doi:10.11659/jjssx.10E025110

·综 述·

HJURP在泛癌中的表达、功能及靶向治疗研究进展

王怡璇[1],于洁琳[1],肖 炀[1],邹原华[2],王 哲[1],杨向红[1] (1.中国医科大学附属盛京医院病理科,辽宁 沈阳 110004;2.中国医科大学北部战区总医院泌尿外科,辽宁 沈阳 110000)

[摘 要] Holliday交叉识别蛋白(HJURP)是一种关键的组蛋白伴侣蛋白,负责介导着丝粒特异性组蛋白变体CENP-A的装载,同时参与DNA损伤修复,在维持基因组稳定性中发挥核心作用。其功能失调可导致染色体不稳定性,从而促进肿瘤发生。近年来,泛癌分析显示,HJURP在肺癌、乳腺癌、肝癌等多种癌症中异常高表达,且与患者的不良预后显著相关。由于其在多种癌症中的关键作用,HJURP被认为是潜在的预后生物标志物和治疗靶点。本综述系统阐述了HJURP的分子结构及核心生物学功能,重点归纳了HJURP通过驱动细胞周期、促进上皮间质转化、抑制铁死亡、重塑肿瘤免疫微环境及诱导治疗抵抗等多重机制推动肿瘤恶性进展的最新研究进展,并深入探讨了HJURP作为预后生物标志物和新型治疗靶点的临床转化前景与挑战,以期为开发跨癌种的精准治疗策略提供重要的理论依据。

[关键词] HJURP;生物标志物;肿瘤发生;治疗靶点;预后
[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-10-30

Research progress on the expression, function and targeted therapy of HJURP in pan-cancer

WANG Yi-xuan[1], YU Jie-lin[1], XIAO Yang[1], ZOU Yuan-hua[2], WANG Zhe[1], YANG Xiang-hong[1] (1.Department of Pathology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang Liaoning 110004, China; 2.Department of Urology, General Hospital of Northern Theatre Command, China Medical University, Shenyang Liaoning 110000, China)

Abstract: Holliday junction recognition protein (HJURP) is a crucial histone chaperone protein that mediates the loading of the centromere-specific histone variant CENP-A. It also participates in DNA damage repair and plays a core role in maintaining genomic stability. Its dysfunction can lead to chromosomal instability, thereby promoting tumorigenesis. In recent years, pan-cancer analyses have shown that HJURP is abnormally highly expressed in various cancers (such as lung cancer, breast cancer, liver cancer, etc.) and is significantly associated with poor prognosis in patients. Due to its key role in multiple cancers, HJURP is considered a potential prognostic biomarker and therapeutic target. This review systematically elaborates on the molecular structure and core biological functions of HJURP, and focuses on summarizing the latest research progress on how HJURP promotes malignant tumor progression through multiple mechanisms such as driving the cell cycle, promoting epithelial-mesenchymal transition, inhibiting ferroptosis, remodeling the tumor immune microenvironment, and inducing therapeutic resistance. It also deeply explores the clinical translation prospects and challenges of HJURP as a prognostic biomarker and a novel therapeutic target, aiming to provide a critical theoretical basis for the development of cross-cancer precision therapeutic strategies.

Keywords: HJURP; biomarkers; tumorigenesis; therapeutic targets; prognosis

恶性肿瘤是全人类共同面对的严峻的公共卫生问题。2022年中国癌症统计数据显示,新发癌症病例约482.47万例,其中肺癌、结直肠癌、甲状腺癌、肝癌和女性乳腺癌等发病率和病死率位居前列[1]。尽管对癌症的发生发展及分子机制已有探究,但进一步探索潜在靶点对治疗与改善患者预后至关重要。

Holliday交叉识别蛋白(Holliday junction recognition protein, HJURP)是一种关键的着丝粒组装因子,在细胞有丝分裂中发挥核心作用[2-3]。近年研究表明,HJURP在多种癌症中异常高表达,并通过调控细胞增殖、迁移、侵袭等过程驱动肿瘤的发生发展[4]。此外,HJURP的表达水平与免疫检查点分子和肿瘤微环境密切相关,提示其作为预后标志物和治疗靶点的潜力。本综述系统梳理了HJURP的结构与功能,重点分析了其在肿瘤中的表达及在肿瘤发生发展中的作用,探讨以HJURP为靶点的抗癌策略的转化医学潜力,旨在为这一领域的基础研究与临床应用提供新的视角和方向。

