

· 综述 ·

着丝粒蛋白A驱动的染色体不稳定性与乳腺癌相关性研究的进展及展望：机制、预后及临床靶向治疗应用

陆叶¹, 张文祥¹, 孔祥溢¹, 方仪¹, 王靖¹, 高纪东^{1, 2}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院乳腺外科, 北京 100021;
2. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院乳腺外科, 广东 深圳 518117

[摘要] 着丝粒蛋白A (centromere protein A, CENPA) 是组蛋白H3的特异性变体, 在维持着丝粒染色质结构及确保染色体准确分离过程中发挥着重要作用。近年来的研究表明, CENPA在多种实体瘤中呈高表达状态, 在乳腺癌中尤为显著。其异常上调不仅与肿瘤侵袭性增强密切相关, 还参与染色体不稳定性及表观遗传调控网络的改变, 从而促进肿瘤的发生与进展。本文在系统梳理CENPA在乳腺癌中表达特征、作用机制、预后价值及相关靶向治疗研究的基础上, 概述近年的主要研究进展: 在表达模式方面, 明确其不同分子分型中尤其是雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阴性与三阴性乳腺癌中的显著上调特征; 在机制研究方面, 揭示包括*pRb*缺失、MBNL1-AS1/ZFP36调控轴、*FOXMI*及其m6A修饰, 以及PLA2R1/HHEX等多条信号转导通路在内的关键调控环节; 在临床意义方面, 研究显示, CENPA及其伴侣蛋白HJURP不仅可作为预后评估指标, 还与内分泌治疗及化疗反应相关; 在治疗探索方面, 提出了针对Plk1的小分子抑制剂、抗CENPA单克隆抗体及RNA干扰等多种干预策略。综合分析现有研究结果, 本文探讨CENPA在乳腺癌精准治疗中面临的机遇与挑战, 为制订个体化治疗方案提供参考。

[关键词] 着丝粒蛋白A; 乳腺癌; 染色体不稳定性; 预后标志物; 信号转导通路; 靶向治疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.12.007

Progress and prospects of CENPA-driven chromosomal instability in breast cancer: mechanisms, prognostic implications, and therapeutic perspectives LU Ye¹, ZHANG Wenxiang¹, KONG Xiangyi¹, FANG Yi¹, WANG Jing¹, GAO Jidong^{1, 2}

(1. Department of Breast Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Department of Breast Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital & Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518117, Guangdong Province, China)

Correspondence to: GAO Jidong E-mail: ab168@cicams.ac.cn

[Abstract] Centromere protein A (CENPA), a specific variant of histone H3, plays a crucial role in maintaining the structure of centromeric chromatin and ensuring accurate chromosome segregation. Recent studies have shown that CENPA is highly expressed

基金资助: 国家自然科学基金 (82303464); 中央高水平医院临床科研业务费及中国医学科学院肿瘤医院-深圳医院合作基金 (CFA202202017)。

利益冲突: 作者均声明无利益冲突。

伦理批件: 不需要。

知情同意: 不需要。

引用本文: 陆叶, 张文祥, 孔祥溢, 等. 着丝粒蛋白A驱动的染色体不稳定性与乳腺癌相关性研究的进展及展望: 机制、预后及临床靶向治疗应用 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12): 1148-1153.

Funding: National Natural Science Foundation of China (82303464); National High Level Hospital Clinical Research Funding and Cooperation Fund of CHCAMS and SZCH (CFA202202017).

Conflicts of interest: authors all declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: LU Y, ZHANG W X, KONG X Y, et al. Progress and prospects of CENPA-driven chromosomal instability in breast cancer: mechanisms, prognostic implications, and therapeutic perspectives [J]. Chin Oncol, 2025, 35(12): 1148-1153.

in various solid tumors, with particularly prominent upregulation in breast cancer. This aberrant elevation is closely associated with increased tumor aggressiveness and contributes to chromosomal instability and alterations in epigenetic regulatory networks, thereby promoting tumor initiation and progression. Based on a systematic review of the expression patterns, molecular mechanisms, prognostic relevance, and therapeutic research on CENPA in breast cancer, this paper summarized recent advances in four main areas: regarding expression profiles, CENPA is markedly elevated in different molecular subtypes, especially in estrogen receptor (ER)-negative and triple-negative breast cancers; in mechanistic studies, several key regulatory pathways have been identified, including *pRb* loss, the MBNL1-AS1/ZFP36 axis, *FOXMI* with m6A modification, and the downstream PLA2R1/HHEX pathway; in clinical significance, CENPA and its chaperone HJURP have been recognized as prognostic indicators and are linked to endocrine and chemotherapy responses; in therapeutic exploration, potential strategies such as Plk1 inhibitors, anti-CENPA monoclonal antibodies, and RNA interference have been proposed. By integrating current findings, this review discussed the opportunities and challenges of targeting CENPA in precision therapy for breast cancer, providing a reference for developing individualized treatment approaches.

