

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.004

· 基础研究 ·

口腔鳞状细胞癌患者预后相关基因标志物的生物信息学分析

王力业¹, 高莺^{1,2}, 田淳²

1. 山西医科大学口腔医学院·口腔医院, 山西 太原 (030001); 2. 山西医科大学第一医院口腔科, 山西 太原 (030001)

【摘要】 目的 通过生物信息分析方法筛选口腔鳞状细胞癌与癌旁组织之间的差异表达基因,初步确定潜在生物标志物。**方法** 从基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中下载口腔鳞状细胞癌相关芯片数据集 GSE23558、GSE37991、GSE30784,利用 GEO 在线分析工具筛选差异表达基因,并对其进行基因本体、京都基因与基因组百科全书分析。利用 STRING 在线数据库,构建差异基因蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络,并通过 Cytoscape 筛选关键基因。进而使用 Kaplan Meier 在线软件对差异表达基因进行预后分析,并使用 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>)验证其表达情况。**结果** 共筛选出 212 个差异表达基因,进一步分析发现 16 个核心基因,其中与预后相关的核心基因包括:极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA)、极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB)、细胞凋亡抑制因子 5 (baculoviral IAP repeat containing 5, BIRC5)、细胞分裂周期蛋白 6 (cell division cycle 6, CDC6)、E2F 转录因子 7 (E2F transcription factor 7, E2F7)、泛素样含 PHD 和环指域蛋白 1 (ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1, UHRF1),这些关键基因与癌旁组织相比在口腔鳞状细胞癌组织呈高表达并且患者生存时间均较短,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** AURKA、AURKB、BIRC5、CDC6、E2F7 和 UHRF1 可作为口腔鳞状细胞癌患者预后潜在的标志物。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; 生物信息学; 生物学标志物; 差异表达基因; 基因芯片; 极光激酶; 细胞凋亡抑制因子 5; 细胞分裂周期蛋白 6; E2F 转录因子 7; 泛素样含 PHD 和环指域蛋白 1

【中图分类号】 R78; R739.81 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)01-0027-07 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 王力业,高莺,田淳. 口腔鳞状细胞癌患者预后相关基因标志物的生物信息学分析[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(1): 27-33. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.004.

Identification of potential genetic markers in prognosis of oral squamous cell carcinoma patients by bioinformatic analysis WANG Liye¹, GAO Ying^{1,2}, TIAN Chun². 1. Shanxi Medical University Hospital of Stomatology, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Stomatology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: GAO Ying, Email: flygaoying1999@163.com, Tel: 86-351-4639114

【Abstract】 Objective To analyze the differentially expressed genes of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) from paracarcinoma through biological information analysis to preliminarily identify OSCC-associated genes. **Methods** GSE23558, GSE37991 and GSE30784 were downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO), which is the mRNA expression profile dataset. The differentially expressed genes (DEGs) were identified based on the gene ontology and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Then, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING online tool, and Cytoscape was used to filter the critical genes. Furthermore, key genes involved in the survival of patients with OSCC were analyzed using Kaplan-Meier analysis. The expression of hub genes was validated based on GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>). **Results** A total of 212 DEGs were screened, and fur-

【收稿日期】 2020-03-03; **【修回日期】** 2020-05-11

【基金项目】 山西省自然科学基金(201801D121343)

【作者简介】 王力业, 硕士, Email: 773565363@qq.com

【通信作者】 高莺, 副主任医师, 博士, Email: flygaoying1999@163.com, Tel: 86-351-4639114

ther analysis revealed 16 core genes, among which the core genes associated with prognosis included aurora kinase A (AURKA), aurora kinase B (AURKB), apoptosis inhibiting factor 5 (BIRC5), cell division cycle 6 (CDC6), E2F transcription factor 7 (E2F7), ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1 (UHRF1). These key genes were highly expressed in patients with oral squamous cell carcinoma, and the survival time of patients was short; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** AURKA, AURKB, BIRC5, CDC6, E2F7 and UHRF1 may be useful as potential biomarkers for OSCC prognosis prediction.

【Key words】 oral squamous cell carcinoma; bioinformatics; biomarker; differentially expressed genes; microarray; aurora kinase; baculoviral IAP repeat containing 5; cell division cycle 6; E2F transcription factor 7; ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(1): 27-33.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 201801D121343).

