

细胞周期调节因子 Cdh1 与肿瘤关系研究进展

梁新颖¹, 蒋树龙^{1,2}

(1. 济宁医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272000)

摘要: 肿瘤的发生和细胞周期调节异常存在十分密切的联系, Cdh1 是细胞周期调节的关键因子之一, 主要通过后期促进复合物 APC/C 泛素连接酶形成 APC^{Cdh1} 复合物在有丝分裂 M 晚期和 G₁ 早期发挥调节作用, APC^{Cdh1} 失活也被认为是决定细胞进入细胞周期不可逆的关键事件。越来越多的研究显示, Cdh1 除了作为细胞周期正常运行的核心调节因子以外, 也是一种重要的肿瘤抑制因子, 与 BRAF、Src、AKT 等多条癌症相关信号通路存在相互作用, 其功能缺失与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移以及化疗耐药等多个方面关系密切, 靶向 Cdh1 策略已成为当前肿瘤防治研究突破新方向, 全文就近年来 Cdh1 与肿瘤关系的研究进展进行综述。

关键词: Cdh1; APC/C 复合物; 细胞周期; 肿瘤; 信号通路

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)06-0494-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.06.B014

Research Progress on the Relationship between Cell Cycle Regulator Cdh1 and Tumor

LIANG Xin-ying¹, JIANG Shu-long^{1,2}

(1. Jining Medical College, Jining 272067, China; 2. Jining No.1 People's Hospital, Jining 272000, China)

Abstract: The occurrence of tumors has close related to abnormal cell cycle regulation. Cdh1 is one of the critical factors in cell cycle regulation and plays an important regulating role in late M and early G₁ stages of mitotic period through forming APC^{Cdh1} compounds with APC/C ubiquitin ligase. It is considered that APC^{Cdh1} deactivation is the crucial event determining entering the cell cycle irreversibly. More and more studies showed that Cdh1 is also a critical tumor suppressor, which interplays with multiple cancer related signaling pathways, including mutated BRAF, Src, AKT, etc. The loss of cdh1 function has been verified to be closely associated with tumor occurrence, development, invasion, metastasis, and drug resistance. Currently the strategy targeting Cdh1 has become a new direction for cancer research, and this article reviews the progress on the relationship between Cdh1 and tumors.

Subject words: Cdh1; anaphase-promoting complex/cyclosome; cell cycle; tumor; signal pathway

肿瘤已成为威胁人类健康的主要杀手, 最新统计资料显示, 2018 年全球肿瘤新发病例数和死亡例数分别为 1 807.8 万和 955.5 万, 其中, 我国发病和死亡例数呈明显上升趋势^[1]。现有证据表明, 细胞周期调节异常是肿瘤发生过程中的一个重要事件, 并促进了肿瘤形成。其中, 作为细胞周期调节的关键因子 Cdh1 (Cdc20 homologue 1, 也称为 FZR1) 在肿瘤的发生发展过程中起到了非常重要的作用, Cdh1 基因缺失、表达减少和突变存在于多种人类肿瘤组织

中^[2]。本文主要就近年来 Cdh1 与肿瘤发生发展关系研究进展进行综述。

1 Cdh1 与细胞周期调控及肿瘤发生

在正常细胞周期调控过程中, 必须有特定的细胞周期调控分子在特定时刻迅速降解, 以完成 DNA 复制、有丝分裂期的进展、G₁ 期的维持和胞质分裂等。其中, 泛素蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 起着十分关键的作用^[3], 两个多亚基 E3 泛素连接酶 (ubiquitin ligases)、后期促进复合物 (anaphase promoting complex/cyclosome, APC/C 或 APC) 和 Skp1-Cullin1-F-box 复合物 (SCF) 是控制细胞周期

基金项目: 国家自然科学基金(81873249); 山东省自然科学基金(ZR2019MH058); 山东省泰山学者青年专家计划 (tsqn201909200)

通信作者: 蒋树龙, 主任, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 济宁市第一人民医院中西医结合肿瘤科, 山东省济宁市高新区孟子大道 269 号 (272000); E-mail: jnsljiang@163.com

