

• 综述 •

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.11.01

核基质蛋白 Ciz1 与肿瘤

孙天一, 寿成超*

(北京大学 临床肿瘤学院 生物化学与分子生物学研究室, 北京 100142)

摘要 核基质蛋白 Ciz1 (Cdkn1A-interacting zinc finger protein 1) 是在酵母双杂交系统中寻找能与 p21^{Cip1/Waf1} 结合并调节其细胞核定位时发现的锌指蛋白。当分别过表达 Ciz1 和 p21^{Cip1/Waf1} 时, 它们均主要定位于细胞核, 而当共转染时, 则均从细胞核转位到细胞质。在小鼠 3T3 细胞中, Ciz1 可以协同 CDK2、细胞周期蛋白 E 和细胞周期蛋白 A 启动 DNA 的复制, 并促进细胞由 G₁ 期进入 S 期。此外, Ciz1 还具有结合 DNA 的能力并参与对转录因子的活性调控, 同时, Ciz1 还可能作为蛋白激酶 ATM 的底物参与 DNA 的损伤修复。近年来研究发现, Ciz1 除与阿尔茨海默病和肌张力失常等疾病相关以外, 还在肺癌、结肠癌和乳腺癌等多种肿瘤组织中呈现高表达, 参与肿瘤的发生和发展过程。本文主要就 Ciz1 的结构功能及与肿瘤的关系作一综述。

关键词 Ciz1; DNA 复制; 转录调节; 细胞周期; 肿瘤

中图分类号 Q279

Nuclear Matrix Protein Ciz1 and Cancer

SUN Tian-Yi, SHOU Cheng-Chao*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China)

Abstract Nuclear matrix protein Ciz1 (Cdkn1A-interacting zinc finger protein 1) was originally identified in the yeast two hybrid system to screen proteins capable of interacting with CDK2 inhibitor p21^{Cip1/Waf1} and regulating its nuclear localization. Ciz1 and p21^{Cip1/Waf1} mainly localize in the nucleus when they are overexpressed separately. However, when they are co-transfected into the cells, both of them translocate from the nucleus to the cytoplasm. In mouse 3T3 cells, Ciz1 coordinates CDK2, cyclin E and cyclin A to initiate DNA replication and promote G₁-S phase transition. In addition, Ciz1 exhibits DNA-binding activity and plays a role in modulating the activation of transcription factors. Moreover, Ciz1 is involved in DNA damage repair as the substrate of ATM kinase. Recent studies reveal that, in addition to be involved in Alzheimer's disease and dystonia, Ciz1 expression is increased in several types of cancer, including lung cancer, colon cancer, breast cancer and so on, therefore Ciz1 may participate in cancer development and progression. This review will summarize the structure and biological functions of Ciz1 and its correlation with cancer.

Key words Ciz1; DNA replication; transcriptional regulation; cell cycle; cancer

Ciz1 最初是 Mitsui 等通过酵母双杂交筛选能与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 1 A (cyclin dependent kinase inhibitor 1 A, p21^{Cip1/Waf1}) 相互作用的蛋白时发现的, 根据其来源及结构特征被命名为 Cdkn1A 结合锌指蛋白 1 (Cdkn1A-interacting zinc finger protein1 或 Cip1 interacting zinc-finger protein 1, Ciz1)^[1]。研究表明, Ciz1 可与 p21^{Cip1/Waf1} 相互作用并促进细胞增殖。当分别过表达 Ciz1 和 p21^{Cip1/Waf1} 时, 它们均主要定位于细胞核中, 而当二者共转染时, 它们均可发生从细胞核到细胞质

的移位^[1]。在小鼠 3T3 细胞中, Ciz1 还可与细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase 2, CDK2)、细胞周期蛋白 E (cyclinE) 和细胞周期

