

# CDC27在肿瘤中的研究进展

巴 胜<sup>1</sup>, 王丰梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院病理科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

## 摘 要

细胞周期紊乱在肿瘤的发生发展中起重要作用, 为实现对恶性肿瘤的早期诊断, 改善患者临床症状, 本文综述了CDC27在肿瘤发生发展中的作用以及在常见肿瘤中的表达及临床意义, 关于CDC27在癌症发病机制中的作用及其临床重要性的研究相对较少, 收集CDC27的最新研究成果, 可以在常见肿瘤的早期诊断、疗效评估及预后判断方面提供新的方向。

## 关键词

CDC27, 细胞周期, 预后标志物, 靶点

# Research Progress of CDC27 in Tumor

Sheng Ba<sup>1</sup>, Fengmei Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Pathology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jun. 23<sup>rd</sup>, 2023; published: Jun. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Cell cycle disorders play an important role in the occurrence and development of tumours. In order to achieve the early diagnosis of malignant tumours and improve the clinical symptoms of patients, this article summarizes the role of CDC27 in the development of tumours and its expression and clinical significance in common tumours. There are relatively few studies on the role of CDC27 in the pathogenesis of cancer and its clinical importance. Collecting the latest research results of CDC27 can provide a new direction in the early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis judgment of common tumors.

\*通讯作者。

## Keywords

### CDC27, Cell Cycle, Prognostic Flagbits, The Target Spot

Copyright © 2023 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

正常细胞的生长受许多因子的调控, 调控失衡则转化成肿瘤细胞。这是一个循序渐进的过程, 它打破了调节细胞周期因素之间的协调。细胞周期转变, 无差错染色体复制、分离和最终有丝分裂的结束由泛素化酶的适时激活来确保。后期促进复合物(APC/C)是最重要的泛素化酶之一。CDC27 是后期促进复合物的核心亚基之一, 然而很少有研究关注复合物亚基在肿瘤中的独立作用[1]。因此, 收集 CDC27 的最新见解, 可能有助于更好地了解其在肿瘤中的作用, 并为未来的研究提供些许思路。

## 2. CDC27 基本结构与生物学功能

后期促进复合物或环体(APC/C)由两种特定的亚复合物组成: 催化亚复合物和四曲肽重复(TPR)超螺旋亚复合物, TPR 具有支持作用。TPR 超螺旋子复合物协调 APC/C 中底物识别位点的位置以执行泛素化。CDC27 基因有 33 个特定的外显子, 并通过选择性剪接, 导致多个转录本, 包括 22 个不同的 mRNA, 其中有 13 个可以成功翻译为功能性蛋白质。CDC27 主要功能由 19 个外显子编码, 分别由 830 和 824 个氨基酸组成。N 终端域有 5 个 TPR 基序, C 终端域有 9 个基序[1]。

## 3. CDC27 在肿瘤中的作用

### 3.1. 在细胞周期调节中的作用

调节细胞周期的主要机制之一是泛素介导的蛋白水解。APC/C 和 SCF (SKP1-CUL1-F-盒蛋白)复合物是两种泛素连接酶, 很多细胞周期调节因子的特异性泛素化由二者介导。APC/C 靶向从中 M 相到 G1 期末端的底物, 而从 G1 晚期到 M 期早期的底物降解由 SCF 连接酶介导[1]。

在细胞周期蛋白降解过程中, CDC27 可以通过控制 APC/C 活性来调节有丝分裂及染色体分离。在有丝分裂过程中, CDC27 积聚在纺锤体微管, 纺锤体极和中心体以及染色体臂和运动体中。在正常有丝分裂中, 一些蛋白质与 CDC27 之间的相互作用可能抑制底物与 APC/C 的结合, APC/C 调节有丝分裂的进展[1]。例如, Emi1 (早期有丝分裂抑制剂 1)可以抑制 APC 的活化。在 G2/M 过渡期, 由 CDC27 与 CDC20 相互作用并调节泛素化, 调节细胞周期蛋白(如 CyclinB, CyclinD1)的水解, 导致姐妹染色单体分离。在 M/G1 过渡期, CDC27 与 CDH1 相互作用, 并准备有丝分裂退出和过渡到 G1 所需的所有条件。细胞周期蛋白是其调节的目标。已经证明, CDC27 的表达调节 CDKN1A (p21: 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)的数量, 并且通过这种机制可以控制 ID1 (细胞周期中 G1/S 过渡的调节因子)的表达和 G1 至 S 期的停滞/过渡状态[2]。

