

# p63与肿瘤发生调控网络研究进展

李燕华 张淑娟 徐 晋\*

(哈尔滨医科大学细胞生物学教研室, 哈尔滨 150081)

**摘要** p63是p53家族成员之一, 由于启动子和选择性剪切的不同, 编码两类功能相异的蛋白异构体(TAp63与 $\Delta$ Np63), 在多种鳞状上皮源性肿瘤中发生表达改变, 与肿瘤发生发展关系密切。p63作为转录因子通过调节下游靶基因及激活多种信号通路而发挥作用。由于p63的两类异构体功能相悖, 当 $\Delta$ Np63-TAp63表达动态平衡偏倚时, 可引起细胞生物学行为的改变, 但调控关系复杂, 许多机制并未明了。该文结合当前研究进展, 对p63各亚型的结构特点、活性调节及其参与细胞增殖、分化、凋亡和黏附迁移等几方面的调控作用作一综述, 并对其未来研究方向进行了展望。

**关键词** TAp63;  $\Delta$ Np63; 肿瘤发生; 基因表达调控

p63是p53家族成员之一, 与p53不同, p63在人类肿瘤中极少发生突变, 但在多种鳞状上皮源性恶性肿瘤中表达异常, 与头颈鳞癌、肺鳞癌膀胱癌等发生关系密切<sup>[1]</sup>。由于p63编码两大类功能相异的蛋白异构体, 作为转录因子通过调节下游靶基因及激活多种信号通路而发挥作用。研究表明, p63介导的信号转导途径在细胞增殖、凋亡、分化及细胞黏附迁移过程中起重要的调控作用, p63处于调控网络的关键节点, 但调控关系复杂, 许多机制并未明了。本文结合当前研究进展, 对p63各亚型的结构特点、活性调节及其参与细胞增殖、分化、凋亡和黏附迁移等几方面的调控作用作一综述。

## 1 p63的分子结构及功能

p63基因于1998年被发现, 定位于人染色体3q27-29, 包含15个外显子和2个启动子。作为p53家族一员, 与p53具有结构上的相似性, 如在DNA结合域(DNA binding domain, DBD)、转录激活域(transactivation domain, TA)和寡聚化域(oligomerization domain, OD), 同源性分别达到60%、22%和37%。由于p63存在启动子和选择性剪切的不同, 可产生两大类蛋白异构体: 一类由P1启动子启动转录, 生成具有反式激活域的、氨基端全长的TAp63(包括TAp63 $\alpha$ 、TAp63 $\beta$ 、TAp63 $\gamma$ 、TAp63 $\delta$ 、TAp63 $\epsilon$ ), 功能类似于p53, 能够调节p53下游靶基因的表达, 阻滞细胞周期并诱导凋亡, 为候选的肿瘤抑制因子; 另一类由P2启动子启动转录, 生成氨基端截短的 $\Delta$ Np63(包括 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 、 $\Delta$ Np63 $\beta$ 、

$\Delta$ Np63 $\gamma$ 、 $\Delta$ Np63 $\delta$ 、 $\Delta$ Np63 $\epsilon$ ), 可通过竞争DNA结合位点的方式拮抗p53或TAp63, 具有促进细胞增殖和抑制凋亡的功能, 起到类似癌基因的作用<sup>[2]</sup>。作为转录因子, p63能够结合靶基因的p53应答元件(response element, RE)及p63-RE, 调节多种转录因子、生长因子受体、癌基因和抑癌基因的表达, 正是这些p63调控的下游基因直接或间接改变了细胞的多种生物学功能<sup>[3]</sup>, 而p63处于这个调控网络的关键节点。

