

CDCA5与卵巢癌关系的研究进展

孟文慧^{1*}, 彭存旭^{2#}

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年10月26日; 录用日期: 2025年11月19日; 发布日期: 2025年11月26日

摘要

正常细胞周期的丧失会导致恶性肿瘤的发展。癌细胞的一个标志性特征是它们能够逃避细胞周期检查点, 导致不受控制的增殖和肿瘤生长。细胞分裂周期相关蛋白(Cell Division Cycle-Associated Protein, CDCA)家族包括CDCA2、CDCA3、CDCA4、CDCA5、CDCA7和CDCA8, 它们是一类参与细胞周期调控、有丝分裂和染色体稳定性的基因, 在各种细胞过程中发挥重要作用, 是调节细胞周期进程的关键调节因子, 共同参与促进了细胞分裂和基因组稳定性。近期, 细胞分裂周期相关5 (CDCA5)在癌症研究中获得越来越多的关注。有研究已经证实, 在多种恶性肿瘤中都存在CDCA5的高表达。近几年来, CDCA5与卵巢癌的关系也陆续受到广泛关注, 本文旨在系统综述CDCA5在卵巢癌中的研究进展, 分析其表达特征、临床相关性及治疗潜力, 以期对卵巢癌的诊断及治疗提供理论依据。

关键词

卵巢癌, 细胞分裂周期相关蛋白, CDCA5

Research Progress on the Relationship between CDCA5 and Ovarian Cancer

Wenhui Meng^{1*}, Cunxu Peng^{2#}

¹Clinical Medical College (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: October 26, 2025; accepted: November 19, 2025; published: November 26, 2025

Abstract

The loss of the normal cell cycle can lead to the development of malignant tumors. One characteris-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孟文慧, 彭存旭. CDCA5 与卵巢癌关系的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(6): 50-55.

DOI: 10.12677/jcpm.2025.46476

tic of cancer cells is their ability to evade cell cycle checkpoints, leading to uncontrolled proliferation and tumor growth. The cell division cycle-associated protein (CDCA) family includes CDCA2, CDCA3, CDCA4, CDCA5, CDCA7 and CDCA8. They are genes involved in cell cycle regulation, mitosis and chromosomal stability, playing a significant role in various cellular processes. They are key regulatory factors in regulating the progress of the cell cycle and jointly participate in promoting cell division and genomic stability. Recently, cell division cycle-related 5 (CDCA5) has received increasing attention in cancer research. Studies have confirmed that CDCA5 is highly expressed in various malignant tumors, such as melanoma, gastric cancer, bladder cancer, and breast cancer. In recent years, the relationship between CDCA5 and ovarian cancer has received extensive attention. This article aims to systematically review the research progress of CDCA5 in ovarian cancer, analyze its expression characteristics, clinical relevance and therapeutic potential, with the expectation of providing a theoretical basis for the diagnosis and treatment of ovarian cancer.

Keywords

Ovarian Cancer, Cell Division Cycle-Associated Protein, CDCA5

Copyright © 2025 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

近几年来, 女性生殖系统恶性肿瘤的发病率和死亡率在逐年上升, 严重威胁了女性生命健康。女性生殖系统恶性肿瘤主要包括卵巢癌(Ovarian Cancer)、宫颈癌和子宫内膜癌[1]。卵巢癌是最常见且发病率最高的恶性肿瘤疾病, 卵巢癌起病十分隐匿, 早期确诊难度较大, 缺乏有效筛查手段且易复发, 大多数患者确诊时已为中晚期[2][3]。卵巢癌对广大女性的生命健康问题造成了严重的影响和危害, 而肿瘤的发生和发展涉及多种因素, 其中, 维持肿瘤细胞持续不断生长的关键过程是细胞分裂, 细胞分裂周期相关(Cell Division Cycle-Associated protein, CDCA)蛋白家族是癌细胞增殖的重要调控因子, 其异常表达可能引发恶性肿瘤的发生[4]。既往的研究已经证实, 在多种恶性肿瘤中, 如黑色素瘤[5]、胃癌[6]、膀胱癌[7]、乳腺癌[8]都存在 CDCA5 高表达现象。Sororin 蛋白, 也被称为细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5), 它的动态定位和功能受到蛋白激酶如 CDK1/CyclinB 和 ERK2 等的调控[9]。近年来有多项研究表明 CDCA5 在卵巢癌中高表达。现就 CDCA5 与卵巢癌的关系做一系统论述, 探讨其作为治疗靶点的潜力, 我们希望为卵巢癌的早期诊断和治疗提供新的思路和依据。

