

靶向突变型p53的肿瘤治疗策略研究进展

罗开涛¹, 周宏宇^{1,2*}

¹昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

²昆明医科大学现代生物医药产业学院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月2日; 录用日期: 2026年3月21日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

p53是人类恶性肿瘤中突变频率最高的抑癌基因, 其功能状态直接影响肿瘤的发生发展、治疗应答及患者预后。在正常生理状态下, p53作为基因组稳定性的关键调控者, 通过诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡及DNA修复等机制发挥核心抑癌功能。然而, TP53基因突变不仅导致其经典功能丧失, 更赋予突变蛋白新的致癌活性, 从而驱动肿瘤的侵袭转移、代谢重编程、治疗耐药及免疫微环境重塑等恶性进程。本综述系统阐述了p53蛋白的结构基础与核心生物学功能, 重点剖析了突变型p53获得性致癌功能的分子机制。在此基础上, 聚焦于直接靶向突变型p53的前沿治疗策略: 基于蛋白降解靶向嵌合体等新技术的突变体清除策略、通过构象校正恢复野生型功能的再激活剂研发, 以及特异性干预其异常致癌蛋白互作网络的创新方法。这些策略体现了从传统功能抑制到靶向干预的转变, 为克服p53突变相关临床治疗困境提供了新的方向, 对该领域的深入探索与未来发展具有重要的参考价值。

关键词

p53, 突变型p53, 靶向治疗, 蛋白降解靶向嵌合体

Research Progress on Targeted Therapeutic Strategies for Mutant p53 in Cancer

Kaitao Luo¹, Hongyu Zhou^{1,2*}

¹School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 2, 2026; accepted: March 21, 2026; published: March 31, 2026

*通讯作者。

Abstract

p53 is the most frequently mutated tumor suppressor gene in human malignancies, whose functional status directly influences tumor initiation, progression, therapeutic response, and patient prognosis. Under normal physiological conditions, p53 acts as a critical regulator of genome stability, exerting its core tumor-suppressive functions through mechanisms including cell cycle arrest, apoptosis induction, and DNA repair. However, mutations in the TP53 gene not only lead to the loss of these classical functions but often confer oncogenic activities to the mutant protein, thereby driving malignant processes such as tumor invasion and metastasis, metabolic reprogramming, therapy resistance, and immune microenvironment remodeling. This review systematically elaborates on the structural basis and core biological functions of the p53 protein, with a focused analysis of the molecular mechanisms underlying the gain-of-function oncogenic properties of mutant p53. Furthermore, it concentrates on advanced therapeutic strategies directly targeting mutant p53: mutation clearance strategies based on novel technologies such as proteolysis-targeting chimeras, the development of reactivators that restore wild-type function through conformational correction, and innovative methods to specifically disrupt its aberrant oncogenic protein interaction networks. These strategies represent a shift from traditional functional inhibition to precise targeted intervention, offering new directions for addressing the clinical challenges associated with p53 mutations. This work holds significant reference value for the continued exploration and future development of this research field.

Keywords

p53, Mutant p53, Targeted Therapy, Proteolysis-Targeting Chimera (PROTAC)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

p53 基因自 1979 年被发现以来, 始终处于肿瘤生物学的核心[1]。该基因在超过 50% 的人类恶性肿瘤中发生突变, 其功能状态直接影响着肿瘤的发生发展、治疗应答及临床预后。在正常细胞中, p53 蛋白作为“基因组守护者”, 通过调控细胞周期、诱导细胞凋亡及维持基因组稳定性等机制, 阻止细胞恶性转化[1]-[3]。然而, p53 的功能并非单一。作为经典的抑癌因子, 其功能失活是肿瘤发生的重要环节; 与此同时, 特定类型的突变能够赋予该蛋白新的构象特征和生物学活性, 使其转变为驱动肿瘤侵袭、代谢异常和耐药的关键因素[4]-[6]。这一根本性转变为肿瘤治疗带来了严峻挑战, 同时也开辟了新的干预方向。传统的“激活”或“抑制”模式难以完全适用, 而必须依据其具体的突变状态、细胞环境和分子相互作用网络进行针对性干预。值得注意的是, 突变型 p53 不仅丧失了原有功能, 更能通过与多种信号分子的异常结合, 重构细胞内调控网络, 这进一步增加了靶向治疗的难度。尽管针对 p53 的直接靶向药物研发曾因蛋白结构特殊性而进展缓慢, 但近年来该领域已取得一系列突破。从旨在清除突变蛋白的降解策略, 到恢复其野生型构象的再激活剂, 再到干预其异常蛋白互作网络的新型手段[7], 多种靶向 p53 突变的治疗策略已展现出广阔的转化前景。这些新策略突破了传统思路, 展现了更加精准的治疗前景。本文旨在系统阐述 p53 的核心功能与调控网络, 以及突变型 p53 获得性致癌功能的分子机制, 并重点梳理针对该靶点的新型治疗策略的研究进展, 以期为该领域的深入探索与未来发展提供参考与借鉴。

2. p53 的核心功能与调控机制

2.1. p53 的结构基础

p53 基因定位于第 17 号染色体短臂(17p13.1), 基因全长 16~20 kb, 由 11 个外显子和 10 个内含子组成, 编码 393 个氨基酸组成的核内磷酸化蛋白, 因其分子量为 53 kDa 而得名[1] [8]。该蛋白包含五个功能结构域: N 端转录激活结构域(TAD)、富含脯氨酸结构域(PRD)、中心 DNA 结合结构域(DBD)、四聚化结构域(TET)和 C 端调节结构域(CTD) [9]。TAD 结构域包含两个亚结构域(TAD1 和 TAD2), 主要负责招募转录共激活因子(如 p300/CBP)及基础转录机制组件, 是启动 p53 依赖的基因转录所必需的结构模块。研究表明, TAD1 的磷酸化修饰(如 Ser15 位点)在 DNA 损伤响应中尤为重要, 能增强 p53 与共激活因子的结合亲和力[10]。而 TAD2 虽部分功能可被 TAD1 替代, 但其特定的氨基酸序列对某些靶基因的选择性激活具有调节作用[10]。PRD 结构域位于 TAD 与 DBD 之间, 其富含脯氨酸的序列特征介导了与含有 SH3 或 WW 结构域蛋白的相互作用[11] [12]。该结构域对 p53 的转录活性具有调控作用, 并能影响 p53 蛋白的稳定性。值得注意的是, PRD 的缺失或突变可导致 p53 蛋白的核输出增加, 使其更易被 MDM2 介导的泛素化降解, 从而削弱 p53 的肿瘤抑制功能[13] [14]。在 p53 蛋白的五个功能结构域中, DBD 是 p53 执行转录调控功能的核心区域, 该结构域中的突变占有所有 p53 突变的 86%, 直接导致其丧失与 DNA 靶序列结合的能力[15]。TD 则介导 p53 形成功能性的四聚体结构, 该结构域的点突变可破坏蛋白质的正确组装, 影响其转录激活效率[16]。CTD 不仅参与转录调控, 更在 p53 的亚细胞定位及翻译后修饰中发挥关键作用[17] [18]。

