

文章编号: 1007-4627(2012)01-0103-06

p73 变异体研究现状及其在肿瘤放疗中的应用前景

狄翠霞^{1, 2, 3}, 张红^{1, 2, 3}, 王振华^{1, 2, 3}

(1. 中国科学院近代物理研究所, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院重离子束辐射生物学重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃省重离子束辐射医学应用基础重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘要: p73 基因是 p53 抑癌基因家族的新成员。p73 有两组蛋白异构体: TAp73 和 DNp73。TAp73 具有诱导细胞周期停滞和细胞凋亡的能力, 而 DNp73 却有与之相反的能力, 具有肿瘤促进作用。对 p73 基因两面性的特点及研究进展作一综述。最后结合重离子治疗肿瘤, 探讨了 p73 联合重离子治疗的新思路。

关键词: p73 变异体; 选择性剪接; 肿瘤; 细胞凋亡

中图分类号: R818 **文献标志码:** A

1 引言

p73 基因是 1997 年发现的新的肿瘤相关基因。因其基因序列、蛋白结构及功能与 p53 基因具有相似性, 被认为是 p53 抑癌基因家族新成员^[1-2]。经研究证实, 由于选择性剪接(alternative splicing), 该基因产生了具有促进凋亡和抑制凋亡的 p73 变异体^[3-4]。基因的选择性剪接是造成蛋白质多样性和基因复杂程度的主要原因^[5-6]。在人类肿瘤发生发展和过程中, p73 RNA 的选择性剪接扮演着重要的角色^[7]。辐射所致细胞死亡的主要形式是细胞凋亡^[8]。近年来, 细胞凋亡是肿瘤学领域里的研究热点之一, 它不仅参与肿瘤的发生、发展和转移, 而且与肿瘤的治疗及治疗效果密切相关^[9]。目前, 国内外科工作者对细胞凋亡“开关”——p73 基因的研究取得了重要进展。本文就 p73 基因如何进行选择性剪接以及 p73 基因如何决定肿瘤细胞走向细胞凋亡的命运作一简要综述, 并就以 p73 基因为研究靶点, 设计新型的放射治疗增敏技术, 联合重离子辐照, 解决辐照抗拒性肿瘤进行了初步探讨。

2 p73 的选择性剪接

2.1 选择性剪接的定义和意义

选择性剪接又称变位剪接或可变剪接, 是指一

个 mRNA 前体通过选择不同的剪接位点组合产生不同的 mRNA 剪接变异体的过程^[5]。选择性剪接是在 RNA 水平上基因表达调控的机制之一, 从其影响的基因数量和生物种类来看, 它是扩大蛋白质组多样性的最重要机制^[5-6]。选择性剪接是产生蛋

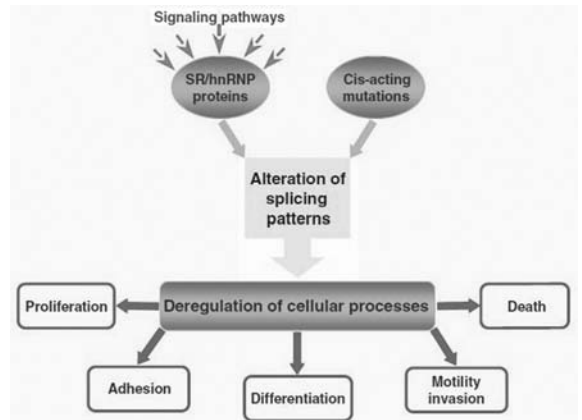


图 1 基因的选择性剪接在肿瘤中的作用^[9]

白质和其功能多样性的重要途径, 与细胞分化、个体发育以及多种疾病发生等至关重要^[4, 9]。选择性剪接在人类基因组中普遍存在, 人类高达 95% 以上的基因是选择性剪接的。选择性剪接产物数目是极其惊人的, 如果蝇 *Dscam* (唐氏综合症细胞黏附分

收稿日期: 2011-03-22; 修改日期: 2011-04-26

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(973 计划)(2010CB834202); 国家自然科学基金重点项目(10835011)

