

突变型 *p53* 与其合成致死基因的研究进展

刘同阳^{1,2}, 郭海强², 朱美妍², 黄英泽², 贾舒婷², 罗瑛², 张继虹²

1. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500;
2. 昆明理工大学医学院, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500

摘要: 恶性肿瘤的靶向治疗已经成为现阶段肿瘤治疗的热点。随着人们对癌基因认知的加深, 借助合成致死的方法靶向治疗肿瘤已成为针对肿瘤特异性治疗的新策略。*p53* 基因突变在肿瘤的形成和发展过程中具有重要作用。因此, 了解肿瘤中与突变型 *p53* 基因有合成致死关系的靶基因的作用方式, 有助于指导由突变型 *p53* 基因诱发肿瘤的个性化治疗。与突变型 *p53* 基因具有合成致死关系的靶基因可分为细胞周期调控基因和细胞非周期调控基因, 文章综述了这两类靶基因与突变型 *p53* 基因如何构成合成致死作用以及此作用的现实意义。

关键词: *p53*; 合成致死; 合成致死的交互作用; 肿瘤

Synthetic lethal genes to mutant *p53*

Tongyang Liu^{1,2}, Haiqiang Guo², Meiyang Zhu², Yingze Huang², Shuting Jia², Ying Luo², Jihong Zhang²

1. School of Life Science and Biotechnology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;
2. Laboratory of Molecular Genetics of Aging and Tumor, Medical College of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Abstract: Targeted therapy has become a powerful approach for cancer treatment. Better understanding of oncogenes as well as synthetic lethal interactions with oncogenes will lead to new strategies for tumor-specific treatment. It is well known that mutant *p53* plays an important role in tumorigenesis and tumor development. Thus, understanding the synthetic lethal relationship between *p53* mutations and interacting genes in tumor is critical for the personalized treatments of *p53* mutant tumors. Synthetic lethal genes to mutant *p53* can be divided into cell cycle regulators and non-cell cycle regulators. This paper review show these two types of target genes contribute to synthetic lethal interactions with *p53* mutations and potential applications of these interactions in anticancer therapy.

Keywords: *p53*; synthetic lethality; synthetic lethal interactions; tumor

现阶段肿瘤分子治疗技术除了沿用传统的细胞毒性作用进行治疗外, 肿瘤的靶向治疗取得了很大的进步。目前临床上所使用的大部分化疗药物不仅能杀死快速增殖的癌细胞, 同时也能杀死部分正常

细胞, 对人体产生了极大的毒副作用。因此, 寻找癌症细胞与正常细胞的异常是提高抗癌药物特异性治疗和减小毒副作用的关键, 识别肿瘤细胞中所特有的治疗靶点有助于提高治疗指数。

收稿日期: 2014-08-18; 修回日期: 2014-09-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81260501, U1202221)资助

作者简介: 刘同阳, 硕士研究生, 专业方向: 肿瘤药理学。E-mail: sunshine_tongyang@163.com

通讯作者: 张继虹, 博士, 教授, 研究方向: 分子药理学。E-mail: zhjihong2000@126.com

DOI: 10.16288/j.ycz.14-277

网络出版时间: 2014-12-8 11:46:34

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20141208.1146.002.html>

随着人们对肿瘤靶向治疗认识的不断提高, 药物分子靶向治疗在治疗恶性肿瘤上得到了发展。在肿瘤靶向治疗的发展进程中, 针对恶性肿瘤表型基因的靶向合成致死研究, 成为探索和开发抗癌药物的新方法^[1]。起初, 合成致死(Synthetic lethality, SL)是指细胞中同时存在两个或者多个非致死的非等位基因突变时, 导致细胞死亡的现象^[2]。现在, 合成致死的意义更多地被用于肿瘤治疗, 指肿瘤中致癌基因与其靶基因共同作用杀伤肿瘤。当肿瘤细胞中的致癌基因与对应的靶点基因存在合成致死关系时, 能够抑制或激活靶基因而导致细胞死亡的相互作用称之为合成致死的交互作用(Synthetic lethal interactions)。合成致死的交互作用泛指借助治疗药物与致癌基因协同作用杀伤肿瘤细胞^[3,4](图 1)。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(Poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂治疗 BRCA(Breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA)突变的乳腺癌正是利用了合成致死的原理^[5,6]。因此, 寻找与致癌基因具有合成杀伤作用的靶基因, 发挥合成致死作用可以作为肿瘤靶向治疗的新方向。

