

【引文格式】杨晓燕,刘盛秀.抑癌基因 p53 在血管瘤发生及靶向治疗中的作用[J].皮肤性病诊疗学杂志,2019,26(5): 319-322. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.05.014.

## · 综述 ·

# 抑癌基因 p53 在血管瘤发生及靶向治疗中的作用

杨晓燕, 刘盛秀

(安徽医科大学第一附属医院皮肤性病科,安徽 合肥 230022)

【摘要】 血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,其发病机制尚不完全清楚,目前也无理想的治愈方法。血管发生和血管生成均与血管瘤发生有关,血管瘤可以表现出调节血管生成和血管发生的多种细胞因子、抑癌基因,其中野生型抑癌基因 p53 激活状态下具有抑制细胞增殖作用,突变为突变型 p53 后可促进过多的新血管形成,其与血管瘤的增殖有关。本文就抑癌基因 p53 在新血管形成和血管瘤发生过程中的作用机制进展,以及在血管瘤靶向治疗中的可能性进行综述。

【关键词】 血管瘤; 抑癌基因; p53 基因; 作用机制; 靶向治疗

【中图分类号】 R739.5 【文献标识码】 A DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.05.014

血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,在婴幼儿中发生率达 4.5%,且随着出生低体重儿数量和孕龄的增加,其发病率呈上升趋势,出生体重不足 1 000 克的早产儿中血管瘤发生率高达 23%;此外,婴儿血管瘤的家族史、子痫宫内并发症和胎盘异常也是导致婴幼儿血管瘤发生的重要危险因素<sup>[1]</sup>。血管瘤生长经历三个时期,即增殖期、消退期和消退完成期。增殖期表现为血管内皮细胞大量增殖;消退期血管内皮细胞增殖率降低;消退完成期表现为肿瘤逐渐消退,纤维脂肪组织取代血管组织。血管瘤目前没有理想的治愈方法,临床上对血管瘤的治疗方法主要包括手术切除、冷冻治疗、激光治疗、注射治疗、药物治疗等,但均不能达到理想疗效,尚遗留损害,导致患者心理孤僻、性格内向,影响身心健康,给患者及其家庭造成巨大的压力。因此,进一步深入研究血管瘤的发病机制及潜在治疗靶点,有利于探寻出更有效治疗血管瘤的方法。抑癌基因的抑制、破坏与血管生成之间存在强烈相关性,这一过程与血管瘤的增殖有关。许多改变的肿瘤抑制因子部分通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号传导促进血管瘤新生血管形成。本综述探讨了抑癌基因 p53 与血管瘤新血管形成相关的遗传改变,以及利用 p53 基因靶向治疗血管瘤的可能性。

## 1 抑癌基因 p53 在血管生成和血管瘤发展中的作用

肿瘤抑制基因是一类存在于正常细胞中与原癌基因共同调控细胞生长和分化的基因,也称为抗癌基因和抑癌基因。肿瘤抑制基因是保护性基因,正常情况下可抑制细胞生长,此作用通过监控细胞分裂速率、修复错配的 DNA 和控制细胞死亡来实现,当肿瘤抑制基因受到抑制或破坏时,细胞可持续增长并最终形成肿瘤。已有诸多研究显示多种肿瘤抑制基因在血管瘤中发生突变或失活,在促进血管瘤生成中起不可忽视的作用。

p53 基因是一种肿瘤抑制基因,位于 17p 染色体短臂,长 20 kb,编码分子量为 53 kD 的肿瘤抑制蛋白质 Tp53,参与多种细胞事件的控制,如细胞周期调控、细胞凋亡、细胞衰老、DNA 修复、细胞分化、基因扩增、DNA 重组、染色体分离和血管生成。p53 基因的突变发生于多种常见肿瘤中,如结肠癌、乳腺癌、肝癌、肺癌等<sup>[2]</sup>。野生型 p53 蛋白是细胞核内的一种磷酸化蛋白,可作为转录因子,与特异的 DNA 序列结合,p53 通常以低水平表达,在受到各种遗传毒性和细胞应激信号(如 DNA 损伤、缺氧、癌基因激活和营养缺乏)刺激后稳定并增加,这些应激信号刺激 p53 与特定 DNA 序列结合,参与细胞从 G0 期进入 G1 期的负调节,控制细胞的增生,同时诱导细胞的凋亡;野生型 p53 基因受到破坏抑制突变成突变型 p53 基因时,突变型 p53 蛋白水平升高,激活一系列下游靶基因转录,诱导细胞 G1 期,阻断细胞凋亡及细胞分化。因此,p53 在多个水平上影响血管生成。

