

肿瘤细胞中 p53 与 PLK1 相互关系的研究进展

钟雅婷 唐运莲

摘 要 抑癌基因 p53 是基因组的守护者和准确进行有丝分裂的关键,但在大部分人类肿瘤中由于 TP53 的突变或 p53 信号转导通路的失活导致 p53 功能丢失。PLK1,是有丝分裂和胞质分裂关键性的调控因子,在大部分肿瘤中高表达,并且它的表达常与不良预后相关,提示其可作为治疗靶点的潜能。p53 和 PLK1 之间相互作用,呈负向调节。p53 抑制 PLK1 启动子的转录,而 PLK1 通过直接结合于 p53 抑制其功能或通过促进其降解而灭活。PLK1 抑制剂以所有迅速分裂的细胞为目标,无论是肿瘤细胞还是增殖的正常细胞。PLK1 抑制剂治疗后,在具有野生型 p53 的肿瘤细胞中 p53 被激活且诱导强烈的细胞凋亡,然而 p53 失活的肿瘤细胞中有丝分裂阻滞仅有少量细胞凋亡。此外,具有 p53 活性的细胞可免受 PLK1 抑制的细胞毒性。因此,在 p53 缺失或突变的肿瘤细胞中予以 PLK1 抑制剂抗肿瘤治疗,并恢复 p53 功能,将成为有效地抗肿瘤治疗策略。

关键词 p53 PLK1 负向调节 联合治疗

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.02.038

一、抑癌基因 p53

人类 p53 基因是一种抑癌基因,定位于 17P13.1^[1]。作为基因组的守护者和细胞存活的主调节器,p53 的活性与细胞中许多重要行为相关,包括 DNA 修复、细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老、变异、细胞黏附、细胞运动、老化、自噬、细胞新陈代谢和体细胞的重新编码等。在内环境稳定时,p53 表达水平很低,主要受负调节因子 MDM2(人类直接同源 HDM2)和 MDMX(人类直接同源 HDMX)的抑制。在应激细胞中,p53 诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡,使细胞在新一轮复制或程序性细胞死亡永久去除前得以修复或恢复,从而抑制肿瘤的发生^[2]。

p53 促进染色体分离,确保细胞染色体维持二倍体,当细胞进行错误的有丝分裂出现四倍体时,p53 能促进细胞周期阻滞。在有丝分裂应激时,p53 基因参与染色质结构的重构和重组^[3]。纺锤体组装检查点(SAC)在有丝分裂中促进姐妹染色单体分离,BubR1 和 MPS1 是重要的纺锤体组装检查点激酶。BubR1 在有丝分裂中与 p53 相互作用、磷酸化 p53,并调节 p53 蛋白的稳定性。MPS1 使 p53 T18 磷酸化,在有丝分裂过程中激活 p53。这种磷酸化作用破坏了 p53 与 MDM2 的相互作用,并且废除了 MDM2

介导的 p53 泛素化。MDM2 是关键 E3 泛素连接酶,它通过蛋白酶体降解和转录失活来抑制 p53 基因的表达。MPS1 和 BubR1 介导 p53 磷酸化,从而激活 p53,能准确地诱导 p53 依赖性细胞死亡。当有丝分裂纺锤体损伤或癌基因诱导 DNA 损伤时,MPS1 或 BubR1 被抑制,从而使 p53 介导的细胞凋亡信号通路失活,并出现多倍体/非整倍性细胞的积累^[4]。总的来说,p53 是准确地进行有丝分裂的关键,p53 的激活对于细胞在出现各种错误的有丝分裂时仍保持基因组的稳定是必不可少的。

在大多数人类恶性肿瘤中,p53 突变或 p53 活性调控因子破坏导致 p53 功能丢失,提示 p53 在抑制肿瘤中的起重要作用^[5]。此外,p53 基因的突变在人类癌症中是最常见的遗传变异,p53 基因突变能通过加强细胞转化促进恶变进展,并在抗肿瘤治疗时起抵制作用^[6]。不禁让人联想,以突变型 p53 为靶标或恢复野生型 p53 的功能,可作为有效的抗肿瘤治疗方法。

