

## 细胞周期检测点激酶 2 在调节 DNA 损伤以及维持染色体稳定中的作用

### Cell cycle checkpoint kinase 2: Regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability

王宁 综述;王雅杰 审阅(第二军医大学 长海医院 肿瘤科,上海 200433)

**[摘要]** 细胞周期检测点激酶 2 (cell cycle checkpoint kinase 2,CHK2)是由抑癌基因 *CHEK2* 编码的丝氨酸/苏氨酸激酶,是 DNA 双链断裂后参与 DNA 修复应答反应的重要的信号转导蛋白。CHK2 被毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutated,*ATM*)磷酸化后,CHK2 可磷酸化多个底物,包括细胞分裂周期 25 同源物(cell division cycle 25 homolog, Cdc25)、P53、乳腺癌遗传易感基因 1 (breast cancer 1, early onset,*BRCA1*)蛋白、E2F-1 转录因子和早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia,PML)蛋白,使细胞周期进程发生阻滞,促进细胞对 DNA 损伤进行修复或诱导凋亡。细胞在没有 DNA 损伤时,CHK2 也可以将 *BRCA1* 磷酸化,这一过程对保持有丝分裂纺锤体组装的正确性以及染色体稳定性十分必要。基于在 DNA 损伤和细胞有丝分裂中的作用,CHK2 有望成为抗肿瘤治疗的靶点。

**[关键词]** 细胞周期检测点激酶 2 (CHK2);DNA 损伤修复;染色体稳定;P53;乳腺癌遗传易感基因 1 (*BRCA1*)

**[中图分类号]** R730.2; Q71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2012)02-0224-05

为了保持基因组的完整性,真核细胞在 DNA 遭受损伤的情况下会活化一系列信号转导通路。细胞周期检测点激酶 2 (cell cycle checkpoint kinase 2, CHK2)是抑癌基因 *CHEK2* 编码的激酶,是 DNA 双链断裂后做出反应的重要的信号转导蛋白。活化的 CHK2 作为激酶可以磷酸化并且稳定多种蛋白,导致细胞周期阻滞或者发生凋亡。CHK1 是与 CHK2 功能相似但结构不同的激酶,也参与 DNA 损伤修复<sup>[1]</sup>。

### 1 CHK2 与 DNA 损伤检测点

*CHEK2* 基因包含 14 个外显子,编码蛋白为 543 个氨基酸的 *CHEK2* 激酶,由如下结构域组成:丝氨酸-谷氨酸/丝氨酸-谷氨酰胺氨基酸对 (serine-glutamine/threonine-glutamine, SQ/TQ)富含区,叉头相关区域(forkhead-associated, FHA)、激酶区(kinase domain, KD)。靠近 C 端的功能区是激酶区,激酶区晶体结构已经由 Oliver 等<sup>[2]</sup>于 2006 年发表在 *EMBO J* 上,很多和肿瘤相关并且影响 CHK2 激酶活性的突变都位于激酶区<sup>[3]</sup>。激酶区内有一段重要的结构,为 T-loop,又称活化环(氨基酸残基 371-391<sup>[3]</sup>)。

在没有 DNA 损伤时,CHK2 大部分以无活性单体的状态均匀地散布于细胞核中,电离辐射或者其他外界环境条件导致 DNA 双链断裂(double-strand break, DSB),诱导毛细血管扩张性共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutation, *ATM*)激活,同时诱导 CHK2 聚集到受损伤的染色体部分,激活的 *ATM* 与 CHK2 激酶 N-端的 SQ/TQ 区相互作用,使一系列

位点磷酸化。其中 Thr68 的磷酸化能大大增加激酶区与另一个 CHK2 分子 FHA 区的结合能力,同时 FHA 与 FHA、激酶区与激酶区、FHA 与激酶区之间的相互作用都会促成 CHK2 二聚体或者寡聚体的形成。紧接着 CHK2 之间通过反式磷酸化(trans-phosphorylation)的方式将激酶区域的 T-loop 肽段中的 Thr383、Thr387 等一些关键催化残基完成自身磷酸化<sup>[4]</sup>,同时促进 FHA 区域某些相关的 Ser 和(或) Thr 的磷酸化,使 CHK2 解聚,此时已经活化的 CHK2 单体分子会从损伤的染色体区域扩散开来,催化下游底物的磷酸化来完成其功能。这里 CHK2 单体分子的二聚化或者寡聚化是 CHK2 自身磷酸化的结构基础,是实现激酶功能所必需的步骤。

