

致癌枢纽CIP2A的临床研究进展

李琳裕*, 王丰梅[#]

青海大学附属医院病理科, 青海 西宁

Email: lilinyu1218@163.com, #13897257936@163.com

收稿日期: 2021年8月9日; 录用日期: 2021年9月1日; 发布日期: 2021年9月14日

摘 要

靶向酪氨酸和丝氨酸苏氨酸激酶作为癌症的潜在治疗方式近期引起了极大关注, 但是仅依靠激酶抑制是不够的, 应将激酶抑制与激活肿瘤抑制磷酸酶比如蛋白磷酸酶2A (PP2A)结合应用于癌症治疗。蛋白磷酸酶2A癌性抑制因子(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)是蛋白磷酸酶2A (protein phosphatase 2A, PP2A)的内源性抑制剂, 它主要通过抑制PP2A使Akt去磷酸化并稳定癌蛋白MYC发挥致癌作用, 多项研究表明CIP2A在多种肿瘤中高表达, 是肿瘤诊断、预后的潜在生物学标志物, 并参与多种肿瘤耐药性的形成, 将CIP2A作为细胞毒药物作用的潜在靶标的研究日益增多。因此本文对CIP2A的生物学功能, CIP2A在恶性肿瘤中研究现状作一综述, 旨在为癌症患者的临床治疗提供参考依据。

关键词

蛋白磷酸酶2A抑制剂, 蛋白磷酸酶2A, 癌症

Clinical Research Progress of Cancer Axis CIP2A

Linyu Li*, Fengmei Wang[#]

Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: lilinyu1218@163.com, #13897257936@163.com

Received: Aug. 9th, 2021; accepted: Sep. 1st, 2021; published: Sep. 14th, 2021

Abstract

Recently targeted tyrosine and serine threonine kinases have attracted much attention as poten-

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 李琳裕, 王丰梅. 致癌枢纽 CIP2A 的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 3995-4000.
DOI: 10.12677/acm.2021.119583

tial treatments for cancer, but kinase inhibition alone is not enough and should be applied to cancer therapy in combination with the activation of tumor suppressor phosphatases such as protease phosphatase 2A (PP2A). Cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A (CIP2A) is an endogenous inhibitor of PP2A, which plays a carcinogenic role by mainly inhibiting PP2A to dephosphorylate Akt and stabilize carcinomatous protein MYC. Many studies have shown that CIP2A is highly expressed in a variety of tumors, and it is a potential biological marker for tumor diagnosis and prognosis, and participates in the formation of a variety of tumor drug resistance. More and more studies have focused on CIP2A as a potential target for the action of cytotoxic drugs. Therefore, in this paper, the biological function of CIP2A and the research status of CIP2A in malignant tumor were reviewed, aiming to provide reference basis for clinical treatment of cancer patients.

Keywords

Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A (CIP2A), Protein Phosphatase 2A (PP2A), Cancer

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

蛋白质磷酸化和去磷酸化作用的平衡是维持细胞正常功能的重要机制之一, 当磷酸化和去磷酸化失衡时将导致细胞功能失调引发癌症。在多种恶性肿瘤中发现蛋白激酶驱动细胞发生突变, 它已经成为肿瘤治疗中一个非常重要的靶点, 研究人员将蛋白激酶分为两个家族: 酪氨酸蛋白激酶和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase type 2A, PP2A) 是一种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶, 它参与细胞周期、生长、代谢和凋亡等多个细胞进程, 在大多恶性肿瘤中发现 PP2A 活性普遍被抑制, 因此 PP2A 被定为一种肿瘤抑制蛋白, 而抑制其活性的机制之一就是内源性 PP2A 抑制剂过表达。蛋白磷酸酶 2A 抑制剂(cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A, CIP2A)是一种 90 kDa 的癌蛋白, 最早从胃癌、肝癌细胞中克隆而来, 由人类位于 3q13.13 的 KIAA1524 基因编码, 因此也被命名为 KIAA1524 或 P90。多项研究发现 CIP2A 在 65%~90% 的人类恶性肿瘤(胃肠道腺癌[1]、非小细胞肺癌[2]等)组织中高表达, 而在正常组织中不表达, 并且其高表达与患者不良预后、肿瘤耐药呈正相关性, 这说明 CIP2A 可能是一种预测肿瘤的生物标记物, 也可能是一种有潜力的治疗靶点。