CDC27 翻译后的磷酸化修饰是发挥其功能的必要条件。有丝分裂期间的 CDC27 以磷酸化依赖性方式可以调节 APC/C 活性。磷酸化修饰后的 CDC27 分子构象发生变化, 继而调节 CDC27 活性。CDC27 磷酸化的上调可能会增加其活性和对有丝分裂检查点抑制的敏感性。另一方面, CDC27 去磷酸化导致染

色体不稳定性增加和多核细胞的产生。此外, 有丝分裂期间 CDC27 去磷酸化导致细胞周期蛋白 B 水平升高, 使姐妹染色单体分离受阻。

### 3.2. CDC27 可能在细胞凋亡, 干性, 胞吞作用和上皮间质转化(EMT)中发挥作用

细胞周期蛋白参与细胞凋亡过程揭示了细胞凋亡和分裂之间潜在的共同途径[1] [2]。CDC27 在细胞凋亡中的作用已经在 T 细胞白血病细胞系中进行了评估[3]。随后, 在 Fas 信号级联反应通路中, 半胱天冬酶-3 样酶切割 CDC27 可避免 APC 的泛素连接酶功能。因此, 细胞周期蛋白 A 和 B 不被水解, 进而阻止细胞周期进展[4]。

细胞凋亡或程序性细胞死亡在肿瘤中被减弱。因此, 细胞变得“长生不老”, 这是肿瘤发生、转移和耐药的潜在机制之一。因此, 在大多数肿瘤中, 通过异常信号通路抑制细胞凋亡, 可能导致 CDC27 活性异常增加和细胞周期不受控。

肿瘤干细胞(CSC)是肿瘤细胞的亚群, 具有干细胞相关的特征和功能, 如分化和自我更新, 但它们与正常干细胞有一些偏差[5]。例如, CSC 改变了基因表达谱, 并且对常规放疗和化疗具有抗性。因此, CSC 是肿瘤耐药性的起源和肿瘤复发的原因。靶向 CSCs 是肿瘤治疗中最热门的领域之一, 但由于这些细胞缺乏特异性和敏感性的生物标志物, 这种策略的使用具有挑战性。ID1 和 p21 是两种与肿瘤干细胞自我更新能力相关的蛋白质, 已经评估了 CSCs 中 CDC27 表达与结直肠癌干性特征之间存在关系的可能性[6]。结果表明, CDC27 对 ID1 的调节可以调控 p21 的表达。因此, CDC27 可能是 CSCs 的潜在治疗靶点, 但需要更多的研究来证实这种可能性。

除了 CDC27 在细胞周期中的作用外, 该分子在细胞吞噬作用中的足迹已被追踪。胞吞作用的累积效应应有助于限制肿瘤炎症和抗肿瘤免疫, 并表明胞吞作用是一个被低估的免疫检查点, 也许在癌症的情况下可能是治疗靶向的。肿瘤利用这种机制使肿瘤微环境具有免疫耐受性。Elmo1-Dock1-Rac 通路在胞吞细胞增多症中起主要作用。Elmo1 是一种非内在催化蛋白, 它充当多种蛋白质之间的协调器, 以在不同的细胞过程中在它们之间产生适当的相互作用。Elmo1 的关联分子之一是 CDC27, CDC27-Elmo1 的确切功能尚未明确定义。