2. CDCA5 的基本生物学特征

2.1. CDCA5 的蛋白结构

CDCA 蛋白家族包含 CDCA2、CDCA3、CDCA4、CDCA5、CDCA7、CDCA8 等多个成员, 它们通过参与有丝分裂、纺锤体组装、姐妹染色单体分离等事件调控细胞周期, 在细胞分裂、增殖、维持染色体稳定性等过程中发挥重要作用。CDCA5 位于人类染色体 11q13.3 区域, 编码一个由 150 个氨基酸组成的核蛋白, 是细胞分裂过程中姐妹染色单体凝聚和分离的关键调节因子[7]。CDCA5 蛋白含有一个保守的 coiled-coil 结构域, 通常这一结构域与蛋白质的相互作用和维持细胞的结构紧密关联。coiled-coil 结构域的存在, 是细胞分裂进行的关键因素, 它使得 CDCA5 能够与其他细胞周期相关蛋白形成复合物, 从而使细胞分裂有条不紊地正常运行[10]。

2.2. CDCA5 的表达及信号通路及调控分子机制

2.2.1. CDCA5 的表达模式

CDCA5 的主要功能是促进姐妹染色体结合, 确保其精确分离, 以维持基因组的完整性[9]。它在细胞周期的 G2/M 期表达量显著升高, 这提示其在细胞分裂的关键阶段起着重要作用。CDCA5 功能异常可能导致染色体在细胞分裂时不稳定, 从而使细胞癌变的风险大大增加。CDCA5 的低表达状态与细胞周期的 G1/S 期转换密切相关, 有助于维持细胞周期正常进展, 过度表达则可能导致细胞周期失调, 从而引发细胞增殖失控甚至癌变[11] [12]。此外, 低表达状态的 CDCA5 也与细胞的凋亡机制密切关联。当 CDCA5 表达不足时, 细胞易于进入凋亡状态, 这有助于清除潜在的突变细胞, 保持组织的稳态[13]。这种表达调控机制是维持组织正常功能和细胞健康状态的基础。

2.2.2. CDCA5 的信号通路及调控分子机制

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞增殖和存活中至关重要, CDCA5 通过调控关键的细胞周期蛋白和激酶(如 CDC2 和 Cyclin B1)的表达来促进细胞的增殖。研究表明, CDCA5 的过表达会导致 CDC2 和 Cyclin B1 水平的升高, 从而激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路进而影响细胞的增殖和存活[12]。P53 作为抑癌基因, 其功能主要是监测细胞内的 DNA 损伤并诱导细胞周期停滞或凋亡, 从而防止肿瘤的发生。CDCA5 的过表达可以导致 P53 信号通路被抑制, 导致细胞周期的异常进程及细胞凋亡的减少, 增加细胞存活率, 从而促进肿瘤细胞的增殖和转移[14]。上皮细胞间质转化(EMT)是上皮来源恶性肿瘤发生侵袭和转移的关键过程[15], 而激活转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)则是作为促进 EMT 一个关键的诱导因子[16], 当肿瘤细胞经过 TGF- $\beta 1$ 诱导发生 EMT 时, 涉及多种信号通路。其中位于下游的 PI3K/Akt 信号通路尤其值得关注[14]。一项研究表明, CDCA5 通过 TGF- $\beta 1$ 信号通路来增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力, 这一过程与卵巢癌的转移和复发密切相关[17]。CDCA5 在细胞周期调控中的作用揭示了其作为潜在治疗靶点的重要性。通过对 CDCA5 的干预, 可能为卵巢癌等恶性肿瘤的治疗提供新的思路和策略, 以期改善患者的预后和生存率。

3. CDCA5 与卵巢癌

3.1. CDCA5 在卵巢癌中的表达特征

卵巢癌(Ovarian Cancer)每年在全球范围内导致超过 10 万人死亡, 是女性生殖系统的常见恶性肿瘤[18]。由于卵巢器官位于腹腔深处, 而癌症早期的症状通常是轻微或是不典型的, 因此当卵巢癌被诊断出时已处于晚期状态, 预后非常差[17]。CA125 作为一种特异性肿瘤标志物, 常被用在临床卵巢癌的检测中, 但在治疗方案及预后评估方面还存在一定局限性。龚姗等人的研究中发现[19]在卵巢癌组织中, CDCA5 的表达量明显增高, 且复发的患者 CDCA5 表达量显著高于未复发患者, 然而在正常卵巢组织中, CDCA5 几乎无表达。Chen 等人发现[14], 浆液性卵巢癌样品中的 CDCA5 m-RNA 的表达显著高于正常卵巢组织或正常腹膜组织样品, 并且 CDCA5 表达与 FIGO 分期、残留肿块、血清 CA-125 水平和铂抗性复发之间有明显的正相关性。有一项研究显示[20], 卵巢癌患者的血清 CDCA5 水平显著高于健康对照组, 这为卵巢癌的早期检测和监测提供了一个新的思路。