[**Key words**] CENPA; Breast cancer; Chromosomal instability; Prognostic biomarker; Signaling pathways; Targeted therapy

近年来, 乳腺癌的发病率持续上升, 已成为全球女性中最常见的恶性肿瘤^[1]。虽然手术、化疗、放疗以及内分泌治疗等综合治疗手段在提高患者生存率方面取得了一定的成效, 但仍有部分患者面临耐药、复发乃至远处转移等难题, 因此, 在临床和基础研究中, 阐明乳腺癌转移的机制, 寻找新的治疗靶点, 将有助于提高乳腺癌的早期诊疗水平, 改善乳腺癌患者的生活质量和延长患者的生存期^[2-3]。在此背景下, 染色体不稳定性作为推动肿瘤发展的一项核心机制, 近年来逐渐受到关注。相关研究表明, 染色体不稳定性广泛存在于多种实体瘤之中, 其程度与肿瘤的侵袭性、异质性及患者预后密切相关^[4]。

着丝粒蛋白A (centromere protein A, CENPA) 是组蛋白H3的特殊变体, 是维持着丝粒染色质结构和动粒功能的关键组成部分。有研究^[5]发现CENPA在多种肿瘤中均呈现高表达状态, 乳腺癌尤为显著。其上调不仅与染色体分离异常、细胞周期失调和基因组不稳定等密切相关, 同时也可能通过调控表观遗传机制及肿瘤微环境, 在乳腺癌的发生与进展中发挥多重作用。近年来, CENPA作为潜在的预后生物标志物及靶向治疗候选因子的研究逐步深入, 其临床转化价值逐渐显现^[6]。本文拟对CENPA的基本结构与功能以及其在乳腺癌中的表达、分子机制、预后价值及相关靶向治疗的最新研究进展进行系统梳理, 以期为乳腺癌的精准治疗提供参考。

1 CENPA的基本结构与功能

CENPA是组蛋白H3的特异变体, 是哺乳动物着丝粒染色质的核心组成部分, 在动粒的形成与维持染色体分离的准确性方面起到关键作用, 其表达和定位的异常被认为是导致染色体不稳定性的重要驱动因素之一。CENPA最早由Moroi等^[7]在20世纪80年代研究抗着丝粒抗体 (anti-centromere antibody, ACA) 时通过免疫荧光观察发现, 随后Earnshaw等^[8]分离出相对分子质量为17 kDa的CENPA蛋白, 并证实其为

组蛋白H3的变体, 为其后续在动粒表观遗传学研究中的功能定位提供了基础^[7-8]。CENPA以细胞周期G₁期为特异整合窗口, 由其专属伴侣蛋白—Holliday交叉识别蛋白 (Holliday junction recognition protein, HJURP) 识别并精准装载至着丝粒区域^[9-11]。此过程同时依赖Mis18复合体作为加载平台, 且受Polo样激酶1 (Polo-like kinase 1, Plk1) 介导的磷酸化调节^[12]。值得强调的是, CENPA沉积不仅依赖蛋白质间相互作用, 还涉及DNA修复通路, 尤其是碱基切除修复 (base excision repair, BER) 中的关键酶活性 (包括脱氧胞嘧啶脱氨酶和尿嘧啶DNA糖基化酶), 其抑制将导致CENPA沉积效率显著下降, 并诱发染色体分离障碍^[13]。此外, CENPA的异常表达或定位错误将破坏动粒结构与功能, 造成异位动粒形成, 引起纺锤体附着错误、染色体桥接、断裂及非整倍体现象, 进而诱发染色体不稳定性。Heun等^[14]在果蝇S2细胞模型中系统观察到, CENPA同源物着丝粒标识蛋白 (centromere identifier, CID) 的异位整合显著干扰有丝分裂进程, 验证了其在染色体分离中的关键性。更为重要的是, CENPA还被发现参与DNA损伤反应 (DNA damage response, DDR) 网络。CENPA可在辐射诱导的DNA双链断裂后迅速募集至损伤位点, 并与CENPN、CENPT、CENPU等蛋白协同富集, 提示其可能通过染色质重构机制促进DNA修复与细胞周期的重新启动。CENPA的表达水平与细胞在应激条件下的存活能力呈正相关, 其表达下调可导致细胞G₂/M期阻滞并诱导程序性死亡, 从而揭示了其在调控细胞命运中的潜在作用^[13, 15]。综上所述, CENPA不仅作为表观遗传标记参与动粒功能维持和有丝分裂调控, 还通过调节染色体稳定性和DNA修复通路, 在乳腺癌等多种实体瘤的发生、发展中发挥多维调控作用。CENPA是构建染色体不稳定性的重要分子基础, 具有明确的基础研究价值和良好的临床转化前景。

