

Г.Р. Виноградская

БЕЛОК p73 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ И ОТВЕТЕ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ

ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им Б.П. Константинова», Гатчина

Опухолевые клетки способны блокировать задержку клеточного цикла и апоптоз, что ведет к их экспансии, накоплению мутаций и дальнейшему прогрессивному росту, в том числе, в результате выхода из-под контроля опухолевых супрессоров. Одним из ключевых опухолевых супрессоров является продукт гена *p53* [22, 23]. Инактивация этого гена с помощью мутаций наблюдается более чем в 50% всех опухолей. В составе гомотетрамера белок *p53* является транскрипционным фактором, регулирующим экспрессию многих генов-мишеней в ответ на разнообразные стрессовые воздействия. Продукты этих генов непосредственно участвуют в задержке клеточного цикла (например, белок *p21*), апоптозе (*Bcl-2*, *Bax*, *Bcl-xL* и др.), старении и репарации ДНК. Кроме того, белок *p53* может участвовать в апоптозе на уровне прямого взаимодействия с митохондриями.

В 1997 и 1998 гг. обнаружены два других гена (*p63* и *p73*), продукты которых входят в семейство *p53*-белков [20, 48]. Исследование роли гомологов белка *p53* и их взаимодействия в развитии опухолей не только открывает новую главу в области канцерогенеза, но и является фундаментом для новых терапевтических подходов.

Белки этого семейства разделяют общую структурную организацию, что позволяет им активировать одни и те же гены-мишени в опытах *in vitro*, однако в клетке каждый из этих белков, безусловно, имеет и свою специфическую функцию. В качестве общих структурных элементов можно выделить N-концевой трансактивирующий (ТА) домен, ДНК-связывающий домен, который отвечает за связывание со специфическими последовательностями в промоторных областях генов-мишеней, и домен, ответственный за олигомеризацию мономерных белков [33, 31]. Однако, вопреки структурному сходству белков и соответствующих генов, наблюдается поразительное функциональное отличие. Так, мутации в гене *p73* чрезвычайно редко встречаются в опухолях у человека (0,5%). Более того, во многих опухолях наблюдается суперпродукция немутированного белка *p73*, что плохо согласуется с его ролью опухолевого супрессора. В то же время, потеря гетерозиготности

и биаллельное метилирование гена *p73*, часто наблюдаемые на поздних стадиях рака, не противоречат его онкосупрессорной роли.

Объяснение этого феномена лежит в сложной структурной организации гена *p73*, допускающей экспрессию мРНК как опухоли-супрессорных изоформ белка, так и онкогенных. Механизм их образования связан с альтернативным сплайсингом 5'- и 3'-концов мРНК и использованием альтернативных промоторов (рисунок). Сопутствующее укорочение белка на N-конце приводит к полному или частичному отсутствию трансактивирующего домена. Причем, это укорочение может сочетаться с любым вариантом C-конца, влияние которого также может быть существенным. В результате теоретически может образоваться несколько десятков белковых изоформ *p73*. Не имеющие трансактивирующего домена формы (Δ TAp73, Δ TAp63) могут перекрестно ингибировать функцию полноразмерных изоформ белков (TAp73, TAp63 и *p53* дикого типа). Ингибирующее действие укороченных форм может разыгрываться на уровне олигомеризации и через конкуренцию за связывание с одной и той же мишенью последовательностью ДНК.

p73 в развитии опухолей

В нормальных тканях человека уровни экспрессии *p73* невысоки. Однако, многие опухоли отличаются гиперэкспрессией этого гена. Использование изоформ-специфических методов детекции показало, что мРНК изоформ TAp73 и Δ TAp73 часто экспрессируются совместно, причем, укороченные с N-конца доминантно-негативные изоформы могут быть физиологически более важными компонентами этой суперэкспрессии в опухолях [49]. Показано, что укороченные изоформы белков являются более мощными ингибиторами транскрипционной активности тетрамерных комплексов, чем мономеры, содержащие миссенс-мутации, нарушающие связывание с ДНК. Так, по крайней мере, три мутантных субъединицы *p53* необходимы для того, чтобы инактивировать *p53*-тетрамер, в то время как одной укороченной субъедини-

цы ($\Delta 40$) достаточно для полного исключения транскрипционной активности тетрамера [10]. Вопрос о влиянии баланса ТА и Δ ТА-изоформ на судьбу клетки широко обсуждается в текущей литературе.

