

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.013

· 综述 ·

p53-MDM2/MDM4 相关抗肿瘤药物及其机制的研究进展

Research progress of p53-MDM2/MDM4 related anti-tumor drugs and their mechanisms

王昱升 综述; 李兵 审阅(海军军医大学 长征医院 呼吸与危重症医学科, 上海 200003)

[摘要] 由抑癌基因 TP53 编码的 p53 是体内最重要的抑癌因子之一。MDM2/MDM4 是 p53 的负向调控因子, 通过 p53-MDM2/MDM4 负反馈环路调控 p53 功能。几乎所有肿瘤均存在 p53 异常, 主要包括 p53 突变和 MDM2/MDM4 扩增引起的 p53 失活。p53 相关药物研发一直是肿瘤研究中的热点, 然而, 直到最近 10 年才研发出相对成熟的药物。目前, 以逆转 p53 失活为目标的药物研发存在以下几种设计思路: (1) 诱导突变 p53 恢复野生型功能, 如 PRIMA-1/PRIMA-1MET、COTI-2; (2) 促进突变 p53 降解, 如 Ganetespib、伏立诺他; (3) 阻断 MDM2/MDM4, 如 RG7388、ALRN-6924 等。上述药物均已进入临床试验, 其中伏立诺他、PRIMA-1MET 和 ALRN-6924 已分别在卵巢癌及骨髓增生异常综合征、皮肤 T 细胞淋巴瘤、急性髓系白血病中取得较好的疗效。进一步阐明 p53-MDM2/MDM4 环路异常在肿瘤中的作用机制, 对于未来研发 p53 相关抗肿瘤药物以及指导临床用药具有重要意义。

[关键词] p53; MDM2/MDM4; 抗肿瘤药物; 机制

[中图分类号] R979.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)03-0299-07

1979 年, 全球 4 个实验室在研究肿瘤免疫的过程中同时独立报道了一种新的蛋白抗原, 其在多种恶性细胞(包括化学或物理手段诱导、SV-40 病毒诱变或自发性转化)以及动物荷瘤模型中高表达, 而在未转化的正常细胞中低表达, 因其分子量约为 53×10^3 而得名 p53^[1]。后续研究中, 人们将突变/野生型 p53 分别与癌基因组合转染正常细胞后发现, 突变型 p53 可协同其他癌基因(如 ras)促进细胞恶变^[2], 而野生型 p53 可抑制细胞恶变的发生^[3], 故而明确了野生型 p53 的抑癌作用。MDM2/MDM4 是 p53 的内源性负向调控因子, 其表达可被 p53 激活, 形成 p53-MDM2/MDM4 负反馈环路^[4]。几乎所有恶性肿瘤均存在 p53-MDM2/MDM4 环路异常, 主要包括 p53 突变或 MDM2/MDM4 过表达^[5], 导致 p53 抑癌活性丧失。由于 p53 在多种肿瘤中普遍存在, 故长期以来一直是广受关注的潜在肿瘤治疗靶点。本文就目前主要的 p53-MDM2/MDM4 相关抗肿瘤机制及其代表性药物进行综述, 归纳总结近年来该领域主要的研究进展。

1 p53-MDM2/MDM4 环路与肿瘤

1.1 正常的 p53-MDM2/MDM4 环路

p53 是一种具有抑癌功能的转录因子, 其主要功能区段包括 N 末端的转录激活结构域(transactivation domain, TAD)、中间的 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)及 C 末端的四聚体化结构域(tetramerization domain, TD)^[6]。在应激刺激(如 DNA 损伤、原癌基因激活)下, p53 可通过诱导细胞周

期阻滞、DNA 修复、衰老和凋亡相关基因的表达, 调节代谢及活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 增强自噬和铁死亡等途径修复或清除细胞, 阻止恶变发生^[7]。

正常细胞中 p53 含量很低, 主要由于 E3 泛素连接酶 MDM2 介导其发生了泛素化降解。MDM2 蛋白的 N 末端为 p53 结合域, C 末端为环指结构域, 具有 E3 泛素连接酶活性^[8]。MDM4 是 MDM2 的同系物, 结构与 MDM2 类似, 但其环指结构域缺乏泛素连接酶活性。虽然 MDM4 不能直接泛素化 p53, 但可通过环指结构域与 MDM2 形成二聚体, 增强 MDM2 泛素化活性^[9]。通常, MDM2/MDM4 均结合于 TAD, 抑制 p53 的转录活性并介导 p53 出核及降解^[4]。在细胞损伤等条件下, TAD 被多种激酶磷酸化后与 MDM2/MDM4 解离^[9], 使 p53 含量迅速增加, 并在 TD 介导下形成结构稳定的同源四聚体, 后由 DBD 识别并与特定的 DNA 序列结合, 激活其转录^[10], 发挥抑癌功能。