2.2. p53 的抑癌功能

p53 发挥抑癌功能依赖于其野生型状态, 主要通过三个相互关联的机制实现: 细胞周期阻滞、凋亡诱导及基因组稳定维持。

2.2.1. 细胞周期阻滞

p53 在细胞周期调控中扮演“检查点”角色。在 G1/S 期转换过程中, p53 通过转录激活 p21Cip1, 抑制 CDK2/cyclin E 和 CDK4/cyclin D1 复合物的活性, 从而阻止 Rb 蛋白的磷酸化, 维持细胞在 G1 期的停滞状态[19]。在胶质瘤细胞中的研究表明, p53 可通过 p21Cip1 依赖性机制转录抑制 CCNE2 的表达, 进一步强化 G1 期阻滞[20]。这一调控机制具有多层次性: 除了经典的 p21Cip1 途径外, p53 还能通过下调 CDC25A 磷酸酶的表达, 抑制 CDK2 的活化[21]。G2/M 期转换同样受到 p53 的精细调控。DNA 损伤后, p53 通过诱导 GADD45 和 14-3-3 σ 的表达, 抑制 CDK1/cyclin B1 复合物的核转运与活化[22] [23]。同时, p53 能直接转录抑制 CCNB1、CCNB2 等有丝分裂相关基因的表达[24]-[27]。最新的研究表明, p53 通过调控 DREAM 复合物的组装状态, 协同调节包括 CDK1、CDC25C 在内的多个细胞周期基因的表达, 形成多维度的细胞周期调控网络[28]-[30]。

2.2.2. 诱导细胞凋亡

p53 诱导的细胞凋亡涉及内源性(线粒体)和外源性(死亡受体)两条途径的协同作用。在线粒体途径中, p53 通过转录激活 PUMA、NOXA 等仅含 BH3 结构域的促凋亡蛋白, 同时抑制 BCL-2、BCL-XL 等抗凋亡蛋白的表达, 改变线粒体外膜的通透性, 促进细胞色素 c 的释放[31] [32]。这一过程具有细胞类型特异性, 如在结肠癌细胞中, PUMA 的诱导对于 p53 介导的凋亡至关重要[33]。p53 还能通过非转录机制直接与 Bcl-2 家族蛋白相互作用, 在亚细胞水平调控凋亡信号的传导。例如, 胞质中的 p53 可能通过直接蛋白质-蛋白质相互作用激活促凋亡蛋白 Bax [34]。Leu 等人研究表明, p53 与促凋亡线粒体膜蛋白 Bak 相互作用, 使 Bak 发生寡聚化并释放线粒体中的细胞色素 c。p53 与 Bak 的结合会破坏 Bak 与抗凋亡蛋白

Mcl-1 之间的相互作用[35]。在外源性途径中, p53 通过诱导死亡受体 DR4、DR5 及 Fas 配体的表达, 激活 caspase-8 起始的蛋白酶级联反应[36]。另外, p53 还能通过抑制 survivin 等凋亡抑制因子的表达, 降低细胞的凋亡阈值[37]。两条途径最终汇合于效应 caspase 的激活, 但在不同细胞背景下的贡献比例存在显著差异, 这取决于细胞类型、应激信号强度及微环境因素。

2.2.3. 基因组稳定维持

p53 是维持基因组完整性的核心调控者, p53 通过调控 DNA 损伤应答通路、复制应激调控等维持基因组稳定性。在 DNA 损伤应答中, p53 通过多途径协调修复过程。当 DNA 双链断裂发生时, p53 被迅速激活并启动其转录调控功能。机制研究显示, p53 能正性调控参与同源重组的关键因子 Rad51 和调控非同源末端连接的核心复合物 DNA-PK 的表达, 从而促进 DNA 双链断裂(DSB)的准确修复[38] [39]。同时, p53 通过诱导 GADD45 等早期损伤感应蛋白的表达, 增强细胞对 DNA 损伤的识别与响应能力[40]。在复制应激条件下, p53 通过抑制 CDC7-DBF4 激酶复合物的活性, 阻止异常复制起始, 维持复制叉的稳定性[41]。p53 还通过调控端粒稳态和染色体分离来维持基因组完整性。研究表明, p53 能抑制端粒酶的活性, 并促进端粒异常细胞的衰老或凋亡[42]。在有丝分裂过程中, p53 通过调控中心体复制相关基因的表达, 防止多倍体和非整倍体的产生[43]。

2.3. p53 的分子开关: MDM2/MDM4 调控机制

p53 的稳态受到精密调控, 其中 E3 泛素连接酶 MDM2 及其同源蛋白 MDM4 构成的自动调节负反馈环路是核心机制。在生理状态下, p53 转录激活 MDM2, 而 MDM2 蛋白通过结合 p53 的 N 端转录激活域、催化其多聚泛素化降解及促进其核输出, 将 p53 活性维持在基础水平, 形成经典闭环[44] [45]。MDM4 虽缺乏强泛素连接酶活性, 但能直接抑制 p53 转录功能, 并与 MDM2 形成异源二聚体以增强后者的稳定性与效率[46]。在肿瘤中, MDM2 基因扩增或 MDM4 过表达是导致野生型 p53 功能失活的重要机制[47]。当细胞遭受 DNA 损伤、癌基因激活或氧化应激等内外源性压力时, 上述稳态调控环路被精准地解离与重构, 从而启动 p53 依赖的应激响应程序。上游激酶(如 ATM、CHK2)通过磷酸化 p53 (如 Ser15、Ser20 位点)直接干扰其与 MDM2 的结合, 同时磷酸化 MDM2/MDM4 改变其稳定性与定位, 导致 p53 快速积累与激活[48]。例如, DNA 损伤后, ATM 磷酸化 MDM2 Ser395 位点可抑制其核输出功能[49]。

基于此机制, 靶向 MDM2-p53 相互作用的小分子抑制剂(如 Nutlin-3、RG7112、AMG-232 等)已成为恢复野生型 p53 功能的重要策略, 部分已进入临床研究阶段[50]。然而, MDM4 的上调或功能补偿是导致 MDM2 单药耐药的原因之一, 推动了对 MDM2/MDM4 双靶点抑制剂的探索[51] [52]。该调控枢纽的深入理解, 为在保留野生型 p53 的肿瘤中实现精准靶向提供了关键理论基础。

3. 突变型 p53 的功能获得性机制及其促癌效应

p53 基因的突变是恶性肿瘤中最常见的遗传改变之一。超过 80% 的 p53 突变属于错义突变, 这类突变不仅导致其经典抑癌功能丧失(功能缺失, LOF), 更赋予突变蛋白全新的致癌活性, 即功能获得性突变(GOF) [53]。大量研究表明, 突变型 p53 蛋白在肿瘤细胞中异常稳定积累, 通过主动劫持并重构细胞内多种信号传导与基因调控网络, 成为驱动肿瘤恶性演进的关键枢纽[54]。其获得性功能涉及增强侵袭转移能力、诱导多药耐药、重编程细胞代谢以及塑造免疫抑制微环境等多个层面, 影响着肿瘤的生物行为与临床治疗反应。

3.1. 驱动侵袭与转移

在促进肿瘤侵袭与转移方面, 突变型 p53 表现出强大的驱动能力。与野生型 p53 抑制细胞迁移的特

性相反, 多种热点突变体(如 R175H、R248Q、R273H)能够通过异常的蛋白质-蛋白质相互作用, 激活一系列促侵袭转移的程序。例如, 突变型 p53 通过抑制 ARHGAP44 的转录, 使 ARHGAP44 表达降低, 其 GTP 水解活性减弱, 导致 GTP-Cdc42 水平升高, 进而促进肿瘤细胞的铺展和迁移[55]。同时, 它还能上调上皮-间质转化(EMT)的核心转录因子(如 ZEB1、SNAIL), 促使肿瘤细胞丧失上皮特性, 获得间质细胞的迁移与侵袭能力。研究进一步揭示, 突变型 p53 则通过与 SMAD3 协同, 结合 NOX4 启动子的 SBE 和 p53-RE 序列, 并借助 p300 的组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性增加组蛋白乙酰化, 从而增强 NOX4 启动子活性和表达, 为转移前微环境的形成奠定基础[56]。