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是常见癌症类型,约占所有口腔恶性肿瘤的90%^[1-2]。在OSCC治疗中的关键是探索新的可靠的分子标志物提高癌症患者的早期诊断,并识别和定位耐药机制。生物信息学的发展使基因表达谱被广泛应用于识别生物标志物。通过访问不同类型的数据库,包括大规模的临床信息、基因测序和表达水平,可进行各种类型癌症的标准化分析^[3]。筛选肿瘤组织和正常组织中差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)将有助于进一步阐明OSCC的发病机制,并可能为早期诊断和治疗提供有希望的生物标志物或靶点。影响OSCC预后的中枢基因尚未完全确定,大多数研究只针对数据库中的单个基因,关于联合遗传模型预测预后的研究较少。因此,本研究尝试利用联合遗传模型寻找OSCC预后的关键基因,为在临床预测OSCC患者预后提供理论依据。

1 研究方法

1.1 数据提取及处理

从美国国家生物技术信息中心创建并维护的基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库中获取OSCC相关的三个芯片数据GSE23558、GSE37991、GSE30784,其中包括73例OSCC和50例癌旁样本。数据集中均使用人类口腔组织样本,均包括健康组和对照组。利用GEO数据库提供的GEO2R在线工具和维恩在线软件对芯片数据进行差异表达分析,显著差异表达基因的判定标准为 $|\log(\text{差异倍数})| \geq 1$, $P < 0.05$,并进行可视化。

1.2 基因本体论富集分析和通路分析

为了对DEGs进行全面的注释,采用R/biocon-

ductor的“clusterProfiler”程序包进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(the kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。筛选标准是落在单个term上差异基因,按照富集程度的值进行排列。

1.3 DEGs蛋白互作网络分析及中心基因的鉴定

DEGs相互作用使用STRING(<http://string-db.org/>)在线数据库进行分析。将数据导入Cytoscape软件并绘制网络图,用MCODE插件对蛋白互作网络中的模块进行检测,找出蛋白互作网络中的集群即高度互连的区域,找出核心基因。

1.4 总体生存分析并进行验证

使用Kaplan Meier-plotter网站工具评估核心差异基因在头颈部鳞状细胞癌中的总生存率,随后利用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)网站对与预后相关的核心基因进行进一步验证, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEGs筛选结果

通过对三个数据集的分析,共筛选出212差异性基因,与正常组织相比,OSCC中包括74个上调和138个下调差异性基因(表1)。

2.2 GO和KEGG富集分析

GO功能注释显示DEGs主要参与了信号转导、细胞粘附细胞增殖的正调控、炎症反应等生物学过程。DEGs主要分布于细胞外来体、胞外区、蛋白质的细胞外基质等,参与到钙离子结合、肝素结合、受体结合、细胞因子活性等(图1)。DEGs进行KEGG通路分析,结果显示主要富集在癌症通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用通路、细胞外

