

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.028

CDCA8 在肿瘤发生发展及耐药中的研究进展*

顾汇权,张涵强,王芳玉,姚龙宇,周小天 综述,刘 婧[△]审校

海南医学院药理教研室,海南海口 571199

摘要:细胞分裂周期相关基因(CDCA)8是CDCA家族中的一个成员,早期在胚胎干细胞中被发现,用于调控有丝分裂期间着丝粒的定位及纺锤体的稳定性。近年越来越多的研究发现CDCA8在肺癌、肝癌、黑色素瘤和胰腺癌等多种肿瘤组织中呈高表达,并与肿瘤的分级、不良预后密切相关。干扰CDCA8的表达会显著抑制肿瘤的生长以及转移,诱导细胞周期的阻滞及细胞凋亡,同时提高肿瘤细胞对顺铂和他莫昔芬的灵敏度,而对正常细胞影响较小。故认为CDCA8是治疗恶性肿瘤的一个潜在干预靶点。本文从预后情况、作用机制以及耐药关系出发,对CDCA8在肿瘤中的功能和作用的机制通路进行讨论,旨在为临床上肿瘤生物标志物的筛选及靶向药物研发提供新思路。

关键词:细胞分裂周期相关基因8; 肿瘤; 治疗靶点; 耐药

中图法分类号:R730.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0405-05

Research progress of CDCA8 in tumor development and drug resistance*

GU Huiquan, ZHANG Hanqiang, WANG Fangyu, YAO Longyu, ZHOU Xiaotian, LIU Qiang[△]

Department of Pharmacology, Hainan Medical University, Haikou, Hainan 571199, China

Abstract: Cell division cycle-associated gene (CDCA) 8 is a member of the CDCA family, which is discovered early in embryonic stem cells and used to regulate the localization of the mitotic granule and the stability of the spindle during mitosis. In recent years, more and more studies have found that CDCA8 is highly expressed in a variety of tumor tissues, including lung cancer, hepatocellular carcinoma, melanoma and pancreatic cancer, and it is closely associated with tumor grade and poor prognosis. Interfering with CDCA8 expression can significantly inhibit tumor growth and metastasis, induce cell cycle arrest and apoptosis, and increase the sensitivity of tumor cells to cisplatin and tamoxifen, with little effect on normal cells. Therefore, it is considered that CDCA8 is a potential intervention target for the treatment of malignant tumors. In this paper, the function of CDCA8 in tumors and the mechanistic pathway of its action are discussed in terms of prognosis, mechanism of action, and drug resistance relationship, aiming to provide new ideas for the screening of tumor biomarkers in the clinic as well as the development of targeted drugs.

Key words: cell division cycle associated 8; tumor; treatment targets; drug resistance

细胞周期相关蛋白的异常引起的细胞增殖不受控制,使肿瘤细胞具有更强的侵袭、转移及耐药能力,因此,细胞周期进程失调被认为是癌症的一个共同特征^[1-2]。近年来,越来越多的细胞周期相关蛋白成为恶性肿瘤早期诊断的生物标志物 and 治疗的潜在靶点。细胞分裂周期相关基因(CDCA)和蛋白家族共有8名成员组成,即CDCA1~8。CDCA家族成员的异常表达与多种肿瘤的发生和发展密切相关,例如CDCA2作为一种核蛋白,负责调控蛋白磷酸酶1在染色质中的靶向定位,过表达可通过加速细胞周期进程,促进肿瘤细胞增殖^[3];CDCA7是一种DNA结合蛋白,异常表达时可激活转录相关因子,促进肿瘤的迁移及血

管的生成^[4]。CDCA8也称为Borealin/Dasra B,位于人染色体1p34.2,含11个外显子和10个内显子,cDNA总长2139bp,编码280个氨基酸^[5]。既往研究发现CDCA8在胚胎干细胞和多种癌细胞中的转录活性显著增加,且相较于CDCA其他成员,CDCA8在肿瘤和正常组织中的表达差异更显著^[6-7]。上调的CDCA8是促进癌症恶性进展的关键,在癌症发生及恶性病变中发挥着重要作用。本文对CDCA8在肿瘤中的功能及可能的作用机制进行综述,以期对靶向CDCA8的治疗提供新思路。