CHK2 活化后可以磷酸化细胞分裂周期 25 同源物 A (cell division cycle 25 homolog A, Cdc25A)、Cdc25C、P53、乳腺癌遗传易感基因 1 (breast cancer 1, early onset, *BRCA1*)蛋白、E2F-1 转录因子和早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)蛋白,

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81072175);上海市科委基金资助项目(No. 06DZ19505, No. 114119a7500)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81072175), and the Research Program of Shanghai Science and Technology Committee (No. 114119a7500, No. 06DZ19505)

**[作者简介]** 王宁(1978-),女,辽宁省沈阳市人,博士,主治医师,主要从事乳腺癌遗传易感性以及综合治疗方面的研究。E-mail: winnewan@126.com

**[通信作者]** 王雅杰(WANG Ya-jie, corresponding author), E-mail: yajiewa0459@163.com

使细胞周期进程发生阻滞,同时激活修复基因的转录,促进细胞对损伤进行修复<sup>[1,4]</sup>。活化的 ATM 可磷酸化很多下游蛋白。ATM 使细胞核内的 CHK2 的 Thr68 和鼠双微体 2 ( murine double minute 2, MDM2 ) 的 Ser395 磷酸化,使之激活。Cdc25A 是 Cdc25 磷酸酶的一种,CHK2 对 Cdc25A 的 Ser123、Ser178 和 Ser292 磷酸化,导致 Cdc25A 泛素化降解,进而阻止 Cdc25A 对 CDK2 的去磷酸化激活,使细胞周期阻滞于 G<sub>1</sub> 期<sup>[5]</sup>。

CHK2 在细胞核内可以将 BRCA1 的 Ser988 磷酸化,进而使其构象发生改变,促使 BRCA1 从结合状态中释放,最终引起 G<sub>1</sub>/S 期和 G<sub>2</sub>/M 期转换阻滞<sup>[6]</sup>。此外,CHK2 还能使 Cdc25C 磷酸酶的 Ser216 发生抑制性磷酸化,磷酸化后的 Cdc25C 与 14-3-3 蛋白结合能力显著提高,后者可将 Cdc25C 运输到细胞质内<sup>[7]</sup>,导致该磷酸酶活性丧失,不能活化 Cdc2 并抑制 Cdc2/Cyclin B 复合物形成,从而阻滞 G<sub>2</sub>/M 期转换<sup>[8]</sup>,阻止受损细胞进入有丝分裂期(图 1)。

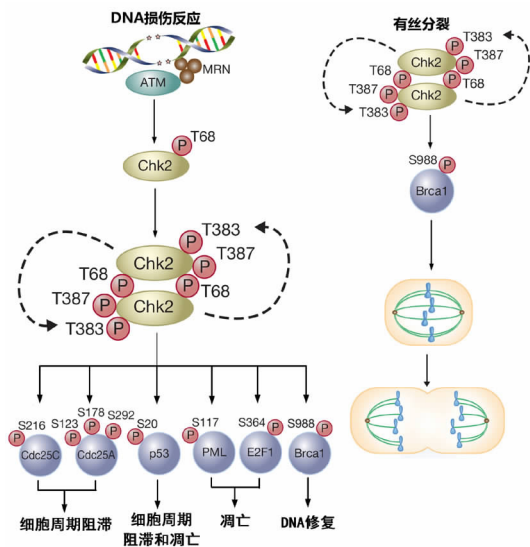


图 1 CHK2 在 DNA 损伤修复以及有丝分裂调节中的作用(修改自文献<sup>[8]</sup>)