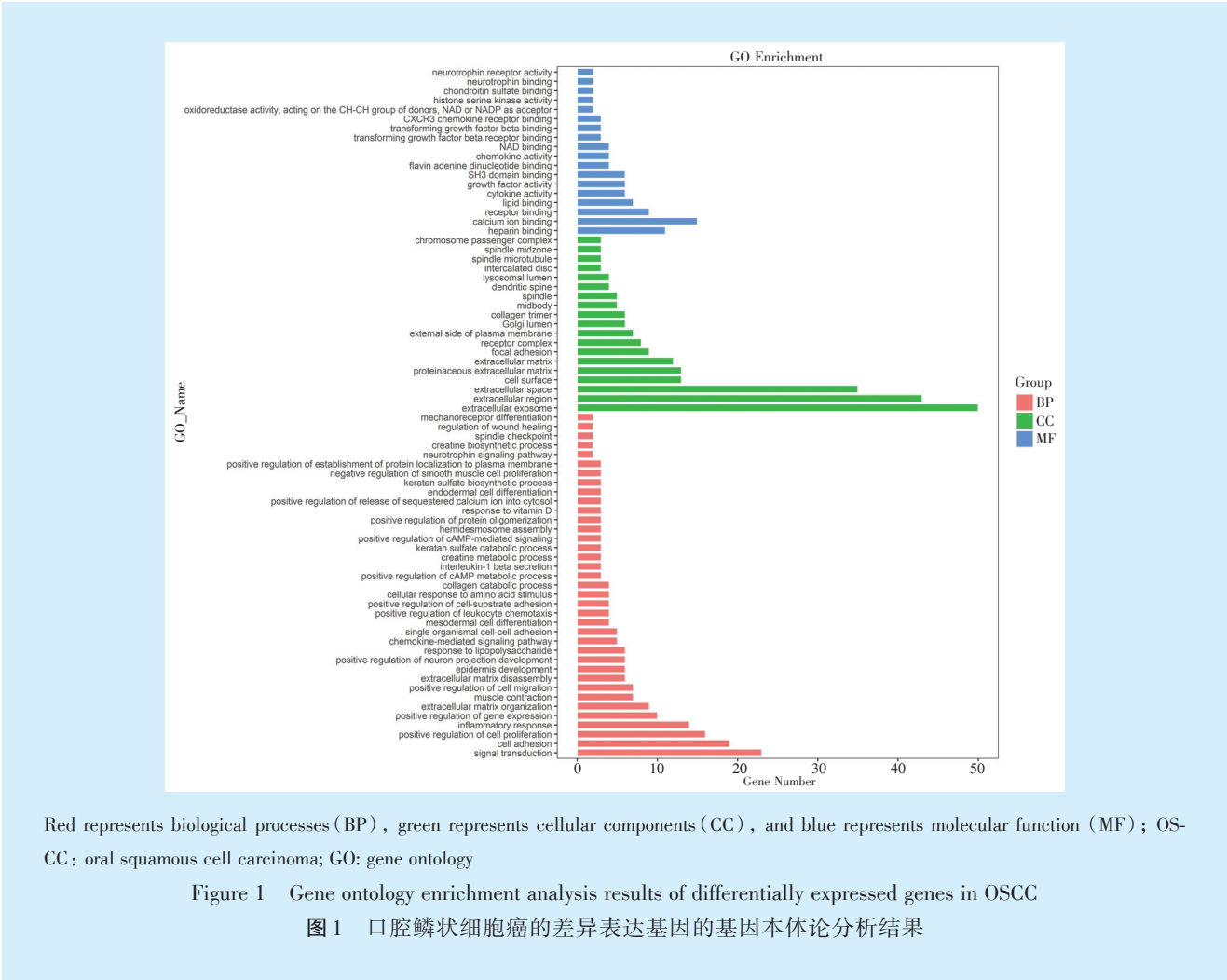
表 1 口腔鳞状细胞癌的差异表达基因

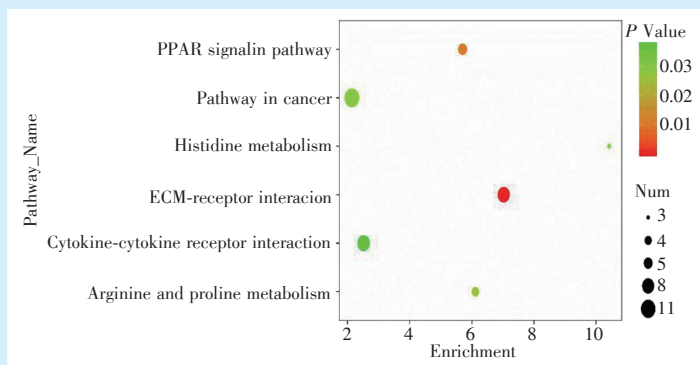
Table 1 Venn diagrams of differentially expressed genes of OSCC

DEGs	Genes Name
Up-regulated	ADAM12 HOXA1 LY6K ITGA3 BIRC5 FOXM1 PCDH7 DENND1A IL24 CDC6 AURKA SH2D2A AURKB SPP1 MELK TMEM132A GTSE1 E2F7 LAMA3 NAA40 MMP1 CD109 BNC1 CDH3 MMP3 LPAR3 CD276 AGRN CYP27B1 GALNT6 DCBLD1 PDE7A ARPC1B MCM2 COL4A6 CXCL10 LAMC2 GBP5 KIAA0101 MMP10 PLAU SLC28A3 HOMER3 ITGB4 FBLIM1 PTHLH TENM2 DSG2 CXCL11 SERINC2 PTK7 SPHK1 TNFRSF12A OASL TRIP13 TLDC1 HMGA2 ISG15 PDPN TK1 SHCBP1 DPP3 SERPINH1 PLEK2 INHBA CDCA3 CXCL9 CXCL5 KIF20A AIM2 UHRF1 SCG5 PPP4R4 WDR66
Down-regulated	MITF DKK2 HNMT GDF10 BDH2 MYO5C KRT222 HLF TLE2 LONRF2 PBX1 VIT SYTL4 IL17D OMD PDGFD BEX2 ARH-GEF26 DCT C1orf115 SH3BGRL2 C1QTNF7 NEGR1 RBP7 CAND2 NRXN1 PHYH GPD1L HRASLS CTTNBP2 ANGPTL1 ARH-GAP20 NR3C2 SLC27A6 IL17RD OGN GIPC2 TCEAL2 NTRK2 PLCB4 NBEA MIR99AHG APOD F10 PID1 ZNF415 SUSD4 SCN7A PEG3 MYZAP TGFB3 RORC BOC PGM5 FXYD1 GSTM5 PRELP CKMT2 PLP1 C2orf40 AOX1 GULP1 CFD RNASE4 CYP4B1 PTN ZSCAN18 CHRDL1 CILP SYNPO2 FAM150B RERG SLC16A7 SOD3 CRYAB TSPAN8 CD36 DCLK1 COL21A1 SLC47A1 TM7SF2 FAM149A ABCA8 HSPB2 ASPA MAN1C1 TNMD AMPD1 MYH11 GAMT ABI3BP C8orf22 ANG HPGD NTRK3 BEX4 TMEM100 PLIN1 CNTN3 DPT SORCS1 MFAP4 MGLL SCARA5 MAOB ATP1A2 ACADSB IGSF10 ACKR1 SORBS1 FGF7 LIFR STXB6 PMP2 LGI1 2-Mar PPM1L PDZRN4 COX7A1 FAM189A2 FMO2 LMO3 ARHGAP6 FAM221A MYRIP CAB39L FAM107A CCDC85A PPP1R3C RRAGD TCEA3 MMRN1 GKAP1 GGTA1P MAMDC2 AR GATM SELENBP1

