

TP53 突变在前列腺癌发生发展以及治疗与预后评估中作用的研究进展*

汪正斌¹ 温诚浩¹ 张力^{1,2}

[摘要] 前列腺癌(prostate cancer,PCa)是男性泌尿生殖系最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率近年来逐渐升高。研究表明肿瘤抑制基因 TP53 突变在 PCa 中起着重要作用,TP53 突变后形成突变型 TP53,其表达产物突变型 P53 蛋白即失去原有的抑癌作用。因此,探究 TP53 基因突变在 PCa 发生与进展等方面中的作用,进而以 TP53 突变为靶点治疗 PCa 逐渐成为研究热点,这对于延长 PCa 患者生存期可能具有重要的临床意义。本文就 TP53 基因突变在 PCa 发生发展以及治疗与预后评估中作用的研究进展作一综述。

[关键词] 前列腺癌;TP53 基因;突变

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.02.017

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Research progress on the role of TP53 mutation in the occurrence, development, treatment, and prognosis evaluation of prostate cancer

WANG Zhengbin¹ WEN Chenghao¹ ZHANG Li^{1,2}

(¹Department of Urology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Institute of Urology, Anhui Medical University, Anhui Province Key Laboratory of Genitourinary Diseases, Hefei, 230022, China; ²Research and Experimental Center of First Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

Corresponding author: ZHANG Li, E-mail: lzhang@ahmu.edu.cn

Abstract Prostate cancer is one of the most frequently malignant tumors in male genitourinary system, and its morbidity and mortality have gradually increased in recent years. A large number of studies have shown that the mutation of tumor suppressor gene TP53 plays an important role in PCa. Mutant TP53 is formed after mutation of TP53, and its expression product mutant P53 protein loses its original anti-tumor effect. Therefore, to explore the role of TP53 gene mutation in the occurrence and progression of PCa, and then treat PCa by targeting TP53 mutation has gradually become a research hotspot, which may have important clinical significance for prolonging the survival of PCa patients. This article reviews the research progress on the role of TP53 gene mutation in the occurrence, development, treatment, and prognosis evaluation of PCa.

Key words prostate cancer; TP53 gene; mutation

前列腺癌(prostate cancer,PCa)是男性泌尿生殖系最常见的恶性肿瘤。最新数据显示全球 PCa 年新发病例约 141 万,死亡病例约 38 万,是男性第二常见的癌症和第五位癌症死亡原因^[1]。在中国,随着居民寿命的延长以及生活方式的改变,男性 PCa 的发病率和死亡率显著增加^[2],2019 年发病率和死亡率分别为 21.17/10 万和 7.50/10 万,较 1990 年分别上升了 388.91%和 124.55%,且近年来的增速进一步加快,防治形势愈发严峻^[3]。PCa 的发生、进展与很多肿瘤抑制基因的突变密切相

关,其中,TP53 作为一种肿瘤抑制基因,其突变对 PCa 的发生与进展有着较为显著的影响^[4]。目前,关于 TP53 基因突变与 PCa 的研究日益增多,其突变在 PCa 发生、进展、治疗及预后评估中的作用也日益凸显。本文针对 TP53 基因突变在 PCa 中作用的研究进展作以下综述。

1 TP53 概述

TP53 基因主要由 11 个外显子及 10 个内含子构成,是体内最重要的肿瘤抑制基因之一,该基因编码一种分子量为 53 kDa 的蛋白质 P53。P53 蛋白是一种转录因子,由 393 个氨基酸残基组成,包含了 5 个功能结构域:N 端反式激活结构域(transcription activation domain,TAD)、富含脯氨酸结构域(proline-rich domain,PRD)、核心 DNA 结合结构域(DNA-binding domain,DBD)、四聚化

*基金项目:国家自然科学基金(No:82272149)

¹安徽医科大学第一附属医院泌尿外科 安徽医科大学泌尿外科研究所 泌尿生殖系统疾病安徽省重点实验室(合肥,230022)

