

CIP2A与肿瘤关系的研究进展

钱安平, 辛彦, 肖玉平

■背景资料

CIP2A为新近识别的癌细胞中PP2A内源性抑制因子, 通过抑制PP2A对c-Myc丝氨酸62位的去磷酸化作用, 稳定c-Myc蛋白的表达水平, 同时具有促进细胞转化及肿瘤生长的作用。CIP2A在人类头颈部鳞状细胞癌、胃癌及结肠癌中过度表达。

钱安平, 辛彦, 肖玉平, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室 普通外科研究所肿瘤病理研究室 辽宁省沈阳市 110001

辽宁省教育厅重点实验室基金资助项目, No. 20060915; No. 2008S233

作者贡献分布: 本综述由钱安平完成; 辛彦与肖玉平审校。

通讯作者: 肖玉平, 教授, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第四研究室, 普通外科研究所肿瘤病理研究室, ypxiao@mail.cmu.edu.cn

电话: 024-83282351

收稿日期: 2009-06-24 修回日期: 2009-07-31

接受日期: 2009-08-03 在线出版日期: 2009-09-18

Recent advances in understanding the relationship between cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A and tumors

An-Ping Qian, Yan Xin, Yu-Ping Xiao

An-Ping Qian, Yan Xin, Yu-Ping Xiao, the Fourth Laboratory of Cancer Institute, Department of Tumor Pathology of General Surgery Institute, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Supported by: the Special Fund for Key Laboratories of Liaoning Province, Nos. 20060915 and 2008S233

Correspondence to: Professor Yu-Ping Xiao, the Fourth Laboratory of Cancer Institute, Department of Tumor Pathology of General Surgery Institute, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. ypxiao@mail.cmu.edu.cn

Received: 2009-06-24 Revised: 2009-07-31

Accepted: 2009-08-03 Published online: 2009-09-18

Abstract

Cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A) is a recently identified oncoprotein that can stabilize c-Myc protein, and promote anchorage-independent cell growth and *in vivo* tumor formation. It has been found that CIP2A is overexpressed in human head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), gastric carcinoma and colon carcinoma. However, the mechanisms underlying the role of CIP2A in tumor development and progression remain largely unknown and await further investigation.

Key Words: Cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A; c-Myc; Protein phosphatase 2A

Qian AP, Xin Y, Xiao YP. Recent advances in

understanding the relationship between cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(26): 2700-2704

摘要

蛋白磷酸酶2A的癌性抑制因子(CIP2A)是最近被识别的一种癌蛋白。研究表明CIP2A具有稳定c-Myc蛋白表达水平, 促进细胞锚着非贴壁性生长与体内肿瘤形成的作用。CIP2A在人类头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)、胃癌及结肠癌中高表达。但目前CIP2A在人类癌症发生发展过程中的作用机制及临床相关性仍不十分清楚, 有待进一步深入研究。

关键词: 蛋白磷酸酶2A的癌性抑制因子; c-Myc; 蛋白磷酸酶2A

钱安平, 辛彦, 肖玉平. CIP2A与肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2700-2704

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2700.asp>

0 引言

蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)作为肿瘤抑制因子^[1-2], 其活性的抑制被认为是细胞转化的前提条件^[3]。然而, 在人类恶性肿瘤中PP2A活性受抑制的分子机制目前仍然不十分清楚。蛋白磷酸酶2A的癌性抑制因子(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)是最近被识别的与PP2A具有相互作用的内源性蛋白, 直接结合于癌转录因子c-Myc, 抑制PP2A对其丝氨酸62位(S62)的去磷酸化作用, 从而抑制c-Myc蛋白水解。本文就CIP2A基因的结构、编码蛋白的功能及与肿瘤关系的研究进展作一综述。

1 CIP2A的基因定位与结构

2000年Nagase *et al*^[4]最早从小片段人胎脑cDNA文库中克隆了KIAA1524基因, 将其定位于3号染色体上。2002年Soo Hoo *et al*^[5]通过cDNA表达文库克隆了KIAA1524基因, 因其编码相对分子质量为90 kDa的蛋白质, 将其命名为P90。2006年Hartz将KIAA1524的基因序列与基因组