OSCC: oral squamous cell carcinoma; DEGs: differentially expressed genes

基质受体相互作用、精氨酸和脯氨酸代谢、组氨酸代谢、PPAR 信号通路(图 2)。





The X-axis represents the ratio of gene number, and the Y-axis represents each signalling pathway; OSCC: oral squamous cell carcinoma

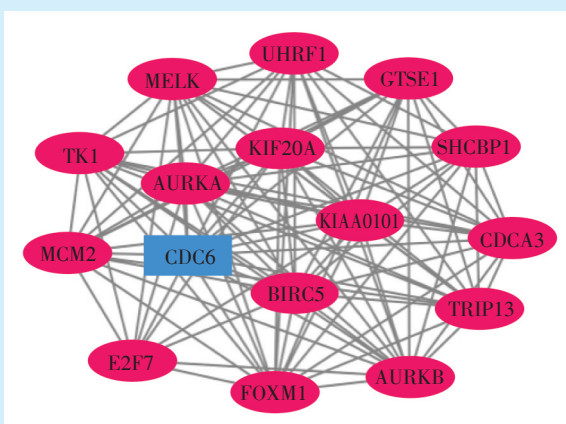
Figure 2 Differentially expressed genes in OSCC are involved in metabolic pathways

图2 口腔鳞状细胞癌的差异表达基因参与的代谢途径

2.3 建立蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络并进行模块分析

使用STRING在线软件进行分析,得到蛋白质-蛋白质相互作用网络,将数据输入 Cytoscape 软并

获得蛋白互作网络图,随后使用 MCODE 插件进行模块化分析 (degree cutoff = 2, node score cutoff = 0.2, k-core = 2, max = 100) 最终获得 16 个核心基因 (图3)。



Module analysis was performed *via* Cytoscape software. Finally, 16 core genes were obtained: blue represents downregulated DEGs and red represents upregulated DEGs; OSCC: oral squamous cell carcinoma; MELK: maternal embryonic leucine zipper kinase; GTSE1: G2 and S phase-expressed protein 1; TK1: thymidine kinase 1; KIF20A: kinesin family member 20A; SHCBP1: SHC2-binding protein 1; MCM2: minichromosome maintenance protein 2; CDCA3: cell division cycle A3; TRIP13: thyroid hormone receptor interactor 13; FOXM1: Forkhead box protein M1; AURKA: aurora kinase A; AURKB: aurora kinase B; BIRC5: baculoviral IAP repeat containing 5; CDC6: cell division cycle 6; E2F7: E2F transcription factor 7; UHRF1: ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1

Figure 3 Constructed protein-protein interaction network of differentially expressed genes in OSCC