## 2 p63的表达、稳定性和活性的调节

目前认为, p63各异构体的表达水平在维持细胞增殖、分化、凋亡及内环境稳定方面很关键, 但关于TAp63及 $\Delta$ Np63的表达调节机制知之甚少。在p63的P1、P2启动子处发现了数个E2F结合位点, 但E2F本身并不能激活p63转录。研究发现, CCAAT-box结合因子(CBF/NF-Y)、Sp1/Sp3家族蛋白、类八聚体基序结合蛋白(OCT-6)等结合至P2相应位点, 对 $\Delta$ Np63的转录起到正调控作用<sup>[4]</sup>。P2包含p53调节元件, 但p53对 $\Delta$ Np63的转录调控仍存在争议。Li等<sup>[5]</sup>在永生乳腺上皮细胞系IMECs中短暂删除或失活p53导致 $\Delta$ Np63表达缺失; 然而p53长时间表达缺失可增强TAp63 $\gamma$ 的稳定性, TAp63 $\gamma$ 激活P2活性, 使 $\Delta$ Np63表达上调, 此调控可被异位表达的p53所逆转, p53通过激活下游靶基因使TAp63 $\gamma$ 进入26S蛋白酶降解途

径, 最终使 $\Delta$ Np63表达下调。有报道<sup>[6]</sup>显示,  $\Delta$ Np63本身能够双重调节其P2的转录活性, 其负调节涉及p53-RE, 而正调节是通过激活Stat3所介导的。当JAK/Stat3信号通路抑制时, 可导致 $\Delta$ Np63表达下调, 细胞发生生长阻滞及凋亡增加。除了转录水平调节, 在翻译水平还存在一些调节p63表达的机制。如miR-203通过结合p63 mRNA的3'UTR靶点, 直接抑制 $\Delta$ Np63蛋白表达, 抑制 $\Delta$ Np63依赖的细胞增殖及存活。在恶性胶质瘤细胞中异位表达miR-21直接下调TAp63的表达, 抑制TAp63诱导的凋亡<sup>[7]</sup>。

p63功能的发挥主要取决于其在细胞中的稳定性及活性。许多研究发现p63蛋白稳定性及活性涉及泛素化及类泛素化修饰<sup>[8]</sup>。U-框型E4泛素连接酶(UFD2a)能够与 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 相互作用, 延长 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的半衰期及增强其转录抑制活性。小类泛素修饰因子(SUOM-1)对 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的作用正好相反。此外,  $\Delta$ Np63 $\alpha$ 表达下调还与其磷酸化有关<sup>[9]</sup>。顺铂诱导HNSCC细胞时, ATM、CDK2和p70<sup>S6K</sup>激酶依次结合到 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的识别基序上, 使 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的S385、T397及S466位点发生磷酸化, 伴随p53表达上升, stratifin与磷酸化的 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 结合, 使 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 由核转运至细胞质, RACK1与 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 羧基端结合使其发生泛素化降解。而Stxbp4能够阻抑RACK1及Itch介导的 $\Delta$ Np63降解, 使 $\Delta$ Np63蛋白稳定性及活性增强。p63对靶基因转录调节活性的发挥需要某些辅助激活因子或转录共抑制物<sup>[10]</sup>。例如, PML能提高p63蛋白稳定性及增强TAp63对*GADD45*、*p21*及*Bax*启动子转录激活活性<sup>[11]</sup>; p14<sup>ARF</sup>与 $\Delta$ Np63 N-端的第15-26 AA及TAp63氨基端的第109-120 AA共有序列相互作用, 下调 $\Delta$ Np63及TAp63的转录抑制或激活活性; 另外p300可结合至TAp63 $\gamma$ 的N-端使其发生乙酰化, 增强对*p21*的转录激活活性。p63如何介导转录激活或抑制的详细机制尚需进一步研究。

### 3 p63在肿瘤发生中的调节作用

$\Delta$ Np63和TAp63分别扮演癌基因和抑癌基因的角色, 二者表达量的平衡在维持细胞正常状态中起重要作用,  $\Delta$ Np63-TAp63动态平衡一旦发生偏倚, 可能导致肿瘤的发生发展。TAp63表达水平下调, 其促凋亡和细胞周期阻滞功能被削弱; 而 $\Delta$ Np63表达的显著上升, 可能通过调节一系列的基因, 改变细胞内外的微环境, 使上皮干细胞在脱离基底膜后仍然