收稿日期: 2020-09-16; **修回日期:** 2020-11-09

进程的主要驱动力^[4-5]。APC/C 催化的泛素化通过完成对多种底物的降解从而实现对细胞周期的精确调控。APC/C 是一种分子量约为 1.2 MD 的巨大多亚基蛋白复合体,在哺乳动物中,其核心至少由 19 种亚基构成。除核心外,APC 主要通过与共激活分子细胞分裂周期蛋白 20(cycle protein 20,Cdc20)和 Cdc20 同系物 1(Cdc20 homologue 1,Cdh1,也称为 FZR1)结合,形成两个亚复合物 APC^{Cdk20} 和 APC^{Cdh1}^[6],在调节细胞周期 M 期和 G₁ 期发挥关键作用。Cdc20 主要在细胞周期 M 期发挥限制作用,Cdh1 与其不同,主要在 M 晚期和 G₁ 早期与 APC 核心复合体相关联,并决定 G₁ 期细胞周期的命运走向。在细胞周期其他阶段,CDK 激酶(cyclin-dependent kinases)磷酸化 Cdh1 N-末端,消除了 Cdh1 与 APC 核心复合物之间的相互作用,从而抑制了 APC^{Cdh1} 的功能^[7],而 APC^{Cdh1} 失活也被认为是决定细胞进入细胞周期不可逆的关键事件^[8]。

除了 CDK 激酶以外,早期有丝分裂抑制剂 1 (early mitotic inhibitor 1,EMI1) 也是 APC^{Cdh1} 复合物活性的重要抑制因子,EMI1 的作用主要表现为两个方面,一方面作为细胞周期 G₁ 到 S 期转化过程中 APC^{Cdh1} 的一个重要底物,通过 D-box (destruction-box motif) 区与其结合,被泛素化降解;另一方面,EMI1 可以结合到 APC^{Cdh1} 复合物 E2 泛素结合酶位点,导致 APC^{Cdh1} 的快速失活。在人骨肉瘤细胞 U-2 OS 中敲除 EMI1 可以完全阻止 APC^{Cdh1} 的失活,并且 EMI1 对 APC^{Cdh1} 活性抑制可以绕开 CDK 激酶独立完成,说明 APC^{Cdh1} 活性抑制需要 CDK 激酶和 EMI1 的共同参与^[9]。同时,基于细胞 G₁ 期主要表现为低浓度的 EMI1 和高活性的 APC^{Cdh1},而在 S 和 G₂ 期则恰好相反,EMI1 水平升高,APC^{Cdh1} 活性降低,提示存在细胞周期 EMI1-APC^{Cdh1} 双重负反馈调节,细胞退出有丝分裂时 APC^{Cdh1} 活性开启,维持细胞处于静止期和 G₁ 期,而当 EMI1-APC^{Cdh1} 失活启动,则可诱发细胞 G₁-S 期转化,并不可逆转的进入细胞周期。此外,AKT 激酶也参与了 Cdh1 的活性调节,AKT 可以磷酸化 Cyclin F 破坏其与 APC^{Cdh1} 复合物的结合从而稳定 Cyclin F 并增加 SCF^{Cyclin F} 复合物形成,而 Cdh1 作为其底物被降解,引发细胞进入细胞周期^[10]。

尽管研究显示 Cdh1 通过形成 APC/C^{Cdh1} 复合物主要在 G₁/S 期发挥细胞周期调控生物学作用,但也有证据表明,Cdh1 在 G₂ 期也发挥了重要作用。研究发现当 G₂ 期细胞发生 DNA 损伤时,磷酸酶 Cdc14B

能够以 DNA 损伤依赖的方式从核仁移位到核质,并诱导泛素连接酶 APC/C^{Cdh1} 的激活,降解 Plk1,这样细胞不会进入 M 期,而是启动 DNA 修复。同时无论是 G₁ 期或 G₂ 期 DNA 损伤细胞中,APC/C^{Cdh1} 复合物均可以通过降解底物 Claspin 实现对细胞周期的调控,这种作用可以被去泛素化酶 Usp28 所抵消^[11]。