Укороченные изоформы, транскрибируемые со второго промотора, не только контролируют активность $p73$ и $p53$, но и сами находятся под их контролем. Промотор $\Delta Np73$ (P2) содержит очень эффективный элемент для связывания белков $p53/p73$, в результате которого индуцируется транскрипция с этого промотора и создается петля обратной связи. Зависимая от $p53/p73$ активация P2-промотора противоречила бы проапоптотической роли этих белков в ответе на повреждения ДНК, если бы одновременно не индуцировалась быстрая и селективная деградация $\Delta Np73$ -изоформы [29]. Нарушение этих регуляторных взаимодействий в опухолевых или инфицированных вирусами клетках, может приводить к невозможности активировать функцию белков $p53$ и $TAp73$ даже в случае их суперпродукции. Кроме того, для неопластических клеток характерна продукция укороченных изоформ, которые происходят из транскриптов, синтезируемых с первого промотора. Клонирование и исследование промотора P1 гена $p73$ не показало сходства с промотором $p53$, однако обнаружило несколько сайтов связывания для E2F-транскрипционных факторов [43]. Члены этого семейства являются ключевыми регуляторами генов, продукты которых вовлечены в прогрессию клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз. Альтернативный сплайсинг мРНК, синтезируемой с первого промотора, приводит к потере 2-го экзона ($\Delta Ex2p73$), 2-го и 3-его экзонов одновременно ($\Delta Ex2/3p73$) или к присоединению части альтернативного 3'-экзона ($\Delta N'p73$). Показано, что один из механизмов альтернативного сплайсинга может быть связан с активацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) его лигандом амфирегулином [9]. В клетках гепатокарциномы аутокринная активация этого рецептора амфирегулином запускала сигнальный путь, регулируемый киназой $c-JunN1$, что приводило к ингибированию экспрессии сплайсирующего фактора $Slu7$ и предпочтительному образованию укороченной изоформы $\Delta Ex2p73$.

Возникает вопрос, задействован ли ген $p73$ в этиологии рака или его aberrантная экспрессия является результатом более позднего селективного события, призванного поддержать жизнеспособность раковой клетки. В только что упомянутой работе по влиянию амфирегулина на образование укороченных изоформ белка $p73$ показано, что мРНК изоформы $\Delta Ex2p73$ экспрессировалась не только в клетках гепатокарциномы, но и в окружающих опухоль нормаль-

ных клетках печени, а также ткани циррозной печени, но не экспрессировалась в клетках здоровой печени. Возможно, речь идет об участии этих изоформ на ранних этапах канцерогенеза. Исследовалась роль $p73$ в злокачественной конверсии и на клональной модели эпидермального карциногенеза [19]. Выбор модели был обусловлен тем, что функциональная потеря этого белка была связана с более поздними, агрессивными стадиями чешуйчато-клеточной карциномы (SCC). Оставался вопрос о том, может ли $p73$ действовать, как опухолевый супрессор на ранней стадии конверсии, препятствуя переходу из первоначальной стадии в более злокачественную. Нокдаун экспрессии $p73$ с помощью небольших интерферирующих РНК (siRNA) в $p53+/+$ -инициированных кератиноцитах запускал их злокачественное перерождение в плохо дифференцированные опухоли *in vivo* и приводил к приобретению ими устойчивости к ионизирующему излучению *in vitro*, подобно клеткам SCC, которые спонтанно теряли $p73$ во время озлокачествления. Введение $TAp73\alpha$, но не $\Delta Np73\alpha$ в конвертированные злокачественные клетки приводило к супрессии опухоли *in vivo*. Таким образом, и эти опыты указывают на то, что потеря супрессорной функции $p73$ может играть роль в этиологии некоторых видов рака.

