

蛋白磷酸酶2A调控细胞周期发挥抗肿瘤作用的研究进展

庄群瑛, 林育纯, 林忠宁*

(厦门大学公共卫生学院, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361102)

【摘要】蛋白磷酸酶2A(PP2A)是真核细胞内广泛表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶家族的主要成员, 参与细胞周期、增殖分化及凋亡等过程中信号通路的去磷酸化调控。研究表明, PP2A不同亚基表达调控与人群肿瘤风险存在关联性; PP2A与细胞周期相关激酶相互作用, 二者调控平衡的研究有助于致癌机制的探讨和靶向PP2A抗肿瘤作用的探索。本文对PP2A调控细胞周期的研究进行综述, 着重阐述PP2A-B亚基经由细胞周期因子依赖性激酶1(CDK1)调控细胞周期发挥抑癌作用的机制, 为肿瘤的化学预防和靶向干预提供理论依据。

【关键词】蛋白磷酸酶2A; 抗癌作用; 细胞周期; 细胞周期因子依赖性激酶1

中图分类号: R730.231 文献标志码: A 文章编号: 1004-616X(2016)02-0155-04 doi:10.3969/j.issn.1004-616x.2016.02.016

肿瘤是由一群具有高度增殖能力的细胞聚集而成, 肿瘤细胞不依赖有丝分裂原, 而耐受抗有丝分裂原, 其通过促进细胞有丝分裂信号驱动生长和分裂来实现肿瘤细胞的增殖。靶向肿瘤细胞有丝分裂退出从而诱导细胞周期阻滞是目前多种肿瘤化疗药物抗肿瘤作用的机制之一, 细胞周期的相关调控分子被认为是抗肿瘤治疗的有效靶点。对细胞周期的研究发现, 有丝分裂的成功完成需要多种蛋白磷酸酶^[1]。其中, 蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)能通过去磷酸化有丝分裂过程中相关激酶发挥活性功能。近年来, PP2A不同亚基表达调控与人群肿瘤易感性的关系^[2], 以及通过与细胞周期相关激酶相互调控发挥抗肿瘤作用^[3]的研究得到广泛关注。本文对PP2A调控细胞周期的研究进行综述, 重点阐述PP2A-B亚基与细胞周期因子依赖性激酶1(cyclin-dependent kinase 1, CDK1)相互作用调控细胞周期的机制, 由此提示PP2A通过调控细胞周期发挥抗肿瘤作用, 旨在为肿瘤的靶向干预提供理论依据。

1 PP2A及其亚基的表达调控与肿瘤的关联

PP2A是真核细胞内广泛表达的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶家族的主要成员, 在去磷酸化底物分子及调节大多数细胞事件和生物过程中起关键性作用, 包括细胞周期、DNA复制、转录和翻译、信号转导、细胞增殖和凋亡, 在肿瘤形成中发挥重要的生物学功能^[4]。研究表明, PP2A能够调控c-Myc、Rb、p53等细胞周期相关蛋白或酶的活性^[5-7], 通过对信号通路中这些底物分子的去磷酸化作用, 介导蛋白或酶活性的相应变化, 从而参与致癌过程以及肿瘤细胞的增殖和转归。

PP2A是由不同亚基组成的结构复合体, 其在细胞内生理功

能的发挥有赖于各亚基的正常转录和表达^[8]。其中, 二聚体形式(PP2A_h)被认为是核心酶, 包括支架A亚基和催化C亚基; 三聚体形式(PP2A_t)是活跃的全酶复合物, 由A、C亚基和不同的调控B亚基组成。PP2A-B亚基呈结构多样性, 被分为4个不同的家族: B(B55/PR55)、B'(B56/PR61)、B''(PR48/PR72/PR130)和B'''(PR93/PR110), 这些家族成员在不同发育阶段表达情况不同并具有组织特异性^[9]。不同的B亚基成员决定了PP2A全酶对不同底物的选择性、靶向特异性及其细胞内定位和活性, 从而发挥广泛的生物学功能, 被认为可能是具有时空特异性的靶向调节因子^[10]。