[通信作者] 杨向红,E-mail:xianghongyoung@163.com

1 HJURP的结构与功能

1.1 结构与定位

HJURP最早于2007年首次被报道,研究者发现其在非小细胞肺癌中的表达远超于正常组织[5]。HJURP是细胞周期调控的重要因子,是特异性结合CENP-A

的组蛋白伴侣蛋白,对于着丝粒染色质组装是必需的[3,6]。HJURP含有四个结构域:N端有染色体错分离抑制蛋白3,其为酵母Scm3同源区,是CENP-A的结合位点,可促进体内和体外CENP-A核小体形成[7-8]。在哺乳动物中,该结构域又被称为CBD,其含有的TLTY盒对于形成HJURP-CENP-A/H4复合物至关重要[9]。C端包括结构域1(HCTD1)和结构域2(HCTD2)。HJURP的磷酸化状态受细胞周期动态调控,在细胞周期多数阶段,HJURP处于CDK1/CDK2介导的磷酸化状态;当有丝分裂末期CDK1/CDK2活性下调时,HJURP发生去磷酸化,这一过程直接导致其在终末期被招募到着丝粒。HCTD1含有关键磷酸化位点(Ser412、Ser448、Ser473),可作为CDK1/CDK2的作用靶点,通过磷酸化修饰精确调控HJURP的着丝粒招募[10]。HCTD2介导HJURP二聚化,HJURP通过HCTD2形成同源二聚体,接着与2个CENP-A-H4异源二聚体结合,然后将2个新的CENP-A-H4异源二聚体带到中心体,形成八聚体核小体[11]。此外,HJURP还存在中域(HMD),它是一个保守DNA结合区,介导HJURP与着丝粒DNA的相互作用(图1)[10]。HJURP多数时期主要定位于细胞核内,随着S期进展逐渐定位于核仁。在细胞分裂后期末期,即细胞进入早期G1期之前,染色质上出现特异性斑点状HJURP富集,这与CENP-A着丝粒装载窗口期(末期/G1转换期)完全吻合[3]。



图1 HJURP的分子结构示意图

1.2 HJURP的核心功能

着丝粒在有丝分裂过程中精确协调染色体的均等分离,包含CENP-A(组蛋白H3变体)在内的着丝粒特异性核小体通过表观遗传学定义着丝粒并支持正确的染色体分离[12]。着丝粒上CENP-A的招募需要着丝粒特异性蛋白的帮助。HJURP就是这样一种组蛋白伴侣蛋白。Mis18复合物作为HJURP的招募平台,通过M18BP1/KNL2亚基结合HJURP中部,同时CENP-C结合去磷酸化的HJURP,为HJURP提供着丝粒定位信号[6,13-14]。HJURP作为核点,通过自身C端HCTD2结构域形成二聚体,进而在N端的CBD结构域形成八聚体核小体,最后招募CENP-A蛋白到着丝粒[10-11,15]。

在多种DNA损伤中,最致命的是DNA双链断裂(double-strand break,DSB),同源重组是DSB主要修复途径之一[16]。ATM激酶是一种与DNA损伤修复密切相关的调节因子。hMSH5在减数分裂过程中可与hMSH4形成异二聚体复合物,在同源重组中间体的Holliday接合处形成滑动夹[17]。当DSB发生时,HJURP通过需要染色质PAR酰化的机制被招募到DSB,同时激活ATM激酶磷酸化下游靶点(如同源重组相关的蛋白成分NBS1),启动DNA末端切除[18],并同步通过磷酸化HJURP的S/TQ基序,促进DNA修复[5]。此外,HJURP还可通过H3K9me3和异染色质蛋白的周转,促进局部染色质重塑,从而促进DNA损伤信号传导和DSB修复[19]。