收稿日期: 2017-04-25; 修回日期: 2017-05-26; 接受日期: 2017-06-22

* 通讯作者 Tel: 010-88196768; E-mail: cshou@vip.sina.com

Received: April 25, 2017; Revised: May 26, 2017; Accepted: June 22, 2017

* Corresponding author Tel: 010-88196768;

E-mail: cshou@vip.sina.com

蛋白 A (cyclinA) 结合, 并促进 DNA 复制的启动及细胞从 G₁ 期进入 S 期^[2-4]。通过大规模蛋白质组学磷酸化分析发现, Ciz1 可能作为蛋白激酶 ATM (ataxia telangiectasia mutated) 的底物, 参与 DNA 的损伤应答^[5]。Ciz1 还具有结合 DNA 能力^[6], 可促进相关转录因子的激活^[7]。基于上述研究结果, Ciz1 被认为是在细胞周期进程中联系细胞周期因子的纽带, 并在调控复制元件定位及功能中发挥一定作用。由于 DNA 复制起始是哺

乳动物细胞周期的关键调控点, 而该点的调控异常与肿瘤发生密切相关^[8]。由此推测, Ciz1 与肿瘤可能存在一定关联。近年研究也表明, Ciz1 除与阿尔茨海默病^[7, 9]、肌张力失常^[10]和类风湿性关节炎^[11]等疾病相关外, 在许多恶性肿瘤像肺癌^[12]、尤文氏肉瘤^[13, 14]、结肠癌^[15]、胆囊癌^[16]、前列腺癌^[17]及乳腺癌^[7]等中均呈相应高表达, 提示 Ciz1 与肿瘤发生发展存在一定的相关性 (见 Table 1)。

Table 1 Ciz1-related diseases

Ciz1-related diseases	Changes and/or effects of Ciz1	References
Breast cancer	Estrogen responsive gene and co-activator of ER	[7]
Lung cancer	Differential expression of b-variant	[12]
Ewing's tumor	Overexpression of variant Ciz1ΔE8-12, Ciz1ΔE4	[13, 14]
Colon cancer	Overexpression and adverse-prognostic factors	[15]
Gallbladder cancer	Overexpression and promoting growth and migration of cell	[16]
Prostate carcinoma	Higher expression in high stage prostate cancer	[17]
Colorectal cancer	Promoting cell proliferation and colony formation	[18]
Undifferentiated embryonal sarcoma of the live	Overexpression	[19]
Leukemia	Suppressing tumorigenesis	[20]
Alzheimer's disease	Differential expression of variant Ciz1M	[7, 9]
Dystonia	Point mutations	[6, 10]
Rheumatoid arthritis	Overexpression	[11]

1 Ciz1 的结构与可变剪切

Ciz1 是在许多组织中均有表达的核基质蛋白, 由 898 个氨基酸组成^[6]。它包含 3 个锌指结构域 (ZFD)、2 个 N 端多聚谷氨酰胺重复序列 (QR1 和 QR2)、2 个潜在的核定位信号 (NLS)、各 1 个 C 端

基质蛋白结合域 (AD) 和核基质蛋白 matrin3 结合域 (MH3D) 及多个细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶 (CDK) 的磷酸化位点 (见 Fig. 1)^[2]。Ciz1 可与增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 共定位, 通过促进细胞进入 S 期而促进细胞增殖^[3]。

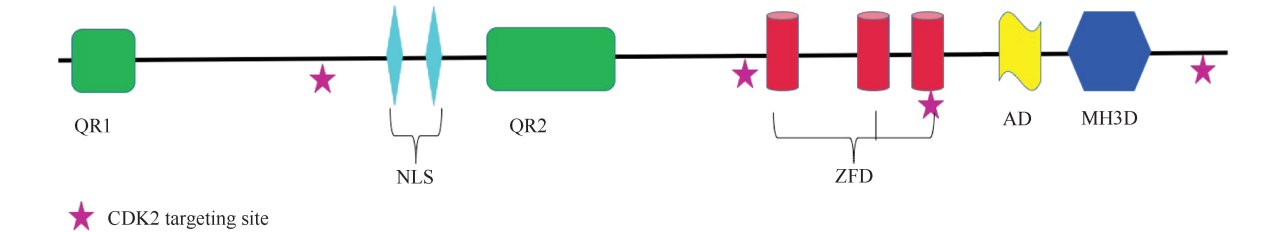


Fig.1 Schematic illustration of CIZ1 protein The glutamine rich region (QR1 and QR2), nuclear localizing signal (NLS), zinc finger domain (ZFD), MH3 domain (MH3D), acid domain (AD), and CDK2 targeting site are indicated in the diagram^[2]

