

# SKA2在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制

任舟辉<sup>1</sup> 杨 峒<sup>2</sup> 王 萍<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211; <sup>2</sup>宁波第二医院肿瘤外科, 宁波 315010)

**摘要** 纺锤体和动粒相关蛋白2(spindle and kinetochore associated 2, SKA2)是2006年首次发现的参与纺锤体与动粒相关复合物组成的重要蛋白质。传统观点认为, SKA2参与细胞周期的调控。新近研究发现, *ska2*在肿瘤细胞和组织中异常表达, 发挥着癌基因的作用, 且在不同肿瘤中存在多种调控机制。该文结合我们的实验结果, 对SKA2在肿瘤发生、发展中的作用及其调控机制进行综述, 为癌基因*ska2*的深入研究及肿瘤的靶向治疗提供新的思路。

**关键词** SKA2; 癌基因; 调控机制; 肿瘤

## Effects of SKA2 and Its Regulation Mechanism in Tumorigenesis

Ren Zhouhui<sup>1</sup>, Yang Tong<sup>2</sup>, Wang Ping<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Key Laboratory of Zhejiang Province for Pathophysiology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; <sup>2</sup>Oncological Surgery, Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, China)

**Abstract** SKA2 (spindle and kinetochore associated 2) was initially identified in 2006, and it was an important protein of the spindle and kinetochore associated complex. Previous reports showed that it participated in the regulation of cell cycle progression. Recent studies demonstrated that SKA2 was aberrant expressed in a variety of malignant tumors and played a role of oncogene in cancer. In addition, different mechanisms were involved in the regulation of tumor development. Based on our studies, this paper reviewed the role of SKA2 and its regulated mechanism in the tumorigenesis. It provided a novel idea for the further study of oncogene *ska2* and targeted therapy of tumor.

**Keywords** SKA2; oncogene; regulation mechanism; tumor

传统观点认为, 纺锤体和动粒相关蛋白2(spindle and kinetochore associated 2, *ska2*)是一个与细胞有丝分裂相关的基因, 参与维持有丝分裂中期赤道板的稳定和适时关闭纺锤体检测点, 从而保证细胞有丝分裂的顺利完成<sup>[1-2]</sup>。近几年的研究发现, *ska2*的核心启动子区域位于转录起始位点附近80 bp的范围内, 有两个典型的核因子-Y(nuclear factor-Y, NF-Y)结合位点。启动子活性分析提示, 两个NF-Y结合位

点的单独或联合突变均可导致*ska2*启动子活性的降低。在肺癌细胞H1299中, 过表达外源NF-Y能明显提高*ska2*的启动子活性, 提示NF-Y参与了*ska2*的转录调控<sup>[3]</sup>。由于NF-Y在多种肿瘤相关基因的启动子区域含有典型的NF-Y结合位点, 并且参与肿瘤细胞的增殖、凋亡及肿瘤相关基因的表达调控<sup>[4-8]</sup>, 由此他们提出, *ska2*可能在NF-Y的调节下影响肿瘤细胞的生物学功能。此外, *ska2*能被核因子-κB(nuclear

收稿日期: 2017-04-29 接受日期: 2017-06-30

国家自然科学基金(批准号: 81372209)、华美研究基金(批准号: 2016HMKY35)和宁波市自然科学基金(批准号: 2013A610224)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13515888485, E-mail: pinoav@hotmail.com

Received: April 29, 2017 Accepted: June 30, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81372209), Huamei Research Foundation (Grant No.2016HMKY35) and Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No.2013A610224)

\*Corresponding author. Tel: +86-13515888485, E-mail: pinoav@hotmail.com

网络出版时间: 2017-09-05 17:24:45 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170905.1724.006.html>

factor-kappaB, NF- $\kappa$ B)<sup>[9]</sup>和环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB)<sup>[10]</sup>等转录因子、miRNAs<sup>[11-12]</sup>及抑癌基因*p53*<sup>[13]</sup>调控,参与肿瘤的发生和发展。由此可见,SKA2不仅可以影响细胞周期的有丝分裂,还能通过多种分子调控机制影响肿瘤的发生、发展。

进一步的研究发现,干扰高表达的*ska2*后对H1299细胞的增殖、迁移及侵袭能力均具有显著的抑制作用,这说明其在肿瘤的发生、发展中扮演着极其重要的癌基因角色<sup>[14]</sup>。因此,深入研究SKA2在肿瘤中的作用将为肿瘤新的基因治疗奠定基础。本文结合我们的前期报道,对SKA2在肿瘤中的作用及其调控机制作一综述。