Один из механизмов супрессии, кроме активации апоптоза и задержки клеточного цикла, может состоять в создании барьера для контактно-независимого роста. На модельной системе пошаговой трансформации фибробластов (и эпителиальных клеток) человека показано, что в премалигнантном состоянии при инактивации "rocket" белков, pRB , $p107$ и $p130$, которая нарушает регуляторную ось E2F-RB, происходит E2F1-зависимая up-регуляция экспрессии $TAp73$. Роль $TAp73$ в предотвращении контактно-независимой пролиферации связана с его транскрипционной программой, а именно, с находящимися под его контролем белками FAM38B (мембранный белок с еще неизвестной функцией) и KCNK1 (белок из семейства двудоменных калий-проводящих каналов), которые часто down-регулированы в глиомах, меланомах и раке яичников [5, 38]. Прямое ингибирование этих мембранных белков с помощью коротких интерферирующих РНК показало их непосредственную вовлеченность в ингибирование контактно-независимого роста. В рассматриваемой модельной системе переход из премалигнантного состояния в полностью злокачественное происходил через Ras-зависимую активацию PI3K-пути сигнальной трансдукции, что вело за собой уменьшение экспрессии $TAp73$ и одновременное увеличение экспрессии антагонистических изоформ $p73$.

Вклад дерегуляции белка p73 в онкогенез может осуществляться и через участие его онкосупрессорных изоформ в поддержании геномной стабильности. Во многих опухолях неправильная сегрегация хромосом проявляется на самых ранних стадиях. Это может указывать на то, что CIN-фенотип (*chromosomal instability*) направляет трансформацию клеток, а не является вторичным ее продуктом. На ооцитах и фибробластах мышей с нокаутом только TAp73-изоформ показано, что появление полиплоидии и анеуплоидии связано с потерей супрессорной функции белка p73 независимо от мутационного статуса p53. Механизм участия белка TAp73 в процессе сегрегации хромосом обусловлен его локализацией на митотическом веретене и взаимодействием с белками Bub1, Bub3 и BubR1, составляющими SAC-комплекс (*spindle assembly checkpoint*) [45, 46]. Этот комплекс «чувствует» неправильное соединение сестринских хроматид с митотическим веретеном и задерживает анафазу до тех пор, пока все хромосомы не будут соответствующим образом ориентированы для сегрегации. Потеря TAp73 нарушает функцию SAC и способствует анеуплоидии через прямое влияние на эффективность и точность митоза. К тому же, p73 регулирует как каспазо-зависимую, так и каспазо-независимую клеточную гибель, запускаемую продолжительной задержкой в митозе или дефектами SAC-комплекса [35, 44], в частности, через активацию своей транскрипционной мишени, белка Bim. Действие этого белка необходимо для обеспечения проницаемости внешней митохондриальной мембраны и освобождения цитохрома C [40].

Дополнительное осложнение в понимании влияния p73 на канцерогенез связано с наличием перекрестных взаимодействий внутри семейства, некоторые из которых будут рассмотрены в следующей разделе.

p73 как мишень противоопухолевой терапии

Ответ на активацию p53 и TAp73 в опухолевых клетках, скорее, связан с индукцией апоптоза, чем с задержкой клеточного цикла [39]. Это определяет p53- и p73-пути как мишени терапевтических воздействий на опухоль. Однако тот факт, что около 50% опухолей человека содержат не функциональный, а мутантный белок p53, ограничивает возможности прямой активации p53-пути. TAp73 разделяет многие функциональные характеристики с p53 и может индуцировать апоптоз в разнообразных типах клеток. Показано, что он важен для поддержания чувствительности опухолевых клеток ко многим химиопрепаратам. Так, блокирование функ-

ции TAp73 с помощью доминантно-негативного мутанта или короткой интерферирующей РНК увеличивало резистентность опухолевых клеток к камптотецину, этопозиду, цисплатину, доксорубину и таксолу независимо от статуса белка p53 [18]. Поскольку ген p73 чрезвычайно редко мутирован в опухолях, более широкое применение могут иметь терапевтические стратегии, направленные на активацию p73. С другой стороны, повышенная продукция укороченных с N-конца изоформ белка может быть маркером плохого прогноза и причиной лекарственной устойчивости опухоли [7, 28, 34], что определяет выбор этих ΔТА-изоформ в качестве будущих молекулярных мишеней в дифференцированной комбинированной терапии опухолей.