p53 基因在肿瘤中突变率较高, 超过 50% 的肿瘤中均存在 *p53* 基因的突变, 因此研究与突变型 *p53* 基因相关的合成致死关系, 探索与肿瘤中突变型 *p53* 基因相关的靶向合成致死作用, 将成为未来靶向抗癌药物研究的重要发展方向。

1 *p53* 与肿瘤

p53 于 1979 年首次被发现, 最初人们认为 *p53* 是一个原癌基因。随着对 *p53* 的深入探究, 研究人员发现在不同肿瘤中存在突变型 *p53*(Mutant *p53*, mut *p53*)和野生型 *p53*(Wild type *p53*, wt *p53*)两种形

态^[7~9]。Donehower 等^[10]发现敲除 *p53* 的小鼠具有高致瘤性, 后来证实 wt *p53* 在体内有明确的抑癌作用, 从此 *p53* 被更正为抑癌基因。作为转录因子, *p53* 主要通过转录调节下游的靶基因发挥肿瘤抑制作用。在 DNA 损伤、原癌基因活化、缺氧和微管损伤等压力条件下, *p53* 在信号转导过程中活化。活化后的 *p53* 具有调节细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、维持基因组稳定、诱导衰老和抑制血管生成等作用, 阻止了 DNA 损伤和有丝分裂后异常染色体分布细胞的存活, 从而发挥 *p53* 的保护效应(调节周期阻滞进行自我修复或者促使细胞程序性死亡)^[11]。目前, 成年人中超过 50% 的恶性肿瘤中都伴随有 *p53* 基因的突变。研究表明, mut *p53* 丧失了 wt *p53* 的肿瘤抑制功能, *p53* 突变后会获得功能(Gain of function), 而获取了新的癌基因活性, 如促进肿瘤细胞的增殖、存活、代谢、血管生成和转移, 并且抑制了 *p53* 家族 *p63*、*p73* 的活性等^[12,13]。

2 *p53* 与合成致死

近年来, 关于 mut *p53* 与其存在合成致死关系基因的报道越来越多。在各类肿瘤中 mut *p53* 与其对应的靶基因存在着复杂的合成致死关系。综合对 *p53* 合成致死的种种研究成果, 可从周期调控基因和非周期调控基因两方面来阐述其相应的合成致死关系。本文从周期调控相关基因以及非周期调控基因两个角度, 阐述与 mut *p53* 存在合成致死关系靶基因的作用关系。