### 1.1 p53 与缺氧诱导因子

缺氧是血管生成和血管瘤进展的重要驱动因素,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是在缺氧状态下能调控血管生成的转录激活因子。HIF 有一个大家族,包括 HIF-1、HIF-2 和 HIF-3,其中研究最多的也是调节肿瘤细胞存活和恶性进程最重要的 HIF 成员 HIF-1。缺氧诱导因子-1(HIF-1)蛋白,由缺氧调节的  $\alpha$  亚基和非缺氧调节的  $\beta$  亚基组成,其中 HIF-1 $\alpha$  是细胞对缺氧反应的关键。在常态氧条件下, HIF-1 $\alpha$  迅速降解;在缺氧条件下, HIF-1 $\alpha$  蛋白积累并结合多种基因启动子区域内的缺氧调节元件(hypoxia regulating elements, HREs)调节代谢、细胞存活、血管生成和侵袭<sup>[3]</sup>。Liu 等<sup>[4]</sup>在 p53 启动子上鉴定出 HRE3 区域作为 HIF-1 $\alpha$  结合位点, HIF-1 $\alpha$ -HRE3 结合导致 p53 的急剧转录激活。HIF 脯氨酰-4-羟化酶(hypoxia inducible factor prolyl-4-hydroxylase, HIF-P4H)以氧依赖性方式调节 HIF-1 $\alpha$  的稳定性,相关研究表明,缺氧条件下, HIF-P4H-1 失活增加 p53 活性和稳定性, p53 中脯氨酸 142 的羟基化在该调节中具有重要作用, HIF-P4H-1 的失活或抑制导致 p53 的积累,增加了促凋亡基因的表达,增加 Caspase 3/7 活性和在各种细胞类型中的凋亡<sup>[5]</sup>。Ravi 等<sup>[6]</sup>报道 p53 通过泛素-蛋白酶体途径结合并靶向 HIF-1 $\alpha$  降解,从而降低了 HIF-1 $\alpha$  介导的 VEGF 表达和血管生成。此外 p53 还可以作为 VEGF 基因的转录抑制因子,并通过竞争 p300 结合或 microRNA 分子 miR-107.37 的上调来抑制 HIF-1 $\alpha$  转录<sup>[7]</sup>。另一项研究则发现 p53 的下调在 mRNA 水平,与 HIF-2 $\alpha$  有关,而不是 HIF-1 $\alpha$ 。HIF-2 $\alpha$  的稳定激活 miR-380-5p 的转录, miR-380-5p 升高到一定水平有效地介导 p53 mRNA 的降解,并最终有益于细胞增殖和肿瘤形成<sup>[8]</sup>。

### 1.2 p53 与促血管生成分子

p53 对多种促血管生成分子有直接作用。如 VEGF、血管生成生长因子及其受体已被确定为血管生成的重要调节剂。VEGF 家族(VEGF-A、-B、-C 和 -D)及其受体在血管生成过程中起重要作用,在这些生长因子中, VEGF-A 是最有效的血管生成刺激物,直接作用于血管内皮细胞,刺激其有丝分裂的发生,从而促进新血管的生长。VEGF 及其受体 VEGFR-1 (FLT-1) 和 VEGFR-2 (KDR) 调节胚胎血管发育以及生理和病理血管生成, VEGF 及其受体 VEGFR-2 似乎是肿瘤血管生成的主要调节因子<sup>[9]</sup>。野生型 p53 与转录因子 Sp1 的结合,阻断了 Sp1 结合 VEGF 启动子和激活 VEGF 转录,抑制 VEGF 的表达,而突变型 p53 抑制了此作用,导致 VEGF 的高表达,促使血管瘤的增殖<sup>[10]</sup>。