可见,APC^{Cdh1} 复合物的活性调节与细胞周期的进入息息相关,涉及 CDK 激酶,EMI1 以及 AKT 激酶等的多重精确调控,APC^{Cdh1} 复合物能够清除正性细胞周期调节因子和分化抑制因子,使细胞退出细胞周期,而一旦 Cdh1 出现调节异常则可能引发细胞周期重启,造成细胞分化异常或脱分化,原本大量处于 G₀ 期细胞无限通过 G₀/G₁-S-G₂/M 细胞周期检查点^[12],导致细胞无休止的向前运动,细胞周期活动不受限制,细胞无限增殖形成肿瘤细胞。Cdh1 的抑癌作用部分归因于其在促进泛素化及随后一系列细胞周期蛋白的水解包括 Plk1、Cdc6、Skp2 和细胞周期蛋白 A(cyclin A),此外,一些 Cdh1 底物如 Aurora A、细胞周期蛋白 B(cyclin B)经常在人类恶性肿瘤中过度表达^[13]。因此,深入探析 Cdh1 在细胞周期调控过程中的相关机制对于肿瘤防治具有十分重要的指导意义。

2 Cdh1 与肿瘤相关信号通路

2.1 Cdh1 抑制 BRAF 的致癌作用

BRAF 是 MEK/ERK 通路中一种重要的致癌激酶,在皮肤、肺、结直肠和脑等多种癌症中存在异常激活^[14]。BRAF 在 RAS/RAF/MEK/ERK 信号级联放大驱动肿瘤发生过程中发挥十分重要的作用。相比于 RAF 蛋白激酶家族其他成员,BRAF 是唯一一个能与 Cdh1 发生作用的亚型。研究发现,在人类成纤维细胞、黑色素细胞等正常细胞中,Cdh1 主要通过 D-box 区以 APC 依赖的方式负性调节 BRAF 丰度,抑制 MEK/ERK 等下游通路的激活,而在癌细胞中,大量 Cdh1 被磷酸化从 APC 复合物脱离形成游离 Cdh1,APC^{Cdh1} 活性明显下降,BRAF 蛋白水平往往不受影响,但 Cdh1 仍旧可以干扰野生型 BRAF 二聚体结构抑制 BRAF 活性^[7]。这表明 Cdh1 能够通过直接泛素化和破坏 BRAF 二聚体结构两种方式抑制 BRAF/MEK/ERK 信号级联激活而发挥抑癌作用。

Cdh1一方面可以通过APC^{Cdh1}复合物泛素化降解BRAF,另一方面可以不依赖于APC,通过细胞中游离Cdh1与BRAF单体相结合,破坏BRAF二聚体结构而抑制BRAF活性。通过应用MEK/ERK抑制剂PLX4032、PD0325901,或者CDK抑制剂mimosine、PD0332991在黑色素瘤等多种肿瘤细胞中可恢复APC^{Cdh1}活性,从而减弱BRAF表达。BRAF突变的癌症患者中,BRAF D-box 4(R671Q)位点突变后不能与Cdh1结合,从而无法进一步被APC^{Cdh1}泛素化降解,提示BRAF D-box 4区域突变有可能增加患癌风险^[15]。此外,当黑色素细胞受到紫外线照射刺激后,BRAF表达水平增加,Cdh1表达下调,提示黑色素细胞暴露于紫外线后,会伴随APC^{Cdh1}活性下降以及MEK/ERK信号通路的异常激活^[16]。因此,通过促进APC^{Cdh1}复合物的活性恢复,对于黑色素瘤有着潜在的预防和治疗作用。

