

## p53 基因在非小细胞肺癌中的表达及临床意义

温洁 陈绍水

滨州医学院附属医院肿瘤科 256600

通信作者:陈绍水,Email: byfychenss@126.com

**【摘要】** 非小细胞肺癌的发生、发展是多因素相互作用的复杂过程,在此过程中 p53 基因调控着细胞的正常生长,而突变后的 p53 基因可导致非小细胞肺癌的发生、促进肿瘤的转移、诱导化疗耐药,致使患者预后不良。恢复正常 p53 基因的表达对非小细胞肺癌的治疗尤其重要,近年来 p53 基因治疗方面研究的飞速发展为非小细胞肺癌的治疗开辟了新的途径。

**【关键词】** 癌,非小细胞肺;基因,p53;治疗应用

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.009

### Expression and clinical significance of p53 gene of non-small cell lung cancer

Wen Jie, Chen Shaoshui

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256600, China

Corresponding author: Chen Shaoshui, Email: byfychenss@126.com

**【Abstract】** The development of non-small cell lung cancer (NSCLC) is a complex process which referring to multi-factor interaction. In this process, p53 gene regulates the normal growth of cells, but p53 gene after mutation can induce the occurrence of NSCLC, promote tumor distant metastasis, induce chemotherapy resistance, and cause poor prognosis of patients. Therefore, the restoration of normal expression of p53 gene is very significant for the treatment of NSCLC. In recent years, the rapid progress of p53 gene therapy has opened up a new way for the treatment of NSCLC.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Genes, p53; Therapeutic uses

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.02.009

肺癌是全世界发病率最高的恶性肿瘤,在我国恶性肿瘤的死亡率中高居首位<sup>[1]</sup>,对人类的生命健康造成巨大威胁。肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),后者占肺癌的 85% 左右。NSCLC 的发生与癌基因激活及抑癌基因失活密切相关。人类 p53 基因是位于 17 号染色体(17p13)短臂上的一种非常重要的抑癌基因,也被称为“基因守护者”,在肿瘤微环境和免疫调节方面起积极作用。p53 基因全长 16 000 ~ 20 000 bp,转录 2 800 bp 的 mRNA,其编码的 P53 蛋白与细胞分裂周期密切相关。p53 作为一种转录因子可调节细胞生长,在细胞受到 DNA 损伤、氧化应激、癌基因激活、核糖体应激以及缺氧等外界刺激时将转录激活大量下游基因,启动 p53 应答基因的转录,从而阻滞细胞周期进展、促进肿瘤细胞凋亡<sup>[2]</sup>。现就近年来 p53 基因在 NSCLC 的表达及临床意义作一综述。

### 1 p53 基因与 NSCLC

p53 是迄今为止发现的与人类恶性肿瘤关系最

为密切的基因之一,其可以拮抗香烟烟雾冷凝物诱导的 AP-2 基因下调,降低与吸烟相关肺癌的发生率<sup>[3]</sup>,而吸烟者 p53 突变的风险高于非吸烟者<sup>[4]</sup>。p53 抑癌基因一旦缺失或突变,可导致基因组不稳定或逃避凋亡通路,并在细胞应激选择下无限增殖,可引起细胞生长失控进而发生恶变<sup>[5]</sup>。在 NSCLC 患者中,p53 基因突变率高达 50%,突变方式呈多样化,大多数为错义突变。体外和体内肺癌模型均显示 p53 突变对肺癌的恶性转化、组织学进展、侵袭和转移起关键作用。Vaughan 等<sup>[6]</sup>研究指出,突变型 p53 可通过控制假定的肿瘤起始细胞功能并同时诱导激活致癌性,是关键致癌途径之一,因此抑制 p53 基因的突变对未来肿瘤治疗具有可行性。

肿瘤转移的过程包括肿瘤细胞侵袭周围组织、循环存在、停留在远处器官并在远处器官生长为肿瘤等一系列步骤。p53 可部分负性调节吡哆胺 2,3-二加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)信号,通过下调 IDO1 的表达从而抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移,若

p53 突变后,调控能力的丧失则可激活 IDO1 信号转录,从而促进肺癌细胞的侵袭和转移<sup>[7]</sup>,致使 NSCLC 患者的生存率降低。最新研究显示,突变型 p53 表达细胞的侵袭行为是通过细胞外蛋白的异常分泌表现出来的,分泌介质的升高可增强 NSCLC 的侵袭和转移能力,此研究为针对分泌介质靶向治疗突变型 p53 表达的肺肿瘤提供了新的治疗思路<sup>[8]</sup>。

## 2 p53 在 NSCLC 治疗中的应用

### 2.1 铂类耐药

恶性肿瘤化疗的机制特点是作用于不同的细胞周期,干扰细胞的增殖,促进细胞的凋亡。p53 对肿瘤细胞增殖及凋亡具有重要影响。多项研究显示抗肿瘤药物通过调节 p53 通路发挥作用<sup>[9-10]</sup>,这使其成为治疗肺癌的关键靶点之一。