3.2. 诱导多药耐药

诱导治疗耐药是突变型 p53 另一个关键的致癌功能, 也是临床治疗失败的主要原因之一。其介导的耐药机制具有多效性: 第一, 它通过激活多药耐药蛋白 1 (MDR1/ABCB1)等药物外排泵的表达, 降低多种化疗药物在细胞内的有效浓度。第二, 突变型 p53 能重塑凋亡调控网络, 一方面通过干扰 p73 功能抑制 BAX、PUMA 等促凋亡蛋白的活化[57], 另一方面稳定或上调 BCL-2、BCL-XL 等抗凋亡蛋白的表达[58], 从而大幅提高肿瘤细胞的凋亡阈值。第三, 它能够持续激活 PI3K/Akt、NF- κ B 等关键的细胞生存信号通路, 抵消由放疗、化疗或靶向药物触发的死亡信号[59] [60]。

3.3. 代谢重编程

代谢重编程是肿瘤的标志性特征之一, 而突变型 p53 在此过程中扮演了核心调控者的角色。与野生型 p53 抑制糖酵解、促进氧化磷酸化的作用相反, 突变型 p53 强力推动 Warburg 效应, 通过上调葡萄糖转运体 GLUT1 和己糖激酶 2 (HK2)等关键蛋白的表达, 促进葡萄糖摄取与无氧糖酵解, 快速产生 ATP 并合成生物大分子前体[61] [62]。在脂质代谢方面, 突变型 p53 通过激活固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)等转录因子, 驱动脂肪酸合成酶(FASN)的表达, 增强脂质从头合成, 为快速增殖的肿瘤细胞提供膜结构原料和能量储备[62]。这种广泛的代谢重构不仅满足了肿瘤细胞的增殖需求, 也为其在营养匮乏和缺氧的肿瘤微环境中生存提供了适应性优势。

3.4. 重塑免疫抑制微环境

最新研究还发现, 突变型 p53 还能够主动塑造有利于肿瘤生长的免疫抑制微环境。它通过调控肿瘤细胞的分泌功能, 增加如细胞因子(如 IL-10、TGF- β)、趋化因子及外泌体的释放, 募集并重编程调节性 T 细胞(Tregs), 并促使肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向免疫抑制性的 M2 表型极化[63] [64]。这种免疫微环境的重塑, 有效抑制了细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)的浸润与功能, 帮助肿瘤细胞实现免疫逃逸, 也为免疫检查点抑制剂的疗效带来了挑战。

综上所述, p53 在肿瘤发生发展中的生物学功能已发生根本性转变: 从经典抑癌功能的丧失, 演变为获得性致癌活性的主导。这一转变不仅体现在其直接驱动恶性表型的能力, 更延伸至其对肿瘤免疫微环境的重塑作用。因此, 针对突变型 p53 的治疗策略, 必须同时关注其癌蛋白活性与免疫调节功能。然而, 突变型 p53 缺乏传统酶活性位点的结构特征, 以及其构象动态性和功能多样性, 使得基于活性抑制的传统药物开发面临巨大挑战。在此背景下, 新一代治疗策略正转向直接靶向突变蛋白本身, 通过降解、构象校正等方式, 实现对这一“不可成药”靶点的有效干预。下文将聚焦直接靶向 p53 突变蛋白的新型治疗策略, 重点阐述其作用机制与研究进展, 以期开发针对该靶点的有效治疗方案提供理论依据。

4. 靶向突变型 p53 的治疗策略

p53 错义突变种类繁多, 其获得的致癌功能及蛋白本身的生化特性存在显著异质性, 这对靶向药物设

计具有根本性的指导意义。根据突变对 p53 蛋白三维结构及功能的影响, 主要可分为两大类: 结构性突变(Structural Mutants, 亦称“折叠突变”)和接触性突变(Contact Mutants) [65]。

结构性突变(如 Y220C、V134A 等)通常发生在维持 DBD 整体折叠的核心残基上。它们严重破坏 DBD 的天然构象, 导致蛋白热力学稳定性显著降低, 易于错误折叠、聚集或通过分子伴侣系统(如 Hsp90)维持一种稳定的错误构象。Y220C 突变还会在其表面形成一个可被小分子结合的“新生疏水口袋”。针对此类突变, 稳定正确折叠是核心策略。再激活剂(如 PC14586 针对 Y220C)或锌金属伴侣(旨在补充因突变丢失的锌离子以恢复折叠)是理想选择。同时, 由于它们高度依赖分子伴侣维持稳定, 分子伴侣抑制剂(如 Hsp90i)和旨在清除所有错误构象蛋白的 PROTAC 技术也尤为有效。接触性突变(如 R273H、R248W 等)则多发生在直接与 DNA 碱基发生相互作用的残基上。它们通常不影响蛋白质的整体折叠和热力学稳定性, 甚至可能比野生型更稳定, 但特异性破坏了 p53 与 DNA 的识别能力。由于其结构相对“正确”但功能丧失, 通过小分子直接恢复其 DNA 结合活性极具挑战。因此, 针对接触性突变的策略更侧重于通过不同路径实现干预: 一方面, 通过 PROTAC 等降解技术直接清除突变蛋白, 以消除其显性负效应与功能获得性活性; 另一方面则通过破坏其与 NF- κ B、p73 等异常伙伴蛋白的相互作用, 破坏致癌转录复合物的形成, 或间接抑制其下游信号传导网络, 如 RETRA 样分子的作用所示。下文将基于上述分子分型逻辑, 系统阐述目前已进入临床前及临床研究阶段的各类靶向策略。

4.1. 基于蛋白降解的策略

4.1.1. 分子伴侣抑制剂

突变型 p53 蛋白的异常稳定性是其获得致癌功能的关键前提, 而这一特性在很大程度上依赖于细胞内分子伴侣系统的维持。其中, 热休克蛋白 90 (Hsp90)的作用尤为突出。Hsp90 作为一种关键的分子伴侣, 通过与其辅伴侣(如 Hsp70、Hop)形成复合物, 与处于错误折叠或构象不稳定状态的突变型 p53 结合, 阻止其被泛素-蛋白酶体系统识别与降解, 从而使其在肿瘤细胞内异常积累[66]。因此, 靶向 Hsp90 及其相关复合物以破坏这一保护机制, 成为诱导突变型 p53 降解的重要策略。

Hsp90 抑制剂(如格尔德霉素及其水溶性衍生物 17-AAG/Tanespimycin)通过竞争性结合 Hsp90 的 ATP 结合口袋, 抑制其分子伴侣活性。这导致多种突变型 p53 蛋白(如 R175H、R273H 等热点突变体)失去稳定性, 进而通过泛素-蛋白酶体途径被特异性降解[67]。临床前研究证实, Hsp90 抑制剂能在多种肿瘤细胞系及动物模型中有效降低突变型 p53 蛋白水平, 并伴随肿瘤细胞凋亡增加和生长抑制[68]。然而, Hsp90 在维持正常细胞中众多关键蛋白稳定性方面具有广泛作用, 其抑制剂可能引发较大的毒副作用, 这在一定程度上限制了其临床应用。研究发现, 突变型 p53 的稳定不仅依赖 Hsp90, 还涉及与组蛋白去乙酰化酶 6 (HDAC6)的相互作用。HDAC6 是 Hsp90 的重要调节因子, 其去乙酰化活性对维持 Hsp90 的分子伴侣功能至关重要。因此, HDAC 抑制剂(如 Vorinostat)可通过抑制 HDAC6, 破坏由 HDAC6、Hsp90 和突变型 p53 形成的稳定复合物, 从而间接促进突变型 p53 的降解[69]。这为联合应用 Hsp90 抑制剂与 HDAC 抑制剂以协同诱导突变型 p53 降解、增强抗肿瘤效果提供了理论依据。