上皮间质转化(EMT)在肿瘤转移中起重要作用。EMT 解释了细胞如何去分化并实现增加的侵入性和迁移特性[7]。CDC27 通过调节 ID1 可以下调上皮标志物(ZO-1 和依卡德海蛋白)的表达, 并不利地上调间充质标志物以促进结直肠癌细胞系(HCT116 和 DLD1)的转移。这一说法已在异种移植小鼠模型中得到证实。此外, 在胃癌组织中, CDC27 蛋白的增强表达与 EMT 生物标志物(E-钙粘蛋白、vimentin 和 Twist)的相对表达相一致[8] [9]。

CDC27 活性降低可能会改善胞吞作用。胞吞细胞增多可能导致癌细胞存活率增加、放射敏感性降低和化学抵抗力增加。另一方面, 提高 CDC27 活性可能促进癌细胞干性和 EMT, 这可能增加肿瘤的发生和转移。

## 4. CDC27 在不同肿瘤中的表达及意义

通常, 恶性肿瘤相关基因被归类为癌基因(OG)或抑癌(TSG)基因。TSG 中的功能丧失和 OG 的功能获得是肿瘤发生的主要起源。

有人提出, CDC27 可能像抑癌基因或癌基因一样在不同肿瘤中发挥作用。在不同的实体肿瘤和淋巴瘤中已经检测到 CDC27DNA 序列的不同变异和 CDC27 转录的改变, CDC27 的突变是功能丧失突变。因此, 预计 CDC27 的基因突变(包括点突变或缺失)可能会降低细胞中该蛋白的活性或表达水平。绝大多数肿瘤中 CDC27 蛋白呈中度到高强度表达, 包括结直肠癌、睾丸癌、甲状腺癌、胃癌和肺腺癌。有研究表明, CDC27 可能有助于致癌途径的激活。因此, CDC27 的上调可能会增强肿瘤发生。

非霍奇金淋巴瘤、前列腺癌、胶质瘤、乳腺癌和肾细胞癌中的 CDC27 蛋白水平在一些样本中非常低或不存在[10] [11] [12]。有人提出 CDC27 也可以作为肿瘤抑制基因。因此, CDC27 的下调或该基因功能突变的丧失可能会抑制其对肿瘤发生的抑制作用。一般来说, CDC27 过表达会导致增殖、肿瘤形成、迁移和侵袭, 而 CDC27 基因的敲低会抑制这些功能。

#### 4.1. 在结直肠癌中的表达

在结直肠癌(CRC)患者中 CDC27 过表达与肿瘤大小, TNM (肿瘤(T), 淋巴结(N)和转移(M))分期和远处转移相关。这些发现揭示了 CDC27 表达与肿瘤进展和患者生存率低下的关系的证据[13] [14]。ID1 是一种螺旋环螺旋(HLH)蛋白, 与碱性 HLH 转录因子同源二聚化并抑制它们与 DNA 结合, 从而调节基因转录。ID1 参与调节各种细胞过程, 包括细胞周期, 细胞凋亡, 衰老和分化。ID1 有助于小鼠皮质神经干细胞的自我更新能力, 造血的小鼠模型表明, Id1 全骨髓的自我更新能力与野生型对照相比有所下降。由研究确定 CDC27 是否在 CRC 转移中起关键作用。结果表明, CDC27-ID1 轴可作为 CRC 转移患者的有希望的治疗靶点。CDC27 高表达可以减弱对化疗的反应。这种现象可能是由于细胞核中过表达的 CDC27 导致癌细胞中的 APC/C 功能障碍和化学耐药性。进一步的研究对于确定 CDC27 在化学耐药中的作用非常重要。最近, APC/C 的亚基已成为有吸引力的癌症治疗创新疗法。因此, CDC27 可能作为直肠癌患者的潜在治疗靶点[15] [16]。

