

节律基因与肿瘤相关性研究进展

应佳栩, 丘文, 林慧娴, 王萍, 简焕璋, 贾敏, 李金龙
(南方医科大学检验与生物技术学院, 广东 广州 510515)

摘要:昼夜节律是机体长期适应外界环境变化所产生的内在机制,许多生命活动例如细胞增殖、细胞代谢、激素分泌等均与昼夜节律相关。机体通过节律基因调节生命活动,使其保持有序性和协同性。近年来,节律基因研究不断深入,发现其异常表达与肿瘤进程有着密切联系。该文将主要从节律基因的调控通路,节律基因在肿瘤中的表达,节律基因与细胞周期、细胞代谢、癌基因的关联,以及节律基因在肿瘤治疗中的应用现状这六个方面揭示节律基因与肿瘤发展与治疗的关联,并从肿瘤休眠的视角进行展望,为肿瘤与昼夜节律的相关研究提供思路。

关键词:节律基因;肿瘤;细胞周期;细胞代谢;癌基因

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2019)12-0927-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.12.A009

Research Progress on Correlation of Circadian Genes and Tumors

YING Jia-xu, QIU Wen, LIN Hui-xian, WANG Ping, JIAN Huan-zhang, JIA Min, LI Jin-long

(School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Circadian rhythm is an endogenous regulatory mechanism of organism under long-term adaptation to the environmental changes. Many life activities are regulated by circadian rhythm such as cell proliferation, cell metabolism, hormone secretion, etc. The organism orchestrates life activities through the oscillating expression of circadian genes. Recently, with more researches in circadian genes, it has been found that the dysregulation of circadian genes is closely related to the tumor progression. In this review, the relationship between circadian genes and tumor progression and tumor therapy is discussed from six aspects: biological circadian gene regulation pathway, expression of circadian genes in tumor, the relationships between circadian genes and cell cycle, cell metabolism, oncogenes, and the application of circadian genes in tumor therapy. The potential application of circadian regulation is also discussed from the perspective of tumor dormancy, to provide new sight for researches related to tumors and circadian rhythm.

Key words: circadian genes; tumor; cell cycle; cell metabolism; oncogenes

昼夜节律,又称生物钟,普遍存在于自然界中,是生命适应外界环境周期变化演化而来的内在计时机制,在维持许多细胞活动(如激素分泌、细胞增殖和细胞内代谢等)的周期性、有序性和协同性方面有重要功能。恶性肿瘤的生长、转移、转化与昼夜节律紊乱密切相关^[1]。节律基因振荡表达形成昼夜节律,其表达产物形成复杂的转录翻译反馈回路,

并通过下游一系列靶基因实现对细胞的生长、代谢、衰老、凋亡等生命活动的调控^[2]。本文将从节律基因与细胞周期、代谢、癌基因之间的联系阐述节律基因与恶性肿瘤发生发展的关系,并简要介绍节律基因在肿瘤治疗中的应用现状。

1 主要的节律基因表达环路

在哺乳动物中,昼夜节律系统由位于下丘脑视交叉上核的中枢性生物钟与位于心脏、肾脏、肝脏

收稿日期:2019-05-05;修回日期:2019-07-08

基金项目:国家自然科学基金(81672915);南方医科大学2018年国家级大学生创新训练项目(201812121035)

通信作者:李金龙, E-mail: lijnlong@smu.edu.cn

等组织中的外周性生物钟组成。视交叉上核接受来自外界环境的光暗信号以及来自其他神经束的非光信息,整合后由自主神经系统将节律信号传递给外周组织,而外周性生物钟同时受中枢系统信号和自身节律的调节^[3]。