1 CDCA8的结构和功能

CDCA8与有丝分裂激酶B(AuroraB)、内部着丝

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(82060851);海南医学院创新实验项目(HYYS2021A35)。[△] 通信作者,E-mail:470048098@qq.com。

粒蛋白(INCENP)、生存素(Survivin)共同组成染色体载客复合体(CPC)的重要部分^[8]。在结构上,Borealin直接与Survivin和INCENP结合,在体外展现出类似三重螺旋结构^[9]。Borealin可通过N末端141个残基与Survivin的相互作用定位到中央纺锤体和中间体。Borealin虽然不与AuroraB直接连接,但可以通过前58个氨基酸与INCENP结合,并通过INCENP的C端区域与AuroraB连接使其激活,用于着丝粒的靶向定位^[10]。

根据其结构特征,Borealin在动物和真菌中处于保守状态^[9]。并且有研究发现Borealin可受多个位点的磷酸化调控,例如,单极纺锤体蛋白激酶1(MPS1)在Thr230上的磷酸化,提高了Aurora B酶的活性^[11]。细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)的磷酸化,促进CPC靶向着丝粒定位^[12]。在有丝分裂间期,Borealin见于异染色质上;而前中期转移进入着丝粒内高度聚集;在中后期,Borealin离开着丝粒内,转移到中心纺锤体微管,随后定位于细胞皮层;最终,在末期和细胞质分裂期,Borealin定位于皮层中部^[13]。Borealin缺失将减慢有丝分裂进程,导致着丝粒-纺锤体失连和异位纺锤极形成,还导致细胞增殖缺陷、p53积累和小鼠早期胚胎死亡^[14-15]。一般来说,在人类有丝分裂细胞中,Borealin纠正着丝粒-纺锤体失连,稳定双极纺锤体,同时其二聚体结构域调控着丝粒的动态交换,以实现最佳的CPC功能^[16]。除此之外,Borealin还在有丝分裂过程中参与了染色体排列的调节、纺锤体信号传导和胞质分裂及细胞动态定位等功能^[16-17]。

2 CDCA8与肿瘤发生和发展之间的关系

CDCA8是有丝分裂中的关键调控基因,作为一种细胞周期调节剂,CDCA8的表达受致癌相关转录因子的调控。DAI等^[18]发现,核因子YA(NF-YA)可在肝癌细胞中激活CDCA8依赖的启动子区,促进CDCA8的转录及核内聚集。同源物NF-YB会介导NF-YC核靶向作用,形成二聚体^[19],进一步增加NF-Y亚基与CDCA8启动子区结合的活性,促进肝癌的恶性进展。XIANG等^[20]和CHEN等^[21]研究表明,在肺腺癌细胞中,CDCA8可以通过正反馈的形式作用于p53,p53的缺失会进一步诱导有丝分裂缺陷,诱导肿瘤恶性进展。除此之外,信号通路的激活也是CDCA8的调控模式之一。有研究证实,在黑色素瘤中,CDCA8的过表达可激活ROCK通路,降低caspase-3水平,诱导肌球蛋白MLC磷酸化,促进肿瘤的淋巴结转移及转移灶的形成^[22-24]。综上所述,CDCA8可通过调控转录因子、凋亡蛋白及激活信号通路等方式促进肿瘤细胞的发展及转移。

