

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.003

· 基础研究 ·

# FEN1在口腔癌相关成纤维细胞中的表达及其与PCNA的关系

吴杨<sup>1\*</sup>, 梅颖颖<sup>1\*</sup>, 高庆红<sup>2</sup>, 李小玉<sup>3</sup>, 王翔剑<sup>1</sup>, 周红梅<sup>1</sup>

1. 口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科, 四川 成都(610041); 2. 四川大学华西口腔医院口腔颌面外科, 四川 成都(610041); 3. 口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 目的 检测瓣状核酸内切酶1(flap endonuclease-1, FEN1)及增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)在口腔癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)中的表达水平,并分析两者表达水平的相关性。**方法** 选取新鲜的口腔鳞状细胞癌组织块和因口腔颌面部整形手术切除的正常口腔黏膜组织块,采用组织块贴壁法培养原代口腔CAF和正常成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)并行免疫细胞化学染色鉴定;并分成CAF组和NFs组,分别采用Western blot和PCR检测口腔CAF和NFs中FEN1、PCNA蛋白表达水平及mRNA水平,并对FEN1、PCNA的表达水平做相关性分析。**结果** 成功培养并鉴定口腔CAF和NFs各12株,FEN1、PCNA的mRNA和蛋白表达水平在口腔CAF组均高于NFs组,但差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );在口腔CAF中,FEN1与PCNA在mRNA水平呈正向的强相关性( $r = 0.677, P = 0.016$ ),而两者的蛋白表达水平无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 在口腔CAF中FEN1和PCNA的mRNA和蛋白表达水平与NFs组相比均无统计学差异,但CAF中的FEN1与PCNA二者在mRNA水平呈正向强相关,两种基因在口腔CAF中的相互关系及调节机制尚需进一步研究。

**【关键词】** 癌相关成纤维细胞; 瓣状核酸内切酶1; 增殖细胞核抗原; 表达水平; 口腔

**【中图分类号】** R739.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)06-0354-06

**【引用著录格式】** 吴杨,梅颖颖,高庆红,等. FEN1在口腔癌相关成纤维细胞中的表达及其与PCNA的关系[J]. 口腔疾病防治,2018,26(6):354-359.

**FEN1 expression in oral carcinoma-associated fibroblasts and its relationship with PCNA** WU Yang<sup>1\*</sup>, MEI Yingying<sup>1\*</sup>, GAO Qinghong<sup>2</sup>, LI Xiaoyu<sup>3</sup>, WANG Xiangjian<sup>1</sup>, ZHOU Hongmei<sup>1</sup>. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China. 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China. 3. State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Chengdu 610041, China Corresponding author: ZHOU Hongmei, Email: zhouhm@scu.edu.cn, Tel: 0086-28-85503480

**【Abstract】 Objective** To research the expression levels of FEN1 and PCNA in carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) and analyze their correlation. **Methods** Fresh specimens of oral squamous cell carcinoma tissues and normal oral mucosal tissues excised during oral and maxillofacial plastic surgery were collected. Primary oral CAFs and normal fibroblasts (NFs) were obtained by tissue culture, identified by immunocytochemistry and divided into the CAF and NF groups. Western blot and quantitative real-time PCR were used to detect the protein and mRNA expression levels of both FEN1 and PCNA in the oral CAFs and NFs. The correlation between FEN1 and PCNA expression in oral CAFs was analyzed. **Results** Oral CAFs and oral NFs were successfully cultured and identified from 12 samples. Both the

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(81772898)

**【作者简介】** 吴杨,医师,博士,Email: wuy082@163.com;梅颖颖,医师,博士,Email: meiy007@163.com

**【通信作者】** 周红梅,教授,博士,Email: zhouhm@scu.edu.cn

\*: 共同第一作者

protein and mRNA expression levels of FEN1 and PCNA were higher in the oral CAFs than NFs, but there were no significant differences ( $P > 0.05$ ). In the oral CAFs, the linear correlation coefficient between FEN1 and PCNA was 0.677 ( $P = 0.016$ ) at the mRNA level, indicating a strong positive correlation; however, at the protein level, no correlation was found ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** In primary cultured oral CAFs and NFs, there were no significant differences in the FEN1 and PCNA protein and mRNA expression levels. However, in the CAFs, the mRNA levels of FEN1 and PCNA had a strong positive correlation. The relationship and the regulatory mechanism of the two genes require further study.