左图中:DNA 双链断裂损伤时,活化的 ATM 将 CHK2 激酶 Thr68 磷酸化,紧接着 CHK2 单体之间通过反式磷酸化的方式将激酶区域的 T-loop 肽段中的 Thr383、Thr387 等一些关键催化残基自磷酸化。CHK2 活化后可以磷酸化 Cdc25A 的 Ser123、Ser178 和 Ser292, Cdc25C 的 Ser216, P53 的 Ser20, E2F-1 的 Ser364、PML 的 Ser117、BRCA1 的 Ser988,使细胞周期进程发生阻滞,同时激活修复基因的转录,促进细胞对损伤进行修复。右图中:没有 DNA 损伤的细胞在 M 期可以将 BRCA1 的 Ser988 磷酸化,促进正常细胞有丝分裂纺锤体的正确装配。而该过程是姐妹染色单体准确无误分配到两个细胞和染色体稳定所必需的。

研究<sup>[9]</sup>报道,CHK2 在 G<sub>1</sub> 和 G<sub>2</sub> 期细胞阻滞中具有重要作用,但是 CHK2 敲除鼠中 DNA 损伤后,细胞周期阻滞效应变化并不明显,提示 CHK2 的这种作用可能并非为细胞周期阻滞所必需。此外,在人类结肠癌细胞中,CHK2 纯合性缺失 CHK2 表达或者 siRNA 沉默 CHK2 表达后,细胞周期进程和 Cdc25A 的稳定性并没有明显地改变<sup>[10]</sup>。因此很多学者对 CHK2 在 G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub> 期中的作用产生了质疑,可能的解释为 CHK1 和 CHK2 的底物,如 Cdc25A 和 Cdc25C,有所重叠,即使 CHK2 缺失,CHK1 激酶作用仍存在。

抑癌基因 P53 编辑蛋白是 DNA 损伤过程中 CHK2 激酶的另一重要底物。活化的 CHK2 使人 P53 的 Ser20 磷酸化(小鼠为 Ser23)。此外,ATM 磷酸化 MDM2 蛋白后,阻断了后者与 P53 的结合及其对 P53 的降解作用,提高了 P53 在细胞内的稳定性与细胞核内的累积,同时又增强了其作为转录因子的活性。p21WAF1/CIF1 是 P53 下游的蛋白,P53 激活 p21WAF1/CIF1 转录,后者抑制周期素依赖性 CHK2/cyclin E 复合物活性,从而引起 G<sub>1</sub>/S 期阻滞<sup>[11]</sup>。可见,CHK2 可以直接调节 P53,并且调控 P53 参与的细胞周期阻滞和凋亡过程。但是在 CHK2 敲除鼠以及 CHK2 缺失细胞株中,并没有发现 CHK2 对 P53 的稳定性有作用<sup>[12]</sup>。最近研究<sup>[13]</sup>发现,CHK2 抑制剂(C3742)可以增强顺铂对 P53 缺陷肿瘤细胞的杀伤作用。

## 2 CHK2 激酶在 DNA 损伤修复和细胞凋亡中的作用

在人类细胞中,CHK2 通过磷酸化 BRCA1 参与 DNA 修复。可以被 CHK2 特异性磷酸化的位点位于 BRCA1 的 Ser988,磷酸化的 BRCA1 从细胞核移位到胞质中,即 CHK2 通过使 BRCA1 的 Ser988 磷酸化来改变 BRCA1 的核定位。活化 BRCA1 然后介导同源重组( homologous recombination, HR )DNA 修复通路,并抑制非同源末端连接( non-homologous end joining, NHEJ )<sup>[14-15]</sup>。DNA 修复相关蛋白 51 ( DNA damage repair protein 51, Rad51 )重组酶是 HR 通路中重要的分子, BRCA1 和 BRCA2 形成复合物直接与 Rad51 相互作用,加速 HR 通路介导的 DNA 修复<sup>[16-17]</sup>。有学者推测,CHK2 对 BRCA1 的调控有助于 NHEJ 向 HR 的转换<sup>[14]</sup>。BRCA1 还可以与 DNA 错配修复蛋白,如错配修复蛋白( mismatch repair protein, Msh )2-Msh6-复合物结合;CHK2 可以与 Msh2 相互作用,这些提示 CHK2 和 BRCA1 可能参