## 1 SKA2简介

早在2006年,德国学者Hanisch等<sup>[15]</sup>在研究纺锤体相关蛋白时,发现了在有丝分裂过程中发挥关键性作用的纺锤体与动粒相关复合物SKA。在深入研究该复合物中第一个成员SKA1与互作蛋白质时,筛选出了一个新的能够在体内与SKA1结合并共定位于纺锤体与动粒的蛋白质FAM33A(family with sequence similarity 33 member A),随后将其命名为SKA2。*ska2*基因定位于17q22,长度约45 493 bp,编码由121个氨基酸组成的蛋白,编码蛋

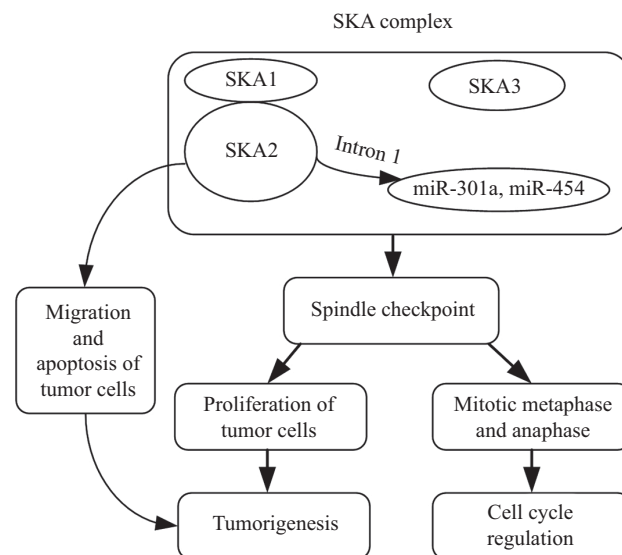
白的分子量为14 kDa<sup>[16]</sup>。此外,*ska2*具有4个外显子和3个内含子,且其作为宿主基因,第一内含子区含有miR-301a和miR-454<sup>[17]</sup>。

SKA2对细胞周期的调控起着决定性的作用<sup>[18]</sup>。在有丝分裂期间,SKA2主要通过与SKA1、SKA3结合,形成SKA复合体<sup>[19-20]</sup>,进而使纺锤体的微管稳定地附着在染色体的动粒上,确保有丝分裂中期染色体排列到赤道面上形成赤道板;调节纺锤体组装检测点,从而保证染色体正确地分配到子细胞中<sup>[21-22]</sup>。当SKA2表达受到抑制后,可使动粒纤维的稳定性下降,染色体从赤道板上脱离,纺锤体检测点不能及时关闭,大量细胞停滞或延迟在有丝分裂中期,最终导致细胞从有丝分裂前期进入后期所需的时间明显延长<sup>[23-24]</sup>。

最新的研究发现,SKA2不仅可以通过调控细胞周期检验点来影响肿瘤细胞的增殖,还能通过参与多种细胞的生物学功能来影响肿瘤的发生、发展,从而发挥着癌基因的作用(图1)。

## 2 SKA2的调控机制与肿瘤

*ska2*的癌基因角色最初是在肺癌细胞中被证实的。Rice等<sup>[25]</sup>在研究糖皮质激素受体对肺癌的作用机制时,发现了这个参与有丝分裂的基因*ska2*在肺癌患者的病理组织中显著性高表达。深入研究发



SKA2通过与SKA1、SKA3结合形成SKA复合物,参与调控细胞的周期,并通过多种细胞的生物学功能来影响肿瘤的发生、发展。*ska2*作为宿主基因,第一内含子区含有miR-301a和miR-454。

SKA2 combined with SKA1 and SKA3 to form SKA complex, which involved in the regulation of cell cycle and participated in the occurrence and development of tumor by various biological functions of cells. *ska2* as the host gene, contains miR-301a and miR-454 in the first intron.