Регуляторные механизмы, которые контролируют p73-зависимый ответ на лекарственную и радиационную терапию, прежде всего, связаны с посттрансляционными модификациями и белок-белковыми взаимодействиями.

Регуляция белковых уровней осуществляется через баланс двух процессов — синтез белков и их деградацию. Убиквитинная белковая лигаза Itch селективно связывается и убиквитинирует p73. Это приводит к быстрой протеасомо-зависимой деградации p73. Снижение количества Itch с помощью терапевтических воздействий увеличивает количество p73, что ведет к активации проапоптотических генов и апоптозу. Такой механизм, в частности, осуществляется при действии ингибиторов деацетилаз (напр., Panabinoestat — LBH589) на клетки хронического лимфоцитарного лейкоза [41]. Ключевым звеном в этом механизме является активация синтеза микроРНК, особого класса эволюционно консервативных небольших некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Включаясь в белковые комплексы, они взаимодействуют с 3'-нетранслируемым районом (3'UTR) мишенной мРНК, что ведет либо к деградации мРНК, либо чаще к блокированию трансляции. Опухолевые клетки обычно характеризуются общей потерей экспрессии микроРНК. Показано, что ингибирование деацетилазы в клетках хронического лимфоцитарного лейкоза ведет к активации транскрипции с промотора *miR106b*, прямой мишенью которой является убиквитинная белковая лигаза Itch.

Регуляция активности белка. Трансактивирующая функция p73 может быть индуцирована нерецепторной тирозиновой киназой c-Abl, которая активируется повреждающими ДНК химиотерапевтическими препаратами и γ-излучением [2]. Показано, что c-Abl-зависимое фосфорилирование TAp73 существенно для диссоциации комплекса ΔNp63/TAp73 под действи-

ем цисплатина в клетках рака молочной железы [25]. Митоген-активированная белковая киназа p38МАРК может дополнительно участвовать в процессе активации p73 [42]. Взаимодействие p73 с Yes-ассоциированным белком (YAP), по-видимому, особенно важно для активации транскрипции апоптотических генов, но не генов, ответственных за регуляцию клеточного цикла. Это взаимодействие предотвращает протеосомную деградацию p73, блокируя его связывание с убиквитиновой белковой лигазой Itch, но требует для этого предварительного фосфорилирования YAP киназой c-Abl [26, 27]. Akt оказывает противоположное влияние на белок YAP. Фосфорилируя его по серину 127, она способствует его локализации в цитоплазме и препятствует взаимодействию с p73 [4]. Специфические ингибиторы Akt и других киназ, оказывающих ингибирующее воздействие на p73-опосредованный апоптоз (например, AURKA), широко исследуются на возможность их использования в качестве добавочных агентов в комплексной терапии опухолей [13].

Фосфорилирование p73 не является единственной модификацией, вовлеченной в ответ на терапию. Доксорубин индуцирует ацетилирование трех лизиновых остатков p73 с помощью ацетилтрансферазы p300. Ингибирование этого фермента затрудняет апоптоз в p53-/- клетках. Неацетилированная форма p73 дефектна в активации проапоптотического гена *p53AIP1* [12]. Ацетилирование белка p73 существенно зависит от его взаимодействия с фосфорилированным YAP и пролил-изомеразой Pin1 [30].

Среди белок-белковых взаимодействий могут быть и те, которые не активируют, а ингибируют p73-зависимый апоптоз. На разрушение этих взаимодействий может быть направлена специфическая терапия. Одним из таких взаимодействий может быть комплекс между мутантным белком p53 и транскрипционно-активной изоформой TAr73. Мутации в белке p53 не только лишают его собственной онкосупрессорной функции, но и через образование комплекса с TAr73 препятствуют апоптозу. Сочетание традиционной химиотерапии, активирующей p53/p73-путь, и направленного разрушения ингибирующего комплекса рассматривается как метод лечения опухолей с мутантным p53 [3, 21]. В качестве разрушителя предлагается использовать синтетические интерферирующие пептиды, специфичные для конкретного мутантного белка p53. Недостатком такого подхода является зависимость воздействия от типа мутации p53 и полиморфизма по кодону 72 Arg/Pro, хотя потенциально такой подход отличается и очень существенным преимуществом, так как не обладает токсичностью для нормальных (неопухолевых) клеток.