MDM2/MDM4 不仅是 p53 的调节因子, 同时也是 p53 的靶基因, 其表达随 p53 含量的升高而激活。该 p53-MDM2/MDM4 负反馈环路是调控 p53 功能的基础^[11], 环路中任何一方改变(例如 p53 突变或

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81672929, No. 81602618, No. 82074065)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672929, No. 81602618, No. 82074065)

[作者简介] 王昱升(1995-), 男, 硕士生, 主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: smmu_wangy@163.com

[通信作者] 李兵(LI Bing, corresponding author), 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肺癌的基础与临床研究, E-mail: bing_li1962@163.com

MDM2/MDM4 扩增)均会导致 p53 失活,从而促进肿瘤的发生发展。

1.2 p53 突变

约 50% 的恶性肿瘤中都存在 p53 突变,在三阴性乳腺癌、肺鳞癌、小细胞肺癌、卵巢癌中, p53 突变率甚至高达 80% 以上^[7]。缺失突变、无义突变、框移突变约占所有突变类型的 10%,这些突变使细胞无法产生有功能的 p53 蛋白。近 90% 的突变为错义突变,因单个氨基酸替换产生错误的 p53 蛋白^[12]。95% 的错义突变发生于 DBD,使与 DNA 结合相关的部分氨基酸发生突变(接触突变,如 R248、R273),或改变整个 DBD 构象(构象突变,如 R175、G245、R249、R282)而导致转录活性变化^[6]。研究还发现,少数突变(协调突变,如 E180、R181)可通过破坏四聚体形成所必须的盐键阻碍 p53 四聚化,阻断 p53 与 DNA 结合^[6]。迄今为止,已发现约 500 个 DBD 错义突变位点,每个位点的突变频率不尽相同,可相差高达 60 倍,最常见的 6 个突变位点为 R175H、R248Q、R273H、R248W、R273C 和 R282W,它们占有所有突变的 24%^[12]。

突变 p53 无法正确识别包括 MDM2/MDM4 在内的转录激活位点,除丧失抑癌活性(loss of function, LOF)外,由于无法启动 MDM2 转录,还可在伴侣蛋白(如 HSP90)的保护下避免 MDM2 降解,打破 p53-MDM2/MDM4 负反馈环路,使突变 p53 在肿瘤细胞中堆积,并出现功能获得(gain-of-function, GOF),表现出部分癌基因的功能,如促进上皮间质转化(EMT)、侵袭、转移、耐药、血管生成和免疫抑制等^[13]。多项临床研究^[6]表明,突变 p53 高表达与高侵袭性及预后不良相关。GOF 的机制可能在于突变 p53 与 p63、p73、NRF2、SMAD2/3、VDR、Sp1、SWI/SNF、SREPB 等其他转录因子结合,影响后者的基因表达^[14],受其影响的下游因子包括促进肿瘤血管形成的 VEGFR2、PDGFR,侵袭与转移相关的整合素、EGFR,与化疗耐药相关的多耐药 1(MDR1)以及介导 EMT 的 TGF- β 等^[13]。突变 p53 还可直接结合并上调染色体调节基因的表达,如组蛋白赖氨酸甲基转移酶基因 MLL1、MLL2 以及蛋白赖氨酸乙酰转移酶基因 MOZ,从基因组水平改变基因表达,增强癌细胞增殖能力^[14]。另外,突变 p53 还可通过调节非编码 RNA 等多种途径来发挥 GOF 活性^[15]。此外,即使存在野生型等位基因,野生型 p53 蛋白也会因与突变 p53 形成四聚体而丧失抑癌活性^[16]。

1.3 MDM2/MDM4 过表达

即使在 p53 未突变的肿瘤中, p53 活性被抑制的现象仍普遍存在,其主要机制在于 MDM2/MDM4 过表达。基因扩增与转录后调节均可引起 MDM2/MDM4

过表达,常见于肺癌、肉瘤、乳腺癌、神经胶质瘤、黑色素瘤和血液系统肿瘤^[17-19]。MDM2/MDM4 过表达显著抑制了 p53 依赖的 DNA 修复、细胞周期阻滞和凋亡^[20]。此外,最近研究显示,MDM2 还可降解多种其他蛋白,包括基因组稳定性相关的 p21,细胞周期相关的 Rb、E2F、hnRNP K 和凋亡相关的 FOXO-3a 等,通过不依赖 p53 的机制造成基因组不稳定、增强肿瘤细胞增殖及抗凋亡^[17],促进肿瘤的形成和发展。MDM2 或 MDM4 过表达均提示预后不良^[8,19]。

