

DOI: 10.13376/j.cblls/2016049

文章编号: 1004-0374(2016)03-0399-06

鸟氨酸脱羧酶抗酶抑制因子-1与细胞增殖

吕亚丰, 王艳林*

(三峡大学医学院, 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002)

摘要: 多胺(腐胺、精脍、精胺)参与细胞增殖、分化和凋亡等重要生命过程, 细胞内多胺代谢紊乱也与包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展密切相关。鸟氨酸脱羧酶抗酶抑制因子-1 (antizyme inhibitor-1, AZIN1) 是重要的多胺代谢调节蛋白, 它通过多种途径调控细胞的生长。AZIN1 能与鸟氨酸脱羧酶抗酶 (antizyme, AZ) 相互作用, 解除后者对多胺合成限速酶鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 的抑制, 由此上调细胞内多胺的含量。AZIN1 还能通过调节细胞周期蛋白 cyclin D1 的降解速度和干扰细胞中心体复制而影响细胞增殖。AZIN1 基因转录后修饰和某些特定 miRNA 也对 AZIN1 的细胞增殖调节功能有重要影响。现对该研究领域的研究进展做简要综述。

关键词: 鸟氨酸脱羧酶抗酶抑制因子-1; 多胺; 细胞增殖

中图分类号: Q255; R329.25 文献标志码: A

Ornithine decarboxylase antizyme inhibition factor 1 and cell proliferation

LV Ya-Feng, WANG Yan-Lin*

(Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy,
Three Gorges University Medical College, Yichang 443002, China)

Abstract: Polyamines (putrescine, spermidine, spermine) is involved in many important life processes including cell proliferation, differentiation and apoptosis. Intracellular metabolic disorder of polyamines is closely related to the occurrence and development of some diseases, such as tumor. Ornithine decarboxylase antizyme inhibitor-1 (AZIN1) is an important regulatory protein for polyamine metabolism which affects cell proliferation through a variety of ways. AZIN1 can interact with ornithine decarboxylase antizyme (AZ) that will relieve AZ's inhibition on ornithine decarboxylase (ODC), a rate-limiting enzyme in polyamine synthesis, and thus up-regulate polyamine content within cells. AZIN1 can also affect cell proliferation by regulating degradation of cyclin D1 and interfering centrosome duplication. Post transcriptional modification of AZIN1 gene and some specific miRNA have important effects on the function of AZIN1 in regulating cell proliferation also. This paper briefly reviews the progress in this research field.

Key words: ornithine decarboxylase antizyme inhibitor-1; polyamine; proliferation

多胺, 包括腐胺、精脍和精胺, 是一类带正电荷的烷基类小分子化合物, 广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡等重要的生理过程。体内多胺合成、降解及摄取均受到严密调控以维持多胺水平的稳定, 其代谢异常与多种疾病的发生发展密切相关^[1-3]。抗酶抑制因子-1 (antizyme inhibition factor-1, AZIN1) 是细胞内参与多胺代谢调节的重要蛋白因子, 它能够通过多种途径调控细胞的增殖。

1 AZIN1通过调节细胞多胺水平影响细胞增殖

高多胺含量为正常细胞和肿瘤细胞快速增殖所必需, 因而抑制细胞多胺合成成为抗肿瘤治疗的新

收稿日期: 2015-10-12 修回日期: 2015-12-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372265)