К взаимодействиям, которые с наибольшей вероятностью могут быть использованы как фармакологические мишени, можно отнести образование комплекса p73 с общим негативным регулятором семейства p53 — iASPP. Идентифицирован минимальный пептид, полученный из p53, который вызывал апоптоз клеток независимо от наличия или отсутствия p53 дикого типа [6]. Механизм его действия основан на сохранении этим пептидом способности связываться с iASPP. Связываясь с iASPP, пептид разрушает взаимодействие между iASPP и p73, дерепрессируя эндогенный белок p73. Этот пептид был исследован также на способность индуцировать апоптоз и регрессию опухоли *in vivo*. Для этого атимусным мышам делали в бок инъекцию культуры опухолевых клеток LoVo. После того, как опухоль можно было пальпировать, вводили внутривенно плазмиду с последовательностью либо гена дикого типа p53, либо фрагмента, обеспечивающего синтез исследуемого пептида. Заслуживает внимания, что для доставки использовали наночастицы — комплексы ДНК с дендримерами полипропиленimina.

Специфическая терапия, направленная на снижение влияния укороченных онкогенных изоформ p73 (и p63), в настоящее время активно развивается и основана не на разрушении их комплексов с супрессорными изоформами белка, а на изменении баланса этих изоформ. Основные надежды здесь связаны с развитием терапевтических препаратов на основе коротких интерферирующих РНК, мишенями которых являются укороченные антиапоптотические изоформы белка p73 [15]. Интересный механизм, связанный с существованием микроРНК-зависимой петли обратной связи в активации супрессорной изоформы белка TAr73, был недавно открыт при исследовании чешуйчато-клеточной карциномы (SCC) у мышей и человека [37, 36]. Преимущественными изоформами белков из семейства p53 в этих опухолях являются укороченная изоформа ΔNr63 и проапоптотическая изоформа TAr73 при мутационной инактивации p53. Образование гетерокомплексов ΔNr63/TAr73 и конкуренция за сайты связывания в промоторах генов-мишеней снижает супрессорный потенциал изоформы TAr73. Лечение цисплатином ведет к деградации ΔNr63 и активации TAr73, однако терапевтический эффект этого воздействия на SCC остается весьма ограниченным. Это связано с одновременной активацией микроРНК-193a, транскрипция которой репрессируется изоформой ΔNr63 и активируется TAr73. Использование антимикроРНК даже в отсутствие цисплатина ингибировало рост опухоли и существенно увеличивало чувствитель-

ность к цисплатину, позволяя снизить терапевтические дозы токсичного препарата.

Что касается влияния на уровне активации транскрипции, то отсутствие сходства в промоторах P1 и P2 позволяет считать, что соответствующие белки могут регулироваться независимо. Однако, существование петли обратной связи между $\Delta Np73$ и ТА-изоформами p73 и p53, а также тот факт, что активация P1-промотора ответственна не только за транскрипционную упр-регуляцию TAp73, но и за упр-регуляцию альтернативно-сплайсированных на N-конце изоформ (по крайней мере, тех, что транскрибируются с этого промотора), делают эту независимость относительной. Поэтому следует относиться с большой осторожностью к тем терапевтическим стратегиям, которые направлены на E2F1-трансактивацию проапоптотических мишеней в опухолях, продуцирующих высокие уровни укороченных с N-конца изоформ p73. Так, ингибиторы циклооксигеназы, индуцирующие p53-независимый апоптоз, изменяют баланс супрессорных и онкогенных изоформ белка p73 через неизвестный механизм, связанный не с увеличением, а с уменьшением уровня E2F1 и соответствующим снижением активации P1-промотора [24].

Подводя итог, можно сказать, что для оценки прогноза заболевания, также как и для выбора терапевтических опций необходимо знание не только мутационного статуса p53, но и репертуара продуцируемых изоформ p73.