昼夜节律的核心因子可分为正向调控因子 *Clock* 和 *Bmal1* 与负向调控因子 *Cry1/2* 和 *Per1/2/3*。*Clock* 和 *Bmal1* 均含碱性-螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) 结构并能形成异二聚体,识别靶基因(包括 *Per* 和 *Cry*)启动子区的 E-box 促进其转录。*Per* 与 *Cry* 在胞质中累积形成 *Per/Cry* 异二聚体,达到一定阈值浓度后可转移至细胞核,反向抑制 *Clock/Bmal1* 的活性,负反馈抑制自身转录^[4]。另一重要反馈环路以 REV-ERBs 和 ROR α 这两个孤儿核受体为核心,它们可被 *Clock/Bmal1* 激活,其转录翻译产物能与 *Bmal1* 启动子上的 ROR 元件竞争结合,REV-ERBs 能抑制 *Bmal1* 的表达,ROR α 则促进 *Bmal1* 的表达^[5]。

翻译后修饰和染色质重塑在节律基因的表达与调控中也有重要作用^[6]。被酪氨酸激酶(Casein kinase I,CKI)磷酸化的 *Per* 与被腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)磷酸化的 *Cry1* 均可与 SCF 泛素连接酶复合体相作用,发生泛素化降解^[7]。*Bmal1* 则可被糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β ,GSK-3 β)磷酸化,致其

稳定性下降^[8],同时,组蛋白去乙酰化酶 *Sirt1* 基因的敲除或下调能使 *Bmal1* 乙酰化,导致昼夜节律的紊乱^[9]。节律基因在细胞不同部位的稳定性也受相关蛋白调控,FBXL21 能促进 *Cry* 在胞质降解,而 FBXL3 则能使 *Cry* 在胞核降解^[10,11]。不同节律基因通过不同的机制与通路进行翻译后修饰,调控昼夜节律的速度与时相(Figure 1^[12])。

2 节律基因在肿瘤中的表达

越来越多证据表明,昼夜节律紊乱可促发肿瘤。如长期从事夜班工作的护理人员,由于昼夜节律紊乱,患乳腺癌的风险显著提高。人结肠癌细胞中 *Clock* 或 *Bmal1* 基因相对于正常组织高表达^[13],*Clock* 的过表达又能促进结肠癌细胞的体内外增殖^[14]。有研究称,昼夜节律的协调与加强或许能抑制肿瘤生长^[15]。一项舌鳞状上皮癌的研究发现,在紫杉醇作用下,*Bmal1* 过表达的细胞凋亡量相对增加,且对紫杉醇的治疗更为敏感^[16],提示 *Bmal1* 可能作为抑制肿瘤的基因靶点。但也有实验结果显示,节律基因能促进肿瘤的发生发展,如在人结肠癌组织中,*Per1/2* 和 *Clock* 的表达与肿瘤体积大小呈正相关^[17]。用短发夹 RNA(short hairpin RNA,shRNA)下调口腔鳞状细胞癌中 *Per2* 的表达,发现细胞周期相关蛋白的

