

细胞分裂周期蛋白20在肿瘤发生发展中的作用及研究进展

赵吉萍² 郭新建¹ 郑小影^{1*} 韩志平² 杜宝荣²

1. 青海大学附属医院病理科 青海西宁 810000

2. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

摘要: 细胞分裂周期20 (CDC20) 作为一种细胞周期调节因子, 是细胞周期检查点中的靶分子, 在细胞周期调控尤其有丝分裂进程中发挥关键作用。近年来, 大量研究表明CDC20参与调控细胞周期进程、增殖分化、损伤修复、细胞凋亡和迁移等生物学过程, 与肿瘤的发生发展、细胞增殖和凋亡、迁移和耐药、免疫浸润和生存预后不良等病理过程密切相关, 其异常表达广泛存在于多种恶性肿瘤中。本文将对CDC20的基本结构、生物学功能、在肿瘤发生发展中的作用机制、以及其作为肿瘤治疗靶点和潜在预后生物标志物的临床意义进行阐述, 旨在为肿瘤的诊断、治疗和预后评估提供理论依据。

关键词: CDC20; 细胞周期; 肿瘤; 治疗靶点; 预后评估

肿瘤发生发展与细胞周期调控失衡密切相关。细胞分裂周期20 (Cell Division Cycle 20, CDC20) 作为细胞周期关键调控因子, 其异常表达参与多种肿瘤的恶性进展。深入研究CDC20的作用机制, 对于揭示肿瘤发病机制、开发新型诊断标志物和治疗靶点具有重要价值。

一、CDC20基本结构与生物学功能

(一) CDC20的基因与蛋白结构

CDC20基因位于人类染色体1p34.1区域, 其编码的蛋白质属于WD重复域家族, 由约499个氨基酸组成, 相对分子质量约为55 kDa。CDC20蛋白的WD重复结构域包含多个保守的Trp-Asp (WD) 基序^[1], 这些基序参与蛋白质-蛋白质相互作用, 使得CDC20能够与其他多种细胞周期调控蛋白结合, 形成功能性复合物, 在细胞周期调控中发挥作用。

(二) CDC20在细胞周期中的正常功能

在正常细胞周期中, CDC20主要在有丝分裂过程发挥关键作用。染色体分离和有丝分裂退出由1.2-MDa泛素连接酶APC/C (后期促进复合物/环状体) 及其共激活因子CDC20启动^[2, 3]。CDC20是细胞周期调控的核心蛋白, 尤其在有丝分裂中期向后期的转换过程中发挥关键作用。在有丝分裂前期, CDC20与细胞周期蛋白B和CDC2激酶结合形成复合物, 该复合物激活有丝分裂促进因子 (MPF), 推动细胞从G2期进入有丝分裂期。在有丝分裂中期, 当染色体正确排列在赤道板上, 纺锤体组装检测点 (SAC) 被满足后, 共激活因子CDC20激活

APC/C。APC/C是一种泛素E3连接酶, 它通过催化细胞周期调控蛋白如Cyclin B、securin等底物的泛素化修饰, 使其被蛋白酶体降解, 从而促使细胞从有丝分裂中期进入后期, 实现姐妹染色单体的正确分离, 保证细胞分裂过程中染色体数目和遗传物质的稳定传递^[2, 4, 5]。

二、CDC20与肿瘤发生发展的关系

(一) CDC20促进肿瘤发生发展的作用机制

1. 调控细胞周期促进肿瘤细胞增殖

CDC20通过异常激活APC/C加速细胞周期蛋白的降解, 驱动肿瘤细胞周期进程, 是其失控性增殖的重要机制。

2. 影响染色体稳定性

CDC20功能异常导致染色体分离错误, 诱发肿瘤细胞基因组不稳定性^[6]。这种遗传学改变通过累积基因突变和染色体畸变, 促进肿瘤恶性转化和进展^[5]。

3. 促进肿瘤细胞侵袭和转移

上皮表型的缺失和基质特征的获得是上皮-间质转化 (EMT) 的主要特征^[7]。一方面, CDC20可能通过调控上皮-间质转化 (EMT) 相关信号通路, 使上皮细胞失去极性和细胞间连接, 获得间质细胞特性, 从而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[8]; 另一方面, CDC20高表达通过促进基质金属蛋白酶 (MMPs) 分泌降解细胞外基质, 破坏肿瘤侵袭的组织学屏障, 促进肿瘤细胞与原发肿瘤分离、侵袭和转移, 为肿瘤细胞的侵袭和转移创造条件^[9]。

