

GINS2 基因在肿瘤中的研究进展

钱露茜, 何 侠, 尹 丽

(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘 要: *GINS2* 基因是 *GINS* 家族的成员之一, 与 DNA 的复制及损伤发生密切相关, 参与细胞周期的调控, 并对细胞的增殖和凋亡起到关键作用, 因而与肿瘤的发生发展关系十分密切。既往国内外研究表明, *GINS2* 是一种癌基因, 在众多恶性肿瘤中高表达, 促进肿瘤的发生和发展。文章就 *GINS2* 在各种肿瘤中作用的研究进展进行综述。

关键词: *GINS2* 基因; 肿瘤; DNA 损伤; DNA 复制; 细胞周期

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)09-0680-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.09.A008

Research Progress on the Role of *GINS2* in Tumors

QIAN Lu-xi, HE Xia, YIN Li

(Jiangsu Cancer Hospital & Jiangsu Institute of Cancer Research & The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: *GINS2* gene is a member of *GINS* family, which is closely related to DNA replication and damage. It also plays an important role in multiple biological processes such as cell cycle regulation, proliferation and apoptosis; therefore, it is closely associated with tumorigenesis. Studies have shown that *GINS2* is an oncogene, which is highly expressed in many malignant tumors and promotes the occurrence and development of tumors. This review focuses on the research progress on the roles of *GINS2* in various cancers.

Key words: *GINS2* gene; tumor; DNA damage; DNA replication; cell cycle

恶性肿瘤的发生发展涉及多因素、多基因、多环节的调控异常, 但是精确的基因改变与相关的分子学途径对肿瘤生物学行为及预后的作用仍不明确。*GINS2* 基因是 DNA 复制复合体 *GINS* 家族的成员之一, 位于人染色体 16q24 上^[1,2]。研究发现, *GINS2* 基因在多种肿瘤中高表达, 并与肿瘤细胞的 DNA 复制、DNA 损伤、细胞周期、增殖及凋亡等密切相关。文章就 *GINS2* 基因在肿瘤组织中表达及作用的研究进展作一综述。

1 *GINS2* 基因结构及功能特点

1.1 *GINS2* 基因及 *GINS* 家族

GINS2 基因, 又称为 *Psf2* 基因, 位于人染色体

16q24 上^[1,2], 其 mRNA 长度为 1196bp, 编码相对分子质量为 21 000 的蛋白质^[3], 是 *GINS* 家族中的一个亚基^[4]。

GINS 家族最早是由 Yuko Takayama 等从出芽酵母中提取而来环状复合物^[1], 由 *Sld5*、*Psf1*、*Psf2* 和 *Psf3* 四个亚基组成^[5,6]。Carroni 等^[6]发现, *GINS* 复合物是一种异四聚体, 包含 3 种晶体结构, 所有的这些结构呈现出相同的梯形, *GINS* 中的 4 个亚基通过疏水相互作用形成一个紧密束。这些亚基有一个共同的折叠, 由两个结构域组成: 富含 α -螺旋的 A 结构域和富含小 β 的 B 结构域。*Sld5* 和 *Psf1* 的 A 结构域在 N 端, B 结构域在 C 端; 与之相反, *Psf2* 和 *Psf3* 的 A 结构域在 C 端, B 结构域在 N 端。这些亚基在结构上紧密相连, 但可以通过基因复制、结构域交换等方式分离提取。在真核细胞中, 这 4 个亚基高度保守^[5]。

1.2 *GINS2* 基因的功能特点

在真核细胞中, *GINS* 家族与细胞 DNA 损伤的发生^[7,8]和复制起始^[9,10]密切相关, 参与细胞周期的

收稿日期: 2018-05-15; 修回日期: 2018-06-20

基金项目: 国家自然科学基金 (81672989, 81702685); 江苏省卫生与计划生育委员会青年基金 (Q201501); 江苏省卫生厅青年医学人才基金 (QNRC2016648)

通讯作者: 何 侠, E-mail: hexiabm@163.com;

尹 丽, E-mail: yinli_2012@126.com

调控^[11],并对细胞的增殖和凋亡^[1,12,13]起到十分关键的作用。

1.2.1 DNA 损伤

在肿瘤细胞中,*GIN5* 复合物中 *GIN52* 的缺失,可能诱发染色体的错误分离;在未经转化的人成纤维细胞中,*GIN52* 和基因组 DNA 损伤的发生密切相关^[14]。在人乳腺癌细胞系中,沉默 *GIN52* 基因可导致人乳腺癌细胞多倍体死亡增加,加剧内源性 DNA 损伤^[15]。