*通信作者: E-mail: fzswangyl@ctgu.edu.cn; Tel: 0717-6397179

策略。AZIN1 在多胺代谢中具有重要的作用，可通过多种途径调节细胞内多胺水平，从而调控细胞增殖。

1.1 AZIN1参与的细胞内多胺代谢途径

鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC) 是多胺合成的关键酶^[4]，该酶以鸟氨酸为底物，将其脱羧基生成腐胺，腐胺然后由精脒合成酶和精胺合成酶催化，在 S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶的参与下依次生成精脒和精胺。鸟氨酸脱羧酶抗酶 (ornithine decarboxylase antizyme, AZ) 是细胞内天然存在的 ODC 抑制因子，它能与 ODC 形成 AZ-ODC 异源二聚体，然后将 ODC 靶向输送到 26S 蛋白酶体降解。研究发现，在细胞内同时还存在一种能抑制 AZ 的蛋白因子 (antizyme inhibition factor, AZI)，它与 ODC 同源，但缺少脱羧酶活性。目前已发现的抗酶抑制因子家族由 AZIN1 和 AZIN2 构成，AZIN2 具有细胞和组织特异性，在睾丸和脑组织中已发现 AZIN2 的存在，虽然目前 AZIN2 的功能知之甚少，但是已有数据表明，AZIN2 参与了细胞增殖、囊泡运输、精子形成等^[5-7]，而 AZIN1 广泛分布于全身各组织细胞中，能与 ODC 竞争性结合 AZ 并形成更稳定的 AZIN1-AZ 二聚体，从而将 ODC 从 AZ-ODC 二聚体中解救出来并恢复其催化活性，同时，ODC 降解速度减慢，其细胞内水平升高而促进多胺的合成^[8-9](图 1)。

AZIN1 基因敲除分析发现，AZIN1 杂合子小

鼠与正常小鼠相比无明显异常，但所有 AZIN1 纯合子小鼠在出生时均已死亡。进一步分析发现，AZIN1 纯合子小鼠体内 ODC RNA 水平轻度升高，但 ODC 蛋白水平显著性下降，并由此导致细胞内多胺含量减少。鉴于多胺在 DNA 复制、RNA 转录以及蛋白质翻译过程中均发挥重要作用，因此，多胺缺乏可能是 AZIN1 纯合子小鼠死亡的主要原因^[10]。将靶向 AZIN1 的 shRNA 稳定转染人 PC3M-LN4 前列腺癌细胞并获得 AZIN1 表达沉默的细胞株后，Olsen 等^[11]发现，shRNA 在沉默 AZIN1 的同时，也明显抑制细胞内 ODC 表达、多胺合成和细胞增殖。将此种 AZIN1 表达沉默的细胞皮下接种裸鼠后，其生长速度也明显慢于对照鼠。

AZIN1 可上调细胞内的多胺水平，而高多胺水平又能在转录和转录后水平上抑制 AZIN1 表达，由此构成一个反馈性调节环。Murakami 等^[12]研究发现，多胺能负性调控 AZIN1 的基因转录，ODC 抑制剂 DFMO 在降低细胞内多胺水平的同时也上调 AZIN1 基因转录，而用腐胺或精脒处理则能抑制 AZIN1 的转录速度。多胺还能通过影响 AZIN1 前体 mRNA 的交替剪接而控制 AZIN1 的活性。AZIN1 由 13 个外显子和 12 个内含子构成，细胞内多胺含量降低时，这些外显子以传统的方式剪接，得到的剪接产物可翻译出全长并具有活性的 AZIN1 蛋白；但在高多胺含量的条件下，外显子 7 中间的某一位点被用作新的剪接点与外显子 6 拼接，由此