²安徽医科大学第一附属医院科研实验中心

通信作者:张力,E-mail:lzhang@ahmu.edu.cn

结构域(tetramerization domain, TD)和调节结构域(regulatory domain, RD)^[5]。P53 蛋白分为野生型 P53 蛋白(wild-type P53, wt-P53)和突变型 P53 蛋白(mutant P53, mut-P53)2 种, wt-P53 蛋白通过其 DBD 与靶基因结合,当细胞受到外源性或内源性应激因素刺激时,wt-P53 蛋白能够诱导细胞周期阻滞,使细胞有足够时间修复 DNA 损伤,从而发挥强大的抑癌作用^[6];同时,在 DNA 损伤无法修复时,wt-P53 蛋白又可诱导细胞凋亡来清除受损或癌变细胞^[7]。相反,mut-P53 蛋白通常在 DBD 区产生单个残基替换,无法与 wt-P53 蛋白的功能靶基因结合,从而失去抑癌功能,导致肿瘤发生和进展^[8]。

2 TP53 突变概述

肿瘤中 TP53 基因的突变率超过 50%^[4]。TP53 基因突变的类型包括基因片段缺失、插入和点突变引起的错义突变,其中占主导地位的是点突变引起的错义突变,其比例约占总体突变的 80%,而在这些 TP53 错义突变中,发生在 DBD 的点突变比例高达 97%^[9]。根据 TP53 基因突变对 P53 蛋白结构的影响,错义突变型 mut-P53 蛋白大致分为下列 2 种类型^[10]:①DNA 接触突变体,即位于 DNA 接触面的氨基酸残基发生了改变(R273H、R248W),该类突变体会造成作为转录因子的 P53 蛋白失去与 DNA 的结合能力并导致蛋白质热稳定性降低;②结构突变体,即发生在 DNA 接触面与 β 片层骨架之间氨基酸的改变(R175H、R249S、R248Q)或发生在 β 片层骨架内部的氨基酸残基的改变(Y220C、V143A),该类型突变体表现出更广泛的结构畸变和热稳定性降低。

当 TP53 基因突变时,将丧失 wt-P53 蛋白所具有的阻滞细胞周期、诱导凋亡发生、介导细胞衰老、维持基因稳定等抑癌功能,同时突变的 TP53 基因所编码产生的 mut-P53 蛋白有 3 种功能:①功能丧失(loss of function, LOF),即结构突变体使环片-螺旋模体(loop-sheet-helix motif, LSH)的稳定性下降,从而造成 mut-P53 蛋白在 DBD 区产生单个残基替换,以致无法与 wt-P53 蛋白的功能靶基因结合,进而丧失抑癌功能^[8];②功能获得(gain of function, GOF),即 mut-P53 蛋白获得了与 wt-P53 蛋白截然相反的促癌特性^[11];③显性负性突变效应(dominant negative effect, DNE),即 mut-P53 蛋白和 wt-P53 蛋白分子混合于四聚体中,进一步加剧 wt-P53 蛋白失去抑癌作用^[12]。这些研究表明,mut-P53 蛋白的功能是通过影响蛋白质-蛋白质或转录因子以及其他效应物的相互作用来介导的。

3 TP53 突变与 PCa

PCa 的发生与进展是一个多阶段、多步骤、涉及多个基因突变逐渐积累的复杂过程,其中肿瘤抑

制基因 TP53 是这一过程中最常见的突变基因,其突变率在局限性 PCa 中约为 10%,而在转移性 PCa 中则高达 50%^[13]。如前所述,TP53 突变后细胞周期失控,某些癌基因得以激活,从而使细胞无限制生长,肿瘤的侵袭力增强,淋巴转移的风险增加,进而促进 PCa 的发生与进展。因此,本文结合近年来关于 PCa 中 TP53 突变的相关研究,分别阐述 TP53 突变在 PCa 发生、进展、治疗及预后评估中的作用,以期针对 TP53 突变寻找新的 PCa 治疗策略,提升疗效进而改善患者预后提供借鉴。

