

DOI: 10.13376/j.cblls/2015161

文章编号: 1004-0374(2015)09-1168-06

CUEDC2介导肿瘤发生相关机制的研究进展

于灏婷¹, 李彦姝^{2*}

(1 中国医科大学七年制临床医学系, 沈阳 110001; 2 中国医科大学基础医学院细胞生物学教研室, 卫生部细胞生物学重点实验室暨教育部医学细胞生物学重点实验室, 沈阳 110001)

摘要: CUEDC2 是一种普遍存在于许多肿瘤中的蛋白质, 与肿瘤的发生以及预后治疗存在着紧密关系, 近年来越来越受到广泛的关注和重视。现从 CUEDC2 在乳腺癌中的作用, 对有丝分裂细胞周期、炎症反应的信号通路和巨噬细胞的调节, 以及 CUEDC2 与一些新兴领域如褪黑素以及热休克蛋白的关系入手, 对 CUEDC2 介导肿瘤发生相关机制的研究进展进行综述。

关键词: CUEDC2; 肿瘤; 乳腺癌; APC/C; NF- κ B 信号通路; JAK1/STAT3 信号通路

中图分类号: Q502; R730.231; R737.9 **文献标志码:** A

Advance of study on the related mechanism of the tumor mediated by CUEDC2

YU Hao-Ting¹, LI Yan-Shu^{2*}

(1 Major of Clinical Medicine, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2 Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Public Health and Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, Department of Cell Biology, College of Basic Medical Science, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: CUEDC2 is a kind of protein that has been found in many tumors. It has been shown that there's a close relationship between CUEDC2 and the formation of tumors, also the subsequent treatment, which has been paid more attention in recent years. Therefore, this article summarizes the advance of study on the related mechanism of the tumorigenesis mediated by CUEDC2 from the effect of CUEDC2 in breast cancer, the signal pathway and macrophage in inflammation, melatonin, heat shock protein and many other aspects.

Key words: CUEDC2; tumor; breast cancer; APC/C; NF- κ B pathway; JAK1/STAT3 pathway

CUEDC2 (CUE domain-containing protein 2) 是一种由 287 个氨基酸残基组成的多功能蛋白质, 参与了许多重要的细胞活动的调节。其包含一个中度保守的、约 40 个氨基酸残基组成的 CUE 结构域。CUE 结构域是泛素结合结构域, 既能识别单聚泛素化, 又能识别多聚泛素化, 广泛存在于真核细胞表达的蛋白质中^[1]。目前, 人们发现 CUEDC2 在许多肿瘤中, 如乳腺癌、卵巢癌、肾癌和脑癌均高度表达; 同时, 越来越多的证据也表明, CUEDC2 在肿瘤的发生发展、预后及治疗进展中发挥着重要的作用^[2]。因此, 总结有关 CUEDC2 介导肿瘤发生相关机制的研究进展, 将为探索肿瘤的预防及治疗提供新的理论依据。

1 CUEDC2在乳腺癌中的作用

乳腺癌是女性发病率最高的一种恶性肿瘤, 严重危害女性的健康和生命^[3]。孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 均是核受体家族中的重要成员, 研究表明, CUEDC2 除了参与对乳腺癌核受体家族的调控, 还在乳腺癌内分泌治疗耐药性中发挥作用。

1.1 CUEDC2对孕激素受体的调控

Zhang 等^[4]研究发现, CUEDC2 不仅能够通过

收稿日期: 2015-04-09; 修回日期: 2015-05-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(31371424)

*通信作者: E-mail: yslcmu@163.com

泛素蛋白酶体通路促进 PR 的泛素化降解, 进而下调 PR 的转录激活活性, 还能抑制乳腺癌细胞中丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated kinase pathway, MAPK) 信号转导通路的激活, 从而废除孕激素对于乳腺癌细胞生长的影响, 抑制乳腺癌细胞的增殖。由于 PR 在乳腺癌的发生发展过程中起到十分重要的作用, 提示 CUEDC2 可能对乳腺癌的进程有一定的抑制作用。