PP2A各亚基由不同基因编码, 其转录和表达的变异可导致PP2A全酶组成和结构的异常而引起功能学改变和病理损伤^[8]。国外研究发现, PP2A不同亚基基因编码区存在遗传变异和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)或单体型, 可通过蛋白的错义突变引起PP2A功能改变, 与多种肿瘤危险性存在关联。其中Wang等^[11]最早在原发性肺癌和结肠癌中发现A β 亚基的PPP2R1B基因编码区存在18种突变, 引发PP2A功能性失活; 进而发现该基因G298→A的SNP在乳腺癌病人中频率明显高于对照组, 导致A β 亚基与B56 γ 调节亚基结合作用的降低。Chen等^[12]发现A α 亚基基因各突变体不具有显性失活的功能, 在细胞内的表达并未诱导人胚胎肾上皮细胞转化的活力; 但随后使细胞处于半合子突变状态, 发现通过单倍不足机制介导的A α 亚基表达抑制与肿瘤发生和细胞转归密切相关。由此提示PP2A亚基的转录和表达水平的调控在影响细胞功能活性中起重要作用, 与肿瘤发生具有关联性。

近年来我们的系列研究关注于PP2A的A亚基与不同B亚基

收稿日期: 2015-11-20; 修订日期: 2016-01-18

基金项目: 国家自然科学基金(81172705, 81472997, 81573181); 973计划前期研究专项(2014CB560710); 福建省自然科学基金项目(2014J01372, 2015J01344); 厦门大学山海基金项目(2013SH007)

作者信息: 庄群瑛, E-mail: 672678722@qq.com. *通信作者, 林忠宁,

E-mail: clzhn@xmu.edu.cn

CARCINOGENESIS, TERATOGENESIS & MUTAGENESIS

1 5 5

的基因调控区,包括5'侧翼端的启动子区(5'PR)和3'非翻译区(3'UTR)的SNPs及其单体型对基因转录和表达的影响;获得了中国汉族人群相关PP2A亚基基因(如PPP2R1A, PPP2R2D等)5'PR和3'UTR特定位点的SNP及其单体型分布,并通过病例-对照研究探讨了与原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)风险的关联性^[2];进一步研究发现PP2A的支架A α 亚基、调节B亚基的B55 δ 、B55 α 和B56 γ 等不同亚基表达调控可影响外源性化合物AFB1、CdCl₂等诱导的人肝L02细胞株的毒性作用;并发现外源受试物分别经由PP2A-A α 、-B56 γ 、-B55 δ 调控的核因子NF- κ B、孕烷X受体(pregnanane X receptor, PXR)或miR-133b等介导的信号通路,参与了细胞周期调节、肝细胞毒性诱导及肝癌细胞转归等过程^[13]。我们最新研究发现,PP2A-B亚基3'UTR多态性是人群HCC治疗敏感性不同的潜在原因之一。因此,探索B亚基对致癌过程的调控及其抗肿瘤机制,有利于探讨PP2A作为肿瘤预防及治疗敏感性靶点的实际意义。

2 PP2A-B亚基调控细胞周期

PP2A-B亚基被认为是其调控细胞周期发挥抗肿瘤作用的关键亚基^[14]。细胞周期过程中的许多蛋白,例如Cdc25、Wee1、Cdc6、DNA引物酶、TAU和Cyclin G2都受到PP2A-B亚基的调控,B亚基与细胞周期调控息息相关^[9]。研究表明,酵母Cdc55(在人类为B55)是胞质分裂所必需的;突变或耗竭Cdc55产生异常不受控制的细胞,表现为细胞分裂的部分阻滞^[15]。条件性敲除纤维母细胞中的B55,使其无法去磷酸化波形蛋白,导致间期动态分化和迁移的改变^[16]。B'(B56/PR61)家族中的B56 α 亚型在细胞周期G1期后期,可通过Cyclin G调控p53和通过后期促进复合物/细胞周期体(APC/C)组分调控Wnt信号通路^[17]。体外过表达B'(PR48/PR72/PR130)可以阻滞细胞在G1期,从而抑制细胞周期进程^[18]。

自从1989年发现冈田酸(Okadaic acid, OA)抑制PP2A可使M期提前,许多研究均验证了这一发现。Krasinska等^[19]证明了PP2A可通过CDK1活性与有丝分裂激酶活性的相互反作用,使得S期和M期有效地分开,在两个不同时相中保持动态转换。但OA并非PP2A特异性的抑制剂,不能区分PP2A的不同形式。近年来,关于有丝分裂中抑制PP2A-B55的高特异性机制研究部分解释了OA的作用并进一步明确了PP2A-B55的底物。