За последние несколько лет проведено большое количество исследований, посвященных экспрессии и количественному балансу различных изоформ p73 на транскрипционном уровне в разнообразных типах опухолей. Примерно 70% опухолей показывают (в отличие от нормальных тканей) повышенную экспрессию укороченных изоформ. Это касается рака яичников, эндометрия, шейки матки и других гинекологических опухолей, а также рака молочных желез, почек, кишечника [7]. Что касается опухолей мозга, то из обзора в обзор повторяются ссылки на ряд работ, указывающих не только на частую повышенную экспрессию укороченных изоформ в медуллобластомах и глиомах [8, 47], но и на прогностическое значение в глиомах экспрессии изоформы $\Delta Ex2/3p73$ для последующего быстрого прогрессирования этих опухолей [47]. Однако, проведенный нами анализ литературы показал, что для идентификации изоформ-специфических мРНК p73 часто используются праймеры, которые не могут дифференцировать изоформы [8, 11, 16, 32, 47]. Это приводит к неверной интерпретации экспериментальных данных и к искаженным представлениям относительно наличия и количества различных изо-

форм p73 в тех или иных опухолях. При исследовании транскрипции гена p73 в 18 глиомах, включая клеточные линии, послеоперационный материал и первичные культуры, нам удалось продемонстрировать полное отсутствие изоформы $\Delta Ex2/3p73$, совместную экспрессию супрессорных (TAp73) и онкогенных ($\Delta Ex2p73$, $\Delta Np73$ / $\Delta N'p73$) изоформ в тех случаях, где ген p73 экспрессирован (7 из 18), или, напротив, установить отсутствие экспрессии этого гена в большинстве глиом [1]. Нужно отметить, что отсутствие экспрессии гена p73 во многих глиомах согласуется с фактами частого гиперметилирования его промоторной области [14] и частой потери гетерозиготности в районе 1p36, где расположен ген p73 [17]. Поскольку две ситуации, характеризующиеся полным отсутствием экспрессии гена p73 или одновременной экспрессией его супрессорных и онкогенных изоформ, могут отличаться принципиально разным ответом на потенциальную терапию, нами было высказано предположение о целесообразности предварительного тестирования опухоли с помощью определения мРНК экспрессируемых изоформ белка p73 [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волницкий А.В., Виноградская Г.Р., Филатов М.В. Экспрессия гена p73 в глиомах // *Вопр. онкол.* — 2012. — Т. 58 (4). — С. 545-549.
2. Agami R., Blandino G., Oren M., Shaul Y. Interaction of c-Abl and p73alpha and their collaboration to induce apoptosis // *Nature*. — 1999. — Vol. 399. — P. 809-813.
3. Agostino S.Di., Cortese G., Monti O. et al. The disruption of the protein complex mutantp53/p73 increases selectivity the response of tumor cells to anticancer drugs // *Cell Cycle*. — 2008. — Vol. 7. — P. 3440-3447.
4. Basu S., Totty N.F., Irwin M.S. et al. Akt phosphorylates the Yes-associated protein, YAP, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73-mediated apoptosis // *Mol. Cell*. — 2003. — Vol. 11. — P. 11-23.
5. Beitzinger M., Hofmann L., Oswald C. et al. P73 poses a barrier to malignant transformation by limiting anchorage-independent growth // *EMBO J.* — 2008. — Vol. 27. — P. 792-803.
6. Bell H.S., Dufes Ch., O'Prey J. et al. A p53-derived apoptotic peptide derepresses p73 to cause tumor regression in vivo // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 1008-1018.
7. Buhlmann S., Putzer B.M. DNp73 a matter of cancer: mechanisms and clinical implication // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2008. — Vol. 1785. — P. 207-216.
8. Castellino R.C., de Bortoli M., Lin L.L. et al. Overexpressed TP73 induces apoptosis in medulloblastoma // *BMC Cancer*. — 2007. — Vol. 7. — P. 127-142.
9. Castillo J., Goni S., Latasa M.U. et al. Amphiregulin induces the alternative splicing of p73 into its oncogenic isoform $\Delta Ex2p73$ in human hepatocellular tumors // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1805-1815.
10. Chan W.M., Siu W.Y., Lau A., Poon R.Y. How many mutant p53 molecules are needed to inactivate a tetramer? // *Mol. Cell Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 3536-3551.