此外,肿瘤耐药性也与 p53-MDM2 环路密切相关。以化疗为例,诱导 p53 磷酸化是许多细胞毒药物(如铂类、多西他赛)发挥抗肿瘤作用的机制之一,MDM2 过表达抑制了作为药物靶点的 p53 而引起耐药^[21]。靶向治疗中 EGFR 抑制剂原发耐药也可能与 MDM2 过表达有关。最近有临床研究^[22-23]报道,携带 EGFR 敏感突变并接受 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者中,MDM2 扩增亚组的 PFS、OS 显著缩短,其机制可能在于过表达的 MDM2 激活了 ERBB2、PDGF 等 EGFR-TKI 耐药相关通路。而在免疫治疗中,MDM2 的过表达甚至可以导致治疗后超进展^[24],这可能由于过表达的 MDM2 降解了负责 T 细胞活化的转录因子 NFATc2,引起 T 细胞活化障碍^[25]。

2 基于 p53-MDM2/MDM4 的抗癌药物及其作用机制

针对 p53 突变及 MDM2/MDM4 过表达引起的野生型 p53 功能失活,目前药物研发思路主要包括:诱导突变 p53 恢复野生型功能,促进突变 p53 降解,抑制过表达的 MDM2/MDM4。

2.1 恢复野生型 p53 功能

错义突变造成的单个氨基酸替换往往造成蛋白结构改变,因此,诱导构象恢复是一种有效的治疗手段。多种化合物分子已被证实可恢复 p53 功能,其中研究最广泛的当属 PRIMA-1/APR-017 (p53 re-activation and induction of massive apoptosis) 及其甲基化类似物 PRIMA-1MET/APR-246。PRIMA-1 及 PRIMA-1MET 在体内的活性形式为亚甲基奎宁酮(methylene quinuclidinone, MQ),其可与 p53 蛋白 DBD 中的硫醇基团(如 Cys124)共价结合,或诱导伴侣蛋白 HSP70/90 协助蛋白质构象转变为野生型,并激活下游基因表达。此外,该药物还可通过释放被突变 p53 结合的转录因子 p63、p73 而诱发凋亡^[26]。在不同表达突变 p53 的细胞中,PRIMA-1 的 IC₅₀ 值从 1~20 $\mu\text{mol/L}$ 不等^[14]。APR-246 目前已在急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征(MDS)、前列腺癌、食管癌、卵巢癌、黑色素瘤等肿瘤中开展了 12 项临床试验,多数仍处于招募受试者阶段。一项 I b 期

临床试验(PISARRO Trial, NCT02098343)对高度铂类敏感的复发浆液性卵巢癌患者使用 APR-246 联合卡铂与脂质体多柔比星治疗,根据实体瘤疗效标准(RECIST)评价,21 例患者中有 3 例达到 CR、10 例 PR、8 例 SD,根据 CA125 标准(GCIG)或 RECIST 评估病情的 23 例患者中,该治疗对 17 例患者有效,有效率达 74%,且具有良好的耐受性^[27]。在另一项针对 p53 突变 MDS 患者的 I b/II 期临床试验中,11 例可评估患者中有 9 例 CR(82%)、2 例骨髓内 CR(18%)。因此,美国 FDA 授予 APR-246 为治疗 MDS 的孤儿药资格,进一步的 III 期临床试验(NCT03745716)目前正在开展。

氨苯硫脲化合物 COTI-2 是另一个进入 I 期临床试验(NCT02433626)的药物。体外实验中,COTI-2 可促使突变 p53 蛋白重新折叠、恢复野生型构象并激活野生型 p53 下游基因表达,其对不同癌细胞 IC₅₀ 范围为 2.5~150 μmol/L^[28]。此外,COTI-2 还可通过诱发 DNA 损伤反应诱导肿瘤细胞凋亡、激活 AMPK 通路、抑制 mTOR 通路等多种途径发挥抗肿瘤作用^[29]。临床试验初步结果显示该药物安全性良好,主要不良反应包括恶心、头晕、乏力、腹痛等,仅 8% 患者需因不良反应减量,但其对肿瘤的疗效还需进一步评估^[30]。

应当注意,虽然此类药物在目前一些临床试验中显示出有效性,但由于 p53 突变在肿瘤中的作用机制以及药物作用机制仍未完全阐明,其临床应用效果仍存在不确定性。例如,这些药物对于构象各异的突变 p53 蛋白的疗效是否存在差异?除 p53 相关的机制,药物是否通过其他途径发挥抗肿瘤作用?这些问题仍需通过进一步研究来解答。