约 70% 的人类基因存在选择性剪切, 而不适当或不精确的剪切可能导致某些疾病的发生。已发现 Ciz1 有多个选择性剪切转录本, 并且可能还存在尚未发现或有待证实的其它转录本^[14]。Ciz1 基因位于人类染色体 9q34 (Unigene Hs. 212395), 全长 38 kb, 包括 20 个外显子。由于该基因的选择性剪切, 导致其转录本长度在 2.7 kb ~ 3.2 kb 之间, 其中许

多可变剪切体是细胞和组织甚至疾病特异性的。在许多细胞 (如 TTC466; 尤文氏肉瘤、SKNMC; 原始神经外胚层肿瘤、H727; 人支气管类癌、IMR90 和 WI38; 肺成纤维细胞) 中均发现了 Ciz1 基因 8、12 号外显子的部分缺失和 9、10、11 号外显子的全部缺失^[14]。可变剪切体 Ciz1 ΔE4 (4 号外显子缺失) 广泛存在于尤文氏肉瘤细胞中, 而条件性去除 Ciz1 的

4 号外显子可影响 Ciz1 在细胞核中的空间结构。并且发现,提高这种选择性剪切的表达可影响 DNA 复制的组织模式^[13]。在阿尔茨海默病患者脑组织中,可变剪切体 Ciz1S 表达水平在海马区特异升高,与 Ciz1 全长相比,也有显著的高表达^[9];另一种可变剪切体 Ciz1 b-variant(14 号外显子的 3' 末端缺失了 24 个核苷酸)广泛存在于肺癌组织中,并可在病人血浆中,通过 Western 印迹以及双抗夹心 ELISA 方法检测到^[13, 21]。由此可知,Ciz1 的功能与其剪切体的结构有关,而 Ciz1 剪切体的多样性,也反映了其在生理病理过程中的生物学功能的复杂性。

2 Ciz1 的生物学功能

2.1 Ciz1 与 DNA 复制

已有多项研究表明,Ciz1 与 DNA 的复制起始密切相关。Ciz1 能在细胞 G₁ 期与细胞周期蛋白 E 结合并招募细胞分裂周期蛋白 6 (cell division control protein 6 homolog, Cdc6)^[3],参与 DNA 复制前体及复制体的装配。在细胞从 G₁ 期向 S 期过渡时,细胞周期蛋白 A 的表达显著升高,并替代细胞周期蛋白 E 与 Ciz1 发生结合,同时促进 CDK2 与复制前体的结合^[2]。随后,cyclinA-CDK2 使 Ciz1 的 144、192 和 293 位苏氨酸发生磷酸化^[22],以及复制前体中的其它分子磷酸化^[23, 24]。磷酸化的 Ciz1 失去与 Cdc6 和 cyclinA-CDK2 的结合,转而招募 PCNA 并激活复制体^[22]。这表明,Ciz1 可协同细胞周期蛋白 E 和细胞周期蛋白 A 促进 DNA 复制体的成熟。其次,Ciz1 通过自身的细胞核基质定位功能,使 DNA 复制前体及复制体稳固在细胞核中。Ciz1 通过其 C 端基质蛋白结合域,固定复制体并限制复制活动发生在特异的染色体位置^[4]。综上所述,无论是从复制前体的装配还是复制体的成熟,Ciz1 都是 DNA 复制活动中至关重要的分子。