相关研究进一步证实野生型 p53 抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2),最终抑制血管生成<sup>[11]</sup>。COX-2 是一种促炎诱导酶,参与花生四烯酸的代谢和前列腺素的合

成,参与细胞增殖、凋亡率降低、促进肿瘤血管生成等多种致癌过程<sup>[12]</sup>。COX-2 和 p53 之间存在相互作用,野生型 p53 对 COX-2 基因启动子区域有抑制作用,抑制 COX-2 的表达;另一方面, COX-2 产生的亲电前列腺素能改变野生型 p53 的构象,导致其失活<sup>[11]</sup>。p53 还通过直接抑制碱性成纤维细胞生成因子(basic fibroblast grow factor, bFGF)启动子以及抑制 bFGF-BP 基因的表达来抑制促血管生成因子 bFGF<sup>[13]</sup>。

### 1.3 p53 与血管生成抑制剂

p53 还可通过上调或激活内源性血管生成抑制剂来抑制血管生成。研究表明 p53 可以激活  $\alpha$ (II) 胶原蛋白脯氨酰-4-羟化酶基因,该基因的转录激活导致血管生成抑制剂肿瘤抑素和内皮抑素的释放<sup>[14]</sup>,此外,已经观察到 p53 与 4 型和 18 型胶原蛋白片段产生之间的关联,这两种片段都具有抗血管生成作用<sup>[15]</sup>。

### 2 p53 在肿瘤血管生成中的作用

研究发现 p53 突变与肿瘤血管形成之间的联系,表达突变型 p53 蛋白的人前列腺癌的特征在于微血管密度(microvessel density, MVD)明显增加<sup>[16]</sup>,在结肠、头颈部以及乳腺癌中观察到 p53 状态和 MVD 之间存在同样的联系<sup>[17]</sup>。同样,在增殖的血管瘤中观察到血管瘤内皮细胞核内突变型 p53 表达强,而在退化期血管瘤内皮细胞核内 p53 表达极弱或无表达;在人血管瘤内皮细胞(human hemangioma endothelial cells, HemECs)中, p53 和 p53 相关基因[包括 p53 诱导基因 3(PIG3)和 p53 上调的凋亡调节因子(PUMA)]表达较低<sup>[18]</sup>。这些观察结果可能强调了野生型 p53 在限制血管生成中的重要性。p53 基因缺失可以增强肿瘤细胞对缺氧的耐受能力,进而降低抗血管生成疗法的疗效, p53 能够影响肿瘤细胞缺氧耐受能力和血供依赖性,其存在与否可能是抗血管生成疗法疗效的决定因素。血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤,增殖期表现为血管内皮细胞大量增殖, p53 突变与血管瘤血管形成存在相关性。

### 3 p53 基因在靶向治疗血管瘤中的可能性

大多数血管瘤会随年龄增长自然消退不需要治疗,但约 10% ~ 15% 血管瘤生长快,导致毁容、器官功能损害甚至会危及生命,这种病变需要积极的治疗。口服糖皮质激素曾被认为是血管瘤一线治疗方法<sup>[19]</sup>,但临床应用后发现,糖皮质激素治疗血管瘤虽然对很多患者有效,但却具有诸多副作用,如导致生长迟缓、感染风险增加和心理变化等,同时这类药物的作用是防止血管瘤增殖而不是诱导肿瘤缩小,因此糖皮质激素的用途仅限于早期增殖期<sup>[20]</sup>。近年来,口服和局部应用  $\beta$  受体阻滞剂(如普萘洛尔)成为血管瘤治疗一线方案,但局部应用  $\beta$  受体阻滞剂主要针对浅表血管瘤病变,口服  $\beta$  受体阻滞剂则存在低血压、心