维持低分化状态及其增殖特性, 不断分裂增殖。p63参与肿瘤发生发展的机制涉及细胞周期调控、凋亡、分化以及细胞黏附迁移等多方面。

#### 3.1 p63与肿瘤细胞增殖

许多研究表明, p63在细胞增殖过程中发挥重要作用, TAp63与 $\Delta$ Np63对细胞增殖的作用可能不同。TAp63功能与p53相似, 作用于DNA损伤修复及细胞周期阻滞。在Saos-2细胞系转染过表达TAp63, 上调CDK抑制因子(如p18、p21、p57等)的表达, 阻抑细胞周期; TAp63还通过转录抑制增殖相关基因的表达, 抑制细胞增殖, 如TAp63 $\gamma$ 通过Sp1/2结合位点途径抑制*EGFR*启动子活性及转录, 进而抑制MAPK级联反应途径及PI3K/Akt通路介导细胞生长与增殖相关蛋白质的合成、抗凋亡等细胞事件。

$\Delta$ Np63高表达于具有增殖潜能的基底细胞和多种鳞状上皮源性肿瘤细胞及衍生细胞系中。转染 $\Delta$ Np63与空白对照组在肿瘤细胞集落形成率及裸鼠接种后形成的肿瘤直径大小上存在显著差异。研究表明,  $\Delta$ Np63通过激活细胞生长及增殖相关基因, 赋予肿瘤细胞增殖潜能。如腺苷脱氨酶ADA及脂肪酸合酶FASN在细胞分裂和增殖过程中发挥重要作用,  $\Delta$ Np63可直接与ADA、FASN的p53-RE结合, 激活转录<sup>[12]</sup>。已在多个癌细胞系中证明持续激活Stat3与细胞过度增殖有关。在肝癌细胞系HepsB中 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 诱导Stat3磷酸化, Stat3从细胞质易位至核并结合至P2启动子, 从而激活 $\Delta$ Np63 mRNA的转录<sup>[6]</sup>。此外,  $\Delta$ Np63还通过负调节某些细胞周期抑制因子, 促进细胞增殖。在鼻咽癌细胞系中RNAi抑制 $\Delta$ Np63的表达, p27及p57的RNA及蛋白水平均发生了上调, 细胞增殖速率下降<sup>[13]</sup>。在结肠癌细胞系中异位表达 $\Delta$ Np63后,  $\Delta$ Np63结合至*p21*及*14-3-3 $\sigma$* 启动子的p53-RE, 显著抑制*p21*及*14-3-3 $\sigma$* 的表达。这提示,  $\Delta$ Np63通过对抗增殖抑制因子的作用, 从而赋予肿瘤细胞增殖的潜能。在诱导分化的HaCaT细胞系中,  $\Delta$ Np63 $\alpha$ 与NF-Y作用于G<sub>2</sub>/M关键调节基因*CCNB2*、*CDC2*及*Topo II $\alpha$* 启动子的CCAAT-box, 抑制转录<sup>[14]</sup>。表明 $\Delta$ Np63在快速增殖的细胞中可促进细胞周期运转, 而在走向分化细胞中 $\Delta$ Np63则扮演周期阻抑子的角色。 $\Delta$ Np63可能作为细胞生长或分化的环境信号的传感器,  $\Delta$ Np63由激活子变为阻抑子所涉及到的具体机制未明。以上研究表明, TAp63可能有抑制细胞生长的作用, 但在人类肿瘤组织及衍生细胞