2.2 Cdh1 负性调节 Src 激酶活性

Src非受体酪氨酸激酶(Src non-receptor tyrosine kinase)是最早被鉴定的致癌基因之一,Src激酶作为磷酸化和调节多种细胞质下游信号的中间枢纽,介导了细胞外信号对细胞增殖、迁移和凋亡的调控。正常的细胞内Src蛋白相对均匀的散布于细胞质内,而在恶性肿瘤细胞中Src蛋白大量聚集在核周,在包括结肠癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、肺癌等在内的多种肿瘤中存在过度表达或过度活化^[17]。近年来,Src作为肿瘤靶向治疗的潜在靶点一直备受关注。研究发现,在乳腺癌细胞中,敲除Cdh1可以使乳腺癌细胞加速增殖,而c-Src则可以通过直接磷酸化Cdh1-N端Y148位点使Cdh1从APC复合物脱离而抑制APC^{Cdh1}E3泛素连接酶活性。同时,游离Cdh1可以负性调节Src激酶活性,Cdh1本身并不能对Src泛素化降解,而是通过促进Src激酶失活形式的形成抑制其活性。通过Co-IP研究发现,Cdh1的N端可以与Src的C端结合,Cdh1的C端则与Src的N端结合,从而形成了闭合形式的失活Src。通过应用Src特异性抑制剂Dasatinib可以恢复APC^{Cdh1}的抑癌功能,并降解Skp2、Plk1等一系列APC^{Cdh1}致瘤底物^[18]。由此可见,Cdh1可以通过抑制Src激酶活性阻遏乳腺癌进展,Src是Cdh1抑制乳腺癌发生发展的关键靶点之一。

2.3 Cdh1 对其他肿瘤信号通路的调节作用

众所周知,免疫检查点分子PD-1(programed

death-1)/PD-L1(programed death ligand-1)作为肿瘤免疫治疗重要的干预靶点,是近年来癌症治疗领域的一大突破。然而,很多患者应用PD-1/PD-L1免疫治疗效果并不理想,多数研究认为其与肿瘤细胞PD-L1表达水平变化有关^[19-20],深入解析PD-L1的分子机制有助于提高抗PD-1/PD-L1临床疗效。现有研究已证实,APC^{Cdh1}复合物可以通过对SPOP(Speckle-type POZ protein)泛素化降解调控PD-L1表达。SPOP可以与泛素连接酶Cullin3形成复合物Cullin3^{SPOP}对其底物发挥作用,这其中包括PD-L1,SPOP敲除可以稳定PD-L1表达;而SPOP同时也是APC^{Cdh1}的底物,能够通过D-box区域(RxxLxxxxN)与Cdh1结合发生作用,敲除Cdh1后SPOP蛋白水平明显上调,并伴随PD-L1水平减低^[21]。这些研究表明APC^{Cdh1}复合物作为负性调节SPOP蛋白稳定性的重要上游E3泛素酶参与了PD-L1的表达调控。

PTEN是一种具有蛋白磷酸酶和脂质磷酸酶双重活性的蛋白质,正常情况下,PTEN主要通过磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸肌醇(phosphoinositide-3,4,5-triphosphate)去磷酸化负性调节PI3K/AKT信号通路发挥抑癌作用,并在细胞核中维持基因组的稳定性和增强APC^{Cdh1}复合物的肿瘤抑制活性,通常在乳腺癌等多种肿瘤中可见表达突变或缺失^[22]。研究发现,Cdh1可以通过不依赖于APC的方式抑制NEDD4家族E3泛素连接酶成员WWP2活性,而后者能够泛素化降解PTEN并激活PI3K/AKT信号通路,敲除Cdh1可以激活WWP2,导致其底物PTEN表达减低并促进肿瘤的发生^[23]。有趣的是,细胞核中PTEN也能够与APC/C相互作用,并促进APC^{Cdh1}复合物的形成,增强抑癌活性^[24]。因此,通过上调Cdh1抑制WWP2活性稳定PTEN表达有可能成为肿瘤治疗的一项新的治疗策略。

此外,黑色素细胞中Cdh1表达缺失能够促进黑色素瘤的形成和发展,进展期黑色素瘤Cdh1表达量进一步下降,同时发现无论是人黑色素瘤组织或者人/鼠黑色素瘤细胞系Cdh1的减低都伴随着PAX3(Paired box3)表达量的增加;研究证实PAX3是APC^{Cdh1}的底物,通过D-box区与其结合,并被泛素化降解;通过敲除黑色素瘤细胞Cdh1能够诱发阿霉素耐药产生,而重新表达野生型Cdh1则可以恢复阿霉素敏感性,提示通过恢复Cdh1或者靶向PAX3治疗黑色素瘤可能临床获益^[16]。

