胞的增殖及肿瘤形成^[20]. 这样p53-R273H表现出类似于癌基因的新功能, 在肿瘤发生发展中发挥着促进作用.

3 p53参与细胞代谢调控

肿瘤快速持续生长需要肿瘤细胞提供大量的生物合成原料和能量, 所以肿瘤细胞内营养物质及能量代谢速率往往高于正常细胞. 19世纪20年代末, 德国科学家Otto Warburg提出著名的“瓦伯格效应”(Warburg effect), 他发现肿瘤细胞的糖代谢方式与正常细胞完全不同, 正常细胞在有氧时首选糖的有氧分解即三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)来获取能量, 只有在缺氧时才进行无氧糖酵解^[21]. 而肿瘤细胞即使在有氧时, 也主要是以糖酵解形式获取能量. 与三羧酸循环相比, 酵解产生的能量要低很多, 所以肿瘤细胞只能靠大量摄取和消耗葡萄糖来补偿其快速生长所需的能量ATP和各种代谢物, 包括核酸、蛋白质、脂肪等. 肿瘤细胞代谢改变最为显著的特征之一是它消耗大量的糖并产生乳酸^[22].

3.1 p53与葡萄糖代谢

近年来发现肿瘤抑制因子p53在细胞代谢, 尤其在葡萄糖代谢中发挥着十分重要的作用. 本研究组通过研究发现, p53可以参与调控细胞中的一条重要的葡萄糖代谢旁路, 即磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP).

p53可以与磷酸戊糖途径上第一步反应的关键酶即葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)结合, 并且抑制它的活性. 在p53野生型的细胞中, p53阻止PPP这一旁路的进行, 细胞中的葡萄糖因此被主要用于酵解和三羧酸循环途径. 但在p53发生突变或缺失的肿瘤细胞中, 由于p53的突变使它失去了与G6PD相结合的能力和对该酶的抑制作用, 于是细胞中平时较少使用的、被p53抑制的磷酸戊糖途径被激活. 大量的葡萄糖通过这一旁路被消耗. 虽然这一途径不能产生细胞生长所需要的能量, 但能进

行大量的生物合成,产生大量还原剂NAPDH(脂肪合成所需)及戊糖(核苷酸的组分),以满足肿瘤细胞快速持续的生长.本研究第一次提出,p53除了具有基因转录活性外,还具有催化功能,能使葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性降低^[23].

p73是p53家族蛋白成员之一,通常被人们视为是一种潜在的肿瘤抑制因子.然而p73在人类肿瘤细胞中很少发生缺失或突变,反而呈现出很高的表达量.p73在肿瘤细胞中的高含量,是否是有利于肿瘤细胞的生长?一直是困惑科学界的一个问题.本研究发现,p73能够转录调控磷酸戊糖途径中第一步反应的关键酶G6PD,以此增加该酶的活性.在肿瘤细胞中p73高表达,磷酸戊糖途径因此被激活,细胞中大量的葡萄糖通过这一旁路被消耗,产生大量戊糖和还原剂NAPDH,前者用于合成核苷酸,后者则会参与脂肪酸合成和清除一种对肿瘤细胞有抑制作用的氧化物(reactive oxygen species, ROS),从而满足肿瘤细胞无限、旺盛的生长.非常有趣的是,p73敲除小鼠是致死的,这似乎与p73的促肿瘤细胞生长的结论是矛盾的.其实不然,p73除了促进肿瘤细胞增殖这一致癌作用外,它还具有修复DNA的抑癌功能,二者之间的终平衡(net effect)决定p73的最终效果^[24].

p53和p73对于肿瘤细胞糖代谢磷酸戊糖途径的调控机制部分解释了Otto Warburg所提出的“瓦伯格效应”的现象.

3.2 p53通过芳香化酶参与脂肪代谢

芳香化酶(aromatase)是雌激素的生物合成过程中的关键酶和限速酶,能够催化睾酮(testosterone)和雄烯二酮(androstenedione)转化为雌酮(estrone)和雌二醇(estradiol).芳香化酶缺失的小鼠表现为不孕不育,在雄性和雌性中均出现性行为缺失,卵泡和精子发育缺陷,促性腺激素和睾酮水平增加,骨质疏松,以及与胰岛素抵抗、身体肥胖、脂肪肝等代谢综合征.