**【Key words】** Carcinoma-associated fibroblasts; Flap endonuclease-1; Proliferating cell nuclear antigen; Expression level; Oral cavity

癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中最重要的细胞成分之一,在肿瘤的生长、侵袭和转移等方面发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。本课题组前期整合细胞分子生物学实验所得结果和现有数据库中的数据,借助系统生物学成功预测到7个存在于口腔CAF中的蛋白靶标<sup>[2]</sup>,而瓣状核酸内切酶(flap endonuclease-1, FEN1)是其中之一。FEN1是一种结构特异性的多功能金属核酸酶,主要功能是维持DNA复制及修复的正常进行<sup>[3]</sup>,增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是FEN1最主要的伴侣蛋白,参加FEN1相关的DNA代谢途径<sup>[4]</sup>。目前,有关FEN1、PCNA在口腔CAF中的表达水平及二者相关性尚未见报道。

## 1 材料和方法

### 1.1 标本收集

新鲜的组织块选自2013—2015年在四川大学华西口腔医院颌面外科收集新鲜的口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)组织块,正常组织块来自因口腔颌面部整形手术切除的正常口腔黏膜组织,收集的标本浸泡于含有双抗(HyClone, USA)的PBS缓冲液中备用。本研究经四川大学华西口腔医院医学伦理委员会审查通过。

### 1.2 口腔CAF及NFs原代细胞分离培养

用双抗和无菌PBS清洗标本,将结缔组织剪成大小约1 mm × 1 mm × 1 mm的细小组织块,使组织块均匀分布于培养瓶瓶底。加入适量含有10%胎牛血清(Gibco, USA)的DMEM高糖培养基(Gibco, USA),放入CO<sub>2</sub>培养箱(Thermo scientific, USA)在37℃、体积分数为5%的CO<sub>2</sub>条件下培养。待细胞铺满瓶底后,采用细胞刮除结合0.25%胰蛋白酶(HyClone, USA)消化并纯化细胞。经2次传代后,

用第3代纯化细胞做鉴定。具体方法参照本课题组前期建立的组织块法<sup>[5]</sup>。

### 1.3 免疫细胞化学染色鉴定

取长有细胞的细胞爬片,4%预冷的多聚甲醛固定15 min后,采用生物素-链霉卵白素免疫组化检测试剂盒(索莱宝,中国)进行免疫细胞化学染色。一抗包括波形蛋白(vimentin)兔单克隆抗体(Abcam, UK)、细胞角蛋白(cytokeratin)兔多克隆抗体(Abcam, UK)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)兔单克隆抗体(Abcam, UK)和成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)兔多克隆抗体(Abcam, UK),PBS作为阴性对照。于倒置相差显微镜(Olympus, Japan)下观察,将胞质中出现淡棕色或棕黄色颗粒判为阳性结果。

### 1.4 实时荧光定量PCR检测

用Trizol(Invitrogen, USA)裂解CAF及NFs细胞并提取总RNA,经分光光度计测定总RNA浓度后,取1  $\mu$ g总RNA进行逆转录反应得到cDNA。根据PCR试剂盒(TakaRa, Japan)采用SYBRGreenI法进行荧光定量PCR。引物由成都微克生物技术有限公司设计合成,以GAPDH作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算目的基因的相对表达水平。

PCR引物序列如下:FEN1上游引物:5'-ACCTCATCCAGAAGCACAAGAG-3'; FEN1下游引物:5'-CTCCACTTCAGCTCCACAGACT-3'; PCNA上游引物:5'-GTCTGC-AGATGTACCCCTTGTTG-TAG-3'; PCNA下游引物:5'-TCCTCGATCTTGGGAGCCAAG-TAG-3'; GAPDH上游引物:5'-GAACGGGAAGCTCACTGG-3'; GAPDH下游引物:5'-GCCTGCTTCACCACCTTCT-3'。