2.2 Ciz1 与细胞增殖分化

复制前体的装配及复制体的成熟,是细胞周期进程中的 G₁ 早期、晚期及 G₁-S 期过渡时的重要分子事件^[25]。如上所述,Ciz1 可以与 CDK2、细胞周期蛋白 E、细胞周期蛋白 A 结合,并促进 DNA 复制的起始^[24]。此外,Ciz1 也可与细胞动力蛋白轻链(dynein light chain 1, DLC1)相结合,提高 CDK2 的活性,并促进细胞由 G₁ 向 S 期过渡^[26]。抑制 Ciz1 不仅可减少细胞增殖和 S 期细胞的比例,还可以阻滞细胞向 S 期过渡^[3]。也有研究发现,Ciz1 在前列腺癌细胞和结肠癌细胞中,可以调节 G₁-S 期的过

渡^[17, 18]。此外,Ciz1 在细胞核基质的锚定,呈现细胞周期依赖性。Ciz1 在 G₀/G₁ 期保持低水平表达,但在 S 期的早期,会显著增加,并在 S 期晚期达到峰值^[4]。以上研究表明,Ciz1 可通过促进 G₁-S 期过渡,参与细胞周期进程。Ciz1 还可参与男性生殖细胞的分化过程^[27]。在有丝分裂活跃的精原细胞和刚刚完成有丝分裂的精母细胞中,Ciz1 呈现低水平表达。然而,当精母细胞开始分化时,Ciz1 表达显著上调,在粗线期、精母细胞及减数分裂后的精细胞中,均呈现高表达。使用 Ciz1 特异性抗体竞争性结合 Ciz1,能够削弱双链 DNA 的修复能力^[27]。该研究表明,精细胞中 Ciz1 的表达上调,保证了基因组 DNA 的完整性及遗传信息的精确性。

3 Ciz1 与肿瘤的关系

3.1 Ciz1 在肿瘤发生和发展中的作用

目前,在多种肿瘤组织及肿瘤细胞系中发现 Ciz1 存在高表达,例如胆囊癌^[16]、前列腺癌^[17]及早期非分化肝癌^[19]等。有研究表明,与对应癌旁组织比较,结直肠癌组织中,Ciz1 的 mRNA 和蛋白质均呈现高表达,且与患者预后呈负相关^[15]。在肺癌中,Ciz1 的一种可变剪切体 Ciz1b 可以在 98% 的肺癌组织中检测到,并且在非小细胞肺癌和良性肺结节的区分度达到 95%^[12]。在这些肿瘤中,如前所述的一些与 Ciz1 相结合的细胞周期调控因子,也与这些肿瘤的病理进程息息相关。例如,细胞周期蛋白 E1 已经被证实在肺癌、前列腺癌以及胃肠肿瘤中呈现高表达^[28];细胞周期蛋白 A1 在前列腺癌、胃癌、肺癌、乳腺癌以及白血病中高表达^[29, 30],并通过上调 VEGF,促进乳腺癌进程^[31]及前列腺癌的侵袭和转移^[32]。又如,CDK2 与 Ciz1 结合,并使其 144、192 和 293 位的苏氨酸磷酸化^[22],但 CDK2 在癌症中几乎不存在基因或基因修饰上的改变^[28]。再如,可以与 Ciz1 协同形成复制前体的 CDC6,在乳腺癌和宫颈癌中高表达,且与预后呈负相关^[33-35]。p21^{Cip1/Waf1} 有致癌和抑癌的双重性。在胃癌和非小细胞肺癌中,p21^{Cip1/Waf1} 有表达缺陷。然而,在前列腺癌中,p21^{Cip1/Waf1} 的高表达,与较差的临床预后相关^[36]。Ciz1 可能通过与细胞周期蛋白 E1、细胞周期蛋白 A1、CDK2、CDC6 以及 p21^{Cip1/Waf1} 等分子的相互协同,在肿瘤的发生和发展过程中发挥着不同的功能。