本研究组发现,p53能够通过转录Aromatase的表达来调控脂肪的代谢.p53缺失会明显增加MEF细胞和小鼠肝脏中脂肪的积累.在高脂饲养条件下,p53敲除的小鼠会出现明显的肥胖以及肝脏中脂肪的累积.通过转基因手段在小鼠体内高表达Aromatase,发现Aromatase能够逆转p53缺陷的雄性小鼠肝脏的脂肪累积现象.研究结果揭示了p53在脂肪代谢中的一个

新功能,提示p53可能作为高脂饮食诱导肥胖、糖尿病及肝脏纤维化等疾病治疗的一个靶标^[25].

4 p53调控非编码RNA

非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)可以分为结构非编码RNA(structural ncRNA)和调控非编码RNA(regulatory ncRNA).前者主要包括转运RNA(tRNA)、核糖体RNA(rRNA)和核仁小分子RNA(snoRNA)等.后者可以根据其长度进一步分为:(i)短链非编码RNA,常见的为miRNA(21~23 aa)和pwpi-interacting RNA(piRNA)(26~31 aa);(ii)长链非编码RNA(长度大于200 aa)^[26].p53参与对非编码RNA的调控已经得到证实,例如,lincRNA-p21被证实是受p53调控的lincRNA.在DNA损伤反应中,p53直接诱导lincRNA-p21的表达,lincRNA-p21通过抑制p53依赖的转录反应来抑制促进细胞凋亡的基因转录^[27].

4.1 p53调控miRNA-149*促进黑色素瘤细胞生存

黑色素瘤是皮肤系统的一种常见恶性肿瘤,黑色素瘤细胞的一个重要特征是对化疗不敏感;即使有反应,也很快对靶向药物产生抗性,易复发.黑色素瘤尤其是对于内质网压力(ER stress)具有很强的抵抗力.更为“奇怪”的现象是在黑色素瘤细胞中,p53鲜见有发生突变,而且p53往往是呈现高表达.这与p53作为肿瘤抑制因子的概念是相违背的^[28].本研究组通过研究揭示了一条新的p53依赖的,miRNA-149*介导的黑色素瘤适应内质网压力的信号通路.发现在内质网压力情况下p53转录上调miRNA-149*的表达,而miRNA-149*可以抑制糖原合成激酶3a(glycogen synthase kinase 3 alpha, GSK3a)的表达,从而引起抗凋亡蛋白Mcl-1的增加,最终导致黑色素瘤细胞对内质网压力诱导的凋亡呈现抗性特征.这一机制表现出黑色素瘤细胞的特异性,在其他许多肿瘤类型,包括正常的黑色素细胞,都不会出现p53-miRNA-149*对内质网压力的响应.本研究组的这一工作提供了为什么野生型p53在黑色素瘤中扮演了致癌(oncogenic)作用的合理解释^[29].

4.2 p53通过lincRNA-p21调控“瓦伯格效应”

一直以来低氧都与“瓦伯格效应”联系在一起.肿瘤,尤其是实体瘤一般处在低氧及葡萄糖匮乏(oxygen

and glucose deprivation, OGD)的微环境中, 低氧显然会增强肿瘤的瓦伯格效应. 虽然人们很早就认识到这种现象, 但是对于其中的分子机制, 特别是长片段非编码RNA是否介导了低氧条件下的“瓦伯格效应”一直都不清楚. 通过研究发现, lincRNA-p21参与了低氧下“瓦伯格效应”的调控. 低氧情况下, lincRNA-p21能够分别结合HIF-1 α 和它的泛素连接酶VHL, 阻止了VHL对HIF-1 α 的泛素化降解, 从而稳定HIF-1 α . HIF-1 α 是许多酵解酶的转录因子包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase alpha, LDH-A)、葡萄糖转移酶(glucose transporter 3, GLUT3)、血红素氧合酶(hemeoxygenase 1, HO-1)等. HIF-1 α 的累积, 启动了相关调控糖酵解酶的表达, 促进了糖酵解的进行. 同时发现, lincRNA-p21本身在低氧条件下也受到HIF-1 α 的转录调控, HIF-1 α -lincRNA-p21在低氧下组成了一个不断放大效应的正反馈环路(positive feedback loop)参与“瓦伯格效应”的调控. 在氧浓度回升后, 随着HIF-1 α 量的下降, 这一环路会被自动打断. 这些现象说明在低氧条件下lincRNA-p21是一个非常关键的“瓦伯格效应”调控因子, 同时也揭示lincRNA-p21能够作为一个独立的癌基因在体内发挥功能, 是一个潜在的抗肿瘤分子靶标. 本研究组这一工作的另一个重要意义是纠正了过去人们对VHL降解HIF-1 α 的