### 1.5 Western blot检测

使用凯基全蛋白提取试剂盒(凯基生物,中国)提取CAF及NFs细胞的总蛋白,用BCA法测定蛋白质浓度,调整待测样品总蛋白量至每一孔20  $\mu$ g

后加样,以10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离后,将凝胶蛋白转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,用5%脱脂奶粉封闭后,分别加入以下一抗:FEN1兔多克隆抗体(Abcam, UK, 1:1000)、PCNA兔单克隆抗体(Abcam, UK, 1:1500)、GAPDH兔单克隆抗体(Abcam, UK, 1:1000),于4℃孵育过夜。次日, TBST洗涤后,以HRP标记的山羊抗兔二抗(Santa cruz, USA, 1:5000)室温孵育1h,洗涤后,利用ECL显色试剂盒(Millipore, USA)在XRS化学发光成像系统(BIO-RAD, USA)显像并保存图像。

### 1.6 数据统计分析

所有数据采用SPSS21.0软件统计分析,数据表

示为 $\bar{x} \pm s$ 。检测FEN1及PCNA在两组细胞中蛋白及mRNA表达水平均符合正态分布,故采用t检验检测两组差异。FEN1和PCNA在细胞中表达的相关性分析采用直线相关分析,计算Pearson相关系数。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 标本基本信息

本实验共收集新鲜的OSCC组织14例,口腔正常黏膜组织15例,经原代培养并成功鉴定CAF<sub>s</sub> 12株、NF<sub>s</sub> 12株。两组年龄性别差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。OSCC患者的年龄为( $57 \pm 12$ )岁,男:女 = 7:5。OSCC组织标本的病理信息见表1。

表1 OSCC组织标本的病理信息

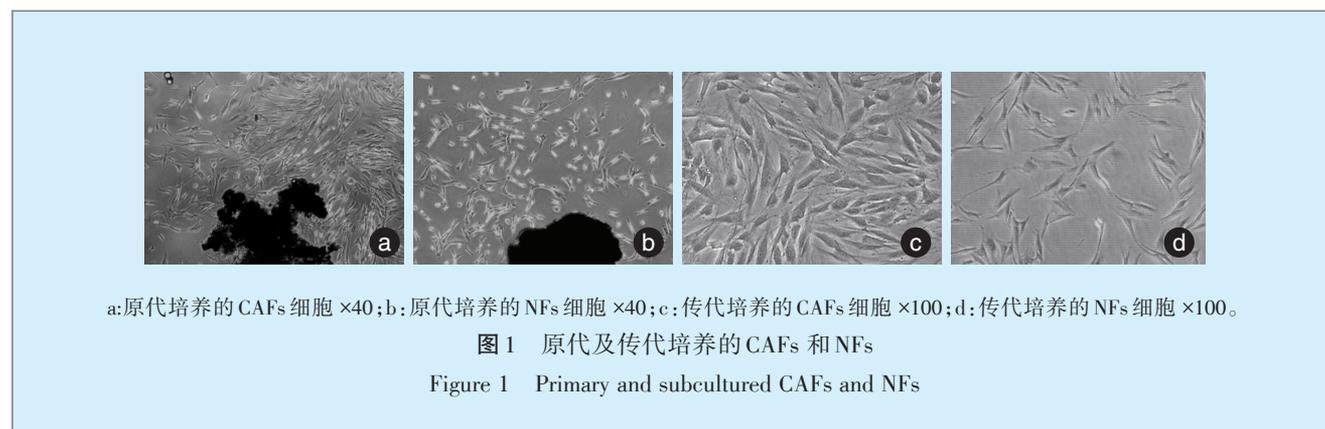
Table 1 Pathological information of OSCC tissue specimens

病理参数	组织分化			T分期		淋巴结转移		远处转移	
	高分化	中分化	低分化	T1, T2	T3, T4	无	有	无	有
标本数	9	2	1	9	3	8	4	11	1

### 2.2 口腔CAF<sub>s</sub>、NF<sub>s</sub>细胞形态及生长方式观察

组织块法原代培养OSCC组织5d左右,可见梭形细胞从组织块边缘游离出,并向四周逐渐生长成片(图1a),NF<sub>s</sub>细胞游离所需时间长,增殖相对缓慢(图1b)。细胞传代至第三代时,倒置相差显微镜下观察可见CAF<sub>s</sub>呈长梭形,细胞体积和细

胞核均较大,细胞大小不等,胞质突形态数目各异,细胞增殖速度快,排列无方向性,丧失细胞间接触抑制,甚至可见细胞重叠现象(图1c)。NF<sub>s</sub>细胞体积较小,大小及形态较均一,细胞排列较规则,细胞间存在接触抑制,细胞分布密度较低,未见细胞重叠现象(图1d)<sup>[6]</sup>。