理论上,PP2A-B55有4种显著候选的特异性底物。首先,也是最重要的是Wee1和Cdc25,但尚不清楚它们是否仅被PP2A-B55去磷酸化。Hunt^[9]采用PP2A-B55耗竭实验得出,该酶可通过影响Wee1和Cdc25,或者APC/C,来控制CDK1活性,所以在无PP2A-B55的情况下,CDK1活性并未全部丧失,Cyclin B/CDK1复合物进入胞核,并在胞核内激活核膜分解和纺锤体装配,这解释了快速进入有丝分裂及有丝分裂维持的原因。其次,长城激酶(greatwall, Gwl)本身是PP2A-B55的一个直接或间接催化底物。2004年,Gwl作为一种新的激酶被发现,在促进有丝分裂的进入与维持有丝分裂的状态中发挥关键作用^[20]。Vigneron团队把Gwl最终可能的催化分子指向PP2A^[21];Castilho课题组随后将Gwl的催化分子精确为PP2A-B55^[22]。研究发现,Gwl磷酸化两个小调节蛋白, α -内磺肽(Ensa)和环磷酸腺苷调控

的磷蛋白19(Arpp19),然后结合到PP2A-B55上发挥抑制作用^[23];因此,Gwl并非直接调控PP2A-B55。在该自动调节环路中,Gwl通过Ensa和Arpp19诱导抑制PP2A-B55,从而通过抑制Wee1、激活Cdc25而活化CDK1,使其有效地磷酸化下游有丝分裂的相关蛋白。最后,许多CDK1的有丝分裂底物很可能也是PP2A-B55的作用底物。

近来的研究表明,PP2A-B55的不同亚型在不同细胞或不同条件下可能作为与CDK1反作用的磷酸酶发挥功能^[24]。质谱分析人宫颈癌HeLa细胞显示,B55 α Ser167位的磷酸化在有丝分裂期尤其活跃;同时,Ser167是CDK1底物结构域(Ser-Pro-X-Arg)中的一部分,提示CDK1与PP2A-B55 α 存在潜在的反馈调节^[25]。此外,Mochida等^[26]的研究也发现,包含B55 δ 调节亚基的PP2A合酶能拮抗CDK1的作用。将非洲爪蟾卵提取物的B55 δ 耗竭,促进有丝分裂的进入而抵抗其退出;相反地,额外加入纯化的PP2A-B55 δ 复合物,通过Wee1依赖的CDK1磷酸化,可延缓和阻断CDK1活化,剂量依赖性地减慢有丝分裂的启动。

PP2A去磷酸化动态调控细胞间期和有丝分裂期平衡的过程,被比喻成日本泉水shishi-odoshi^[19],这种细胞周期的调节机制可能被用于今后肿瘤的基因靶向性治疗。

3 PP2A-B亚基调控细胞周期机制应用于抗肿瘤治疗

PP2A作为一个肿瘤治疗的潜在靶点,近年来逐渐受到关注。许多PP2A的抑制剂和激动剂进入到临床试验。LB100是现处于临床I期试验阶段的水溶性PP2A抑制剂。研究发现,LB100可以增加卵巢癌细胞对于顺铂治疗的敏感性^[27]。Bai等^[28]也证实LB100抑制PP2A可以提高肝细胞癌化学治疗的细胞毒性。Lv等^[29]的研究团队发现,LB100单独或者与辐照联合作用于鼻咽癌CNE1和CNE2细胞,通过抑制PP2A,增加CDK1活性,从而应对DNA损伤后进入G2/M期,提示LB100可以提高鼻咽癌辐照治疗的有效性和降低治疗成本。最新的研究发现,应用非特异性抑制剂斑蝥素或OA抑制PP2A后,能经由JNK/SP-1信号通路下调CDK1的表达,导致人胰腺癌细胞阻滞于G2/M期^[30]。FTY-720是美国FDA批准的用于治疗多发性硬化症的药物,具有包括激活PP2A在内的多种作用模式;可通过活化PP2A诱导胰腺癌细胞凋亡,增加达沙替尼的抗肿瘤活性^[31];在乳腺癌早期,PP2A抑制导致了不良预后和阿霉素耐药,FTY-720可激活PP2A发挥潜在的治疗作用^[32]。研究提示,这些PP2A抑制剂和激动剂,通过调控PP2A活性,改变癌细胞周期的平衡,从而影响临床用药的抗肿瘤疗效。