看法. 过去研究人员认为, 在常氧下, 脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase PHD)使HIF-1 α 的第564位脯氨酸发生羟基化, 这是VHL识别HIF-1 α , 随之结合并作为泛素连接酶降解它的必要条件. 而在低氧时, PHD活性下降, 不能使HIF-1 α 发生羟基化, 所以VHL不结合HIF-1 α , HIF-1 α 因此可以积累. 本研究组认为其实不然, 在低氧下, 是lincRNA-p21的作用, 使得VHL不结合HIF-1 α ; 因为如果没有lincRNA-p21的存在, 在低氧下PHD酶活性低下时, VHL与HIF-1 α 仍能很好的结合, HIF-1 α 不能积累^[30].

5 展望

综上所述, p53及其介导的相关信号通路对于肿瘤的发生、转移以及代谢调控是非常重要的(图1). 虽然p53的相关功能研究已经取得了很大进展, 但是仍有许多关键问题有待解决. 目前, 关于p53的研究工作主要集中在它作为一个转录因子参与基因表达的调控; 对于p53蛋白在细胞核外的功能状态了解还不够. 而p53在这部分的功能可能更值得关注, 有可能会发掘出一些完全不同的p53新的功能. 例如, 上述提到的p53在胞质中抑制G6PD活性的机制, 发现是以一种瞬时催化(hit-and run mode)的形式来进行的. 另外, 法国

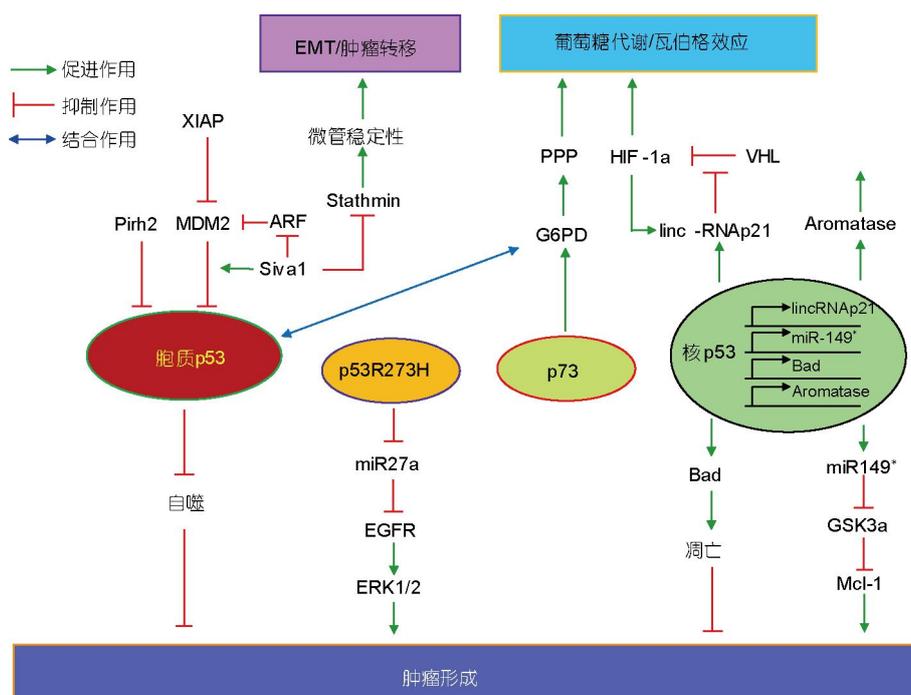


图1 p53调控肿瘤发生过程中的信号转导通路示意图(源自吴镭实验室相关工作总结)