2.2 促进突变 p53 降解

GOF 实现的基础在于突变 p53 在肿瘤细胞中积累,因此,促进突变 p53 降解也是一种潜在的治疗手段。多项研究表明,HSP90 与组蛋白去乙酰化酶 6(histone deacetylase 6, HDAC6)在突变 p53 的积累中起重要作用。HSP90 与 p53 直接结合形成复合物,阻止 MDM2 对突变 p53 的泛素化降解,HDAC6 则是 HSP90 的特异性正向调节因子。HSP90 抑制剂(如 ganetespib、geldanamycin 及其类似物 17-AAG)可促进突变 p53 降解^[13]。其中, ganetespib 已在结肠癌^[31]、非小细胞肺癌^[32]、胰腺癌^[33]、胸膜间皮瘤^[34]、肝癌^[35]、前列腺癌^[36]等多种恶性肿瘤中进行临床试验,但临床获益仅见于 1 项非小细胞肺癌临床研究^[32]。该研究中,与单用吉西他滨治疗相比, ganetespib 联合吉西他滨治疗确诊时间超过 6 个月的患者亚组观察到显著的 PFS 和 OS 延长^[32]。

现有 4 种 HDAC 抑制剂获批用于临床,分别是用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的伏立诺他(vorinostat, SAHA)、治疗多发性骨髓瘤的帕比司他(panobinostat, LBH589)、治疗 T 细胞淋巴瘤的贝利司他(belinostat, PXD-101)和罗米地辛(romidepsin, FK228)^[37]。研究最广泛的为 SAHA,仅 0.2 μmol/L 的 SAHA 就足以抑制 50% HDAC 活性^[38]。体外实验表明,SAHA 通过阻断 HDAC 对 HSP90 的活化使突变 p53 被 MDM2/CHIP 降解,可在多种肿瘤细胞中产生抗肿瘤作用^[39]。HDAC 抑制剂的获益多限于血液系统肿瘤,而在卵巢癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、头颈癌等实体瘤中,II 期临床试验未能显示出令人满意的疗效^[39]。在非小细胞肺癌领域,最近有研究提出,BIM 缺失/EGFR 突变双阳性的患者可能从 SAHA 与吉非替尼联合治疗中获益^[40]。而在 PD-1 阳性患者中,SAHA 与 PD-1 联用可能具有协同效应^[41],相应的 I 期临床实验已证实联用的安全性,II 期临床试验正在开展。

值得一提的是,有研究表明,我国传统中药砒霜的主要成分三氧化二砷(As₂O₃)可通过稳定 MDM2、增加 Pirh2(另一种泛素连接酶)的表达促进突变 p53 降解^[42-44],且可与 17-AAG、SAHA 联合增强其对癌细胞的抑制作用^[44]。As₂O₃ 已广泛用于急性早幼粒细胞白血病及晚期肝癌,且研究发现其对大多数肿瘤均有抑制作用^[45]。如在肺癌方面,李兵等^[46]、XIE 等^[47]发现 As₂O₃ 能显著减少肺癌患者恶性胸水、抑制肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长;YANG 等^[48-49]、ZHENG 等^[50]发现 As₂O₃ 可阻断 VEGF、NOTCH-DLL4、calcineurin-NFAT 通路,抑制肺癌血管生成;CHANG 等^[51-52]报道 As₂O₃ 阻断 Hedgehog 通路,抑制 SCLC 肿瘤干细胞。上述重要发现所涉及的血管生成和癌症干细胞的产生均与突变 p53 密切相关^[13]。p53 突变肿瘤患者能否从 As₂O₃ 治疗中获益仍需临床试验验证,详细阐明 As₂O₃ 对突变 p53 的作用机制有望推动其在更多类型肿瘤治疗中的转化应用。

由于 p53 突变位点繁多,与恢复野生型 p53 功能相比,促进 p53 降解的策略更能弥补前者难以针对所有突变种类的不足,有望用于更广泛的肿瘤类型。然而,不同类型肿瘤的突变 p53 积累机制也不尽相同^[13],且尚不明确这些药物在降解 p53 的同时对细胞内其他蛋白会造成怎样的影响,因此,进一步深入了解突变 p53 积累的机制对于药物研发与临床应用至关重要。