作者简介: 狄翠霞(1980-), 女, 甘肃白银人, 博士, 从事辐射医学研究; Email: dicx@impcas.ac.cn

通讯联系人: 张红, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn

子)基因通过选择性剪接可产生的变异体多达 38 016 种,是其整个基因组基因数目的两倍^[6]。然而现在科学家们对该基因的选择性剪接机制仍不清楚。

选择性剪接与胚胎发育、人类许多系统疾病尤其是肿瘤密切相关(图 1)。近年来研究显示,在人类肿瘤发生和发展过程中, RNA 的选择性剪接扮演着重要角色。在研究肿瘤发生和发展中,肿瘤相关基因选择性剪接的发生以及相应蛋白变异体的功能对肿瘤的诊断和治疗具有极为重要的意义。

2.2 p73 基因结构

p73 基因作为第一个 p53 类似物,于 1997 年在 cos 细胞中被偶然发现。该基因全长 2.2 kb,共含有 14 个外显子和 13 个内含子,定位于 1 号染色体短臂(1p36.2-p36.3)^[1]。目前,认为 p73 基因的表达是一种“two gene in one”的模式。与 p53 有所不同, p73 的表达产物可因羧基端或氨基端的选择性剪切而产生不同的亚型。现在已经确认的主要 6 种(α, β, γ, δ, ε 和 ζ)均由于羧基端的选择性剪切造成,统称 TAp73 (transcriptionally active p73),其中全长形式表达的只有 p73α;近年来又发现了 4 种氨基端截短的变异体 p73Δex2, p73Δex2/3, ΔNp73 和 DNp73, 4 种亚型由于 N 端结构的缺失而又被统称为 DNp73 (dominant negative p73)^[10-11]。p73 基因具体剪切方式如图 2 所示。

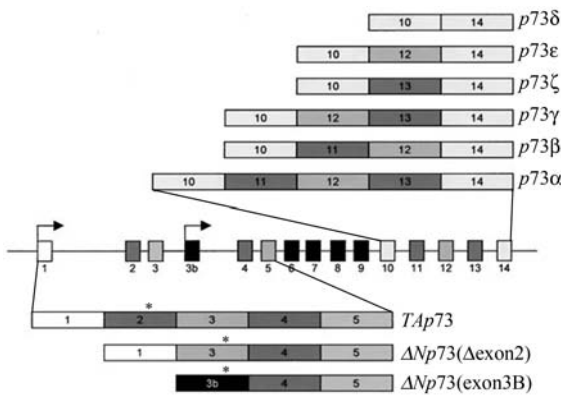


图 2 p73 基因及其选择性剪接产生的变异体^[11]

p73 基因有两个启动子结构: p1 和 p2。p1 位于第 1 外显子的起始区(-119 至+19 位点),转录成含有转录激活结构域的变异体(TAp73), TAp73 主要由转录激活区、DNA 结合区和寡聚区组成,在

结构上与 p53 有高度的同源性^[12]。现已确定 TAp73 与 p53 类似,也能诱导不可逆的细胞周期停滞、促进细胞凋亡^[12-13]。DNp73 由 p2 位于第 3 内含子的起始,产生 N 端截短的变异体(DNp73),该基因由 DNA 结合区和寡聚区组成,具有诱导细胞凋亡的能力^[1, 12]。这类变异体缺乏转录激活的功能,也没有诱导凋亡的能力,但可以与 p53 和 TAp73 竞争结合位点,抑制凋亡的发生^[13]。有学者认为,它本身就具有癌基因的某些特点。经研究证实, p73 基因由于选择性剪接产生了具有促进凋亡和抑制凋亡的双重作用,它可表达为两种相互独立却又密切相关的蛋白质,即 TAp73 和 DNp73^[13-16]。总之,选择性剪接是造成 p73 基因复杂度、蛋白质多样性以及功能复杂性的主要原因。