与了 DNA 错配修复,但是确切的机制尚不明了。

如果 DNA 的损伤无法得到修复,损伤的细胞可以启动凋亡,CHK2 激酶也可能参与了 DNA 损伤导致的细胞凋亡。DNA 双链断裂损伤发生时,ATM/CHK2 途径在凋亡过程中起核心作用。ATM/CHK2 诱导的凋亡途径可分为依赖 P53 和不依赖 P53 两种。有研究<sup>[12]</sup>表明,在 P53 依赖的凋亡过程中,CHK2 对 P53 的调节作用是必要的。此外,CHK2 还可以通过磷酸化转录因子 E2F-1 的 Ser364,稳定并促进后者转录活性,进而诱导 P53 不依赖的细胞凋亡过程<sup>[18]</sup>。同样,CHK2 可以将 PML 的 Ser117 磷酸化,加速 P53 不依赖的促凋亡进程<sup>[19]</sup>。

P53 功能正常时,DNA 双链断裂损伤对肿瘤细胞的作用主要表现为凋亡;P53 功能缺失时,ATM/CHK2 通路重新定向为细胞周期阻滞。CHK2 和 P53 功能都异常使肿瘤细胞对 DNA 损伤更敏感。

### 3 CHK2 保持纺锤体装配过程中染色体的稳定性和功能

最近 Stolz 等<sup>[6]</sup>研究发现,在有丝分裂过程中,CHK2 对保持染色体稳定十分必要,CHK2 的这种作用与 DNA 损伤无关。染色体不稳定是肿瘤细胞的重要特征,在肿瘤发生和发展过程中均有重要的作用,因此 CHK2 的这种作用显得十分重要<sup>[20]</sup>。CHK2 表达缺失或者激酶活性损伤足以使人类二倍体体细胞发生染色体不稳定,CHK2 也是目前与人类肿瘤染色体不稳定鲜有关联的基因之一<sup>[6]</sup>。因为染色体分离异常发生在有丝分裂期,所以 CHK2 可能对 M 期的细胞分裂很重要。CHK2 对细胞纺锤体有序、正确装配是必须的,它可以确保染色体准确无误分离成为纺锤体,进而在 2 个细胞中分别形成姐妹染色单体<sup>[6]</sup>。因此 CHK2 是 M 期纺锤体组装、维持染色体稳定的关键抑癌基因。

作为 CHK2 的底物,BRCA1 无论细胞是否存在 DNA 损伤均可以被磷酸化激活。BRCA1 缺失或者 CHK2 介导的 BRCA1 磷酸化异常可导致 M 期纺锤体组装错误,进而诱发人体细胞染色体不稳定<sup>[6,15]</sup>。在 M 期中,BRCA1 定位于中心体,BRCA1 的这种亚细胞定位可能与中心体完整、纺锤体组装有关,并且通过  $\gamma$ -tubulin 的泛素化来实现<sup>[21]</sup>。

### 4 CHK2 在恶性肿瘤中的表达

很多研究<sup>[4,22]</sup>发现,CHK2 是多个肿瘤易感基因,在乳腺癌、结肠癌、前列腺癌和肺癌等恶性肿瘤患者胚系和体细胞中均发现低频率突变。此外一些