的科学家也发现细胞质中的p53对于自噬的调控作用正好与细胞核中的p53作用相反^[31]. 细胞核外p53的作用正在逐渐被人们所知晓和重视, 它将是p53功能研究的一个新的领域. 当然, 最重要及最具挑战性的目标是全面揭示p53的调控网络, 这将有助人们更全面地了解p53的作用模式^[32].

另外, 目前对于非编码RNA, 特别是长链非编码RNA的研究尚处于起步阶段. 随着人类基因组技术以及RNA高通量测序技术的进一步发展, 人们对长链非编码RNA的关注以及针对长链非编码RNA的研究会越来越受到重视. 近几年来, 已经鉴定了一批参与p53信号通路的长链非编码RNA, 它们在调控p53参与的细胞凋亡、细胞周期、细胞代谢以及DNA损伤修复等方面都扮演着比预想更为重要的作用. 但是, 这些研究只是稍稍开启了探索新方向的大门, 长链非编码

RNA参与的p53功能调控及其具体机制仍需继续深入地探究与挖掘. 这将会推动p53的功能研究使之达到新的高度, 将会有越来越多的参与p53调控网络的长链非编码RNA被发现和鉴定.

对于p53的研究已经走过了30多年, 在未来的进程中, 除了要更深入地了解p53的调控机制及其功能之外, 将会更专注于基于p53功能的抗肿瘤新药的开发, 实现靶向治疗肿瘤的目标. 曾经在2004年被中国批准的抗癌一类新药重组人p53腺病毒注射液(商品名: “今又生”(Gendicine))没有被证明有效. 所以到目前为止, 肿瘤抑制因子p53本身不能作为药物. 但是有理由相信, 随着人们对p53与肿瘤发生机制研究的全面深入, 基于p53的靶向治疗仍然是大有希望的; 在人类认识肿瘤的漫长及艰巨进程中, p53对于肿瘤的预防和治疗会有重要的参考意义.

参考文献

- Bishop J M. Viral oncogenes. *Cell*, 1985, 42: 23–38
- 胡汪来, 吴缅. p53磷酸化修饰及其功能研究进展. *中国科学: 生命科学*, 2015, 45: 1093–1100
- Ashcroft M, Vousden K H. Regulation of p53 stability. *Oncogene*, 1999, 18: 7637–7643
- Prasad K V S, Ao Z, Yoon Y, et al. CD27, a member of the tumor necrosis factor receptor family, induces apoptosis and binds to Siva, a proapoptotic protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 6346–6351
- Du W, Jiang P, Li N, et al. Suppression of p53 activity by Siva1. *Cell Death Differ*, 2009, 16: 1493–1504
- Wang X, Zha M, Zhao X, et al. Siva1 inhibits p53 function by acting as an ARF E3 ubiquitin ligase. *Nat Commun*, 2013, 4: 1551
- Brooks C L, Gu W. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond. *Mol Cell*, 2006, 21: 307–315
- Halaby M, Hakem R, Hakem A. Pirh2: an E3 ligase with central roles in the regulation of cell cycle, DNA damage response, and differentiation. *Cell Cycle*, 2013, 12: 2733–2737
- Duan S, Yao Z, Hou D, et al. Phosphorylation of Pirh2 by Calmodulin-dependent kinase II impairs its ability to ubiquitinate p53. *EMBO J*, 2007, 26: 3062–3074
- Jiang P, Du W, Heese K, et al. The Bad guy cooperates with good cop p53: Bad is transcriptionally up-regulated by p53 and forms a Bad/p53 complex at the mitochondria to induce apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2006, 26: 9071–9082
- Li N, Jiang P, Du W, et al. Siva1 suppresses epithelial-mesenchymal transition and metastasis of tumor cells by inhibiting stathmin and stabilizing microtubules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 12851–12856
- Guo J Y, Xia B, White E. Autophagy-mediated tumor promotion. *Cell*, 2013, 155: 1216–1219
- Huang X, Wu Z, Mei Y, et al. XIAP inhibits autophagy via XIAP-Mdm2-p53 signalling. *EMBO J*, 2013, 32: 2204–2216
- Levine B, Abrams J. p53: the Janus of autophagy? *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 637–639
- Maiuri M C, Galluzzi L, Morselli E, et al. Autophagy regulation by p53. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22: 181–185
- Tasdemir E, Maiuri M C, Morselli E, et al. A dual role of p53 in the control of autophagy. *Autophagy*, 2008, 4: 810–814
- Milner J, Medcalf E A, Cook A C. Tumor suppressor p53: analysis of wild-type and mutant p53 complexes. *Mol Cell Biol*, 1991, 11: 12–19
- Milner J, Medcalf E A. Cotranslation of activated mutant p53 with wild type drives the wild-type p53 protein into the mutant conformation. *Cell*, 1991, 65: 765–774
- Li Q, Zhu Y, Hou L, et al. C23 promotes tumorigenesis via suppressing p53 activity. *Oncotarget*, 2016, 7: 58274–58285
- Wang W, Cheng B, Miao L, et al. Mutant p53-R273H gains new function in sustained activation of EGFR signaling via suppressing miR-27a expression. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e574