3 p73 为肿瘤细胞命运“开关”的机制

3.1 p73 作为抑癌基因

p73 最早在神经母细胞瘤细胞系中进行研究的。1997 年, Caput-Mckee 等对 8 个细胞株中 p73 基因的定位、表达、突变进行了详细研究,确定其为肿瘤抑制基因 p53 家族的有力的后选成员^[2]。以后许多研究也发现, p73 基因序列、蛋白结构及功能与 p53 基因具有相似性,被认为是 p53 抑癌基因的新成员^[2, 17]。TAp73 变异体中的 p73α 或 p73β 过度表达时可激活 p53 靶基因的转录,引起细胞生长抑制和凋亡^[18]。Jost 等将 p73α 与 p73β 转入 SAOS-2 细胞(p53 基因缺失的人骨肉瘤细胞系)中,激活 p53 靶基因(p21 和 Bax 等),最终诱导细胞凋亡,其中 p73β 的作用最强^[1]。p73 基因与 p53 基因以同样的途径抑制细胞生长(表 1)。然而不同的 p73 基因转录剪切变异体对细胞生长的影响也不一样, p73β 对 p21 的转录激活能力最强,因此它对细胞的生长抑制作用也最大, p73α 其次, p73γ 抑制作用最弱^[19]。Zhu 等^[20]研究显示, p73α 能增强由化疗药物诱导的 MCF-7 细胞株的凋亡,能与顺铂等 DNA 损伤剂共同诱导 p53 靶基因的表达,能以依赖 p53 基因的途径联合 DNA 损伤剂导致凋亡诱导的加强。何勇等^[21]利用脂质体转染技术将野生型 p73α 基因导入 p53 基因纯合缺失的人肺腺癌细胞株 H1299,发现 p73 基因表达增强,可以使肺腺癌细胞对 DNA 损伤剂化疗药物的敏感性显著升

高。这表明化疗药物诱导的肿瘤细胞凋亡包括 p53 依赖和非 p53 依赖两条途径。

3.2 p73 作为癌基因

在研究的起始阶段, p73 被假定为单纯的 p53 样抑癌基因, 随后发现其在许多肿瘤组织中过表达, 且无突变型存在, 以至产生了 p73 是否属于抑癌基因的争议^[3]。抑癌基因 p53 被敲除的小鼠, 短时间内即可患肿瘤, 但 p73 基因敲除的小鼠, 并未表现出易患肿瘤的倾向性, 而是表现为发育异常^[3]。之后大量的研究证实, p73 羧基端变异体 $\Delta Np73$ 的功能却与 p53 截然不同^[2, 22]。 $\Delta Np73$ 缺少转录激活区域, 在多数肿瘤组织中呈现出高表达, 如乳腺癌、神经母细胞瘤、卵巢癌、胃癌、胰腺

癌和肺癌等(表 1), 表现出癌基因的作用^[2, 22-23], 如表 1 所示。Pozniak 等研究发现, 在全长 p73 变异体占优势的细胞中, p73 将协同 p53 来诱导细胞凋亡; 而在截短 p73 变异体占优势的细胞中, p73 将对抗 p53 诱导的凋亡^[24]。随后的研究进一步证实, 在多种肿瘤细胞株和肿瘤组织中, $\Delta TAp73$ 的表达在转录和翻译水平均增加^[24]。 $\Delta TAp73$ 促进 NIH3T3 成纤维细胞的生长, 裸鼠一旦接种感染了 $\Delta TAp73$ 的 NIH3T3 细胞, 将很快形成肿瘤^[25], 说明 $\Delta TAp73$ 本身就有潜在的癌基因活性^[24, 26]。对神经母细胞瘤和肺癌的研究发现, $\Delta Np73$ 是一个预后较差的分子标志^[24, 27]。