3 Cdh1 与 DNA 损伤的关系

细胞有丝分裂过程中,基因组稳定性的维持主要依赖于准确和完整的基因复制。然而,一旦细胞经常暴露在内源性或外源性损伤环境中,则可能导致 DNA 双链断裂、基因组片段丢失等异常情况的发生,从而引发染色体重排^[25-26]。在众多形式的 DNA 损伤中,双链断裂(double-strand breaks,DSBs)对基因组完整性的破坏是最危险的。DSBs 主要通过两条途径进行修复,同源定向重组(homology-directed recombination,HDR)和非同源末端连接(non-homologous end joining,NHEJ),这两种途径的选择很大程度上受不同细胞周期的影响,非同源末端连接几乎发生在所有细胞周期(M期除外),与 BRCA1 作用密切相关,而同源定向重组则主要发生在 S/G₂ 期,与 53BP1 和 RIF1 功能有关。APC^{Cdh1} 可以影响 BRCA1、RIF1 等关键因子在 DSBs 修复维持基因组稳定中发挥十分关键的作用。一方面,APC^{Cdh1} 通过降解去折叠酶 USP1 促进 BRCA1 的招募,另一方面 BRCA1 可进一步激活 APC^{Cdh1} 复合物功能并抑制 RIF1 活性^[27]。研究发现,APC^{Cdh1} 是维持基因组稳定性所必需的,Cdh1 的丢失可导致基因组的不稳定、细胞不受控制的增殖和肿瘤的发生^[15]。通过应用 Cdh1 缺失小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)观察到有丝分裂过程中极易发生染色体易位,并伴随着 DNA 复制动力学的改变。敲除 Cdh1 的 MEFs 中 dNTP 水平明显降低,而通过增加细胞内 dNTPs,DNA 断裂可以得到修复^[28-29]。Cdh1 缺失导致 dNTP 水平降低可能有以下几个方面的原因。首先,Cdh1 敲除后细胞 G₁ 期较短,提前进入 S 期,没有足够的时间积累适量的 dNTPs^[28,30]。其次,Cdh1 缺失通过破坏核糖核苷酸还原酶(dNTP 合成中必需的酶)亚基,间接降低了细胞合成 dNTPs 的能力。细胞周期蛋白 F(Cyclin F)是 APC^{Cdh1} 的底物,可以负性调控核糖核苷酸还原酶关键亚基,而 Cdh1 的敲除则会导致 Cyclin F 的增加^[31-32]。此外,研究还发现 APC^{Cdh1} 能够调节细胞中心体因子 STIL(SCL/TAL1 interrupting locus)的水平^[33-34],而 STIL 的失调会导致染色体重排,并和肿瘤形成有关^[35]。另有其他研究发现组蛋白 H3 变异 CENP-A 识别并定位着丝粒,CENP-A 的过表达以及因此而导致的错定位,会导致着丝粒的异常形成和

染色体错分离,而 CENP-A 是果蝇 APC^{Cdh1} 的新底物,这进一步将 APC^{Cdh1} 与染色体不稳定性联系起来^[36]。

Cdh1 表达缺失还可以导致 DNA 损伤敏感性的增加。在 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia,B-ALL)小鼠模型中,Cdh1 条件敲除可以促进 DNA 损伤敏感性诱发细胞死亡,小鼠存活时间有所延长。研究发现,Cdh1 缺失最初会使 B-ALL 细胞由于对 DNA 损伤敏感性增加而变得脆弱,然而随着时间推移,Cdh1 缺失可以促进异常的 G₂/M DNA 损伤检查点信号,并导致对 DNA 损伤有抵抗力的细胞克隆形成。研究认为,Cdh1 可能是 B-ALL 的潜在治疗靶点,通过检测 Cdh1 表达水平可以预测 B-ALL 的化疗敏感性,降低 Cdh1 可提高 B-ALL 治疗敏感性,研究提示,短暂性降低而非持续性抑制 Cdh1 表达可能是 B-ALL 一种新的治疗策略^[37]。这一研究结果为通过靶向 Cdh1 提高 DNA 损伤敏感性结合传统化疗模式治疗 B-ALL 提供了理论依据。