2.3 抑制过表达的 MDM2/MDM4

如前所述,MDM2/MDM4 扩增可使野生型 p53 过度降解导致抑癌功能缺失。因此,阻断 MDM2/MDM4

有望重启野生型 p53 对肿瘤的抑制效应。咪唑啉类似物(nutlin, 尤其是 nutlin-3a)是一种 MDM2 抑制剂, 可竞争 MDM2 蛋白 N 末端与 p53 的结合位点(Phe19、Trp23、Leu26), 阻断 MDM2 与 p53 结合, 减少其降解^[53], 进而诱发肿瘤细胞凋亡、逆转免疫抑制微环境, 引发肿瘤免疫原性细胞死亡^[54]。Nutlin 对多种 p53 野生型癌细胞的 IC₅₀ 为 4~6 μmol/L^[55]。Nutlin-3a 类似物 RG7112 目前已进入临床试验, 使用该药物治疗脂肪肉瘤患者的 p53 及下游 p21 水平显著升高, 17 例可评估患者中有 1 例 PR、14 例 SD, 然而, 所有患者均出现至少 1 项不良反应, 其中 8 例患者出现了包括中性粒细胞减少、血小板减少等共 12 项严重不良反应^[56]。另一项针对白血病患者的 I 期临床试验亦证明, RG7112 治疗可提高 p53 及下游基因表达水平, 30 例可评估患者中观察到 5 例 CR 或 PR、9 例 SD, 但同样因不良反应较大未进行后续试验^[57]。Idasanutlin (RG7388) 是一种更强效、选择性更高的 nutlin 类似物, 其与阿糖胞苷联用治疗复发/难治性 AML 已进入 III 期临床试验(NCT02545283)。初步研究结果表明, 完全缓解率可达 25%, 中位缓解时间约 6.4 个月

(1.1~11.9 个月), 用药反应与治疗前 MDM2 蛋白水平相关^[58]。

ALRN-6924 是一种 MDM2/MDM4 双重抑制剂, 可同时阻断 MDM2、MDM4 与 p53 的结合。研究发现, 其在急性髓系白血病细胞中可诱导细胞周期停滞及凋亡, 对不同细胞系的 IC₅₀ 为 1.4~7.9 μmol/L, 并可显著延长 AML 模型小鼠生存期^[59]。在实体瘤与淋巴瘤的 I 期临床试验中 ALRN-6924 均显示良好的耐受性, 疾病控制率达到 45% (包括 2 例 CR、2 例 PR、21 例 SD)^[59-60]。目前已经在 MDS 及淋巴瘤、白血病、多种实体瘤中开展临床试验, 多数尚处于招募受试者阶段。

此外, 由于 MDM2 与化疗、靶向及免疫治疗耐药相关, 是否可通过药物联用增强相关治疗的疗效目前尚无定论, 值得进一步验证。另外, 此类药物在提高肿瘤细胞中 p53 含量的同时, 是否影响人体正常细胞中 p53 的水平? 是否影响 p53 以外的其他信号通路? 这些问题的阐明将有助于推动药物的临床应用。上述三类药物研发情况总结见表 1。

表 1 基于 p53-MDM2/MDM4 研发的主要药物及其抗癌机制

作用机制	药物	作用靶点	进展	肿瘤类型	参考文献
恢复野生型 p53 功能	PRIMA-1/PRIMA-1MET	P53	I b/III	卵巢癌/MDS	[27]
	COTI-2	P53	I	妇科肿瘤	[30]
促进突变 p53 降解	Ganetespib	HDAC	I-III	实体瘤	[13,31-36]
	Vorinostat	HDAC	I I b	非小细胞肺癌	[39-41]
	As ₂ O ₃	MDM2、Pirh2	临床前期	肺癌	[42-52]
抑制 MDM2/MDM4 过表达	RG7112	MDM2	I	白血病/肉瘤	[56-57]
	RG7388	MDM2	III	急性髓系白血病	[58]
	ALRN-6924	MDM2、MDM4	I	急性髓系白血病/淋巴瘤/实体瘤	[59-60]

3 结 语

p53-MDM2/MDM4 环路异常在恶性肿瘤中广泛存在, 一直被认为是大多数肿瘤治疗的潜在靶点, 但由于其机制复杂, 直到近年来才有少数药物进入初步的临床试验阶段(表 1)。一些药物(如 APR-246、COTI-2、伏立诺他、RG7388、ALRN-6924)已取得一定成功, 尽管如此, 其有效性多局限于单一的肿瘤类型, 提示仍有其他机制亟待研究。在不同肿瘤类型中, 突变位点和突变类型不同的 p53 发挥作用的机制各异, 需更深入地研究来指导药物研发。目前, p53 突变研究多关注发生率较高的热点突变, 对于其他非热点突变对肿瘤的影响和对药物的反应等仍缺乏

了解。面对繁多的 p53 突变, 如何选择不同药物也需进一步探究。此外, 药物的远期疗效和不良反应仍需在长期的临床实践中进行观察。因此, 未来研究需进一步明确 p53-MDM2/MDM4 环路在肿瘤中发挥作用的具体机制, 以及可行的干预措施。此外, 如何筛选适合 p53 相关治疗的人群、寻找具有疗效预测价值的生物标志物, 也是未来研究的重点。

[参 考 文 献]

- [1] LEVINE A J. The many faces of p53: something for everyone[J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(7): 524-530.DOI: 10.1093/jmcb/mjz026.
- [2] ELIYAHU D, RAZ A, GRUSS P, et al. Participation of p53 cellular tumour antigen in transformation of normal embryonic cells[J].