3.2. CDCA5 作为治疗靶点的潜在价值

有学者发现[17], CDCA5 与内源性凋亡信号通路、促进上皮性卵巢癌(Epithelial Ovarian Cancer, EOC)细胞的侵袭和迁移以及促进 EOC 细胞增殖和抑制凋亡有关, KLF5 (Kruppel-Like Factor 5)作为一种重要的转录因子, 通过直接结合 CDCA5 的启动子来促进其转录表达, 操纵 CDCA5 在促进肿瘤进展中的功能, 沉默 CDCA5 通过阻断细胞周期进程以及激活 P53 信号通路进而抑制 EOC 细胞的增殖和迁移并诱导

凋亡。这表明, KLF5/CDCA5/细胞周期和 P53 轴有可能成为 EOC 患者的生物标志物和治疗靶点。在 Nguyen 等人进行的研究中, CDCA5 的反式激活及其通过 ERK 在 Ser209 处的磷酸化在肺癌增殖中起重要作用, 降低 CDCA5 的磷酸化可抑制肿瘤细胞的生长; 并且选择性抑制 ERK-CDCA5 通路可能是癌症治疗的有希望的策略[21]。有研究发现[22], 卵巢癌细胞系中存在 CDCA5 高表达, 且 miR-325 与 CDCA5 具有结合位点可靶向负调控 CDCA5, 过表达 miR-325 能够明显抑制卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭。更有学者发现[23], CDCA5 和 ESPL1 水平较低的患者具有更好的无进展生存期。综上, CDCA5 在卵巢癌细胞中过表达, 抑制 CDCA5 会降低肿瘤细胞的增殖和迁移并导致其凋亡, CDCA5 或许会成为临床中诊断卵巢癌具有价值的肿瘤标志物以及成为卵巢癌治疗的潜在有效靶点。

3.3. CDCA5 靶向治疗的研究进展

3.3.1. CDCA5 与小分子抑制剂

小分子抑制剂的开发是抗癌药物研究中的重要方向, 抗癌药物开发中的一个关键策略涉及有丝分裂抑制剂的鉴定。研究者们利用 CDCA5 和相关的运动蛋白作为标记物, 筛选出了具有特异性抗细胞分裂活性的化合物 CAIS-1 和 CAIS-2。CAIS-1 和 CAIS-2 具有磺酰胺结构, 可抑制染色体的聚集。CAIS-1 在低浓度下抑制染色体聚集, 而在高浓度下则影响纺锤体微管的形成, 导致细胞周期停滞和凋亡[24]。在临床中, 单一的药物治疗往往难以克服耐药性, 结合多种药物的联合治疗方案能够有效提高治疗效果, 有学者发现, CAIS-1 和 CAIS-2 在联合其他抗肿瘤药物使用时, 可能显著提高疗效[25]。

3.3.2. CDCA5 与基因治疗

RNA 干扰可通过特异性的降解或抑制同源 mRNA 的表达来沉默目的基因[26], 小干扰 RNA (siRNA) 是一种有效的基因沉默工具, 能够特异地靶向并降解目标 mRNA, 从而抑制特定基因的表达。既往研究发现, siRNA 能有效靶向抑制 CDCA5 蛋白的表达, 抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡, 从而逆转 CDCA5 基因在肿瘤发生、发展过程中的促进作用[27]。更有学者通过体外实验及体内异种移植模型研究发现, 通过 siRNA 敲低 CDCA5 的表达, 可显著抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力[28]。