2.1 CDCA8与肺癌 基于癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达综合数据库(GEO)筛选发现,在肺癌患者中包括CDCA8在内的9个关键基因表达水平明

显上调,并且其表达水平与肿瘤大小、病理分级、TNM分期呈正相关,CDCA8水平越高,肺癌患者生存率越低^[25]。

HAYAMA等^[26]利用小RNA敲低LC319和SBC-5细胞中CDCA8的表达,发现可以显著抑制细胞的增殖和集落形成,并诱导细胞周期G1期的滞留,提示CDCA8可通过调控细胞周期,影响肺癌的发展和转化。更多的研究结果也证明了这个观点,肺癌细胞中CDCA8水平的降低会上调p53的水平,抑制周期检查点蛋白CDC2和Cyclin B1的水平,干扰拓扑异构酶II的水平,阻止细胞进入有丝分裂阶段并加强细胞周期的停滞,从而引起肺癌细胞的凋亡^[27-29]。除此之外,HU等^[30]通过分析肺腺癌患者的miRNA表达谱,发现miRNA-133b对CDCA8存在靶向负相关作用,miRNA-133b可以与CDCA8的3'-UTR端结合,靶向诱导CDCA8的mRNA序列降解,进而调控miR-133b水平,逆转因CDCA8缺失而引起的细胞活力下降。综上所述,CDCA8可能通过细胞周期、转录调控等不同机制在肺癌的发生与发展中发挥重要作用。

2.2 CDCA8与肝癌 SHUAI等^[31]发现在人类肝细胞癌中CDCA8呈高表达,且表达水平与患者的TNM分类,临床分期,组织学分级相关。因此CDCA8也可以作为鉴别肝癌的潜在生物标志物。

敲低肝癌细胞中的CDCA8不仅可以上调抑癌基因CDKN2B的水平,抑制细胞周期蛋白依赖激酶的活性,还可下调CyclinA2、CyclinD1、CyclinB1、CDK4、CDK6、p-CDC2等细胞周期蛋白水平,干扰细胞检查点的进行,从而引起细胞周期停滞^[32]。此外,下调CDCA8还可增加凋亡蛋白caspase-7以及肿瘤抑制性因子ATF3和GADD34蛋白水平,引起致癌信号通路AKT/ β -catenin失活,促进肝癌的凋亡^[33]。

另外有研究发现,在动物体内利用杂交技术靶向敲除小鼠肝细胞中的CDCA8后,这些小鼠在生长过程中并没有出现明显的不良反应;后续通过插入致癌基因 Δ N90- β -Catenin和c-Met诱发肝癌后,可以观察到肝癌的恶性进展被显著抑制^[32]。因此,筛选靶向CDCA8的小分子化合物不仅能很好地抑制肝癌的进展,且对于研究对象本身的损伤也更小。

2.3 CDCA8与黑色素瘤 GUO等^[34]发现CDCA8的转录水平在黑色素瘤患者中明显上调,低水平的患者预后更差,表明CDCA8可作为黑色素瘤预后的独立预测因子。另外,通过免疫细胞浸润分析发现CDCA8的表达与B细胞、中性粒细胞、树突状细胞浸润呈正相关。因此,在黑色素瘤中CDCA8不仅能作为生物标志物用于早期诊断,还能用于术后的预后评估^[35]。

另一项研究表明,转运蛋白TMED3水平的降低可以引起内源性CDCA8的水平耗竭,并引起下游p-

AKT、CDK1/6 和 PIK3CA 水平的降低,这和靶向敲除 CDCA8 的结果一致,而 CDCA8 的激活可以逆转这一现象,促进 Akt 和 PI3K 的磷酸化水平^[36]。说明 CDCA8 可通过 PI3K/AKT 信号通路介导肿瘤细胞的凋亡,针对 TMED3/CDCA8 轴的抑制剂可能是治疗黑色素瘤的新靶点。

2.4 CDCA8 与胰腺癌 GU 等^[37]发现在胰腺癌临床样本中 CDCA8 表达水平与患者的肿瘤分级以及糖尿病史呈正相关,且低表达的胰腺癌患者具有更长的生存期,但与年龄、性别并无显著性差异。

敲减 CDCA8 会抑制胰腺癌细胞的增殖和迁移能力,此抑制作用是通过 CDCA8/CD44 轴产生的。CD44 作为非激酶跨膜受体,可以与透明质酸结合激活肿瘤相关信号通路和并调整细胞骨架,使其利于侵袭和耐药。而 CDCA8 可与 SNAI2 形成复合物作用于 CD44 的启动子从而上调 CD44 水平,促进胰腺癌的恶性进展^[37]。除此之外,有研究发现若敲低胰腺癌细胞中的驱动蛋白家族成员如 KIF23 和 KIF18B 水平,也会引起 CDCA8 的同步降低和细胞活力的抑制,从而抑制胰腺癌细胞的增殖及转移能力^[38-39]。