■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学
附属南京第一医院
肿瘤中心

序列进行对比, 将KIAA1524基因定位于染色体3q13.13(OMIM 610643). 2007年Junttila *et al*^[3]研究发现KIAA1524/P90主要存在于人类恶性肿瘤组织中, 并抑制PP2A对c-Myc的S62位点活性, 在此基础上, 将KIAA1524/P90/CIP2A统一命名为CIP2A. 目前研究显示CIP2A基因定位于染色体3q13.13, DNA长度约为38.8 kb, mRNA长为4284 bp, 含有21个外显子, 有一个编码905个氨基酸的开放读码框(ORF), 蛋白质相对分子质量为102 kDa(GenBank NM_020890; NM_57560). CIP2A基因5'端非转录区富含G、C残基, 其转录起始区含有一个终止密码子TAA, 3'端非编码区包含有2个多聚腺苷酸信号和6个拷贝数的ATTTA序列. 应用Sephacryl S300凝胶过滤柱层析分离兔网织红细胞裂解产物中的CIP2A, 显示移行呈单体峰^[5]. 通过序列分析方法研究发现CIP2A与已知功能蛋白无显著同源性. 通过定量RT-PCR方法检测21种人良性组织样本CIP2A mRNA的表达水平, 显示除在骨髓、脑、小脑和前列腺等组织中呈中到高度表达外, 在被检测的其余组织中表达均较低^[3].

2 CIP2A的生物学功能

2.1 PP2A、c-Myc、CIP2A三者间的相互作用 研究表明CIP2A与致癌性转录因子c-Myc直接相互作用, 并通过抑制PP2A对c-Myc基因S62位点的去磷酸化作用, 进而抑制c-Myc蛋白水解, 稳定c-Myc蛋白的表达水平^[3].

PP2A是真核生物体内Ser/Thr蛋白磷酸酶, 能拮抗绝大多数Ser/Thr蛋白激酶的活性. PP2A全酶是一个异源三聚体蛋白, 由结构亚基(PR65/A)、调节亚基B和催化亚基(PP2Ac/C)组成^[6], 其中A和C亚基构成酶的核心二聚体, A亚基在PP2A分子中起支架作用, 将B亚基和C亚基结合在一起. B亚基决定PP2A的底物专一性, 介导全酶在细胞中的定位, C亚基具有催化活性. B亚基的种类繁多, 分别由不同的基因编码, 有B(B55, PR55), B'(B56, PR61), B''(PR72, PR130, PR59, PR48)和B'''(PR93, PR110)4个亚家族组成. 不同的A, B, C亚基组合构成了PP2A的多样性, 这与PP2A在多种生理活动中的调节作用密切相关^[2,6].

c-Myc是体内重要的原癌基因, 在细胞的增殖和分化过程中具有重要作用, 而c-Myc过度表达又会导致正常细胞的恶性转化, 所以对c-Myc基因编码蛋白含量的精确调节对维持细胞正常功能十分重要. c-Myc的后转录过程

受几个Ras效应路径调节, 这其中包括发生在S62和T58 2个保守的残基上的一系列磷酸化事件^[7-9]. 静止期的细胞, c-Myc蛋白表达水平极不稳定, 当细胞进入G₁早期, Ras活化的胞外信号调节激酶磷酸化c-Myc蛋白S62位, 对c-Myc蛋白表达起稳定作用. 同时Ras活化的磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)能抑制糖原合成酶3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK3β)对c-Myc蛋白的下调作用. 在G₁阶段后期, PI3K活性减弱, 活化的GSK3β磷酸化c-Myc蛋白T58位点, 这种二元磷酸化结构与脯氨酸异构酶(Pin1)相互作用, 催化c-Myc的磷酸S62-P63肽键发生顺反异构变化. 这种形式的c-Myc与含有B56α调节亚基的PP2A全酶^[10]结合使S62位去磷酸化, 而仅有T58位点磷酸化的c-Myc成为E3连接酶SCF^{Fbw7}的作用底物, 泛素化后被26S蛋白酶降解^[11-13].