4. 参与肿瘤免疫逃逸

CDC20可能通过下调肿瘤细胞表面MHC-I类分子表达,削弱细胞毒性T淋巴细胞识别能力,介导免疫逃逸,从而促进肿瘤进展并影响免疫治疗应答^[10]。

(二) CDC20在不同肿瘤中的表达及意义

众多研究表明CDC20在多种肿瘤中呈高表达导致其功能失调,与肿瘤的发生发展、细胞增殖和凋亡、迁移和耐药、免疫浸润、自噬和生存预后不良等病理过程密切相关^[6, 11-13]。

1. 在胃癌 (Gastric Cancer, GC) 中的表达

GEPIA数据库(<http://gepia2.cancer-pku.cn>)分析显示CDC20在胃癌组织中表达显著上调。Ding等人^[14]研究证实CDC20表达上调与GC侵袭性进展和不良预后(包括总生存期缩短及复发率升高)显著相关,且与肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、TNM分期等临床病理特征密切相关,是其独立预后因素。CDC20首次被确定为预测GC患者临床不良结局的独立标志物。邓等^[15]证明,V-Myb鸟类髓细胞增多症病毒癌基因同源物样2(MYBL2)在GC细胞中显著上调,CDC20与MYBL2协同作用通过激活Wnt/ β -catenin信号通路,介导GC细胞的增殖、迁移、侵袭并抑制凋亡。隋等人^[16]进一步研究表明,CDC20在GC发生发展中发挥癌基因作用。因此,CDC20可能成为胃癌潜在预后生物标志物及治疗靶标^[17]。

2. 在结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 中的表达

刘等人^[18]研究表明CDC20在CRC中呈高表达,且与肿瘤低分化、晚期TNM分期及神经侵犯等不良临床病理特征密切相关,提示CDC20可能参与肿瘤细胞的增殖、周期调控等过程,促进CRC的发生、发展。CDC20高表达是结直肠癌患者预后的独立危险因素,可作为潜在预后生物标志物。

3. 在肺腺癌 (Lung Adenocarcinoma, LUAD) 中的表达

研究证实CDC20在LUAD中高表达,且是患者不良预后的独立危险因素。沉默CDC20可显著抑制LUAD细胞(A549/H1299)的增殖、迁移与侵袭能力,提示其可能在调控LUAD细胞增殖、迁移和侵袭过程等方面发挥致癌作用,其作用机制可能涉及Wnt/ β -catenin信号通路,CDC20有望成为肺腺癌新的预后标志物与治疗靶点^[19]。

4. 在宫颈癌中的表达

莫等人^[20]通过TCGA生信分析和临床组织样本确证CDC20在宫颈癌中高表达,与肿瘤分级、临床分期、免

疫浸润及预后不良等密切相关,提示其可能通过调控细胞自噬及Wnt/ β -catenin信号通路,促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭,从而导致宫颈癌患者预后不良和5年低生存率,探讨CDC20在宫颈癌中的高表达参与自噬,为进一步揭示CDC20在宫颈癌的发生和发展机制中的研究提供了一定的参考依据。CRISPR/Cas9双靶点敲除CDC20,可抑制宫颈癌细胞增殖、迁移并诱导凋亡,表明CDC20可能是宫颈癌预后标志物及潜在治疗靶点^[21]。

5. 在胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 中的表达

高迁移率组核小体结合域2(HMGN2)通过结合组蛋白并调控H3K27的乙酰化水平,增强CDC20的转录活性,从而促进胶质母细胞瘤的增殖和细胞周期进程。此外,研究发现HMGN2和CDC20的高表达与胶质瘤患者的不良预后显著相关,提示二者在胶质母细胞瘤进展中具有核心调控作用,不仅可作为评估患者预后的潜在生物标志物,更为胶质瘤的靶向治疗提供了新的分子靶点^[22]。值得注意的是,CDC20通过泛素化途径参与底物蛋白降解,在树突形态发生、突触前分化、皮质发育及树突棘密度调控等神经生物学过程中具有重要功能,这为开发针对神经系统疾病的新型基因治疗策略提供了理论依据^[23]。

6. 在其他肿瘤中的表达

CDC20在三阴性乳腺癌患者中的过表达与肿瘤分化程度、肿瘤大小、淋巴结浸润、远处转移、TNM分期和乳腺癌细胞因子水平呈正相关^[24],CDC20有望成为三阴性乳腺癌患者治疗靶点。Yang等^[7]研究发现CDC20在肝细胞肝癌(HCC)中高表达,且与不良预后相关。敲低CDC20可抑制HCC细胞迁移和侵袭,下调N-cadherin、Vimentin和Ki-67表达,上调E-cadherin表达,提示CDC20可能通过调控EMT进程促进HCC细胞的增殖、迁移和侵袭等恶性生物学功能。CDC20有望成为治疗人类癌症有效的生物标志物和治疗靶点。