2.1 周期调控相关基因与 mut *p53* 存在的致死关系

p53 作为“基因卫士”参与细胞周期调控。在细胞周期中, *p53* 的调节功能主要表现为参与 G_1 和

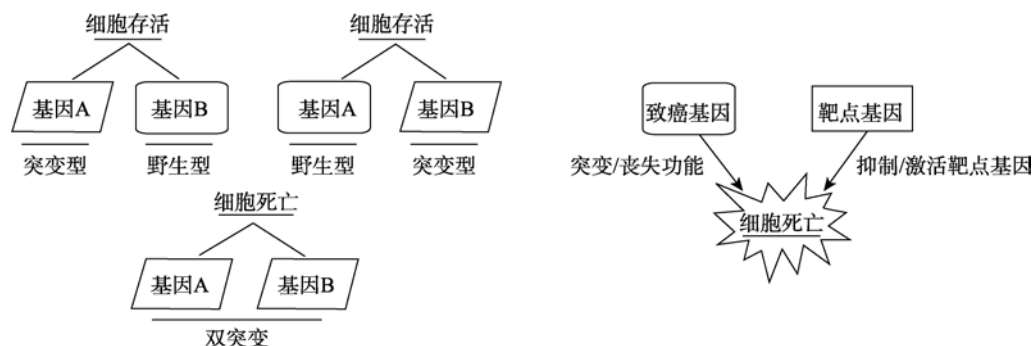


图 1 合成致死与合成致死的交互作用

G₂/M 期检验点的检测。当细胞出现 DNA 损伤时, *p53* 得以活化。此时, *p53* 可以激活下游相关基因的表达, 使细胞周期阻滞在 G₁ 和 G₂/M 期阶段并进行 DNA 损伤修复, 这就是细胞周期 G₁ 和 G₂/M 期检验点^[14]。与此同时, 若产生的 DNA 损伤不能被机体修复, *p53* 可反式激活 *Bax*、*Bim*、*Noxa* 和 *Puma* 等凋亡基因来阻止细胞中 DNA 损伤的积累。Mut *p53* 失去了介导的周期阻滞和 DNA 修复的功能, 导致遗传信息错误的细胞越过周期检验点检测无限制增值, 最终形成恶性肿瘤。

在 wt *p53* 细胞中出现 DNA 损伤时, G₁ 和 G₂/M 细胞周期检验点活化, 阻止了 DNA 损伤程度的积累, DNA 损伤修复通过作用 G₁ 和 G₂/M 细胞周期检验点来进行细胞周期阻滞和修复。在 mut *p53* 的肿瘤细胞中, 由于缺乏 wt *p53* 调控的细胞 G₁ 期检验点, 所以当细胞的 DNA 遭受损伤时更依赖于 G₂/M 细胞周期检验点。有文献报道^[15]使用 UCN-01(小分子化合物, 细胞 G₂/M 细胞周期检验点阻断剂)对 mut *p53* 肿瘤治疗起到化疗增敏的作用, 研究结果表明 mut *p53* 细胞受化疗损伤时, 阻断 G₂/M 细胞周期检验点可以诱发凋亡。然而在 mut *p53* 细胞中, DNA 损伤修复受 WEE1(属核丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员)的调控。WEE1 在 mut *p53* 细胞的 G₂/M 细胞周期检验点中执行重要作用, 可以介导 G₂/M 细胞周期检验点的活化、抑制周期蛋白依赖性激酶 1(Cyclin-dependent kinase 1, CDK1)磷酸化, 阻止肿瘤细胞周期进程^[16]。已有大量文献报道^[17-20]在 mut *p53* 的细胞中出现 DNA 损伤时, 抑制 WEE1 功能可以杀伤 mut *p53* 的肿瘤细胞, 产生抗肿瘤效应。因此 WEE-1 抑制剂与 mut *p53* 存在合成致死作用, 寻找 WEE-1 抑制剂可以作为未来针对 mut *p53* 肿瘤细胞治疗药物的开发方向。

在 G₂/M 细胞周期检验点中, 其他相关靶点分子也与 mut *p53* 存在合成致死关系, 如检验点激酶 1(Checkpoint kinase 1, CHK1)、双特异性激酶 (Dual-specificity kinase, MYT1) 和共济失调毛细血管扩张突变 (Ataxia telangiectasia mutated, ATM) 等。研究证明, 在 G₂/M 期检验点调节机制中, 如 CHK1、MYT1 和 ATM 等在 mut *p53* 细胞中敲除或受到抑制后也会对 mut *p53* 细胞系显示出杀伤性^[18,21-23]。因此 G₂/M 细胞周期检验点相关调控激酶——CHK1、MYT1 和

ATM 与 mut *p53* 有合成致死作用。

除此之外, 在 DNA 损伤时, 抑制 MAPK 激活蛋白激酶 2(MAP-kinase activated protein kinase 2, MK2)的功能, 可以对 mut *p53* 细胞产生杀伤作用^[24]。在 mut *p53* 的细胞中, 细胞有丝分裂依赖 ATM 和 ATR 介导的细胞周期检验点信号通路, 在 DNA 损伤后, 细胞通过 p38 MAPK/MK2 途径存活。当 MK2 缺失后, 双重特异性磷酸酶 Cdc 25A/B 的磷酸化水平大大降低, 导致此类肿瘤细胞有丝分裂障碍, 从而导致肿瘤细胞的死亡。因此, MK2 在 mut *p53* 的细胞中对细胞周期检验点的功能起着重要的作用, 研究结果证实了在此通路中通过沉默 MK2 可以杀伤存在 mut *p53* 的肿瘤细胞^[25,26]。