PP2A经由CDK1调控细胞周期应用于肿瘤治疗的研究已经比较透彻;然而,确定具体发挥作用的PP2A亚基的研究还比较有限。探明关键的PP2A亚基将有助于今后肿瘤特异性靶向治疗的应用。PP2A-B亚基决定了其在细胞中不同的调节机制,并在抑制肿瘤转移中发挥重要作用。在高度转移性小鼠黑色素瘤BL6细胞中,Ito等^[33]发现截短B56 γ 亚基(Δ B56 γ),可提高桩蛋白(paxillin)的磷酸化水平,导致细胞死亡增加。过表达 Δ B56 γ 阻断了细胞周期检测点,提高了肿瘤遗传不稳定性,使得肿瘤从非转移性向转移性状态发展^[34]。因此,针对PP2A-B亚基及其抑

制剂和底物进行基因操作, 将为靶向性抗肿瘤药物的研发提供策略^[9]。

4 小结与展望

作为蛋白磷酸酶, PP2A除了与上述CDK1相互作用外, 有研究报道PP2A与细胞周期依赖性激酶CDK2, 以及与细胞周期调控激酶Plk1、ATM、ATR、Chk1和Chk2等均存在相互调控的关系。如最新研究发现, PP2A-B55 α 介导PP2A/Plk1结合与Plk1去磷酸化, 二者的结合在DNA损伤后以ATM/ATR和Chks依赖的方式增加^[35]。这些细胞周期相关激酶与PP2A相互作用, 从而维持机体内环境和细胞周期循环的稳态。在已有的研究中, PP2A与细胞周期相关激酶在细胞周期中相互调控的机制得到了较好的阐述, 但关于在其中发挥作用的PP2A具体亚基的研究仍十分有限。此外, 在接受外源性刺激后, PP2A可经由不同通路, 与CDKs相互作用, 调控不同细胞周期时相的阻滞情况; 然而, 对于外源化学物或者抗肿瘤药物, 是否能够经由二者平衡调控从而在致癌过程或抗肿瘤效应中发挥作用仍尚未明确。因此, 进一步开展该领域的研究将为肿瘤的化学预防与靶向PP2A的个性化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Chen F, Archambault V, Kar A, et al. Multiple protein phosphatases are required for mitosis in *Drosophila*[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(4): 293-303.
- [2] Chen HF, Mai JR, Wan JX, et al. Role of a novel functional variant in the PPP2R1A promoter on the regulation of PP2A-A alpha and the risk of hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): 59574.
- [3] Janssens V, Goris J, Van Hoof C. PP2A: the expected tumor suppressor[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(1): 34-41.
- [4] Alberts AS, Thorburn AM, Shenolikar S, et al. Regulation of cell cycle progression and nuclear affinity of the retinoblastoma protein by protein phosphatases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(2): 388-392.
- [5] Moule MG, Collins CH, McCormick F, et al. Role for PP2A in ARF signaling to p53[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(39): 14063-14066.
- [6] Yeh E, Cunningham M, Arnold H, et al. A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(4): 308-318.
- [7] Vuocolo S, Purev E, Zhang D, et al. Protein phosphatase 2A associates with Rb2/p130 and mediates retinoic acid-induced growth suppression of ovarian carcinoma cells[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 41881-41889.
- [8] Xu Y, Xing Y, Chen Y, et al. Structure of the protein phosphatase 2A holoenzyme[J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1239-1251.
- [9] Hunt T. On the regulation of protein phosphatase 2A and its role in controlling entry into and exit from mitosis[J]. *Adv Biol Regul*, 2013, 53(2): 173-178.
- [10] Zolnierowicz S, Csontos C, Bondor J, et al. Diversity in the regulatory B-subunits of protein phosphatase 2A: identification of a novel isoform highly expressed in brain[J]. *Biochemistry*, 1994, 33(39): 11858-11867.
- [11] Wang SS, Esplin ED, Li JL, et al. Alterations of the PPP2R1B gene in human lung and colon cancer[J]. *Science*, 1998, 282(5387): 284-287.