3.1 TP53 突变在 PCa 发生中的作用

有研究表明 TP53 突变与 PCa 的发生密切相关。随着针对 TP53 研究的不断深入,TP53 基因突变在早期 PCa 中发生的频率可能要远高于此前的研究报道数据。Heidenberg 等^[14]研究了 PCa 中的 TP53 突变,发现 PCa 患者的局部组织中 TP53 突变的发生率高达 80%,这表明 TP53 突变可能存在于 PCa 的更早期阶段。另有研究通过检查 PCa 患者体内未癌变的前列腺组织,证实近三分之一的 PCa 患者在未癌变的前列腺组织上皮中甚至已经存在 TP53 突变^[15-16],再次提示 TP53 突变可能在 PCa 细胞出现恶性增殖表型前就已发生。

TP53 突变介导的 DNA 损伤修复通路功能缺陷在 PCa 发生中起重要作用^[17]。Sherr 等^[18]研究发现 wt-P53 蛋白能够识别 DNA 损伤或致癌信号进而诱导细胞凋亡,然而,mut-P53 蛋白可通过影响细胞周期,导致受损 DNA 传递至子代,加速 PCa 的发生。mut-P53 蛋白的致癌特性在李法美尼症候群(Li-Fraumeni syndrome, LFS)中也得到了证实。Maxwell 等^[19]研究发现在 6 850 例 LFS 男性中有 38 例(0.6%)发现了 TP53 突变,针对 LFS 男性 PCa 发病率和 TP53 突变在前列腺癌队列中流行率的互补分析表明,存在 TP53 突变的人群罹患 PCa 的相对风险比对照人群高 9.1 倍,这表明 TP53 基因的遗传性致病突变可能诱发 PCa 的发生。以上研究表明,TP53 基因突变不仅失去了其抑癌基因的功能,大量表达的 mut-P53 蛋白还可进一步促进前列腺正常细胞向肿瘤细胞的转化。

3.2 TP53 突变在 PCa 进展中的作用

TP53 突变可能是 PCa 进展过程中最重要的因素之一。研究表明 TP53 基因突变在晚期 PCa 中的发生率是局限性 PCa 的 3~5 倍^[13]。Ecke 等^[20]通过采集 90 例 PCa 根治术患者的肿瘤组织样本,对 TP53 突变进行筛选,发现 32 例(35.6%)检出 TP53 突变。32 例 TP53 突变患者中的 13 例(40.6%)和 58 例 TP53 未突变患者中的 9 例(15.5%),分别在 25 个月和 45 个月后发现肿瘤进展,提示 TP53 突变可显著加速 PCa 进展。

TP53 突变对 PCa 进展起作用是通过影响各种信号通路以及蛋白质与蛋白质、转录因子和其他

效应物的相互作用来介导的,具体包括^[4]:抑制非典型丝氨酸-苏氨酸蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)激酶、抑制 CDK 抑制蛋白 1 (CDK-interacting protein 1, Cip1)、激活 NF- κ B 信号通路、刺激 Raf/MEK/ERK 级联反应、抑制 p53/p21/p27 和 p53/Bcl-2/Bax 通路、抑制肿瘤抑制基因 *ITIH5*、激活转录因子 ZEB1 和 ZEB2 以及诱导上皮细胞向间充质转化等。