图1 SKA2的结构和功能

Fig.1 Structure and function of SKA2

表1 SKA2在肿瘤中机制和功能(根据参考文献[9-12]修改)

Table 1 The mechanism and function of SKA2 in tumor (modified from the references [9-12])

| 疾病<br>Disease     | SKA2表达水平<br>SKA2 expression level | 调控机制<br>Regulation mechanism   | 生物学功能<br>Biological function                       |
|-------------------|-----------------------------------|--|--|
| Lung cancer       | ↑                                 | The gene pair <i>prrr11</i> and <i>ska2</i> shares a NF-Y-regulated bidirectional promoter | Promote cell proliferation, migration and invasion |
| Breast cancer     | ↑                                 | Colocalization of miR-301 and SKA2   | Promote cell proliferation                         |
| Pancreatic cancer | ↑                                 | Upregulation of miR-301 or NF-κB positive  | Promote cell proliferation                         |
| Gastric cancer    | ↑                                 | Overexpression of miR-301a upregulates SKA2  | Promote cell proliferation                         |
| Osteosarcoma      | ↑                                 | OGE or AAE down-regulates of SKA2  | Inhibit apoptosis                                  |
| Renal carcinoma   | ↑                                 | Down-regulation of CREB reduces SKA2 expression  | Promote cell proliferation                         |
| Glioma            | ↑                                 | MiR-141 regulates SKA2 by an endogenous 'sponge' HOTAIR                                    | Promote cell proliferation                         |

现, SKA2和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)共定位于肺癌细胞质中。下调细胞中SKA2水平后,能减弱糖皮质激素受体的转录活性和细胞增殖能力;反之促进细胞增殖。另外,糖皮质激素受体的诱导治疗能显著降低细胞中SKA2的蛋白质水平,进而阻止细胞有丝分裂。由此可见,SKA2在糖皮质激素受体抑制肺癌细胞增殖的过程中起着非常重要的作用。随后,在其他肿瘤研究中也陆续发现其重要的作用,然而其分子机制并不相同(表1)<sup>[9-12]</sup>。

### 2.1 miR-301a调控*ska2*,影响肿瘤发生

miR-301a定位于*ska2*的第一个内含子区,*ska2*为miR-301a的宿主基因,两者功能尚未阐明。Cao等<sup>[11]</sup>在研究肺癌的发病机理时发现,SKA2与miR-301a在肺癌细胞中的水平均显著升高。此外,随着miR-301a的抑制,*ska2*表达水平及启动子的活性均显著降低,同时诱导细胞停滞于有丝分裂期,进而减弱细胞的增殖能力。由此可见,miR-301a能反馈调节SKA2,从而影响肺癌细胞的进展。

在此基础上,Shi等<sup>[26]</sup>发现,SKA2在乳腺癌组织和细胞中均显著高表达,推测SKA2参与调控细胞的增殖。深入研究后发现,*ska2*的第一内含子区域内含有miR-301a,并通过qPCR检验其在64例乳腺癌病人标本中的表达水平,发现SKA2高表达的患者占69%,SKA2和miR-301a同时高表达的患者占58%。结合病人资料分析,SKA2的高表达与患者的淋巴和远处转移密切相关。在细胞水平上,采用RNAi抑制高表达的SKA2后发现,不同细胞株的活力均有不同程度的降低,并呈时间依赖性。由此可见,*ska2*作为一个癌基因,能独立影响乳腺癌的增殖。研究还发现,在乳腺癌细胞的胞质中均能观察到SKA2和miR-

301a,而周围正常组织的细胞中未见二者,这说明SKA2和miR-301a能协同影响乳腺癌的增殖<sup>[26]</sup>。

随后,Lu等<sup>[9]</sup>在胰腺癌细胞中也发现高表达的miR-301a。下调miR-301a能减弱NF-κB的活性,最终使胰腺癌细胞增殖能力降低,肿瘤减小。可见,miR-301a和NF-κB在胰腺癌的发生、发展过程中存在着正向调控关系。进一步的研究发现,当miR-301a的表达发生变化时,其宿主基因*ska2*的表达也发生同步改变<sup>[9]</sup>。当上调或下调NF-κB表达后,*ska2*的表达也发生相同趋势的改变。这些结果提示,SKA2可能被miR-301a和NF-κB所调控,从而在胰腺癌中发挥致癌作用。

继SKA2和肿瘤的关系陆续被验证后,Wang等<sup>[27]</sup>对SKA2在胃癌发生中的作用也进行了研究。他们发现,SKA2的水平在胃癌组织中显著性高于对照组。在细胞水平,外源性下调miR-301a的同时伴随着SKA2水平的降低,并抑制胃癌细胞的生长,使M期的细胞数显著增加,可见,*ska2*在胃癌细胞中起着癌基因的作用。然而,外源性上调miR-301a后,SKA2的水平并没有发现明显改变。这些结果提示,作为miR-301a宿主基因的*ska2*,在不同的肿瘤中作用各不相同。目前,在胃癌中的作用机制尚需深入研究。