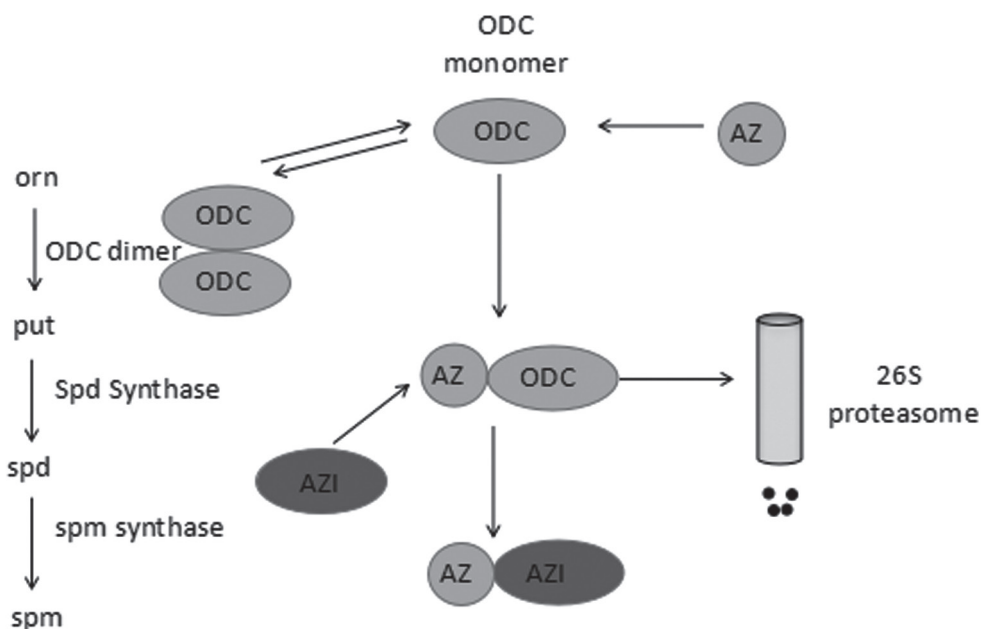


图1 细胞内抗酶(AZ)和抗酶抑制因子(AZI)对鸟氨酸脱羧酶(ODC)的调控

产生的剪接产物 (AZIN1-X) 将合成一种无活性和 C 末端截短的 AZIN1。

在成熟的 AZIN1 mRNA 中, 除有为 AZIN1 编码的主要开放性阅读框架 (ORF) 外, 在其 5' 上游还存在另一短小的 ORF, 称之为 uORF (upstream ORF), 它的存在是构成反馈性多胺调控环路的重要基础。非常独特的是, uORF 使用 AUU 而不是通用的 AUG 作为起始密码子, 但在起始密码 AUU 处存在用于翻译起始位点识别的 Kozak 保守序列。由于在真核细胞中 AUU 是一个相对低效的起始密码子, 当细胞内多胺含量较低时, 参与蛋白质翻译的核糖体将忽略 AUU 而选用主 ORF 中的起始密码子 AUG 作为蛋白质翻译的起始点, 由此上调细胞内 AZIN1 的水平和活性, 继而活化 ODC, 加快多胺合成和促进细胞增殖; 但在细胞内多胺含量升高的条件下, 多胺能显著性提升核糖体利用 AUU 作为起始密码子的能力, 此时核糖体优先翻译 uORF, 与此同时主 ORF 的翻译受到抑制, 这将使 AZIN1 表达下调, ODC 活性受到抑制, 从而降低细胞内的多胺水平^[13]。

1.2 AZIN1通过RNA编辑调控细胞多胺代谢

RNA 编辑 (RNA editing) 是部分基因转录后修饰的重要步骤, 其中 RNA 的 A-I 编辑是腺嘌呤 (A) 在腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase acting on RNA, ADAR) 的催化下氧化性脱氨基转变为次黄嘌呤核苷 (I) 的过程。目前发现, ADAR 基因家族至少包括 ADAR1、ADAR2 和 ADAR3 三个成员。由于 I 能像 G (鸟嘌呤) 一样与 C (胞嘧啶) 进行碱基配对, 因而 A-I 编辑能改变基因原有密码子的信息, 如果 A-I 编辑发生在外显子和内含子的交界处, 它还可能导致前体 mRNA 剪接异常, 最终翻译出结构和功能异常的蛋白质^[14-16]。Qin 等^[17] 研究发现, 在人食管鳞状上皮细胞癌组织中, ADAR1 选择性高表达, 并与不良预后密切相关。功能分析证实, AZIN1 是 ADAR1 的直接作用底物, 后者对 AZIN1 mRNA 的 A-I 编辑使 AZIN1 多肽链中的第 367 位丝氨酸残基转变成甘氨酸残基。为研究 A-I 编辑对 AZIN1 功能的影响, 该研究组将野生型 AZIN1 (wt/AZIN1) 和 A-I 编辑的 AZIN1 (edt/AZIN1) 分别转染到 KYSE180 或 EC109 食管癌细胞中, 结果发现, A-I 编辑对 AZIN1 的功能具有增益效应 (gain-of-function), 能使细胞增殖速度更快, 迁移和侵蚀能力更强。异种移植实验也证实, 转染 edt/AZIN1 的肿瘤细胞接种动物后, 肿瘤形成速度明显快于转染 wt/AZIN1 的肿瘤细胞。