图3 口腔鳞状细胞癌的差异基因蛋白质互作网络图

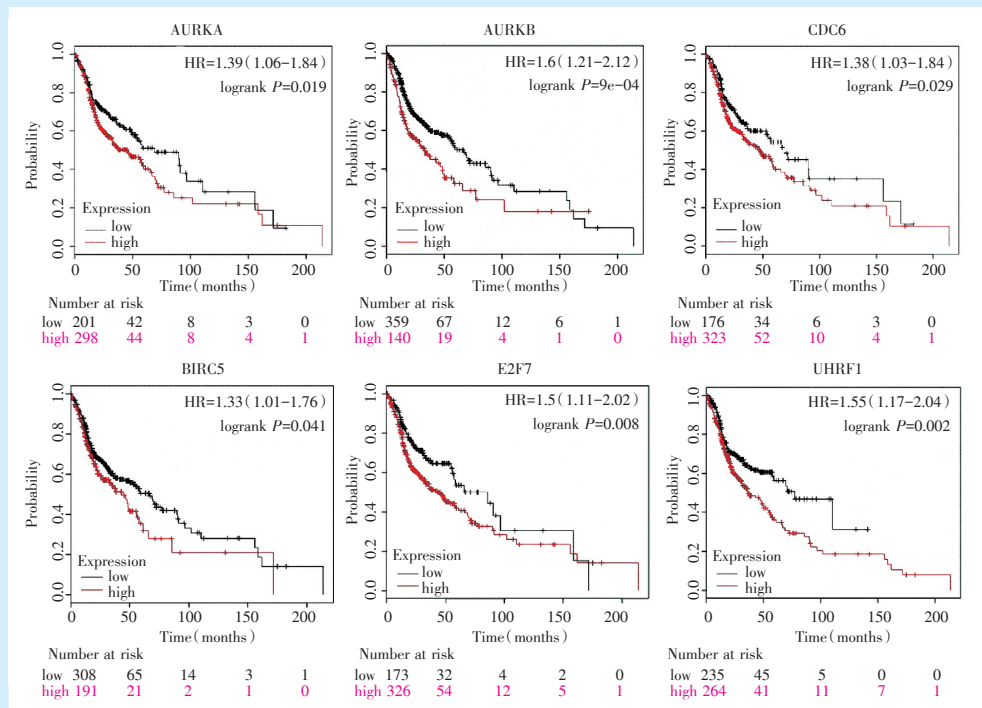
2.4 核心基因生存分析并验证

利用 Kaplan-Meier 在线工具分析差异基因的预后信息,显示 16 个核心基因中有 6 个基因高表达,与不良生存率显著相关 ($P < 0.05$),这 6 个基因分别是:极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA)、极光激酶 B (aurora kinase B, AURKB)、细胞凋亡抑制因子 5 (baculoviral IAP repeat containing 5, BIRC5)、细胞分裂周期蛋白 6 (cell division cycle 6, CDC6)、E2F 转录因子 7 (E2F transcription factor 7, E2F7)、泛素样含 PHD 和环指域蛋白 1 (ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1, UHRF1) (图4)。随后,利用 GEPIA 挖掘癌症组织和正常组织之间 6 个基因表达水平。结果显示,与正常组织相比,AUR-

KA、AURKB、BIRC5、CDC6、E2F7、UHRF1 等 6 个核心基因在癌症组中均表达较高 ($P < 0.05$) (图5)。

3 讨论

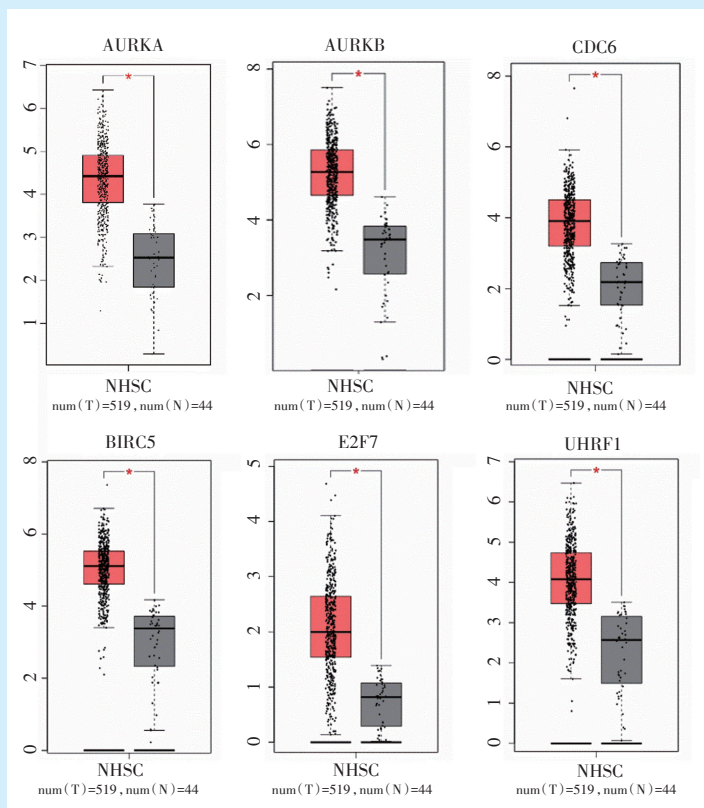
随着生物信息学发展,人们逐渐加深了对 OSCC 的认知,Zheng 等^[4]通过生物信息学分析 OSCC 肿瘤组织和相邻正常组织临床样本的微阵列,得到与 OSCC 相关的 15 个核心差异基因,并通过定量逆转录聚合酶链反应进一步检测 OSCC 肿瘤与非肿瘤之间的关系。Zhang 等^[5]通过生物信息学分析识别 OSCC 中异常甲基化的差异基因,结果显示这些基因在调节免疫应答过程中被富集,主要参与 PI3K-AKT 和 EMT 通路。本研究整合了来自多个