3 CDCA8 与肿瘤耐药性之间的关系

3.1 CDCA8 与铂类药物 顺铂在体内与 DNA 结合,阻止细胞分裂的正常进行,引起肿瘤细胞的氧化应激、调节钙信号、诱导凋亡蛋白等方式促进癌细胞的死亡^[40-41]。在临床上广泛用于治疗肺癌、宫颈癌、卵巢癌等恶性肿瘤^[42-44]。WEN 等^[45]利用 GEO 数据集对 21 例晚期宫颈鳞癌患者的样本进行分析,发现对比顺铂敏感的患者,顺铂耐药患者的 CDCA8 水平显著升高,说明 CDCA8 在宫颈癌耐药过程中存在潜在作用。QI 等^[46]的结果同样证明了这一点,通过对比卵巢癌顺铂耐药患者中的差异发现 TOP2A 和 CDCA8 是变化最显著的 2 个基因,且与 TOP2A 相比,在体外耐药细胞中 CDCA8 水平提高了约 1.5 倍,说明 CDCA8 在顺铂耐药过程中发挥了重要作用,通过慢病毒敲减了 A2780 和 SKOV3 细胞中的 CDCA8 后发现提高了顺铂对肿瘤细胞的损伤,且与顺铂水平成正相关。而 CDCA8 诱导细胞对顺铂的敏感性可能是通过 p53 介导,沉默 CDCA8 可引起 p53 的积累,过度积累的 p53 可以在顺铂的作用下激活死亡域蛋白(FADD)中的白细胞介素 1 β 转换酶(ICE),抑制蛋白泛素化,从而增加顺铂对肿瘤细胞的杀伤力^[47-48]。因此,CDCA8 可成为肿瘤细胞提高顺铂敏感性的目标基因。

3.2 CDCA8 与他莫昔芬 他莫昔芬作为雌二醇的竞争性拮抗剂,可与雌激素受体竞争结合,抑制雌激素受体的转录活性,阻断乳腺癌细胞的 G1 期,抑制肿瘤增殖。有研究发现 ER 信号通路和细胞周期调节之间存在串扰作用,CDK7 抑制剂的联合使用可使雌激素受体(ER)Ser118 磷酸化,提高耐药细胞对他莫昔

芬的敏感性^[49]。NABIEVA 等^[50]的研究也发现,使用 CDK4/6 的抑制剂可以显著改善激素受体阳性、人表皮生长因子受体-2(HER2)阴性乳腺癌 II、III 和 IV 期患者中的疗效。因此,细胞周期调控蛋白可作为乳腺癌内分泌抵抗发展的研究方向。SUN 等^[51]发现 CDCA8 在他莫昔芬耐药细胞中高表达,而过表达敏感细胞 CDCA8 水平可降低他莫昔芬作用下细胞的凋亡率,促进细胞 S 期的富集,加速周期进程,CDCA8 作为 E2F 相关通路的激活剂,有研究表明不仅可以通过 E2F1 介导染色体 DNA 复制和调节细胞周期的 G1/S 期,还能作用于转录抑制因子 E2F3b 影响 Cyclin D1 的水平,从而加快乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药^[52]。Cyclin D1 作为检查点蛋白可促进 G1/S 期的进展,乳腺癌细胞中 Cyclin D1 的激活促进了癌细胞的耐药水平^[53]。而在敲降 CDCA8 后,Cyclin D1 水平显著降低,G1 期滞留细胞量增加,细胞恢复对他莫昔芬的敏感性^[54]。因此,靶向 CDCA8 抑制剂的联用能提高耐药细胞对他西莫芬的敏感性。