此外,有研究表明 TP53 基因突变在 PCa 进展中发挥作用与野生型 TP53 基因失活有关,75% 的 TP53 突变导致 wt-P53 蛋白功能丧失,wt-P53 蛋白正常的抑癌功能的失活促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,从而导致 PCa 的进展^[21]。具体来说,TP53 突变和功能失调可能会导致以下影响:①细胞周期的异常,即 wt-P53 蛋白可以通过抑制细胞周期的进程,防止异常细胞的增殖和转移。但是,TP53 突变会导致 wt-P53 蛋白的失活,使细胞周期的控制失去平衡,转而促进 PCa 细胞的增殖和转移。②细胞凋亡的抑制,即 wt-P53 蛋白可以通过促进细胞凋亡来消除异常细胞,防止肿瘤的发生和发展。然而,TP53 突变可能导致对细胞凋亡的抑制作用,使得 PCa 细胞的存活时间延长,进而加速肿瘤的进展。③耐药性的增加,即 wt-P53 蛋白可以通过调节 DNA 修复和细胞死亡等机制来增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。相反,TP53 突变会导致 wt-P53 蛋白失活,使肿瘤细胞对化疗药物的耐药性增加。由此可见,TP53 基因突变的净效应是失去 wt-P53 蛋白的保护作用,最终导致 PCa 的加速进展^[4]。

PCa 内分泌治疗(hormonal therapy, HT)主要包括:去势治疗(抑制睾丸分泌雄激素)和抗雄治疗(阻断雄激素与雄激素受体结合)^[22]。Maughan 等^[23]检测了 101 例接受过阿比特龙或恩杂鲁胺治疗的 PCa 患者肿瘤组织中 TP53 基因的突变情况,发现 TP53 突变患者的中位生存期为 16.7 个月,而 TP53 未发生突变的患者中位生存期为 31.2 个月,表明阿比特龙或恩杂鲁胺对 TP53 基因突变患者的疗效较差。TP53 突变通常伴随干细胞转录因子 SRY-box 转录因子 9(SRY-box transcription factor 9, SOX9)表达升高,SOX9 蛋白可通过其 HMG 结构域与 DNA 结合,介导 PCa 对 HT 药物产生耐药^[24]。大多数接受 HT 的 PCa 患者通常在 2~3 年内进展成去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)^[25],有研究表明 TP53 基因突变与 PCa 去势抵抗密切相关。基础研究结果显示小鼠 PCa 上皮细胞中 *Tp53* 和 *Pten* 的共突变导致浸润性前列腺癌,并逐步发展为 CRPC^[26]。Robinson 等^[27]对 CRPC 患者进行全血测序发现 TP53 突变的患者占 53.3%,TP53 突变导致 PI3K/Akt、RAS/RAF 和细胞周期信号转导

异常,促进 PCa 进展为 CRPC。

PCa 细胞可以通过谱系可塑性的机制获得不同细胞谱系的表型特征^[28]。TP53 突变可介导 PCa 细胞的表型由管腔上皮细胞转化为基底样细胞,从而产生对恩杂鲁胺的耐药性,而这种谱系可塑性改变可通过恢复野生型 TP53 功能得到逆转^[29]。Ku 等^[30]发现 TP53 抑制 Zeste 增强子同源物 2(recombinant enhancer of Zeste homolog 2, EZH2)和 SRY-box 转录因子 2(SRY-box transcription factor 2, SOX2)等重编程表观遗传因子的表达,当 PCa 中 TP53 发生突变时,EZH2 和 SOX2 的表达增加,可诱导多能干细胞的形成增多,而多能干细胞具有分化出多种细胞类型的潜能,从而实现谱系可塑性来促进 PCa 进展。例如:TP53 突变可使得前列腺小细胞癌 EZH2 和 SOX2 表达增加,不再表达雄激素受体,转化为神经内分泌型 PCa^[31]。