表 1 p73 变异体在癌症中的表达

癌症种类	p73 变异体在肿瘤中的作用	参考文献
肺癌	p73 α 能够抑制 p73 β 的促进肿瘤细胞凋亡的功能 p73 α 表达增强可以使肺腺癌细胞对 DNA 损伤剂化疗药物的敏感性显著升高 N'p73 在癌旁正常组织中表达意味着差的治疗结果 $\Delta Np73$ 是一个预示较差预后的分子标志, 促进细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡	[11, 13, 21, 24, 27]
乳腺癌	正常组织中主要表达的是 p73 α , 具有抑癌基因的功能, 促进细胞凋亡 $\Delta Np73$ 具有癌基因的功能, 抑制肿瘤细胞凋亡 p73 α 能增强由化疗药物诱导的 MCF-7 细胞株的凋亡	[11, 20]
神经母细胞瘤	$\Delta Np73$ 具有癌基因的功能, 促进细胞增殖, 抑制肿瘤细胞凋亡 TAp73 具有抑癌基因的功能, 促进肿瘤细胞凋亡	[2, 27]
肝胆系肿瘤	TAp73 具有抑癌基因的功能, 促进肿瘤细胞凋亡 $\Delta Np73$ 和 $\Delta Ex2p73$ 有癌基因的功能, 抑制肿瘤细胞凋亡	[14, 22, 28-29]
宫颈癌	p73 α 表达意味着低辐射敏感性和差的辐射预后 N'p73 存在于 91% 的宫颈癌, 抑制肿瘤细胞凋亡 $\Delta Np73$ 超表达, 抑制 p53 引起的肿瘤细胞凋亡	[11, 30-34]
胃癌	$\Delta Np73$ 具有癌基因的功能, 抑制肿瘤细胞凋亡	[10]
骨肉瘤	p73 α 与 p73 β 激活 p53 靶基因, 最终诱导细胞凋亡, 其中 p73 β 的作用最强	[1]

3.3 p73 调控肿瘤细胞凋亡

抑癌基因失活是导致肿瘤发生最为重要生物学基础, 其中 p53 基因是迄今为止发现的与人类肿瘤相关性最高的基因。于 1997 年首先由 Kaghad 等^[2]发现的 p73 基因, 作为一个与 p53 在结构、功能和定位上具有广泛的相似性, 被认为是 p53 抑癌基因家族的新成员, 再次成为分子生物学的热点。目前对 p73 的功能, 活化调节机制, 尤其在肿瘤发生和发展中转移作用机制, 是否为抑癌基因还是癌

基因, 尽管国外有一些相关的报道, 但结论不明确, 且国内研究较少, 因此有待于进一步研究。对于 p73 是抑癌基因还是癌基因这个问题目前仍处于争论之中。现大多数学者认为 p73 具有抑癌基因和癌基因的双面的特点。大量的研究表明, p73 是癌基因还是抑癌基因取决于两种功能不同(甚至对立)却也密切相关联的基因(TAp73 与 DNp73)^[11, 13]。在 TAp73 异构体占优势的细胞中, p73 可转录激活 p53 等靶基因, 诱导细胞凋亡^[18]。与 TAp73 相反,

DNp73 转录激活区不完全甚至完全缺失，无法激活 p53 靶基因的转录，而且能通过抑制 p53 和 TAp73 依赖的转录激活而对细胞凋亡有一定阻碍作用^[18]。这提示：DNp73 可使 p53 和 TAp73 的抑癌作用功能失活，可能与肿瘤的发生有着一定的关联。目前的研究表明，p73 诱导的细胞凋亡途径主要有 3 个(图 3)^[18]：(1)内质网途径(TAp73 诱导内质网应激促使 Scotin 的转录激活，进而诱导凋亡)。研究表明，p73 可通过直接诱导跨膜蛋白 Scotin，激活雌激素受体，诱导细胞凋亡；(2)线粒体途径(TAp73 诱导 PUMA 的转录激活，进而激活 BAX 的表达，从而诱导凋亡)。Melino 等^[26] 研究表明，TAp73 诱导的细胞凋亡是由 PUMA(p53 上调诱导表达的细胞凋亡调控因子)诱导的，PUMA 引起 Bax (促细胞凋亡蛋白)线粒体迁移和细胞色素的释放。研究证实，TAp73 诱导的细胞凋亡是应用 PUMA 和 BAX 作为媒介经过线粒体途径完成的；(3)死亡受体途径(TAp73 能够激活死亡受体进而诱导凋亡)。研究发现，在 CD95 启动子区域，有一个推测的 p73 响应元件。DNA 芯片的实验结果证实 TAp73 能够诱导 CD95 的表达。这些初步的实验结果显示，TAp73 能够通过激活死亡受体进而诱导细胞凋亡。然而，这个途径的实验数据都是在分子水平上获得的，有待深入的研究。