1.2.2 DNA 复制

GIN5 复合物与细胞分裂周期蛋白(cell division cycle 45,CDC45) 和微小染色体维持蛋白 2-7(minichromosome maintenance,MCM2-7) 共同组成微染色体的复制叉解螺旋酶^[6],对 DNA 复制的起始至关重要^[5]。CDC45/MCM2-7/*GIN5* 解螺旋酶复合物在移动到复制叉之前打开 DNA 双链,并与 DNA 多聚酶 ϵ 和多聚酶 α 相互作用,一同参与细胞 DNA 复制及合成的一系列调控机制^[9]。Hayashi 等^[16]研究发现,*GIN5* 在决定中心体复制数量和疾病发生的不同阶段方面均发挥了一定功能。Fischer 等^[17]研究发现,*GIN52* 在胶质母细胞瘤表达上调,可能导致胶质母细胞瘤的发生。

1.2.3 增殖及凋亡

在乳腺癌^[4]、白血病^[1]等肿瘤中,*GIN52* 基因表达的下调,可抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。其增殖抑制的机制可能与阻断 *GIN52* 在核酸复制初期结合到染色体上并发挥作用有关;而凋亡机制可能与 Bax 表达上调、Bcl-2 表达下调相关^[1]。在宫颈癌^[3]、结直肠癌^[18]及肝内胆管癌^[19]中,*GIN52* 基因表达的下调,可显著抑制肿瘤细胞的增殖、成瘤能力。

1.2.4 细胞周期调控

细胞周期调控异常是肿瘤恶性增殖的重要环节。Zhang 等^[20]研究发现,下调 *GIN52* 表达能有效导致人白血病细胞系 HL60 的细胞 G₂ 期阻滞,其机制可能与 ATM、CHK2、p53 等基因相关;*GIN52* 在真核细胞中可以通过各种多功能蛋白、生长因子信号、受体分子等参与细胞内周期进程的调控。

2 *GIN52* 与肿瘤

既往研究表明,*GIN52* 在乳腺癌、白血病、胶质

瘤、宫颈癌、直肠癌、肺腺癌、肝内胆管癌等众多肿瘤中异常表达,参与恶性肿瘤的增殖、凋亡、周期等调控,促进肿瘤的发生与发展^[2-4,17,21,22]。此外,也有研究证实,*GIN5* 家族的其他成员,亦参与了一些肿瘤如侵袭性黑色素瘤^[23]等的发生及发展。

2.1 *GIN52* 与乳腺癌

一些研究发现,*GIN52* 在乳腺癌中呈现高表达。Rantala 等^[15]研究发现,在人乳腺癌细胞系中,*GIN52* 蛋白是进行 RNA 干扰和临床病理学检测的最佳候选蛋白,沉默 *GIN52* 基因可抑制细胞的生长和活性。在基因组学中,肿瘤细胞的非整倍性可用于区分正常细胞和癌细胞。非整倍体产生的机制有:有丝分裂期染色体的结合失败,染色体断裂导致 DNA 增多、丢失或产生多倍体等。Rantala 等^[15]利用细胞斑点微阵列技术分析 MDA-MB-231 乳腺癌细胞倍数值变化,从而研究多倍体的形成机制。功能验证显示沉默 *GIN52* 基因可导致多倍体细胞增加、细胞内源性 DNA 损伤及细胞生长抑制。在沉默 *GIN52* 的细胞中,从 G₂ 到 M 期,*GIN52* 大量环绕染色质,提示 M 期抑制明显。表明 *GIN52* 基因通过抑制 M 期进展从而促进乳腺癌细胞的生长抑制和多倍体的产生,这可能与乳腺癌细胞中的染色体分离相关。Thomassen 等^[24]利用基因富集分析,筛选包括超过 1200 例乳腺肿瘤在内的 8 个数据集,研究基因表达与染色体定位的关系,并通过染色体区域与转移的相关性对染色体区域进行排序;最终确定 *GIN52* 是乳腺癌转移的候选基因之一,表现为促进乳腺癌转移的作用。Zheng 等^[2]研究表明,对于乳腺癌患者而言,*GIN52* 表达水平越高,其组织学分级也越高,且更易发生干细胞内分泌治疗抵抗,患者的预后也越差;研究者认为 *GIN52* 是乳腺癌独立的预后标志物,与乳腺癌的肺转移、组织学分级及内分泌治疗抵抗等密切相关;而这可能归因于突变型 p53 和乳腺癌干细胞,即乳腺肿瘤干细胞中突变 p53 缺失条件下 *GIN52* 的表达水平显著下调,并与乳腺干细胞的上调基因表达相关。而 Liang 等^[4]研究表明,*GIN52* 在三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)细胞系中高表达,下调 *GIN52* 可抑制 TNBC 细胞的生长、侵袭及其干细胞样特性;其中侵袭相关机制,可能与沉默 TNBC 细胞中 *GIN52* 基因可引起基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)急