### 2.2 miR-141调控*ska2*,影响肿瘤发生

为了研究SKA2和胶质瘤的关系,Bian等<sup>[12]</sup>首次在胶质瘤细胞中发现了高表达的SKA2,并且通过双荧光素酶验证*ska2*为miR-141的直接靶基因。升高miR-141表达能降低细胞中SKA2蛋白质水平,抑制细胞的增殖和侵袭。抑制miR-141能够逆转因降低SKA2水平而产生的细胞增殖抑制现象,并促进细

胞的侵袭。同时,下调SKA2水平也能够逆转因抑制miR-141而诱导的细胞侵袭现象。因此,在胶质瘤细胞中*ska2*扮演着癌基因角色,并受miR-141的直接调控。进一步深入研究其机制时发现,升高HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)的表达可以正向调控*ska2*的表达;反之,促进*ska2*的表达<sup>[12]</sup>。研究还发现,HOTAIR受miR-141负调控,且miR-141的上调或HOTAIR的下调均可抑制细胞的增殖<sup>[12]</sup>。因此,miR-141/HOTAIR/SKA2通路在影响胶质瘤细胞生长的过程中起着重要的作用。

### 2.3 *prrr11-ska2*组成“头对头”基因,影响肿瘤发生

Wang等<sup>[28]</sup>于2015年也对肺癌的发病机制进行了深入的研究。在细胞水平上,沉默肺癌细胞中高表达的*ska2*,不仅显著抑制肺癌细胞的增殖能力,还能降低其侵袭和转移能力。为了进一步研究SKA2对细胞周期相关基因表达的影响,他们还发现了一个距离*ska2*基因不到500 bp的新基因——富含脯氨酸蛋白11(proline rich 11, *prrr11*),二者组成“头对头”基因,共享双向启动子调节细胞周期,且该“基因对”作为一个独立的转录单元发挥作用。下调*prrr11*的表达同样能显著降低细胞增殖、迁移和侵袭能力,这与沉默*ska2*的效果是相同的。深入的研究发现,与*prrr11*或*ska2*单独沉默组相比,*prrr11*与*ska2*联合沉默组对降低细胞的增殖、迁移及侵袭能力更为明显<sup>[28]</sup>。该结果提示,PRR11与SKA2对于肺癌的发生、发展过程均是必需的,两者功能不仅高度相关,且具有一定的协同或互补效应。在组织水平上,SKA2水平显著高于正常肺组织,其水平随着分化和恶性程度的增加而不断升高,与肺癌的病理分级和临床分期密切相关。PRR11与SKA2的表达呈正相关,并且,*ska2*和*prrr11*二者都高表达患者的预后明显差于二者同时或单独低表达的患者。这表明,*prrr11-ska2*基因对是更具预后价值的标志物。深入研究其分子机制时发现,*prrr11-ska2*基因对是*p53*的直接靶基因。当*p53*突变时,无法实现对二者的负调控机制,进而导致肿瘤细胞的生长<sup>[13]</sup>。因此,“头对头”基因的发现将为进一步深入研究并阐明SKA2在细胞周期进程以及肿瘤的发生、发展过程中的表达调控及分子机制奠定坚实的基础。

### 2.4 CREB信号通路调控*ska2*,影响肿瘤发生

在肺癌中,Cao等<sup>[11]</sup>还发现,*ska2*的启动子区域含有与CREB相结合的CRE(cAMP responsive

element)位点,抑制CREB的表达后能显著性抑制*ska2*的表达水平和启动子活性。已有研究显示,作为转录因子的CREB参与多种肿瘤细胞的发生、发展<sup>[29-32]</sup>。这提示,CREB可能通过调节*ska2*的表达,从而影响肺癌的进展。

我们实验室在研究肾癌的发生机制时,首先发现CREB能促进肾癌细胞的增殖和迁移<sup>[33]</sup>。深入研究其机制时发现,*ska2*的启动子区域含有CRE位点<sup>[33]</sup>。在细胞水平上,降低CREB表达后在抑制细胞增殖的同时,伴随着SKA2的显著性下降。低表达CREB的裸鼠瘤块内SKA2水平也显著性降低。组织水平上也发现,CREB与SKA2水平都随着病人的恶性程度而上升,二者之间呈显著性正相关。由此可见,SKA2在CREB促进肾癌细胞增殖过程中发挥重要的作用<sup>[10]</sup>。