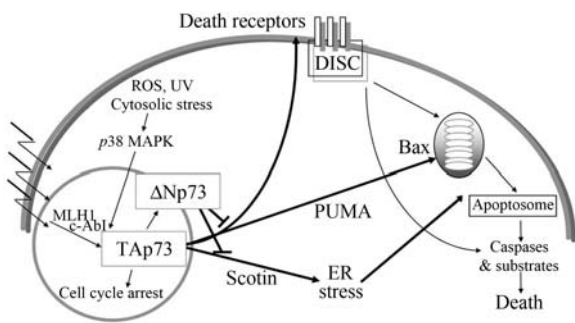


图 3 p73 诱导凋亡的不同机制^[18]

TAp73 具有诱导细胞周期阻滞和凋亡的能力。ΔNp73 对 TAp73 和 p53 的负反馈调节是细胞生存的一种新的自我调节系统。TAp73 和 ΔNp73 的平衡决定了细胞生存还是毁灭^[7, 14]。辐射诱导的 p73 各变异体在肿瘤细胞凋亡中具有什么样的功能，国内尚未见相关报道。

至今，p73 变异体的具体调节机制仍不清楚，但是这一课题非常重要，因为任何 TAp73 和

DNp73 平衡的失调都可能导致肿瘤生成^[7]。在肿瘤的基因治疗中，若要充分利用 TAp73 的促凋亡作用，便应当“扬长避短”，适当地改变 TAp73 与 DNp73 的表达相对量。因此探索影响其表达比的各种因素及其在肿瘤中的作用机制是非常必要的。

4 辐射诱导的 p73 基因选择性剪接在肿瘤凋亡中的作用

放射治疗是目前有效并被广泛采用的肿瘤临床治疗方法之一，包括电离辐射和非电离辐射治疗，近年来得到了长足的发展。临床上常用的 X 射线和 γ 射线对肿瘤乏氧细胞和 G0 期细胞敏感性差，肿瘤组织中剂量分布不理想，限制了临床疗效。由于重离子束相对其它射线来说，具有能量沉积率高、定位精确并可实时监测等独特的优势，已被誉为 21 世纪放疗最理想的放疗技术^[35]。自 1995 年起，中国科学院近代物理研究所依托兰州重离子加速器(HIRFL)开展重离子放疗的基础和临床研究，使得中国成为继美国、德国、日本后第 4 个开展重离子治癌的国家。目前，中国科学院近代物理研究所利用¹²C⁹⁺ 离子束共完成了 8 批 103 例浅表肿瘤患者和 3 批 45 例深层肿瘤患者的临床治疗试验，患者 3a 存活率达到或超过 70%，而且均无明显毒副作用^[36]。表明重离子治癌技术值得信赖。但重离子治癌技术临床应用时间较短，其基础和临床研究工作还有待加强，尤其是对重离子杀伤肿瘤细胞机理的深入研究。梁克等历经 3a 的研究证实：放射可以诱导肿瘤细胞发生凋亡，凋亡是肿瘤细胞死亡的主要方式之一，凋亡反应的加剧表明肿瘤具有更大的辐射敏感性^[37]。张吉翔等证实经典抑癌基因 p53 家族中的 p73 具有调控细胞凋亡的重要作用^[38]。在辐射敏感性细胞系 C4-1 中，可以检测到内源性 p73α 的表达，但在辐射抵抗性细胞系如 Siha, Cas-ki 和 Hela 细胞中则检测不到 p73α 的表达。如果把外源性的 p73α，转染到这 3 种辐射抗拒细胞系中，这些细胞系的辐射敏感性明显增加。缘于转染了 p73α 的细胞系对辐射敏感的原因则是因为细胞凋亡反应增强。p73α 基因的表达也能够诱导人肺癌细胞 A549、人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡^[11, 20]。Liu 等进一步用宫颈癌样本实验结果发现，放疗后在辐射抗拒肿瘤中 p73α 表达很低，而辐射敏感肿瘤中 p73α 高度表达^[30, 33]。同时表明，p73α 与子