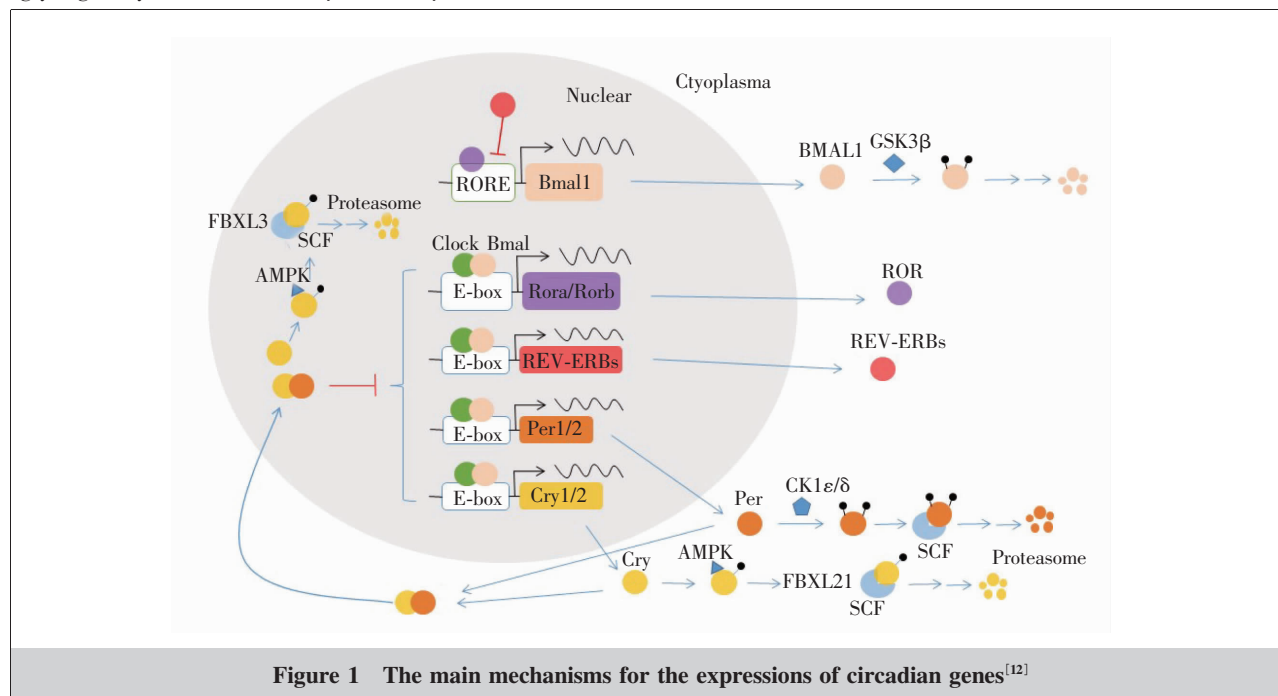


Figure 1 The main mechanisms for the expressions of circadian genes^[12]

mRNA(如 Cyclin A/B/D 及 CDK4/6)显著上升,细胞增殖率上升且凋亡率下降,提示在口腔鳞状细胞癌中,Per2 能显著调节细胞周期进程以及细胞增殖凋亡平衡^[18]。同时,Per2 表达量的改变也会影响肿瘤细胞其他节律基因的表达量,如 Per3、Bmal1、Dec1/2 及 Cry2^[19]。此外,Per2 的缺失可上调上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)基因的表达,促进肿瘤细胞恶性转移^[20]。可见,节律基因在肿瘤中的表达特性以及调控机制虽未彻底阐明,它们是抑癌基因还是促癌基因也尚无定论,但节律基因与肿瘤发生发展密切相关是毋庸置疑的。

3 节律基因与细胞周期

细胞周期的进展依赖于细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases,CDK)与细胞周期蛋白(Cyclin)。CDK 抑制因子(包括 p16、p21 和 p27)或激酶 WEE-1 能通过调节 CDK 和 Cyclin 的活性在不利或应激条件下阻滞细胞周期,与之相反,磷酸酶如 CDC25 A/B/C 能激活 CDK-Cyclin 复合物,加速细胞周期进程^[21]。多种细胞周期基因的表达均与昼夜节律相关,体外培养的细胞增殖也可见周期性现象。有假说表示,细胞为防止 DNA 损伤而产生昼夜节律的振荡,以选择合适的代谢状态进入细胞周期^[5],后续有越来越多的实验证实昼夜节律与细胞周期之间存在双向分子联系。

3.1 昼夜节律对细胞周期的影响

昼夜节律可调控细胞周期基因的转录。大量参与细胞周期(包括 G₂-M 或 G₁-S)的基因的启动子区都含 E-box 结构^[22]。如 Wee-1 基因,其启动子区的 E-box 可被 Clock/Bmal1 识别并结合,在表达后使 CDK2-Cyclin B1 复合物磷酸化并失活,阻断 G₂-M,从而延迟或阻止有丝分裂。细胞周期中的“检查点”是细胞正常分裂的重要机制之一,不同类型的 DNA 损伤激活细胞周期的不同检查点,延缓细胞周期进程,从而修复或清除受损细胞。Per1 和钟控蛋白 TIM 分别通过 ATM → Chk2 DNA 以及 ATR → Chk1 信号通路在 DNA 损伤修复的过程中发挥调控作用。其中 Per1 表达下调,干扰 ATM 对 Chk2 的磷酸化,减少 DNA 损伤诱导的细胞凋亡,促进肿瘤的发生发展^[23]。在 G₁-S 过渡期,NONO(p54nrb)能调控 p16-Ink4A