The core genes had a significantly worse survival rate ($P < 0.05$); AURKA: aurora kinase A; AURKB: aurora kinase B; CDC6: cell division cycle 6; BIRC5: baculoviral IAP repeat containing 5; E2F7: E2F transcription factor 7; UHRF1: ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1; OSCC: oral squamous cell carcinoma

Figure 4 The prognostic information of the core genes in OSCC

图4 口腔鳞状细胞癌核心基因的预后信息



Six genes related to poor prognosis were analyzed using the GEPIA website; six genes had significant expression levels in OSCC specimens compared to normal specimens ($*P < 0.05$); red represents tumor tissues, and gray represents normal tissues; AURKA: aurora kinase A; AURKB: aurora kinase B; CDC6: cell division cycle 6; BIRC5: baculoviral IAP repeat containing 5; E2F7: E2F transcription factor 7; UHRF1: ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1; OSCC: oral squamous cell carcinoma

Figure 5 Validation of the expression levels of critical genes in OSCC

图5 验证口腔鳞状细胞癌核心基因表达水平

数据集芯片数据以识别 OSCC 中生物标志物,与单一数据集分析进行比较结果相对准确可靠。

本研究使用 GEO 数据库下载了三个基因芯片用于 OSCC 的生物信息学分析与整合最终获取 16 个核心基因,其中与口腔癌患者生存率密切相关的候选基因有 6 个: AURKA、AURKB、BIRC5、CDC6、E2F7、UHRF1。对以上基因进行文献检索,证实上述基因与 OSCC 的发生、转移及预后密切相关。BIRC5、UHRF1 主要参与细胞凋亡的抑制。BIRC5 被认为是迄今发现最强的凋亡抑制因子^[6]。BIRC5 编码的蛋白 Survivin 可以直接抑制末端效应酶 caspase-3 和 caspase-7 的活性,抵抗特定刺激引起的细胞凋亡,还可以与细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK-4 和 CDK-2 相互作用抑制凋亡信号通路^[7]。Troiano 等^[8]对 OSCC 和正常口腔黏膜进行生物信息学和组织学的综合分析,发现 Survivin 蛋白在肿瘤组织中呈高表达,与肿瘤细胞较高的增殖率以及较差的预后密切相关。UHRF1 是泛素样含 PHD 和环指域蛋白家族的主要成员之一,能够调节 DNA 甲基化和组蛋白修饰之间的相互连接,是重要的表观遗传学调控因子。Polepalli 等^[9]研究认为 UHRF1 通过抑癌基因启动子高甲基化,沉默抑癌基因的转录,从而抑制其凋亡,参与肿瘤的侵袭及转移。UHRF1 基因的敲除可降低坏死受体相互作用激酶-3 的关键调节因子启动子的甲基化水平,导致坏死受体相互作用激酶-3 表达增加,从而导致肿瘤生长下降,其潜在的分子机制有助于开发肿瘤治疗药物^[10]。Baroudi 等^[11]发现头颈部鳞状细胞癌中 UHRF1 的过表达与肿瘤侵袭性相关,不仅有助于评估患者预后,还具有对患者进行临床分期的诊断价值。

AURKA、AURKB、CDC6、E2F7 与细胞有丝分裂密切相关。Guo 等^[12]采用 RNA 干扰技术靶向抑制 E2F7 在肿瘤中的表达进而发挥抑癌作用,该实验同时还发现在 TF-target 调控网络中, E2F7 可以调控 CDC6 基因表达。E2F7 过表达不仅与癌症预后相关,还会引起头颈部鳞状细胞癌治疗中蒽环类药物的耐药性。Hazar-Rethinam 等^[13]证明 E2F7 定位错误引起 RacGAP1 和 Sphk1/S1P 表达下调,该网络与耐药性直接相关,并且观察到 E2F7 可能是通过 AURKB 作用于 RacGAP1 从而激发耐药。Saen-Ponce 等^[14]进一步研究发现, E2F7 从细胞核输出后错误定位于细胞质中是通过病理激活 XPO1 途径所致,并且在头颈部鳞状细胞癌异种移植模型中