### 2.3 两组细胞免疫细胞化学染色结果

本实验原代培养的24株细胞的细胞角蛋白表达均呈阴性,波形蛋白表达均呈阳性,说明细胞均来源于间质,而非来源于上皮。 $\alpha$ -SMA和FAP常作为鉴定CAF<sub>s</sub>的标志蛋白。OSCC组中12株细

胞可见 $\alpha$ -SMA和FAP呈不同程度的阳性表达。而正常组12株细胞中 $\alpha$ -SMA和FAP的表达均呈阴性(图2),说明培养的细胞分别为CAF<sub>s</sub>及NF<sub>s</sub>。

### 2.4 FEN1在两组细胞中的表达水平检测结果

实时荧光定量PCR实验显示,在12株CAF<sub>s</sub>和

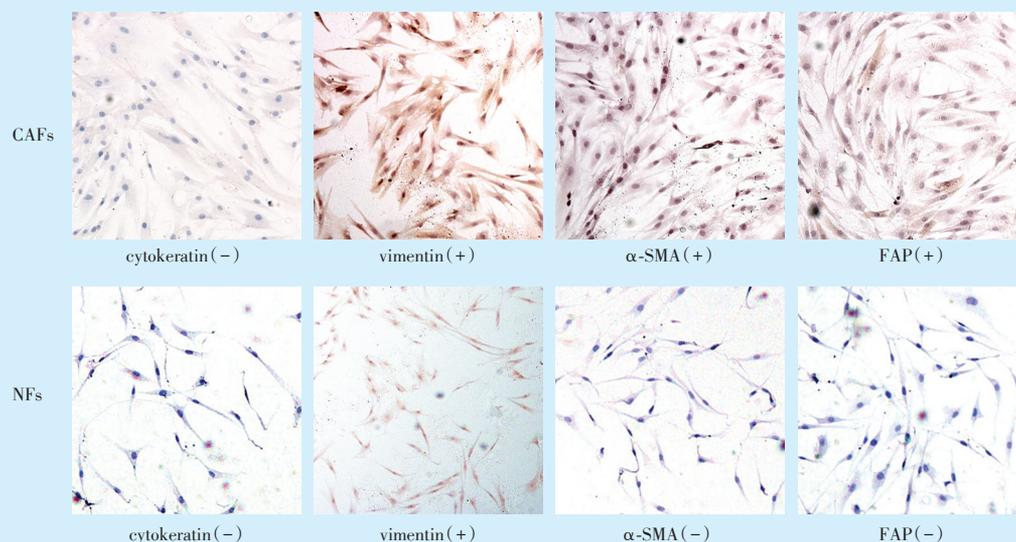


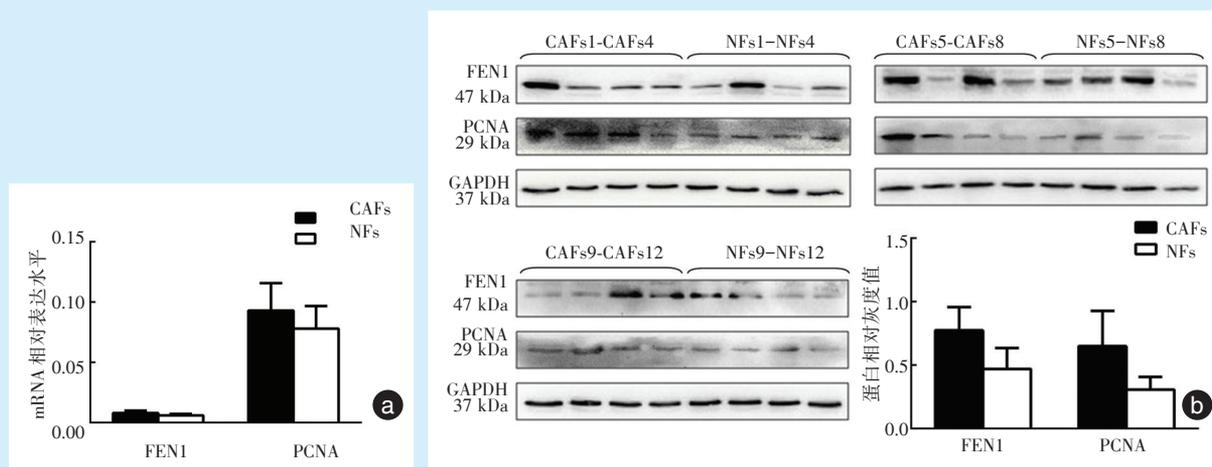
图2 免疫细胞化学染色鉴定CAFs和NFs ×100

Figure 2 Immunocytochemistry staining to identify CAFs and NFs ×100

NFs中，FEN1的mRNA相对表达量在CAFs组高于NFs组，但差异没有统计学意义( $t = 0.866, P = 0.396$ ,图3a);Western blot实验则显示，FEN1蛋白在CAFs组表达高于NFs组，但差异也没有统计学意义( $t = 1.227, P = 0.233$ ,图3b)。考虑CAFs来源的OSCC组织病理学特征不同，进一步将CAFs分为高分化组及中低分化组，分别与NFs组比较FEN1的mRNA及蛋白表达水平，同样发现差异没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.5 PCNA在两组细胞中的表达水平检测结果

实时荧光定量PCR实验显示，在12株CAFs和NFs中，PCNA的mRNA相对表达量在CAFs组高于NFs组，但差异没有统计学意义( $t = 0.508, P = 0.616$ ,图3a);Western blot实验进一步检测显示，PCNA蛋白在CAFs组表达高于NFs组，但差异同样没有统计学意义( $t = 1.151, P = 0.262$ ,图3b)。而将CAFs分为高分化组及中低分化组，分别与NFs组比较PCNA的mRNA及蛋白表达水平，发现差异



a: CAFs及NFs组中，FEN1和PCNA的mRNA表达水平;b: CAFs及NFs组中，FEN1和PCNA的蛋白表达水平。

图3 CAFs及NFs组中FEN1和PCNA在mRNA及蛋白的表达水平