动过缓等不良反应<sup>[21]</sup>。因此积极明确血管瘤发病机制,探寻更有效治疗血管瘤方法一直是医学研究学者关注的重点。

p53 基因是重要的抑癌基因之一,野生型 p53 基因对血管生成的负调节,使得其在靶向治疗血管瘤的方向上具有重要意义<sup>[22]</sup>。对于有损害性的增殖性血管瘤,口服普萘洛尔是一种安全有效的治疗选择,特别是对涉及呼吸困难、眼睑闭塞、血液动力学损害或溃疡的血管瘤,然而,普萘洛尔效应的潜在机制尚未完全阐明,可能涉及多种复杂机制<sup>[23]</sup>。目前有诸多体外研究均表明,p53 调节培养的血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)细胞凋亡,而普萘洛尔增加了 p53 基因的表达,这意味着普萘洛尔诱导的 HemECs 细胞凋亡可能通过 p53 途径发生<sup>[24]</sup>。另一种用于治疗血管瘤的化疗药物平阳霉素(又称为博来霉素 A5)也被证明可以上调人类血管瘤细胞中的 p53,其由黄曲霉菌产生,已被证明对多种类型的肿瘤细胞具有细胞毒性,相关研究表明,在平阳霉素处理的 HemECs 中,4 752 个基因在 mRNA 水平上表现出至少 2 倍的表达变化,定量聚合酶链反应证实,平阳霉素明显上调 p53 的 mRNA 表达水平,表明平阳霉素对血管瘤的治疗作用与诱导 p53 依赖性细胞凋亡有关<sup>[25]</sup>。然而针对 p53 途径的早期临床试验并不理想,因此对于 p53 基因在靶向治疗血管瘤方面还需更加深入地研究<sup>[26]</sup>。相关研究报道,一种通过靶向结合突变型 p53 以恢复野生型 p53 活性的小分子 COTI-2,以及 p53 的激活剂 APR-246,目前正处于治疗各种恶性肿瘤的临床试验中,这些试验为血管瘤的治疗方向提供重要的参考价值<sup>[27-28]</sup>。

## 5 结语

抑癌基因 p53 通过多种途径调控血管的生成,p53 基因损伤后导致其功能丧失而促进血管生成。而血管发生和血管生成都与血管瘤形成有关,使 p53 基因在靶向治疗血管瘤成为可能。深入研究 p53 基因在血管瘤发生中的作用可以为靶向治疗提供基础。

## 【参考文献】

- [1] LÉAUTÉ-LABRÉZE C, HARPER J I, HOEGER P H. Infantile haemangioma[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 85-94.
- [2] HAN X. Targeting taurine transporter (taut) for cancer immunotherapy of p53 mutation mediated cancers-molecular basis and preclinical implication[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1155(1): 543-553.
- [3] GUO Q, LAN F, YAN F, et al. Hypoxia exposure induced cisplatin resistance partially via activating p53 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in non-small cell lung cancer A549 cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 801-808.
- [4] LIU L, ZHANG P, BAI M, et al. p53 upregulated by

- HIF-1 $\alpha$  promotes hypoxia-induced G2/M arrest and renal [J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(5): 371-382.
- [5] ULLAH K, ROSENDAHL A H, LZZI V, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase-1 is a convergent point in the reciprocal negative regulation of NF- $\kappa$ B and p53 signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17220.
- [6] RAVI R, MOOKERJEE B, BHUJWALLA Z M, et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ [J]. *Genes Dev*, 2000, 14(1): 34-44.
- [7] PFAFF M J, MUKHOPADHYAY S, HOOFNAGLE M, et al. Tumor suppressor protein p53 negatively regulates ischemia-induced angiogenesis and arteriogenesis [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6): 222s-233s.
- [8] JIANG B, ZHAO W, SHI M, et al. IDH1 Arg132 mutant promotes tumor formation through down-regulating p53 [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(25): 9747-9758.
- [9] FARZANEH BEHELGARDI M, ZAHRI S, MASHAYEKHI F, et al. A peptide mimicking the binding sites of VEGF-A and VEGF-B inhibits VEGFR-1/-2 driven angiogenesis, tumor growth and metastasis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17924.
- [10] PANTA S, YAMAKUCHI M, SHIMZZU T, et al. Low grade inflammation inhibits VEGF induced HUVECs migration in p53 dependent manner[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(2): 803-809.
- [11] MOHTARRUDIN N, GHAZALI R, MD RODUAN M R. Cyclooxygenase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Malays J Pathol*, 2018, 40(3): 313-318.
- [12] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: a review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [13] SUN D, WANG W, WANG X, et al. bFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats [J]. *Cell Death Disease*, 2018, 9(2): 172.
- [14] FOLKMAN J. Tumor suppression by p53 is mediated in part by the antiangiogenic activity of endostatin and tumstatin[J]. *Sci STKE*, 2006, 2006(354): pe35.
- [15] TEODORO J G, PARKER A E, ZHU X C, et al. p53-mediated inhibition of angiogenesis through up-regulation of a collagen prolyl hydroxylase[J]. *Science*, 2006, 313(5789): 968-971.
- [16] CALVOCORESSI L, UCHIO E, KO J, et al. Prostate cancer aggressiveness and age: Impact of p53, BCL-2 and microvessel density [J]. *J Investig Med*, 2018, 66(8): 1142-1146.
- [17] RUBATT J M, DARCY K M, HUTSON A, et al. Inde-