研究报道^[27], 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Polo 样激酶 1(Polo-like kinase 1, PLK1)为 G₂/M 期检验点调节剂, 丧失 wt *p53* 功能的肿瘤细胞生存依赖于 PLK1, 当机体内丧失 wt *p53* 功能时 PLK1 起着重要的细胞周期调节作用。科研人员通过体内、体外研究发现^[28,29], mut *p53* 和 wt *p53* 基因功能缺失(*p53-null*)细胞系对 PLK1 抑制剂具有很强的敏感性。PLK1 抑制剂能够作为一种单一因素引发 *p53-null* 和 mut *p53* 细胞的凋亡, 故 PLK1 抑制剂可以对 mut *p53* 和 *p53* 基因功能缺失的肿瘤细胞系产生合成致死作用。因此, PLK1 也可以设计成针对突变 *p53* 和 *p53* 基因功能缺失合成致死的靶点。综上所述, 细胞周期检验中 mut *p53* 介导的合成致死如图 2 所示。

2.2 与 mut *p53* 产生合成致死交互作用的其他因素

最初美国国家癌症研究所(NCI)对 60 种 mut *p53* 的细胞系进行了多种化合物的筛选, 旨在选出活性

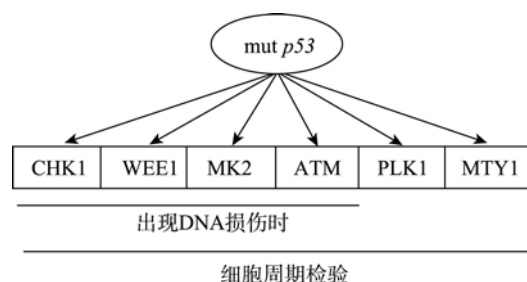


图2 细胞周期检验中 mut *p53* 介导的合成致死

在 mut *p53* 功能的肿瘤细胞中, CHK1、WEE1、MK2、ATM、PLK1 和 MYT1 通过 G₂/M 细胞周期检验途径与 mut *p53* 产生合成致死交互作用, 其中 CHK1、WEE1、MK2 和 ATM 在出现 DNA 损伤时与 mut *p53* 存在合成致死关系。

较好的先导化合物作为治疗 *mut p53* 细胞系的备选抗癌药物。研究者共筛选出包括紫杉醇在内对 *mut p53* 肿瘤细胞有较好的杀伤性作用的多个化合物。随后 Zhang 等^[30]在对紫杉醇的深入研究中发现,紫杉醇处理 *mut p53* 肿瘤细胞后影响了微管相关蛋白-4(Microtubule-associated protein 4, MAP-4)的表达,MAP-4 可以诱导细胞在有丝分裂前所需微管的形成。紫杉醇在 *mut p53* 肿瘤细胞中稳定并促进了 MAP-4 诱导微管的表达,具体表现为紫杉醇处理 *mut p53* 的肿瘤细胞后会产生和积累大量的微管,这些微管的积累影响了肿瘤细胞的多种功能,特别是会使细胞分裂停止于有丝分裂期,阻断了细胞的正常有丝分裂进程,从而导致细胞死亡。随后 Meng 等^[31]在紫杉醇对 *mut p53* 的子宫内膜癌研究中进一步发现,抗血管活性化合物 BIBF1120(VEGFR、PDGFR、FGFR 酪氨酸激酶抑制剂)可以在 *mut p53* 的细胞系中稳定紫杉醇的功能发挥,调节紫杉醇耐药性问题。研究证实,血管激酶抑制剂 BIBF1120 可以被用来恢复紫杉醇处理 *mut p53* 子宫内膜癌细胞有丝分裂的敏感性。综上所述,紫杉醇通过作用于 MAP-4 对 *mut p53* 肿瘤细胞起到杀伤作用,所以 MAP-4 可以作为一个设计 *mut p53* 合成致死关系的靶点。