- Nature, 1984, 312(5995): 646-649. DOI: 10.1038/312646a0.
- [3] ELIYAHU D, MICHALOVITZ D, ELIYAHU S, et al. Wild-type p53 can inhibit oncogene-mediated focus formation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86(22): 8763-8767. DOI: 10.1073/pnas.86.22.8763.
- [4] YU D H, XU Z Y, MO S, et al. Targeting MDMX for cancer therapy: rationale, strategies, and challenges[J/OL]. Front Oncol, 2020, 10: 1389[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7419686/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.01389.
- [5] MILLER J J, GAIDDON C, STORR T. A balancing act: using small molecules for therapeutic intervention of the p53 pathway in cancer [J]. Chem Soc Rev, 2020, 49(19): 6995-7014. DOI: 10.1039/d0cs00163e.
- [6] STIEWE T, HARAN T E. How mutations shape p53 interactions with the genome to promote tumorigenesis and drug resistance [J/OL]. Drug Resist Updat, 2018, 38: 27-43[2020-10-09]. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2018.05.001>. DOI: 10.1016/j.drup.2018.05.001.
- [7] DUFFY M J, SYNNOTT N C, CROWN J. Mutant p53 as a target for cancer treatment[J/OL]. Eur J Cancer, 2017, 83: 258-265[2020-10-09]. [https://www.ejca.com/article/S0959-8049\(17\)31074-2](https://www.ejca.com/article/S0959-8049(17)31074-2). DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.023.
- [8] GUPTA A, SHAH K, OZA M J, et al. Reactivation of p53 gene by MDM2 inhibitors: A novel therapy for cancer treatment[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 484-492[2020-10-09]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.155>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.155.
- [9] SCHON O, FRIEDLER A, BYCROFT M, et al. Molecular mechanism of the interaction between MDM2 and p53[J]. J Mol Biol, 2002, 323(3): 491-501. DOI: 10.1016/s0022-2836(02)00852-5
- [10] JOERGER A C, FERSHT A R. Structural biology of the tumor suppressor p53[J/OL]. Annu Rev Biochem, 2008, 77: 557-582[2020-10-09]. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238>. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238.
- [11] FANG Y, LIAO G, YU B. Small-molecule MDM2/X inhibitors and PROTAC degraders for cancer therapy: advances and perspectives [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7): 1253-1278. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.01.003.
- [12] BAUGH E H, KE H, LEVINE A J, et al. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 154-160. DOI: 10.1038/cdd.2017.180.
- [13] SCHULZ-HEDDERGOTT R, MOLL U M. Gain-of-function (gof) mutant p53 as actionable therapeutic target[J/OL]. Cancers (Basel), 2018, 10(6): 188[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025530/> DOI: 10.3390/cancers10060188.
- [14] DUFFY M J, SYNNOTT N C, O'GRADY S, et al. Targeting p53 for the treatment of cancer[J/OL]. Semin Cancer Biol, 2020, S1044-579X(20): 30160-30167[2020-10-09]. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.07.005> DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.07.005.
- [15] AGOSTINO S D. The Impact of mutant p53 in the non-coding RNA world[J/OL]. Biomolecules, 2020, 10(3): 472 [2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175150/>. DOI: 10.3390/biom10030472.
- [16] GENCEL-AUGUSTO J, LOZANO G. p53 tetramerization: at the center of the dominant-negative effect of mutant p53[J]. Genes Dev, 2020, 34(17/18): 1128-1146. DOI: 10.1101/gad.340976.120.
- [17] LI Q, LOZANO G. Molecular pathways: targeting Mdm2 and Mdm4 in cancer therapy[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(1): 34-41. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-12-0053.
- [18] HOU H, SUN D, ZHANG X. The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors[J/OL]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 216 [2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704499/>. DOI: 10.1186/s12935-019-0937-4.
- [19] MARINE J C, JOCHEMSEN A G. MDMX (MDM4), a promising target for p53 reactivation therapy and beyond[J/OL]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(7): a026237[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930919/>. DOI: 10.1101/cshperspect.a026237.
- [20] LI W, PENG X, LANG J, et al. Targeting mouse double minute 2: current concepts in dna damage repair and therapeutic approaches in cancer[J/OL]. Front Pharmacol, 2020, 11: 631[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232544/>. DOI: 10.3389/fphar.2020.00631.
- [21] HOU H, SUN D, ZHANG X. The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors [J/OL]. Cancer Cell Int. 2019, 19:216. [2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704499/>. doi:10.1186/s12935-019-0937-4.
- [22] KIM Y, LEE B, SHIM J H, et al. Concurrent genetic alterations predict the progression to target therapy in EGFR-mutated advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(2): 193-202. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.10.150.
- [23] SUN D, ZHU Y, ZHU J, et al. Primary resistance to first-generation EGFR-TKIs induced by MDM2 amplification in NSCLC[J/OL]. Mol Med, 2020, 26(1): 66[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7329552/>. DOI: 10.1186/s10020-020-00193-z.
- [24] KATO S, GOODMAN A, WALAVALKAR V, et al. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4242-4250. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-16-3133.
- [25] ZOU Q, JIN J, HU H, et al. USP15 stabilizes MDM2 to mediate cancer-cell survival and inhibit antitumor T cell responses[J]. Nat Immunol, 2014, 15(6): 562-570. DOI: 10.1038/ni.2885.
- [26] PERDRIX A, NAJEM A, SAUSSEZ S, et al. PRIMA-1 and PRIMA-1(Met) (APR-246): from mutant/wild type p53 reactivation to unexpected mechanisms underlying their potent anti-tumor effect in combinatorial therapies[J/OL]. Cancers (Basel), 2017, 9(12): 172 [2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742820/>. DOI: 10.3390/cancers9120172.
- [27] GREEN J A, VON EULER M, ABRAHMSSEN L B. Restoration of conformation of mutant p53[J]. Ann Oncol, 2018, 29(5): 1325-1328. DOI: 10.1093/annonc/mdy057.
- [28] SYNNOTT N C, O'CONNELL D, CROWN J, et al. COTI-2 reactivates mutant p53 and inhibits growth of triple-negative breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 179(1): 47-56. DOI: 10.1007/s10549-019-05435-1.
- [29] LINDEMANN A, PATEL A A, SILVER N L, et al. COTI-2, a novel thiosemicarbazone derivative, exhibits antitumor activity in