Figure 3 mRNA and protein levels of FEN1 and PCNA in both CAFs and NFs

也没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.6 FEN1和PCNA在细胞中的表达水平相关性分析

对CAF<sub>s</sub>组及NF<sub>s</sub>组中FEN1与PCNA的表达量行Pearson相关性分析,并计算相关系数。结果显示:CAF<sub>s</sub>组中,在mRNA水平,FEN1与PCNA呈正向的强相关性( $r = 0.677, P = 0.016$ );在蛋白水平,FEN1与PCNA无相关性( $r = 0.065, P = 0.841$ );在NF<sub>s</sub>组中,FEN1与PCNA在mRNA( $r = -0.049, P = 0.880$ )和蛋白( $r = -0.013, P = 0.967$ )表达水平均无相关性。

## 3 讨论

### 3.1 FEN1在CAF<sub>s</sub>及NF<sub>s</sub>中表达结果分析

本研究发现,在口腔CAF<sub>s</sub>中,FEN1在蛋白表达水平和mRNA表达水平均高于NF<sub>s</sub>,尽管差异均无统计学意义,但可以发现FEN1的表达有增高的趋势。而本课题组前期研究验证发现,FEN1在OSCC上皮中表达升高,具有促进肿瘤细胞生长增殖、抑制凋亡的作用<sup>[7]</sup>。

此外本课题组前期系统生物学研究预测FEN1在CAF<sub>s</sub>中呈低表达,预测结果与实验结果不一致。分析原因可能有以下几点:①本实验的CAF<sub>s</sub>与NF<sub>s</sub>并非来源于同一个体的配对组织,因有研究发现即使由组织学上正常的手术边界组织(距离肿瘤边缘至少2 cm以上)培养而来的成纤维细胞,其表型及功能方面也不同于正常成纤维细胞,具有诱导肿瘤发生、促进肿瘤细胞迁移侵袭的能力<sup>[8]</sup>,故不能把其等同为正常成纤维细胞,因此本实验选择了行整形手术者的正常组织作为NF<sub>s</sub>的来源;②鉴于CAF<sub>s</sub>和NF<sub>s</sub>均来自不同个体,个体差异可能造成FEN1表达难以达到一致趋势;③研究发现在乳腺癌、卵巢癌、胃癌及非小细胞肺癌组织中,FEN1表达升高,升高的程度与肿瘤的分化程度、TNM分级有关<sup>[9-11]</sup>,在本实验中,所用OSCC组织只有3例为低中分化,所以在后续实验中,可考虑扩大样本量,再培养分化程度低的OSCC的CAF<sub>s</sub>,分析FEN1在CAF<sub>s</sub>表达改变与肿瘤分化程度有无关系。