2. CIP2A 的致癌机制

CIP2A 是 PP2A 一种内源性抑制剂, 它主要在胚胎发育期间表达, 而在未转化的成年组织中几乎不表达(睾丸除外)。现已确定 CIP2A N-末端区域的结构, 该区域在促进 PP2A 结合方面很重要, 因为它包含跨越同二聚体残基 507~559 接触, 从而增强 CIP2A 与 PP2A 亚单位的结合[3]。CIP2A 结合 PP2A 的亚基 $\beta 56\alpha$ 和 $\beta 56\gamma$ 所需的最小区域已确定为残基 159~245 [3], CIP2A 与 $\beta 56\gamma$ 、 $\beta 56\alpha$ 结合进而抑制 PP2A 活性去磷酸化 Akt 和 c-Myc, 激活 Akt 并稳定 c-Myc, 从而参与 RAS-MEK-ERK 和 PI3K-AKT-mTOR 信号通路。此外在直肠癌中还发现了 CIP2A 调节 MYC 的新机制, 即 CIP2A 特异性的调节直肠癌中 MYC mRNA 翻译以控制 MYC 的表达[4]。CIP2A 通过 MEK/ERK 信号通路与癌基因 H-Ras 合作, 促进宫颈癌 EMT 过程; CIP2A 还可与 mTOR 直接结合, 成为 mTORC1 相关 PP2A 的变构抑制剂, 而 mTORC1 是自噬的主要负调节因子, 其激活会导致参与肿瘤进展和凋亡抵抗的重要效应子磷酸化; CIP2A 还可以通过抑制

AKT 相关的 PP2A 活性和激活 p-AKT 来介导硼替佐米、厄洛替尼等多种化合物的抗癌作用;最近有一项研究还发现 CIP2A 通过解偶联 5'-AMP 蛋白激酶(AMPK) [5]参与肿瘤生长进程;另一项研究发现 CIP2A 磷酸化 STAT3 负调节 IL-17 的表达, IL-17 参与人体防御细菌、真菌,与人体自身免疫和炎症产生有关,该项研究为肿瘤免疫治疗提供新思路[6]。综上所述, CIP2A 参与多条致癌途径包括 PI3K-AKT、RAS/ERK 和 Wnt/ β -catenin 等途径综合发挥致癌枢纽作用。