### 2.5 中药影响SKA2表达及肿瘤发生

骨肉瘤是肿瘤细胞能直接产生肿瘤骨及骨样组织的一种恶性结缔组织肿瘤,恶性程度甚高、转移早、预后极差<sup>[34]</sup>。因此,寻找诊断和治疗该疾病的分子靶点是目前的研究热点。Chang等<sup>[35]</sup>在研究治疗骨肉瘤的药物时筛选了70种中药,采用不同的浓度对细胞进行处理。MTT实验结果显示,阿尔泰银莲花提取物(*Anemone altaica* extract, AAE)对细胞的活力具有显著抑制作用,呈浓度依赖性。他们还发现,SKA2作为一种细胞增殖标志物存在于人骨肉瘤细胞系中,并呈高表达,经阿尔泰银莲花提取物处理后,细胞中SKA2的水平明显降低。实验结果表明,阿尔泰银莲花提取物可以下调SKA2水平,并上调促凋亡蛋白水平而促进癌细胞的凋亡。此外,Lin等<sup>[36]</sup>在研究中药丁香罗勒提取物(*Ocimum gratissimum* extract, OGE)对人骨肉瘤细胞的影响时也发现了相似的结果。由此可见,SKA2作为抗肿瘤药物的分子靶点,在治疗肿瘤方面具有巨大的潜在应用价值。

综上所述,SKA2通过不同的调控机制在不同肿瘤的发生过程中发挥着作用(图2)。目前SKA2对肿瘤调控的研究尚不多,机制尚在探索阶段。因此,拓展研究参与调控SKA2表达的机制,将为以SKA2为靶点的肿瘤靶向治疗提供实验依据。

## 3 结语与展望

随着对恶性肿瘤发生、发展分子机制的深入阐明,肿瘤的基因治疗将是未来医学研究与临床应

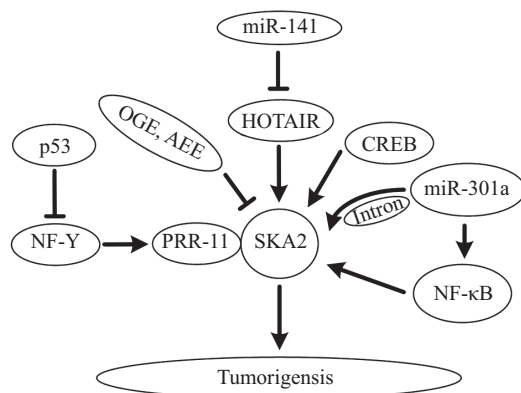


图2 SKA2的调控机制

Fig.2 Regulatory mechanism of SKA2 involved in the development of tumors

用的趋势。现有的研究报道表明, SKA2能对某些肿瘤的发生、发展起到显著的促进作用<sup>[9-14,25-28,33,35-36]</sup>。因此,深入研究 $ska2$ 及其与其他相关基因在恶性肿瘤中相互作用的生物学机制,能为肿瘤患者在基因水平上的鉴别诊断与基因治疗提供新的思路,具有极其重要的临床意义。目前,对SKA2的研究主要集中在于在人类多种恶性肿瘤中的表达及细胞学功能影响,其在肿瘤中的分子作用机制,特别是对其上下游调节分子的鉴定,依然有待进一步深入研究。