为了识别癌细胞中与PP2A相互作用的蛋白, Junttila *et al*^[3]克隆出稳定表达TAP标记的PP2A复合物结构亚基PR65/A, 通过质谱肽序测定发现PR65与PP2A的催化亚基PP2Ac/C和B55α亚基相互作用外, 同时还识别了CIP2A与PR65相互作用. 在Hela细胞质的提取物中利用PR65抗体通过免疫共沉淀方法也发现CIP2A和PP2A-C与PR65相互作用. 通过共聚焦显微镜检测发现CIP2A与PR65共同定位于胞质及核周, 以胞质为主. 研究者进一步研究点突变的CIP2A与PP2A复合物结构亚基PR65间的相互作用关系, 发现在11个突变缺失的位点中只有461-533位氨基酸的缺失, 丧失了与PR65结合的能力, 以上研究提示CIP2A作为PP2A复合物的内源性相互作用蛋白, 其461-533位氨基酸序列对维持CIP2A对PP2A之间的相互作用是重要的.

另一方面, 通过体外蛋白-蛋白相互作用方法检测Flag标记的CIP2A蛋白和GST融合的c-Myc氨基端(aa 1-262)之间的作用关系, 结果显示Flag的抗体树脂与Flag-CIP2A和GST-c-Myc共同免疫沉淀, 而Flag-CIP2A与单独的GST并不发生反应, 提示CIP2A直接结合于c-Myc的氨基端. 进一步检测在293细胞中野生型c-Myc和氨基端S62位变异(S62A和S62D)的c-Myc与Flag-CIP2A之间的关系, 发现相对于野生型的c-Myc来说, 2个S62位点变异的c-Myc与Flag-CIP2A结合呈现明显的减少, 但并不影响c-Myc与PP2A的结合^[10]. 上述研究表明CIP2A并不是通过PP2A与c-Myc结合, 而是通过识别c-Myc氨基端S62位点

■相关报道

Junttila *et al*研究
表明CIP2A具有
促进细胞转化及
肿瘤生长的作
用, 在人类头颈
部鳞状细胞癌、
结肠癌中过表达.
Khanna *et al*提出
了CIP2A与c-Myc
之间的正反馈
作用, 研究发现
CIP2A与减少某
种类型胃癌总体
生存率有相关性.

■创新盘点

本综述对CIP2A基因的结构、编码蛋白的功能作一概括,并重点介绍了其与肿瘤的关系,希望能为进一步研究CIP2A的作用机制及与癌症临床相关性提供参考。

直接结合于c-Myc,从而抑制与c-Myc相互作用的PP2A的活性。

2.2 CIP2A与c-Myc之间的正反馈关系 研究显示向稳定表达c-Myc的Hela细胞中转染CIP2A siRNA, 72 h后发现其裂解物中CIP2A的表达缺失, c-Myc蛋白表达水平显著下降,同时S62位磷酸化的c-Myc蛋白表达减少,但CIP2A的缺失并没有显著的减少c-Myc mRNA的表达,说明CIP2A在后转录水平上调节c-Myc蛋白表达,维持c-Myc蛋白的稳定状态^[3]。此外在转染CIP2A siRNA的胃癌细胞也得到的相似的结果^[14-15],同时胃癌细胞中c-Myc蛋白半衰期显著下降^[15]。这些研究结果提示CIP2A促进c-Myc蛋白的稳定表达。