11. Concin N., Becker K., Slade N. et al. Transdominant Δ TAp73 isoforms are frequently up-regulated in ovarian cancer: Evidence for their role as epigenetic p53 inhibitors in vivo // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 2449-2460.
12. Costanzo A., Merlo P., Pediconi N. et al. DNA damage-dependent acetylation of p73 dictates the selective activation of apoptotic target genes // *Mol. Cell.* — 2002. — Vol. 9. — P. 175-186.
13. Dar A.A., Belkhir A., Ecsedy J. et al. Aurora kinase A inhibition leads to p73-dependent apoptosis in p53-deficient cancer cells // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 8998-9004.
14. Dong S., Pang J.C., Hu J. et al. Transcriptional inactivation of TP73 expression in oligodendroglial tumors // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 98. — P. 370-375.
15. Emmrich S., Wang W., John K. et al. Antisense gapmers selectively suppress individual oncogenic p73 splice isoforms and inhibit tumor growth in vivo // *Mol. Cancer.* — 2009. — Vol. 8. — P. 61-73.
16. Faredoni-Laurens L., Tourpin S., Alsafadi S. et al. Involvement of N-terminally truncated variants of p73, Δ TAp73, in head and neck squamous cell cancer // *Cell Cycle.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1587-1596.
17. Ichimura K., Vogazianou A.P., Liu L. et al. P36 is preferential target of chromosome 1 deletions in astrocytic tumours and homozygously deleted in a subset of glioblastomas // *Oncogene.* — 2008. — Vol. 27. — P. 97-108.
18. Irwin M.S., Kondo K., Marin M.C. et al. Chemosensitivity linked to p73 function // *Cancer Cell.* — 2003. — Vol. 3. — P. 403-410.
19. Johnson J., Lagowski J., Sundberg A. et al. P73 loss triggers conversion to squamous cell carcinoma reversible upon reconstitution with TAp73 α // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 7723-7730.
20. Kaghad M., Bonnet H., Yang A. et al. Monoallelically expressed gene related to p53 at 1p36, a region frequently deleted in neuroblastoma and other human cancers // *Cell.* — 1997. — Vol. 90. — P. 809-819.
21. Kravchenko J.E., Ilyinskaya G.V., Komarov P.G. et al. Small-molecule RETRA suppresses mutant p53-bearing cancer cells through a p73-dependent salvage pathway // *PNAS USA.* — 2008. — Vol. 105. — P. 6302-6307.
22. Lane D.P., Crawford L.V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells // *Nature.* — 1978. — Vol. 278. — P. 261-263.
23. Lane D.P. Cancer. p53, guardian of the genome // *Nature.* — 1992. — Vol. 358. — P. 15-16.
24. Lau L.M.S., Wolter J.K., Lau J.T.M.L. et al. Cyclooxygenase inhibitors differentially modulate p73 isoforms in neuroblastoma // *Oncogene.* — 2009. — Vol. 28. — P. 2024-2033.
25. Leong C.O., Vidnovic N., deYoung M.P. et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancer // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 1370-1380.
26. Levy D., Adamovich Y., Reuven N., Shaul Y. The Yes-associated protein 1 stabilizes p73 by preventing Itch-mediated ubiquitination of p73 // *Cell. Death Differ.* — 2007. — Vol. 14. — P. 743-751.
27. Levy D., Adamovich Y., Reuven N., Shaul Y. Yap 1 phosphorylation by c-Abl is a critical step in selective activation of proapoptotic genes in response to DNA damage // *Mol. Cell.* — 2008. — Vol. 29. — P. 350-361.
28. Lunghi P., Costanzo A., Mazzera L. et al. The p53 family protein p73 provides new insights into cancer chemosensitivity and targeting // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 6495-6502.
29. Maisse C., Munarriz E., Barcaroli D. et al. DNA damage induces the rapid and selective degradation of the Δ Np73 isoform, allowing apoptosis to occur // *Cell Death Differ.* — 2004. — Vol. 11. — P. 685-687.