在人类癌症中,*p53* 基因的 R175H 位点突变是一个最常见的突变。Hiroo 等^[32]在近期研究中发现,使用 siRNA 干扰分化抑制因子 1(Inhibitor of differentiation 1, ID1)会抑制 R175H 位点突变的 *p53* 细胞的生长,但是在 *p53*-null 和 *p53*^{R273H} 的细胞中却未发现此现象,由此显示 ID1 与 *p53*^{R175H} 存在合成致死关系。ID1 抑制剂作用于 *p53*^{R175H} 位点突变细胞系时会产生合成致死的交互作用。

糖尿病治疗药物二甲双胍可以杀伤 *mut p53* 的细胞^[33],二甲双胍可以激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)代谢体内的糖分,然而在 *mut p53* 的肿瘤细胞中主要依赖于糖酵解途径产生能量,二甲双胍可以竞争 *mut p53* 肿瘤中的糖分,剥夺其能量的产生,从而诱导凋亡的发生。AMPK 活化可形成一个使 *mut p53* 细胞更易受损的环境。AMPK 与 *mut p53* 之间也有着重要的关联,AMPK 激动剂有望成为与 *mut p53* 具有合成致死作用的靶分子。

在 *mut p53* 的细胞中,*mut p53* 与鸟苷酸交换因子 H1(Guanine nucleotide exchange factor-H1, GEF-H1)的表达存在协同关系,在 *mut p53* 的肿瘤细胞系中 GEF-H1 的表达随着 *mut p53* 表达的增加而增加。在 *mut p53* 的肿瘤细胞中 GEF-H1 参与的能量转换过程为肿瘤的形成提供能量支持,从而促进 *mut p53* 细胞的增殖。现已证实 *mut p53* 的细胞生长依赖于 GEF-H1,抑制 GEF-H1 可以抑制 *mut p53* 细胞的生长。因此 GEF-H1 与 *mut p53* 存在合成致死关系,GEF-H1 有望成为一个与 *mut p53* 相联系的合成致死靶点^[34]。

Baldwin 等^[35]使用 HPV(人类乳头瘤病毒)感染的宫颈细胞系构建 *mut p53* 细胞系,利用 shRNA 干扰技术靶向一些与 *p53* 关联的基因,发现在丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶中,血清糖皮质激素诱导激酶 2(Serum and Glucocorticoid Induced Kinase 2, SGK2)和 *p21* 活化激酶 3(P21 protein-activated kinase 3, PAK3)与 *mut p53* 之间有紧密的关联作用。研究结果表明,SGK2、PAK3 的表达会影响 *mut p53* 细胞的存活,但是两者对于 *mut p53* 肿瘤细胞的影响具有不同的作用机制。在 *mut p53* 的细胞中,敲低 SGK2 的表达时会导致细胞自噬,抑制 PAK3 的表达时会导致细胞凋亡蛋白酶 caspase-3 激活,从而诱发细胞凋亡。这些研究表明,SGK2 和 PAK3 的抑制剂可以选择性杀死 *mut p53* 的肿瘤细胞,两者均在 *mut p53* 的细胞中展现出杀伤作用,因此,SGK2 和 PAK3 的抑制剂对于 *mut p53* 存在合成致死作用。综上所述,相对应的合成致死关系如图 3 所示。

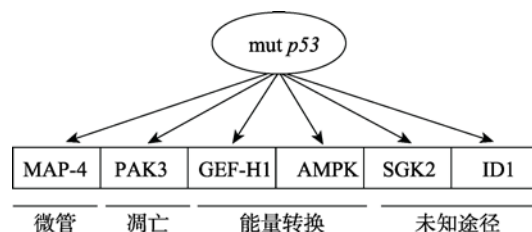


图 3 非周期激酶与 *p53* 的合成致死关系

MAP-4、PAK3、GEF-H1、AMPK、SGK2、ID1 和 *mut p53* 存在合成致死关系。作用于 MAP-4、PAK3、GEF-H1、AMPK、SGK2 和 ID1 均与 *mut p53* 存在合成致死作用,MAP-4 与 *mut p53* 的合成致死关系是通过诱导微管异常导致细胞死亡,PAK3 抑制剂与 *mut p53* 诱发的合成致死作用通过诱导凋亡途径。抑制 GEF-H1 与激活 AMPK 通过参与 *mut p53* 肿瘤的能量转换过程,从而诱导了凋亡的发生。抑制 SGK2 和 ID1 与 *mut p53* 产生的合成致死作用的途径尚未明确。