此外, 针对其辅助伴侣系统的干预策略也受到关注。例如, 他汀类药物被证实可干扰突变型 p53 与 DnaJ 热休克蛋白家族成员 A1 (DNAJA1)的相互作用, 从而促进 CHIP (C-terminus of Hsp40-Interacting Protein)依赖的突变型 p53 泛素化与降解[70]。

4.1.2. 蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)

PROTAC 技术为靶向“不可成药”的突变型 p53 提供了革命性的策略。与传统抑制剂不同, PROTAC 不依赖于占据蛋白活性位点或抑制其功能, 而是通过双功能分子将目标蛋白与 E3 泛素连接酶拉近, 诱导

目标蛋白发生多聚泛素化, 进而被蛋白酶体降解。针对常见热点突变体 p53-R175H 的最新研究展示了 PROTAC 策略的应用潜力。研究者通过新型迭代分子对接引导的 SELEX 筛选技术, 开发出对该突变体具有高亲和力与特异性的 DNA 适配体, 并以此为基础构建了选择性降解剂 dp53m。该分子能有效诱导 p53-R175H 的泛素-蛋白酶体依赖性降解, 同时完全保留野生型 p53 蛋白。在体外及体内模型中, dp53m 在 p53-R175H 驱动的肿瘤细胞中表现出显著抗肿瘤活性, 且未观察到明显毒性。值得注意的是, 该降解剂还能显著增强肿瘤细胞对顺铂等常规化疗药物的敏感性, 展现出联合治疗的协同潜力[71]。

尽管 PROTAC 技术为突变型 p53 的靶向治疗开辟了新路径, 但其临床应用仍面临挑战, 包括降解效率的优化、组织特异性递送系统的开发以及长期安全性的评估。未来研究需进一步探索突变体特异性配体的设计策略, 并推动更多候选分子进入临床转化阶段。

4.2. 恢复突变 p53 野生型构象与功能的再激活剂

针对特定的错义突变体 p53, 一种重要策略是开发构象再激活剂。这类小分子化合物通过稳定或诱导 p53 突变体蛋白形成具有转录活性的野生型样空间构象, 旨在部分或完全恢复其序列特异性 DNA 结合能力及下游靶基因的转录激活功能。自首个 p53 再激活剂 CP-31398 被发现以来, 该领域已取得系列进展(表 1)。APR-246 (eprenetapopt) 作为进展最快的代表化合物, 已在骨髓增生异常综合征(MDS)的临床试验中显示潜力。其与阿扎胞苷联合治疗携带 TP53 突变患者时, 可显著提高完全缓解率(NCT03072043)。尽管 II 期结果积极, 但其 III 期试验未能证实该方案在主要疗效指标或生存期方面具有明确优势。APR-246 是一种前体药物, 其活性代谢物 MQ 通过共价修饰突变型 p53 DNA 结合域中的半胱氨酸残基, 从而稳定并恢复其野生型构象与转录活性, 诱导癌细胞凋亡[72]。APR-246 向 MQ 的生化转化过程本身不高度依赖于氧化还原状态, 但其后续的生物效应(如 MQ 生物活性)强烈受细胞内氧化还原平衡(尤其是 GSH 水平)的调控[73]。许多实体瘤(特别是进展期肿瘤)的 TME 常因异常血管化和旺盛的糖酵解而呈缺氧和还原性[74], 这可能导致 APR-246 在肿瘤局部活化不足, 疗效受限。基于上述机制认知, 未来的优化策略可能包括: 第一, 联合用药以重塑 TME。例如与可诱导肿瘤内活性氧(ROS)水平升高的疗法联用, 或直接干预肿瘤的抗氧化系统联用[75], 可能增强 APR-246 的活化和功效。第二, 探索与免疫疗法的协同作用。突变型 p53 可通过多种机制(如分泌因子调控、外泌体介导的通讯)塑造免疫抑制性微环境, 例如促进 M2 型肿瘤相关巨噬细胞(TAM)极化、招募调节性 T 细胞(Treg)等[63] [64]。清除或再激活突变型 p53, 理论上可以逆转这种免疫抑制, 使“冷肿瘤”变为“热肿瘤”, 从而可能增强免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1/PD-L1 抗体)的疗效。近年来, 针对特定突变亚型的精准再激活剂成为新方向, 例如, PC14586 (rezatapopt) 能特异性结合 p53 Y220C 突变形成的表面口袋, 稳定其野生型构象。I 期研究报道, 一例三阴性乳腺癌患者经该药治疗 6 周后肿瘤缩小 41%, 且持续获益超过 24 个月[76] [77]。基于此, 针对 TP53 Y220C 突变的注册 II 期临床试验正在进行[73]。同样针对 Y220C 突变的 PK7088, 可通过结合其特异性表面裂隙恢复野生构象, 上调 p21 和 NOXA 表达, 并与 MDM2 抑制剂 Nutlin-3 产生协同效应[78]。

4.3. 靶向异常转录复合物

突变型 p53 丧失序列特异性 DNA 结合能力后, 其致癌活性的一个核心机制是通过与关键转录因子形成功能异常的复合物, 从而“劫持”细胞的转录程序。其中, 靶向突变型 p53-NF-Y (Nuclear Transcription Factor Y)与突变型 p53-p73 这两个特定的转录复合物, 是干预其获得性功能的重要策略。NF-Y 是调控细胞周期依赖性基因(如 CCNB1、CDC25C、CDK1 等)表达的核心转录因子复合物。研究表明, 热点突变体 p53 (如 R175H、R273H)能够直接与 NF-Y 的 C 亚基结合, 并被特异性招募至这些细胞周期基因的启动子区域。这种异常的招募并非为了抑制, 而是显著增强了 NF-Y 的转录激活功能, 从而驱动细胞异常增殖

Table 1. Restoring wild-type conformation and function: Mutant p53 reactivators**表 1.** 恢复突变 p53 野生型构象与功能的再激活剂