30. Mantovani F., Piazza S., Gostissa M. et al. Pin1 links the activities of c-Abl and p300 in regulating p73 function // *Mol. Cell.* — 2004. — Vol. 14. — P. 625-636.
31. Marabese M., Vikhanskaya F., Broggini M. P73: A chiaroscuro gene in cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 43. — P. 1361-1372.
32. Meier M., den Boer M.L., Meijerink J.P.P. et al. Differential expression of p73 isoforms in relation to drug resistance in childhood T-lineage acute lymphoblastic leukaemia // *Leukemia.* — 2006. — Vol. 20. — P. 1377-1384.
33. Muller M., Schleithoff E.S., Stremmel W. et al. One, two, three—p53, p63, p73 and chemosensitivity // *Drug Resist. Updat.* — 2006. — Vol. 9. — P. 288-306.
34. Murray-Zmijewski F., Lane D.P., Bourdon J.-C. p53/p63/p73 isoforms: an orchestra of isoforms to harmonise cell differentiation and response to stress // *Cell Death Dif.* — 2006. — Vol. 13. — P. 962-972.
35. Niikura Y., Dixit A., Scott R. et al. BUB1 mediation of caspase-independent mitotic death determines cell fate // *J. Cell Biol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 283-296.
36. Ory B., Ellisen L.W. A microRNA-dependent circuit controlling p63/p73 homeostasis: p53 family cross-talk meets therapeutic opportunity // *Oncotarget.* — 2011. — Vol. 2. — P. 259-264.
37. Ory B., Ramsey M.R., Wilson C. et al. A microRNA-dependent program controls p53-independent survival and chemosensitivity in human and murine squamous cell carcinoma // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121. — P. 809-820.
38. Oswald C., Stiewe Th. In good time and bad // *Cell Cycle.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1726-1731.
39. Pietsch E.Ch., Sykes S.M., MaMahon S.B., Murphy M.E. The p53 family and programmed cell death // *Oncogene.* — 2008. — Vol. 27. — P. 6507-6521.
40. Pinon J.D., Labi V., Egle A., Villunger A. Bim and Bmf in tissue homeostasis and malignant disease // *Oncogene.* — 2008. — Vol. 27 (Suppl 1). — S 41-52.
41. Sampath D., Calin G.A., Puduvali V.K. et al. Specific activation of microRNA106b enables the p73 apoptotic response in chronic lymphocytic leukemia by targeting the ubiquitin ligase Itch for degradation // *Blood.* — 2009. — Vol. 113. — P. 3744-3753.
42. Sanchez-Prieto R., Sanchez-Arevalo V.J., Servitja J.M., Gutkind J.S. Regulation of p73 by c-Abl through the p38 MAP kinase pathway // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21. — P. 974-979.
43. Seelan R.S., Irwin M., van der Qian C. S.P. et al. The human p73 promoter: characterization and identification of functional E2F binding sites // *Neoplasia.* — 2002. — Vol. 4. — P. 195-203.
44. Toh W.H., Nam S.Y., Sabapathy K. An essential role for p73 in regulating mitotic cell death // *Cell Death Differ.* — 2010. — Vol. 17. — P. 787-800.
45. Tomasini R., Tsuchihara K., Tsuda C. et al. TAp73 regulates the spindle assembly checkpoint by modulating BubR1 activity // *PNAS USA.* — 2009. — Vol. 106. — P. 797-802.

46. Vernole P., Neale M.H., Barcaroli D. et al. TAp73alpha binds the kinetochore proteins Bub1 and Bub3 resulting in polyploidy // *Cell Cycle*. — 2009. — Vol. 8. — P. 421-429.
47. M. Wager, J. Guilhot, J.-L. Blanc et al. (2006). Prognostic value of increase in transcript levels of Tp73ΔEx2-3 isoforms in low-grade glioma patients. *Br. J. Cancer* 95: 1062-1069.
48. Yang A., Kaghad M., Wang Y. et al. p63, a p53 homolog at 3q27-29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities // *Mol. Cell*. — 1998. — Vol. 2. — P. 305-316.
49. Zaika A., Slade N., Erster S.H. et al. ΔNp73, a dominant negative inhibitor of wild type p53 and TAp73 isoforms, is upregulated in human tumors // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 196. — P. 765-780.

Поступила в редакцию 15.03.2012