刷下降有关,阻断 MMP-9 可抑制乳腺癌的浸润及转移;此外,通过分析患者数据,研究者发现晚期 TNBC 患者的 *GINS2* 表达尤高。因此,研究者认为 *GINS2* 可能成为抑制 TNBC 细胞生长及转移的潜在治疗靶标。综上,我们可以发现,*GINS2* 在乳腺癌中高表达,且与乳腺癌的转移及预后等密切相关。

2.2 *GINS2* 与白血病

Gao 等^[25]研究发现,*GINS2* 基因在白血病 K562、NB4 细胞株中沉默后,可抑制细胞生长,促进细胞凋亡;而在白血病 K562 细胞株中过表达 *GINS2* 基因,可促进细胞的增殖^[26]。Zhang 等^[1]研究发现,下调 *GINS2* 可有效抑制人早幼粒细胞白血病 HL60 细胞株的增殖,并促进其凋亡,研究者推测这可能与阻断 *GINS2* 在核酸复制初期结合到染色体上并发挥作用有关;随后研究者通过检测细胞 Bax 和 Bcl-2 的表达量,发现其凋亡机制可能与上调 Bax 表达及下调 Bcl-2 表达相关。而 Zhang 等^[20]的另外一篇研究发现,在人早幼粒细胞白血病 HL60 细胞株中,干扰 *GINS2* 基因后,干扰组细胞 G₂ 期细胞数明显增加、DNA 合成受阻、增殖减慢;且与 G₂ 期相关周期调控蛋白 CDK1、cyclinB1 的表达随时间变化而明显降低;干扰组细胞 *ATM*、*CHK2*、*p53* 转录水平和翻译水平显著上调;从而表明下调 *GINS2* 表达可抑制 HL60 细胞 DNA 复制并影响 G₂ 期进程,而其机制可能与 *ATM*、*CHK2*、*p53* 等基因相关。*ATM* 是共济失调毛细血管扩张突变蛋白,是 DNA 损伤的感应器,通过传递 DNA 损伤信号到下游修复蛋白,启动 DNA 修复、细胞周期阻滞及细胞凋亡等。*CHK2* 是细胞周期检测点激酶,当真核细胞中 *ATM* 引起 G₂/M 期阻滞时,*CHK2* 作为一个非常重要的周期 *CHK*,对促进细胞凋亡尤为重要。*p53* 是抑癌基因之一,过表达 *p53* 可诱导造血系统肿瘤细胞发生凋亡。综上,我们可以发现 *GINS2* 参与调节白血病细胞的增殖、周期调控、凋亡等多个环节,在白血病的发生、发展及各种信号网络中发挥了重要的作用。

2.3 *GINS2* 与胶质母细胞瘤

在胶质母细胞瘤中,*GINS2* 作为扩增基因之一,主要定位在神经祖细胞的基因组区域,其生物学功能是参与 DNA 的复制,Fischer 等^[17]对 *GINS2* 等扩增基因介导的扩增模式进行了深入研究,发现 *GINS2* 等扩增基因在贴壁神经干细胞中的表达水平

正常,但在球形神经细胞中的表达明显升高,因而推论 *GINS2* 等扩增基因可通过其扩增模式,促进原始神经祖细胞变大变圆,从而导致生理学上定义的正常神经细胞变大,最终导致胶质瘤的发生。因此,研究 *GINS2* 的扩增模式,有助于进一步了解胶质母细胞瘤可能的发生发展机制。