3.3 TP53 突变在 PCa 治疗中的作用

如前所述,PCa 发生和进展的主要原因包括 wt-P53 的失活以及 mut-P53 的异常积累,设法恢复突变型 TP53 的野生型抑癌功能,可能实现针对 PCa 的有效治疗。这一研究策略主要集中在 mut-P53 蛋白的野生型功能的再激活和使 mut-P53 蛋白失稳或失活这 2 个方面。前一方面,Klimovich 等^[32]研究通过小鼠模型显示,在已确定的肿瘤中激活野生型 P53 可有效导致肿瘤消退,因此,再激活 mut-P53 蛋白野生型功能可能为治疗 PCa 提供一种新的策略。另一方面,Chen 等^[33]发现多精氨酸和多鸟氨酸可显著抑制突变型 P53 蛋白聚集和 TP53 突变癌细胞的增殖,因此,它们可通过使 mut-P53 蛋白失稳从而治疗 TP53 突变体/错误折叠蛋白聚集的 PCa。鼠双微体基因 2(murine double minute 2, Mdm2)所编码的 MDM2 蛋白作为 P53 蛋白特异性的泛素连接酶,是 P53 蛋白最主要的负调控因子。Yan 等^[34]研究发现,通过组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂靶向热休克蛋白来抑制 MDM2 依赖性降解,可有效加速对 mut-P53 蛋白的降解,是治疗 PCa 的另一个有效途径。

Wang 等^[35]研究发现纳米材料(AIE-Mit-TPP)与自噬抑制剂相结合可靶向治疗 TP53 突变相关肿瘤,线粒体靶向 AIE 材料可以诱导 mut-P53 蛋白的降解,这使得纳米材料 AIE 可能成为治疗 PCa 的一种新型潜在药物。此外,通过破坏 mut-P53 蛋白与其他转录因子相互作用也可能用于 PCa 治疗。P73 蛋白与 P53 蛋白有许多相同的转录靶点,其正常转录活性将因 mut-P53 蛋白的形成而受到抑制^[36]。有研究表明小分子 RETRA 和 NSC59984 可以抑制 mut-P53-P73 相互作用并恢复 P73 蛋白功能,从 mut-P53-P73 复合体中释放的

P73 蛋白能够发挥类似 wt-P53 蛋白的抑癌效应,包括生长抑制和诱导癌细胞死亡等^[37-38]。Senatus 等^[39]研究证明与 P53 蛋白的 C 端相对应的多肽可以触发 P53 结构突变体和接触突变体的降解,这也为治疗 PCa 提供了一种新的策略。

3.4 TP53 突变在 PCa 预后评估中的作用

随着治疗方案的不断优化,常规的预后评估指标,如:年龄、等级、临床分期和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,PSA)等,对 PCa 患者个体的预后价值变得有限。发生肿瘤抑制基因 TP53 突变的 PCa 患者的预后往往较差^[40],鉴于此,有研究探索了 TP53 突变与 PCa 患者预后之间的关系,提示 TP53 突变是导致 PCa 患者对多种治疗方案不敏感的潜在生物学标志物^[41-42]。Huang 等^[43]通过绘制 PCa 患者预后的列线图,发现有 TP53 突变的 PCa 患者平均生存时间较无突变患者明显缩短。Deek 等^[44]通过对 294 例 PCa 患者进行体细胞测序,证实 mut-P53 蛋白可加速 PCa 生化复发,缩短转移性去势敏感性 PCa 的生存期及演变为 CRPC 的时间。阎洪涛等^[45]进一步研究发现,mut-P53 蛋白积累量随着 PCa 恶性程度的升高而逐渐增多,与病理分级密切相关。此外,祁峰等^[46]回顾性分析了 97 例 TP53 突变 PCa 患者的预后情况,结果显示与野生型 TP53 患者相比,突变型 TP53 患者的初诊年龄更小,临床 T 分期、N 分期和 M 分期更高,无去势抵抗生存期较短,揭示 TP53 突变是无去势抵抗生存期的独立危险因素。上述研究均表明 TP53 突变是 PCa 患者整体预后不良的重要原因。

4 总结与展望

尽管近年来对于 TP53 突变在 PCa 中作用的了解日益加深,但 TP53 突变在 PCa 发生发展以及治疗和预后评估中的作用研究仍有待进一步深入。以突变 TP53 为干预靶点,可能对于提高 PCa 疗效产生积极的作用,目前已发现了一些具有临床转化应用潜力的纳米材料和小分子药物。虽然包括 PCa 在内的多种癌症均表达 mut-P53 蛋白,但其不同的突变类型可能具有完全不同的生物学活性,未来研究的重点可能不再是单纯地将 P53 蛋白区分为突变型和野生型,而是根据 mut-P53 具体的突变类型或位点来制订对于不同患者的个体化治疗方案,从而最终提升 PCa 患者的疗效,改善患者预后与生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and deter-

minants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.