3.2 Ciz1 参与癌症发生发展的机制

体外研究表明,在许多肿瘤细胞中,Ciz1 的高表

达可以引起细胞增殖、迁移、侵袭、克隆形成以及肿瘤生长能力的提高^[16-18]。虽然目前已经报道了多种 Ciz1 的可变剪切体与肿瘤发展相关^[12-14],但是目前仍未见肿瘤的发生过程中出现 Ciz1 基因的突变。一些研究表明,Ciz1 促进肿瘤的发生和发展,主要是通过与某些分子的相互作用而发挥相关功能。例如,Ciz1 可与 PDRG1 (p53 and DNA damage-regulated protein 1) 相互作用^[37, 38]。PDRG1 是一种在许多肿瘤,例如结肠癌、卵巢癌、肺癌、胃癌和乳腺癌中,均为上调的肿瘤标志物^[37, 38],有趣的是,PDRG1 可通过阻断 ATM-p53 信号通路,来增强肺癌细胞的抗辐射能力^[39],提示 Ciz1 或许也在该过程中发挥一定的生物学作用。雌激素失调是导致乳腺癌发生的重要风险因素^[40, 41]。Ciz1 可与雌激素受体结合,并上调雌激素的下游靶基因,这可能促进了乳腺癌的发生^[7]。Ciz1 也可与 DLC1 相互作用,引起 CDK2 的活性增强^[26, 42],促进乳腺癌细胞的增殖。在胆囊癌中,Ciz1 与转录因子 4 (transcription factor 4, TCF4) 相互作用,并激活 Wnt 信号通路;高表达的 Ciz1 能够上调 Wnt 信号通路下游的靶基因 *c-Myc*、*Snail* 和细胞周期蛋白 D1 的转录,同时,促进胆囊癌细胞的增殖和迁移^[16]。在小鼠异种移植模型中,敲除 Ciz1,能显著抑制胆囊癌细胞肿瘤的成瘤能力^[16]。

Ciz1 参与癌症发展的另一种机制,是通过其参与 DNA 复制。Ciz1 蛋白的失调,可能介导 DNA 复制过程的异常,并影响 DNA 复制过程的精准性,从而引起基因突变和癌症的发生。已知包括 ATM 和 ATR (ATM- and RAD3-related) 等激酶,可以介导 DNA 损伤应答。Ciz1 也参与其中,表现为磷酸化上调^[5]。由此推测,在 Ciz1 高表达的肿瘤中,当肿瘤细胞发生 DNA 损伤并积累时,由 ATM 自磷酸化介导的细胞凋亡^[43],会受到由 Ciz1 磷酸化上调引起的 DNA 合成增加的拮抗作用^[5],从而增强肿瘤细胞的生存能力。虽然在实体瘤中,Ciz1 显示了促肿瘤的发生发展作用,但在白血病中,却表现为抑癌作用。MOL4070 A 逆转录病毒在诱导野生型与 Ciz1 缺失突变的小鼠时,发现 Ciz1 缺失突变的小鼠产生了多种类型的白血病,而 Ciz1 野生型小鼠却没有发生白血病^[20]。而且,Ciz1 缺失突变的小鼠,表现出对羟基脲介导的 DNA 复制损伤更敏感,同时更倾向于发生 E1A/RAS 原癌基因诱导的细胞转化^[20]。上述研究结果表明,Ciz1 在肿瘤发生发展过程中的作用随不同肿瘤而异。

4 问题与展望

哺乳动物 DNA 复制起始是细胞周期的重要调控点,而 Ciz1 作为该调控点的重要组成分子,其在生理病理进程中的重要作用不言而喻。Ciz1 在许多肿瘤中的高表达,以及其在不同疾病中异常剪切体的存在,提示 Ciz1 有可能作为辅助肿瘤诊断的标志物。同时,又因 Ciz1 在多种实体肿瘤中发挥了促进肿瘤发生发展的作用,其在未来有可能作为肿瘤治疗的潜在靶点。然而,Ciz1 在不同疾病中的确切作用及其相关机制,仍有待更多的深入研究。