- pendent prognostic relevance of microvessel density in advanced epithelial ovarian cancer and associations between CD31, CD105, p53 status, and angiogenic marker expression; a Gynecologic Oncology Group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(3):469-474.
- [18] BERGER B, CAPPER D, LEMKE D, et al. Defective p53 antiangiogenic signaling in glioblastoma[J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(9):894-907.
- [19] GOMULKA J, SIEGEL D H, DRDLET B A, et al. Dramatic shift in the infantile hemangioma treatment paradigm at a single institution[J]. *Pediatr Dermatol*, 2013, 30(6):751-752.
- [20] KIM K H, CHOI T H, CHOI Y, et al. Comparison of efficacy and safety between propranolol and steroid for infantile hemangioma; a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2017, 153(6):529-536.
- [21] MENAPACE D, MITKOV M, TOWBIN R, et al. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(11):1494-1506.
- [22] ZHAO D, TAHANEY W M, MAZUMDAR A, et al. Molecularly targeted therapies for p53-mutant cancers[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(22):4171-4187.
- [23] JI Y, LI K, XIAO X, et al. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(12):2216-2223.
- [24] 姚天华, 李全雁, 李立峰, 等. P53-MDM2 在普萘洛尔诱导血管瘤内皮细胞凋亡中的作用[J]. *现代口腔医学杂志*, 2018, 32(1):6-10.
- [25] TU J B, LI Q Y, JIANG F, et al. Pingyangmycin stimulates apoptosis in human hemangioma-derived endothelial cells through activation of the p53 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):301-305.
- [26] FALCHOOK G S, WHEELER J J, NAING A, et al. Dual antiangiogenic inhibition; a phase I dose escalation and expansion trial targeting VEGF-A and VEGFR in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1):215-224.
- [27] YAO T H, PATAER P, REGMI K P, et al. Propranolol induces hemangioma endothelial cell apoptosis via a p53-BAX mediated pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1):684-694.
- [28] QIU M K, WANG S Q, PAN C, et al. ROCK inhibition as a potential therapeutic target involved in apoptosis in hemangioma[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5):2987-2993.

[收稿日期] 2019-07-24

[修回日期] 2019-09-18

(上接第 310 页)

- [26] MEASE P, COATES L C, HELLIWELL P S, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10162):2367-2377.
- [27] VAN DER HEIJDE D, BARALIAKOS X, GENSLER L S, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10162):2378-2387.
- [28] OHTSUKI M, OKUBO Y, KOMINE M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial[J]. *J Dermatol*, 2017, 44(8):873-884.
- [29] STROBER B, FOLEY P, PHILIPP S, et al. Evaluation of efficacy and safety of ABP 501 in a phase 3 study in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(5, Sup 1):AB249.
- [30] PAPP K, GORDON K, THAÇI D, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(14):1313-1321.
- [31] GREEN L J, KERDEL F A, COOK-BOLDEN F E, et al. Safety and efficacy of a once-daily halobetasol propionate 0.01% lotion in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results of two phase 3 randomized controlled trials[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(10):1062-1069.
- [32] ALJOHANI R, POLACHEK A, YE J Y, et al. Characteristic and outcome of psoriatic arthritis patients with hyperuricemia[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(2):213-217.

[收稿日期] 2019-06-10

[修回日期] 2019-09-14