3 *mut p53* 的合成致死研究在肿瘤治疗中的应用前景

致癌基因的靶向作用治疗已经成为肿瘤治疗的新兴领域。越来越多的研究证明了恶性肿瘤靶向治疗具有较好的高效性和特异性。甲磺酸伊马替尼针对 *Bcr-Abl* 融合基因治疗的成功出现, 在分子癌症治疗中具有里程碑的意义。肿瘤多数由基因突变引起, 基因突变的多样性成为肿瘤治疗的难点。在肿瘤治疗中运用合成致死的方法有助于了解致癌基因与其相关基因、致癌基因与药物靶分子之间的作用关系, 进一步制定肿瘤的靶基因特异性治疗策略和开发出针对致癌基因的特异性治疗药物, 将对未来肿瘤治疗学研究具有现实的意义。

在人类恶性肿瘤中, 抑癌基因 *p53* 作为高频突变基因是目前肿瘤治疗的首要靶基因。随着科研人员对 *mut p53* 的深入研究, *mut p53* 与其所必需的关联基因调节生物学进程的作用关系逐渐被人们所发掘。针对与 *mut p53* 存在相关作用的靶基因, 设计药物分子与肿瘤中 *mut p53* 产生合成致死作用而杀死肿瘤细胞, 有望成为肿瘤治疗的方法之一。未来针对肿瘤中 *mut p53* 进行合成致死药物筛选, 将会是合成致死作用筛选的首要任务。总之, 寻找肿瘤中 *mut p53* 的合成致死靶基因, 针对靶基因和 *mut p53* 开发相关合成致死药物将会成为未来肿瘤治疗史上具有重要意义的研究方向。