4. 小结与展望

调节细胞周期各个阶段的蛋白质的顺序激活或失活诱导哺乳动物细胞周期[29]。细胞周期相关基因的失调会导致正常细胞周期的丧失进而导致癌症的发展[30]。在细胞分裂周期相关蛋白家族中, CDCA5 是 DNA 修复和染色体分离的关键调节因子, 作用是促进姐妹染色单体结合, 确保姐妹染色单体准确分离以维持基因组完整性[9]。作为细胞分裂过程中姐妹染色单体凝聚和分离的关键调节因子, CDCA5 在卵巢癌组织中高表达, 与卵巢癌的发生、发展及预后有着密切的关系, 可作为一种潜在的预后生物学标志物。过表达的 CDCA5 可促进肿瘤细胞的增殖与迁移, CDCA5 低表达则有助于维持正常细胞周期, 诱导细胞凋亡, 清除突变细胞, CDCA5 有望成为卵巢癌治疗的新的靶点, 为患者带来新的希望。然而, 理想的靶向药物应能够专一性地作用于 CDCA5, 而不影响正常细胞的功能。CDCA5 作为细胞周期相关因子在正常细胞中的功能也不能忽视, 针对其进行靶向抑制是否会导致正常细胞的生长和功能受到影响, 以及靶向抑制 CDCA5 是否会导致脱靶效应及毒副作用都尚未明确。因此, 开发具有高度选择性的药物, 能够有效抑制肿瘤细胞中的 CDCA5 表达, 同时尽量降低对正常细胞的影响, 是研究的一大难点。迄今为止, 仅有数量有限的文献表明 CDCA5 在卵巢癌中的表达和功能, 国内外学者对于 CDCA5 的研究还未成熟, CDCA5 在卵巢癌不同亚型中的具体分子机制也尚未明确, 因此, 亟需进一步解析其在卵巢癌发生、发展过程中的作用, 以及其与肿瘤微环境的交互作用。CDCA5 更多的生物学功能和机制还有待我们去探索。

参考文献

- [1] Henley, S.J., Ward, E.M., Scott, S., Ma, J., Anderson, R.N., Firth, A.U., *et al.* (2020) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part I: National Cancer Statistics. *Cancer*, **126**, 2225-2249. <https://doi.org/10.1002/cncr.32802>
- [2] Kuroki, L. and Guntupalli, S.R. (2020) Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *BMJ*, **371**, m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
- [3] 李娅茹, 林萍. 上皮性卵巢癌组织中 MUC1、BDNF 的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 110-112.
- [4] 高鑫, 张淑芳. 细胞分裂周期相关蛋白促肿瘤作用的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2019, 40(9): 904-907.
- [5] 韩未, 沈国良. CDCA5 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及其与预后相关性的生物信息学分析[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7): 1234-124
- [6] 陈晓萍, 吴美珠, 刘丽雅, 沈阿灵, 陈友琴, 彭军. 基于 Oncomine 等数据库分析 CDCA 基因家族在胃癌中的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(6): 691-697.
- [7] Chang, I.W., Lin, V.C., He, H.L., *et al.* (2015) CDCA5 Overexpression Is an Indicator of Poor Prognosis in Patients with Urothelial Carcinomas of the Upper Urinary Tract and Urinary Bladder. *American Journal of Translational Research*, **7**, 710-722.
- [8] Phan, N.N., Wang, C., Li, K., Chen, C., Chiao, C., Yu, H., *et al.* (2018) Distinct Expression of CDCA3, CDCA5, and CDCA8 Leads to Shorter Relapse Free Survival in Breast Cancer Patient. *Oncotarget*, **9**, 6977-6992. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24059>
- [9] Zhang, N. and Pati, D. (2012) Sororin Is a Master Regulator of Sister Chromatid Cohesion and Separation. *Cell Cycle*, **11**, 2073-2083. <https://doi.org/10.4161/cc.20241>
- [10] Yi, M., Li, T., Qin, S., Yu, S., Chu, Q., Li, A., *et al.* (2020) Identifying Tumorigenesis and Prognosis-Related Genes of Lung Adenocarcinoma: Based on Weighted Gene Coexpression Network Analysis. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4169691. <https://doi.org/10.1155/2020/4169691>
- [11] Hou, S., Chen, X., Li, M., Huang, X., Liao, H. and Tian, B. (2020) Higher Expression of Cell Division Cycle-Associated Protein 5 Predicts Poorer Survival Outcomes in Hepatocellular Carcinoma. *Aging*, **12**, 14542-14555. <https://doi.org/10.18632/aging.103501>
- [12] Fu, G., Xu, Z., Chen, X., Pan, H., Wang, Y. and Jin, B. (2020) CDCA5 Functions as a Tumor Promoter in Bladder Cancer by Dysregulating Mitochondria-Mediated Apoptosis, Cell Cycle Regulation and PI3K/Akt/mTOR Pathway Activation. *Journal of Cancer*, **11**, 2408-2420. <https://doi.org/10.7150/jca.35372>
- [13] Gao, A., Hu, Y. and Zhu, W. (2021) CDCA5 Is Negatively Regulated by miR-326 and Boosts Ovarian Cancer Progression. *Journal of BUON*, **26**, 544-552.
- [14] Chen, X., Zhou, M., Ma, S., Wu, H. and Cai, H. (2023) KLF5-Mediated CDCA5 Expression Promotes Tumor Development and Progression of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Experimental Cell Research*, **429**, Article ID: 113645. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113645>
- [15] Pastushenko, I. and Blanpain, C. (2019) EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends in Cell Biology*, **29**, 212-226. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>
- [16] Voulgari, A. and Pintzas, A. (2009) Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer Metastasis: Mechanisms, Markers and Strategies to Overcome Drug Resistance in the Clinic. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1796**, 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2009.03.002>
- [17] Zhang, Q., Zhang, R., Li, Y. and Yang, X. (2024) CDCA5 Promoted Cell Invasion and Migration by Activating TGF- β 1 Pathway in Human Ovarian Cancer Cells. *Journal of Ovarian Research*, **17**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01393-5>
- [18] Chen, C., Chen, S., Luo, M., Yan, H., Pang, L., Zhu, C., *et al.* (2020) The Role of the CDCA Gene Family in Ovarian Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **8**, 190. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.01.99>
- [19] 龚姗, 李苗, 白波, 付静静, 韩琨, 姜丽, 金海红. 卵巢癌患者癌组织中 CDCA5 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(11): 1989-1994.
- [20] Honar, Y.S., Javaher, S., Soleimani, M., Zarebkohan, A., Farhadihosseinabadi, B., Tohidfar, M., *et al.* (2023) Advanced Stage, High-Grade Primary Tumor Ovarian Cancer: A Multi-Omics Dissection and Biomarker Prediction Process. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 17265. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44246-9>
- [21] Nguyen, M., Koinuma, J., Ueda, K., Ito, T., Tsuchiya, E., Nakamura, Y., *et al.* (2010) Phosphorylation and Activation of Cell Division Cycle Associated 5 by Mitogen-Activated Protein Kinase Play a Crucial Role in Human Lung Carcinogenesis. *Cancer Research*, **70**, 5337-5347. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-09-4372>
- [22] 韩琨, 金海红, 祖迎莱, 等. miR-325 靶向 CDCA5 抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭与迁移[J]. 解剖科学进展, 2025,