化合物名称	作用机制	针对的突变体	研究结果	参考文献
PC14586 (rezatapopt)	通过特异性结合 Y220C 突变型 p53 蛋白, 使其稳定于野生型构象, 从而纠正 p53 的构象并恢复其结合 DNA 及激活下游靶基因的能力, 最终重新激活 p53 的抑癌功能, 诱导肿瘤细胞发生抗增殖变化。	p53 ^{Y220C}	PC14586 的 I 期临床试验数据显示, 一名携带 TP53 Y220C 突变的三阴性乳腺癌患者在接受治疗 6 周后, 肿瘤体积缩小 41%, 且疗效持续, 肿瘤负荷降低的状态已维持超过 24 个月。基于此类积极结果, 针对相同突变(TP53 Y220C)的 rezatapopt(PC14586)正在晚期实体瘤患者中开展用于注册的 II 期临床试验。	[76] [79]
H3	H3 可增加具有野生型 p53 构象的折叠突变蛋白含量, 恢复其转录功能, 并导致细胞周期阻滞和凋亡。	p53 ^{Y220C}	在 p53 ^{Y220C} 阳性细胞的小鼠异种移植模型中, H3 可降低肿瘤发生率。	[80]
APR-246 (eprenetapopt)	APR-246 通过两种机制发挥抗肿瘤作用: 其一, 加速细胞抗氧化剂谷胱甘肽的周转以耗竭其水平, 从而触发铁依赖性细胞死亡(铁死亡); 其二, 有效抑制泛素结合酶 2T(UBE2T)的表达, 并逆转与之相关的核仁转录过度活跃现象。这些作用共同贡献于其对抗癌细胞的效果。		临床前研究表明, 它与饮食限制联用可协同抑制肿瘤, 且可能为 IDH1/TP53 突变型星形细胞瘤提供新策略。在临床试验中, APR-246 常与阿扎胞苷等药物联用治疗血液肿瘤。	[77] [81] [82]
SLMP53-2	降低 mutp53 蛋白水平, 同时恢复野生型 p53 的 DNA 结合能力及后续转录活性。SLMP53-2 通过促进 G1 期细胞周期阻滞提高细胞存活率, 同时通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)活性减少 UVB 诱导的细胞凋亡。		在紫外线 B(UVB)照射前局部应用 SLMP53-2 可减少小鼠皮肤细胞死亡和 DNA 损伤。在 UVB 照射的小鼠皮肤中, 该物质还降低了炎症相关蛋白的表达并促进了细胞分化。SLMP53-2 对 UVB 诱导的皮肤癌(SC)具有潜在的保护作用。	[83]
L5-P 和 L5-O	Y220C 突变体口袋中的锌金属伴侣和非共价结合剂。	p53 ^{Y220C}	这些新型配体在 NCI-60 细胞系筛选及 NUGC3 Y220C 突变细胞系中均显示出显著的细胞毒性。与 L5 的突变型 p53 再激活相比, L5-P 和 L5-O 的主要细胞毒性模式可能是活性氧(ROS)的生成, 这表明配体支架的细微变化可改变毒性通路。	[84]
(1H-吡咯-1-基)吡唑衍生物(JC16、JC36、JC65)	结合 Y220C 突变表面暴露的疏水口袋, 使蛋白质结构稳定, 诱导细胞内 p53 ^{Y220C} 发生突变型 - 野生型构象转变, 并伴随经典 p53 靶基因 PUMA 和 MDM2 的转录激活。	p53 ^{Y220C}	在 HUH7 细胞中, 这些效应的发生并未伴随总 p53 蛋白水平的相应升高, 提示其机制是基于构象再激活。	[85]
PK7088	特异性结合并稳定 p53 ^{Y220C} 突变体, 可恢复野生型 p53 构象, 同时上调 p21 及促凋亡蛋白 NOXA 的表达。	p53 ^{Y220C}	K7088 处理可诱导 p53 ^{Y220C} 依赖性 G2/M 期细胞周期阻滞、细胞凋亡及癌细胞生长抑制。此外, PK7088 与 Nutlin-3 协同作用, 可进一步上调 p21 和 NOXA 的表达。	[78]

与肿瘤生长[86]。这一发现揭示了突变型 p53 获得促增殖活性的关键转录机制。该复合物所形成的新型蛋白-蛋白相互作用界面, 为开发选择性小分子抑制剂提供了独特的结构基础。尽管目前尚无高选择性的临床前候选药物被详细报道, 但这一机制已成为基于结构的药物设计的重要靶点。破坏 p53-NF-Y 相互作

用, 有望特异性抑制由突变型 p53 驱动的细胞周期进程, 而对野生型 p53 功能影响甚微。

p73 是 p53 家族的重要成员, 具有与野生型 p53 相似的诱导细胞周期阻滞和凋亡的能力。突变型 p53 可通过其核心结构域与 p73 (及 p63) 直接结合, 形成转录失活的异源四聚体, 对 p73 产生显性负效应抑制, 这是突变型 p53 促进肿瘤发生和化疗抵抗的关键机制之一[87]。针对这一异常互作, 研究人员开发了小分子干预策略。其中, RETRA (REactivating Transcriptional Reporter Agent) 是代表性先导化合物。研究表明, RETRA 能够有效破坏突变型 p53 与 p73 之间的结合, 将 p73 从失活复合物中“释放”出来。释放后的 p73 得以进入细胞核, 恢复其转录活性, 进而激活下游促凋亡靶基因(如 PUMA、NOXA)的表达, 最终在体内外模型中诱导 p53 突变肿瘤细胞的凋亡[88]。

5. 总结与展望

p53 作为肿瘤生物学中最常发生突变的基因, 其功能状态的演变已成为理解肿瘤发生机制与开发靶向治疗的关键。本综述系统梳理了 p53 从经典抑癌功能到突变型获得性致癌功能的转变过程, 揭示了这一转变如何驱动肿瘤的恶性进展。在治疗策略方面, 重点聚焦于三类直接针对突变型 p53 的干预途径: 旨在清除突变蛋白的降解策略、纠正错误构象的再激活策略以及破坏其异常致癌网络的互作干预策略。尽管当前研究已取得显著进展, 特别是 PROTAC 技术和突变亚型特异性再激活剂的发展为临床转化提供了新路径。然而, 将实验室发现转化为临床疗效仍面临诸多挑战, 包括对 p53 突变功能异质性的深入理解、治疗选择性的进一步提升以及联合治疗策略的优化设计。未来研究需要整合多组学技术, 在分子、细胞及动物模型等多个层面系统阐明不同突变亚型的功能特性及其微环境调控机制, 从而为开发真正具有临床突破性的 p53 靶向疗法奠定坚实基础。

基金项目

国家自然科学基金项目(82560718); 云南省天然药物药理重点实验室开放研究基金项目(YKLPNP-K2503)。

参考文献

- [1] Wang, H., Guo, M., Wei, H. and Chen, Y. (2023) Targeting p53 Pathways: Mechanisms, Structures and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
- [2] Xu, B., Maimaitijiang, A., Nuerbiyamu, D., Su, Z. and Li, W. (2025) The Multifaceted Role of p53 in Cancer Molecular Biology: Insights for Precision Diagnosis and Therapeutic Breakthroughs. *Biomolecules*, **15**, Article 1088. <https://doi.org/10.3390/biom15081088>
- [3] Song, B., Yang, P. and Zhang, S. (2024) Cell Fate Regulation Governed by p53: Friends or Reversible Foes in Cancer Therapy. *Cancer Communications*, **44**, 297-360. <https://doi.org/10.1002/cac2.12520>
- [4] Cordani, M., Pacchiana, R., Butera, G., D'Orazi, G., Scarpa, A. and Donadelli, M. (2016) Mutant p53 Proteins Alter Cancer Cell Secretome and Tumour Microenvironment: Involvement in Cancer Invasion and Metastasis. *Cancer Letters*, **376**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.046>
- [5] Blandino, G., Valenti, F., Sacconi, A. and Di Agostino, S. (2020) Wild Type- and Mutant p53 Proteins in Mitochondrial Dysfunction: Emerging Insights in Cancer Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **98**, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.05.011>
- [6] Stiewe, T. and Haran, T.E. (2018) How Mutations Shape p53 Interactions with the Genome to Promote Tumorigenesis and Drug Resistance. *Drug Resistance Updates*, **38**, 27-43. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2018.05.001>
- [7] Chen, Y., Wu, Y., Yang, H., Li, X., Jie, M., Hu, C., et al. (2018) Prolyl Isomerase Pin1: A Promoter of Cancer and a Target for Therapy. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 883. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0844-y>
- [8] Shu, K., Li, B. and Wu, L. (2007) The p53 Network: p53 and Its Downstream Genes. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **55**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2006.11.003>
- [9] Joerger, A.C. and Fersht, A.R. (2008) Structural Biology of the Tumor Suppressor p53. *Annual Review of Biochemistry*, **77**, 557-582. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.060806.091238>