### 3.2 FEN1与PCNA相关性研究的意义

FEN1参与DNA代谢的各个途径需要与其他蛋白相互作用形成复杂的网络<sup>[12]</sup>,其中,PCNA几乎参加除了DNA凋亡片段处理以外的所有FEN1相关的DNA代谢途径,在FEN1生物学功能中起到关键作用<sup>[13]</sup>。PCNA是一种复制辅助蛋白,可参与

DNA复制、细胞周期调控、DNA修复等生命过程<sup>[14]</sup>。体外研究发现,PCNA与FEN1结合可大大提高FEN1的活性<sup>[15-16]</sup>。而在小鼠中破坏FEN1与PCNA的结合,可导致DNA复制缺陷,引起新生小鼠死亡<sup>[17]</sup>。Naryzhny等<sup>[18]</sup>发现在肿瘤细胞中可检测到PCNA表达高于正常细胞,这可能与肿瘤细胞生长增殖速度快有关。Dillehay等<sup>[14]</sup>发现通过靶向PCNA与染色质的结合,可诱导肿瘤细胞程序性死亡,抑制肿瘤生长。

在肿瘤细胞中,许多研究发现FEN1和PCNA的高表达<sup>[19-20]</sup>,而目前FEN1在CAF<sub>s</sub>中表达尚无相关文献报道,Hawsawi等<sup>[21]</sup>研究发现PCNA在乳腺癌CAF<sub>s</sub>中表达高于NF<sub>s</sub>。分析口腔CAF<sub>s</sub>中FEN1与PCNA表达的相关性,可以为进一步探索FEN1在CAF<sub>s</sub>的DNA代谢、细胞生长等方面的作用提供依据。

### 3.3 CAF<sub>s</sub>中FEN1与PCNA表达的相关性分析

PCNA是与细胞增殖状态相关的一种核内蛋白,在G<sub>0</sub>期-G<sub>1</sub>早期不表达,G<sub>1</sub>晚期开始迅速增加,在S期含量最高,G<sub>2</sub>期-M期明显下降<sup>[22]</sup>。FEN1同样在细胞周期各阶段表达有明显差异,在G<sub>1</sub>期开始增加,到G<sub>1</sub>期结束时达到高峰<sup>[23]</sup>。PCNA和FEN1均在增殖活跃的细胞中表达较高。在本实验中,两者在CAF<sub>s</sub>组中表达均高于NF<sub>s</sub>组,提示CAF<sub>s</sub>组细胞增殖活性总体来说高于NF<sub>s</sub>组,但是这种差异无统计学意义,可能与细胞在体外培养及传代后在细胞活性上发生了改变有关。而在12例原代培养的CAF<sub>s</sub>中,FEN1与PCNA在mRNA表达水平呈现正向的强相关性( $r = 0.677, P = 0.016$ ),说明两者在细胞的mRNA水平表达一致,提示在CAF<sub>s</sub>中FEN1与PCNA可能协同在DNA代谢过程中发挥作用。在蛋白表达方面,CAF<sub>s</sub>中FEN1与PCNA无相关性( $P > 0.05$ ),分析其原因可能是蛋白表达受转录、翻译等方面影响大,体外培养的同株细胞不同个体间增殖活性差异大,可处于不同的细胞周期阶段,造成FEN1及PCNA表达高低不一,所以未见明显一致性。

综上所述,本研究发现在口腔CAF<sub>s</sub>中FEN1和PCNA的mRNA及蛋白表达水平均无明显变化,而二者在mRNA水平呈正向强相关,两种基因在口腔CAF<sub>s</sub>中的相互关系及调节机制尚需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. Nat