系中最常见的异构体却是 $\Delta$ Np63,  $\Delta$ Np63的过表达可能赋予肿瘤细胞生长优势。

### 3.2 p63与肿瘤细胞凋亡

p63能够通过结合p53-REs或p63-REs调节许多特定基因的表达,介导细胞周期阻滞及细胞凋亡。DNA损伤诱导时TAp63 $\alpha$ 能够通过激活外源性凋亡途径及内源性凋亡途径介导细胞凋亡。在Hep3B细胞中过表达TAp63 $\alpha$ 可引发CD95、TNF-R、TRAIL-R等死亡受体的表达上调,传递细胞凋亡信号。TAp63 $\alpha$ 还上调Bax、CL2L11、PAF1、caspase-9、AD9及DAP3等促凋亡蛋白的表达,作用于线粒体凋亡途径<sup>[15]</sup>。体内外实验<sup>[16]</sup>证明TAp63是神经细胞程序性死亡的基本促凋亡因子, TAp63直接激活Bax表达,诱导线粒体凋亡下游事件,如caspase-3的活化。在DNA损伤诱导剂作用下, TAp63 $\beta$ 和TAp63 $\gamma$ 蛋白稳定性增强并持续激活细胞周期阻滞和凋亡相关p53应答基因的表达。因此,在肿瘤细胞中p53突变或失活情况下, TAp63有可能补偿部分p53的功能,发挥对细胞周期及凋亡的调节作用。

然而 $\Delta$ Np63能够以竞争DNA结合位点或蛋白-蛋白相互作用的方式对抗p53、TAp63及TAp73的凋亡诱导功能。上皮细胞中 $\Delta$ Np63能够拮抗TNF- $\alpha$ 的凋亡诱导作用。TNF- $\alpha$ 结合TNFR1后,募集TRADD-TRAF-RIP复合物,活化NF- $\kappa$ B或TRADD-FADD-procaspase-8,激活凋亡信号级联反应。高表达 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的宫颈癌细胞系ME180能高度抵抗TNF- $\alpha$ 诱导的凋亡,而RNAi下调 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 后用TNF- $\alpha$ 处理, NF- $\kappa$ B被激活,促凋亡因子Puma的表达显著上调,细胞凋亡数明显增加<sup>[17]</sup>。其机制可能是 $\Delta$ Np63通过抑制某些促凋亡因子或激活抗凋亡相关因子,保护细胞免于凋亡。 $\Delta$ Np63激活Hsp-70转录,明显上调其表达,在肿瘤细胞中高表达Hsp-70可能维持细胞不适当的生存<sup>[18]</sup>。在鳞状上皮细胞中 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 下调IGFBP-3的表达,IGFBP-3能够阻滞PI3K/Akt信号途径,抑制生长及诱导凋亡<sup>[19]</sup>。此外,在头颈鳞癌中 $\Delta$ Np63通过抑制p73依赖的凋亡通路维持癌细胞的存活, $\Delta$ Np63可能与TAp73 $\beta$ 发生直接物理性作用或竞争结合DNA结合位点转录抑制促凋亡基因(如NOXA、PUMA等),从而对抗细胞凋亡<sup>[20]</sup>。在MCF7细胞中, $\Delta$ Np63 $\gamma$ 经由p63-RE,特异性上调GPX2的表达,对抗p53介导的氧化应激诱导凋亡反应,维持细胞存活。抑制角化细胞 $\Delta$ Np63表达,显著增高UV-B诱导细胞凋亡率, caspase-3发生降解;

$\Delta$ Np63抑制UV-B诱导的凋亡是通过激活Akt存活途径增强细胞的存活能力<sup>[21]</sup>。

### 3.3 p63与肿瘤细胞分化

$\Delta$ Np63 $\alpha$ 的表达与处于低分化状态的基底细胞紧密相关,在正常细胞的分化过程中 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的表达快速下调。在高分化肺鳞癌中 $\Delta$ Np63阳性细胞主要分布于癌巢边缘呈环状分布,在低分化肺鳞癌中 $\Delta$ Np63阳性细胞分布于整个癌巢;在喉鳞癌中 $\Delta$ Np63表达与肿瘤分化程度有关,呈现出肿瘤分化程度越低, $\Delta$ Np63表达越高的趋势<sup>[22]</sup>。目前, p63调节细胞分化的详细机制仍未清楚,许多研究表明, p63通过作用于分化相关基因的表达参与细胞分化的调节。S100A2对角质化细胞的分化起着关键的作用,在头颈部鳞癌中表达普遍下调。在结肠癌细胞系DLD-1中转染过表达TAp63 $\gamma$ 后,激活S100A2的表达。在HaCaT细胞快速生长时,大量 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 募集到S100A2的转录调节区,阻抑S100A2的转录,而在诱导分化过程中, TAp63 $\gamma$ 表达上升而 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 表达发生下调, S100A2 mRNA及蛋白的表达均发生上调,促进细胞分化<sup>[23]</sup>。这提示, TAp63及 $\Delta$ Np63共同参与调控某些启动分化的分子开关。