二、肿瘤治疗靶点 PLK1

PLK1(polo-like kinase1)是哺乳类动物 PLKs 家族中研究最多的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。PLK1 在 S 期(DNA 合成期)末开始表达,在有丝分裂 Cyclin B1 和 CDC25c 发生磷酸化作用时其活动达到顶峰,从而开始进入有丝分裂^[7]。PLK1 定位于中心体、有丝分裂纺锤体、着丝粒、中心纺锤体及中间体等。在有丝分裂中,PLK1 参与中心体成熟、双极纺锤体形成、着丝粒-微管动力学、后期促进复合体激活、染色体分离以及胞质分裂的执行。PLK1 极力促进细

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272182)

作者单位:421000 衡阳,南华大学肿瘤所(钟雅婷),病理学教研室(唐运莲)

通讯作者:唐运莲,副教授,硕士生导师,电子信箱:tangyunlian@163.com

胞周期的前进,通过活化后期促进复合物(APC)来启动有丝分裂,是肿瘤细胞侵袭性增殖的原因,被认为是细胞增殖的标志。PLK1 的过表达使细胞不顾检查点,并引起基因组不稳定和促进肿瘤的发生。PLK1 在多种恶性肿瘤中高表达,并常作为不良预后的指标^[8]。Tan 等^[9]研究证实 PLK1 是 PDK1/Myc 通路中的关键成员,PDK1 首先激活 PLK1,激活的 PLK1 通过磷酸化 Ser 62 位点进一步激活 Myc,共同维持肿瘤细胞的生长、分化等。此外,PLK1 已作为消除各种肿瘤干细胞的潜在药物治疗靶点,提示抑制 PLK1 的表达能抑制肿瘤的复发和转移^[10]。

PLK1 有两个重要的功能性目标域:一个激酶结构域在 N - 末端;一个独特的 polo - box 结构域(PBD)在 C - 末端。PBD 是 PLK1 的重要调节域,被认为是理想的靶标^[11]。天然物质百里醌(TQ)以及其合成衍生物 Poloxin 是第 1 个以 PLK1 的 PBD 为目标低分子抑制剂。Poloxin 对 PLK1 的 PBD 具有高度特异性,它在肿瘤细胞系中抑制细胞增殖和促进细胞凋亡,也在异种移植的小鼠模型中抑制肿瘤生长。此外,以 PLK1 的 PBD 结构域为目标的小分子及多肽已被研发,并且这些抑制剂具有强有力的抗肿瘤活性,如 BI2536 和 BI6727^[12]。然而,在关于这些 PLK1 抑制剂的研究中发现,由于有丝分裂中 PLK1 起重要作用,PLK1 抑制剂以所有快速分裂的肿瘤细胞以及正常细胞为目标,这与临床试验中观察到的 PLK1 抑制剂抑制正常细胞增殖的不良反应一致^[13]。

三、p53 和 PLK1 之间的负向调节

1. p53 直接或间接地抑制 PLK1 启动子:PLK1 基因主要受 p53 和 RB 通路抑制^[14](图 1)。p53 基因可直接抑制 PLK1 启动子的转录。根据染色质免疫沉淀分析,p53 基因能结合到 PLK1 启动子在两个不同的位点,分别为 p53 应答元件 1(p53RE1)和 p53 应答元件 2(p53RE2),从而直接抑制 PLK1 基因的表达。其次,p53 的下游效应器 p21 以 PLK1 启动子中的 CDE/CHR 序列(细胞周期依赖元素/细胞周期基因同源区)为目标,一定程度上抑制 PLK1 的表达^[15]。p21 还能抑制细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 2(Cdk2)使 RB 的高度磷酸化,激活 RB 通路,通过染色质重塑复合物 SWI/SNF 抑制 PLK1 启动子的活性。RB 家族成员 p130、p107、p105 在 PLK1 基因的转录抑制中起关键作用^[16]。再次,p53 抑制致癌转录因子 FoxM1 的表达,而 FoxM1 能促进 PLK1 的表达^[17]。FoxM1 的转录激活依赖于 PLK1 引起的磷酸