另一方面, Khanna *et al*^[15]发现转染了c-Myc siRNA的胃癌(gastric adenocarcinoma, AGS)细胞和肠型胃癌(intestinal-type gastric adenocarcinoma, MKN-28)细胞以及人纤维肉瘤HT1080细胞中的CIP2A蛋白和CIP2A mRNA的表达水平显著降低。有研究表明Myc-MAX异源二聚体可以上调c-Myc下游靶基因的表达^[16]。研究者利用10058-F4^[17](Myc-MAX异源二聚体小分子抑制剂)处理AGS细胞和MKN-28细胞,结果显示CIP2A mRNA和已知的c-Myc靶基因nucleolin的表达水平均受到抑制,提示c-Myc直接影响CIP2A的转录而不是间接的细胞反应。同时利用4-羟基他莫昔分(4-OTH)处理表达c-Myc-雌激素受体ER(c-Myc-ER)^[18]的鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryo fibroblasts, MEFs),发现CIP2A mRNA水平随着c-Myc活性提高而增加,进一步证实上述观点。CIP2A与c-Myc相互作用调节彼此的表达,而c-Myc刺激CIP2A蛋白表达的同时为c-Myc蛋白的稳定表达提供了一个正反馈环路。

2.3 CIP2A促进细胞转化及体内肿瘤生长 细胞在软琼脂上生长并形成集落(锚着非贴壁性生长)被认为是细胞恶性转化的标志^[19]。而PP2A活性受到抑制可以促进细胞增殖和转化^[20-21]。向鼠胚胎成纤维细胞中转染编码CIP2A和RasV12基因的逆转录病毒载体,结果显示RasV12诱导MEFs集落形成,而单独的CIP2A并没有诱导集落形成,但可以增加RasV12诱导集落形成,提示CIP2A伴随Ras表达时,具有致癌作用。Hela细胞可以形成集落并以锚着非贴壁性方式生长,向Hela细胞转染CIP2A siRNA 10 d后发现CIP2A的表达缺失抑制了Hela细胞集落的形成,明显

地破坏了Hela细胞在软琼脂上的生长。将转染CIP2A siRNA和对照siRNA(scrambled siRNA)72 h后的Hela细胞皮下接种到裸鼠体内, 27 d后与对照组相比肿瘤的大小和质量明显减少。在肿瘤的临床样本研究中,将CIP2A siRNA转染到鳞状细胞癌UT-SCC-7和UT-SCC-9细胞系后观察,集落形成率显著降低, CIP2A的缺失明显减弱UT-SCC-7和UT-SCC-9在软琼脂上锚着非贴壁性生长。这一结果与HELA细胞中CIP2A siRNA的特性是一致的。为了评估体内UT-SCC癌细胞的生长,将转染CIP2A siRNA和对照siRNA的UT-SCC-7和UT-SCC-9细胞接种到重症联合免疫缺陷小鼠背部, 65 d后实验终止时,转染CIP2A siRNA组中分别有3/5、2/6的小鼠体内形成移植瘤,与对照组(5/5、6/6)比较, CIP2A siRNA组肿瘤平均大小明显减少^[3]。在胃癌细胞系的实验中也证实CIP2A的表达缺失显著抑制胃癌细胞系集落形成的能力^[14-15]。以上实验提示, CIP2A在维持细胞表型转化、促进细胞增殖和体内肿瘤生长方面起关键作用。

2.4 CIP2A与细胞衰老的关系 最近研究表明细胞衰老可以有效地抑制癌症^[22-23]。Li *et al*^[14]研究表明CIP2A具有减少细胞生长阻滞的潜在机制,利用衰老细胞特异性标记物B-gal^[24]对不同细胞系进行免疫反应,在AGS细胞中与对照组少于5%的细胞阳性染色相比,转染CIP2A siRNA组高达30%的细胞呈阳性染色,但在其他转染CIP2A siRNA的细胞(Hela, HCT116P53^{+/+}, HCT116P53^{-/-}, HGC-27, KATO-III, BGC-823)中没有发现细胞衰老,提示在AGS细胞中CIP2A过度表达可能阻止细胞衰老,促进细胞转化和增殖。但是否CIP2A缺失诱导的细胞衰老表达于特殊的细胞类型仍需进一步研究。CIP2A缺失导致AGS细胞衰老,然而在衰老过程中起关键作用的P53下游因子P21和pRB上游因子P16^[25-26]并没有增加,提示CIP2A缺失介导的细胞生长阻滞似乎独立于P53和pRB的经典途径。