上述结果提示, AZIN1 的 A-I 编辑可能是食管鳞癌发生的重要因素。

在对肝细胞癌的研究中, Chen 等^[18] 得到类似的结论。他们发现, 肝癌细胞中的 AZIN1 存在高频率 A-I 编辑现象, 它同样由癌细胞中高表达的 ADAR1 催化并导致 AZIN1 多肽链中第 367 位丝氨酸残基转变成甘氨酸残基。该研究组将野生型 AZIN1 (GFP-wt/AZIN1) 或 A-I 编辑的 AZIN1 (GFP-edt/AZIN1) 分别转染 PLC8024 和 QGY7703 肝癌细胞后发现, GFP-edt/AZIN1 转染的细胞增殖能力和在软琼脂培养基中的克隆形成能力均显著性地增加。功能增益分析发现, A-I 编辑的 AZIN1 对 AZ 具有更强的结合能力, 从而能更有效地将 AZ-ODC 复合体中的 ODC 释放出来, 由此增加细胞内多胺的含量, 进而促进细胞的增殖。该研究中他们发现的另一个重要现象是, 野生型 AZIN1 蛋白主要分布于细胞质, 而 A-I 编辑的 AZIN1 蛋白大量向细胞核中转移。胞浆中野生型 AZIN1 蛋白含量大约是编辑型 AZIN1 蛋白的 4 倍, 相反在细胞核中, 编辑型 AZIN1 蛋白含量是野生型 AZIN1 蛋白的 4 倍。计算机模拟分析发现, AZIN1 蛋白第 367 位 Ser-Gly 改变会导致 AZIN1 构型改变, 这可能是 AZIN1 从细胞质转移到细胞核的原因。上述研究也提示, A-I 编辑能使 AZIN1 具备更强的促肝癌发生发展的能力。

1.3 AZIN1通过miRNA介导细胞多胺代谢

miRNA 是一类长约 22 nt 的非编码小 RNA, 它们通过与 mRNA 3'-非翻译区 (3'-UTR) 内特异性识别元件 (靶序列) 的互补结合, 阻止 mRNA 翻译和诱导 mRNA 降解, 由此抑制基因的表达^[19-21]。

TGF- β /Smad3 通路的活化在组织纤维化的过程中起主要作用^[22-23]。利用单侧输尿管结扎致肾间质纤维化的模型, 观察源于纤维化组织的成纤维细胞的增殖能力, 结果显示, 随着肾间质纤维化的进展, 其组织的成纤维细胞的增殖能力也随之增强。Li 等^[24] 进一步证实, 这一过程与 miR-433 密切相关。他们发现, 在单侧输尿管结扎的肾纤维化模型动物的肾组织中, TGF- β /Smad3 信号通路被活化, 活化的转录因子 Smad3 通过与 miR-433 基因启动子结合而上调 miR-433 的表达水平。经 miRNA 靶序列预测和报告基因验证分析发现, AZIN1 是 miR-433 的直接靶分子, 在 AZIN1 mRNA 的 3'-UTR 内存在 miR-433 的结合位点。因此, 在肾纤维化模型小鼠的肾组织中, miR-433 表达升高而 AZIN1 的表达下调,

用靶向 miR-433 的 siRNA 抑制肾组织中 miR-433 表达, 可阻遏输尿管结扎诱导的肾纤维化进程。他们还发现, TGF- β 处理能诱导肾小管上皮细胞 (TEC) 向纤维化表型转变, 纤连蛋白、胶原蛋白 I 及 α -SMA 等纤维化标志蛋白表达显著性增加, 而用靶向 miR-433 的 siRNA 处理能抑制上述过程发生。AZIN1 的主要功能是解除 AZ 对 ODC 的抑制, 从而促进多胺合成和提高细胞内的多胺水平。AZIN1 的这一功能与 TGF- β 介导肾纤维化密切相关。研究发现, 细胞内多胺水平升高可下调 TGF- β 受体表达而降低 TGF- β /Smad3 信号通路活性, 并由此抑制纤维化。用 TGF- β 处理 TEC 时, miR-433 表达上调但 AZIN1 表达下降, 同时, 细胞内 ODC 活性和多胺含量也显著性下降, TGF- β /Smad3 信号通路活性反馈性升高而促进纤维化进程。在细胞内高表达 AZIN1 能逆转 TGF- β 的上述功能。这些研究提示, AZIN1 表达下调是肾纤维化发生的重要基础, 而高表达 AZIN1 能通过抑制 TGF- β /Smad3 信号通路活性而防止肾纤维化发生。与此类似, Paris 等^[25] 也发现, 肝组织细胞中 AZIN1 表达抑制在丙型肝炎诱发的慢性肝纤维化过程中发挥重要作用。