化作用^[18]。

p53 除了直接对启动子进行转录调控以外,还可通过诱导 micro - RNAs(miRNAs)控制转录后靶基因调控,例如 miR - 34 家族^[19]。最近研究表明,在肿瘤细胞中可规定 miR - 100 和 miR - 10b * 作为 PLK1 表达的指标。这对进一步解释 p53 是否在这些 miRNAs 之后影响 PLK1 的表达十分重要^[20,21]。

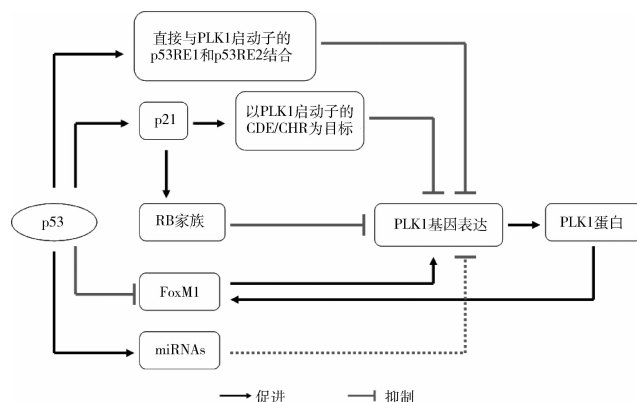


图 1 p53 控制 PLK1 基因表达的示意图

2. PLK1 直接或间接地抑制 p53 的功能:然而,PLK1 不愿意服从 p53 的监管,通过直接或者间接的机制负调控 p53(图 2)。在 H1299 肺癌细胞中,PLK1 直接与抑癌基因 p53 结合,抑制 p53 的转录激活和 p53 的促凋亡作用。在 p53 缺失突变体的免疫沉淀反应分析中发现,p53 的序列特异的 DNA 结合结构域与 PLK1 发生相互作用。在肺癌 H1299 细胞中,p53 缺失大大地减少了 p53 介导的 p21、MDM2 和 BAX 等启动子的转录,然而激酶缺失突变的 PLK1 不能减少 p53 的转录活性,这表明 PLK1 介导的 p53 负调控可能是 PLK1 在肿瘤发生中的作用的基本机制^[22]。

此外,已有进一步的研究表明 p53 被 PLK1 灭活。首先,PLK1 使 MDM2 的 Ser260 磷酸化,并且促进 MDM2 介导的 p53 转化^[23]。其次,PLK1 的过表达通过激活细胞周期蛋白 CDC25c 减少 p53 Ser15 的磷酸化。PLK1、CDC25c 和 p53 形成一个三元复合物可能妨碍了 p53 的 DNA 结合能力。其中,CDC25c 是一个 PLK1 依赖的磷酸化作用激活的磷酸酶。即 PLK1 能抑制 Ser - 15 的磷酸化,而 Ser - 15 磷酸化对阻断 p53 和 MDM2 之间的相互作用是必须的,因此 PLK1 的激活导致 p53 的降解。再次,PLK1 能使拓扑异构酶 I 结合蛋白(Topors)Ser - 718 磷酸化,从而增强了 p53 的降解。Topors 是 SUMO E3 连接酶,它被 PLK1