宫颈癌的辐射敏感性密切相关。研究发现, $\Delta Np73$ 在辐射诱导的 DSBs 和 DDR 信号中具有重要的作用^[39]。Liu 等^[34]进一步发现, $p73$ 的一种剪接变异体, $\Delta Np73$ 主要在辐射抵抗性肿瘤细胞中表达。目前, 我们利用中国科学院近代物理研究所在重离子致癌中的研究平台, 以重离子辐照 $\Delta Np73$ 基因沉默的 HepG2 肝癌细胞系, 初步结果证实 $\Delta Np73$ 的沉默能够增强重离子诱导的肿瘤细胞凋亡。这些结果表明, 可以通过 $p73$ 变异体为靶点进行基因导入、结合重离子辐照治疗射线抗拒肿瘤, 进一步提高重离子治癌的疗效, 遏制肿瘤的发生和发展。

5 展望

总之, 不同剪接形式造成 $p73$ 基因具有癌基因和抑癌基因的双面功能。通过某种方式活化 $p73$ 抑癌变异体的表达, 抑制 $p73$ 促癌变异体表达, 将对肿瘤临床治疗具有重要的意义。由于重离子束独特的物理和生物学特性, 其已成为最佳的肿瘤放疗技术。进一步研究重离子束诱导的 $p73$ 变异体在肿瘤细胞凋亡中的作用, 将有助于阐明电离辐射诱导 $p73$ 变异体对细胞凋亡调控机理, 为设计以 $p73$ 基因为靶点放射治疗增敏技术, 进一步提高重离子致癌疗效奠定理论基础。

参考文献 (References):

- [1] JOST C A, MARIN M C, KAELIN W G. Jr Nature, 1997, **389**(6647): 191.
- [2] KAGHAD M, BONNET H, YANG A, *et al.* Cell, 1997, **90** (4): 809.
- [3] OSWALD C, STIEWE T. Cell Cycle, 2008, **7**(12): 1726.
- [4] DAVID C J, MANLEY J L. Genes Dev, 2010, **24** (21): 2343.
- [5] LUCO R F, ALLO M, SCHOR I E, *et al.* Cell, 2011, **144** (1): 16.
- [6] YANG Y, ZHAN L, ZHANG W, *et al.* Nat Struct Mol Biol, 2011, **18**(2): 159.
- [7] COATES P J. J Pathol, 2006, **210**(4): 385.
- [8] MEYN R E, MILAS L, ANG K K. Int J Radiat Biol, 2009, **85**(2): 107.
- [9] SREBROW A, KORNBLIHTT A R. J Cell Sci, 2006, **119**(13): 2635.
- [10] VILGELM A E, HONG S M, WASHINGTON M K, *et al.* Oncogene, 2011, **29**(43): 5861.
- [11] STIEWE T, PUTZER B M. Apoptosis, 2001, **6**(6): 447.
- [12] BAILEY S G, CRAGG M S, TOWNSEND P A. Int J Biochem Cell Biol, 2011, **43**(4): 482.
- [13] OSWALD C, STIEWE T. Cell Cycle, 2008, **7**(12): 1726.
- [14] MULLER M, SCHILLING T, SAYAN A E, *et al.* Cell Death Differ, 2005, **12**(12): 1564.
- [15] VERNERSSON-LINDAHL E, MILLS A A. Genes Dev, 2010, **24**(6): 517.
- [16] HOLCAKOVA J, CESKOVA P, HRSTKA R, *et al.* Cell Mol Biol Lett, 2008, **13**(3): 404.
- [17] JI Yuan, WU Qiao. Cancer, 2002, **21**(10): 1164 (In Chinese).
(纪元, 吴乔. 癌症, 2002, **21**(10): 1164.)
- [18] RAMADAN S, TERRINONI A, CATANI M V, *et al.* Biochem Biophys Res Commun, 2005, **331**(3): 713.
- [19] DE L V, RASCHELLA G, BARCAROLI D, *et al.* J Biol Chem, 2000, **275**(20): 15226.
- [20] ZHU J, NOZELL S, WANG J, *et al.* Oncogene, 2001, **20** (30): 4050.
- [21] HE Yong, FAN Shizhi, JIANG Yaoguang, *et al.* Cancer, 2006, **25**(08): 925 (in Chinese).
(何勇, 范士志, 蒋耀光. 癌症, 2006, **25**(08): 925.)
- [22] BANTEL H, SIMON H U. Cell Cycle, 2010, **9**(14): 2710.
- [23] URAMOTO H, SUGIO K, OYAMA T, *et al.* Clin Cancer Res, 2004, **10**(20): 6905.
- [24] POZNIAK C D, RADINOVIC S, YANG A, *et al.* Science, 2000, **289**(5477): 304.
- [25] STIEWE T, ZIMMERMANN S, FRILLING A, *et al.* Cancer Res, 2002, **62**(13): 3598.
- [26] MELINO G, DE L V, VOUSDEN K H. Nat Rev Cancer, 2002, **2**(8): 605.
- [27] CASCIANO I, PONZONI M, LO C C, *et al.* Cell Death Differ, 1999, **6**(5): 391.
- [28] STIEWE T, TUVE S, PETER M, *et al.* Clin Cancer Res, 2004, **10**(2): 626.
- [29] CASTILLO J, GONI S, LATASA M U, *et al.* Gastroenterology, 2009, **137**(5): 1805.
- [30] LIU S S, LEUNG R C, CHAN K Y, *et al.* Clin Cancer Res, 2004, **10**(10): 3309.
- [31] LIU S S, CHAN K Y, CHEUNG A N, *et al.* Clin Cancer Res, 2006, **12**(13): 3922.
- [32] LIU S S, CHAN K Y, LEUNG R C, *et al.* Mol Cancer Ther, 2006, **5**(5): 1209.
- [33] WAKATSUKI M, OHNO T, IWAKAWA M, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, **70**(4): 1189.
- [34] LEUNG T H, NGAN H Y. Cancer Res, 2010, **70**(16): 6486.
- [35] LI Qiang, WEI Zengquan. Nuclear Technology, 2002, **25**(1): 71 (in Chinese).