2 AZIN1与周期蛋白D1相互作用调节细胞增殖

AZIN1 起初作为 AZ 的抑制因子被发现, 但是随后的研究表明, AZIN1 还可以直接与细胞周期蛋白相互作用而调控细胞的增殖^[26]。Cyclin D1 是促进细胞增殖的重要细胞周期蛋白, 在多种肿瘤中异常高表达。它能调控 DNA 复制和 DNA 损伤检查点相关基因的表达, 这些基因的活化为细胞周期由 G₁ 期进入 S 期所必需, 由此发挥其促细胞增殖的功能^[27-29]。

Newman 等^[30] 首先发现, AZ 能与 cyclin D1 非共价性结合, 并由此促进 cyclin D1 以非泛素依赖的途径降解, 继而抑制细胞周期和细胞增殖。该研究组随后发现, AZIN1 高表达具有上调 cyclin D1 细胞含量和促进细胞增殖的功能。对此一种合理的解释是, AZIN1 可能通过抑制 AZ 而解除后者促 cyclin D1 降解的作用, 使得 cyclin D1 半衰期延长, 细胞内含量增加。为验证这一推测, 他们通过缺失突变删除 AZIN1 蛋白中与 AZ 结合相关的结构域 (氨基酸残基 117~140), 然后将突变 AZIN1 转染大鼠 AT2.1 前列腺癌细胞。结果意外发现, 突变型 AZIN1 虽然失去 AZ 结合能力, 不再能上调 ODC 活性和细胞内多胺水平, 但仍具备显著性增强细胞

增殖的能力, 提示突变型 AZIN1 在 AT2.1 细胞中以一种非 AZ 或非 ODC 依赖的形式促进细胞增殖。他们还发现, 用靶向 AZIN1 的 siRNA 转染能使 AT2.1 细胞内 AZIN1 和 cyclin D1 的表达同时降低。Kim 等^[31] 在体外蛋白质降解实验中发现, 在野生型 AZIN1 蛋白或突变型 AZIN1 蛋白存在的条件下, cyclin D1 稳定性增加, 降解速度减慢。将 AZ、缺失突变 AZIN1 和 cyclin D1 基因按不同方式组合转染 HEK293 细胞后进行免疫共沉淀分析发现, 突变型 AZIN1 $_{\Delta 117-140}$ 能与 cyclin D1 直接相互作用并形成复合体; 但同时高表达 AZ 时, AZIN1-cyclin D1 复合物消失, 说明 AZIN1 虽然能与 cyclin D1 形成保护性复合体, 但其亲和力低于 AZ-cyclin D1 复合物。上述研究提示, 高表达 AZ 和 (或) 抑制 AZIN1 表达可能通过下调 cyclin D 而抑制肿瘤细胞的增殖。