参考文献 (References)

[1] Mitsui K, Matsumoto A, Ohtsuka S, *et al.* Cloning and characterization of a novel p21 (Cip1/Waf1)- interacting zinc finger protein, ciz1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **264**(2): 457-464

[2] Copeland NA, Sercombe HE, Ainscough JF, *et al.* Ciz1 cooperates with cyclin-A-CDK2 to activate mammalian DNA replication in vitro [J]. *J Cell Sci*, 2010, **123**(Pt 7): 1108-1115

[3] Coverley D, Marr J, Ainscough J. Ciz1 promotes mammalian DNA replication [J]. *J Cell Sci*, 2005, **118**(Pt 1): 101-112

[4] Ainscough JF, Rahman FA, Sercombe H, *et al.* C-terminal domains deliver the DNA replication factor Ciz1 to the nuclear matrix [J]. *J Cell Sci*, 2007, **120**(Pt 1): 115-124

[5] Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, *et al.* ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage [J]. *Science*, 2007, **316**(5828): 1160-1166

[6] Warder DE, Keherly MJ. Ciz1, Cip1 interacting zinc finger protein 1 binds the consensus DNA sequence ARYSR (0-2) YYAC [J]. *J Biomed Sci*, 2003, **10**(4): 406-417

[7] den Hollander P, Rayala SK, Coverley D, *et al.* Ciz1, a novel DNA-binding coactivator of the estrogen receptor alpha, confers hypersensitivity to estrogen action [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(22): 11021-11029

[8] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, **100**(1): 57-70

[9] Dahmcke CM, Buchmann-Moller S, Jensen NA, *et al.* Altered splicing in exon 8 of the DNA replication factor CIZ1 affects subnuclear distribution and is associated with Alzheimer's disease [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2008, **38**(4): 589-594

[10] Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, *et al.* Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia [J]. *Ann Neurol*, 2012, **71**(4): 458-469

[11] Judex M, Neumann E, Lechner S, *et al.* Laser-mediated microdissection facilitates analysis of area- specific gene expression in rheumatoid synovium [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**(1): 97-102

[12] Higgins G, Roper KM, Watson IJ, *et al.* Variant Ciz1 is a circulating biomarker for early-stage lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, **109**(45): E3128-3135

[13] Rahman F, Ainscough JF, Copeland N, *et al.* Cancer-associated missplicing of exon 4 influences the subnuclear distribution of the DNA replication factor CIZ1 [J]. *Hum Mutat*, 2007, **28**(10): 993-1004

[14] Rahman FA, Aziz N, Coverley D. Differential detection of alternatively spliced variants of Ciz1 in normal and cancer cells using a custom exon-junction microarray [J]. *BMC Cancer*, 2010, **10**: 482

[15] Wang DQ, Wang K, Yan DW, *et al.* Ciz1 is a novel predictor of survival in human colon cancer [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,