- HNSCC through p53-dependent and -independent mechanisms[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5650-5662. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-0096.
- [30] WESTIN S N, NIEVES-NEIRA W, LYNAM C, et al. Abstract CT033: Safety and early efficacy signals for COTI-2, an orally available small molecule targeting p53, in a phase I trial of recurrent gynecologic cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(13 Suppl): CT033[2020-11-09]. https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/CT033 DOI: 10.1158/1538-7445.am2018-ct033.
- [31] CERCEK A, SHIA J, GOLLUB M, et al. Ganetespib, a novel HSP90 inhibitor in patients with KRAS mutated and wild type, refractory metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(4): 207-212. DOI: 10.1016/j.clcc.2014.09.001.
- [32] RAMALINGAM S, GOSS G, ROSELL R, et al. A randomized phase II study of ganetespib, a heat shock protein 90 inhibitor, in combination with docetaxel in second-line therapy of advanced non-small cell lung cancer (GALAXY-1)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1741-1748. DOI: 10.1093/annonc/mdv220.
- [33] CARDIN D B, THOTA R, GOFF L W, et al. A phase II study of ganetespib as second-line or third-line therapy for metastatic pancreatic cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(8): 772-776. DOI: 10.1097/jco.0000000000000377.
- [34] FENNEL D A, DANSON S, WOLL P J, et al. Ganetespib in combination with pemetrexed-platinum chemotherapy in patients with pleural mesothelioma (MESO-02): a phase Ib trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4748-4755. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-20-1306.
- [35] GOYAL L, WADLOW R C, BLASZKOWSKY L S, et al. A phase I and pharmacokinetic study of ganetespib (STA-9090) in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(1): 128-137. DOI: 10.1007/s10637-014-0164-8.
- [36] THAKUR M K, HEILBRUN L K, SHENG S, et al. A phase II trial of ganetespib, a heat shock protein 90 (HSP90) inhibitor, in patients with docetaxel-pretreated metastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) -a prostate cancer clinical trials consortium (PCCTC) study[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(1): 112-118. DOI: 10.1007/s10637-015-0307-6.
- [37] CAPPELLACCI L, PERINELLI D R, MAGGI F, et al. Recent progress in histone deacetylase inhibitors as anticancer agents[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(15): 2449-2493. DOI: 10.2174/0929867325666181016163110.
- [38] TIAN Y, LV W, LI X, et al. Stabilizing HDAC11 with SAHA to assay slow-binding benzamide inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(13): 2943-2945. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.05.004.
- [39] MRAKOVIC M, KLEINHEINZ J, FRÖHLICH L F. p53 at the crossroads between different types of hdac inhibitor-mediated cancer cell death[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2415[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567317/>. DOI: 10.3390/ijms20102415.
- [40] TAKEUCHI S, HASE T, SHIMIZU S, et al. Phase I study of vorinostat with gefitinib in BIM deletion polymorphism/epidermal growth factor receptor mutation double-positive lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 561-570. DOI: 10.1111/cas.14260.
- [41] GRAY J E, SALTOS A, TANVETYANON T, et al. Phase I/Ib study of pembrolizumab plus vorinostat in advanced/metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(22): 6623-6632. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-1305.
- [42] HALASI M, PANDIT B, GARTEL A L. Proteasome inhibitors suppress the protein expression of mutant p53[J]. *Cell Cycle*, 2014, 13(20): 3202-3206. DOI: 10.4161/15384101.2014.950132.
- [43] YAN W, ZHANG Y, ZHANG J, et al. Mutant p53 protein is targeted by arsenic for degradation and plays a role in arsenic-mediated growth suppression[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(20): 17478-17486. DOI: 10.1074/jbc.M111.231639.
- [44] YAN W, JUNG Y S, ZHANG Y, et al. Arsenic trioxide reactivates proteasome-dependent degradation of mutant p53 protein in cancer cells in part via enhanced expression of Pirh2 E3 ligase[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103497[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130519/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0103497.
- [45] GAZITT Y, AKAY C. Arsenic trioxide: an anti cancer missile with multiple warheads[J]. *Hematology*, 2005, 10(3): 205-213. DOI: 10.1080/10245330500067090.
- [46] 李兵, 杨丹榕, 黄海, 等. 亚砷酸胸腔注射治疗恶性胸腔积液[J]. *现代肿瘤医学*, 2006年, 14(9): 1079-1081. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2006.09.013.
- [47] XIE S L, YANG M H, CHEN K, et al. Efficacy of arsenic trioxide in the treatment of malignant pleural effusion caused by pleural metastasis of lung cancer[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1325-1333. DOI: 10.1007/s12013-014-0352-3.
- [48] YANG M H, ZANG Y S, HUANG H, et al. Arsenic trioxide exerts anti-lung cancer activity by inhibiting angiogenesis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2014, 14(6): 557-566. DOI: 10.2174/1568009614666140725090000.
- [49] YANG M H, CHANG K J, LI B, et al. Arsenic trioxide suppresses tumor growth through antiangiogenesis via notch signaling blockade in small-cell lung cancer[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4647252[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481139/>. DOI: 10.1155/2019/4647252.
- [50] ZHENG J C, CHANG K J, JIN Y X, et al. Arsenic trioxide inhibits the metastasis of small cell lung cancer by blocking calcineurin-nuclear factor of activated t cells (NFAT) signaling[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2228-2237[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6446656/>. DOI: 10.12659/msm.913091.
- [51] CHANG K J, YANG M H, ZHENG J C, et al. Arsenic trioxide inhibits cancer stem-like cells via down-regulation of Gli1 in lung cancer[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 1133-1143[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846956/>.
- [52] CHANG K J, YIN J Z, HUANG H, et al. Arsenic trioxide inhibits the growth of cancer stem cells derived from small cell lung cancer by downregulating stem cell-maintenance factors and inducing apoptosis via the Hedgehog signaling blockade[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1379-1396. DOI: 10.21037/tlcr-20-467.
- [53] LIU Y, WANG X, WANG G, et al. The past, present and future of potential small-molecule drugs targeting p53-MDM2/MDMX for cancer therapy[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2019, 176: 92-104[2020-10-09]. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.018>. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.05.018.
- [54] GUO G, YU M, XIAO W, et al. Local activation of p53 in the tumor microenvironment overcomes immune suppression and