对于不适合手术的晚期患者,仍可通过化疗和放疗来延缓疾病的进展,以顺铂为基础的化疗是治疗晚期 NSCLC 患者的一线治疗方案,但 5 年生存率低于 15%,对化疗药物是否敏感是影响预后的重要因素之一。Zhang 等<sup>[11]</sup>分析了肺癌组织中 p53 表达与化疗疗效的关系,结果显示 p53 的表达水平可作为化疗敏感性的预测指标。近期研究显示细胞凋亡通路的抑制为肿瘤耐药的可能机制,核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 可通过抑制凋亡通路而导致肺癌细胞的化疗耐药,p53 阴性表达可参与 NF- $\kappa$ B 的活化,导致肿瘤耐药。有研究将野生型 p53 转染至 p53 缺失的 H1299 肺癌细胞株后,发现其活性受到抑制,对顺铂和紫杉醇化疗反应增强,这印证了 p53 在肺癌细胞针对 NF- $\kappa$ B 靶向治疗中的地位<sup>[12]</sup>。也有研究显示黄酮类化合物黄芩素通过激活 p53 途径,可使顺铂诱导的 caspase-3 依赖性凋亡能力增强<sup>[13]</sup>,为了解化疗耐药的分子机制及改善 NSCLC 的治疗提供了方向。

### 2.2 重组人 p53 腺病毒基因治疗

p53 基因是恶性肿瘤中变化最频繁的基因,在抑制恶性肿瘤进展方面发挥着强大而关键的作用,恢复野生型 p53 基因功能成为一种前景光明的抗肿瘤策略。重组人 p53 腺病毒基因 (recombinant adenoviral human p53 gene, rAd-p53) 通常是由改构的 5 型或 2 型腺病毒基因与野生型人 p53 基因重组而成,rAd-p53 转染人肿瘤细胞后,使外源性野生型 p53 基因在人肿瘤细胞内表达,因此具有正常 p53 基因和腺病毒载体这两方面的因素参与了肿瘤的治疗。

rAd-p53 基因治疗常见的不良反应为 I、II 度自限性发热,部分患者出现恶心、寒战,无其他严重不良反应,虽然在临床上被认为是不良反应,但是发热也

反映了 rAd-p53 在动员机体免疫系统方面的有效性。p53 可通过诱导细胞周期捕获而提高肿瘤的放射敏感性,放疗联合 rAd-p53 基因治疗鼻咽癌、淋巴瘤、大肠癌、恶性神经鞘瘤、宫颈癌、肝癌等恶性肿瘤的近、远期疗效均明显优于单独放疗<sup>[14-16]</sup>。众多 NSCLC 的临床试验及探索性研究表明,手术创面注射、胸腔注射、瘤内注射或联合介入方式给予 rAd-p53 基因治疗,均能有效提高 NSCLC 患者的治疗疗效,可延缓肿瘤复发、提高生命质量<sup>[17-18]</sup>。但是对于复发的 NSCLC 患者,气管内注射 rAd-p53 加多西他赛并不能提高患者总体生存率或疗效<sup>[19]</sup>。rAd-p53 基因治疗是从发病机制的角度对肿瘤进行治疗,其具有良好的耐受性和安全性,在肿瘤的防治中具有广阔的前景。

## 3 p53 在 NSCLC 预后中的应用

Xie 等<sup>[20]</sup>研究采用 Western blotting 检测了 150 个标本中 NSCLC 肿瘤组织及癌旁组织中 p53 的表达,结果显示肿瘤组织中 p53 的表达明显高于癌旁组织,免疫组织化学结果显示 NSCLC 患者 p53 高表达者占 31.3%,p53 高表达患者的总体生存率低于 p53 正常表达的患者。此研究还分析了 p53 与 NSCLC 患者生存状态之间的关系,多因素分析结果显示,p53 表达是 NSCLC 的独立预后因素 ( $P = 0.005$ ),p53 突变后的过度表达致使 NSCLC 患者预后不良,此研究结果与其他研究结果相同<sup>[21-22]</sup>。

## 4 结语

p53 与 NSCLC 具有较高的相关性,其正常表达可导致肿瘤细胞周期停滞和凋亡,从而抑制肿瘤的进展。而突变型 p53 不能结合 DNA,也不能阻止细胞周期的进展,可导致肿瘤的发展。通过调控 p53 的表达可抑制 NSCLC 的发生、发展,尤其是 rAd-p53 基因治疗的应用,为 NSCLC 的治疗提供了一种崭新的方式,但仍需进行随机、大范围的前瞻性临床研究来证实,从而更有针对性地指导临床。深入研究 p53 基因的作用机制,探索针对突变型 p53 有效的治疗策略,开发更多有效治疗肿瘤的药物,将极大地推动肿瘤治疗的疗效和改善患者预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Ullah K, Rosendahl AH, Izzi V, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase-1 is a convergent point in the reciprocal negative regulation of NF-kappaB and p53 signaling pathways[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17220. DOI: 10.1038/s41598-017-17376-0.