2 CENPA在乳腺癌中的表达

基础研究^[5]发现,CENPA在人体多能干细胞(human pluripotent stem cell, hPSC)中处于动态表达状态。尽管这些细胞中贮存有大量CENPA mRNA,但在细胞自我更新的静息状态下对CENPA蛋白的依赖并不显著。然而,在遭受辐射引发的DNA损伤后,CENPA表达水平显著上升。细胞会出现G₂/M期阻滞,并激活依赖p53途径的程序性死亡反应,导致24 h内细胞凋亡率明显升高。作为动粒结构的重要组成分子,CENPA不仅承担着丝粒的结构组装和维持功能,还直接参与染色体在有丝分裂期的分离,确保细胞遗传信息的正确传递。

多项研究^[16-18]指出,CENPA表达异常与多种恶性肿瘤密切相关,在超过20种实体瘤中,包括肝癌、胰腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结直肠癌和肺癌等,都检测到CENPA高表达现象,提示其可能参与肿瘤的发生、转移,也影响治疗反应和患者预后。应用RNA扩增及DNA芯片技术对不同分期样本分析发现,CENPA在乳腺癌组织中普遍高表达。2011年,Rajput等^[19]通过免疫组织化学方法检测了63例浸润性乳腺癌和20例正常乳腺样本,结果显示肿瘤组织中CENPA阳性细胞核比例显著高于正常组织($P=0.02$)。该研究进一步发现,CENPA的表达与乳腺癌的分化程度及浸润性呈正相关:浸润性导管癌中表达水平高于导管原位癌和非典型增生,组织学分级为3级的样本中CENPA水平最高,提示其可作为乳腺癌进展及侵袭性的潜在评估指标。

此外,CENPA的表达也受到乳腺癌分子分型的影响。McGovern等^[20]分析484例未接受系统治疗的乳腺癌患者、276例他莫昔芬治疗患者及233例新辅助化疗患者的组织,检测其CENPA mRNA水平。结果显示,无论雌激素受体(estrogen receptor, ER)状态如何,CENPA表达均呈升高趋势,但在ER阴性组中的表达更为显著。这一差异揭示了ER阴性与ER阳性乳腺癌在增殖活性与基因组稳定性方面的潜在不同,ER阴性肿瘤中更高的CENPA水平可能反映了其更强的分裂潜能及更高的染色体分离错误率。在所有乳腺癌亚型中,三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)因其侵袭性强、复发率高及预后差而备受关注。Shen等^[21]的研究发现,CENPA在TNBC中的表达水平显著上调,并通过转录因子*FoXMI*的上游调控作用介导肿瘤细胞的增殖与迁移。该通路的激活提示CENPA可作为TNBC治疗的新靶点,为探索分子靶向干预提供新方向。尽管上述研究通过RNA扩

增、DNA芯片和免疫组织化学检测等方法提供了丰富的数据支持,但各方法存在样本量有限、定量标准不统一和技术局限性等问题,可能导致结果间存在一定偏差。同时,对CENPA在染色体分离、细胞周期调控及与*FoXMI*、*p53*等信号转导通路相互作用的机制探讨仍较为概略,不同肿瘤背景下CENPA表达差异的具体原因也有待进一步揭示。因此,虽然CENPA在乳腺癌中表现出作为早期诊断标志物和分子靶向治疗候选的潜力,但其单独检测时可能存在特异性不足、直接靶向可能影响正常细胞分裂的风险。未来需要通过多标志物联合检测、引入数字图像定量技术,以及开展大规模、多中心临床试验来进一步验证其临床应用价值。