$\Delta$ Np63 $\alpha$ 还经由JNK通路、Notch通路等调节细胞分化过程。体外培养角化细胞中 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 通过激活c-jun氨基端激酶(JNK)/AP-1信号途径诱导初始分化标志物keratin1的表达,却抑制棘层标记物Filaggrin及loricrin表达,从而阻滞随后的分化进程并使细胞转向增殖。而在体内高表达 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的基底细胞不诱导keratin1表达,其原因是间充质细胞分泌角化细胞生长因子(KGF)经由胞外信号相关激酶(ERK)信号途径下调keratin1,中和了 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的诱导作用。KGF与只存在于基底细胞膜上的纤维细胞生长因子受体(FGFR-III $\beta$ )协同作用刺激细胞增殖,维持基底细胞处于未分化状态<sup>[24]</sup>。此外, p63与Notch通路交叉作用维持角化细胞自我更新和分化的平衡。在角化细胞分化过程中, Notch通过激活NF- $\kappa$ B或负调节干扰素(IRF)信号途径下调 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 的表达。p63作为Notch的选择性调节子并转录激活Notch的配体JAGG-1,但p63调节Notch信号通路的具体机制尚未阐明<sup>[25]</sup>。这提示,阻断Notch信号通路, $\Delta$ Np63 $\alpha$ -Notch的平衡受到破坏,细胞可能失去分化能力而不断分裂,获得肿瘤干细胞增殖特性,其具体机理需进一步探讨。

### 3.4 p63与肿瘤细胞迁移

p63与肿瘤侵袭和转移的关系,各文献报道不尽相同。有报道头颈鳞癌中高表达p63与肿瘤侵袭性增强和不良预后有关,但也有报道在头颈鳞癌中 $\Delta$ Np63高表达预示着患者对顺铂化疗敏感和预后较好。由此可见,p63与肿瘤进展的关系仍然很不明确。p63可调节许多细胞黏附和迁移相关基因的表达,涉及细胞与细胞、细胞与细胞外基质的相互作用。如细胞黏附蛋白Perp是联结中间丝细胞骨架的锚定位点,可能在穿梭运送、组装或者稳定桥粒起重要作用。TAp63通过结合到Perp的p53/p63-RE,激活Perp的转录,然而 $\Delta$ Np63阻抑Perp的转录,使Perp的表达水平下调。 $\Delta$ Np63 $\alpha$ 直接结合至胞外基质组分Fras1的启动子,诱导Fras1表达上调,控制基底膜的形成及维持表皮-真皮基底膜界面的完整性。在FaDu细胞中, RNAi抑制p63的表达,许多细胞侵袭和转移相关基因的表达发生了改变,如PAI1、MPP14及AQP3表达下调,而

MPP1、MPP10表达上调<sup>[26]</sup>。可见肿瘤细胞中 $\Delta$ Np63表达上调后通过多方面影响细胞黏附和迁移能力。RNAi敲减内源性p63表达后,使N-钙黏蛋白上调,N-钙黏蛋白募集接头蛋白Shc,进而激活胞外信号调节激酶(ERK),赋予细胞运动能力并分泌MPP-9,细胞发生侵袭;而在高转移人膀胱癌细胞T24中(p63-null)表达外源性 $\Delta$ Np63 $\alpha$ ,经由下调N-cadherin及失活ERK信号通路,抑制T24的转移<sup>[27]</sup>,表明 $\Delta$ Np63在膀胱癌细胞中扮演转移抑制子角色。Adorno等<sup>[28]</sup>在B9细胞系RNA干涉p63表达或使p63失活,细胞获得间充质细胞表型,侵袭能力增强。进一步研究发现,mtp53/Smad复合物对抗p63功能,增强TGF- $\beta$ 信号通路诱导的转移。