- [3] Meng X, Meng C, Yang B, et al. AP-2alpha downregulation by cigarette smoke condensate is counteracted by p53 in human lung cancer cells[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(4): 1094-1100. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1857.
- [4] Liu X, Lin XJ, Wang CP, et al. Association between smoking and p53 mutation in lung cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(1): 18-24. DOI: 10.1016/j.clon.2013.09.003.
- [5] Zhong G, Chen X, Fang X, et al. Fra-1 is upregulated in lung cancer tissues and inhibits the apoptosis of lung cancer cells by the p53 signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 447-453. DOI: 10.3892/or.2015.4395.
- [6] Vaughan CA, Singh S, Grossman SR, et al. Gain-of-function p53 activates multiple signaling pathways to induce oncogenicity in lung cancer cells[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(6): 696-711. DOI: 10.1002/1878-0261.12068.
- [7] Tang D, Yue L, Yao R, et al. p53 prevent tumor invasion and metastasis by down-regulating IDO in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 54548-54557. DOI: 10.18632/oncotarget.17408.
- [8] Shakya R, Tarulli GA, Sheng L, et al. Mutant p53 upregulates alpha-1 antitrypsin expression and promotes invasion in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4469-4480. DOI: 10.1038/nc.2017.66.
- [9] Xu J, Su C, Zhao F, et al. Paclitaxel promotes lung cancer cell apoptosis via MEG3-p53 pathway activation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1): 123-128. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.142.
- [10] Lu W, Cheng F, Yan W, et al. Selective targeting p53WT lung cancer cells harboring homozygous p53 Arg72 by an inhibitor of CypA[J]. *Oncogene*, 2017, 36(33): 4719-4731. DOI: 10.1038/nc.2017.41.
- [11] Zhang XS, Wang KY, Gao JQ, et al. Study on the expression of p53 and MMP-2 in patients with lung cancer after interventional therapy[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 4291-4296. DOI: 10.3892/ol.2018.9185.
- [12] Yang L, Zhou Y, Li Y, et al. Mutations of p53 and KRAS activate NF-kappaB to promote chemoresistance and tumorigenesis via dysregulation of cell cycle and suppression of apoptosis in lung cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(2): 520-526. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.003.
- [13] Sun CY, Zhu Y, Li XF, et al. Scutellarin increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ERK/p53 and c-met/AKT signaling pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 92. DOI: 10.3389/fphar.2018.00092.
- [14] Xu YH, Liu SH, Hao FR, et al. Recombinant adenovirus p53 combined with radiotherapy improves efficacy and safety in the treatment of head and neck lymphoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 23(2): 213-220. DOI: 10.3233/CBM-181286.
- [15] Terranova-Barberio M, Pecori B, Roca MS, et al. Synergistic anti-tumor interaction between valproic acid, capecitabine and radiotherapy in colorectal cancer: critical role of p53[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 177. DOI: 10.1186/s13046-017-0647-5.
- [16] Gomes AR, Abrantes AM, Brito AF, et al. Influence of p53 on the radiotherapy response of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2015, 21(3): 257-267. DOI: 10.3350/cmh.2015.21.3.257.
- [17] Deng B, Sun T, Tang B, et al. Surgery combined with adenoviral p53 gene therapy for treatment of non-small cell lung cancer: a phase II study[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63): 107089-107095. DOI: 10.18632/oncotarget.22333.
- [18] Li KL, Kang J, Zhang P, et al. Efficacy of recombinant adenoviral human p53 gene in the treatment of lung cancer-mediated pleural effusion[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(5): 2193-2198. DOI: 10.3892/ol.2015.3054.
- [19] Chen GX, Zhang S, He XH, et al. Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives[J]. *Oncotargets Ther*, 2014, 7: 1901-1909. DOI: 10.2147/OTT.S50483.
- [20] Xie D, Lan L, Huang K, et al. Association of p53/p21 expression and cigarette smoking with tumor progression and poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2517-2526. DOI: 10.3892/or.2014.3538.
- [21] Araz O, Demirci E, Ucar EY, et al. Roles of Ki-67, p53, transforming growth factor-beta and lysyl oxidase in the metastasis of lung cancer[J]. *Respirology*, 2014, 19(7): 1034-1039. DOI: 10.1111/resp.12345.
- [22] Wu DW, Lee MC, Wang J, et al. DDX3 loss by p53 inactivation promotes tumor malignancy via the MDM2/Slug/E-cadherin pathway and poor patient outcome in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(12): 1515-1526. DOI: 10.1038/nc.2013.107.

(收稿日期:2018-12-14 修回日期:2019-01-04)

(本文编辑:孔春燕)