4 结 语

综上所述,Cdh1 与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移以及化疗耐药等多个方面关系密切。Cdh1 一方面通过与 APC 形成复合物实现对多种细胞周期蛋白底物的泛素化精确调控,维持基因组稳定性,发挥重要抑癌作用,保证了细胞周期的正常进行;另一方面,Cdh1 的缺失、表达减低和突变可导致 APC^{Cdh1} 复合物活性下降,导致 BRAF、Src、AKT 等激酶出现异常活化,抑癌蛋白 PTEN 等活性受到抑制,而一系列致癌底物 Plk1、Skp2、Aurora A、WWP2、PAX3 等的活性增强,此外,Cdh1 还参与了肿瘤免疫逃逸关键分子 PD-L1 的表达调控,这些都在一定程度上促进了肿瘤的形成和发展。因此,Cdh1 功能异常是肿瘤形成和发展的关键环节之一,也为我们靶向 Cdh1 进行肿瘤防治提供理论基础和现实依据,深入解析 Cdh1 与肿瘤的关系对于新的抗肿瘤临床治疗策略的形成奠定分子基础。

参考文献:

- [1] Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al. Global cancer statistics 2018;GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.
- [2] Zhang C,Qu L,Lian S,et al. PRL-3 promotes ubiquitina-

- tion and degradation of AURKA and colorectal cancer progression via dephosphorylation of FZR1[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(5):928–940.
- [3] Narayanan S, Cai CY, Assaraf YG, et al. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway to overcome anti-cancer drug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2020, 48:100663.
- [4] Kimata Y. APC/C Ubiquitin ligase: coupling cellular differentiation to G₁/G₀ phase in multicellular systems [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(7):591–603.
- [5] Kitagawa K, Kitagawa M. The SCF-type E3 ubiquitin ligases as cancer targets[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2016, 16(2):119–129.
- [6] De K, Grubb TM, Zalenski AA, et al. Hyperphosphorylation of CDH1 in glioblastoma cancer stem cells attenuates APC/C (CDH1) activity and pharmacologic inhibition of APC/C(CDH1/CDC20) compromises viability[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(7):1519–1530.
- [7] Wan L, Chen M, Cao J, et al. The APC/C E3 ligase complex activator FZR1 restricts BRAF oncogenic function[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):424–441.
- [8] Cappell SD, Chung M, Jaimovich A, et al. Irreversible APC (Cdh1) inactivation underlies the point of no return for cell-cycle entry[J]. *Cell*, 2016, 166(1):167–180.
- [9] Cappell SD, Mark KG, Garbett D, et al. EMI1 switches from being a substrate to an inhibitor of APC/C(CDH1) to start the cell cycle[J]. *Nature*, 2018, 558(7709):313–317.
- [10] Choudhury R, Bonacci T, Wang X, et al. The E3 ubiquitin ligase SCF (Cyclin F) transmits AKT signaling to the cell-cycle machinery[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(13):3212–3222.
- [11] Bassermann F, Frescas D, Guardavaccaro D, et al. The Cdc14B-Cdh1-Plk1 axis controls the G2 DNA-damage-response checkpoint[J]. *Cell*, 2008, 134(2):256–267.
- [12] Wenzel ES, Singh ATK. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer[J]. *In Vivo*, 2018, 32(1):1–5.
- [13] Zhang J, Wan L, Dai X, et al. Functional characterization of anaphase promoting complex/cyclosome (APC/C) E3 ubiquitin ligases in tumorigenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2):277–293.
- [14] Dankert JF, Rona G, Clijsters L, et al. Cyclin F-mediated degradation of SLBP limits H2A.X accumulation and apoptosis upon genotoxic stress in G₂[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(3):507–519.
- [15] Zhang C, Bollag G. Anaphase-promoting complex adaptor FZR1/CDH1 blocks BRAF signaling both by targeting BRAF for proteolytic degradation and by disrupting BRAF dimerization[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):356–358.
- [16] Cao J, Dai X, Wan L, et al. The E3 ligase APC/C(Cdh1) promotes ubiquitylation-mediated proteolysis of PAX3 to suppress melanocyte proliferation and melanoma growth[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(392):ra87.