#### 4.2. 在胃癌中的表达

CDC27 蛋白的增强表达与胃癌组织中 EMT 生物标志物的相对表达一致, 并且与 TMM 分期和淋巴结转移等临床病理特性相关。CDC27 通过 Twist 途径促进细胞侵袭和转移, 导致 EMT 的启动。沉默 Twist 表达可以逆转这一过程, 表明 Twist 途径在 CDC27 诱导的 EMT 中起重要作用[17]。

#### 4.3. 在其他肿瘤中的表达

CDC27 下调可能在胶质瘤的癌变和耐药性中起关键作用。神经胶质瘤细胞对  $\beta$ -拉帕酮(抗肿瘤药物)的化学抵抗力增加, 这归因于 CDC27 的下调。神经胶质瘤中 CDC27 的下调作为 APC/C 的核心成分, 导致苏林和各种细胞周期蛋白(如细胞周期蛋白 A1/2、细胞周期蛋白 B1 和细胞周期蛋白 D1)泛素化不足, 以及它们在蛋白水平上的表达升高。因此, G0/G1 相变发生延迟[18]。

在乳腺癌患者中, CDC27 的免疫组化评估以及 securin 是淋巴结检查后有价值的预后生物标志物。CDC27 的下调联合加固林的过表达有可能预测患者的 5 年总生存期。在三阴性乳腺癌细胞系中, miR-27a 过表达导致的 CDC27 下调与放疗反应差有关。

在宫颈鳞状细胞癌中, CDC27 下调与放射不敏感和治疗失败相关。已经表明, 宫颈癌细胞系中减少 CDC27 的表达可促进细胞存活。相反, CDC27 的表达越高, 导致更多的细胞死亡。

在 T 淋巴母细胞淋巴瘤(T-LBL)中, 通过免疫组织化学染色, 发现 CDC27 在 T-LBL 组织中过表达, 与肿瘤进展和生存率低有关。此外, 发现 CDC27 的表达与免疫组织化学染色的程序性死亡配体-1 (PD-L1) 之间存在正相关关系。CDC27 和 PD-L1 之间的相互作用也通过蛋白质印迹, 荧光素酶基因报告基因测定和免疫荧光得到证实。CDC27 有助于 T-LBL 进展, 并且 PD-L1 与 CDC27 之间存在正相关关系, 这为未来靶向 T-LBL 中 CDC27 的研究提供了新的视角[19]。

CDC27 表达参与不同的癌症。因此, 我们需要在未来的研究中研究 CDC27 的其他下游分子。

### 5. CDC27 可作为潜在预后生物标志物和治疗靶点

CDC27 已被建议作为某些肿瘤的预后生物标志物[20]。发现用于评估治疗反应的潜在生物标志物是



区分应答患者和有治疗失败风险的患者的宝贵指标。这些信息有助于临床医生将其策略更改为其他方式,以降低临床环境中的毒性和其他副作用的发生率。生物标志物也可用于预测预后和生存期。

考虑到 CDC27 作为潜在的预后生物标志物,这种潜在的生物标志物必须克服许多障碍才能应用于临床。mRNA 水平的 CDC27 在某些恶性肿瘤(如乳腺癌)中具有异质性行为。如前所述, CDC27 在 RNA 和蛋白质水平上也有几种亚型。因此,可能需要进行额外的研究来确定哪种 CDC27 同种型中的肿瘤亚型与预后最密切相关。后续评估可能涉及对原始发现的验证,包括分析有效性、临床有效性和临床效用。

天然和化学分子已经过大量研究,以寻找通过不同提出的作用机制预防/治疗恶性肿瘤的资源。例如,白藜芦醇,一种天然植物雌激素,在肺癌细胞中抑制细胞增殖。白藜芦醇下调 CDC27 的基因和蛋白表达,这些表达改变以及其他一些机制将细胞停滞在细胞周期的 G1/S 或 G2/M 阶段。