检查点基因表达,但此功能依赖于 Per 的结合^[24]。小鼠实验表明,周期性喂食可上调 Per1,调控表皮细胞 DNA 损伤修复基因 Xpa 的表达,从而影响细胞周期和代谢进程^[25]。上述证据表明节律基因可以通过对细胞周期检查点的控制调控细胞周期进程。

在不同肿瘤细胞中,节律基因对细胞周期基因的影响也可能不同,如在辐射诱导的结肠肿瘤细胞中 Per1 高表达,上调 c-Myc 水平,抑制肿瘤生长^[23];而在乳腺肿瘤细胞中,Per1 的低表达则可促进 Cyclin D 和 Cyclin E 生成,诱导细胞增殖^[26]。这说明在研究昼夜节律与细胞周期的关系时还应考虑肿瘤异质性。

近来亦有研究表明,肿瘤休眠与节律基因密不可分。休眠肿瘤细胞是细胞分裂停滞于 G₀/G₁ 期,并长期存活于体内的恶性肿瘤细胞,在适宜的环境下可被重新激活,再度呈现恶性增殖,促进肿瘤的复发与转移,影响临床肿瘤疗效^[27]。肿瘤细胞进入休眠的实质是“逃脱”了细胞正常有丝分裂周期,通过抑制 CDK1-Cyclin B1 活性等途径直接影响细胞周期,是增殖的肿瘤细胞进入休眠状态的影响因素之一。节律基因可能通过调控细胞周期等方式影响肿瘤休眠,如抑制细胞周期驱动蛋白如 Cyclin、CDK 的生成从而阻止细胞进入细胞周期,或抑制细胞衰老、凋亡等过程。

3.2 细胞周期对昼夜节律的影响

细胞周期基因也会调控节律基因的表达。P53 作为细胞周期的重要蛋白,能和 Per2 启动子区的 p53 反应元件直接结合,覆盖 E-box 结构暂时性地抑制 Clock/Bmal1 介导的转录^[28]。Myc 可通过调控 Cyclin E/Cdk2 复合物活性参与 G₀/G₁ 期转换,是细胞周期的关键调节因子。c-Myc 启动子的 E-box 也能与 Clock/Bmal1 结合,被抑制后间接促进 Cyclin D1 的上调,从而调控细胞周期^[29]。c-Myc 的过表达能通过激活 REV-ERB α 使 Bmal1 表达减少,扰乱昼夜节律。在不同的细胞系中,Myc 对 Per 的影响可能存在差异,如在 mHCC3-4 细胞中 Myc 能上调 Per1,而在 U2OS MYC-ER 细胞中则不存在此现象^[30]。Shostak 等^[31]发现在 102 种人淋巴瘤中,Bmal1 的表达水平与 Myc 水平呈负相关,表明 Myc 在细胞周期以及昼夜节律中发挥重要的协调作用。此外,REV-ERB α 的稳定性由 CDK1 介导的磷酸化调控^[32]。细胞周期和

节律基因间的耦合、制约与协调,可能是维持细胞正常增殖,保持机体健康与稳态的重要因素,任何一方出现功能障碍或两者之间的失衡错配,都有可能致肿瘤或其他疾病。

无论是节律基因对细胞周期的调控,还是细胞周期对昼夜节律的反作用,均体现了细胞内这两个重要“时钟”并不是独立作用。肿瘤细胞能使昼夜节律和细胞周期去耦连而促进自身增殖^[33],也能通过沉默自身昼夜节律,逃避代谢的节律性调节来加速细胞增殖,基于此,细胞周期蛋白与节律基因也有望成为肿瘤治疗的新靶点。