3 CENPA在乳腺癌发生、发展中的作用机制

CENPA作为着丝粒染色质的重要表观遗传标记,已被证实在乳腺癌的发生与发展中扮演关键的多维调控角色。其作用机制涵盖染色体稳定性的破坏、表观遗传网络的重塑及肿瘤微环境的调节等多个层面,但其参与乳腺癌进程的具体分子通路仍待深入探讨。

在上游调控方面,早期研究表明CENPA在人体多能干细胞中表达活跃^[5]。Amato等^[22]研究发现,视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)的急性缺失可诱导CENPA异常升高,促进染色体不稳定性并形成非整倍体。应用RNA干扰技术沉默CENPA后,非整倍体细胞的数量显著减少,提示pRb可能通过调节CENPA表达维系基因组稳定。2022年的基础研究提出MBNL1-AS1/ZFP36调控轴可降低CENPA mRNA稳定性,从而下调其表达,抑制乳腺癌细胞的增殖及肿瘤干性特征^[23]。此外,研究发现*FoXMI*基因在TNBC组织和细胞系中的表达显著上调,敲低该基因可有效地抑制肿瘤细胞的生长与迁移,并降低糖酵解相关基因的表达,提示其在TNBC代谢重编程中发挥关键作用。Shen等^[21]利用多个数据集分析验证*FoXMI*与CENPA表达呈显著正相关,进一步实验显示抑制*FoXMI*会降低CENPA水平,而过表达CENPA可部分逆转*FoXMI*抑制引起的生物学效应。通过RNA甲基化免疫共沉淀实验,发现使用m6A抑制剂处理后,*FoXMI*的m6A修饰显著降低,YTHDC1的过表达可增强*FoXMI*表达,而该增强效应可被m6A抑制剂所逆转,表明YTHDC1可能通过m6A依赖性调控机制上调*FoXMI*,进而激活CENPA,促进TNBC糖酵解及肿瘤进展。此外, β -TrCP是一种E3泛素连接酶复合体的F-box蛋白,可识别并降解CENPA装载相关蛋白,从而阻止其在非着丝粒区域的误定位,维持染色体分离的精准性^[24]。

在下游信号转导通路方面, Wu等^[6]的研究揭示CENPA还可通过下调PLA2R1及其下游转录因子HHEX, 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移, 抑制凋亡。体外实验显示过表达PLA2R1增强HHEX表达并抑制肿瘤进展; 反之, 敲低PLA2R1则削弱HHEX表达, 促进癌细胞存活。体内研究表明, 敲低CENPA可显著减少MCF-7细胞诱导的小鼠肿瘤体积与重量, 同时Ki-67增殖指数下降, 进一步证实其抑癌作用。由此可见, CENPA通过调控PLA2R1/HHEX轴参与乳腺癌进展, 其下调可逆转上述通路发挥抑癌效应。此外, 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导通路作为乳腺癌中核心致癌机制之一, 在促进细胞增殖、迁移及血管生成中起重要作用^[25-26]。尽管目前尚未明确CENPA与该通路间的相关机制, 多组学分析提示, CENPA高表达样本中该通路活性显著

增强, 推测其可能通过诱导染色体不稳定性引发基因组应激, 从而激活PI3K/Akt介导的DNA修复及生存路径^[27]。

值得注意的是, CENPA本身结构域的变异亦可直接诱发其异位定位。Ohkuni等^[28]通过酵母模型发现, 组蛋白H3 E97K突变可破坏CENPA的稳定性与相互作用, 导致其错误沉积于非着丝粒区域, 诱导染色体不稳定。CENPA与CENPN、CENPB等蛋白及其伴侣HJURP之间协同作用, 是确保核小体正确组装和维持动粒功能的关键。Tian等^[29]发现CENPN可识别并结合CENPA核小体, 促进动粒正确组装。有丝分裂实时成像显示, 抑制CENPN后, 染色体错位与桥接现象频发; 而CENPB则与CENPA复合物形成稳定结构, 有助于着丝粒功能维持与基因组稳定^[30]。HJURP则在G₁期被招募至着丝粒, 将CENPA-H4二聚体精准整合至染色质结构中, 该过程对染色体有序分离至关重要^[31-33] (图1)。