4 小 结

CDCA8 作为细胞周期调节因子,在胚胎干细胞中作用于有丝分裂阶段稳定双极纺锤体,调控纺锤体信号传导维持细胞周期的顺利进行。在正常的组织中 CDCA8 表达水平较低,而在细胞周期异常的恶性肿瘤中 CDCA8 呈高表达,在一定程度上可以促进肺癌和胰腺癌的发生,促进黑色素瘤的转移及肝癌的恶性进展。CDCA8 可调节胞内转录水平,促进细胞的增殖和耐药。在肺癌中,通过反馈调节 p53 促进细胞四倍体形成诱导肿瘤的发生。在肝癌中,受到转录因子 NF- κ B 的调控,诱导细胞周期 CDK-Cyclin 轴的异常转化,促进肝癌的进展。在黑色素瘤中,CDCA8 与 ROCK 协同作用,激活下游靶点磷酸化促进黑色素瘤的转移。在胰腺癌中,CDCA8 通过增加 CD44 转录活性促进胰腺癌的进展。在化疗耐药细胞中,CDCA8 通过周期相关蛋白 Cyclin D1 及 p53 调控细胞周期进展,以及蛋白泛素化提高细胞耐药性。因此,笔者认为 CDCA8 可通过肿瘤微环境、转录因子、周期调控以及致癌通路的激活等多方面发挥促癌及耐药的作用。

综上所述,CDCA8 表达水平在肺癌、肝癌、胰腺癌等肿瘤中相较于正常组织有着数倍的升高,并且其表达水平与肿瘤分级、预后情况及耐药情况呈正相关。因此,CDCA8 有望成为新型生物标志物,为临床上的肿瘤诊断、术后评估以及敏感药物筛选提供参考依据。除此之外,根据 CDCA8 在肿瘤细胞中过表达的特点,通过研发靶向抑制剂作为化疗药物的联合用药之一,可提高化疗药物的杀伤力以及耐药细胞的敏感性。同时基于动物实验结果的推测,CDCA8 的靶向抑制剂在肿瘤治疗的同时,可以给患者带来更少的不良反应,在临床应用上有着巨大的潜力。总之,目