1.2 CUEDC2对雌激素受体的调控

ER 分为 ER α 和 ER β 两种亚型, 通过与配体雌激素结合来激活自身的转录活性, 从而调控下游靶基因的表达^[5]。Musgrove^[6] 研究发现, CUEDC2 作为 ER 的负性调控因子, 能够有效抑制 ER α 和 ER β 的表达。

雌激素能够参与调控 ER α 的蛋白表达, 未结合雌激素的 ER α 蛋白较稳定, 半衰期较长, 一旦雌激素与 ER α 结合, 就会引起 ER α 蛋白水平的快速剧烈下调。有文献报道, ER α 结合雌激素之后, 在 2 h 内 ER α 蛋白发生降解。但是, 在相同条件下用 CUEDC2 干涉, ER α 的蛋白水平明显上调, 表明 CUEDC2 能够有效抑制雌激素对 ER α 的降解^[7]。由于 ER α 与 CUEDC2 之间的相互作用并不依赖于雌激素^[6], 推测 CUEDC2 可能是与 ER α 组成性地结合, 下调 ER α 的蛋白表达水平, 并且抑制 ER α 的转录激活活性, 从而影响 ER α 蛋白本身的稳定性, 以维持雌激素信号通路在体内的正常水平。

另一方面, 已知未被激活的 ER α 与胞浆中的伴侣分子等相关蛋白结合, 被锚定于胞浆内。当 ER α 与雌激素结合或被生长因子信号通路激活后, 构象发生改变, 与相关蛋白解离进入胞核, 在核内形成同源二聚体, 结合于靶基因启动子区的雌激素反应元件上^[8]。Dhimolea 等^[5] 研究发现, 过表达 CUEDC2 会导致 ER α 从细胞核定位变为全细胞分布, 使得胞浆中 ER α 的量明显增多, 而 CUEDC2 的定位没有明显改变, 仍以胞浆定位为主。由于 ER α 具有核穿梭的特性, 而其与 CUEDC2 的共定位主要发生在胞浆, 提示 CUEDC2 可能影响了 ER α 的入核, 进而也有可能影响到 ER α 的转录活性及其功能的发挥。

很多研究已经表明, 在乳腺癌发生发展的过程中, ER β 的表达是受到抑制的^[6]。有实验结果显示, 在 CUEDC2 不存在的情况下, 雌激素能使 ER β 的转录活性增加 2 倍左右, 而 CUEDC2 的加入能明显抑制 ER β 的转录活性, 而且这种抑制作用随着

CUEDC2 量的增加而更加明显。CUEDC2 不仅能与雌激素受体 ER β 发生相互作用, 还能以雌激素非依赖的方式抑制 ER β 的转录活性^[9]。虽然 CUEDC2 能够抑制 ER β 的转录活性, 但并不影响 ER β 的蛋白表达水平, 因此, CUEDC2 是通过影响 ER β 与其靶基因 DNA 的结合能力而抑制其转录活性的。最近实验证实, CUEDC2 能够显著抑制 ER α 和 ER β 的转录激活活性, 参与肿瘤的调控^[5]。

1.3 CUEDC2在内分泌耐药性中的作用

内分泌治疗是激素敏感型乳腺癌患者的重要治疗手段, 临床实践及基础研究均发现内分泌治疗存在原发或继发耐药, 导致内分泌治疗失败。在已研究的乳腺癌内分泌治疗的耐药机制中, ER 的结构和功能异常占有很大部分原因^[10]。他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 是目前应用最广泛的乳腺癌内分泌治疗药物, 是一种选择性雌激素受体调节剂, 其结构与雌激素相似, 可以竞争性地与 ER 结合, 形成 TAM-ER 复合物, 但是约 40% 的 ER α 阳性的肿瘤患者对他莫昔芬的治疗无明显反应^[2]。