如前所述, $\Delta$ Np63是鳞状上皮源性肿瘤中表达的主要异构体,其调控网络复杂多样,许多机制未明。仅对上文中 $\Delta$ Np63涉及的上下游调控途径总结于图1中,相信今后对 $\Delta$ Np63的研究还将不断深入发展和完善。

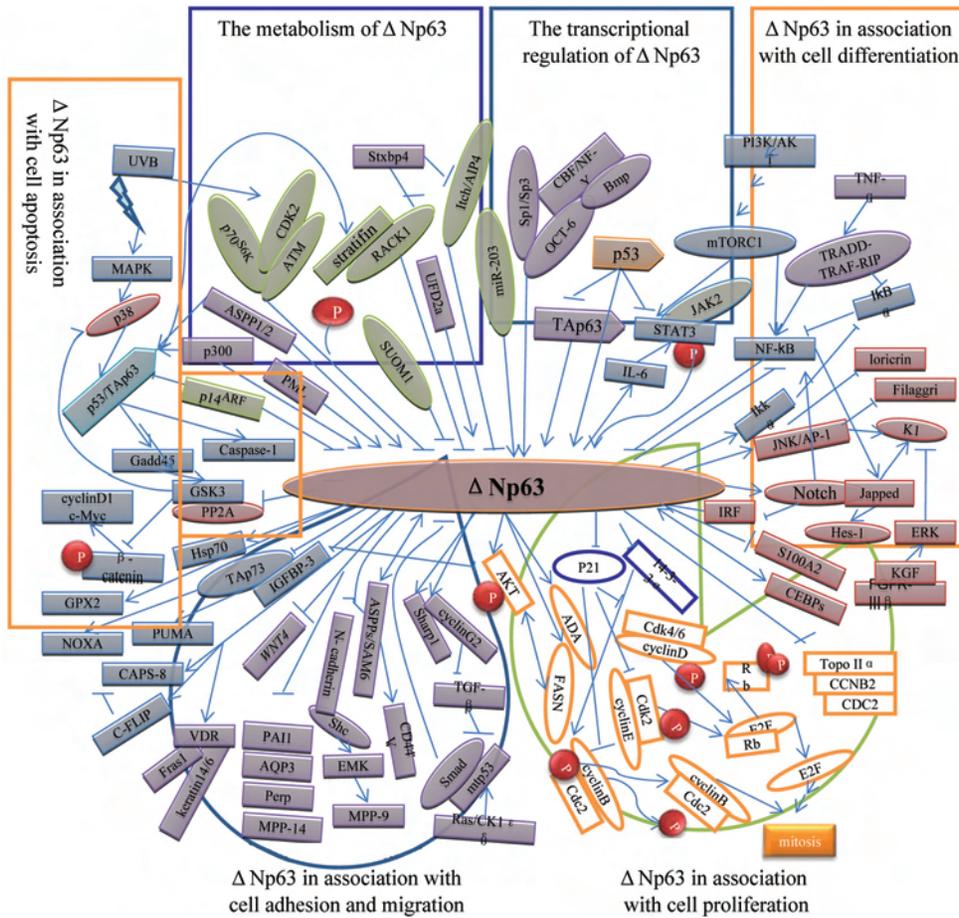


图1  $\Delta$ Np63相关调控网络  
Fig.1 The regulation network associated with  $\Delta$ Np63