- [12] Chen W, Arroyo JD, Timmons JC, et al. Cancer-associated PP2A-A alpha subunits induce functional haploinsufficiency and tumorigenicity[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(18): 8183-8192.
- [13] 林丽娜, 林育纯, 陈慧峰, 等. PP2A-B56 γ 高表达抑制镉诱导的人肝L02细胞DNA损伤[J]. *癌变·畸变·突变*, 2012, 24(3): 189-194.
- [14] Kalev P, Sablina AA. Protein phosphatase 2A as a potential target for anticancer therapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(1): 38-46.
- [15] Healy AM, Zolnierowicz S, Stapleton AE, et al. *Cdc55*, a *saccharomyces-cerevisiae* gene involved in cellular morphogenesis: identification, characterization, and homology to the B-subunit of mammalian type-2a protein phosphatase[J]. *Mol Cell Biol*, 1991, 11(11): 5767-5780.
- [16] Turowski P, Myles T, Hemmings BA, et al. Vimentin dephosphorylation by protein phosphatase 2A is modulated by the targeting subunit B55[J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(6): 1997-2015.
- [17] Seeling JM, Miller JR, Gil R, et al. Regulation of beta-catenin signaling by the B56 subunit of protein phosphatase 2A[J]. *Science*, 1999, 283(5410): 2089-2091.
- [18] Seshacharyulu P, Pandey P, Datta K, et al. Phosphatase: PP2A structural importance, regulation and its aberrant expression in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 9-18.
- [19] Krasinska L, Domingo-Sananes MR, Kapuy O, et al. Protein phosphatase 2A controls the order and dynamics of cell-cycle transitions[J]. *Mol Cell*, 2011, 44(3): 437-450.
- [20] Yu JT, Fleming SL, Williams B, et al. Greatwall kinase: a nuclear protein required for proper chromosome condensation and mitotic progression in *Drosophila*[J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(4): 487-492.
- [21] Vigneron S, Brioudes E, Burgess A, et al. Greatwall maintains mitosis through regulation of PP2A[J]. *EMBO J*, 2009, 28(18): 2786-2793.
- [22] Castilho PV, Williams BC, Mochida S, et al. The M phase kinase greatwall (Gwl) promotes inactivation of PP2A/B55 delta, a phosphatase directed against CDK phosphosites[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(22): 4777-4789.
- [23] Mochida S, Maslen SL, Skehel M, et al. Greatwall phosphorylates an inhibitor of protein phosphatase 2A: That is essential for mitosis[J]. *Science*, 2010, 330(6011): 1670-1673.
- [24] Jeong AL, Yang Y. PP2A function toward mitotic kinases and substrates during the cell cycle[J]. *Bmb Reports*, 2013, 46(6): 289-294.
- [25] Schmitz MH, Held M, Janssens V, et al. Live-cell imaging RNAi screen identifies PP2A-B55 alpha and importin-beta 1 as key mitotic exit regulators in human cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 886-893.
- [26] Mochida S, Ikeo S, Gannon J, et al. Regulated activity of PP2A-B55 delta is crucial for controlling entry into and exit from mitosis in *Xenopus* egg extracts[J]. *EMBO J*, 2009, 28(18): 2777-2785.
- [27] Chang KE, Wei BR, Madigan JP, et al. The protein phosphatase 2A