- 21 Devic S. Warburg effect—a consequence or the cause of carcinogenesis? *J Cancer*, 2016, 7: 817–822
- 22 Mérida I, Ávila-Flores A. Tumor metabolism: new opportunities for cancer therapy. *Clin Transl Oncol*, 2006, 8: 711–716
- 23 Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 310–316
- 24 Du W, Jiang P, Mancuso A, et al. TAp73 enhances the pentose phosphate pathway and supports cell proliferation. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 991–1000
- 25 Wang X, Zhao X, Gao X, et al. A new role of p53 in regulating lipid metabolism. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5: 147–150
- 26 Mathieu E L, Belhocine M, Dao L T M, et al. Rôle des longs ARN non codants dans le développement normal et pathologique. *Med Sci (Paris)*, 2014, 30: 790–796
- 27 Zhang A, Xu M, Mo Y Y. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6: 181–191
- 28 Kichina J V, Rauth S, Das Gupta T K, et al. Melanoma cells can tolerate high levels of transcriptionally active endogenous p53 but are sensitive to retrovirus-transduced p53. *Oncogene*, 2003, 22: 4911–4917
- 29 Jin L, Lai Hu W, Jiang C C, et al. MicroRNA-149*, a p53-responsive microRNA, functions as an oncogenic regulator in human melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 15840–15845
- 30 Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect. *Mol Cell*, 2014, 53: 88–100
- 31 Tasdemir E, Maiuri M C, Galluzzi L, et al. Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol*, 2008, 10: 676–687
- 32 Green D R, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*, 2009, 458: 1127–1130

Progress and prospects: roles of p53 in tumor development

HU WangLai¹ & WU Mian²

1 CAS Key Laboratory of Innate Immunity and Chronic Disease, CAS Center for Excellence in Cell and Molecular Biology, Innovation Center for Cell Signaling Network, School of Life Sciences, University of Science & Technology of China, Hefei 230027, China;
2 Department of Immunology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

p53 is one of the most important tumor suppressor proteins, functioning to prevent tumor development by inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis, and promoting DNA damage repair in response to various intracellular and intercellular stimuli. More than 50% of human cancers harbor *TP53* gene deletions or mutations, indicating that mutant p53 is highly associated with tumor development. Many recent studies have revealed an additional role of p53 in the regulation of cellular energy and glucose metabolism. In this short review, we summarize the functional roles and regulatory mechanisms of p53 characterized in our laboratory during the last 10 years. Topics include, but are not limited to, the regulation of p53 stability, roles of p53 in tumorigenesis and metabolic reprogramming, and functions of noncoding RNAs. Moreover, we point out the directions that will be important to the future of p53 research.

p53, tumorigenesis, glucose metabolism, non-coding RNA

doi: [10.1360/N052016-00363](https://doi.org/10.1360/N052016-00363)