3. 肿瘤中的 CIP2A

3.1. CIP2A 作为肿瘤诊断、预后标志物的研究

在头颈部鳞癌、胃肠道腺癌、非小细胞肺癌、尿路上皮癌等人类恶性肿瘤中都观察到了 CIP2A 的表达上调。高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV, 包括 HPV-16、HPV18、HPV-31)感染在宫颈癌的发生中起着重要的致病作用, HR-HPV 的转化特性主要存在于病毒癌蛋白 E6 和 E7 中,最近一项研究发现 CIP2A 在 HPV-16E6 介导的 G1/S 细胞周期进程调节中有独特的作用: HPV-16E6 蛋白通过在表达 16E6 的细胞中降解 p53 而上调 CIP2A, CIP2A 通过以 B-Myb 依赖方式调节 Cdk1 和 Cdk2 蛋白而促进 G1/S 转换,在宫颈癌和高级别宫颈上皮内瘤变(CINIII)中发现了 CIP2A 过表达,但在正常宫颈组织和 CINI、CINII 中 CIP2A 并不表达,因此 CIP2A 可作为宫颈癌诊断标记物[7]。CIP2A 高表达也可以作为慢性髓系白血病患者一种诊断性生物标志物,它能够识别疾病进展和有治疗失败风险的患者[8]。近期一项实验在人 mRNA 细胞系样本(PNT2、MDA-MB-231 和 HeLa)中进行 PCR 分析并对 cDNA 末端快速扩增得到了 CIP2A 变体 NOCIVA。NOCIVA 主要存在于细胞核内,而 CIP2A 则主要存在于细胞质中,与 CIP2A 抑制 PP2A 的功能相似, NOCIVA 与 PP2A B56a 亚单位结合。在急性和慢性髓系白血病中,高 NOCIVA 表达被认为是临床预后不佳的标志。在慢性髓系白血病中 NOCIVA 高表达与伊马替尼耐药相关,但在接受达沙替尼或尼罗替尼治疗的患者中未观察到这种效应[9]。CIP2A 在子宫内膜癌组织中的表达亦高于正常子宫内膜组织,并与显著的不良预后因素相关,如 FIGO 分期、FIGO 分级、宫颈受累、子宫肌层浸润和 HER2 阳性[10]。最新有研究发现 CIP2A 在 39%的乳腺癌病例中过表达,并且其过表达可作为雌激素受体阳性的乳腺癌对他莫昔芬耐药和患者复发的预测指标,以 lncRNA LINC00665 编码的微肽 CIP2A-BP 可直接与 CIP2A 结合,激活 PP2A 从而抑制 PI3K/AKT/NF-KB 通路,导致 MMP-2、MMP-9 和 Snail 的表达水平下降,三阴性乳腺癌患者的 CIP2A-BP 下调与转移和总体生存率差显著相关,因此 CIP2A-BP 可以作为三阴性乳腺癌的一项预后标志物[11]。总之, CIP2A 可作为多种癌症诊断及预后的标志物。

3.2. CIP2A 影响肿瘤治疗反应

CIP2A 在肺肿瘤组织中过表达与患者总生存率降低相关。多项研究通过沉默 CIP2A 发现其参与癌细胞生长与耐药。下调 CIP2A 可通过介导 Wnt 信号通路诱导非小细胞肺癌肿瘤细胞凋亡[12]。蛋白酶体抑制剂硼替佐米下调 CIP2A 激活 PP2A 可能是克服非小细胞肺癌患者对厄洛替尼治疗耐药的一种有效的方法[13]。此外在雌激素耐药型乳腺癌中 CIP2A 介导的 Akt 信号通路激活会削弱依维莫司对肿瘤的治疗作用,并且依维莫司可通过刺激 CIP2A 过表达导致肿瘤进展[14]。CIP2A 与乳腺癌细胞的侵袭力及对多柔比星治疗的敏感性密切相关。实验证明沉默 CIP2A 后 PP2A 被激活抑制例如多柔比星耐药的乳腺癌细胞系 MCF-7 增殖,并诱导肿瘤细胞发生凋亡、促进自噬并抑制迁移[15]。CIP2A 除了影响非小细胞肺癌与乳腺癌的化疗敏感性外还会影响头颈部鳞癌的放疗敏感性。实验证明 CIP2A 主要在 p53 突变型抗放疗敏感性头颈部鳞癌肿瘤细胞中高表达,并且其高表达对抑制衰老诱导非常关键。另外还发现 mTOR 抑制剂通过下调 CIP2A 表达,启动衰老程序来增强 p53 突变型头颈部鳞癌肿瘤细胞的放射敏感性[16]。