[3] 蔡会龙,原伟光,刘思奇,等. 1990 年和 2019 年中国前列腺癌疾病负担及危险因素研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(10): 749-752.

[4] Marei HE, Althani A, Afifi N, et al. p53 signaling in cancer progression and therapy[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 703.

[5] Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53[J]. Annu Rev Biochem, 2008, 77: 557-582.

[6] Pavlakis E, Stiewe T. p53's extended reach: the mutant p53 secretome[J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 307.

[7] Lacroix M, Riscal R, Arena G, et al. Metabolic functions of the tumor suppressor p53: implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer[J]. Mol Metab, 2020, 33: 2-22.

[8] Kogan-Sakin I, Tabach Y, Buganim Y, et al. Mutant p53(R175H) upregulates Twist1 expression and promotes epithelial-mesenchymal transition in immortalized prostate cells[J]. Cell Death Differ, 2011, 18(2): 271-281.

[9] Duffy MJ, Synnott NC, O'Grady S, et al. Targeting p53 for the treatment of cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 79: 58-67.

[10] Bykov VJN, Eriksson SE, Bianchi J, et al. Targeting mutant p53 for efficient cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2): 89-102.

[11] Chen XH, Zhang TT, Su W, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11): 974.

[12] Aggarwal M, Saxena R, Asif N, et al. p53 mutant-type in human prostate cancer cells determines the sensitivity to phenethyl isothiocyanate induced growth inhibition[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 307.

[13] Zhang WS, Dong Y, Sartor O, et al. Deciphering the increased prevalence of TP53 mutations in metastatic prostate cancer [J]. Cancer Inform, 2022, 21: 11769351221087046.

[14] Heidenberg HB, Bauer JJ, McLeod DG, et al. The role of the p53 tumor suppressor gene in prostate cancer: a possible biomarker? [J]. Urology, 1996, 48(6): 971-979.

[15] Chi SG, deVere White RW, Meyers FJ, et al. p53 in prostate cancer: frequent expressed transition mutations[J]. J Natl Cancer Inst, 1994, 86(12): 926-933.

[16] Tamboli P, Amin MB, Xu HJ, et al. Immunohistochemical expression of retinoblastoma and p53 tumor suppressor genes in prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with prostatic adenocarcinoma and benign prostate[J]. Mod Pathol, 1998, 11(3): 247-252.

[17] Zheng L, Wang FW, Qian CP, et al. Unique substitution of CHEK2 and TP53 mutations implicated in primary prostate tumors and cancer cell lines[J]. Hum Mutat, 2006, 27(10): 1062-1063.