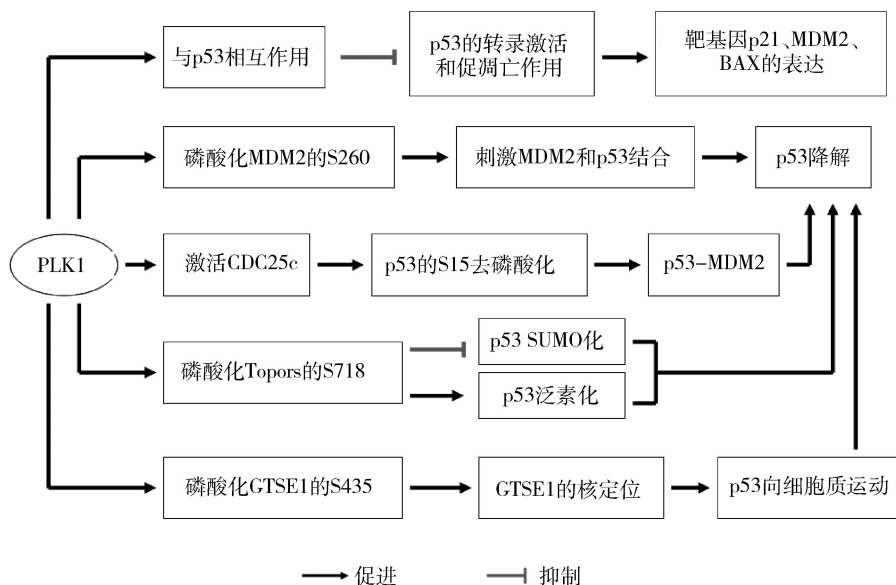


图2 PLK1促使p53失活的示意图

磷酸化后抑制 p53 SUMO 化,但加强了 p53 的泛素化,从而导致 p53 的降解。此外,有丝分裂蛋白 GTSE1 负向调节 p53, G₂ 检查点恢复后 GTSE1 诱导 p53 从细胞核输出。PLK1 在这个过程中起关键作用,它通过使 GTSE1 Ser - 435 磷酸化,促进 GTSE1 的核定位,随后使 p53 从细胞核往细胞质运动,并在 G₂ 检查点恢复期间, p53 在细胞质中被降解灭活^[11]。

因此,这些数据有力地证明 PLK1 通过直接结合妨碍 p53 功能或者通过促进 p53 转化,来抑制它的对手 p53。

四、p53 和 PLK1 在肿瘤治疗中的关系

在肿瘤细胞中, p53 的状态是否对 PLK1 抑制剂抗肿瘤作用产生影响呢? 已有研究提出, 下调 PLK1 引起的细胞毒性在无功能性 p53 的细胞中增加。在 RNA 水平阻滞 PLK1 的初步研究中, PLK1 抑制化合物应用于治疗有功能性 p53 和缺乏 p53 功能的肿瘤^[24]。结果表明, 无论是在 p53^{+/+} 或 p53^{-/-} 的细胞中, ATP 竞争性抑制剂 BI 6727 和 BI 2536 或 PBD 抑制剂 Poloxin 治疗的反应, 并不取决于肿瘤细胞中功能性 p53 地位。但具有野生型 p53 的肿瘤相比于 p53 缺失的细胞系经历更高层次的细胞凋亡, 这表明野生型 p53 在 PLK1 抑制后促进细胞死亡。在肿瘤细胞中, p53 功能长期缺失将引起基因组不稳定, 可导致 PLK1 抑制的敏感度增高, 这提示要求进一步研究 DNA 复制应激、有丝分裂应激以及代谢应激是如何与 PLK1 抑制的敏感度增高相联系的。

来自于同一实验室的后续研究系统地解决了有丝分裂应激是否与 PLK1 抑制剂在有或没有 p53 功能的肿瘤细胞中治疗结果相关^[25]。研究人员用微管去稳定剂(诺考达唑和长春新碱)或稳定剂(紫杉醇)和驱动蛋白抑制剂 Monastrol 预处理细胞, 用来在 PLK1 抑制复合物给药前诱导有丝分裂应激。PLK1 催化抑制剂(BI2635 和 BI6727)以及 PBD 抑制剂(Poloxin)被选择用来抑制 PLK1 的功能。这些复合物能诱导不同水平的程序化细胞死亡, 在结肠癌 HCT116 p53^{+/+} 细胞中诱导高水平的细胞凋亡, 而 HCT116 p53^{-/-} 细胞中有丝分裂阻滞, 仅少量细胞凋亡。在具有功能性 p53 的结肠癌 HCT116 和骨肉瘤 U2OS 细胞中, 消除 p53 功能减少了细胞凋亡, 并且在剩余的细胞中 DNA 损害。这项研究提出一个不同于 RNA 下调的结果, 无论是单一还是联合(与抗有丝分裂药物)治疗中, 功能性 p53 增加了 PLK1 阻滞的功效。