## 4 展望

*p63*是近几年发现的与肿瘤发生有密切关系的重要基因,与肿瘤发生、发展的关系非常复杂,涉及细胞增殖、凋亡、分化以及细胞黏附迁移等多方面的调控。近两年,关于*p63*基因的激活、表达与调控机制的研究越来越多,但在肿瘤发生过程中*p63*表达异常的原因,各蛋白异构体在什么时期发挥作用及与肿瘤的临床分期、病理分级及预后的关系还远未明了。目前,人们关注于*p63*各异构体调节和参与哪些信号转导通路,影响*p63*发挥作用的上下游基因有哪些?是否同时调节一系列基因?尽管进行了如此多的研究,但对内源性*p63*与肿瘤发生关系的详细机制尚未得到完全阐明。因而,有关*p63*的上、下游基因或信号通路节点的进一步研究,对于理解*p63*调控网络具有十分重要的意义。

### 参考文献(References)

- Deyoung MP, Ellisen LW. p63 and p73 in human cancer: Defining the network. *Oncogene* 2007; 26(36): 5169-83.
- Mangiulli M, Valletti A, Caratozzolo MF, Tullo A, Sbisà E, Pesole G, *et al.* Identification and functional characterization of two new transcriptional variants of the human p63 gene. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(18): 6092-104.
- Perez CA, Pietenpol JA. Transcriptional programs regulated by p63 in normal epithelium and tumors. *Cell Cycle* 2007; 6(3): 246-54.
- Romano RA, Birkaya B, Sinha S. Defining the regulatory elements in the proximal promoter of DeltaNp63 in keratinocytes: Potential roles for Sp1/Sp3, NF-Y, and p63. *J Invest Dermatol* 2006; 126(7): 1469-79.
- Li N, Li H, Cherukuri P, Farzan S, Harnes DC, DiRenzo J. TA-p63-gamma regulates expression of DeltaN-p63 in a manner that is sensitive to p53. *Oncogene* 2006; 25(16): 2349-59.
- Chu WK, Lee KC, Chow SE, Chen JK. Dual regulation of the DeltaNp63 transcriptional activity by DeltaNp63 in human nasopharyngeal carcinoma cell. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342(4): 1356-60.
- Lena AM, Shalom-Feuerstein R, Rivetti di Val Cervo P, Aberdam D, Knight RA, Melino G, *et al.* miR-203 represses 'stemness' by repressing DeltaNp63. *Cell Death Differ* 2008; 15(7): 1187-95.
- Chatterjee A, Upadhyay S, Chang X, Nagpal JK, Trink B, Sidransky D, *et al.* U-box-type ubiquitin E4 ligase, UFD2a attenuates cisplatin mediated degradation of DeltaNp63alpha. *Cell Cycle* 2008; 7(9): 1231-7.
- Li Y, Peart MJ, Prives C. Stxbp4 regulates DeltaNp63 stability by suppression of RACK1-dependent degradation. *Mol Cell Biol* 2009; 29(14): 3953-63.
- Robinson RA, Lu X, Jones EY, Siebold C. Biochemical and structural studies of ASPP proteins reveal differential binding to p53, p63, and p73. *Structure* 2008; 16(2): 259-68.
- Bernassola F, Oberst A, Melino G, Pandolfi PP. The promyelocytic leukaemia protein tumour suppressor functions as a transcriptional regulator of p63. *Oncogene* 2005; 24(46): 6982-6.
- Sabbisetti V, Di Napoli A, Seeley A, Amato AM, O'Regan E, Ghebremichael M, *et al.* p63 promotes cell survival through fatty acid synthase. *PLoS One* 2009; 4(6): e5877.
- Chiang CT, Chu WK, Chow SE, Chen JK. Overexpression of delta Np63 in a human nasopharyngeal carcinoma cell line downregulates CKIs and enhances cell proliferation. *J Cell Physiol* 2009; 219(1): 117-22.
- Testoni B, Mantovani R. Mechanisms of transcriptional repression of cell-cycle G2/M promoters by p63. *Nucleic Acids Res* 2006; 34(3): 928-38.
- Gressner O, Schilling T, Lorenz K, Schleithoff ES, Koch A, Bergkamen HS, *et al.* TAp63alpha induces apoptosis by activating signaling via death receptors and mitochondria. *EMBO J* 2005; 24(13): 2458-71.
- Yao JY, Chen JK. TAp63 plays compensatory roles in p53-deficient cancer cells under genotoxic stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403(3/4): 310-5.
- Lee HO, Lee JH, Kim TY, Lee H. Regulation of DeltaNp63alpha by tumor necrosis factor-alpha in epithelial homeostasis. *Febs J* 2007; 274(24): 6511-22.
- Wu G, Osada M, Guo Z, Zhongmin G, Fomenkov A, Begum S, *et al.* DeltaNp63alpha up-regulates the Hsp70 gene in human cancer. *Cancer Res* 2005; 65(3): 758-66.
- Barbieri CE, Perez CA, Johnson KN, Ely KA, Billheimer D, Pietenpol JA, *et al.* IGFBP-3 is a direct target of transcriptional regulation by DeltaNp63alpha in squamous epithelium. *Cancer Res* 2005; 65(6): 2314-20.
- DeYoung MP, Johannessen CM, Leong CO, Faquin W, Rocco JW, Ellisen LW, *et al.* Tumor-specific p73 up-regulation mediates p63 dependence in squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66(19): 9362-8.
- Ogawa E, Okuyama R, Ikawa S, Nagoshi H, Egawa T, Kurihara A, *et al.* p51/p63 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis via Akt activation. *Oncogene* 2008; 27(6): 848-56.
- 徐晋, 李燕华, 张杰武. 喉鳞癌中ΔNp63和ΔNp73的表达及临床意义. *哈尔滨医科大学学报* 2009; 43(3): 222-5.
- Kirschner RD, Sanger K, Muller GA, Engeland K. Transcriptional activation of the tumor suppressor and differentiation gene S100A2 by a novel p63-binding site. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(9): 2969-80.
- Ogawa E, Okuyama R, Egawa T, Nagoshi H, Obinata M, Tagami H, *et al.* p63/p51-induced onset of keratinocyte differentiation via the c-Jun N-terminal kinase pathway is counteracted by keratinocyte growth factor. *J Biol Chem* 2008; 283(49): 34241-9.
- Ma J, Meng Y, Kwiatkowski DJ, Chen X, Peng H, Sun Q, *et al.*