4 节律基因与代谢

节律基因与代谢的关系愈发受到研究者的关注。小鼠实验表明,给予持续光照破坏小鼠的昼夜节律后,小鼠合成代谢增强,促进了肿瘤生长^[34]。在肿瘤细胞中,葡萄糖限制与自噬抑制相结合时,Per2的含量会显著增高,从而抑制肿瘤生长^[35]。因此,昼夜节律与肿瘤细胞的代谢过程必然有紧密联系。

节律基因可通过调控某些代谢通路关键酶活性或是影响某些内分泌因子释放等方式直接或间接影响机体的脂代谢、氨基酸代谢、糖酵解、激素分泌等代谢活动,在一系列病理生理过程包括肿瘤的发生发展中起着关键作用。已有研究证实,Bmal1可通过己糖激酶结构域蛋白1(hexokinase domain containing 1, HKDC1)调节结直肠肿瘤细胞的糖酵解和增殖速率^[36]。当患者进食或在胰岛素刺激下,机体可通过固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element binding proteins 1c, SREBP1c)促进Cry1表达,然后经SREBP1c-CRY1通路促进FOXO1与泛素E3连接酶MDM2结合,促进核FOXO1降解,抑制肝脏糖异生,从而影响肿瘤患者能量代谢^[37]。在肝癌患者的线粒体中,节律基因能调控下游钟控基因从而调节谷氨酰胺酶活性,影响氨基酸合成和肿瘤细胞的增殖^[38]。另外,细胞代谢的核心因子SIRT1和NAD⁺均具昼夜节律,并在肿瘤的发生发展中有潜在意义^[39]。然而NAD⁺以及SIRT1与肿瘤昼夜节律代谢网络的联系尚无系统全面的阐述,它们在肿瘤细胞中的节律振荡调节机制也需进一步研究。

休眠肿瘤细胞有其独特的代谢特点,其进入休

眠与维持休眠状态也与代谢密切相关。肿瘤细胞高糖酵解速率会导致乳酸积聚,形成胞外酸性环境,进一步影响细胞内pH。酸性状态下培养的淋巴瘤细胞,Bcl-2和Bcl-XL因子的上调可以阻断葡萄糖或谷氨酰胺剥夺引起的凋亡,而这两种抗凋亡蛋白的生成与节律基因亦存在联系。可以猜想,节律基因参与调控细胞进入休眠并抑制凋亡^[40]。

5 节律基因与癌基因

首先,节律基因能影响癌基因/抑癌基因的表达。Wang等^[14]发现,Clock表达上调,可抑制Bax、Bid表达,从而抑制细胞凋亡。而Per2则可通过上调Bax表达,下调促增殖蛋白Bcl-2、Bcl-XL生成,调控肿瘤细胞的增殖/凋亡。研究还发现,若敲除肺癌患者的Per2基因,c-Myc的表达会显著提高,使糖耗量和谷氨酰胺的消耗增加^[41],可见Per2可通过调控c-Myc影响肿瘤进程。Huber等^[42]证明Cry2可将T58磷酸化的c-Myc招募到SCFFBXL3中,促进其泛素化和降解,这有助于预防肿瘤的发生。而在神经母细胞瘤患者中,Cry1的表达减少可抑制抑癌基因p53的表达,使细胞周期抑制蛋白p21的表达减少,促进肿瘤的增殖和转移^[43]。节律基因Bmal1能与p53启动子结合,激活下游抑癌通路,显著抑制胰腺肿瘤细胞增殖和侵袭,诱导G₂/M细胞周期阻滞,起调控p53作用^[44]。值得注意的是,p53能通过激活泛素连接酶后期促进复合体(ubiquitinligase anaphase-promoting complex, APC/C)和TGF- β /Smad信号传导,响应5-氟尿嘧啶(5-Fu)诱导的肿瘤细胞休眠^[45]。节律基因可能通过与重要癌基因与抑癌基因之间的互相调控,对肿瘤的发生发展及休眠产生重要影响。