三、CDC20在肿瘤临床诊断和预后评估中的意义

(一) 作为肿瘤诊断标志物

由于CDC20在多种肿瘤组织中高表达,检测肿瘤组织中CDC20的表达水平有望成为肿瘤诊断的辅助指标。研究表明^[25]CDC20在子宫内膜癌(UCEC)组织中表达显著高于正常组织,且表达水平随肿瘤分级和分期的升高而增加,与不良预后密切相关,表明CDC20可能通过促进肿瘤恶性进展发挥癌基因作用,可作为UCEC诊断和预后的辅助生物标志物,并可在一定程度上反应肿瘤病

情进展,联合传统标志物有望提高早期诊断价值。

(二) 用于肿瘤预后评估

CDC20作为一种关键的细胞周期调控蛋白,在多种恶性肿瘤中呈现显著高表达状态,其表达水平与患者不良预后密切相关。多项临床研究证实,在结直肠癌、宫颈癌及乳腺癌等多种实体肿瘤中,CDC20的高表达与患者总生存期的缩短独立相关,提示CDC20可作为评估多种恶性肿瘤预后的独立生物标志物^[26]。研究发现^[27],在雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌中,CDC20可作为预测内分泌治疗耐药的潜在生物标志物,指导临床治疗策略由传统内分泌治疗向联合/替代靶向治疗转变。检测CDC20表达为早期诊疗、疗效评估及预后判断提供了新方向,为精准治疗提供基础依据。

四、CDC20作为肿瘤治疗靶点的研究

鉴于CDC20在肿瘤发生发展中的关键作用,以CDC20为靶点开发新型抗肿瘤药物成为研究热点。目前,针对CDC20抑制剂研发主要集中在以下几个方面:

Apcin是一种新型小分子CDC20抑制剂,它竞争性结合CDC20的D-box结合结构域阻断底物识别以竞争性抑制APC/C依赖性泛素化^[12, 28]。CDC20抑制剂与吉西他滨联用可显著抑制胰腺癌细胞生长并诱导凋亡,同时能够降低吉西他滨耐药细胞的增殖能力并促进其凋亡,研究表明,CDC20在胰腺癌吉西他滨耐药中发挥关键调控作用,有望成为克服治疗胰腺癌吉西他滨耐药的潜在靶标^[29]。

甲苯磺酰-L-精氨酸甲酯(tosyl-L-arginine methyl ester, TAME)是一种阻断APC/C-CDC20或CDH1相互作用的小分子,而pro-TAME是TAME的一种细胞渗透性衍生物^[28],TAME/Pro-TAME通过干扰APC/C-CDC20的异亮氨酸-精氨酸(IR)相互作用诱导有丝分裂阻滞^[30]。

李等人^[31]首次明确提出CDC20通过激活PI3K/Akt/mTOR通路在非小细胞肺癌(NSCLC)对吉非替尼耐药,为克服靶向治疗耐药提供了新靶点。该研究为开发CDC20抑制剂联合表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗提供了新思路,有望克服NSCLC靶向治疗耐药难题,同时,也为临床制定联合用药策略及开发新型靶向干预手段提供新的理论依据。

五、结论与展望

CDC20作为细胞周期调控核心因子,其通过调控细胞周期促进肿瘤细胞增殖、破坏基因组稳定性、促进上皮-间质转化及参与免疫逃逸等多种机制,在肿瘤的发

生发展、细胞增殖和凋亡、迁移和耐药及生存预后不良等中发挥癌基因的作用。大量临床研究表明,CDC20在胃癌、结直肠癌、肺腺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中高表达,且与患者的不良临床病理特征及预后密切相关,展现出作为新型诊断与独立预后生物标志物的巨大潜力,但仍有许多问题有待深入探讨:基础研究需进一步阐明CDC20的分子调控机制及其与相关信号通路的交互作用;临床转化亟待开展多中心研究验证其作为肿瘤标志物和治疗靶点的有效性;药物研发应着力开发特异性CDC20抑制剂及其联合治疗策略,为实现肿瘤的精准诊断与个体化治疗提供新的理论依据和实践方案。

参考文献

- [1]BRUNO S, GHELLI LUSERNA DI ROR à A, NAPOLITANO R, et al. CDC20 in and out of mitosis: a prognostic factor and therapeutic target in hematological malignancies [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 159.
- [2]QIAO R, WEISSMANN F, YAMAGUCHI M, et al. Mechanism of APC/C CDC20 activation by mitotic phosphorylation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(19).
- [3]MCLEAN J R, CHAIX D, OHI M D, et al. State of the APC/C: organization, function, and structure [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2011, 46(2): 118-36.
- [4]PRIMORAC I, MUSACCHIO A. Panta rhei: the APC/C at steady state [J]. *J Cell Biol*, 2013, 201(2): 177-89.
- [5]GREIL C, ENGELHARDT M, WÄSCH R. The Role of the APC/C and Its Coactivators Cdh1 and Cdc20 in Cancer Development and Therapy [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 941565.
- [6]WANG L, ZHANG J, WAN L, et al. Targeting Cdc20 as a novel cancer therapeutic strategy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 151: 141-51.
- [7]YANG G, WANG G, XIONG Y, et al. CDC20 promotes the progression of hepatocellular carcinoma by regulating epithelial mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1).
- [8]DIEPENBRUCK M, CHRISTOFORI G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 43: 7-13.
- [9]PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis [J]. *Trends*

Cell Biol, 2019, 29(3): 212-26.