Pan 等^[2] 研究表明, 过量或者异位的 CUEDC2 蛋白表达, 能够使乳腺癌细胞对他莫昔芬的反应相应削弱, 高表达 CUEDC2 的肿瘤患者更容易复发。另外, 产生他莫昔芬耐药性的肿瘤细胞均有核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 转录活性提高的现象^[8]。因此, 有理由相信, CUEDC2 可以作为一个潜在的内分泌耐药的预测指标, 但目前有关 CUEDC2 影响乳腺癌细胞产生他莫昔芬耐药性的机制并不明确。除此之外, 原癌基因人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 是重要的乳腺癌预后判断因子, 在乳腺癌内分泌治疗中有重要意义, 而 CUEDC2 和 HER2 的表达相关, 证实了 CUEDC2 在乳腺癌内分泌治疗中的潜在作用^[11]。然而, CUEDC2 却可以使慢性粒细胞白血病细胞对依马替尼的耐药性逆转, 表明 CUEDC2 在不同肿瘤的耐药中具有不同的作用机制^[12]。

2 CUEDC2对有丝分裂细胞周期的调节

有丝分裂是一个复杂的严格监管的生物过程, 细胞在细胞周期中顺序经过 DNA 合成前期 (G₁ 期)、DNA 合成期 (S 期)、DNA 合成后期 (G₂ 期)、有丝分裂期 (M 期) 4 个阶段完成其增殖。

纺锤体组装检查点 (spindle assembly checkpoint, SAC) 是在有丝分裂期内存在的一个保证其正确运

行的监督机制,它主要检查姐妹染色单体两侧的动粒是否与来自各自同一极的微管连接正确^[13]。细胞在由前中期到中期的分裂过程中,当着丝粒未与微管结合时,有丝分裂阻滞缺陷蛋白2(mitotic arrest deficient 2, Mad2)与细胞分裂周期蛋白20(cell division cycle protein 20, Cdc20)等蛋白分子在着丝粒上形成有丝分裂检查点复合体,导致纺锤体有丝分裂检查点复合体通过与细胞周期后期促进复合物(anaphase promoting complex/cyclosome, APC/C)结合,阻断其泛素化降解细胞周期蛋白B1(cyclin B1)和分离酶抑制蛋白(securin),在此状态姐妹染色体的分离被抑制^[14]。直到所有动粒与微管均连接正确,纺锤体组装检查点被灭活,进一步解除了其对泛素E3酶APC/C的抑制,APC/C的活性得以释放,导致cyclin B1与securin的泛素化降解,进而促进姐妹染色体分离及后期开始。APC/C对细胞周期调控蛋白的泛素化控制着姐妹染色单体分离、胞质分裂和G₁期的建立^[15]。活化的APC/C必须和Cdc20或者Cdc20同源物1(Cdc20 homolog 1, Cdh1)结合,Cdc20和Cdh1是两个可以识别和结合特定底物的APC/C激活蛋白,分别在M中后期和M末期激活APC,其中Cdh1还在G₁期参与对许多细胞周期调节剂的调控^[16]。在细胞周期的不同阶段中,由于APC底物特异性的改变,APC/C^{Cdc20}和APC/C^{Cdh1}两种复合物依次发挥降解调控作用。

在细胞的有丝分裂中,CUEDC2被细胞周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)磷酸化后会与Cdc20相互作用,而磷酸化的CUEDC2很可能通过直接与Cdc20结合,促使Mad2从APC/C^{Cdc20}复合体解离,并随后激活APC/C^{Cdc20}^[17]。值得注意的是,只有磷酸化的CUEDC2才能引起Cyclin B降解延迟,而且过表达CUEDC2可以引起APC/C^{Cdc20}的提前激活。综上,CUEDC2在APC/C^{Cdc20}的活化中发挥了积极的作用,其通过对泛素E3酶APC/C活性的影响,促进有丝分裂中期到后期的转化^[16]。其中,APC/C^{Cdc20}的活化存在着一个动态平衡关系,即当有丝分裂检查点复合体的生成速率超过依赖于CUEDC2的Mad2与Cdc20的解离速率时,SAC建立,APC/C^{Cdc20}被抑制,反之,APC/C^{Cdc20}被激活^[18]。