### 参考文献 (References)

- Jeyaprakash AA, Santamaria A, Jayachandran U, Chan YW, Benda C, Nigg EA, *et al*. Structural and functional organization of the *ska* complex, a key component of the kinetochore-microtubule interface. *Mol Cell* 2012; 46(3): 274-86.
- 杜刚, 卜友泉, 杨正梅, 兰欢, 崔涛, 镇磊, 等. 人FAM33A基因启动子的克隆与鉴定. *医学分子生物学杂志*(Du Gang, Bu Youquan, Yang Zhengmei, Lan Huan, Cui Tao, Zheng Lei, *et al*. Cloning and identification of human FAM33A Promoter. *Journal of Medical Molecular Biology*) 2009; 6(3): 219-24.
- 艾青, 翁华莉, 张莹, 刘竹, 王义涛, 李轶, 等. 人Ska2/FAM33A核心启动子区域的初步鉴定与分析. *中国细胞生物学学报*(Ai Qing, Weng Hualil, Zhang Ying, Liu Zhu, Wang Yitao, Li Yi, *et al*. Preliminary identification and characterization of human Ska2 core promoter region. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2013; 35(5): 589-94.
- Bolognese F, Pitarque-Marti M, Lo Cicero V, Mantovani R, Maier JA. Characterization of the human EDF-1 minimal promoter: Involvement of NFY and Sp1 in the regulation of basal transcription. *Gene* 2006; 374: 87-95.
- Hewetson A, Chilton BS. An Sp1-NF-Y/progesterone receptor DNA binding-dependent mechanism regulates progesterone induced transcriptional activation of the rabbit RUSH/SMARCA3 gene. *J Biol Chem* 2003; 278(41): 40177-85.
- Lutzner N, de-Castro Arce J, Rosl F. Gene expression of the tumour suppressor LKB1 is mediated by Sp1, NF-Y and FOXO transcription factors. *PLoS One* 2012; 7(3): e32590.
- Zhou D, Masri S, Ye JJ, Chen S. Transcriptional regulation of the mouse PNR2 promoter by the nuclear factor Y (NFY) and E2F1. *Gene* 2005; 361: 89-100.
- Dalvai M, Mondesert O, Bourdon JC, Ducommun B, Dozier C. Cdc25B is negatively regulated by p53 through Sp1 and NF-Y transcription factors. *Oncogene* 2011; 30(19): 2282-8.
- Lu Z, Li Y, Takwi A, Li B, Zhang J, Conklin DJ, *et al*. miR-301a as an NF-kappaB activator in pancreatic cancer cells. *EMBO J* 2011; 30(1): 57-67.
- Zhuang H, Meng X, Li Y, Wang X, Huang S, Liu K, *et al*. Cyclic AMP responsive element-binding protein promotes renal cell carcinoma proliferation probably via the expression of spindle and kinetochore-associated protein 2. *Oncotarget* 2016; 7(13): 16325-37.
- Cao G, Huang B, Liu Z, Zhang J, Xu H, Xia W, *et al*. Intronic miR-301 feedback regulates its host gene, *ska2*, in A549 cells by targeting MEOX2 to affect ERK/CREB pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396(4): 978-82.
- Bian EB, Ma CC, He XJ, Wang C, Zong G, Wang HL, *et al*. Epigenetic modification of miR-141 regulates SKA2 by an endogenous 'sponge' HOTAIR in glioma. *Oncotarget* 2016; 7(21): 30610-25.
- Wang Y, Weng H, Zhang Y, Long Y, Li Y, Niu Y, *et al*. The PRR11-SKA2 bidirectional transcription unit is negatively regulated by p53 through NF-Y in lung cancer cells. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3): E534.
- 王义涛, 蔡伟, 朱远远, 李溪月, 张春冬, 王森, 等. RNAi干扰Ska2对H1299细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响. *中国细胞生物学学报*(Wang Yitao, Cai Wei, Zhu Yuanyuan, Li Xiyue, Zhang Chungong, Wang Sen, *et al*. The effects of Ska2 silencing on cellular proliferation, migration and invasion of H1299 lung cancer cells. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2014; 36(5): 624-30.
- Hanisch A, Sillje HH, Nigg EA. Timely anaphase onset requires a novel spindle and kinetochore complex comprising Ska1 and Ska2. *EMBO J* 2006; 25(23): 5504-15.
- 谢濛宇, 张莹, 张春冬, 卜友泉. Ska2/FAM33A: 一个参与细胞周期调控与肿瘤发生的新基因. *中国细胞生物学学报*(Xie Mengyu, Zhang Ying, Zhang Chungong, Bu Youquan. Ska2/FAM33A: A novel gene implicated in cell cycle and tumorigenesis. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2013; 35(2):