- 2014, **239**(7): 862-870
- [16] Zhang D, Wang Y, Dai Y, *et al.* CIZ1 promoted the growth and migration of gallbladder cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2015, **36**(4): 2583-2591
- [17] Liu T, Ren X, Li L, *et al.* Ciz1 promotes tumorigenicity of prostate carcinoma cells [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2015, **20**: 705-715
- [18] Yin J, Wang C, Tang X, *et al.* CIZ1 regulates the proliferation, cycle distribution and colony formation of RKO human colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, **8**(6): 1630-1634
- [19] Hu X, Chen H, Jin M, *et al.* Molecular cytogenetic characterization of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a case report and literature review [J]. *Mol Cytogenet*, 2012, **5**(1): 26
- [20] Nishibe R, Watanabe W, Ueda T, *et al.* CIZ1, a p21Cip1/Waf1-interacting protein, functions as a tumor suppressor in vivo [J]. *FEBS Lett*, 2013, **587**(10): 1529-1535
- [21] Coverley D, Higgins G, West D, *et al.* A quantitative immunoassay for lung cancer biomarker CIZ1b in patient plasma [J]. *Clin Biochem*, 2017, **50**(6): 336-343
- [22] Copeland NA, Sercombe HE, Wilson RH, *et al.* Cyclin-A-CDK2-mediated phosphorylation of CIZ1 blocks replisome formation and initiation of mammalian DNA replication [J]. *J Cell Sci*, 2015, **128**(8): 1518-1527
- [23] Fisher D. Control of DNA replication by cyclin-dependent kinases in development [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2011, **53**: 201-217
- [24] Bruck I, Perez-Arnaiz P, Colbert MK, *et al.* Insights into the Initiation of Eukaryotic DNA Replication [J]. *Nucleus*, 2015, **6**(6): 449-454
- [25] Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RA. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, **14**(8): 518-528
- [26] den Hollander P, Kumar R. Dynein light chain 1 contributes to cell cycle progression by increasing cyclin-dependent kinase 2 activity in estrogen-stimulated cells [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(11): 5941-5949
- [27] Greaves EA, Copeland NA, Coverley D, *et al.* Cancer-associated variant expression and interaction of CIZ1 with cyclin A1 in differentiating male germ cells [J]. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 10): 2466-2477
- [28] Malumbres M, Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, **1**(3): 222-231
- [29] Yam CH, Fung TK, Poon RY. Cyclin A in cell cycle control and cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, **59**(8): 1317-1326
- [30] Ochsenreither S, Majeti R, Schmitt T, *et al.* Cyclin-A1 represents a new immunogenic targetable antigen expressed in acute myeloid leukemia stem cells with characteristics of a cancer-testis antigen [J]. *Blood*, 2012, **119**(23): 5492-5501
- [31] Syed Khaja AS, Dizayi N, Kopparapu PK, *et al.* Cyclin A1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and promotes hormone-dependent growth and angiogenesis of breast cancer [J]. *PLoS One*, 2013, **8**(8): e72210
- [32] Wegiel B, Bjartell A, Tuomela J, *et al.* Multiple cellular mechanisms related to cyclin A1 in prostate cancer invasion and metastasis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, **100**(14): 1022-1036
- [33] Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(3): 153-166
- [34] Deng Y, Jiang L, Wang Y, *et al.* High expression of CDC6 is associated with accelerated cell proliferation and poor prognosis of epithelial ovarian cancer [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, **212**(4): 239-246
- [35] Mahadevappa R, Neves H, Yuen SM, *et al.* The prognostic significance of Cdc6 and Cdt1 in breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 985
- [36] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(6): 400-414
- [37] Jiang L, Luo X, Shi J, *et al.* PDRG1, a novel tumor marker for multiple malignancies that is selectively regulated by genotoxic stress [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, **11**(6): 567-573
- [38] Okumura N, Yoshida H, Kitagishi Y, *et al.* Alternative splicings on p53, BRCA1 and PTEN genes involved in breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **413**(3): 395-399
- [39] Tao Z, Chen S, Mao G, *et al.* The PDRG1 is an oncogene in lung cancer cells, promoting radioresistance via the ATM-P53 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, **83**: 1471-1477
- [40] Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women [J]. *Steroids*, 2011, **76**(8): 812-815
- [41] Folkard E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis [J]. *Breast*, 2013, **22**(Suppl 2): S38-43
- [42] Rayala SK, den Hollander P, Balasenthil S, *et al.* Functional regulation of oestrogen receptor pathway by the dynein light chain 1 [J]. *EMBO Rep*, 2005, **6**(6): 538-544
- [43] Sarmiento LM, Pova V, Nascimento R, *et al.* CHK1 overexpression in T-cell acute lymphoblastic leukemia is essential for proliferation and survival by preventing excessive replication stress [J]. *Oncogene*, 2015, **34**(23): 2978-2990