参考文献

- [1] Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JH, Lisec J, Lenze D, Gerhardt A, Schleicher K, Kratzat S, Püfurst B, Walenta S, Mueller-Klieser W, Gräler M, Hummel M, Keller U, Buck AK, Dörken B, Willmitzer L, Reimann M, Kempa S, Lee S, Schmitt CA. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature*, 2013, 501(7467): 421–425. [\[DOI\]](#)
- [2] Chan DA, Giaccia AJ. Harnessing synthetic lethal interactions in anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(5): 351–364. [\[DOI\]](#)
- [3] Passetto ZY, Yan Y, Bessho T, Natarajan A. Inhibition of BRCT(BRCA1)-phosphoprotein interaction enhances the cytotoxic effect of olaparib in breast cancer cells: a proof of concept study for synthetic lethal therapeutic option. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134(2): 511–517. [\[DOI\]](#)
- [4] Dietlein F, Thelen L, Jokic M, Jachimowicz RD, Ivan L, Knittel G, Leiser U, Van Oers J, Edelmann W, Heukamp LC, Reinhardt HC. A functional cancer genomics screen identifies a druggable synthetic lethal interaction between *MSH3* and *PRKDC*. *Cancer Discov*, 2014, 4(5): 592–605. [\[DOI\]](#)
- [5] Warren P, Kim S, Williams SM, Biery M, Gordon M, Toniatti C, Cleary MA, Linsley PS, Carleton M. Synthetic lethality of PARP inhibition in BRCA-network disrupted tumor cells is associated with interferon pathway activation and enhanced by interferon- γ . *Apoptosis*, 2012, 17(7): 691–701. [\[DOI\]](#)
- [6] Chan SL, Mok T. PARP inhibition in BRCA-mutated breast and ovarian cancers. *Lancet*, 2010, 376(9737): 211–213. [\[DOI\]](#)
- [7] Eliyahu D, Michalovitz D, Eliyahu S, Pinhasi-Kimhi O, Oren M. Wild-type *p53* can inhibit oncogene-mediated focus formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(22): 8763–8767. [\[DOI\]](#)
- [8] Steele RJ, Lane DP. P53 in cancer: a paradigm for modern management of cancer. *Surgeon*, 2005, 3(3): 197–205. [\[DOI\]](#)
- [9] Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Hostetter R, Cleary K, Bigner SH, Davidson N, Baylin S, Devilee P, Glover T, Collins FS, Weslon A, Modali R, Harris CC, Vogelstein B. Mutations in the *p53* gene occur in diverse human tumour types. *Nature*, 1989, 342(6250): 705–708. [\[DOI\]](#)
- [10] Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Jr., Butel JS, Bradley A. Mice deficient for *p53* are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*, 1992, 356(6366): 215–221. [\[DOI\]](#)
- [11] Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to *p53*. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(8): 594–604. [\[DOI\]](#)
- [12] Liu J, Zhang C, Feng Z. Tumor suppressor *p53* and its gain-of-function mutants in cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(3): 170–179. [\[DOI\]](#)
- [13] Kastan MB, Berkovich E. *p53*: a two-faced cancer gene. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(5): 489–491. [\[DOI\]](#)
- [14] Dasika GK, Lin SC, Zhao S, Sung P, Tomkinson A, Lee EY. DNA damage-induced cell cycle checkpoints and DNA strand break repair in development and tumorigenesis. *Oncogene*, 1999, 18(55): 7883–7899. [\[DOI\]](#)
- [15] Wang Q, Fan S, Eastman A, Worland PJ, Sausville EA, O'Connor PM. UCN-01: a potent abrogator of G2 checkpoint function in cancer cells with disrupted *p53*. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(14): 956–965. [\[DOI\]](#)
- [16] Rowley R, Hudson J, Young PG. The *wee1* protein kinase is required for radiation-induced mitotic delay. *Nature*,