3 CIP2A与肿瘤的关系

3.1 CIP2A与人类头颈部鳞状细胞癌 在临床肿瘤样本实验中, Junttila *et al*^[3]将CIP2A siRNA转染到3个不同的低代次HNSCC细胞系,通过Western blot方法检测c-Myc蛋白水平,发现CIP2A的缺失导致HNSCC细胞系中c-Myc蛋白水平明显下降。利用RT-PCR方法检测36例HNSCC低代次细胞系和6例人类正常表皮角蛋白中CIP2A

mRNA表达水平, CIP2A在HNSCC细胞系中表达显著高于对照组(U 检验, $P = 0.012$). 利用免疫组织化学方法检测发现CIP2A在14例HNSCC样本中11例高表达, 而9例正常口腔组织呈阴性表达, 在HNSCC阳性表达组织中, CIP2A蛋白表达于癌细胞中而间质大部分呈阴性. 用免疫组织化学方法检测野生小鼠和HNSCC模型小鼠^[27](DMBA引发的TGF β R II γ 小鼠发展成HNSCC, 并与人类呈现出一致的病理变化)颊组织中CIP2A的表达, 发现上皮细胞增生组(DMBA处理4 wk后)和完全恶性转化组(DMBA处理15-25 wk)小鼠与DMAB处理的野生小鼠比较, CIP2A呈现显著高表达, 与人HNSCC样本检测结果一致, CIP2A主要存在于癌细胞中, 而间质则呈阴性表达.

3.2 CIP2A与胃癌 Soo Hoo *et al*^[45]通过免疫组织化学方法检测11例胃癌组织中CIP2A蛋白的表达水平, 其中6例(低分化)呈高表达, 而邻近癌组织的非癌鳞状上皮细胞中阴性表达. Li *et al*^[14]利用传统RT-PCR和RT-QPCR方法检测37例胃癌组织及其配对正常胃黏膜组织中CIP2A mRNA表达水平, 发现37例胃癌样本中的34例呈现高表达, 而在配对正常胃黏膜中有27例缺失, CIP2A mRNA的表达在胃癌与配对正常组织中存在显著差异($\chi^2 = 29.7$, $P < 0.001$, U 检验, $P < 0.001$). 而在10例CIP2A mRNA表达阳性的正常胃黏膜组织中, 6例CIP2A mRNA的表达水平远远弱于其配对胃癌组织. 利用免疫组化方法分析10例胃癌组织和配对正常胃黏膜组织中CIP2A蛋白表达水平, 与CIP2A mRNA的结果一致, 8/10(80%)的胃癌组织中可发现阳性表达, CIP2A蛋白表达于胃癌细胞的核周及胞质中, 但以胞质为主, 而在邻近的正常胃黏膜中呈阴性表达.

Khanna *et al*^[15]利用组织微阵列技术和免疫组织化学方法检测223例胃癌组织标本中CIP2A的表达情况, 结果显示65%(145/223)的病例中CIP2A阳性表达, 而35%(78/223)呈阴性反应. 进一步对223例患者病例随访资料进行研究发现, CIP2A阳性患者与阴性患者的10年总生存率分别为7.5%和17.2%. 与小肿瘤(≤ 5 cm)组和进展期组(pT3-T4)组有较强的相关性. 分析CIP2A免疫阳性反应与临床病理参数之间关系发现, 在胃癌中CIP2A阳性表达与老年患者($P = 0.013$)、男性患者($P = 0.001$)及肠型胃癌($P < 0.001$)有统计学关联性. 上述研究表明CIP2A在胃癌组织中呈过表达, 并与降低某种类型胃癌总体生存率

有相关性.

3.3 CIP2A与结肠癌 结肠癌的形成与增强Ras信号和抑制TGF信号有关^[28]. 用RT-PCR方法检测43例人结肠癌组织和5例正常结肠组织中CIP2A mRNA的表达水平, 与对照组相比较, 结肠癌组织中CIP2A mRNA表达水平显著增加^[3].