此外,在两项不同的研究中,已经研究了姜黄素和 CDC27 在各种癌细胞类型(如髓母细胞瘤和口腔癌细胞)中的相互作用。姜黄素优先附着在磷酸化形式的 CDC27 上,作为 APC/C 的核心成分,交联二聚化的 CDC27 分子,干扰其功能,最终导致 G2/M 期细胞周期停滞。CDC27,尤其是磷酸化形式的 CDC27,已被建议作为评估姜黄素抗癌作用的生物标志物[21]。

用依托多拉克(非甾体抗炎药的成员)治疗乳腺癌细胞会改变包括 CDC27 在内的许多基因的表达谱。有人提出,非甾体抗炎药在 G1 处阻止细胞周期,避免细胞周期进展以及 DNA 合成。这可能是依托多拉克诱导癌细胞死亡的解释之一。

最后,在用埃利布林和紫杉醇治疗卵巢癌细胞后, CDC27 的表达在 mRNA 和蛋白质水平上均降低。因此, CDC27 作为癌基因,是提出用于抑制埃利布林和紫杉醇对卵巢癌细胞生长作用的相关基因之一[12][22]。但仍然需要更多的研究来发现确切的潜在分子机制。

考虑到 CDC27 是一种潜在的预后生物标志物,这种潜在的生物标志物在应用于临床之前必须克服许多障碍。mRNA 水平的 CDC27 在某些恶性肿瘤(如乳腺癌)中具有异质性行为[12]。CDC27 在 RNA 和蛋白质水平上也具有几种亚型。因此,可能需要进行其他研究来确定哪种 CDC27 亚型肿瘤亚型与预后最强。

## 6. 问题与展望

APC/C 可以调节细胞分裂、基因组稳定性、细胞分化、致癌、自噬、细胞死亡以及能量代谢[1][2][23]。这些在肿瘤发病机制中很重要的大多数功能可能由 APC/C 中的 CDC27 亚基调节, CDC27 在 DNA, RNA、蛋白质水平以及翻译后修饰的改变可能会影响细胞分裂过程,其在多种恶性肿瘤中异常表达的发现为这些恶性肿瘤的早期诊疗、疗效评估及预后判断提供了新的方向。

## 参考文献

- [1] Kazemi-Sefat, G.E., Keramatipour, M., Talebi, S., *et al.* (2021) The Importance of CDC27 in Cancer: Molecular Pathology and Clinical Aspects. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01860-9>
- [2] Qiu, L., Zhou, R., Luo, Z., Wu, J. and Jiang, H. (2022) CDC27-ODC1 Axis Promotes Metastasis, Accelerates Ferroptosis and Predicts Poor Prognosis in Neuroblastoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 774458. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.774458>
- [3] Chang, C.L., Huang, K.C., Chen, T.W., *et al.* (2022) Prognostic and Clinical Significance of Subcellular CDC27 for Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Oncology Letters*, **24**, Article No. 238. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13358>
- [4] Song, Y., Song, W. and Li, Z.M. (2021) Corrigendum: CDC27 Promotes Tumor Progression and Affects PD-L1 Expression in T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 583698. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.583698>
- [5] Abbaspourkharyeki, M., Anvekar, N.J. and Ramachandra, N.B. (2020) The Possible Role of Point Mutations and Activation of the CDC27 Gene in Progression of Multiple Myeloma. *Meta Gene*, **26**, Article ID: 100761.