3 AZIN1通过干扰中心体复制而影响细胞增殖

每个静止期的正常细胞中都含有一个中心体 (centrosome), 它由 2 个正交排列的中心粒 (centriole) 和多种中心粒基质蛋白组成。像染色体 DNA 一样, 细胞分裂时中心粒也需要进行半保留复制, 两个已经存在的中心粒保持不变, 称之为亲代中心粒, 另合成 2 个完全相同的新中心粒, 称之为子代中心粒, 由此构成的 2 个新中心体将分别传递给 2 个子代细胞。中心体的精确复制在维持细胞的正常有丝分裂和遗传物质稳定性中发挥关键性作用, 中心体的异常扩增或非整倍体的出现, 是肿瘤发生与发展的重要因素^[32]。近来研究发现, AZ 和 AZIN1 均能在中心体中富集, 两者在中心体中含量和比值的改变, 对中心粒的结构有重大影响。Mangold 等^[33] 用免疫荧光染色分析发现, AZIN1 和 AZ 均与微管蛋白 γ -tubulin (中心体标志蛋白) 共定位于中心体, 且贯穿于细胞周期的各个阶段, 用微管解聚药物诺考达唑处理细胞并不能消除中心体中 AZIN1 和 AZ 的荧光信号, 表明两者与中心体结合不依赖于微管蛋白。用 siRNA 沉默 AZ 表达后, 中心体复制显著性增加, 导致含 2 个以上中心粒的异常细胞数量显著性增加; 与之相反, 用 siRNA 沉默 AZIN1 后, 中心体复制受到抑制, 中心体数目异常的细胞明显减少。与此相一致的是, 在细胞中高表达 AZ 时, 中心体数目异常的细胞明显减少, 而高表达 AZIN1 则使中心体数目异常的细胞明显增多。因 AZIN1 表达下调本身就能抑制细胞增殖, 因而 AZIN1 沉默抑制中心体复制可能是细胞周期阻滞的结果。但该研究组

发现, 无论羟基脲(能将细胞阻滞于S期的周期抑制剂)处理细胞之前还是处理之后, AZIN1-siRNA都能够减少中心体的异常复制, 因此, AZIN1对中心体复制的影响不依赖于细胞周期的进程。进一步分析发现, 在高表达AZIN1的细胞中出现大量子代中心粒, 而亲代中心粒并没有明显增多, 说明AZIN1引起的中心体增多是由于子代中心体过度复制所致。

4 小结

目前对AZIN1的报道主要集中在多胺代谢通路, 通过对细胞内多胺的调控而影响细胞增殖, AZIN1基因转录后修饰和特定miRNA对AZIN1的细胞增殖调节功能也有重要影响。除参与调节细胞内的多胺水平外, AZIN1还能通过调节细胞周期蛋白的降解速度和影响中心体复制等途径而影响细胞增殖。虽然该领域的研究已经取得重要进展, 但AZIN1调控细胞增殖诸多环节的机制尚未完全阐明, 进一步深入研究将为细胞增殖性相关疾病, 特别是肿瘤的防治提供新的思路和途径。

[参 考 文 献]