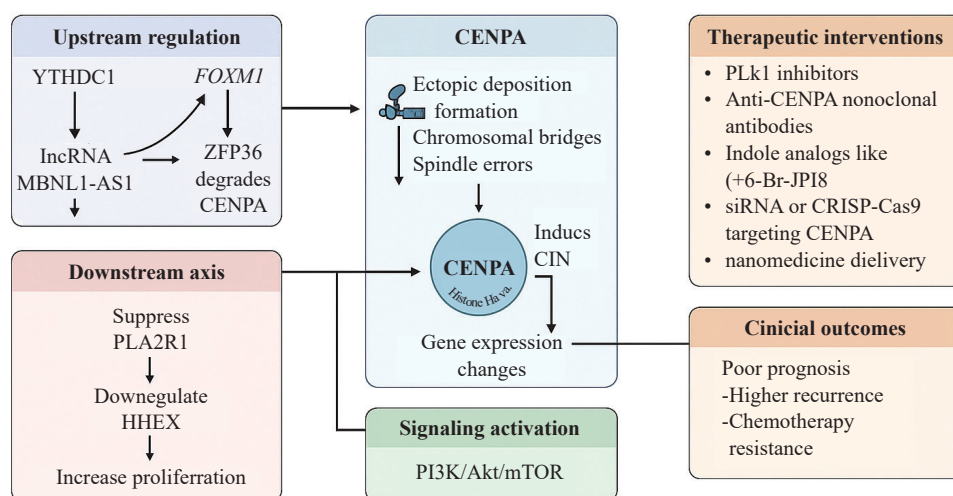


图1 CENPA驱动的染色体不稳定性与乳腺癌进展

Fig. 1 CENPA drives chromosomal instability and breast cancer progression

CIN: Chromosomal instability.

4 CENPA作为乳腺癌治疗靶点的研究进展

CENP家族蛋白在有丝分裂期间发挥重要的调控功能, 是保障染色体精准分离的关键因子。在细胞周期中, 这些蛋白通过组装动粒结构并与微管发生相互作用, 引导纺锤体纤维将复制后的染色体准确牵引至细胞两极, 从而实现遗传物质在子细胞中的等量分配。然而, 当CENPA异常高表达时, 可能会在非着丝粒区域如染色体臂或端粒等部位异常沉积, 诱导形成新生着丝粒。这类异位着丝粒可引发错误的动粒组装与微管连接, 最终导致染色体分离错误, 增加非整倍体发生的风险, 并在一定程度上促进肿瘤的形成与进展^[5-6]。Zeitlin等^[15]研究发现, 在DNA遭受辐射诱导损伤后, CENPA可迅速富集至DNA双链

断裂位点, 提示其可能参与DNA损伤修复过程, 具有维持基因组稳定的潜力。该功能特性也为其作为潜在肿瘤治疗靶点提供了理论基础。进一步的研究发现, 吡啶结构的6位卤代衍生物如 (+)-6-Br-JP18与(+)-6-Cl-JP18能够通过结合β微管蛋白的秋水仙碱结合位点, 抑制微管聚合, 造成Cdh1蛋白不稳定, 从而间接干扰CENPA相关功能并引起细胞周期阻滞^[34]。此外, Plk1作为调控CENPA沉积过程的重要上游激酶, 可在G₁期被招募至着丝粒区域并通过磷酸化激活Mis18复合体, 调节CENPA沉积的时机与水平。靶向Plk1的多种小分子抑制剂 (如volasertib、rigosertib和TAK-960) 已被研发并进入临床试验阶段, 用于干预肿瘤细胞的异常增殖^[12, 35]。近期研

究^[36-37]还发现,应用抗CENPA单克隆抗体可导致细胞在有丝分裂前期停滞,破坏细胞正常分裂并诱导凋亡,提示其具有抗肿瘤治疗的潜在应用前景。未来,可进一步探索利用RNA干扰或CRISPR-Cas9等技术,精准沉默CENPA的表达以干预其致癌功能。同时,也可结合纳米技术,开发CENPA相关疫苗以激发特异性免疫反应,辅助清除高表达CENPA的肿瘤细胞,从而推动个体化精准治疗的实现。