其次,癌基因亦可反作用于节律基因,扰乱机体的昼夜节律影响肿瘤进程。例如Myc通过上调REV-ERBs,减少Bmal1表达,从而扰乱机体的昼夜节律,破坏正常的细胞代谢,促进神经母细胞瘤进程^[30]。机体的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)可被Myc激活,呈现昼夜振荡,经PERK-miR-211轴抑制Bmal1的表达,促进肿瘤发展^[46]。有研究表明,Myc的失活参与诱导肿瘤的休眠^[47]。癌基因和昼夜节律之间关系密切,在肿瘤的发生发展中扮演着不可或缺的角色。

6 昼夜节律在肿瘤治疗中的临床应用

在肿瘤化疗中,药物疗效以及药物副作用是影响用药方案的主要因素,而根据生物节律调整药物的用时用量,即时辰疗法,可以在发挥药物最大疗效的同时降低药物的不良反应。1985年即有研究发现,急性淋巴细胞白血病儿童的生存率受用药时间影响,在晚上服用6-巯基嘌呤与甲氨蝶呤的儿童5年生生存率为80%,而早上服用相同药物的儿童5年生生存率仅40%。这种定时维持化疗已成为儿童急性淋巴细胞白血病的治疗共识^[48]。抗癌药物的疗效常受其副作用及毒性的限制,而时辰疗法有望缓解这一难题。一种新型的口服氟氧嘧啶类药物在摄入后,经过预设的滞后时间释放,能更好地降低其不良反应^[49]。在另一项研究中,对31例癌症患者进行了伊立替康药物代谢动力学研究以及毒性评估,研究发现,在早晨常规输注30min给药或从凌晨2:00至早上8:00按照一定时间规律给药中,第二种方式给药的患者腹泻程度较轻^[50]。这证实了时辰疗法可以降低药物的不良反应。此外,欧盟和北美已经批准5-Fu—甲酰四氢叶酸—奥沙利铂三药联合泵用于癌症患者的常规化疗,此泵可根据昼夜节律自动注射药物。除了时辰疗法外,针对节律基因的靶向药物也能降低药物不良反应。SR9009和SR9011是作用于REV-VRBs的激动剂,能通过调节细胞自噬和脂肪合成等途径特异性抑制癌细胞生长,而对小鼠的正常细胞或组织无任何明显毒性^[51]。另一种能阻止Cry蛋白降解的小分子药物KL001已被证实能抑制肝细胞糖异生,对细胞代谢产生影响^[52]。这些结果表明,针对药物代谢特性的时辰疗法与针对节律基因的靶向药物是有效的新型抗肿瘤策略。

7 小 结

节律基因的表达在肿瘤的进程中起着至关重要的作用,其调控机制与肿瘤细胞的代谢、细胞周期、DNA的损伤修复等一系列重要的生命过程都联系密切。时辰疗法根据昼夜节律给出具体的化疗方案,在减少药物副作用的同时提高药物疗效,针对节律基因的靶向药物可能是一种新的肿瘤治疗策略,根据个体的节律性来制定个体化的治疗方案将是未来

精准医学时代的发展趋势。与此同时,节律基因可能通过细胞周期或EMT等通路与肿瘤进入休眠相联系,利用靶向药物调控节律基因的表达水平进而控制肿瘤生长和休眠状态,有望为肿瘤预防和治疗开拓一个新思路。

参考文献:

- [1] Shostak A. Circadian clock, cell division, and cancer: From molecules to organism[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 873–887.
- [2] Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in mammalian model organisms[J]. *Adv Genet*, 2011, 74: 175–230.
- [3] Greene MW. Circadian rhythms and tumor growth[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 115–123.
- [4] Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 342(1): 9–18.
- [5] Gaucher J, Montellier E, Sassone-Corsi P. Molecular cogs: Interplay between circadian clock and cell cycle [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(5): 368–379.
- [6] Hirano A, Fu Y, Ptáček LJ. The intricate dance of post-translational modifications in the rhythm of life [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(12): 1053–1060.
- [7] Saran AR, Kalinowska D, Oh S, et al. JMJD5 links CRY1 function and proteasomal degradation[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(11): e2006145.
- [8] Saurabh Sahar LZ, Chisato K, Emiliana BPS. Regulation of BMAL1 protein stability and circadian function by GSK3b-Mediated phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8561.
- [9] Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control [J]. *Cell*, 2008, 134(2): 329–340.
- [10] Yoo S, Mohawk JA, Siepka SM, et al. Competing E3 ubiquitin ligases govern circadian periodicity by degradation of CRY in nucleus and cytoplasm [J]. *Cell*, 2013, 152(5): 1091–1105.
- [11] Hirano A, Yumimoto K, Tsunematsu R, et al. FBXL21 regulates oscillation of the circadian clock through ubiquitination and stabilization of cryptochromes[J]. *Cell*, 2013, 152(5): 1106–1118.
- [12] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(3): 164–179.

- [13] Karantanos T, Theodoropoulos G, Gazouli M, et al. Expression of clock genes in patients with colorectal cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 28(3):280–285.
- [14] Wang Y, Qian R, Sun N, et al. Circadian gene hClock enhances proliferation and inhibits apoptosis of human colorectal carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6):4204–4210.
- [15] Kiessling S, Beaulieu-Laroche L, Blum ID, et al. Enhancing circadian clock function in cancer cells inhibits tumor growth[J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1):13–20.
- [16] Tang Q, Cheng B, Xie M, et al. Circadian clock gene Bmal1 inhibits tumorigenesis and increases paclitaxel sensitivity in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(2):532–544.
- [17] Momma T, Okayama H, Saitou M, et al. Expression of circadian clock genes in human colorectal adenoma and carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5):5319–5325.
- [18] Wang Q, Ao Y, Yang K, et al. Circadian clock gene Per2 plays an important role in cell proliferation, apoptosis and cell cycle progression in human oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6):3387–3394.
- [19] Ao Y, Zhao Q, Yang K, et al. A role for the clock period circadian regulator 2 gene in regulating the clock gene network in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4):4185–4192.
- [20] Hwang-Verslues WW, Chang PH, Jeng YM, et al. Loss of corepressor PER2 under hypoxia up-regulates OCT1-mediated EMT gene expression and enhances tumor malignancy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(30):12331–12336.
- [21] Fisher D, Krasinska L, Coudreuse D, et al. Phosphorylation network dynamics in the control of cell cycle transitions [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(20):4703–4711.
- [22] Hunt T, Sassone-Corsi P. Riding tandem; circadian clocks and the cell cycle[J]. *Cell*, 2007, 129(3):461–464.
- [23] Gery S, Komatsu N, Baldjyan L, et al. The circadian gene Per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells [J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3):375–382.
- [24] Kowalska E, Ripperger JA, Hoegger DC, et al. NONO couples the circadian clock to the cell cycle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(5):1592–1599.
- [25] Wang H, van Spyk E, Liu Q, et al. Time-restricted feeding shifts the skin circadian clock and alters UVB-induced DNA damage[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(5):1061–1072.
- [26] Yang X, Wood PA, Ansell CM, et al. The circadian clock gene PER1 suppresses cancer cell proliferation and tumor growth at specific times of day[J]. *Chronobiol Int*, 2009, 26(7):1323–1339.
- [27] Yadav AS, Pandey PR, Butti R, et al. The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:72–82.
- [28] Miki T, Matsumoto T, Zhao Z, et al. P53 regulates period2 expression and the circadian clock [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1):2444–2454.
- [29] Soták M, Sumová A, Pácha J. Cross-talk between the circadian clock and the cell cycle in cancer [J]. *Ann Med*, 2014, 46(4):221–232.
- [30] Altman BJ, Hsieh AL, Sengupta A, et al. MYC disrupts the circadian clock and metabolism in cancer cells [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6):1009–1019.
- [31] Shostak A, Ruppert B, Ha N, et al. MYC/MIZ1-dependent gene repression inversely coordinates the circadian clock with cell cycle and proliferation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1):11807–11817.
- [32] Zhao X, Hirota T, Han X, et al. Circadian amplitude regulation via FBXW7-targeted rev-erb α degradation [J]. *Cell*, 2016, 165(7):1644–1657.
- [33] Pendergast JS, Yeom M, Reyes BA, et al. Disconnected circadian and cell cycles in a tumor-driven cell line[J]. *Commun Integr Biol*, 2014, 3(6):536–539.
- [34] Guerrero-Vargas NN, Navarro-Espíndola R, Guzmán-Ruíz MA, et al. Circadian disruption promotes tumor growth by anabolic host metabolism: experimental evidence in a rat model[J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1):625–637.
- [35] Schroll MM, LaBonia GJ, Ludwig KR, et al. Glucose restriction combined with autophagy inhibition and chemotherapy in HCT 116 spheroids decreases cell clonogenicity and viability regulated by tumor suppressor genes [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(8):3009–3018.
- [36] Fuhr L, El-Athman R, Scrima R, et al. The circadian clock regulates metabolic phenotype rewiring via HKDC1 and modulates tumor progression and drug response in colorectal cancer[J]. *Ebiomedicine*, 2018, 33:105–121.
- [37] Jang H, Lee GY, Selby CP, et al. SREBP1c-CRY1 signalling represses hepatic glucose production by promoting FOXO1 degradation during refeeding [J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1):12180–12193.
- [38] Huang A, Bao B, Gaskins HR, et al. Circadian clock gene expression regulates cancer cell growth through glutaminase[J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2014, 46(5):409–414.
- [39] Sahar S, Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer; the cir-