2.4 *GINS2* 与宫颈癌

Ouyang 等^[3]研究发现,与正常宫颈组织相比,宫颈癌细胞系和肿瘤标本中 *GINS2* 表达明显上调,主要定位在肿瘤细胞核,且与 *GINS2* 低表达的患者相比,*GINS2* 高表达患者的总生存期更短;多因素分析显示,*GINS2* 可能是早期宫颈癌预后不良的独立危险因素。此外,下调 *GINS2* 的表达水平可显著抑制宫颈癌细胞的增殖、成瘤、迁移及侵袭能力。提示 *GINS2* 可能可以作为早期宫颈癌的一种有价值的预后生物标志物,用于指导宫颈癌的临床诊断及靶向治疗。

2.5 *GINS2* 与肺腺癌

Liu 等^[22]通过对 90 例不同分期肺腺癌患者的癌组织基因表达谱比较分析,筛选出 640 个差异表达基因,进行功能检索和通路分析后筛选出肺腺癌不同 TNM 分期的 10 个差异表达基因,推测 I 期显著差异表达基因有利于肺腺癌的早期诊断,II、III A 期显著差异表达基因可能与肺腺癌转移有关。研究者发现,*GINS2* 基因在肺腺癌 II 期、III A 期的表达量较 I 期显著增高,提示 *GINS2* 高表达与肺腺癌的转移密切相关,*GINS2* 可能是促肺腺癌转移基因,因而可能是肺腺癌潜在的预后评估生物标志物及药物开发新靶标。

2.6 *GINS2* 与结直肠癌

Lee 等^[18]研究发现,结直肠腺癌细胞株 DLD-1 在暴露于 5-Fu 之后,*GINS2* 的表达水平明显下调,*GINS2* 可能参与肿瘤细胞中 5-Fu 的抗增殖活性调节。研究者认为 *GINS2* 可能是结直肠癌潜在的增敏靶标,*GINS2* 与 5-Fu 在结直肠癌细胞中的抗增殖活性机制密切相关,深入探讨可能会有助于克服 5-Fu 耐药等问题。

2.7 *GINS2* 与肝内胆管癌

Obama 等^[19]研究发现,*GINS2* 在肝内胆管癌组织中的表达显著上调,而在其他正常重要器官中几乎检测不到其表达;敲低肝内胆管癌细胞中 *GINS2*

的表达,可减少其转录,抑制肝内胆管癌细胞的生长增殖,提示 *GINS2* 在胆管癌的发生发展中亦发挥了重要的作用。

2.8 *GINS2* 与鼻咽癌

Qian 等^[27]研究表明,体外实验中下调鼻咽癌 5-8F 细胞 *GINS2* 的表达水平,可抑制鼻咽癌细胞的生长增殖,诱导细胞的凋亡。提示 *GINS2* 在鼻咽癌的发生发展中可能起到促进作用。

3 *GINS* 家族其他成员与肿瘤

除了 *GINS2* (*Psf2*),*GINS* 家族还包括 *Sld5*、*Psfl* 和 *Psf3*。一些研究表明,*GINS* 家族的其他成员在众多肿瘤中也异常表达,并发挥着不同的作用:Yamane 等^[11]研究指出,*Sld5* 在正常细胞中的表达被 miR-370 阻断,而在人膀胱癌组织样本及细胞系中均显著上调;*Sld5* 高表达可促进膀胱癌细胞的增殖。其机制可能是 IL-6 可诱导 DNA 甲基转移酶 (DNA-methyltransferase, DNMT1) 从而抑制 miR-370 的表达,而 miR-370 是 *Sld5* 的负调控因子,因此在膀胱癌细胞中,*Sld5* 的表达上调。另外,肿瘤抑制基因 *Rb1* 是 S 期转换抑制剂,而在膀胱癌中 *Rb1* 突变亦可导致 *Sld5* 的表达上调。*Sld5* 作为 *GINS* 家族的成员,对于 DNA 复制至关重要,因而 *Sld5* 水平的上调可能导致癌细胞的异常增殖。进一步研究发现,*Sld5* 的表达与膀胱癌患者的总生存率也显著相关。Pillaire 等^[28]通过对结直肠癌的 DNA 复制标签进行筛选,发现 *Sld5* 在结直肠癌中呈现高表达;Nakahara 等^[29]研究发现,*Sld5* 和 *Psfl* 在乳腺癌中高表达,干扰 *Psfl* 的表达可抑制乳腺癌细胞的生长增殖,但不影响正常乳房上皮细胞的增殖。Ryu 等^[23]研究发现 *Sld5* 和 *Psfl* 在黑色素瘤中高表达,并促进其发展。Zhang 等^[13]研究发现,*Psfl* 在肺癌中高表达,敲低 *GINS2* 可抑制肺癌细胞增殖,并导致细胞周期阻滞,且与 *p53* 基因型无关。Tane 等^[30]及 Hokka 等^[31]研究发现 *Psf3* 高表达的肺腺癌患者的总生存率较低,*Psf3* 可作为肺腺癌预后的生物标志物。Nagahama 等^[32]研究发现 *Psf3* 在结直肠癌中的表达明显高于周围正常黏膜组织,而 Sun 等^[33]研究发现对于 I 期和 II 期的结直肠癌患者,*Psf3* 高表达往往提示预后较差。因此,*GINS* 家族其他成员的表达水平对