5 CENPA与乳腺癌患者预后的关系

异常表达的CENPA已被广泛认为与多种恶性肿瘤的发生及进展密切相关,并具备潜在的预后评估价值。研究^[6]发现,其在乳腺癌中的高表达与肿瘤侵袭能力增强密切相关。Rajput等^[19]的研究纳入了63例乳腺癌组织并进行免疫组织化学检测,采用CENPA阳性细胞核占比超过50%作为高表达的界定标准。结果显示,高表达组3年无病生存率为79%,而低表达组为85%。进一步的多变量分析结果提示,CENPA蛋白水平与无病生存期(disease-free survival, DFS)之间呈现较高风险趋势(HR=60.07),但由于样本量有限,差异并无统计学上的显著意义($P=0.06$),提示该结果需谨慎解读,未来研究仍需更大样本进一步验证。

有研究^[20]对276例接受他莫昔芬治疗的乳腺癌患者进行分析,发现CENPA高表达与耐药、复发及患者预后不良密切相关。同时,在接受新辅助化疗的233例乳腺癌患者中,CENPA表达水平亦与化疗效果呈负相关,表现为CENPA高表达患者获得病理学完全缓解的比例较低,残余病灶明显较多,患者预后较差。基于GEO数据库的转录组数据挖掘显示,CENPA、CENPB、CENPC及CENPO等CENP基因家族成员的表达水平与乳腺癌患者的化疗反应和生存率密切相关。加权基因共表达网络分析^[27]结果显示,CENPA和CENPO的高表达与远处复发率升高显著相关,而CENPB和CENPC的表达升高则更可能提示患者预后良好。

除CENPA本身外,其功能协同蛋白亦在乳腺癌进展中发挥重要作用。HJURP作为CENPA的专属伴侣蛋白,能够精确地将其装载于着丝粒区域,维持染色体的稳定分离。Hu等^[38]的研究显示,ER阴性乳腺癌患者中HJURP表达显著上调,且与Ki-67增殖指数及CENPA表达水平呈显著正相关。其在多变量Cox分析中为DFS率及总生存期(overall survival, OS)的独立不良预后因素,与复发风险升高和生存率下降密切相关。此外,Montes等^[39]利用公共数据库对109例Luminal A型乳腺癌患者的免疫组织化学

结果进行分析,发现HJURP表达升高者的DFS及OS显著缩短。其进一步统计学分析亦支持HJURP为Luminal A型乳腺癌独立的不良预后因子(HR=2.3, $P<0.01$)。

6 总结与展望

综上所述,CENPA在乳腺癌的发生、发展中不仅参与染色体不稳定性的形成,还通过多条信号转导通路和表观遗传机制影响肿瘤的侵袭性、预后以及治疗反应,兼具潜在的生物标志物和治疗靶点双重价值。然而,目前临床转化仍受限于其作用机制尚未完全阐明、靶向策略安全性与特异性不足等因素。因此,围绕CENPA开展更深入和多维度的研究,仍是推动乳腺癌精准诊治的重要方向之一。针对CENPA的靶向治疗策略是未来乳腺癌研究的重点之一。利用RNA干扰技术构建针对CENPA mRNA的siRNA,并结合纳米递送载体,可实现其在肿瘤组织中的靶向释放,从而高效地抑制CENPA的异常表达,抑制肿瘤细胞的增殖和转移。此外,CENPA可能在调节肿瘤免疫微环境中发挥作用,后续研究可进一步评估其与免疫治疗联用的可行性,为乳腺癌的个体化治疗提供新的思路。与此同时,借助生物信息学方法,未来可将CENP家族基因(如CENPA、CENPB、CENPC、CENPO)纳入综合预后评估体系,构建包含其表达特征的多基因风险预测模型,以提升乳腺癌预后的评估精度,并为临床风险分层和治疗决策提供更具实用性的工具。

第一作者:

陆叶(ORCID: 0000-0002-0620-3541), 博士研究生在读。

通信作者:

高纪东(ORCID: 0000-0002-9280-385X), 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: ab168@cicams.ac.cn。

作者贡献声明:

陆叶:文献检索及论文写作;张文祥:论文校对;孔祥溢:论文校对;方仪:写作指导;王靖:写作指导;高纪东:写作指导及论文审阅。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025 [J]. CA A Cancer J Clin, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] XIONG X, ZHENG L W, DING Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments [J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 49.
- [3] HENDERSON J T, WEBBER E M, WEYRICH M S, et al. Screening for breast cancer: evidence report and systematic review for the US preventive services task force [J]. JAMA, 2024, 331(22): 1931-1946.
- [4] KARAMI FATH M, NAZARI A, PARSANIA N, et al. Centromeres in cancer: unraveling the link between chromosomal instability and tumorigenesis [J]. Med Oncol,

- 2024, 41(11): 254.
- [5] AMBARTSUMYAN G, GILL R K, PEREZ S D, et al. Centromere protein A dynamics in human pluripotent stem cell self-renewal, differentiation and DNA damage [J] . Hum Mol Genet, 2010, 19(20): 3970-3982.
- [6] WU G, FAN Z K, LI X. CENPA knockdown restrains cell progression and tumor growth in breast cancer by reducing PLA2R1 promoter methylation and modulating PLA2R1/HHEX axis [J] . Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1): 27.
- [7] MOROI Y, PEEBLES C, FRITZLER M J, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 1980, 77(3): 1627-1631.
- [8] EARNSHAW W C, ROTHFIELD N. Identification of a family of human centromere proteins using autoimmune sera from patients with scleroderma [J] . Chromosoma, 1985, 91(3/4): 313-321.
- [9] FOLTZ D R, JANSEN L E T, BAILEY A O, et al. Centromere-specific assembly of CENP-a nucleosomes is mediated by HJURP [J] . Cell, 2009, 137(3): 472-484.
- [10] SANCHEZ-PULIDO L, PIDOUX A L, PONTING C P, et al. Common ancestry of the CENP-a chaperones Scm3 and HJURP [J] . Cell, 2009, 137(7): 1173-1174.
- [11] DUNLEAVY E M, ROCHE D, TAGAMI H, et al. HJURP is a cell-cycle-dependent maintenance and deposition factor of CENP-a at centromeres [J] . Cell, 2009, 137(3): 485-497.
- [12] MCKINLEY K L, CHEESEMAN I M. Polo-like kinase 1 licenses CENP-a deposition at centromeres [J] . Cell, 2014, 158(2): 397-411.
- [13] ZEITLIN S G, PATEL S, KAVLI B, et al. Xenopus CENP-a assembly into chromatin requires base excision repair proteins [J] . DNA Repair, 2005, 4(7): 760-772.
- [14] HEUN P, ERHARDT S, BLOWER M D, et al. Mislocalization of the Drosophila centromere-specific histone CID promotes formation of functional ectopic kinetochores [J] . Dev Cell, 2006, 10(3): 303-315.
- [15] ZEITLIN S G, BAKER N M, CHAPADOS B R, et al. Double-strand DNA breaks recruit the centromeric histone CENP-A [J] . Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(37): 15762-15767.
- [16] LIAO J Y, CHEN Z Y, CHANG R Z, et al. CENPA functions as a transcriptional regulator to promote hepatocellular carcinoma progression via cooperating with YY1 [J] . Int J Biol Sci, 2023, 19(16): 5218-5232.
- [17] XU Y, LIANG C, CAI X L, et al. High centromere protein-A (CENP-A) expression correlates with progression and prognosis in gastric cancer [J] . Onco Targets Ther, 2020, 13: 13237-13246.
- [18] YU Q Y, LIU H, LIU C, et al. CENPA regulates tumor stemness in lung adenocarcinoma [J] . Aging, 2022, 14(13): 5537-5553.
- [19] RAJPUT A B, HU N P, VARMA S, et al. Immunohistochemical assessment of expression of centromere protein-A (CENPA) in human invasive breast cancer [J] . Cancers, 2011, 3(4): 4212-4227.
- [20] MCGOVERN S L, QI Y, PUSZTAI L, et al. Centromere protein-A, an essential centromere protein, is a prognostic marker for relapse in estrogen receptor-positive breast cancer [J] . Breast Cancer Res, 2012, 14(3): R72.