- cadian clock connection[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(12): 886–896.
- [40] Peppicelli S,Andreucci E,Ruzzolini J,et al. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells[J]. *Cell Mol Life Sci*,2017,74(15):2761–2771.
- [41] Papagiannakopoulos T,Bauer MR,Davidson SM,et al. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis [J]. *Cell Metab*,2016,24(2):324–331.
- [42] Huber A,Papp SJ,Chan AB,et al. CRY2 and FBXL3 cooperatively degrade c-MYC[J]. *Mol Cell*,2016,64(4):774–789.
- [43] Zhou L,Yu Y,Sun S,et al. Cry 1 regulates the clock gene network and promotes proliferation and migration via the Akt/P53/P21 pathway in human osteosarcoma cells [J]. *J Cancer*,2018,9(14):2480–2491.
- [44] Jiang W,Zhao S,Jiang X,et al. The circadian clock gene Bmal1 acts as a potential anti-oncogene in pancreatic cancer by activating the p53 tumor suppressor pathway[J]. *Cancer Lett*,2016,371(2):314–325.
- [45] Dai Y,Wang L,Tang J,et al. Activation of anaphase-promoting complex by p53 induces a state of dormancy in cancer cells against chemotherapeutic stress [J]. *Oncotarget*,2016,7(18):25478–25492.
- [46] Bu Y,Yoshida A,Chitnis N,et al. A PERK-miR-211 axis suppresses circadian regulators and protein synthesis to promote cancer cell survival[J]. *Nat Cell Biol*,2018,20(1): 104–115.
- [47] Endo H,Inoue M. Dormancy in cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018,110(2):474–480.
- [48] Lévi F,Focan C,Karaboué A,et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics[J]. *Adv Drug Deliver Rev*,2007,59(9–10):1015–1035.
- [49] Lévi F,Okyar A,Dulong S,et al. Circadian timing in cancer treatments[J]. *Annu Rev Pharmacol*,2010,50(1):377–421.
- [50] Ozturk N,Ozturk D,Kavakli IH,et al. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(10):2168–2210.
- [51] Sulli G,Rommel A,Wang X,et al. Pharmacological activation of REV-ERBs is lethal in cancer and oncogene-induced senescence[J]. *Nature*,2018,553(7688):351–355.
- [52] Hirota T, Lee JW, St. John PC, et al. Identification of small molecule activators of cryptochrome[J]. *Science*,2012,337(6098):1094–1097.