在 TP53 基因突变和不良临床预后的原发乳腺肿瘤中, PLK1 水平被认为是决定 p53 突变和抑制 PLK1 表达失败之间的临床的连接。在 215 例原发乳腺肿瘤组织的微阵列波片进行 PLK1、MDM2、Ki67 抗体免疫组织化学分析。TP53 基因也在所有肿瘤样品中进行测序, 并检测 p53 蛋白表达情况。在这一群中, 伴随有 PLK1 表达和 TP53 突变的患者明显比单独有两者之一因素的患者预后差。此外, 高表达的 PLK1 主要在三阴乳癌中, 被认为是预后最差的乳腺癌, 并且也有突变型 p53。

Sur 等对具有活性的 TP53 基因或失活的 TP53 基因成对的细胞系进行了一个转录组分析。在 p53 缺陷的肿瘤细胞中观察到 PLK1 一致上调,提示 p53 缺陷的肿瘤细胞的生存能力依赖 PLK1。实际上,进一步研究显示通过电离辐射阻滞在 G₁ 期具有 p53 活性的细胞免受 PLK1 抑制的细胞毒性,可能是因为 G₁ 期阻滞细胞未进入有丝分裂。相反地,p53 缺陷的肿瘤细胞予以电离辐射处理后进入有丝分裂,并且随后被 PLK1 抑制剂杀死。在体内观察异种移植老鼠予以 BI2536 单独处理或联合 Nutlin-3 (阻断 MDM2 结合 p53 的低分子,使 p53 稳定)。尽管在 BI2536 单独抗肿瘤作用或联合 Nutlin-3 没有差别,但是在联合 Nutlin-3 时 BI2536 诱导的中性粒细胞减少症明显减轻。提示 Nutlin-3 在具有 p53 活性的造血细胞中诱导 p53 将细胞阻滞 G₁ 期的作用,保护正常细胞免受 PLK1 抑制诱导的毒性。

五、展 望

肿瘤中 p53 频繁的失活不禁让人思考,恢复 p53 功能能否作为一个有效的肿瘤特异性治疗。在 p53 缺失、突变或抑制的肿瘤中,以恢复野生型 p53 功能为目标的策略已被积极地实施,且一些已经进入临床试验。在肿瘤发生中 PLK1 的关键作用促使了有效的特异的低分子 PLK1 抑制剂的发展。对 PLK1 RNA 进行干扰和与 PLK1 关键部位(ATP 激酶机构域和 PBD 结构域)结合从而抑制 PLK1 功能的临床前研究已经报道,甚至一些已经进行临床研究。此外,由于 p53 控制干细胞重编程且抑制 PLK1 能消除肿瘤起始细胞^[10],可以想象,恢复 p53 和抑制 PLK1 将协同地阻止恶性肿瘤的复发和转移。目前已有报道表明,BI2536 能使原代的心肌成纤维细胞产生异倍体。然而,在 PLK1 抑制剂处理后幸存的肿瘤细胞或正常但增殖的细胞中,功能性 p53 的再活化是否能阻止 PLK1 抑制剂引起的基因组的不稳定性。在 p53 缺失或突变的肿瘤细胞中功能性 p53 的恢复,能否使 PLK1 抑制剂抗肿瘤的增殖、复发、转移作用更加有效。这些都有待实验研究证明。由于正常细胞具有野生型 p53,需要更多的研究确定预测性生物学标志物,如何联合用药如持续时间和剂量等,从而取得最好的效果和最小的不良反应。

参考文献

- Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53 [J]. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 557-582
- Maddocks OD, Berkens CR, Mason SM, *et al.* Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer

- cells[J]. *Nature*, 2013, 493(7433): 542-546
- Kuffer C, Kuznetsova AY, Storchova Z. Abnormal mitosis triggers p53-dependent cell cycle arrest in human tetraploid cells[J]. *Chromosoma*, 2013, 122(4): 305-318
- Ha GH, Breuer EK. Mitotic kinases and p53 signaling[J]. *Biochem Res Int*, 2012, 195903
- Kandath C, McLellan MD, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types[J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-339
- Yan W, Liu S, Xu E, *et al.* Histone deacetylase inhibitors suppress mutant p53 transcription via histone deacetylase 8 [J]. *Oncogene*, 2013, 32(5): 599-609
- McInnes C, Wyatt MD. PLK1 as an oncology target: current status and future potential[J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(13-14): 619-625
- de Carcer G, Manning G, Malumbres M. From PLK1 to PLK5: functional evolution of polo-like kinases [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(14): 2255-2262
- Tan J, Li Z, Lee PL, *et al.* PDK1 signaling toward PLK1-MYC activation confers oncogenic transformation, tumor-initiating cell activation, and resistance to mTOR-targeted therapy[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(10): 1156-1171
- Hu K, Law JH, Fotovati A, *et al.* Small interfering RNA library screen identified polo-like kinase-1 (PLK1) as a potential therapeutic target for breast cancer that uniquely eliminates tumor-initiating cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1): R22
- Craig SN, Wyatt MD, McInnes C. Current assessment of polo-like kinases as anti-tumor drug targets[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2014, 9(7): 773-789
- Yuan J, Sanhaji M, Kramer A, *et al.* Polo-box domain inhibitor poloxin activates the spindle assembly checkpoint and inhibits tumor growth in vivo[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 2091-2099
- Mross K, Ditttrich C, Aulitzky WE, *et al.* A randomised phase II trial of the Polo-like kinase inhibitor BI 2536 in chemo-naive patients with unresectable exocrine adenocarcinoma of the pancreas - a study within the Central European Society Anticancer Drug Research (CESAR) collaborative network[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(2): 280-286
- Louwen F, Yuan J. Battle of the eternal rivals: restoring functional p53 and inhibiting Polo-like kinase 1 as cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(7): 958-971
- McKenzie L, King S, Marcar L, *et al.* p53-dependent repression of polo-like kinase-1 (PLK1) [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(20): 4200-4212
- Gunawardena RW, Siddiqui H, Solomon DA, *et al.* Hierarchical requirement of SWI/SNF in retinoblastoma tumor suppressor-mediated repression of PLK1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(28): 29278-29285
- Gartel AL. Suppression of the Oncogenic Transcription Factor FOXM1 by proteasome inhibitors[J]. *Scientifica: Cairo*, 2014, 596528

(转第 98 页)

综上所述,乳腺癌中 DAX - 1 和 AR 的高表达可能预示良好的预后,然而,DAX - 1 和 AR 对乳腺癌细胞和相关分子的调控作用还存在很多疑点,有些研究得出不同的结论,因此,需进一步研究两者对乳腺癌发生、发展作用的机制,才可能对判断乳腺癌患者的预后及提供新的内分泌辅助治疗生物学标志物有一定的帮助。