- [21] SHEN X, ZHONG J X, YU P, et al. YTHDC1-dependent m6A modification modulated *FOXMI* promotes glycolysis and tumor progression through CENPA in triple-negative breast cancer [J] . Cancer Sci, 2024, 115(6): 1881-1895.
- [22] AMATO A, SCHILLACI T, LENTINI L, et al. CENPA overexpression promotes genome instability in pRb-depleted human cells [J] . Mol Cancer, 2009, 8: 119.
- [23] DING Y, LI Y J, DUAN Y Q, et al. LncRNA MBNL1-AS1 represses proliferation and cancer stem-like properties of breast cancer through MBNL1-AS1/ZFP36/CENPA axis [J] . J Oncol, 2022, 2022: 9999343.
- [24] SETHI S C, SHRESTHA R L, BALACHANDRA V, et al. β -TrCP-mediated proteolysis of Mis18 β prevents mislocalization of CENP-A and chromosomal instability [J] . Mol Cell Biol, 2024, 44(10): 429-442.
- [25] PAPLOMATA E, O' REGAN R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers [J] . Ther Adv Med Oncol, 2014, 6(4): 154-166.
- [26] MCAULIFFE P F, MERIC-BERNSTAM F, MILLS G B, et al. Deciphering the role of PI3K/Akt/mTOR pathway in breast cancer biology and pathogenesis [J] . Clin Breast Cancer, 2010, 10(Suppl 3): S59-S65.
- [27] ZHANG S B, XIE Y Y, TIAN T, et al. High expression levels of centromere protein A plus upregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway affect chemotherapy response and prognosis in patients with breast cancer [J] . Oncol Lett, 2021, 21(5): 410.
- [28] OHKUNI K, AU W C, KAZI A Z, et al. Oncohistone H3 E97K mutation facilitates CENP-a mislocalization and chromosomal instability in budding yeast [J] . Nucleic Acids Res, 2025, 53(4): gkaf083.
- [29] TIAN T, LI X R, LIU Y Y, et al. Molecular basis for CENP-N recognition of CENP-a nucleosome on the human kinetochore [J] . Cell Res, 2018, 28(3): 374-378.
- [30] OTAKE K, OHZEKI J I, SHONO N, et al. CENP-B creates alternative epigenetic chromatin states permissive for CENP-a or heterochromatin assembly [J] . J Cell Sci, 2020, 133(15): jes243303.
- [31] HORI T, CAO J H, NISHIMURA K, et al. Essentiality of CENP-a depends on its binding mode to HJURP [J] . Cell Rep, 2020, 33(7): 108388.
- [32] FLORES SERVIN J C, BROWN R R, STRAIGHT A F. Repression of CENP-a assembly in metaphase requires HJURP phosphorylation and inhibition by M18BP1 [J] . J Cell Biol, 2023, 222(6): e202110124.
- [33] ANDRONOV L, OUARARHNI K, STOLL I, et al. CENP-a nucleosome clusters form rosette-like structures around HJURP during G1 [J] . Nat Commun, 2019, 10(1): 4436.
- [34] PENG Y, ZHANG Y M, FANG R, et al. Target identification and mechanistic characterization of indole terpenoid mimics: proper spindle microtubule assembly is essential for Cdh1-mediated proteolysis of CENP-A [J] . Adv Sci, 2024, 11(29): 2305593.
- [35] PARASHARA P, MEDINA-PRITCHARD B, ABAD M A, et al. PLK1-mediated phosphorylation cascade activates Mis18 complex to ensure centromere inheritance [J] . Science, 2024, 385(6713): 1098-1104.
- [36] SHIOYA M, TAKAHASHI K, NAKANO S, et al. Anti-centromere protein a antibody disrupts the competence of mouse oocytes matured *in vitro* [J] . Am J Reprod Immunol, 2024, 92(6): e70024.
- [37] FIGUEROA J, SAFFRICH R, ANSORGE W, et al. Microinjection of antibodies to centromere protein CENP-a arrests cells in interphase but does not prevent mitosis [J] . Chromosoma, 1998, 107(6/7): 397-405.
- [38] HU Z, HUANG G, SADANANDAM A, et al. The expression level of HJURP has an independent prognostic impact and predicts the sensitivity to radiotherapy in breast cancer [J] . Breast Cancer Res, 2010, 12(2): R18.
- [39] MONTES DE OCA R, GURARD-LEVIN Z A, BERGER F, et al. The histone chaperone HJURP is a new independent prognostic marker for luminal A breast carcinoma [J] . Mol Oncol, 2015, 9(3): 657-674.

(收稿日期: 2025-04-11 修回日期: 2025-08-12)

(责任编辑: 王琳辉)