前虽然对于 CDCA8 的研究取得了一定的进展,但大部分还是处于理论研究阶段,对于未来的应用效果还需要对其作用机制进行更深一步的研究。

参考文献

- [1] LIU K, ZHENG M, LU R, et al. The role of CDC25C in cell cycle regulation and clinical cancer therapy: a systematic review[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 213.
- [2] YADAV P, SUBBARAYALU P, MEDINA D, et al. M6A RNA methylation regulates histone ubiquitination to support cancer growth and progression[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(10): 1872-1889.
- [3] LI K, FAN T, SHI Z, et al. CDCA2 promotes HCC cells development via AKT-mTOR pathway [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2022, 2022: 9912254.
- [4] CAI C, PENG X, ZHANG Y. Downregulation of cell division cycle-associated protein 7 (CDCA7) suppresses cell proliferation, arrests cell cycle of ovarian cancer, and restrains angiogenesis by modulating enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) expression[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7007-7019.
- [5] GASSMANN R, CARVALHO A, HENZING A J, et al. Borealin: a novel chromosomal passenger required for stability of the bipolar mitotic spindle[J]. *J Cell Biol*, 2004, 166(2): 179-191.
- [6] WU Y, ZENG S, MIAO C, et al. A 1-kb human CDCA8 promoter directs the spermatogonia-specific luciferase expression in adult testis[J]. *Gene*, 2023, 866: 147350.
- [7] CHEN C, CHEN S, LUO M, et al. The role of the CDCA gene family in ovarian cancer[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5): 190.
- [8] CHEN C, CHEN S, PANG L, et al. Analysis of the expression of cell division cycle-associated genes and its prognostic significance in human lung carcinoma: a review of the literature databases [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6412593.
- [9] BONNER M K, HAASE J, SAUNDERS H, et al. The borealin dimerization domain interacts with Sgo1 to drive Aurora B-mediated spindle assembly[J]. *Mol Biol Cell*, 2020, 31(20): 2207-2218.
- [10] KOMAKI S, TROMER E C, DE JAEGER G, et al. Molecular convergence by differential domain acquisition is a hallmark of chromosomal passenger complex evolution [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119 (42): e2200108119.
- [11] HAYWARD D, ROBERTS E, GRUNEBERG U. MPS1 localizes to end-on microtubule-attached kinetochores to promote microtubule release[J]. *Curr Biol*, 2022, 32(23): 5200-5208.
- [12] HADDERS M A, LENS S M A. Changing places: chromosomal passenger complex relocation in early anaphase [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(2): 165-176.
- [13] WANG L I, DEFOSSE T, JANG J K, et al. Borealin directs recruitment of the CPC to oocyte chromosomes and movement to the microtubules[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202006018.
- [14] DATE D A, JACOB C J, BEKIER M E, et al. Borealin is repressed in response to p53/Rb signaling[J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(12): 1470-1481.
- [15] YAMANAKA Y, HEIKE T, KUMADA T, et al. Loss of Borealin/DasraB leads to defective cell proliferation, p53 accumulation and early embryonic lethality [J]. *Mech Dev*, 2008, 125(5/6): 441-450.
- [16] TRIVEDI P, STUKENBERG P T. A condensed view of the chromosome passenger complex[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(9): 676-687.
- [17] TRIVEDI P, ZAYTSEV A V, GODZI M, et al. The binding of Borealin to microtubules underlies a tension independent kinetochore-microtubule error correction pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 682.
- [18] DAI C, MIAO C X, XU X M, et al. Transcriptional activation of human CDCA8 gene regulated by transcription factor NF-Y in embryonic stem cells and cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(37): 22423-22434.
- [19] BEZZECCHI E, RONZIO M, MANTOVANI R, et al. NF-Y overexpression in liver hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9157.
- [20] XIANG C, SUN W H, KE Y, et al. CDCA8 contributes to the development and progression of thyroid cancer through regulating CDK1 [J]. *J Cancer*, 2022, 13 (7): 2322-2335.
- [21] CHEN E, HE Y, JIANG J, et al. CDCA8 induced by NF-YA promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating the MEK/ERK pathway[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1): 9.
- [22] DOS SANTOS A A, LÍPEZ-GRANERO C, FARINA M, et al. Oxidative stress, caspase-3 activation and cleavage of ROCK-1 play an essential role in MeHg-induced cell death in primary astroglial cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 113: 328-336.
- [23] MCCARTHY C G, WENCESLAU C F, OGBI S, et al. Toll-like receptor 9-dependent AMPK α activation occurs via TAK1 and contributes to RhoA/ROCK signaling and actin polymerization in vascular smooth muscle cells[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365(1): 60-71.
- [24] CI C, TANG B, LYU D, et al. Overexpression of CDCA8 promotes the malignant progression of cutaneous melanoma and leads to poor prognosis[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 404-412.
- [25] HOU S, XU H, LIU S, et al. Integrated bioinformatics analysis identifies a new stemness index-related survival model for prognostic prediction in lung adenocarcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 860268.
- [26] HAYAMA S, DAIGO Y, YAMABUKI T, et al. Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 8 by aurora kinase B plays a significant role in human lung carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4113-4122.