[18] Sherr CJ, McCormick F. The RB and p53 pathways in

- cancer[J]. *Cancer Cell*,2002,2(2):103-112.
- [19] Maxwell KN, Cheng HH, Powers J, et al. Inherited TP53 variants and risk of prostate cancer [J]. *Eur Urol*,2022,81(3):243-250.
- [20] Ecke TH, Schlechte HH, Schiemenz K, et al. TP53 gene mutations in prostate cancer progression[J]. *Anticancer Res*,2010,30(5):1579-1586.
- [21] Petitjean A, Mathe E, Kato S, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database[J]. *Hum Mutat*,2007,28(6):622-629.
- [22] Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer[J]. *Endocr Rev*,2021,42(3):354-373.
- [23] Maughan BL, Guedes LB, Boucher K, et al. p53 status in the primary tumor predicts efficacy of subsequent abiraterone and enzalutamide in castration-resistant prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*,2018,21(2):260-268.
- [24] Nouri M, Massah S, Caradec J, et al. Transient Sox9 expression facilitates resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2020,26(7):1678-1689.
- [25] Shangquan X, Ma ZH, Yu MH, et al. Squalene epoxidase metabolic dependency is a targetable vulnerability in castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer Res*,2022,82(17):3032-3044.
- [26] Lunardi A, Ala U, Epping MT, et al. A co-clinical approach identifies mechanisms and potential therapies for androgen deprivation resistance in prostate cancer [J]. *Nat Genet*,2013,45(7):747-755.
- [27] Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer [J]. *Cell*,2015,161(5):1215-1228.
- [28] Fan LC, Gong YM, He YM, et al. TRIM59 is suppressed by androgen receptor and acts to promote lineage plasticity and treatment-induced neuroendocrine differentiation in prostate cancer[J]. *Oncogene*,2023,42(8):559-571.
- [29] Mu P, Zhang ZD, Benelli M, et al. SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer[J]. *Science*,2017,355(6320):84-88.
- [30] Ku SY, Rosario S, Wang YQ, et al. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and antiandrogen resistance [J]. *Science*,2017,355(6320):78-83.
- [31] Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer[J]. *Nat Med*,2016,22(3):298-305.
- [32] Klimovich B, Meyer L, Merle N, et al. Partial p53 reactivation is sufficient to induce cancer regression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2022,41(1):80.
- [33] Chen ZL, Chen J, Keshamouni VG, et al. Polyarginine and its analogues inhibit p53 mutant aggregation and cancer cell proliferation *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,489(2):130-134.
- [34] 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.
- [35] Wang MM, Yang ZY, Song Y, et al. Proteasomal and autophagy-mediated degradation of mutp53 proteins through mitochondria-targeting aggregation-induced-emission materials[J]. *Acta Biomater*,2022,150:402-412.
- [36] Xu J, Reumers J, Couceiro JR, et al. Gain of function of mutant p53 by coaggregation with multiple tumor suppressors[J]. *Nat Chem Biol*,2011,7(5):285-295.
- [37] Kravchenko JE, Ilyinskaya GV, Komarov PG, et al. Small-molecule RETRA suppresses mutant p53-bearing cancer cells through a p73-dependent salvage pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2008,105(17):6302-6307.
- [38] Zhang SL, Zhou LL, Hong B, et al. Small-molecule NSC59984 restores p53 pathway signaling and antitumor effects against colorectal cancer via p73 activation and degradation of mutant p53[J]. *Cancer Res*,2015,75(18):3842-3852.
- [39] Senatus PB, Li Y, Mandigo C, et al. Restoration of p53 function for selective Fas-mediated apoptosis in human and rat glioma cells *in vitro* and *in vivo* by a p53 COOH-terminal peptide[J]. *Mol Cancer Ther*,2006,5(1):20-28.
- [40] Hamid AA, Gray KP, Shaw G, et al. Compound genomic alterations of TP53, PTEN, and RB1 tumor suppressors in localized and metastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol*,2019,76(1):89-97.
- [41] Annala M, Vandekerckhove G, Khalaf D, et al. Circulating tumor DNA genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer[J]. *Cancer Discov*,2018,8(4):444-457.
- [42] Dong BJ, Fan LC, Yang B, et al. Use of circulating tumor DNA for the clinical management of metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter, real-world study[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2021,19(8):905-914.
- [43] Huang H, Tang YF, Li P, et al. Significance of TP53 and immune-related genes to prostate cancer [J]. *Transl Androl Urol*,2021,10(4):1754-1768.
- [44] Deek MP, van der Eecken K, Phillips R, et al. The mutational landscape of metastatic castration-sensitive prostate cancer: the spectrum theory revisited[J]. *Eur Urol*,2021,80(5):632-640.
- [45] 阎洪涛, 龚百生, 董丹丹, 等. p53 和 VEGF 在前列腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代泌尿外科杂志*,2007,12(4):242-245.
- [46] 祁峰, 李潇, 徐维章, 等. TP53 基因突变在前列腺癌患者中的临床特征及预后价值[J]. *临床泌尿外科杂志*,2022,37(12):906-910.