参考文献

- Lu SM, Nelson JA, Fischer JP, *et al.* The impact of complications on function, health, and satisfaction following abdominally based autologous breast reconstruction: a prospective evaluation[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, 67(5): 682 - 692
- Naderi A, Hughes - Davies L. A functionally significant cross - talk between androgen receptor and ErbB2 pathways in estrogen receptor negative breast cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(6): 542 - 548
- Lanzino M, Maris P, Sirianni R, *et al.* DAX - 1, as an androgen - target gene, inhibits aromatase expression: a novel mechanism blocking estrogen-dependent breast cancer cell proliferation[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 7(4): e724
- Jiang HL, Xu D, Yu H, *et al.* DAX - 1 inhibits hepatocellular carcinoma proliferation by inhibiting β - catenin transcriptional activity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(3): 734 - 742
- Saito S, Ito K, Suzuki T, *et al.* Orphan nuclear receptor DAX - 1 in human endometrium and its disorders [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(10): 645 - 652
- Tong SJ, Liu J, Wang X, *et al.* MicroRNA181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX1 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1296 - 1300
- 田慧玲,周风华,郑洁等, Ki - 67、AR 及 FRA 在三阴性乳腺癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(4): 830 - 833
- Chae BJ, Lee A, Bae JS, *et al.* Expression of nuclear receptor DAX - 1 and androgen receptor in human breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(8): 768 - 772
- 吴亮,王建明. 乳腺癌相关基因异常甲基化研究进展及其临床应用[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(2): 156 - 159
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, *et al.* Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(18): 3817 - 3827
- Park S, Koo J, Park HS, *et al.* Expression of androgen receptors in primary breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(3): 488 - 492
- 吴晶晶. 乳腺癌相关雄激素受体的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(3): 280 - 283
- Lardone MC, Parda - Bustamante A, Ebensperger M, *et al.* DAX - 1 and DAX - 1A expression in human testicular tissues with primary spermatogenic failure[J]. *Mol Hum Reprod*, 2011, 17(12): 739 - 746
- Von Schalburg KR, Yasuike M, Yazawa R, *et al.* Regulation and expression of sexual differentiation factors in embryonic and extragonadal tissues of Atlantic salmon[J]. *BMC Genomics*, 2011, 22(12): 31 - 38
- Zhang H, Slewa A, Janssen E, *et al.* The prognostic value of the orphan nuclear receptor DAX - 1 (NROB1) in node - negative breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(2): 443 - 449
- Sadasivam M, Ramachandirin B, Balakrishnan S, *et al.* TNF - α - mediated suppression of Leydig cell steroidogenesis involves DAX - 1 [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(7): 549 - 556
- Maris P, Campan A, Barone I, *et al.* Androgens inhibit aromatase expression through DAX - 1: insights into the molecular link between hormone balance and Leydig cancer development[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(4): 1251 - 1262
- Lanzino M, Sisci D, Morelli C, *et al.* Inhibition of cyclin D1 expression by androgen receptor in breast cancer cells - identification of a novel androgen response element[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16): 5351 - 5365
- (收稿日期:2015 - 06 - 26)
- (修回日期:2015 - 07 - 25)
- (接第 149 页)
- Zhang J, Yuan C, Wu J, *et al.* Polo - like kinase 1 - mediated phosphorylation of Forkhead box protein M1b antagonizes its SUMOylation and facilitates its mitotic function[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(6): 3708 - 3719
- Rokavec M, Li H, Jiang L, *et al.* The p53/miR - 34 axis in development and disease[J]. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(3): 214 - 230
- Liu J, Lu KH, Liu ZL, *et al.* MicroRNA - 100 is a potential molecular marker of non - small cell lung cancer and functions as a tumor suppressor by targeting polo - like kinase 1[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 519
- Biagioni F, Bossel BN, Fontemaggi G, *et al.* miR - 10b *, a master inhibitor of the cell cycle, is down - regulated in human breast tumours[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(11): 1214 - 1229
- Ando K, Ozaki T, Yamamoto H, *et al.* Polo - like kinase 1 (PLK1) inhibits p53 function by physical interaction and phosphorylation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(24): 25549 - 25561
- Dias SS, Hogan C, Ochocka AM, *et al.* Polo - like kinase - 1 phosphorylates MDM2 at Ser260 and stimulates MDM2 - mediated p53 turnover[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(22): 3543 - 3548
- Sanhaji M, Kreis NN, Zimmer B, *et al.* p53 is not directly relevant to the response of Polo - like kinase 1 inhibitors[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(3): 543 - 553
- Sanhaji M, Louwen F, Zimmer B, *et al.* Polo - like kinase 1 inhibitors, mitotic stress and the tumor suppressor p53 [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(9): 1340 - 1351
- (收稿日期:2015 - 07 - 03)
- (修回日期:2015 - 08 - 02)