- [27] YAO W, YANG Y, CHEN X, et al. Activation of esterase D by FPD5 inhibits growth of A549 lung cancer cells via JAB1/p53 pathway[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(5):786.
- [28] MEEK D W. Regulation of the p53 response and its relationship to cancer[J]. *Biochem J*, 2015, 469(3):325-346.
- [29] TAYLOR W R, STARK G R. Regulation of the G2/M transition by p53 [J]. *Oncogene*, 2001, 20 (15): 1803-1815.
- [30] HU C, WU J, WANG L, et al. miR-133b inhibits cell proliferation, migration, and invasion of lung adenocarcinoma by targeting CDCA8 [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 223: 153459.
- [31] SHUAI Y, FAN E, ZHONG Q, et al. CDCA8 as an independent predictor for a poor prognosis in liver cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):159.
- [32] LI L, LI D, TIAN F, et al. Hepatic loss of borealin impairs postnatal liver development, regeneration, and hepatocarcinogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(40):21137-21147.
- [33] JEON T, KO M J, SEO Y R, et al. Silencing CDCA8 suppresses hepatocellular carcinoma growth and stemness via restoration of ATF3 tumor suppressor and inactivation of AKT/ β -catenin signaling[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):1055.
- [34] GUO R, YING J, JIA L, et al. Regulators CDCA8 as potential targets and biomarkers for the prognosis of human skin cutaneous melanoma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11):6034-6048.
- [35] LEE S, SUH H B, CHOI S J, et al. Identification of prognostic mRNAs in metastatic cutaneous melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2020, 30(6):543-547.
- [36] GUO X, YIN X, XU Y, et al. TMED3 promotes the development of malignant melanoma by targeting CDCA8 and regulating PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):65.
- [37] GU J, GUO Y, DU J, et al. CDCA8/SNAI2 complex activates CD44 to promote proliferation and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(21):5434.
- [38] LI B, LIU B, ZHANG X, et al. KIF18B promotes the proliferation of pancreatic ductal adenocarcinoma via activating the expression of CDCA8[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5):4227-4238.
- [39] GAO C T, REN J, YU J, et al. KIF23 enhances cell proliferation in pancreatic ductal adenocarcinoma and is a potent therapeutic target[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21): 1394.
- [40] HU X, HE C, ZHANG L, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate DNA damage response induced by cisplatin and bleomycin[J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2023, 889:503651.
- [41] KOUBA S, HAGUE F, AHIDOUCH A, et al. Crosstalk between Ca^{2+} signaling and cancer stemness: the link to cisplatin resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (18): 10687.
- [42] NOUNSI A, SEITLINGER J, PONTÉ C, et al. Patient-derived tumoroid for the prediction of radiotherapy and chemotherapy responses in non-small-cell lung cancer [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7):1824.
- [43] LIN Y, LIU Y Q, ZHU K A, et al. Tasquinimod enhances the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by regulating the Nur77-Bcl-2 apoptotic pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023;166044.
- [44] GONZALEZ-OCHOA E, MILOSEVIC M, CORR B, et al. A phase I study of the weel kinase inhibitor adavosertib (AZD1775) in combination with chemoradiation in cervical, upper vaginal, and uterine cancers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(8):1208-1214.
- [45] WEN X, LIU S, CUI M. Effect of BRCA1 on the concurrent chemoradiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma based on transcriptome sequencing analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3598417.
- [46] QI G, ZHANG C, MA H, et al. CDCA8, targeted by MYBL2, promotes malignant progression and olaparib insensitivity in ovarian cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(2):389-415.
- [47] ABEDINI M R, MULLER E J, BRUN J, et al. Cisplatin induces p53-dependent FLICE-like inhibitory protein ubiquitination in ovarian cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(12):4511-4517.
- [48] CHENG H Y, HSIEH C H, LIN P H, et al. Snail-regulated exosomal microRNA-21 suppresses NLRP3 inflammasome activity to enhance cisplatin resistance[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(8):e004832.
- [49] ATTIA Y M, SHOUMAN S A, SALAMA S A, et al. Blockade of CDK7 reverses endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2974.
- [50] NABIEVA N, FASCHING P A. CDK4/6 inhibitors-overcoming endocrine resistance is the standard in patients with hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6):1763.
- [51] SUN X, DING S, LU S, et al. Identification of ten mitosis genes associated with tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14:3611-3624.
- [52] CUI X H, PENG Q J, LI R Z, et al. Cell division cycle associated 8: a novel diagnostic and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(24):11097-11112.
- [53] CHENG R, LIU Y J, CUI J W, et al. Aspirin regulation of c-myc and cyclinD1 proteins to overcome tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18):30252-30264.
- [54] YU D, SHI L, BU Y, et al. Cell division cycle associated 8 is a key regulator of tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(2):237-247.