- Mammalian target of rapamycin regulates murine and human cell differentiation through STAT3/p63/Jagged/Notch cascade. *J Clin Invest* 2010; 120(1): 103-14.
- 26 Gu X, Coates PJ, Boldrup L, Nylander K. p63 contributes to cell invasion and migration in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Lett* 2008; 263(1): 26-34.
- 27 Fukushima H, Koga F, Kawakami S, Fujii Y, Yoshida S, Rato-vitski E, *et al.* Loss of DeltaNp63alpha promotes invasion of urothelial carcinomas via N-cadherin/Src homology and collagen/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Res* 2009; 69(24): 9263-70.
- 28 Adorno M, Cordenonsi M, Montagner M, Dupont S, Wong C, Hann B, *et al.* A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis. *Cell* 2009; 137(1): 87-98.

## Progress in the p63 Regulatory Network Associated with Tumor

Li Yanhua, Zhang Shujuan, Xu Jin\*

(Department of Cell Biology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

**Abstract** p63, a member of p53 family, encodes two classes of protein isoforms (TAp63/ $\Delta$ Np63) that have adverse function and a variety of expression in squamous epithelium-derived cancers, closely associates with development of tumor. As an important transcription factor, p63 is a key node in forming a complexed regulatory network with its upstream and downstream genes. When the dynamic balance of  $\Delta$ Np63-TAp63 changed, it will lead up to tumorigenesis and development. This paper summarizes the current progress including the expression regulation of p63, the action of p63 involving in cell proliferation, apoptosis, differentiation and cell adhesion and migration.

**Key words** TAp63;  $\Delta$ Np63; tumorigenesis; gene expression regulation

Received: December 17, 2010 Accepted: March 14, 2011

This work was supported by the Heilongjiang Province Science and Technology Research Project (No.G2000C190502)

\*Corresponding author. Tel: 86-451-86612713, E-mail: xujinyd@sohu.com