在M期的大部分时间里,Cdh1始终处于磷酸化状态而不能与APC结合,直到有丝分裂末期,Cdh1去磷酸化,APC/C^{Cdh1}才能够形成。APC/C^{Cdh1}在G₁-S过渡期失活,使APC降解底物重新积累,

对于细胞再次进入S期开始新一轮DNA复制以及再次进入M期都是十分必要的。此时,CUEDC2能够与Cdh1结合并且抑制APC/C^{Cdh1}的活性,导致细胞周期蛋白A(cyclin A)累积和细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)后续激活,而CDK2正是G₁-S过渡期的一个关键激酶^[19]。实验证实,当使用紫外光照时CUEDC2被磷酸化降解,APC/C^{Cdh1}的活性被释放,导致Cyclin A被泛素化降解,CDK2失活以及G₁期阻滞^[16]。

综上所述,CUEDC2通过分别对APC/C^{Cdc20}和APC/C^{Cdh1}进行调节,促进有丝分裂中由G₁期向S期的过渡。Rakoff-Nahoum和Medzhitov^[17]研究表明,CUEDC2失调可能会导致基因组的不稳定性,从而导致染色体不稳定的产生。而染色体的不稳定性与肿瘤患者的预后密切相关,大多数实体肿瘤染色体都是非整倍体,并且许多染色体经常错误分离,这种表型可产生染色体的不稳定性,非整倍体与染色体的不稳定性都是肿瘤的标志性特征^[20]。因此,进一步加强对有关CUEDC2在细胞周期中作用的研究,将为肿瘤的预防与治疗提供新线索。

3 CUEDC2在炎症诱发肿瘤中的作用

炎症反应持续存在,可能导致机体过度应激和组织损伤,产生基因组不稳定性,最终导致肿瘤发生。

3.1 CUEDC2对NF- κ B与JAK1/STAT3信号通路的调控作用

大多数被激活的促肿瘤细胞通过激活潜伏癌细胞和免疫或炎症细胞中的NF- κ B和Janus激酶细胞信号转导及转录活化因子(janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)信号通路而实现^[21-22]。

NF- κ B是细胞因子诱导的主要转录因子,其激活后诱导表达的一些抗凋亡基因对于大多数细胞的存活至关重要^[18]。在大多数的静息细胞中,NF- κ B蛋白通过与抑制蛋白家族(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合而存在于胞质中,少数通过与无活性前体结合以无活性的形式存在。I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)是NF- κ B信号转导途径的成员之一,包括催化亚基IKK α 、IKK β 和调节亚基IKK γ 这3个亚基^[23]。在经典的通路中,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素1(interleukin-1, IL-1)等细胞外刺激可以激活IKK复合体,进而磷酸化I κ B蛋白,使其从NF- κ B脱落,再被泛素蛋白酶体降解。这一过程

使 NF- κ B 二聚体释放, NF- κ B 蛋白入核并与目的基因结合, 促进目的基因的转录。李慧艳^[24]研究发现, CUEDC2 能够结合 IKK α 和 IKK β 并使其去磷酸化, 从而抑制 NF- κ B 信号通路。

生长抑制和 DNA 损伤蛋白 34(GADD34) 是蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1) 全酶的一个调节亚基^[25], CUEDC2 可以与 GADD34-PP1 结合, 招募 PP1 并抑制 IKK 磷酸化, 形成 IKK-CUEDC2-GADD34 复合体, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[24,26]。

IKK 复合物的上游信号衔接蛋白 TNF 受体相关因子 (TNF receptor associated factor, TRAFs) 和受体作用蛋白 (receptor-interacting protein, RIPs) 在 IKK 的激活中起非常重要的作用, 过表达这些蛋白能够激活 NF- κ B 信号通路。CUEDC2 能够有效控制 TRAFs 和 RIPs 的表达, 防止因其过表达而产生 IKK 过度激活^[18]。