3.3. CIP2A 有望成为肿瘤治疗新靶点

CIP2A 下调已被证明是 EGFR 野生型 NSCLC 细胞系对天然化合物穗花杉双黄酮和多酚类化合物治疗有效的先决条件[17] [18]。多酚 I (PPI)和多酚 VII (PPVII)是从中草药重楼中提取的天然成分,具有抗癌特性,在对顺铂耐药的肺非小细胞肺癌细胞系中发现 PPI 和 PPII 显著上调 p53 诱导 caspase 依赖性凋亡,并抑制 CIP2A/AKT/mTOR 通路诱导自噬。PPI 和 PPII 有望在非小细胞肺癌特别是 DDP 耐药的肺非小细胞肺癌治疗中成为潜在的化疗药物[19]。CIP2A 在贲门胃底癌组织中高表达,其可被 HER-2 正向反馈调节,还与患者的恶性临床病理参数(与肠型胃癌、较高的分化程度、较大的肿瘤浸润深度、较高的 TNM 分期、血管癌栓、神经侵犯等)密切相关,实验表明 CIP2A 可能成为贲门胃底癌患者的治疗靶点[20]。最近一项研究发现小分子抗癌药物 FL118 下调 CIP2A 激活 PP2A 诱导直肠癌细胞凋亡抑制肿瘤生长[21]。在人肝癌细胞系 HepG2 中 CIP2A 促进肿瘤细胞增殖、侵袭及生长[22],而异丙酚则通过抑制人肝癌细胞系 HepG2 肿瘤细胞中 CIP2A 的表达,激活 PP2A 从而抑制肿瘤细胞增殖[23]。一项研究在三阴性乳腺癌中发现了 CIP2A 的新靶点 mir30la, mir30la 在三阴性乳腺癌组织中表达水平明显升高。实验证明 mir30la 的上调参与了 CIP2A 诱导的三阴性乳腺癌肿瘤细胞的增殖与侵袭,并且 mir30la 还能通过激活 ERK/CREB 信号通路来促进 CIP2A 的表达,同时 CIP2A 介导的 PP2A 抑制可以激活 E2F1, E2F1 直接与 SKA2 启动子结合介导 CIP2A 诱导的 miR-301a 上调。总之 CIP2A 和 mir30la 之间存在一个调节通路,这个调节通路在三阴性乳腺癌进展过程中可能起着重要作用[24]。最近在三阴性乳腺癌中还发现了一个由 pERK/pElk-1/CIP2A/PP2A 组成的致癌前馈环,通过 TCGA 数据显示在三阴性乳腺癌组织中 SET 和 CIP2A 的表达均上调,且二者呈正反馈关系,SET 突变和 CIP2A 过表达增加了三阴性乳腺癌细胞的生长活力,促进肿瘤细胞迁移与侵袭,TD19 (一种新型 SET/PP2A 蛋白-蛋白相互作用抑制剂,已有报道可通过增加 PP2A 活性诱导癌细胞凋亡)通过抑制 SET-PP2A 相互作用和 CIP2A/PP2A/pAkt 介导的途径发挥抗肿瘤作用。总之一个新的致癌性 CIP2A-前馈环有助于三阴性乳腺癌进展,靶向 SET 以破坏该致癌性 CIP2A 环在三阴性乳腺癌显示了治疗潜力[25]。2,5-二甲基-塞来昔布(DMC)是 COX-2 的选择性抑制剂塞来昔布的结构类似物,是一种很有前途的抗肿瘤药物,DMC 对人多形性胶质母细胞瘤(GBM)细胞系(LN229、A172、U251 和 U87MG)的生长和增殖有抑制作用,且呈剂量依赖性($P < 0.001$),DMC 作用机制是通过抑制 CIP2A/PP2A/Akt 信号轴来阻断 GBM 细胞周期,诱导 GBM 细胞凋亡,提示 DMC 可能是 GBM 治疗的一种有效选择[26]。CIP2A 在肾透明细胞癌肿瘤组织和血清中表达水平升高于健康对照组,且血清 CIP2A 表达水平随着原发肿瘤分期的增加而升高,CIP2A 可准确预测肾透明细胞癌及其预后;而下调 CIP2A 可以通过激活 Akt 途径及其下游 VEGF 的失活来抑制肾透明细胞癌的癌细胞增殖和血管化[27]。而在肾癌细胞系中发现 CIP2A 表达的变化与细胞周期 G1-S 期相关蛋白(Cyclin D1、Cyclin E 和 pRb)水平呈正相关,这可能表明 CIP2A 可能通过控制细胞周期的 G1-S 相变来调节肿瘤细胞增殖,并在肾癌细胞的增殖、侵袭、上皮-间充质转化(EMT)和顺铂耐药性中起重要作用[28]。受体酪氨酸激酶 C-KIT 可诱导 t(8;21)型急性髓系白血病的增殖,一种天然化合物葫芦素 B (CuB)可以通过下调 CIP2A 来激活 PP2A 然后下调 C-KIT,从而使 C-KIT 下游的 JAK2 和 STAT3 分子失活,从而抑制肿瘤生长并诱导其凋亡[29]。综上所述 CIP2A 可能是非小细胞肺癌、贲门胃底癌、直肠癌、肝癌、三阴性乳腺癌、人多形性胶质母细胞瘤、肾透明细胞癌及急性髓系白血病治疗的理想分子靶点。