3.4 肿瘤组织中存在抗P90/CIP2A蛋白的自身抗体 肿瘤自身抗体是由于机体受到肿瘤刺激后, 对肿瘤相关抗原产生的一种抗体, 由于肿瘤相关抗原的存在使肿瘤自身抗体可以作为恶性肿瘤早期诊断的血清学工具^[29]. Soo Hoo *et al*^[45]利用ELISA和Western blot方法检测在不同类型癌患者血清中抗CIP2A的自身抗体, 结果显示在13.1%(21/160)的肝癌患者血清中存在抗CIP2A的自身抗体, 但并不存在于急性慢性肝炎和HbsAg携带者中. 在3.3%(3/91)胃癌患者血清和5%(1/20)食管癌患者血清中也发现抗CIP2A的自身抗体, 但并未在结肠癌患者血清中检测到. Shi *et al*^[30]检测前列腺癌和前列腺增生患者血清中抗CIP2A的自身抗体, 阳性率分别为30.8%(41/133)和1.5%(1/68), 差异有统计学意义($P = 0.0085$). 因此, 有必要对CIP2A自身抗原-抗体系统进一步深入研究, 以便客观评估CIP2A作为临床癌症血清学诊断标志物的可行性.

4 结论

CIP2A作为新近识别的癌细胞中PP2A内源性抑制因子, 具有抑制c-Myc的水解, 维持细胞恶性表型, 促进细胞锚着非贴壁性生长和体内形成恶性肿瘤的作用. CIP2A与c-Myc之间的正反馈作用为人们理解c-Myc蛋白稳定表达的自我调控机制提供了更灵活的解释, 并为抑制癌细胞中c-Myc蛋白的过表达提供了新的治疗途径. 虽然目前的研究结果表明CIP2A在几类人恶性肿瘤组织中过表达, 并且在某些癌症患者血清中存在抗CIP2A/P90的自身抗体, 然而其在肿瘤发生发展过程中的作用机制及临床相关性仍不清楚, 该蛋白能否成为诊断肿瘤的标志物以及癌症治疗的靶点仍需要进一步研究.

5 参考文献

- 1 Mumby M. PP2A: unveiling a reluctant tumor suppressor. *Cell* 2007; 130: 21-24
- 2 Janssens V, Goris J, Van Hoof C. PP2A: the expected tumor suppressor. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 34-41
- 3 Junttila MR, Puustinen P, Niemelä M, Ahola R, Arnold H, Böttzauw T, Ala-aho R, Nielsen C,

■同行评价

本综述思路清晰, 论述精辟, 综述全面, 文笔流畅.