研究<sup>[23-24]</sup>还发现,乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌以及颅内肿瘤中存在染色体 22q13 上 CHK2 的缺失;另外还有研究<sup>[25-26]</sup>发现,肺癌中 CHK2 存在甲基化的现象。CHK2 突变 I157T 和截短突变 1100delC 使 CHK2 激酶活性明显降低甚至完全丧失,这两种突变也是恶性肿瘤中主要的突变形式。突变携带者患乳腺癌和前列腺癌<sup>[23,27-29]</sup>以及甲状腺癌、膀胱癌、肾癌、卵巢癌和结直肠癌<sup>[30-33]</sup>的风险将增加。对 CHEK2 与恶性肿瘤易感性的研究始于 P53 胚系突变在 Li-Fraumeni 综合症中的致病作用。Li-Fraumeni 综合症是一种常见的多发性肿瘤综合征,其特征为家族中多个成员在儿童或者青少年期发生肉瘤、乳腺癌、颅内肿瘤、白血病及肾上腺皮质肿瘤等。随着研究的深入,发现很多 Li-Fraumeni 综合症和 P53 的突变无关,而典型的 LFS 家系和一些变异的 LFS 个体发病和 CHEK2 基因的移码突变 1100delC(1100 位的单个胞嘧啶碱基缺失)有关<sup>[34]</sup>。CHEK2 1100delC 是目前报道最多的突变,在家族性乳腺癌的一级亲属及男性乳腺癌中外显率明显增加<sup>[23,35]</sup>。CHEK2 1100delC 杂合子的携带者患乳腺癌的风险是非突变者的 3~5 倍,70 岁时患乳腺癌的风险为 37%<sup>[23]</sup>。Cybulski 等<sup>[36]</sup>对波兰早发性乳腺癌患者肿瘤组织 ER 表达状态与 CHEK2 基因突变情况进行了研究,发现突变的乳腺癌患者 ER 阳性比例是非突变携带者的 4 倍,因此建议 CHEK2 基因突变的女性可口服三苯氧胺进行化学预防治疗。

近年来国人肺癌遗传易感性研究<sup>[26]</sup>发现,CHEK2 rs2236141 变异体通过影响 CHK2 蛋白表达改变肺癌的患病风险。有研究<sup>[37]</sup>显示,在绝大多数肺癌肿瘤组织中检测到 CHK2 缺失,这与诱导不同小鼠模型染色体不稳定而促进肺腺癌生长的结果一致。

### 5 CHK2 的肿瘤靶向治疗

根据 CHK2 在细胞 DNA 损伤中所发挥的作用,CHK2 抑制剂可能增加 DNA 损伤抗肿瘤药物的治疗疗效。研究<sup>[38]</sup>发现,CHK2 抑制剂可以增强  $\gamma$  射线对 HEK-293 细胞的凋亡作用,也可以促进拓扑异构酶 I 抑制剂 Camptothecin 的治疗作用。在小鼠结肠癌种植模型中,CHK2 的 siRNA 或者突变体可以通过释放线粒体中 survivin,增强表柔比星对结肠癌细胞的促凋亡作用<sup>[39]</sup>。根据这些实验结果,研究者尝试应用 CHK2 小分子抑制剂如 NSC-109555, Debromohymenialdisine, VRX0466617 和 EXEL-9844 进行抗肿瘤治疗<sup>[40-42]</sup>,其中一些 CHK2 抑制剂已经在

I 期临床研究中评估抗肿瘤疗效<sup>[40]</sup>,但是令人失望的是,大多数 CHK2 抑制剂缺乏特异性,而且对 CHK1 激酶也有抑制作用<sup>[43]</sup>。另外,一些研究<sup>[41, 44]</sup>结果显示,CHK2 抑制剂非但不能增加抗肿瘤药物的疗效,相反却表现为对放疗或化疗的抵抗。

## 6 CHK2 阴性肿瘤的治疗

很多恶性肿瘤组织中,特别是肺腺癌<sup>[6]</sup>中 CHK2 表达缺失<sup>[20]</sup>。那么 CHK2 高频率缺失是否可以作为治疗的策略? 如果应用 PARP 抑制剂阻断 DNA 单链断裂修复,同时阻断 BRCA1 介导的同源重组 DNA 修复通路,那么两条修复通路均被抑制后,细胞 DNA 损伤无法修复最终导致凋亡。这种概念称之为“协同致死(synthetic lethality)”,最好的例子就是 PARP 小分子抑制剂可以选择性抑制 BRCA1 缺陷的肿瘤细胞,如三阴性乳腺癌细胞生长<sup>[45]</sup>。BRCA1 在同源重组通路中的作用依赖于 CHK2 激酶对其的磷酸化<sup>[14]</sup>,因此 PARP 小分子抑制剂在 CHK2 缺陷的细胞中表现为“协同致死”效应<sup>[46]</sup>。缺失 CHK2 的肿瘤对 PARP 小分子抑制剂可能更加敏感,这一假设有待临床研究进一步证实。基于 CHK2 在有丝分裂纺锤体组装中的作用,在 CHK2 缺失的肿瘤中应用于干扰细胞微管聚合或者解聚的药物,也可能实现“协同致死”的效果<sup>[47]</sup>。这一假设同样有待更多的研究和临床试验来验证。