SOCS3 是细胞因子信号抑制物 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 家族中重要的一员, 可以被多种炎症因子和抗炎因子诱导表达, 抑制 NF- κ B 信号转导通路。转录延伸因子 B/C (Elongin B/C) 复合物在 SOCS 的调节中十分重要, 研究表明 CUEDC2 能够加强 SOCS3 和 Elongin C 的反应。SOCS3 和 CUEDC2 的结合可能导致 SOCS3 构象的改变, 使 SOCS3 和 Elongin C 更紧密地结合, 从而抑制 SOCS3 的降解, 稳定 SOCS3 蛋白^[27], 间接影响 NF- κ B 信号通路。

JAK/STAT 信号通路由酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 (JAK) 和转录因子 (STAT)3 个成分组成, 是近年来发现的一条由细胞因子刺激的信号转导通路, 参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。CUEDC2 不仅能够抑制 STAT3 的磷酸化及其转录活性, 还能抑制 JAK1 的磷酸化, 对 JAK1/STAT3 信号通路产生抑制, 通过控制抗凋亡基因的表达, 防止细胞过度再生, 在炎症向肿瘤发生的进程中发挥保护作用^[27]。另外, STAT3 有维持 NF- κ B 信号通路活性的作用^[28], 因此, CUEDC2 还可以通过调控 STAT3 从而影响 NF- κ B 信号通路。

综上, CUEDC2 不仅可以直接调节 NF- κ B 和 JAK1/STAT3 信号通路, 还可以通过 SOCS3 间接调节炎症反应中的信号转导通路。由于 NF- κ B 和 JAK1/STAT3 信号通路在炎症诱导肿瘤中的重要作用, 推测 CUEDC2 能够控制慢性炎症, 防止免疫逃避, 从而抑制肿瘤的发生发展。

3.2 CUEDC2对巨噬细胞的调节

Chen 等^[29]研究表明, CUEDC2 是巨噬细胞功能的重要调节剂, *miR-324-5p* 基因在巨噬细胞的分化过程中调节了 CUEDC2 表达, CUEDC2 的缺失会导致巨噬细胞的过度激活, 使机体产生严重的炎症反应, 进一步证实了 CUEDC2 在炎症反应中的重要作用。

4 CUEDC2在其他领域的作用

4.1 CUEDC2与褪黑素的关系

褪黑素 (melatonin, MT) 主要是哺乳动物脑部松果体所产生的一种激素, 具有抑制乳腺癌的作用, 其抑瘤作用可通过与褪黑素受体 (MT1) 结合而调节, MT1 的表达增强了褪黑素对 ER 阳性乳腺癌细胞的生长抑制作用和基因调节作用^[30-31]。研究发现, 在乳腺癌细胞中, MT1 与 CUEDC2 的表达趋势一致, 即乳腺癌恶性程度越高, 其表达强度越大。在乳腺癌细胞的基因转录、表达以及乳腺癌细胞的增殖过程中, MT1 与 CUEDC2 可能相互作用共同参与某种信号的转导^[4,31]。因此, 乳腺癌组织中 MT1 与 CUEDC2 的高表达提示可能存在肿瘤复发或转移的风险, 预后可能较差。

Choi 等^[32]研究发现, CUEDC2 与乳腺癌中类固醇受体存在某种关系, CUEDC2 可能通过对 PR 和 ER 的抑制而促进 MT1 的表达; 而 MT1 也可能通过特异性下调 MAPK 信号转导通路的分支 p38MAPK 信号通路来影响 ER 的活性及其转录, 从而影响 CUEDC2 的表达, 但具体的相关机制仍有待于进一步研究证实。

4.2 CUEDC2对热休克蛋白的作用

热休克蛋白 (heat shock proteins, HSPs) 是一种具有分子伴侣活性的热应急蛋白, 可以帮助蛋白质正确折叠, 从而获得正确的构象以防止错误折叠蛋白形成。HSP70 是热休克蛋白中十分重要的一类, 能够在人类的多种疾病, 包括感染、缺血和肿瘤的发生中保护细胞和器官免受有害影响^[32]。热休克转录因子 1 (heat shock factor 1, HSF1) 是热休克转录因子家族成员之一, 它可以感应细胞内外生理和病理性应急刺激, 激活细胞内热休克蛋白表达^[33]。