- <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2020.100761>
- [6] Qiu, L., Wu, J., Pan, C., *et al.* (2016) Downregulation of CDC27 Inhibits the Proliferation of Colorectal Cancer Cells via the Accumulation of p21Cip1/Waf1. *Cell Death & Disease*, **7**, e2074. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.402>
- [7] Zhao, C., Sun, J., Dang, Z., Su, Q. and Yang, J. (2022) Circ\_0000775 Promotes the Migration, Invasion and EMT of Hepatic Carcinoma Cells by Recruiting IGF2BP2 to Stabilize CDC27. *Pathology Research and Practice*, **235**, Article ID: 153908. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153908>
- [8] Xin, Y.F., Ning, S.L., Zhang, L. and Cui, M. (2018) CDC27 Facilitates Gastric Cancer Cell Proliferation, Invasion and Metastasis via Twist-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **50**, 501-511. <https://doi.org/10.1159/000494164>
- [9] Wu, R.P., Li, Q.L., Wu, F. and Shi, C.M. (2020) Comprehensive Analysis of CDC27 Related to Peritoneal Metastasis by Whole Exome Sequencing in Gastric Cancer. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 3335-3346. <https://doi.org/10.2147/OTT.S244351>
- [10] Zhu, J.B., Liu, X.B., *et al.* (2022) Circular RNA circSLC8A1 Inhibits the Proliferation and Invasion of Glioma Cells through Targeting the miR-214-5p/CDC27 Axis. *Metabolic Brain Disease*, **37**, 1015-1023. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00915-8>
- [11] 冯焯莹. Mir-218-2 通过靶向抑制 CDC27 促进胶质细胞瘤的生长、转移和耐药研究[D]: [硕士学位论文]. 滨州: 滨州医学院, 2016.
- [12] Talvinen, K., Karra, H., Pitkänen, R., *et al.* (2013) Low cdc27 and High Securin Expression Predict Short Survival for Breast Cancer Patients. *APMIS*, **121**, 945-953. <https://doi.org/10.1111/apm.12110>
- [13] 朱枫, 王辉, 彭蕾, 夏存燕, 邓旭, 笪文悦, 李青. 结直肠癌 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变和 MSI 状态与其临床病理特征的关系[J]. 江苏医药, 2022, 48(6): 561-565.
- [14] Qiu, L., Tan, X., Lin, J.X. and Liu, R.-Y. (2017) CDC27 Induces Metastasis and Invasion in Colorectal Cancer via the Promotion of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Journal of Cancer*, **8**, 2626-2635. <https://doi.org/10.7150/jca.19381>
- [15] 高菲, 郭业兵, 王木森. 结直肠癌组织中错配修复蛋白基因表达与临床病理及 KRAS BRAF 基因突变的相关性分析[J]. 实用医技杂志, 2022, 29(5): 475-479.
- [16] 罗喜顺, 王海鹏, 朱袞嘉, 李盛国, 蒋世宇, 张琪琦. 结直肠癌患者 Kras 基因突变与分化程度及组织类型的相关性研究[J]. 华夏医学, 2022, 35(1): 22-26.
- [17] 吴凡. 全外显子组测序筛选胃癌腹膜转移相关基因 CDC27 [D]: [博士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [18] Feng, Z.Y., Zhang, L.P. and Zhou, J.C. (2017) Mir-218-2 Promotes Glioblastomas Growth, Invasion and Drug Resistance by Targeting CDC27. *Oncotarget*, **8**, 6304-6318. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13850>
- [19] Kornepati, A., *et al.* (2022) Programmed Death Ligand 1 Signals in Cancer Cells. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 174-189. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00431-4>
- [20] Wang, Y.X., Huang, C.Y., Chiu, H.J., *et al.* (2023) Nuclear-Localized CTEN Is a Novel Transcriptional Regulator and Promotes Cancer Cell Migration through Its Downstream Target CDC27. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **79**, 163-174. <https://doi.org/10.1007/s13105-022-00932-2>
- [21] Lee, S.J. and Langhans, S.A. (2012) Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome Protein CDC27 Is a Target for Curcumin-Induced Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *BMC Cancer*, **12**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-44>
- [22] Link, L.A., Howley, B.V., Hussey, G.S. and Howe, P.H. (2016) PCBP1/HNRNP E1 Protects Chromosomal Integrity by Translational Regulation of CDC27. *Molecular Cancer Research: MCR*, **14**, 634-646. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-16-0018>
- [23] Melloy, P.G. (2020) The Anaphase-Promoting Complex: A Key Mitotic Regulator Associated with Somatic Mutations Occurring in Cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, **59**, 189-202. <https://doi.org/10.1002/gcc.22820>