4. 结语与展望

CIP2A 致癌作用的发挥与调节肿瘤增殖和凋亡的几种信号通路分子有关,包括 C-Myc、E2F1(致癌转录因子)和 Akt,并干预细胞周期 G1/S 期调节细胞进程参与解偶联 5'-AMP 蛋白激酶(AMPK)和

pERK/pElk-1/CIP2A/PP2A 致癌前馈环等, 总之 CIP2A 通过多途径发挥其致癌枢纽作用。CIP2A 在大多数人类肿瘤中高表达, 通常与患者的预后和对化疗耐药有关, 在多种人类恶性肿瘤中发现了其作为治疗靶点的可能性, 并且目前研究也发现了多种化合物可以靶向 CIP2A, 其中已经应用于临床治疗白血病和三阴性乳腺癌的硼替咪唑。因此, 靶向 CIP2A 可能成为癌症治疗一种有效的方式。

参考文献

- [1] Chen, W., Liang, J.L., Zhou, K., Zeng, Q.L., Ye, J.W. and Huang, M.J. (2020) Effect of CIP2A and Its Mechanism of Action in the Malignant Biological Behavior of Colorectal Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **18**, 67. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00545-6>
- [2] Ma, L., Wen, Z.S., Liu, Z., Hu, Z. and Zhou, G.B. (2011) Overexpression and Small Molecule-Triggered Downregulation of CIP2A in Lung Cancer. *PLoS ONE*, **6**, e20159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020159>
- [3] Wang, J., Okkeri, J., Pavic, K., Wang, Z., Kauko, O., Halonen, T., Sarek, G., Ojala, P.M., Rao, Z., Xu, W. and Westermarck, J. (2017) Oncoprotein CIP2A Is Stabilized via Interaction with Tumor Suppressor PP2A/B56. *EMBO Reports*, **18**, 437-450. <https://doi.org/10.15252/embr.201642788>
- [4] Denk, S., Schmidt, S., Schurr, Y., Schwarz, G., Schote, F., Diefenbacher, M., Armendariz, C., Dejure, F., Eilers, M. and Wiegner, A. (2020) CIP2A Regulates MYC Translation (via Its 5'UTR) in Colorectal Cancer. *International Journal of Colorectal Disease*, **36**, 911-918. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03772-y>
- [5] Austin, J.A., Jenkins, R.E., Austin, G.M., Glenn, M.A. and Clark, R.E. (2019) Cancerous Inhibitor of Protein Phosphatase 2A (CIP2A) Modifies Energy Metabolism via 5'AMP-Activated Protein Kinase Signalling in Malignant Cells. *Biochemical Journal*, **476**, BCJ20190121. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190121>
- [6] Khan, M.M., Ullah, U., Khan, M.H., Kong, L., Moulder, R., Valikangas, T., Bhosale, S.D., Komsu, E., Rasool, O., Chen, Z., Elo, L.L., Westermarck, J. and Lahtesmaa, R. (2020) CIP2A Constrains Th17 Differentiation by Modulating STAT3 Signaling. *iScience*, **23**, Article ID: 100947. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100947>
- [7] Tian, Y., Chen, H., Qiao, L., Zhang, W., Zheng, J., Zhao, W., Chen, J.J. and Zhang, W. (2018) CIP2A Facilitates the G1/S Cell Cycle Transition via B-Myb in Human Papillomavirus 16 Oncoprotein E6-Expressing Cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 4150-4160. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13693>