总之,既往研究揭示了 CHK2 蛋白在 DNA 损伤后的细胞周期调控、DNA 修复以及诱导凋亡方面发挥重要的作用。最近的几项研究发现,即使没有 DNA 损伤,CHK2 蛋白对于维持有丝分裂期纺锤体装配进而确保染色体稳定也发挥着不可或缺的作用。基于 CHK2 蛋白在 DNA 损伤修复中的作用,很多抗肿瘤药物将靶点设计为 CHK2。然而,CHK2 基因本身是一种抑癌基因,并且最近研究发现 CHK2 蛋白在染色体稳定中发挥的重要作用,因此 CHK2 蛋白抑制剂在抗肿瘤治疗中的作用遭到了质疑。今后需要更多的研究来验证 CHK2 蛋白作为很有应用前景的靶点在抗肿瘤治疗中的地位和作用。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Bartek J, Lukas J. Chk1 and CHK2 kinases in checkpoint control and cancer [ J ]. *Cancer Cell*, 2003, 3( 5 ): 421-429.
- [ 2 ] Oliver AW, Paul A, Boxall KJ, et al. Trans-activation of the DNA-damage signaling protein kinase CHK2 by T-loop exchange [ J ]. *EMBO J*, 2006, 25( 13 ): 3179-3190.
- [ 3 ] Cai Z, Chehab NH, Pavletich NP. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpoint kinase [ J ]. *Mol Cell*, 2009, 35( 6 ): 818-829.
- [ 4 ] Antoni L, Sodha N, Collins I, et al. CHK2 kinase: Cancer susceptibility and cancer therapy-two sides of the same coin? [ J ]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7( 12 ): 925-936.
- [ 5 ] Falck J, Mailand N, Syljuasen RG, et al. The ATM-CHK2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis [ J ]. *Nature*, 2001, 410( 6830 ): 842-847.
- [ 6 ] Stolz A, Ertych N, Kienitz A, et al. The CHK2-BRCA1 tumor suppressor pathway ensures chromosomal stability in human somatic cells [ J ]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12( 5 ): 492-499.
- [ 7 ] Ou TT, Wang CJ, Lee YS, et al. Gallic acid induces G<sub>2</sub>/M phase cell cycle arrest via regulating 14-3-3beta release from Cdc25C and CHK2 activation in human bladder transitional carcinoma cells [ J ]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54( 12 ): 1781-1790.
- [ 8 ] Stolz A, Ertych N, Bastians H. The tumor suppressor CHK2: Regulator of DNA damage response and Mediator of chromosomal stability [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17( 3 ): 401-405.
- [ 9 ] Takai H, Naka K, Okada Y, et al. CHK2-deficient mice exhibit radioresistance and defective p53-mediated transcription [ J ]. *EMBO J*, 2002, 21( 19 ): 5195-5205.
- [ 10 ] Jin J, Ang XL, Ye X, et al. Differential roles for checkpoint kinases in DNA damage-dependent degradation of the Cdc25A protein phosphatase [ J ]. *J Biol Chem*, 2008, 283( 28 ): 19322-19328.
- [ 11 ] Meng S, Arbit T, Veeriah S, et al. 14-3-3sigma and p21 synergize to determine DNA damage response following CHK2 inhibition [ J ]. *Cell Cycle*, 2009, 8( 14 ): 2238-2246.
- [ 12 ] Squatrito M, Brennan CW, Helmy K, et al. Loss of ATM/CHK2/p53 pathway components accelerates tumor development and contributes to radiation resistance in gliomas [ J ]. *Cancer Cell*, 2010, 18( 6 ): 619-629.
- [ 13 ] Liang XB, Guo Y, Figg WD, et al. The role of wild-type p53 in cisplatin-induced CHK2 phosphorylation and the inhibition of platinum resistance with a CHK2 inhibitor [ J ]. *Chemother Res Pract*, 2011, 2011: 715469.
- [ 14 ] Yan Y, Black CP, Cao PT, et al. Gamma-irradiation-induced DNA damage checkpoint activation involves feedback regulation between extracellular signal-regulated kinase 1/2 and BRCA1 [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 13 ): 5113-5121.
- [ 15 ] Stolz A, Ertych N, Bastians H. Loss of the tumor-suppressor genes CHK2 and BRCA1 results in chromosomal instability [ J ]. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38( 6 ): 1704-1708.
- [ 16 ] Ziogas D, Liakakos T, Lykoudis E, et al. Exploring the role of BRCA1, BRCA2 and RAD51 as biomarkers for breast cancer [ J ]. *Radiother Oncol*, 2009, 90( 1 ): 161-162.
- [ 17 ] Hammond-Martel I, Pak H, Yu H, et al. PI3 kinase related kinases-independent proteolysis of BRCA1 regulates Rad51 recruitment during genotoxic stress in human cells [ J ]. *PLoS One*, 2010, 5( 11 ): e14027.
- [ 18 ] Carcagno AL, Ogara MF, Sonzogni SV, et al. E2F1 transcription is induced by genotoxic stress through ATM/ATR activation [ J ]. *IUBMB Life*, 2009, 61( 5 ): 537-543.
- [ 19 ] Seror C, Raza SQ, Brottes F, et al. Pro-apoptotic function of checkpoint kinase-2 in syncytia elicited by the HIV-1 envelope