- (李强, 卫增泉. 核技术, 2002, **25**(1): 71.)
- [36] XIAO Guoqing, ZHANG Hong, LI Qiang, *et al.* Nuclear Physics Review, 2007, **24**(2):85(in Chinese).
(肖国青, 张红, 李强, 等. 原子核物理评论, 2007, 24(2): 85.)
- [37] WANG Liping, LIANG Ke. Foreign Medical Sciences (Section of Radiation Medicine and Nuclear Medicine), 2000, **24**(2): 75(In Chinese).
- (王丽平, 梁克. 国外医学放射医学核医学手册, 2000, **24**(2): 75.)
- [38] HU Xiaojuan, ZHANG Jixiang. Foreign Medical Sciences (Section of Genetics), 2003, **26**(5): 257(In Chinese).
(胡晓鹃, 张吉翔. 国外医学遗传学分册, 2003, **26**(5): 257.)
- [39] WILHELM M T, RUFINI A, WETZEL M K, *et al.* Genes Dev, 2010, **24**(6): 549.

Progress on p73 Variant and Its Possible Application in Tumor Radiotherapy

DI Cui-xia^{1, 2, 3}, ZHANG Hong^{1, 2, 3}, WANG Zhen-hua^{1, 2, 3}

(1. *Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2. *Key Laboratories of Heavy Ion Radiation Biology and Medicine of Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

3. *Key Laboratory of Heavy Ion Radiation Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730000, China*)

Abstract: *p73* was the first identified homologue of the tumor suppressor gene, *p53*. *p73* has two groups of protein isoforms: TAp73 and DNp73. TAp73 can induce cell cycle arrest, resulting in the ability of apoptosis, however DNp73 has antagonistic property of a tumor promoting effect. In this paper, the dual roles of *p73* gene and its research progress was reviewed. Finally, combined with heavy ion treatment of tumor, we explored some new ideas of *p73*-heavy ion joint therapy.

Key words: *p73* variant; alternative splicing; tumor; apoptosis

Received date: 22 Mar. 2011; **Revised date:** 26 Apr. 2011

Foundation item: Major State Basic Research and Development Program of China(973 Program)(2010CB834202); National Natural Science Foundation of China(10835011)

Corresponding author: ZHANG Hong, E-mail: zhangh@impcas.ac.cn