- Ivaska J, Taya Y, Lu SL, Lin S, Chan EK, Wang XJ, Grénman R, Kast J, Kallunki T, Sears R, Kähäri VM, Westermarck J. CIP2A inhibits PP2A in human malignancies. *Cell* 2007; 130: 51-62
- 4 Nagase T, Kikuno R, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XXII. The complete sequences of 50 new cDNA clones which code for large proteins. *DNA Res* 2001; 8: 319-327
- 5 Soo Hoo L, Zhang JY, Chan EK. Cloning and characterization of a novel 90 kDa 'companion' auto-antigen of p62 overexpressed in cancer. *Oncogene* 2002; 21: 5006-5015
- 6 Janssens V, Goris J. Protein phosphatase 2A: a highly regulated family of serine/threonine phosphatases implicated in cell growth and signalling. *Biochem J* 2001; 353: 417-439
- 7 Schöenthal AH. Role of serine/threonine protein phosphatase 2A in cancer. *Cancer Lett* 2001; 170: 1-13
- 8 Sears R, Leone G, DeGregori J, Nevins JR. Ras enhances Myc protein stability. *Mol Cell* 1999; 3: 169-179
- 9 Sears R, Nuckolls F, Haura E, Taya Y, Tamai K, Nevins JR. Multiple Ras-dependent phosphorylation pathways regulate Myc protein stability. *Genes Dev* 2000; 14: 2501-2514
- 10 Arnold HK, Sears RC. Protein phosphatase 2A regulatory subunit B56alpha associates with c-myc and negatively regulates c-myc accumulation. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2832-2844
- 11 Welcker M, Orian A, Jin J, Grim JE, Harper JW, Eisenman RN, Clurman BE. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9085-9090
- 12 Yada M, Hatakeyama S, Kamura T, Nishiyama M, Tsunematsu R, Imaki H, Ishida N, Okumura F, Nakayama K, Nakayama KI. Phosphorylation-dependent degradation of c-Myc is mediated by the F-box protein Fbw7. *EMBO J* 2004; 23: 2116-2125
- 13 Yeh E, Cunningham M, Arnold H, Chasse D, Monteith T, Ivaldi G, Hahn WC, Stukenberg PT, Shenolikar S, Uchida T, Counter CM, Nevins JR, Means AR, Sears R. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 308-318
- 14 Li W, Ge Z, Liu C, Liu Z, Björkholm M, Jia J, Xu D. CIP2A is overexpressed in gastric cancer and its depletion leads to impaired clonogenicity, senescence, or differentiation of tumor cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3722-3728
- 15 Khanna A, Böckelman C, Hemmes A, Junttila MR, Wiksten JP, Lundin M, Junnila S, Murphy DJ, Evan GI, Haglund C, Westermarck J, Ristimäki A. MYC-dependent regulation and prognostic role of CIP2A in gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 793-805
- 16 Pelengaris S, Khan M, Evan G. c-MYC: more than just a matter of life and death. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 764-776
- 17 Wang H, Hammoudeh DI, Follis AV, Reese BE, Lazo JS, Metallo SJ, Prochownik EV. Improved low molecular weight Myc-Max inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2399-2408
- 18 Jäger R, Maurer J, Jacob A, Schorle H. Cell type-specific conditional regulation of the c-myc proto-oncogene by combining Cre/loxP recombination and tamoxifen-mediated activation. *Genesis* 2004; 38: 145-150
- 19 Freedman VH, Shin SI. Cellular tumorigenicity in nude mice: correlation with cell growth in semi-solid medium. *Cell* 1974; 3: 355-359
- 20 Chen W, Possemato R, Campbell KT, Plattner CA, Pallas DC, Hahn WC. Identification of specific PP2A complexes involved in human cell transformation. *Cancer Cell* 2004; 5: 127-136
- 21 Arroyo JD, Hahn WC. Involvement of PP2A in viral and cellular transformation. *Oncogene* 2005; 24: 7746-7755
- 22 Lowe SW, Cepero E, Evan G. Intrinsic tumour suppression. *Nature* 2004; 432: 307-315
- 23 Braig M, Lee S, Loddenkemper C, Rudolph C, Peters AH, Schlegelberger B, Stein H, Dörken B, Jenuwein T, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature* 2005; 436: 660-665
- 24 Dimri GP, Lee X, Basile G, Acosta M, Scott G, Roskelley C, Medrano EE, Linskens M, Rubelj I, Pereira-Smith O. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 9363-9367
- 25 Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006; 127: 265-275
- 26 Shay JW, Roninson IB. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene* 2004; 23: 2919-2933
- 27 Lu SL, Herrington H, Reh D, Weber S, Bornstein S, Wang D, Li AG, Tang CF, Siddiqui Y, Nord J, Andersen P, Corless CL, Wang XJ. Loss of transforming growth factor-beta type II receptor promotes metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma. *Genes Dev* 2006; 20: 1331-1342
- 28 Grady WM, Markowitz SD. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3: 101-128
- 29 Casiano CA, Mediavilla-Varela M, Tan EM. Tumor-associated antigen arrays for the serological diagnosis of cancer. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1745-1759
- 30 Shi FD, Zhang JY, Liu D, Rearden A, Elliot M, Nachtsheim D, Daniels T, Casiano CA, Heeb MJ, Chan EK, Tan EM. Preferential humoral immune response in prostate cancer to cellular proteins p90 and p62 in a panel of tumor-associated antigens. *Prostate* 2005; 63: 252-258

编辑 李军亮 电编 何基才