- [ J ]. *Cell Cycle*, 2009, 8( 3 ): 438-442.
- [ 20 ] Holland AJ, Cleveland DW. Boveri revisited: Chromosomal instability, aneuploidy and tumorigenesis [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10( 7 ): 478-487.
- [ 21 ] Kais Z, Parvin JD. Regulation of centrosomes by the BRCA1-dependent ubiquitin ligase [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7( 10 ): 1540-1543.
- [ 22 ] Perona R, Moncho-Amor V, Machado-Pinilla R, et al. Role of CHK2 in cancer development [ J ]. *Clin Transl Oncol*, 2008, 10( 9 ): 538-542.
- [ 23 ] Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, et al. CHEK2 \* 1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: Meta-analyses of 26,000 patient cases and 27 000 controls [ J ]. *J Clin Oncol*, 2008, 26( 4 ): 542-548.
- [ 24 ] Evans DG, Ahmed M, Bayliss S, et al. BRCA1, BRCA2 and CHEK2 c.1100 delC mutations in patients with double primaries of the breasts and/or ovaries [ J ]. *J Med Genet*, 2010, 47( 8 ): 561-566.
- [ 25 ] Kim DS, Kim MJ, Lee JY, et al. Epigenetic inactivation of checkpoint kinase 2 gene in non-small cell lung cancer and its relationship with clinicopathological features [ J ]. *Lung Cancer*, 2009, 65( 2 ): 247-250.
- [ 26 ] Zhang S, Lu J, Zhao X, et al. A variant in the CHEK2 promoter at a methylation site relieves transcriptional repression and confers reduced risk of lung cancer [ J ]. *Carcinogenesis*, 2010, 31( 7 ): 1251-1258.
- [ 27 ] Tischkowitz MD, Yilmaz A, Chen LQ, et al. Identification and characterization of novel SNPs in CHEK2 in Ashkenazi Jewish men with prostate cancer [ J ]. *Cancer Lett*, 2008, 270( 1 ): 173-180.
- [ 28 ] Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, et al. Effect of CHEK2 missense variant I157T on the risk of breast cancer in carriers of other CHEK2 or BRCA1 mutations [ J ]. *J Med Genet*, 2009, 46( 2 ): 132-135.
- [ 29 ] Robson M. CHEK2, breast cancer, and the understanding of clinical utility [ J ]. *Clin Genet*, 2010, 78( 1 ): 8-10.
- [ 30 ] Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene [ J ]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75( 6 ): 1131-1135.
- [ 31 ] Zlowocka E, Cybulski C, Gorski B, et al. Germline mutations in the CHEK2 kinase gene are associated with an increased risk of bladder cancer [ J ]. *Int J Cancer*, 2008, 122( 3 ): 583-586.
- [ 32 ] Escudie P, Monteil-Onteniente S, Gladieff L, et al. A novel germline CHEK2 deletion truncating the kinase domain identified in a French family with high-risk of breast/ovarian cancer [ J ]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 120( 1 ): 267-270.
- [ 33 ] Suchy J, Cybulski C, Wokolorczyk D, et al. CHEK2 mutations and HNPCC-related colorectal cancer [ J ]. *Int J Cancer*, 2010, 126( 12 ): 3005-3009.