[10]WU X, LI T, JIANG R, et al. Targeting MHC-I molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 194.

[11]WANG S, CHEN B, ZHU Z, et al. CDC20 overexpression leads to poor prognosis in solid tumors: A system review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(52): e13832.

[12]HE W, MENG J. CDC20: a novel therapeutic target in cancer [J]. Am J Transl Res, 2023, 15(2): 678-93.

[13]YANG C, GE Y, ZANG Y, et al. CDC20 promotes radioresistance of prostate cancer by activating Twist1 expression [J]. Apoptosis, 2023, 28(11-12): 1584-95.

[14]DING Z Y, WU H R, ZHANG J M, et al. Expression characteristics of CDC20 in gastric cancer and its correlation with poor prognosis [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(2): 722-7.

[15]DENG Q, WU L, LI Y, et al. MYBL2 in synergy with CDC20 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells [J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(9): 957-66.

[16]隋文文, 肖瑶, 王瑞涵, et al. CDC20在胃腺癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(18): 3502-6.

[17]莫艳秀, 叶敏, 曹颖琦, et al. CDC20调控Wnt/ β -catenin通路在肿瘤发生发展中的作用研究进展 [J]. 湖南学院学报(医学版), 2023, 25(03): 75-9.

[18]刘然, 熊中原, 王晓红. 结直肠癌组织中CCNA1、CDC20表达水平及临床预后意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(05): 921-5.

[19]周雪芹, 栾艳超, 赵莉, et al. CDC20在肺腺癌组织中的表达及对肺腺癌细胞增殖和侵袭的影响研究 [J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(05): 460-72.

[20]莫艳秀, 徐欧欧, 李梁政, et al. 基于TCGA数据库探讨CDC20在宫颈癌组织中的表达及其对癌细胞自噬的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2025, 33(03): 375-87.

[21]莫艳秀, 舒洋, 莫钰兰, et al. CRISPR/Cas9技

术敲除细胞分裂周期蛋白20基因对宫颈癌细胞的增殖及侵袭转移的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2025: 1-12.

[22]ZHONG J, SHI S, PENG W, et al. HMGN2 accelerates the proliferation and cell cycle progression of glioblastoma by regulating CDC20 expression [J]. Genes Dis, 2025, 12(3): 101433.

[23]汪鑫, 葛顺楠. CDC20参与泛素化功能及其在中枢神经系统中的作用 [J]. 空军军医大学学报, 2025, 46(03): 386-91.

[24]SONG C, KENDI A T, LOWE V J, et al. The A20/TNFAIP3-CDC20-CASP1 Axis Promotes Inflammation-mediated Metastatic Disease in Triple-negative Breast Cancer [J]. Anticancer Res, 2022, 42(2): 681-95.

[25]ZHANG Q, WANG Y, XUE F. ASPM, CDC20, DLGAP5, BUB1B, CDCA8, and NCAPG May Serve as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Endometrial Carcinoma [J]. Genet Res (Camb), 2022, 2022: 3217248.

[26]叶蕾. CDC20在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 黑龙江科学, 2022, 13(06): 134-6.

[27]ALFARSI L H, ANSARI R E, CRAZE M L, et al. CDC20 expression in oestrogen receptor positive breast cancer predicts poor prognosis and lack of response to endocrine therapy [J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 178(3): 535-44.

[28]SACKTON K L, DIMOVA N, ZENG X, et al. Synergistic blockade of mitotic exit by two chemical inhibitors of the APC/C [J]. Nature, 2014, 514(7524): 646-9.

[29]蒋世力, 温景然, 冯秋月, et al. CDC20在逆转腺癌细胞吉西他滨耐药中的作用 [J]. 贵州医科大学学报, 2025, 50(09): 1334-41.

[30]ZENG X, SIGOILLOT F, GAUR S, et al. Pharmacologic inhibition of the anaphase-promoting complex induces a spindle checkpoint-dependent mitotic arrest in the absence of spindle damage [J]. Cancer Cell, 2010, 18(4): 382-95.

[31]李之坚, 张冰, 刘宁. 细胞分裂周期蛋白20通过激活PI3K/Akt/mTOR通路驱动非小细胞肺癌吉非替尼耐药 [J]. 中国生物化学与分子生物学报: 1-12.