- [17] Canonici A, Browne AL, Ibrahim MFK, et al. Combined targeting EGFR and SRC as a potential novel therapeutic approach for the treatment of triple negative breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835919897546.
- [18] Han T, Jiang SL, Zheng H, et al. Interplay between c-Src and the APC/C co-activator Cdh1 regulates mammary tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3716.
- [19] Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade [J]. *Cancer J*, 2018, 24(1):47–53.
- [20] Sun JY, Zhang D, Wu S, et al. Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives[J]. *Biomark Res*, 2020, 8:35.
- [21] Zhang J, Bu X, Wang H, et al. Cyclin D-CDK4 kinase destabilizes PD-L1 via cullin 3-SPOP to control cancer immune surveillance[J]. *Nature*, 2018, 553(7686):91–95.
- [22] Alvarez-Garcia V, Tawil Y, Wise HM, et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59:66–79.
- [23] Liu J, Wan L, Liu J, et al. Cdh1 inhibits WWP2-mediated ubiquitination of PTEN to suppress tumorigenesis in an APC-independent manner[J]. *Cell Discov*, 2016, 2:15044.
- [24] Song MS, Carracedo A, Salmena L, et al. Nuclear PTEN regulates the APC-CDH1 tumor-suppressive complex in a phosphatase-independent manner[J]. *Cell*, 2011, 144(2):187–199.
- [25] Munoz S, Mendez J. DNA replication stress: from molecular mechanisms to human disease [J]. *Chromosoma*, 2017, 126(1):1–15.
- [26] Gelot C, Magdalou I, Lopez BS. Replication stress in mammalian cells and its consequences for mitosis[J]. *Genes-Basel*, 2015, 6(2):267–298.
- [27] Ha K, Ma C, Lin H, et al. The anaphase promoting complex impacts repair choice by protecting ubiquitin signalling at DNA damage sites[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15751.
- [28] Garzon J, Rodriguez R, Kong Z, et al. Shortage of dNTPs underlies altered replication dynamics and DNA breakage in the absence of the APC/C cofactor Cdh1[J]. *Oncogene*, 2017, 36(42):5808–5818.
- [29] Greil C, Krohs J, Schnerch D, et al. The role of APC/C (Cdh1) in replication stress and origin of genomic instability[J]. *Oncogene*, 2016, 35(23):3062–3070.
- [30] Yuan X, Srividhya J, De Luca T, et al. Uncovering the role of APC-Cdh1 in generating the dynamics of S-phase onset [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(4):441–456.
- [31] D'Angiolella V, Donato V, Forrester FM, et al. Cyclin f-mediated degradation of ribonucleotide reductase M2 controls genome integrity and DNA repair [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1023–1034.
- [32] Choudhury R, Bonacci T, Arceci A, et al. APC/C and SCF (cyclin F) constitute a reciprocal feedback circuit controlling S-Phase entry[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(12):3359–3372.
- [33] Gupta A, Tsuchiya Y, Ohta M, et al. NEK7 is required for G1 progression and procentriole formation [J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(15):2123–2134.
- [34] Arquint C, Sonnen KF, Stierhof YD, et al. Cell-cycle-regulated expression of STIL controls centriole number in human cells[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 5):1342–1352.
- [35] Patwardhan D, Mani S, Passemard S, et al. STIL balancing primary microcephaly and cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):65.
- [36] Moreno-Moreno O, Torras-Llort M, Azorin F. The E3-ligases SCFPpa and APC/CCdh1 co-operate to regulate CENP-ACID expression across the cell cycle [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7):3395–3406.
- [37] Ishizawa J, Sugihara E, Kuninaka S, et al. FZR1 loss increases sensitivity to DNA damage and consequently promotes murine and human B-cell acute leukemia[J]. *Blood*, 2017, 129(14):1958–1968.