众多肿瘤的发生发展也起到重要的作用。

4 小 结

GINS2 基因作为 *GINS* 家族的成员,在肿瘤细胞的 DNA 损伤及修复、增殖及凋亡、周期调控等过程中可能起到重要作用。敲低 *GINS2* 的表达,或干扰其活性,能使肿瘤细胞生长增殖抑制、周期阻滞、凋亡增加。因此,*GINS2* 可能成为多种恶性肿瘤诊断及预后的分子标志物。深入探讨 *GINS2* 与肿瘤的发生发展机制,可能为临床肿瘤的诊断、治疗及预后提供一定的参考价值。

参考文献:

- [1] Zhang X,Zhong L,Liu BZ,et al. Effect of *GINS2* on proliferation and apoptosis in leukemic cell line [J]. Int J Med Sci,2013,10(12):1795-1804.
- [2] Zheng M,Zhou Y,Yang X,et al. High *GINS2* transcript level predicts poor prognosis and correlates with high histological grade and endocrine therapy resistance through mammary cancer stem cells in breast cancer patients [J]. Breast Cancer Res Treat,2014,148(2):423-436.
- [3] Ouyang F,Liu J,Xia M,et al. *GINS2* is a novel prognostic biomarker and promotes tumor progression in early-stage cervical cancer [J]. Oncol Rep,2017,37(5):2652-2662.
- [4] Peng L,Song Z,Chen D,et al. *GINS2* regulates matrix metalloproteinase 9 expression and cancer stem cell property in human triple negative breast cancer [J]. Biomed Pharmacother,2016,84:1568-1574.
- [5] Takayama Y,Kamimura Y,Okawa M,et al. *GINS*, a novel multiprotein complex required for chromosomal DNA replication in budding yeast [J]. Genes Dev,2003,17(9):1153-1165.
- [6] Carroni M,De March M,Medagli B,et al. New insights into the *GINS* complex explain the controversy between existing structural models [J]. Sci Rep,2017,7(40188):1-7.
- [7] Gong ZY,Kidoya H,Mohri T,et al. DNA damage enhanced by the attenuation of *SLD5* delays cell cycle restoration in normal cells but not in cancer cells [J]. PLoS One,2014,9(10):e110483.
- [8] Cottineau J,Kottmann MC,Lach FP,et al. Inherited *GINS1* deficiency underlies growth retardation along with neutropenia and NK cell deficiency [J]. J Clin Invest,2017,127(5):1991-2006.
- [9] Douglas ME,Diffley JF. Recruitment of *Mcm10* to sites of