- 31(4): 552-556.
- [23] Gui, T., Yao, C., Jia, B. and Shen, K. (2021) Identification and Analysis of Genes Associated with Epithelial Ovarian Cancer by Integrated Bioinformatics Methods. *PLOS ONE*, **16**, e0253136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253136>
- [24] Sawada, J., Matsuno, K., Ogo, N. and Asai, A. (2025) Identification of Antimitotic Sulfonamides Inhibiting Chromosome Congression. *Biochemical Pharmacology*, **232**, Article ID: 116718. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116718>
- [25] Hu, D., Thériault, B.L., Talebian, V., Hoffer, L., Owen, J., Lim, J., *et al.* (2025) CDC40 Suppression Induces CDCA5 Splicing Defects and Anti-Proliferative Effects in Lung Cancer Cells. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83337-z>
- [26] Sano, M., Sierant, M., Miyagishi, M., Nakanishi, M., Takagi, Y. and Sutou, S. (2008) Effect of Asymmetric Terminal Structures of Short RNA Duplexes on the RNA Interference Activity and Strand Selection. *Nucleic Acids Research*, **36**, 5812-5821. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn584>
- [27] 陈墅圳. siRNA 靶向抑制 CDCA5 对人肝癌细胞 HepG2 增殖及凋亡影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2014.
- [28] Wang, Y., Zhang, W. and Peng, M. (2025) E2F1-Dependent CDCA5 Overexpression Drives Cervical Cancer Progression and Correlates with Poor Prognosis. *Journal of Molecular Histology*, **56**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10356-z>
- [29] Dominguez-Brauer, C., Thu, K.L., Mason, J.M., Blaser, H., Bray, M.R. and Mak, T.W. (2015) Targeting Mitosis in Cancer: Emerging Strategies. *Molecular Cell*, **60**, 524-536. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.11.006>
- [30] López-Lázaro, M. (2018) The Stem Cell Division Theory of Cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **123**, 95-113. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.010>