使用 XPO1 抑制剂实现了对蒽环类药物耐药性的逆转,逆转 E2F7 核输出可能为头颈部鳞状细胞癌的治疗及提高生存率提供机会。CDC6 是 DNA 复制必不可少的蛋白,其与其他调节蛋白结合形成“复制前复合体”,与肿瘤发生发展密切相关,同样可以促进细胞的恶性转化^[15]。Feng 等^[16]使用 RT-PCR 及免疫组化检测发现 CDC6 的 mRNA 和蛋白在正常口腔黏膜中低表达,在癌前病变和 OSCC 中呈高表达。研究发现 OSCC 淋巴结转移患者中 CDC6 表达明显高于非转移性癌,为了进一步证实与舌鳞癌细胞的关系,该研究者敲除 CDC6 的基因后发现舌鳞癌 Tca8113 细胞的增殖、迁移受到了明显的抑制^[17]。AURKA、AURKB 均属于有丝分裂丝氨酸/苏氨酸激酶家族, AURKA 参与维持细胞中心粒和染色体的精确分离过程, AURKB 主要参与细胞从 G₂ 期到 M 期的分裂,二者的过度表达均与肿瘤不良预后相关。Huang 等^[18]发现 AURKA 基因多态性表达水平和吸烟联合检测可以作为 OSCC 诊断和预后的重要分子标志物,吸烟伴 AURKA 基因高表达者患口腔癌风险显著增加,对筛选口腔癌高危人群有一定参考价值。Yang 等^[19]证明 AURKA 的抑制剂 MLN8237 一方面可以通过抑制 AURKA 在 Thr288 的自磷酸化,导致细胞不能正常分裂,另一方面诱导细胞周期在 G₂/M 期停止细胞出现衰老,从而抑制肿瘤细胞的生长。已有学者观察到在头颈部肿瘤中 AURKB 的高表达与细胞增殖和淋巴结转移相关^[20]。Bertran-Alamillo 等^[21]使用 AURKB 抑制剂处理可降低 pH3 水平,从而触发 G₁/S 阻滞和多倍体化,在生长停滞和多倍体化之后,抑制 AURKB 会引发不同类型肿瘤细胞的衰老或死亡。Togar 等^[22]对 OSCC 细胞的基因进行了筛选并评级,最后识别出 AURKB 对 OSCC 细胞增殖至关重要,进一步实验中对 AURKB 进行药理抑制发现抑制癌症细胞增殖。Boeckx 等^[23]比较西妥昔单抗敏感细胞和耐药头颈部鳞状细胞癌细胞系的全基因组 mRNA 表达,发现高表达的 AURKB 通过 RAS-MARK 信号通路作用导致耐药性的发生,因此使用 AURKB 抑制剂阻断该通路可能是在治疗中克服西妥昔单抗耐药性的新策略。AURKA、AURKB 是癌症治疗中另一重要靶点。

综上所述,本研究利用生物信息学工具分析了 OSCC 组织和相邻正常组织的基因表达差异,找出与肿瘤相关的核心基因,并对这些关键基因参与癌症的发生、发展和预后的关系进行挖掘。但