- [8] Clark, R.E., Basabrain, A.A., Austin, G.M., Holcroft, A.K., Loaiza, S., Apperley, J.F., Law, C., Scott, L., Parry, A.D., Bonnett, L. and Lucas, C.M. (2021) Validation of CIP2A as a Biomarker of Subsequent Disease Progression and Treatment Failure in Chronic Myeloid Leukaemia. *Cancers (Basel)*, **13**, 2155. <https://doi.org/10.3390/cancers13092155>
- [9] Makela, E., Pavic, K., Varila, T., Salmenniemi, U., Loytyniemi, E., Nagelli, S.G., Ammunt, T., Kahari, V.M., Clark, R.E., Elo, L.L., Bachanaboyina, V.K., Lucas, C.M., Itala-Remes, M. and Westermarck, J. (2021) Discovery of a Novel CIP2A Variant (NOCIVA) with Clinical Relevance in Predicting TKI Resistance in Myeloid Leukemias. *Clinical Cancer Research*, **27**, 2848-2860. <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.264606>
- [10] Aslan, F., Guney, G., Avcikurt, A.S., Taskin, M.I. and Akgun, G.A. (2020) Relationship between CIP2A and Endometrium Cancer. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **30**, 373-378. <https://doi.org/10.29271/jcsp.2020.04.373>
- [11] Guo, B., Wu, S., Zhu, X., Zhang, L., Deng, J., Li, F., Wang, Y., Zhang, S., Wu, R., Lu, J. and Zhou, Y. (2020) Micropeptide CIP2A-BP Encoded by LINC00665 Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Progression. *EMBO Journal*, **39**, e102190. <https://doi.org/10.15252/emboj.2019102190>
- [12] 刘喜婷, 杨磊, 马琴, 顾峰, 吴玉强. Wnt 信号通路介导 CIP2A 沉默诱导肺癌细胞凋亡[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(12): 2982-2986.
- [13] Saafan, H., Alahdab, A., Michelet, R., Gohlke, L. and Ritter, C.A. (2021) Constitutive Cell Proliferation Regulating Inhibitor of Protein Phosphatase 2A (CIP2A) Mediates Drug Resistance to Erlotinib in an EGFR Activating Mutated NSCLC Cell Line. *Cells*, **10**, 716. <https://doi.org/10.3390/cells10040716>
- [14] Nishio, E., Hayashi, T., Akaza, M., Hisatomi, Y., Hikichi, M., Fujii, T., Utsumi, T., Harada, N. and Shimono, Y. (2020) Upregulation of CIP2A in Estrogen Depletion-Resistant Breast Cancer Cells Treated with Low-Dose Everolimus. *FEBS Open Bio*, **10**, 2072-2080. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12956>
- [15] Zhu, Z. and Wei, Z. (2021) CIP2A Silencing Alleviates Doxorubicin Resistance in MCF7/ADR Cells through Activating PP2A and Autophagy. *Clinical and Translational Oncology*, **23**, 1542-1548. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02616-7>
- [16] Kim, S.H., Lee, W.H., Seong, D., An, J.H., Je, H.U., Nam, H.Y., Kim, S.Y., Kim, S.W. and Han, M.W. (2019) The