- enhances antitumor immunity[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2292-2305. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-2832.
- [55] CRANE E K, KWAN S Y, IZAGUIRRE D I, et al. Nutlin-3a: A potential therapeutic opportunity for tp53 wild-type ovarian carcinomas[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135101[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4527847/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0135101.
- [56] RAY-COQUARD I, BLAY J Y, ITALIANO A, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of-mechanism study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(11): 1133-1140. DOI: 10.1016/s1470-2045(12)70474-6.
- [57] ANDREEFF M, KELLY K R, YEE K, et al. Results of the phase I trial of RG7112, a small-molecule MDM2 antagonist in leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 868-876. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0481.
- [58] KHURANA A, SHAFER D A. MDM2 antagonists as a novel treatment option for acute myeloid leukemia: perspectives on the therapeutic potential of idasanutlin (RG7388)[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2903-2910[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563714/>. DOI: 10.2147/ott.s172315.
- [59] CARVAJAL L A, NERIAH D B, SENEAL A, et al. Dual inhibition of MDMX and MDM2 as a therapeutic strategy in leukemia[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436): eao3003[2020-10-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130841/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao3003.
- [60] MERIC-BERNSTAM F, SALEH M N, INFANTE J R, et al. Phase I trial of a novel stapled peptide ALRN-6924 disrupting MDMX- and MDM2-mediated inhibition of WT p53 in patients with solid tumors and lymphomas[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15 Suppl): 2505-2505. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.2505.

[收稿日期] 2020-09-01

[修回日期] 2021-02-10

[本文编辑] 沈志超