- [ 34 ] Ruijs MW, Broeks A, Menko FH, et al. The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype [ J ]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2009, 7( 1 ): 4.
- [ 35 ] Wasielewski M, den Bakker MA, den Ouweland AV, et al. CHEK2 1100delC and male breast cancer in the Netherlands [ J ]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116( 2 ): 397-400.
- [ 36 ] Cybulski C, Huzarski T, Byrski T, et al. Estrogen receptor status in CHEK2-positive breast cancers: implications for chemoprevention [ J ]. *Clin Genet*, 2009, 75( 1 ): 72-78.
- [ 37 ] Rieke RM, van Rijn J, van DJM. Whole chromosome instability and cancer: A complex relationship [ J ]. *Trends Genet*, 2008, 24( 9 ): 457-466.
- [ 38 ] Yu Q, Rose JH, Zhang H, et al. Antisense inhibition of CHK2/hCds1 expression attenuates DNA damage-induced S and G<sub>2</sub> checkpoints and enhances apoptotic activity in HEK-293 cells [ J ]. *FEBS Lett*, 2001, 505( 1 ): 7-12.
- [ 39 ] Ghosh JC, Dohi T, Raskett CM, et al. Activated checkpoint kinase 2 provides a survival signal for tumor cells [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 24 ): 11576-11579.
- [ 40 ] Kawabe T. G<sub>2</sub> checkpoint abrogators as anticancer drugs [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3( 4 ): 513-519.
- [ 41 ] Carlessi L, Buscemi G, Larson G, et al. Biochemical and cellular characterization of VRX0466617, a novel and selective inhibitor for the checkpoint kinase CHK2 [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6( 3 ): 935-944.
- [ 42 ] Jobson AG, Lountos GT, Lorenzi PL, et al. Cellular inhibition of checkpoint kinase 2 ( CHK2 ) and potentiation of camptothecins and radiation by the novel CHK2 inhibitor PVI019 [ 7-nitro-1H-indole-2-carboxylic acid { 4-[ 1-( guanidino)hydrazono ]-ethyl }-phenyl }-amide ] [ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331( 3 ): 816-826.
- [ 43 ] Vogel C, Hager C, Bastians H. Mechanisms of mitotic cell death induced by chemotherapy-mediated G<sub>2</sub> checkpoint abrogation [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 1 ): 339-345.
- [ 44 ] Pires IM, Ward TH, Dive C. Oxaliplatin responses in colorectal cancer cells are modulated by CHK2 kinase inhibitors [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159( 6 ): 1326-1338.
- [ 45 ] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy [ J ]. *Nature*, 2005, 434( 7035 ): 917-921.
- [ 46 ] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly ( ADP-ribose ) polymerase inhibition [ J ]. *Cancer Res*, 2006, 66( 16 ): 8109-8115.
- [ 47 ] Kaestner P, Bastians H. Mitotic drug targets [ J ]. *J Cell Biochem*, 2010, 111( 2 ): 258-265.

[ 收稿日期 ] 2011 - 11 - 13 [ 修回日期 ] 2012 - 02 - 21

[ 本文编辑 ] 王莹