- Role of CIP2A as a Therapeutic Target of Rapamycin in Radioresistant Head and Neck Cancer with TP53 Mutation. *Head Neck*, **41**, 3362-3371. <https://doi.org/10.1002/hed.25868>
- [17] Feng, F., Cheng, P., Wang, C., Wang, Y. and Wang, W. (2019) Polyphyllin I and VII Potentiate the Chemosensitivity of A549/DDP Cells to Cisplatin by Enhancing Apoptosis, Reversing EMT and Suppressing the CIP2A/AKT/mTOR Signaling Axis. *Oncology Letters*, **18**, 5428-5436. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10895>
- [18] Shen, F., Chen, Y., Chen, L., Qin, J. and Xu, J. (2019) Amentoflavone Promotes Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer by Modulating Cancerous Inhibitor of PP2A. *The Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, **302**, 2201-2210. <https://doi.org/10.1002/ar.24229>
- [19] Feng, F.-F., Cheng, P., Sun, C., Wang, H. and Wang, W. (2019) Inhibitory Effects of Polyphyllins I and VII on Human Cisplatin-Resistant NSCLC via p53 Upregulation and CIP2A/AKT/mTOR Signaling Axis Inhibition. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **17**, 768-777. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30093-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30093-7)
- [20] 张洪兰, 陈昊, 张春芳, 张昶, 齐冬雪, 李伟, 刘新丽, 刘华. 贲门胃底癌中 CIP2A mRNA 表达与 HER-2 基因的扩增及其意义[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(24): 4032-4036.
- [21] Lin, X., Gao, M., Zhang, A., Tong, J., Zhang, X., Su, Q., Yang, Z., Gao, H. and Jiang, G. (2019) FL118 Inhibits Viability and Induces Apoptosis of Colorectal Cancer Cells via Inactivating the CIP2A/PP2A Axis. *Life Sciences*, **239**, Article ID: 117074. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117074>
- [22] 杨雪, 张靖, 韩少山, 陶杰, 孙昊, 刘青光. 抑制 CIP2A 表达对肝癌细胞 HepG2 生物学特性影响的体内外研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2019, 40(3): 362-367.
- [23] 庞荣, 周全, 李茂. 异丙酚通过调节 CIP2A-PP2A 通路抑制 HepG2 细胞增殖[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(12): 1207-1211.
- [24] Zhang, S. and Wang, K. (2020) miR-383 Down-Regulates the Oncogene CIP2A to Influence Glioma Proliferation and Invasion. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 4063-4074. <https://doi.org/10.2147/OTT.S248116>
- [25] Liu, C.Y., Huang, T.T., Chen, Y.T., Chen, J.L., Chu, P.Y., Huang, C.T., Wang, W.L., Lau, K.Y., Dai, M.S., Shiau, C.W. and Tseng, L.M. (2019) Targeting SET to Restore PP2A Activity Disrupts an Oncogenic CIP2A-Feedforward Loop and Impairs Triple Negative Breast Cancer Progression. *EBioMedicine*, **40**, 263-275. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.032>
- [26] Gao, D., Nyalali, A.M.K., Hou, Y., Xu, Y., Zhou, J., Zhao, W., Huang, B. and Li, F. (2021) 2,5-Dimethyl Celecoxib Inhibits Proliferation and Cell Cycle and Induces Apoptosis in Glioblastoma by Suppressing CIP2A/PP2A/Akt Signaling Axis. *Journal of Molecular Neuroscience*, **71**, 1703-1713. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01773-8>
- [27] Gao, H., Li, Y., Lin, T., Cheng, Y. and Ma, Y. (2020) Downregulation of CIP2A Inhibits Cancer Cell Proliferation and Vascularization in Renal Clear Cell Carcinoma. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký , Olomouc, Czechoslovakia*, **164**, 196-202. <https://doi.org/10.5507/bp.2019.031>
- [28] Zhang, Y., Fang, L., Zang, Y., Ren, J. and Xu, Z. (2018) CIP2A Promotes Proliferation, Invasion and Chemoresistance to Cisplatin in Renal Cell Carcinoma. *Journal of Cancer*, **9**, 4029-4038. <https://doi.org/10.7150/jca.25005>
- [29] Ma, W., Xiang, Y., Yang, R., Zhang, T., Xu, J., Wu, Y., Liu, X., Xiang, K., Zhao, H., Liu, Y. and Si, Y. (2019) Cucurbitacin B Induces Inhibitory Effects via the CIP2A/PP2A/C-KIT Signaling Axis in t(8;21) Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Pharmacological Sciences*, **139**, 304-310. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.12.010>