- 234-9.
- 17 Gonsalves CS, LC, Malik P, Tahara SM, Kalra VK. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ -mediated transcription of miR-301a and miR-454 and their host gene SKA2 regulates endothelin-1 and PAI-1 expression in sickle cell disease. *Biosci Rep* 2015; 35(6): e00275.
- 18 Zhang QH, Qi ST, Wang ZB, Yang CR, Wei YC, Chen L, *et al.* Localization and function of the Ska complex during mouse oocyte meiotic maturation. *Cell Cycle* 2012; 11(5): 909-16.
- 19 Gaitanos TN, Santamaria A, Jeyaprakash AA, Wang B, Conti E, Nigg EA. Stable kinetochore-microtubule interactions depend on the Ska complex and its new component Ska3/C13Orf3. *EMBO J* 2009; 28(10): 1442-52.
- 20 Boeszoermyeni A, Schmidt JC, Cheeseman IM, Oberer M, Wagner G, Arthanari H. Resonance assignments of the microtubule-binding domain of the *C. elegans* spindle and kinetochore-associated protein 1. *Biomol NMR Assign* 2014; 8(2): 275-8.
- 21 Maiato H, Gomes AM, Sousa F, Barisic M. Mechanisms of chromosome congression during mitosis. *Biology (Basel)* 2017; 6(1): E13.
- 22 Visocek L, Castiel A, Mittelman L, Elkin M, Atias D, Golan T, *et al.* Exclusive destruction of mitotic spindles in human cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8(13): 20813-24.
- 23 Guimaraes GJ, Deluca JG. Connecting with Ska, a key complex at the kinetochore-microtubule interface. *EMBO J* 2009; 28(10): 1375-7.
- 24 Daum JR, Wren JD, Daniel JJ, Sivakumar S, McAvoy JN, Potapova TA, *et al.* Ska3 is required for spindle checkpoint silencing and the maintenance of chromosome cohesion in mitosis. *Curr Biol* 2009; 19(17): 1467-72.
- 25 Rice L, Waters CE, Eccles J, Garside H, Sommer P, Kay P, *et al.* Identification and functional analysis of SKA2 interaction with the glucocorticoid receptor. *J Endocrinol* 2008; 198(3): 499-509.
- 26 Shi W, Gerster K, Alajez NM, Tsang J, Waldron L, Pintilie M, *et al.* microRNA-301 mediates proliferation and invasion in human breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(8): 2926-37.
- 27 Wang M, Li C, Yu B, Su L, Li J, Ju J, *et al.* Overexpressed miR-301a promotes cell proliferation and invasion by targeting RUNX3 in gastric cancer. *J Gastroenterol* 2013; 48(9): 1023-33.
- 28 Wang Y, Zhang Y, Zhang C, Weng H, Li Y, Cai W, *et al.* The gene pair PRR11 and SKA2 shares a NF-Y-regulated bidirectional promoter and contributes to lung cancer development. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849(9): 1133-44.
- 29 Shabestari RM, Safa M, Alikarami F, Banan M, Kazemi A. CREB knockdown inhibits growth and induces apoptosis in human pre-B acute lymphoblastic leukemia cells through inhibition of prosurvival signals. *Biomed Pharmacother* 2017; 87: 274-9.
- 30 Fang Z, Lin A, Chen J, Zhang X, Liu H, Li H, *et al.* CREB1 directly activates the transcription of ribonucleotide reductase small subunit M2 and promotes the aggressiveness of human colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(47): 78055-68.
- 31 Hu P, He J, Liu S, Wang M, Pan B, Zhang W.  $\beta$ 2-adrenergic receptor activation promotes the proliferation of A549 lung cancer cells via the ERK1/2/CREB pathway. *Oncol Rep* 2016; 36(3): 1757-63.
- 32 Lu F, Zheng Y, Donkor PO, Zou P, Mu P. Downregulation of CREB promotes cell proliferation by mediating G<sub>1</sub>/S Phase transition in Hodgkin lymphoma. *Oncol Res* 2016; 24(3): 171-9.
- 33 Wang X, Ren Y, Zhuang H, Meng X, Huang S, Li Y, *et al.* Decrease of phosphorylated proto-oncogene CREB at Ser 133 site inhibits growth and metastatic activity of renal cell cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2015; 19(7): 985-95.
- 34 Chen R, Wang G, Zheng Y, Hua Y, Cai Z. Long non-coding RNAs in osteosarcoma. *Oncotarget* 2017; 8(12): 20462-75.
- 35 Chang IC, Chiang TI, Lo C, Lai YH, Yue CH, Liu JY, *et al.* Anemone altaica induces apoptosis in human osteosarcoma cells. *Am J Chin Med* 2015; 43(5): 1031-42.
- 36 Lin CC, Chao PY, Shen CY, Shu JJ, Yen SK, Huang CY, *et al.* Novel target genes responsive to apoptotic activity by *Ocimum gratissimum* in human osteosarcoma cells. *Am J Chin Med* 2014; 42(3): 743-67.