- [1] Ruiz-Pérez MV, Medina MÁ, Urdiales JL, et al. Polyamine metabolism is sensitive to glycolysis inhibition in human neuroblastoma cells. *J Biol Chem*, 2015, 290: 6106-19
- [2] Miller-Fleming L, Olin-Sandoval V, Campbell K, et al. Remaining mysteries of molecular biology: the role of polyamines in the cell. *J Mol Biol*, 2015, 427: 3389-406
- [3] Mastracci TL, Robertson MA, Mirmira RG, et al. Polyamine biosynthesis is critical for growth and differentiation of the pancreas. *Sci Rep*, 2015, 5: 13269
- [4] Palanimurugan R, Scheel H, Hofmann K, et al. Polyamines regulate their synthesis by inducing expression and blocking degradation of ODC antizyme. *EMBO J*, 2004, 23: 4857-67
- [5] Snapir Z, Keren-Paz A, Bercovich Z, et al. ODCp, a brain and testis-specific ornithine decarboxylase paralogue, functions as an antizyme inhibitor, although less efficiently than Azi1. *Biochem J*, 2008, 410: 613-9
- [6] Kanerva K, Lappalainen J, Mäkitie LT, et al. Expression of antizyme inhibitor 2 in mast cells and role of polyamines as selective regulators of serotonin secretion. *PLoS One*, 2009, 4: e6858
- [7] Kanerva K, Mäkitie LT, Bäck N, et al. Ornithine decarboxylase antizyme inhibitor 2 regulates intracellular vesicle trafficking. *Exp Cell Res*, 2010, 316: 1896-906
- [8] Keren-Paz A, Bercovich Z, Porat Z, et al. Overexpression of antizyme-inhibitor in NIH3T3 fibroblasts provides growth advantage through neutralization of antizyme functions. *Oncogene*, 2006, 25: 5163-72
- [9] Choi KS1, Suh YH, Kim WH, et al. Stable siRNA-mediated silencing of antizyme inhibitor: regulation of ornithine decarboxylase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328: 206-12
- [10] Tang H, Arika K, Ohkido M, et al. Role of ornithine decarboxylase antizyme inhibitor *in vivo*. *Genes Cells*, 2009, 14: 79-87
- [11] Olsen RR, Chung I, Zetter BR. Knockdown of antizyme inhibitor decreases prostate tumor growth *in vivo*. *Amino Acids*, 2012, 42: 549-58
- [12] Murakami Y, Ohkido M, Takizawa H, et al. Multiple forms of mouse antizyme inhibitor 1 mRNA differentially regulated by polyamines. *Amino Acids*, 2014, 46: 575-83
- [13] Ivanov IP, Loughran G, Atkins JF. uORFs with unusual translational start codons autoregulate expression of eukaryotic ornithine decarboxylase homologs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10079-84
- [14] Maas S, Kawahara Y, Tamburro KM, et al. A-to-I RNA editing and human disease. *RNA Biol*, 2006, 3: 1-9
- [15] Valente L, Nishikura K. ADAR gene family and A-to-I RNA editing: diverse roles in posttranscriptional gene regulation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2005, 79: 299-338
- [16] Nishikura K. Functions and regulation of RNA editing by ADAR deaminases. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 321-49
- [17] Qin YR, Qiao JJ, Chan TH, et al. Adenosine-to-inosine RNA editing mediated by ADARs in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2014, 4: 840-51
- [18] Chen L, Li Y, Lin CH, et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2013, 19: 209-16
- [19] Li ZF, Zhang YC, Chen YQ. miRNAs and lncRNAs in reproductive development. *Plant Sci*, 2015, 238: 46-52
- [20] Matsuzaki J, Suzuki H. Role of microRNAs-221/222 in digestive systems. *J Clin Med*, 2015, 4: 1566-77
- [21] Huang E, Liu R, Chu Y. miRNA-15a/16: as tumor suppressors and more. *Future Oncol*, 2015, 11: 2351-63
- [22] Harris WT, Kelly DR, Zhou Y, et al. Myofibroblast differentiation and enhanced TGF- β signaling in cystic fibrosis lung disease. *PLoS One*, 2013, 8: e70196
- [23] Qin H, Qu C, Yamaza T, et al. Retraction notice to: ossifying fibroma tumor stem cells are maintained by epigenetic regulation of a TSP1/TGF- β /SMAD3 autocrine loop. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 569
- [24] Li R, Chung AC, Dong Y, et al. The microRNA miR-433 promotes renal fibrosis by amplifying the TGF- β /Smad3-Azin1 pathway. *Kidney Int*, 2013, 84:1129-44
- [25] Paris AJ, Snapir Z, Christopherson CD, et al. A polymorphism that delays fibrosis in hepatitis C promotes alternative splicing of AZIN1, reducing fibrogenesis. *Hepatology*, 2011, 54: 2198-207
- [26] Murakami Y, Suzuki J, Samejima K, et al. The change of antizyme inhibitor expression and its possible role during mammalian cell cycle. *Exp Cell Res*, 2009, 315: 2301-11
- [27] Bartkova J, Lukas J, Müller H, et al. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer*, 1994, 57: 353-61

- [28] Caputi M, Groeger AM, Esposito V, et al. Prognostic role of cyclin D1 in lung cancer. Relationship to proliferating cell nuclear antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1999, 20: 746-50
- [29] Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 558-72
- [30] Newman RM, Mobascher A, Mangold U, et al. Antizyme targets cyclin D1 for degradation. A novel mechanism for cell growth repression. *J Biol Chem*, 2004, 279: 41504-11
- [31] Kim SK, Mangold U, Waghorne C, et al. Regulation of cell proliferation by the antizyme inhibitor: evidence for an antizyme-independent mechanism. *J Cell Sci*, 2006, 119: 2583-91
- [32] Duensing S. Analysis of centrosomes in human cancer. *Methods Cell Biol*, 2015, 129: 51-60
- [33] Mangold U, Hayakawa H, Coughlin M, et al. A mediator of biquitin-independent proteasomal degradation and its inhibitor localize to centrosomes and modulate centriole amplification. *Oncogene*, 2008, 27: 604-13