- [10] Raj, N. and Attardi, L.D. (2017) The Transactivation Domains of the p53 Protein. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a026047. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026047>
- [11] Zhang, Y. and Dutta, M. (2025) The Multifunctional Proline-Rich Domain of p53 Tumor Suppressor. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1880**, Article ID: 189326. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2025.189326>
- [12] Strano, S., Munarriz, E., Rossi, M., Castagnoli, L., Shaul, Y., Sacchi, A., et al. (2001) Physical Interaction with Yes-Associated Protein Enhances p73 Transcriptional Activity. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 15164-15173. <https://doi.org/10.1074/jbc.m010484200>
- [13] Hoyos, D., Greenbaum, B. and Levine, A.J. (2022) The Genotypes and Phenotypes of Missense Mutations in the Proline Domain of the p53 Protein. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 938-945. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00980-7>
- [14] Berger, M., Vogt Sionov, R., Levine, A.J. and Haupt, Y. (2001) A Role for the Polyproline Domain of p53 in Its Regulation by Mdm2. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 3785-3790. <https://doi.org/10.1074/jbc.m008879200>
- [15] Olivier, M., Hollstein, M. and Hainaut, P. (2009) TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2**, a001008-a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>
- [16] Gencel-Augusto, J. and Lozano, G. (2020) p53 Tetramerization: At the Center of the Dominant-Negative Effect of Mutant p53. *Genes & Development*, **34**, 1128-1146. <https://doi.org/10.1101/gad.340976.120>
- [17] Nie, L., Sasaki, M. and Maki, C.G. (2007) Regulation of p53 Nuclear Export through Sequential Changes in Conformation and Ubiquitination. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 14616-14625. <https://doi.org/10.1074/jbc.m610515200>
- [18] Bode, A.M. and Dong, Z. (2004) Post-Translational Modification of p53 in Tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 793-805. <https://doi.org/10.1038/nrc1455>
- [19] Harper, J.W., Adami, G.R., Wei, N., Keyomarsi, K. and Elledge, S.J. (1993) The p21 CDK-Interacting Protein Cip1 Is a Potent Inhibitor of G1 Cyclin-Dependent Kinases. *Cell*, **75**, 805-816. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90499-g](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90499-g)
- [20] Gorjala, P., Cairncross, J.G. and Gary, R.K. (2016) p53-Dependent Up-Regulation of *CDKN1A* and Down-Regulation of *CCNE2* in Response to Beryllium. *Cell Proliferation*, **49**, 698-709. <https://doi.org/10.1111/cpr.12291>
- [21] Rother, K., Kirschner, R., Sanger, K., Bohlig, L., Mossner, J. and Engeland, K. (2006) p53 Downregulates Expression of the G1/S Cell Cycle Phosphatase Cdc25a. *Oncogene*, **26**, 1949-1953. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209989>
- [22] Hermeking, H., Lengauer, C., Polyak, K., He, T., Zhang, L., Thiagalingam, S., et al. (1997) Is a p53-Regulated Inhibitor of G2/M Progression. *Molecular Cell*, **1**, 3-11. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80002-7](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80002-7)
- [23] Zhan, Q., Chen, I., Antinore, M.J. and Fornace, A.J. (1998) Tumor Suppressor p53 Can Participate in Transcriptional Induction of the *GADD45* Promoter in the Absence of Direct DNA Binding. *Molecular and Cellular Biology*, **18**, 2768-2778. <https://doi.org/10.1128/mcb.18.5.2768>
- [24] Krause, K., Wasner, M., Reinhard, W., Haugwitz, U., Dohna, C.L., Mossner, J., et al. (2000) The Tumour Suppressor Protein p53 Can Repress Transcription of Cyclin B. *Nucleic Acids Research*, **28**, 4410-4418. <https://doi.org/10.1093/nar/28.22.4410>
- [25] Fischer, M., Quaas, M., Steiner, L. and Engeland, K. (2015) The p53-p21-DREAM-CDE/CHR Pathway Regulates G2/M Cell Cycle Genes. *Nucleic Acids Research*, **44**, 164-174. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv927>
- [26] Innocente, S.A., Abrahamson, J.L.A., Cogswell, J.P. and Lee, J.M. (1999) p53 Regulates a G2 Checkpoint through Cyclin B1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **96**, 2147-2152. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.5.2147>
- [27] Taylor, W.R., DePrimo, S.E., Agarwal, A., Agarwal, M.L., Schonthal, A.H., Katula, K.S., et al. (1999) Mechanisms of G2 Arrest in Response to Overexpression of p53. *Molecular Biology of the Cell*, **10**, 3607-3622. <https://doi.org/10.1091/mbc.10.11.3607>
- [28] Quaas, M., Muller, G.A. and Engeland, K. (2012) p53 Can Repress Transcription of Cell Cycle Genes through a p21^{WAF1/CIP1}-Dependent Switch from MMB to DREAM Protein Complex Binding at CHR Promoter Elements. *Cell Cycle*, **11**, 4661-4672. <https://doi.org/10.4161/cc.22917>
- [29] Mannefeld, M., Klassen, E. and Gaubatz, S. (2009) B-MYB Is Required for Recovery from the DNA Damage-Induced G2 Checkpoint in p53 Mutant Cells. *Cancer Research*, **69**, 4073-4080. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-4156>
- [30] Fischer, M., Quaas, M., Nickel, A. and Engeland, K. (2015) Indirect p53-Dependent Transcriptional Repression of *Survivin*, *CDC25C*, and *PLK1* Genes Requires the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor p21/cdkn1a and CDE/CHR Promoter Sites Binding the DREAM Complex. *Oncotarget*, **6**, 41402-41417. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6356>
- [31] Wei, M.C., Zong, W., Cheng, E.H.-., Lindsten, T., Panoutsakopoulou, V., Ross, A.J., et al. (2001) Proapoptotic BAX and BAK: A Requisite Gateway to Mitochondrial Dysfunction and Death. *Science*, **292**, 727-730. <https://doi.org/10.1126/science.1059108>
- [32] Tait, S.W.G. and Green, D.R. (2013) Mitochondrial Regulation of Cell Death. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, a008706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008706>