- 1992, 356(6367): 353–355. [\[DOI\]](#)
- [17] Hirai H, Iwasawa Y, Okada M, Arai T, Nishibata T, Kobayashi M, Kimura T, Kaneko N, Ohtani J, Yamanaka K, Itadani H, Takahashi-Suzuki I, Fukasawa K, Oki H, Nambu T, Jiang J, Sakai T, Arakawa H, Sakamoto T, Sagar T, Yoshizumi T, Mizuarai S, Kotani H. Small-molecule inhibition of Wee1 kinase by MK-1775 selectively sensitizes p53-deficient tumor cells to DNA-damaging agents. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(11): 2992–3000. [\[DOI\]](#)
- [18] Wang Y, Decker SJ, Sebolt-Leopold J. Knockdown of Chk1, Wee1 and Myt1 by RNA interference abrogates G2 checkpoint and induces apoptosis. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(3): 305–313. [\[DOI\]](#)
- [19] Van Linden AA, Baturin D, Ford JB, Fosmire SP, Gardner L, Korch C, Reigan P, Porter CC. Inhibition of Wee1 sensitizes cancer cells to antimetabolite chemotherapeutics *in vitro* and *in vivo*, independent of p53 functionality. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2675–2684. [\[DOI\]](#)
- [20] Pappano WN, Zhang Q, Tucker LA, Tse C, Wang J. Genetic inhibition of the atypical kinase Wee1 selectively drives apoptosis of p53 inactive tumor cells. *BMC Cancer*, 2014, 14: 430. [\[DOI\]](#)
- [21] Jiang H, Reinhardt HC, Bartkova J, Tommiska J, Blomqvist C, Nevanlinna H, Bartek J, Yaffe MB, Hemann MT. The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response. *Genes Dev*, 2009, 23(16): 1895–1909. [\[DOI\]](#)
- [22] Wang X, Ma Z, Xiao Z, Liu H, Dou Z, Feng X, Shi H. Chk1 knockdown confers radiosensitization in prostate cancer stem cells. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 2247–2254. [\[DOI\]](#)
- [23] Biddlestone-Thorpe L, Sajjad M, Rosenberg E, Beckta JM, Valerie NC, Tokarz M, Adams BR, Wagner AF, Khalil A, Gilfor D, Golding SE, Deb S, Temesi DG, Lau A, O'Connor MJ, Choe KS, Parada LF, Lim SK, Mukhopadhyay ND, Valerie K. ATM kinase inhibition preferentially sensitizes p53-mutant glioma to ionizing radiation. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(12): 3189–3200. [\[DOI\]](#)
- [24] Reinhardt HC, Aslanian AS, Lees JA, Yaffe MB. p53-deficient cells rely on ATM- and ATR-mediated checkpoint signaling through the p38MAPK/MK2 pathway for survival after DNA damage. *Cancer Cell*, 2007, 11(2): 175–189. [\[DOI\]](#)
- [25] Morandell S, Reinhardt HC, Cannell IG, Kim JS, Ruf DM, Mitra T, Couvillon AD, Jacks T, Yaffe MB. A reversible gene-targeting strategy identifies synthetic lethal interactions between MK2 and p53 in the DNA damage response *in vivo*. *Cell Rep*, 2013, 5(4): 868–877. [\[DOI\]](#)
- [26] Razzak M. Basic research: MK2 and p53 - a lethal pairing. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(1): 3. [\[DOI\]](#)
- [27] Sur S, Pagliarini R, Bunz F, Rago C, Diaz LA Jr, Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. A panel of isogenic human cancer cells suggests a therapeutic approach for cancers with inactivated p53. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10): 3964–3969. [\[DOI\]](#)
- [28] Degenhardt Y, Greshock J, Laquerre S, Gilmartin AG, Jing J, Richter M, Zhang X, Bleam M, Halsey W, Hughes A, Moy C, Liu-Sullivan N, Powers S, Bachman K, Jackson J, Weber B, Wooster R. Sensitivity of cancer cells to Plk1 inhibitor GSK461364A is associated with loss of p53 function and chromosome instability. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(7): 2079–2089. [\[DOI\]](#)
- [29] Tyagi S, Bhui K, Singh R, Singh M, Raisuddin S, Shukla Y. Polo-like kinase1 (Plk1) knockdown enhances cisplatin chemosensitivity via up-regulation of p73 α in p53 mutant human epidermoid squamous carcinoma cells. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80(9): 1326–1334. [\[DOI\]](#)
- [30] Zhang CC, Yang JM, Bash-Babula J, White E, Murphy M, Levine AJ, Hait WN. DNA damage increases sensitivity to vinca alkaloids and decreases sensitivity to taxanes through p53-dependent repression of microtubule-associated protein 4. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3663–3670. [\[DOI\]](#)
- [31] Meng X, Dizon DS, Yang S, Wang X, Zhu D, Thiel KW, Leslie KK. Strategies for molecularly enhanced chemotherapy to achieve synthetic lethality in endometrial tumors with mutant p53. *Obstet Gynecol Int*, 2013, 2013: 828165. [\[DOI\]](#)
- [32] Imai H, Kato S, Sakamoto Y, Kakudo Y, Shimodaira H, Ishioka C. High throughput RNAi screening identifies ID1 as a synthetic sick/lethal gene interacting with the common TP53 mutation R175H. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1043–1050. [\[DOI\]](#)
- [33] Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, Deberardinis RJ, Zhao F, Viollet B, Thompson CB. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6745–6752. [\[DOI\]](#)
- [34] Mizuarai S, Yamanaka K, Kotani H. Mutant p53 induces the GEF-H1 oncogene, a guanine nucleotide exchange factor-H1 for RhoA, resulting in accelerated cell proliferation in tumor cells. *Cancer Res*, 2006, 66(12): 6319–6326. [\[DOI\]](#)
- [35] Baldwin A, Grueneberg DA, Hellner K, Sawyer J, Grace M, Li W, Harlow E, Munger K. Kinase requirements in human cells: V. Synthetic lethal interactions between p53 and the protein kinases SGK2 and PAK3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(28): 12463–12468. [\[DOI\]](#)