CUEDC2 可以通过与 HSP70 的结合来抑制其伴侣活性, 其中 CUEDC2 的 CUE 结构域与 HSP70 的 PBD 结构域和 CT 区域的结合介导了 CUEDC2 与 HSP70 之间的相互作用。不仅如此, CUEDC2 还能够通过与 HSF1 结合调控 HSP70 的表达^[34]。

癌细胞的存活依赖于 HSP70 分子伴侣的活性, 缺失 HSP70 可以激活肿瘤特异性凋亡, 因此, HSP70 被认为是治疗癌症的目标之一^[32]。鉴于 CUEDC2 可以和 HSP70 反应并且负性调节其分子伴侣的活性, 推测 CUEDC2 是一种能够在肿瘤的治疗中起到十分重要作用的热休克反应调节剂, 但仍需要进一步研究。

5 小结与展望

目前很多研究已经表明, CUEDC2 在肿瘤的发生发展、预后及治疗进展中发挥着重要的作用。根据近期研究进展, 总结如下:

在乳腺癌细胞中, CUEDC2 能够通过抑制核受体的表达从而抑制细胞增殖, 过表达的 CUEDC2 能够增加内分泌治疗的耐受性; 在细胞有丝分裂中, CUEDC2 的正确表达能够促进有丝分裂中期到后期的转化, 防止染色体不稳定导致的肿瘤发生; 在炎症反应中, CUEDC2 通过对 NF- κ B 与 JAK1/STAT3 信号通路的调控和对巨噬细胞的调节, 控制炎症与免疫逃逸。另外, CUEDC2 与褪黑素和热休克蛋白在肿瘤发生中的关系也值得关注。