(下转封三)



- regulation and AKT inactivation[J]. *Haematologica*, 2015, 100(12): 1553–1563.
- [17] Aroui S, Dardevet L, Ajmia WB, et al. A Novel platinum–naurocalcine conjugate induces apoptosis of human glioblastoma cells by acting through the ROS–ERK/AKT–p53 pathway[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(12): 4336–4348.
- [18] Behera B, Mishra D, Roy B, et al. Abrusprecatorius agglutinin–derived peptides induce ROS–dependent mitochondrial apoptosis through JNK and Akt/P38/P53 pathways in HeLa cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 222C: 97–105.
- [19] Burhans WC, Heintz NH. The cell cycle is a redox cycle: linking phase–specific targets to cell fate[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(9): 1282–1293.
- [20] Maryanovich M, Gross A. A ROS rheostat for cell fate regulation[J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(3): 129–134.
- [21] 曾昭著. 是肿瘤转移还是炎症扩散[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(3): 173.
- [22] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM–1 and VCAM–1 expression through ROS–dependent NF–kappaB activation in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 886–895.
- [23] Shimizu H, Yisireyli M, Higashiyama Y, et al. Indoxyl sulfate upregulates renal expression of ICAM–1 via production of ROS and activation of NF–kappaB and p53 in proximal tubular cells[J]. *Life Sci*, 2013, 92(2): 143–148.
- [24] Song HY, Ryu J, Ju SM, et al. Extracellular HIV–1 Tat enhances monocyte adhesion by up–regulation of ICAM–1 and VCAM–1 gene expression via ROS–dependent NF–kappaB activation in astrocytes[J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(1): 27–37.
- [25] Lee KJ, Hwang SJ, Choi JH, et al. Saponins derived from the roots of *Platycodon grandiflorum* inhibit HT–1080 cell invasion and MMPs activities: regulation of NF–kappaB activation via ROS signal pathway[J]. *Cancer Lett*, 2008, 268(2): 233–243.
- [26] Guo J, Xu Y, Ji W, et al. Effects of exposure to benzo[a]pyrene on metastasis of breast cancer are mediated through ROS–ERK–MMP9 axis signaling[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 234(3): 201–210.
- [27] Cho KH, Choi MJ, Jeong KJ, et al. A ROS/STAT3/HIF–1alpha signaling cascade mediates EGF–induced TWIST1 expression and prostate cancer cell invasion[J]. *Prostate*, 2014, 74(5): 528–536.
- [28] Sinnberg T, Noor S, Venturelli S, et al. The ROS–induced cytotoxicity of ascorbate is attenuated by hypoxia and HIF–1alpha in the NCI60 cancer cell lines[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(3): 530–541.
- [29] Liu Q, Shuhendler A, Cheng J, et al. Cytotoxicity and mechanism of action of a new ROS–generating microsphere formulation for circumventing multidrug resistance in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(2): 323–333.
- [30] Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF–kappaB[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(3): 241–246.
- [31] Bonavida B. RKIP–mediated chemo–immunosenitization of resistant cancer cells via disruption of the NF–kappaB/Snail/YY1/RKIP resistance–driver loop[J]. *Crit Rev Oncog*, 2014, 19(6): 431–445.
- [32] Koti M, Gooding RJ, Nuin P, et al. Identification of the IGF1/PI3K/NF kappaB/ERK gene signalling networks associated with chemotherapy resistance and treatment response in high–grade serous epithelial ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 549.
- [33] 杨洁, 汤雪明, 李慧, 等. 大黄素提高HeLa细胞对三氧化二砷促凋亡敏感性的研究[J]. *实验生物学报*, 2003, 36(6): 465–475.
- [34] Harris RE, Beebe–Donk J, Doss H, et al. Aspirin, ibuprofen, and other non–steroidal anti–inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non–selective COX–2 blockade (review)[J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(4): 559–583.
- [35] Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Aspirin and COX–2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(1): 345.

(上接第157页)

- inhibitor LB100 sensitizes ovarian carcinoma cells to cisplatin–mediated cytotoxicity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1): 90–100.
- [28] Bai XL, Zhang Q, Ye LY, et al. Inhibition of protein phosphatase 2A enhances cytotoxicity and accessibility of chemotherapeutic drugs to hepatocellular carcinomas[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(8): 2062–2072.
- [29] Lv P, Wang Y, Ma J, et al. Inhibition of protein phosphatase 2A with a small molecule LB100 radiosensitizes nasopharyngeal carcinoma xenografts by inducing mitotic catastrophe and blocking DNA damage repair[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(17): 7512–7524.
- [30] Gong FR, Wu MY, Shen M, et al. PP2A inhibitors arrest G2/M transition through JNK/Sp1–dependent down–regulation of CDK1 and autophagy–dependent up–regulation of p21[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(21): 18469–18483.
- [31] Chien W, Sun QY, Lee KL, et al. Activation of protein phosphatase 2A tumor suppressor as potential treatment of pancreatic cancer[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4): 889–905.
- [32] Rincon R, Cristobal I, Zazo S, et al. PP2A inhibition determines poor outcome and doxorubicin resistance in early breast cancer and its activation shows promising therapeutic effects[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(6): 4299–4314.
- [33] Ito A, Kataoka TR, Watanabe M, et al. A truncated isoform of the PP2A B56 subunit promotes cell motility through paxillin phosphorylation[J]. *EMBO J*, 2000, 19(4): 562–571.
- [34] Ito A, Koma Y, Watabe K, et al. A truncated isoform of the protein phosphatase 2A b56 gamma regulatory subunit may promote genetic instability and cause tumor progression[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(1): 81–91.
- [35] Wang L, Guo Q, Fisher LA, et al. Regulation of polo–like kinase 1 by DNA damage and PP2A/B55 alpha[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(1): 157–166.