- Rev Cancer, 2016, 16(9): 582-598.
- [2] Meng W, Wu Y, He X, et al. A systems biology approach identifies effective tumor-stroma common targets for oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2014, 74(8): 2306-2315.
- [3] Balakrishnan L, Bambara RA. Flap endonuclease 1[J]. Annu Rev Biochem, 2013, 82(1): 119-138.
- [4] Finger LD, Atack JM, Tsutakawa S, et al. The wonders of flap endonucleases: structure, function, mechanism and regulation[J]. Subcell Biochem, 2012, 62(16): 301-326.
- [5] Meng W, Xia Q, Wu L, et al. Downregulation of TGF-beta receptor types II and III in oral squamous cell carcinoma and oral carcinoma-associated fibroblasts[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1): 88.
- [6] Liu Y, Hu T, Shen J, et al. Separation, cultivation and biological characteristics of oral carcinoma - associated fibroblasts[J]. Oral Dis, 2006, 12(4): 375-380.
- [7] 孙珺. 系统生物学预测的候选抑癌靶标 FEN1 在口腔上皮-间质中的表达验证及功能研究[D]. 成都: 四川大学, 2012: 41.
- [8] Al-Rakan MA, Colak D, Hendrayani SF, et al. Breast stromal fibroblasts from histologically normal surgical margins are pro-carcinogenic[J]. J Pathol, 2013, 231(4): 457-465.
- [9] Abdel-Fatah TM, Russell R, Albarakati N, et al. Genomic and protein expression analysis reveals flap endonuclease 1 (FEN1) as a key biomarker in breast and ovarian cancer[J]. Mol Oncol, 2014, 8(7): 1326-1338.
- [10] Wang K, Xie C, Chen D. Flap endonuclease 1 is a promising candidate biomarker in gastric cancer and is involved in cell proliferation and apoptosis[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(5): 1268-1274.
- [11] Zhang K, Keymeulen S, Nelson R, et al. Overexpression of flap endonuclease 1 correlates with enhanced proliferation and poor prognosis of non-small-cell lung cancer[J]. Am J Pathol, 2018, 188(1): 242-251.
- [12] Kathera C, Zhang J, Janardhan A, et al. Interacting partners of FEN1 and its role in the development of anticancer therapeutics [J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 27593-27602.
- [13] Craggs TD, Hutton RD, Brenlla A, et al. Single-molecule characterization of Fen1 and Fen1/PCNA complexes acting on flap substrates[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(3): 1857-1872.
- [14] Dillehay KL, Lu S, Dong Z. Antitumor effects of a novel small molecule targeting PCNA chromatin association in prostate cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(12): 2817-2826.
- [15] Tom S, Henricksen LA, Bambara RA. Mechanism whereby proliferating cell nuclear antigen stimulates flap endonuclease 1[J]. J Biol Chem, 2000, 275(14): 10498-10505.
- [16] Beaver JM, Lai Y, Rolle SJ, et al. Proliferating cell nuclear antigen prevents trinucleotide repeat expansions by promoting repeat deletion and hairpin removal[J]. DNA Repair (Amst), 2016, 48: 17-29.
- [17] Zheng L, Dai H, Qiu J, et al. Disruption of the FEN-1/PCNA interaction results in DNA replication defects, pulmonary hypoplasia, pancytopenia, and newborn lethality in mice[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(8): 3176-3186.
- [18] Naryzhny SN, Lee H. Characterization of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) isoforms in normal and cancer cells: there is no cancer - associated form of PCNA[J]. FEBS Lett, 2007, 581(25): 4917-4920.
- [19] Narayan S, Jaiswal AS, Law BK, et al. Interaction between APC and Fen1 during breast carcinogenesis[J]. DNA Repair (Amst), 2016, 41: 54-62.
- [20] Lv Q, Zhang J, Yi Y, et al. Proliferating cell nuclear antigen has an association with prognosis and risks factors of cancer patients: a systematic review[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(9): 6209-6217.
- [21] Hawsawi NM, Ghebeh H, Hendrayani SF, et al. Breast carcinoma-associated fibroblasts and their counterparts display neoplastic-specific changes[J]. Cancer Res, 2008, 68(8): 2717-2725.
- [22] Georgescu R, Langston L, O'donnell M. A proposal: evolution of PCNA's role as a marker of newly replicated DNA[J]. DNA Repair (Amst), 2015, 29: 4-15.
- [23] Thandapani P, Couturier AM, Yu Z, et al. Lysine methylation of FEN1 by SET7 is essential for its cellular response to replicative stress[J]. Oncotarget, 2017, 8(39): 64918-64931.

(编辑 罗燕鸿,孟文霞)