然而, 要想 CUEDC2 真正用于肿瘤相关的诊断和治疗, 还需对其进行更深入的研究和探索。CUEDC2 的开发与应用具有广泛而且深远的现实意义, 将为癌症治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Donaldson KM, Yin H, Gekakis N, et al. Ubiquitin signals protein trafficking via interaction with a novel ubiquitin binding domain in the membrane fusion regulator, Vps9p. *Curr Biol*, 2003, 13(3): 258-62
- [2] Pan X, Zhou T, Tai YH, et al. Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer. *Nat Med*, 2011, 17(6): 708-14
- [3] 钟颖, 孙强, 徐雅莉. 30年收治乳腺癌的发病趋势. *中国普通外科杂志*, 2009, 18: 111-5
- [4] Zhang PJ, Zhao J, Li HY, et al. CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome. *EMBO J*, 2007, 26(7): 1831-42
- [5] Dhimolea E, Tiniakos DG, Chantzi NJ, et al. Estrogen receptors β 1 and β 2 are associated with distinct responses of estrogen receptor α -positive breast carcinoma to adjuvant endocrine therapy. *Cancer Lett*, 2015, 358(1): 37-42
- [6] Musgrove EA. Estrogen receptor degradation: a CUE for endocrine resistance? *Breast Cancer Res*, 2011, 13(4): 312
- [7] Zhang H, Sun L, Liang J, et al. The catalytic subunit of the proteasome is engaged in the entire process of estrogen receptor-regulated transcription. *EMBO J*, 2006, 25(18): 4223-33
- [8] Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(9): 631-43
- [9] 陈媛, 赵洁, 张佩景, 等. CUEDC2与雌激素受体 β 相互作用并抑制其转录活性. *生物技术通讯*, 2009, 20(5): 619-21
- [10] 何倩, 潘跃银. 乳腺癌内分泌治疗的耐药机制及对策. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(5): 463-7
- [11] Zhao M, Ramaswamy B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(3): 248-62
- [12] Zhang H, Chang G, Wang J, et al. CUEDC2 sensitizes chronic myeloid leukemic cells to imatinib treatment. *Leukemia Res*, 2013, 37(11): 1583-91
- [13] Zhang M, Kothari P, Lampson MA. Spindle assembly checkpoint acquisition at the mid-blastula transition. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119285
- [14] Gao YF, Li T, Chang Y, et al. Cdk1-phosphorylated CUEDC2 promotes spindle checkpoint inactivation and chromosomal instability. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 924-33
- [15] Di Fiore B, Davey NE, Hagting A, et al. The ABBA motif binds APC/C activators and is shared by APC/C substrates and regulators. *Dev Cell*, 2015, 32(3): 358-72
- [16] Zhang WN, Zhou J, Zhou T, et al. Phosphorylation-triggered CUEDC2 degradation promotes UV-induced G1 arrest through APC/C(Cdh1) regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(27): 11017-22
- [17] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Role of toll-like receptors in tissue repair and tumorigenesis. *Biochemistry: Moscow*, 2008, 73(5): 555-61
- [18] Man J, Zhang X. CUEDC2: an emerging key player in inflammation and tumorigenesis. *Protein Cell*, 2011, 2(9): 699-703
- [19] Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(3): 153-66
- [20] Cisyk AL, Penner-Goeke S, Lichtensztejn Z, et al. Characterizing the prevalence of chromosome instability in interval colorectal cancer. *Neoplasia*, 2015, 17(3): 306-16
- [21] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- κ B, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*, 2009, 139(4): 693-706
- [22] Kojima M, Morisaki T, Sasaki N, et al. Increased nuclear factor- κ B activation in human colorectal carcinoma and its correlation with tumor progression. *Anticancer Res*, 2004, 24(2B): 675-81
- [23] Maeda S, Chang L, Li ZW, et al. IKK β is required for prevention of apoptosis mediated by cell-bound but not by circulating TNF α . *Immunity*, 2003, 19(5): 725-37
- [24] 李慧艳. CUEDC2通过抑制IKK复合体磷酸化下调NF- κ B通路[D]. 北京: 军事医学科学院, 2007: 41-3
- [25] Shi W, Sun C, He B, et al. GADD34-PP1c recruited by Smad7 dephosphorylates TGF β type I receptor. *J Cell Biol*, 2004, 164(2): 291-300

- [26] Li HY, Liu H, Wang CH, et al. Deactivation of the kinase IKK by CUEDC2 through recruitment of the phosphatase PP1. *Nat Immunol*, 2008, 9(5): 533-41
- [27] Zhang WN, Wang L, Wang Q, et al. CUEDC2 (CUE domain-containing 2) and SOCS3 (suppressors of cytokine signaling 3) cooperate to negatively regulate Janus kinase 1/signal transducers and activators of transcription 3 signaling. *J Biol Chem*, 2012, 287(1): 382-92
- [28] Bollrath J, Greten FR. IKK/NF- κ B and STAT3 pathways: central signalling hubs in inflammation-mediated tumour promotion and metastasis. *EMBO Rep*, 2009, 10(12): 1314-9
- [29] Chen Y, Wang SX, Mu R, et al. Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer. *Cell Rep*, 2014, 7(6): 1982-93
- [30] Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, et al. Breast cancer therapy based on melatonin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2012, 6(2): 108-16.
- [31] Lai L, Yuan L, Cheng Q, et al. Alteration of the MT1 melatonin receptor gene and its expression in primary human breast tumors and breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Tr*, 2009, 118(2): 293-305
- [32] Choi SR, Lee SA, Kim YJ, et al. Role of heat shock proteins in gastric inflammation and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60 Suppl 7: 5-17
- [33] Ishikawa Y, Kawabata S, Sakurai H. HSF1 transcriptional activity is modulated by IER5 and PP2A/B55. *FEBS Lett*, 2015, 589(10):1150
- [34] Gong L, Wang CH, Huang YJ, et al. CUEDC2 interacts with heat shock protein 70 and negatively regulates its chaperone activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(1): 64-9