- [33] Yu, J. and Zhang, L. (2008) PUMA, a Potent Killer with or without p53. *Oncogene*, **27**, S71-S83. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.45>
- [34] Chipuk, J.E., Kuwana, T., Bouchier-Hayes, L., Droin, N.M., Newmeyer, D.D., Schuler, M., *et al.* (2004) Direct Activation of Bax by p53 Mediates Mitochondrial Membrane Permeabilization and Apoptosis. *Science*, **303**, 1010-1014. <https://doi.org/10.1126/science.1092734>
- [35] Leu, J.I., Dumont, P., Hafey, M., Murphy, M.E. and George, D.L. (2004) Mitochondrial p53 Activates Bak and Causes Disruption of a Bak-Mcl1 Complex. *Nature Cell Biology*, **6**, 443-450. <https://doi.org/10.1038/ncb1123>
- [36] Stennicke, H.R., Jürgensmeier, J.M., Shin, H., Deveraux, Q., Wolf, B.B., Yang, X., *et al.* (1998) Pro-Caspase-3 Is a Major Physiologic Target of Caspase-8. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 27084-27090. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.42.27084>
- [37] Mirza, A., McGuirk, M., Hockenberry, T.N., Wu, Q., Ashar, H., Black, S., *et al.* (2002) Human Survivin Is Negatively Regulated by Wild-Type p53 and Participates in p53-Dependent Apoptotic Pathway. *Oncogene*, **21**, 2613-2622. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205353>
- [38] Budanov, A.V. and Karin, M. (2008) p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. *Cell*, **134**, 451-460. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.028>
- [39] Lee, J. and Paull, T.T. (2004) Direct Activation of the ATM Protein Kinase by the Mre11/Rad50/Nbs1 Complex. *Science*, **304**, 93-96. <https://doi.org/10.1126/science.1091496>
- [40] Kastan, M.B., Zhan, Q., El-Deiry, W.S., Carrier, F., Jacks, T., Walsh, W.V., *et al.* (1992) A Mammalian Cell Cycle Checkpoint Pathway Utilizing p53 and GADD45 Is Defective in Ataxia-Telangiectasia. *Cell*, **71**, 587-597. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90593-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90593-2)
- [41] Liu, P., Barkley, L.R., Day, T., Bi, X., Slater, D.M., Alexandrow, M.G., *et al.* (2006) The Chk1-Mediated S-Phase Checkpoint Targets Initiation Factor Cdc45 via a Cdc25a/Cdk2-Independent Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 30631-30644. <https://doi.org/10.1074/jbc.m602982200>
- [42] Shats, I., Milyavsky, M., Tang, X., Stambolsky, P., Erez, N., Brosh, R., *et al.* (2004) p53-Dependent Down-Regulation of Telomerase Is Mediated by p21. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 50976-50985. <https://doi.org/10.1074/jbc.m402502200>
- [43] Tarapore, P. and Fukasawa, K. (2002) Loss of p53 and Centrosome Hyperamplification. *Oncogene*, **21**, 6234-6240. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205707>
- [44] Momand, J., Zambetti, G.P., Olson, D.C., George, D. and Levine, A.J. (1992) The Mdm-2 Oncogene Product Forms a Complex with the p53 Protein and Inhibits p53-Mediated Transactivation. *Cell*, **69**, 1237-1245. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90644-r](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90644-r)
- [45] Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A. and Oren, M. (1997) MDM2 Promotes the Rapid Degradation of p53. *Nature*, **387**, 296-299. <https://doi.org/10.1038/387296a0>
- [46] Shvarts, A., Steegenga, W.T., Riteco, N., van Laar, T., Dekker, P., Bazuine, M., *et al.* (1996) MDMX: A Novel p53-Binding Protein with Some Functional Properties of MDM2. *The EMBO Journal*, **15**, 5349-5357. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00919.x>
- [47] Wade, M., Li, Y. and Wahl, G.M. (2013) MDM2, MDMX and p53 in Oncogenesis and Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 83-96. <https://doi.org/10.1038/nrc3430>
- [48] Appella, E. and Anderson, C.W. (2001) Post-Translational Modifications and Activation of p53 by Genotoxic Stresses. *European Journal of Biochemistry*, **268**, 2764-2772. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2001.02225.x>
- [49] Cheng, Q., Chen, L., Li, Z., Lane, W.S. and Chen, J. (2009) ATM Activates p53 by Regulating MDM2 Oligomerization and E3 Processivity. *The EMBO Journal*, **28**, 3857-3867. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.294>
- [50] Sun, D., Li, Z., Rew, Y., Gribble, M., Bartberger, M.D., Beck, H.P., *et al.* (2014) Discovery of AMG 232, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable MDM2-p53 Inhibitor in Clinical Development. *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**, 1454-1472. <https://doi.org/10.1021/jm401753c>
- [51] Wang, S., Zhao, Y., Aguilar, A., Bernard, D. and Yang, C. (2017) Targeting the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction for New Cancer Therapy: Progress and Challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **7**, a026245. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026245>
- [52] Ballarotto, M., Bianconi, E., Valentini, S., Temperini, A., Moretti, F. and Macchiarulo, A. (2024) Rational Design, Synthesis, and Biophysical Characterization of a Peptidic MDM2-MDM4 Interaction Inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **113**, Article ID: 117937. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117937>
- [53] Tornesello, M. (2025) TP53 Mutations in Cancer: Molecular Features and Therapeutic Opportunities (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **55**, Article No. 7. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5448>
- [54] Liu, J., Shen, Y., Liu, J., Xu, D., Chang, C., Wang, J., *et al.* (2025) Lipogenic Enzyme FASN Promotes Mutant p53 Accumulation and Gain-of-Function through Palmitoylation. *Nature Communications*, **16**, Article No. 1762.