一些基因在 OSCC 中的功能及其分子机制有待进一步研究,同样需要用大量独立样本集对这些标志物进行验证。

【Author contributions】 Wang LY collected, processed and analyzed the data and wrote the article. Gao Y designed the study and revised the article. Tian C directed the data collection and analysis. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Zhao X, Sun S, Zeng X, et al. Expression profiles analysis identifies a novel three-mRNA signature to predict overall survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3): 450-461.
- [2] 赵思语, 欧阳少波, 王军, 等. 口腔鳞状细胞癌组织中环状 RNA 的差异表达谱分析[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(2): 83-89. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.02.003.
Zhao SY, Ouyang SB, Wang J, et al. Differential expression of circular RNA in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 26(2): 83 - 89. doi: 10.12016/j.issn.2096 - 1456.2018.02.003.
- [3] Deb B, Sengupta P, Sambath J, et al. Bioinformatics analysis of global proteomic and phosphoproteomic data sets revealed activation of NEK2 and AURKA in cancers[J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (2): 237-252. doi: 10.3390/biom10020237.
- [4] Zheng JW, Yang Y, Yang S, et al. Gene microarray analysis revealed a potential crucial gene RACK1 in oral squamous cell carcinoma (OSCC)[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(2): 82-91. doi: 10.1080/19768354.2018.1443493.
- [5] Zhang X, Feng H, Li D, et al. Identification of differentially expressed genes induced by aberrant methylation in oral squamous cell carcinomas using integrated bioinformatic analysis[J]. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(6): 1698-1713. doi: 10.3390/ijms19061698.
- [6] Jeyaparakash AA, Klein UR, Lindner D, et al. Structure of a Survivin-Borealin-INCENP core complex reveals how chromosomal passengers travel together[J]. *Cell*, 2007, 131(2): 271 - 285. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.045.
- [7] Li DY, Hu CH, Li HB. Survivin as a novel target protein for reducing the proliferation of cancer cells[J]. *Biomed Rep*, 2018, 8(5): 399-406. doi: 10.3892/br.2018.1077.
- [8] Troiano G, Guida A, Aquino G, et al. Integrative histologic and bioinformatics analysis of birc5/survivin expression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2664 - 2677. doi: 10.3390/ijms19092664.
- [9] Polepalli S, George SM, Vidya RVS, et al. Role of UHRF1 in malignancy and its function as a therapeutic target for molecular docking towards the SRA domain[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 114: 105558. doi: 10.1016/j.biocel.2019.06.006.
- [10] Zhou L, Shang Y, Jin Z, et al. UHRF1 promotes proliferation of gastric cancer via mediating tumor suppressor gene hypermethylation[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(8): 1241-1251. doi: 10.1080/15384047.2015.1056411.
- [11] Baroudi ME, Machiels JP, Schmitz S. Expression of SESN1, UHRF1BP1, and miR-377-3p as prognostic markers in mutated TP53 squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(10): 775 - 782. doi:10.1080/15384047.2017.1373212.
- [12] Guo H, Zhang L. MicroRNA-30a suppresses papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and invasion by directly targeting E2F7[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 209 - 215. doi: 10.3892/etm.2019.7532.
- [13] Hazar-Rethinam M, Long LM, Gannon MO, et al. RacGAP1 is a novel downstream effector of E2F7-dependent resistance to doxorubicin and is prognostic for overall survival in squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(8): 1939 - 1950. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0076.
- [14] Saen-Ponce N, Pillay R, De Long LM, et al. Targeting the XPO1-dependent nuclear export of E2F7 reverses anthracycline resistance in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(447): eaar7223. doi: 10.1126/scitranslmed.aar7223.
- [15] Lim N, Townsend PA. Cdc6 as a novel target in cancer: oncogenic potential, senescence and subcellular localisation[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(6): 1528-1534. doi: 10.1126/scitranslmed.aar7223.
- [16] Feng CJ, Lu XW, Luo DY, et al. Knockdown of Cdc6 inhibits proliferation of tongue squamous cell carcinoma Tca8113 cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2013, 12(2): 173 - 181. doi: 10.7785/tert.2012.500302.
- [17] Feng CJ, Li HJ, Li JN, et al. Expression of Mcm7 and Cdc6 in oral squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(6A): 3763-3769.
- [18] Huang C, Wang L, Song H, et al. Interactive effects of AURKA polymorphisms with smoking on the susceptibility of oral cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2333-2337. doi: 10.1080/21691401.2019.1601101.
- [19] Yang Y, Ding L, Zhou Q, et al. Silencing of AURKA augments the antitumor efficacy of the AURKA inhibitor MLN8237 on neuroblastoma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 9. doi: 10.1186/s12935-019-1072-y.
- [20] Mehra R, Serebriiskii IG, Burtress B, et al. Aurora kinases in head and neck cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): e425-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70128-1.
- [21] Bertran-Alamillo J, Cattani V, Schoumacher M, et al. AURKB as a target in non-small cell lung cancer with acquired resistance to anti - EGFR therapy[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1812. doi: 10.1038/s41467-019-09734-5.
- [22] Togar T, Desai S, Mishra R, et al. Identifying cancer driver genes from functional genomics screens[J]. *Swiss Med Wkly*, 2020, 150: w20195. doi: 10.4414/sm.w.2020.20195.
- [23] Boeckx C, Op de Beeck K, Wouters A, et al. Overcoming cetuximab resistance in HNSCC: the role of AURKB and DUSP proteins [J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 365 - 377. doi: 10.1016/j.canlet.2014.08.039.

(编辑 周春华, 曾曙光)



官网



公众号