- replication initiation requires direct binding to the minichromosome maintenance (MCM) complex [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(11):5879–5888.
- [10] Bailey R, Priego Moreno S, Gambus A. Termination of DNA replication forks: “Breaking up is hard to do” [J]. *Nucleus*, 2015, 6(3):187–196.
 - [11] Yamane K, Naito H, Wakabayashi T, et al. Regulation of SLD5 gene expression by miR-370 during acute growth of cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(30941):1–12.
 - [12] Mohri T, Ueno M, Nagahama Y, et al. Requirement of SLD5 for early embryogenesis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78961.
 - [13] Zhang J, Wu Q, Wang Z, et al. Knockdown of PSF1 expression inhibits cell proliferation in lung cancer cells in vitro [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):2163–2168.
 - [14] Barkley LR, Song IY, Zou Y, et al. Reduced expression of GINS complex members induces hallmarks of pre-malignancy in primary untransformed human cells [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(10):1577–1588.
 - [15] Rantala JK, Edgren H, Lehtinen L, et al. Integrative functional genomics analysis of sustained polyploidy phenotypes in breast cancer cells identifies an oncogenic profile for GINS2 [J]. *Neoplasia*, 2010, 12(11):877–888.
 - [16] Hayashi R, Arauchi T, Tateguchi M, et al. A combined computational and experimental study on the structure-regulation relationships of putative mammalian DNA replication initiator GINS [J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2006, 4(3):156–164.
 - [17] Fischer U, Kim E, Keller A, et al. Specific amplifications and copy number decreases during human neural stem cells differentiation towards astrocytes, neurons and oligodendrocytes [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):25872–25884.
 - [18] Lee SH, Nam JK, Park JK, et al. Differential protein expression and novel biomarkers related to 5-Fu resistance in a 3D colorectal adenocarcinoma model [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(4):1427–1434.
 - [19] Obama K, Ura K, Satoh S, et al. Up-regulation of PSF2, a member of the GINS multiprotein complex, in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(3):701–706.
 - [20] Zhang X, Zhong L, Gao YM, et al. Down-regulation of GINS2 expression inhibits cell cycle regulators in HL60 cells [J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2013, 9:1085–1090. [张曦, 钟梁, 高远梅, 等. 下调 GINS2 表达抑制 HL60 细胞周期调控因子 [J]. *基础医学与临床*, 2013, 9:1085–1090.]
 - [21] Gao Y, Wang S, Liu B, et al. Roles of GINS2 in K562 human chronic myelogenous leukemia and NB4 acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(6):1402–1410.
 - [22] Liu M, Pan H, Zhang F, et al. Identification of TNM stage-specific genes in lung adenocarcinoma by genome-wide expression profiling [J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(3):763–768.
 - [23] Ryu B, Kim DS, Deluca AM, et al. Comprehensive expression profiling of tumor cell lines identifies molecular signatures of melanoma progression [J]. *PLoS One*, 2007, 2(7):e594.
 - [24] Thomassen M, Tan Q, Kruse TA. Gene expression meta-analysis identifies chromosomal regions and candidate genes involved in breast cancer metastasis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(2):239–249.
 - [25] Gao YJ, Liu BZ, Zong L, et al. Construction of eukaryotic expression vector for siRNA targeting GINS2 gene and its effect on apoptosis of NB4 cells [J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2012, 12:1602–1066. [高艳军, 刘北忠, 钟梁, 等. GINS2 基因 siRNA 真核表达质粒的构建及其对 NB4 细胞凋亡的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2012, 12:1602–1606.]
 - [26] Gao YJ, Wang SB, Xing ZW, et al. Effect of over-expression of GINS2 gene on proliferation of K562 cells [J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2018, 6:587–590. [高艳军, 王世博, 邢志伟, 等. GINS2 基因过表达对 K562 细胞增殖的影响 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2018, 6:587–590.]
 - [27] Qian LX, Yin L, Gu JJ, et al. Effects of GINS2 on biological behavior of nasopharyngeal carcinoma 5-8F cell line [J]. *Journal of Oncology*, 2018, 24(6):536–541. [钱露茜, 尹丽, 顾佳佳, 等. GINS2 基因对鼻咽癌细胞 5-8F 生物学行为的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(6):536–541.]
 - [28] Pillaire MJ, Selves J, Gordien K, et al. A ‘DNA replication’ signature of progression and negative outcome in colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(6):876–887.
 - [29] Nakahara I, Miyamoto M, Shibata T, et al. Up-regulation of PSF1 promotes the growth of breast cancer cells [J]. *Genes Cells*, 2010, 15(10):1015–1024.
 - [30] Tane S, Sakai Y, Hokka D, et al. Significant role of Psf3 expression in non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(11):1625–1634.
 - [31] Hokka D, Maniwa Y, Tane S, et al. Psf3 is a prognostic biomarker in lung adenocarcinoma [J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(1):77–82.
 - [32] Nagahama Y, Ueno M, Haraguchi N, et al. PSF3 marks malignant colon cancer and has a role in cancer cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(2):150–154.
 - [33] Sun X, Sui W, Huang M, et al. Partner of Sld five 3: a potential prognostic biomarker for colorectal cancer [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9(217):1–6.