- <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57099-9>
- [55] Xu, J., Jiao, J., Xu, W., Ji, L., Jiang, D., Xie, S., *et al.* (2017) Mutant p53 Promotes Cell Spreading and Migration via Arhgap44. *Science China Life Sciences*, **60**, 1019-1029. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-9040-8>
- [56] Boudreau, H.E., Ma, W.F., Korzeniowska, A., Park, J.J., Bhagwat, M.A. and Leto, T.L. (2017) Histone Modifications Affect Differential Regulation of TGF β - Induced NADPH Oxidase 4 (NOX4) by Wild-Type and Mutant p53. *Oncotarget*, **8**, 44379-44397. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17892>
- [57] Bykov, V.J.N., Eriksson, S.E., Bianchi, J. and Wiman, K.G. (2017) Targeting Mutant p53 for Efficient Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 89-102. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.109>
- [58] Huang, X., Zhang, Y., Tang, Y., Butler, N., Kim, J., Guessous, F., *et al.* (2013) A Novel PTEN/Mutant p53/C-MYC/BCL-XL Axis Mediates Context-Dependent Oncogenic Effects of PTEN with Implications for Cancer Prognosis and Therapy. *Neoplasia*, **15**, 952-965. <https://doi.org/10.1593/neo.13376>
- [59] Tsou, S., Hou, M., Hsu, L., Chen, T. and Chen, Y. (2015) Gain-of-Function p53 Mutant with 21-bp Deletion Confers Susceptibility to Multidrug Resistance in MCF-7 Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 233-242. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2406>
- [60] Tan, B.S., Tiong, K.H., Choo, H.L., Fei-Lei Chung, F., Hii, L., Tan, S.H., *et al.* (2015) Mutant p53-R273h Mediates Cancer Cell Survival and Anoikis Resistance through Akt-Dependent Suppression of Bcl2-Modifying Factor (BMF). *Cell Death & Disease*, **6**, e1826-e1826. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.191>
- [61] Zhang, C., Liu, J., Liang, Y., Wu, R., Zhao, Y., Hong, X., *et al.* (2013) Tumour-Associated Mutant p53 Drives the Warburg Effect. *Nature Communications*, **4**, Article No. 2935. <https://doi.org/10.1038/ncomms3935>
- [62] Freed-Pastor, W.A., Mizuno, H., Zhao, X., Langerød, A., Moon, S., Rodriguez-Barrueco, R., *et al.* (2012) Mutant p53 Disrupts Mammary Tissue Architecture via the Mevalonate Pathway. *Cell*, **148**, 244-258. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.017>
- [63] Cooks, T., Pateras, I.S., Tarcic, O., Solomon, H., Schetter, A.J., Wilder, S., *et al.* (2013) Mutant p53 Prolongs NF- κ B Activation and Promotes Chronic Inflammation and Inflammation-Associated Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, **23**, 634-646. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.03.022>
- [64] Cooks, T., Pateras, I.S., Jenkins, L.M., Patel, K.M., Robles, A.I., Morris, J., *et al.* (2018) Mutant p53 Cancers Reprogram Macrophages to Tumor Supporting Macrophages via Exosomal miR-1246. *Nature Communications*, **9**, Article No. 771. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03224-w>
- [65] Joerger, A.C. and Fersht, A.R. (2016) The p53 Pathway: Origins, Inactivation in Cancer, and Emerging Therapeutic Approaches. *Annual Review of Biochemistry*, **85**, 375-404. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014710>
- [66] Dahiya, V., Agam, G., Lawatscheck, J., Rutz, D.A., Lamb, D.C. and Buchner, J. (2019) Coordinated Conformational Processing of the Tumor Suppressor Protein p53 by the Hsp70 and Hsp90 Chaperone Machineries. *Molecular Cell*, **74**, 816-830.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.03.026>
- [67] Sharp, S. and Workman, P. (2006) Inhibitors of the HSP90 Molecular Chaperone: Current Status. *Advances in Cancer Research*, **95**, 323-348.
- [68] Chai, K., Ning, X., Nguyễn, T.T.T., Zhong, B., Morinaga, T., Li, Z., *et al.* (2018) Heat Shock Protein 90 Inhibitors Augment Endogenous Wild-Type p53 Expression but Down-Regulate the Adenovirally-Induced Expression by Inhibiting a Proteasome Activity. *Oncotarget*, **9**, 26130-26143. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25452>
- [69] Ryu, H., Shin, D., Lee, D.H., Choi, J., Han, G., Lee, K.Y., *et al.* (2017) HDAC6 Deacetylates p53 at Lysines 381/382 and Differentially Coordinates p53-Induced Apoptosis. *Cancer Letters*, **391**, 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.033>
- [70] Parrales, A., Ranjan, A., Iyer, S.V., Padhye, S., Weir, S.J., Roy, A., *et al.* (2016) DNAJA1 Controls the Fate of Misfolded Mutant p53 through the Mevalonate Pathway. *Nature Cell Biology*, **18**, 1233-1243. <https://doi.org/10.1038/ncb3427>
- [71] Kong, L., Meng, F., Zhou, P., Ge, R., Geng, X., Yang, Z., *et al.* (2024) An Engineered DNA Aptamer-Based PROTAC for Precise Therapy of p53-R175h Hotspot Mutant-Driven Cancer. *Science Bulletin*, **69**, 2122-2135. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2024.05.017>
- [72] Lambert, J.M.R., Gorzov, P., Vepintsev, D.B., Söderqvist, M., Segerbäck, D., Bergman, J., *et al.* (2009) PRIMA-1 Reactivates Mutant p53 by Covalent Binding to the Core Domain. *Cancer Cell*, **15**, 376-388. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.003>
- [73] Haffo, L., Lu, J., Bykov, V.J.N., Martin, S.S., Ren, X., Coppo, L., *et al.* (2018) Inhibition of the Glutaredoxin and Thioredoxin Systems and Ribonucleotide Reductase by Mutant p53-Targeting Compound Apr-246. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12671. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31048-7>
- [74] Denko, N.C. (2008) Hypoxia, HIF1 and Glucose Metabolism in the Solid Tumour. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 705-713. <https://doi.org/10.1038/nrc2468>

- [75] Narayanan, D., Ma, S. and Özcelik, D. (2020) Targeting the Redox Landscape in Cancer Therapy. *Cancers*, **12**, Article 1706. <https://doi.org/10.3390/cancers12071706>
- [76] Kummar, S., Fellous, M. and Levine, A.J. (2025) The Roles of Mutant p53 in Reprogramming and Inflammation in Breast Cancers. *Cell Death & Differentiation*, **32**, 1949-1953. <https://doi.org/10.1038/s41418-025-01549-w>
- [77] Santini, V., Stahl, M. and Sallman, D.A. (2024) TP53 Mutations in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: Insights and Treatment Updates. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **44**, e432650. https://doi.org/10.1200/edbk_432650
- [78] Liu, X., Wilcken, R., Joerger, A.C., Chuckowree, I.S., Amin, J., Spencer, J., et al. (2013) Small Molecule Induced Re-activation of Mutant p53 in Cancer Cells. *Nucleic Acids Research*, **41**, 6034-6044. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt305>
- [79] Puzio-Kuter, A.M., Xu, L., McBrayer, M.K., Dominique, R., Li, H.H., Fahr, B.J., et al. (2025) Restoration of the Tumor Suppressor Function of Y220c-Mutant p53 by Rezatapopt, a Small-Molecule Reactivator. *Cancer Discovery*, **15**, 1159-1179. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-24-1421>
- [80] Zhou, S., Chai, D., Wang, X., Neeli, P., Yu, X., Davtyan, A., et al. (2023) AI-Powered Discovery of a Novel p53-Y220c Reactivator. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1229696. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1229696>
- [81] Fujihara, K.M., Zhang, B.Z., Jackson, T.D., Ogunkola, M.O., Nijagal, B., Milne, J.V., et al. (2022) Eprenetapopt Triggers Ferroptosis, Inhibits NFS1 Cysteine Desulfurase, and Synergizes with Serine and Glycine Dietary Restriction. *Science Advances*, **8**, eabm9427. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm9427>
- [82] Zhou, F., Sun, Y., Chen, X., Wu, D., Tao, Z., Wu, L., et al. (2025) UBE2T-Mediated Hp1 α Ubiquitination Enhances Nucleolar Function and Promotes the Progression of IDH1/TP53-Mutant Glioma. *Clinical Cancer Research*, **31**, 3970-3983. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-25-0261>
- [83] Loureiro, J.B., Ribeiro, R., Nazareth, N., Ferreira, T., Lopes, E.A., Gama, A., et al. (2022) Mutant p53 Reactivator SLMP53-2 Hinders Ultraviolet B Radiation-Induced Skin Carcinogenesis. *Pharmacological Research*, **175**, Article ID: 106026. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106026>
- [84] Miller, J.J., Kwan, K., Blanchet, A., Orvain, C., Mellitzer, G., Smith, J., et al. (2023) Multifunctional Metallochaperone Modifications for Targeting Subsite Cavities in Mutant p53-Y220c. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **242**, Article ID: 112164. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112164>
- [85] Khadiullina, R., Chasov, V., Gilyazova, E., Davletshin, D., Mirgayazova, R., Mingaleeva, R., et al. (2025) Cellular Activity Upregulation of the Thermolabile p53 Cancer Mutant Y220C by Small Molecule Indazole Derivatives. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 508. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02781-6>
- [86] Di Agostino, S., Strano, S., Emiliozzi, V., Zerbini, V., Mottolese, M., Sacchi, A., et al. (2006) Gain of Function of Mutant p53: The Mutant p53/NF-Y Protein Complex Reveals an Aberrant Transcriptional Mechanism of Cell Cycle Regulation. *Cancer Cell*, **10**, 191-202. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.08.013>
- [87] Gaiddon, C., Lokshin, M., Ahn, J., Zhang, T. and Prives, C. (2001) A Subset of Tumor-Derived Mutant Forms of p53 Down-Regulate p63 and p73 through a Direct Interaction with the p53 Core Domain. *Molecular and Cellular Biology*, **21**, 1874-1887. <https://doi.org/10.1128/mcb.21.5.1874-1887.2001>
- [88] Kravchenko, J.E., Ilyinskaya, G.V., Komarov, P.G., Agapova, L.S., Kochetkov, D.V., Strom, E., et al. (2008) Small-molecule RETRA Suppresses Mutant p53-Bearing Cancer Cells through a p73-Dependent Salvage Pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 6302-6307. <https://doi.org/10.1073/pnas.0802091105>