2 HJURP在肿瘤中的表达与作用

癌症是细胞增殖失控的结果,HJURP作为与细胞有丝分裂及DNA复制相关的关键调控因子,在许多癌症中异常表达。TCGA数据库与GEPIA数据库的泛癌分析与现有研究均显示,HJURP在肺癌、乳腺癌、肝癌、肾细胞癌、前列腺癌等癌症中显著高表达,且与肿瘤的不良预后相关[4]。HJURP的过表达可导致细胞有丝分裂缺陷,造成遗传不稳定[7]。作为一种癌基因,HJURP影响染色体分离,加速肿瘤细胞分裂,从而促进其增殖。此外,多项研究表明,HJURP异常高表达与肿瘤的迁移、侵袭、转移也显著相关。以上表明,HJURP可能介导肿瘤进展,并提示其作为预后标志物和治疗靶点的潜力(表1)。

2.1 HJURP的泛癌表达与预后价值

大量临床证据表明,HJURP在多种人类恶性肿瘤中普遍存在异常高表达,其在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌中被证实表达显著上调,且这种广泛的高表达与关键的临床病理参数密切相关[4]。研究显示,HJURP的过表达水平与更晚的肿瘤分期、更高的组织学分级、淋巴结转移、远处转移及微血管侵袭等侵袭性特征呈显著正相关。一致的生存分析结果进一步证实,HJURP高表达是预测患者不良预后的独立危险因素,与较短的总生存期(overall survival,OS)、疾病特异性生存期(disease-specific survival,DSS)、无进展生存期(progression-free survival,PFS)及更高的复发风险显著相关。

表1 HJURP在不同肿瘤中的表达、促癌机制及临床意义

癌种	表达情况	临床/预后关联	核心促癌机制	潜在临床应用
肺癌[7,20-22]	在非小细胞肺癌细胞系及组织中显著高表达	与晚期分期、转移呈正相关；与较差的OS相关；纳入多种预后模型	激活Wnt/β-catenin通路；上调免疫检查点（PD-L1/PD-L2）	预后生物标志物；无创诊断（血浆mRNA）；潜在治疗靶点
乳腺癌[23-28]	在各亚型中均高表达，三阴性乳腺癌中尤为显著	与所有分型不良预后相关；乳腺导管内原位癌中高表达者复发风险高	抑制铁死亡（结合SLC7A11/FTH1）；诱导化疗耐药（通过YAP1-NDRG1轴）；调控免疫微环境（PI3K/AKT通路）	预后标志物；放疗敏感性预测；液体活检组分；p53突变型三阴性乳腺癌的潜在靶点
肝癌[29-32]	在肝细胞癌组织中高表达	与晚期分期、血管侵袭呈正相关；与患者不良预后相关；纳入多种预后模型	通过MAPK/ERK-AKT/GSK3β通路促进p21降解；与鞘氨醇激酶1互作促进上皮间质转化；重塑免疫抑制微环境	预后生物标志物；遗传风险标志物（SNP rs3771333）
肾细胞癌[33-35]	多数研究显示在肾透明细胞癌中高表达（存在争议性研究）	与晚期分期、不良OS、DSS、PFI相关	多数研究显示促进增殖迁移；争议性研究提出其可能通过PPARγ/SIRT1/FOXO3a通路诱导氧化应激和凋亡（抑癌作用）	预后标志物；分子分型特征基因；作用机制需进一步明确
膀胱癌[36-38]	在组织及液体（尿/血）活检中高表达	与患者不良预后相关	通过JNK-STAT3轴驱动进展；通过抑制PPARγ-SIRT1通路诱导活性氧累积和细胞周期阻滞	无创诊断生物标志物；潜在治疗靶点
前列腺癌[39-40]	在前列腺癌组织中高表达	与高Gleason评分、晚期分期、转移、较短OS相关	促进CDKN1A泛素化驱动增殖；与过氧化物还原酶1互作抑制铁死亡	预后标志物；风险模型组分；铁死亡治疗新靶点
卵巢癌[41-42]	在细胞系及高级别浆液性卵巢癌组织中高表达	与淋巴结转移、晚期FIGO分期、不良OS/PFS相关	通过MYC-WEE1轴诱导顺铂耐药；受癌相关成纤维细胞调控促进代谢重编程（谷氨酰胺代谢）导致多柔比星耐药	独立预后生物标志物；逆转耐药的潜在靶点（与WEE1抑制剂联用）
胰腺癌/胃癌/结直肠癌[43-45]	在胰腺导管腺癌、胃癌及结直肠癌组织中高表达	与患者不良预后相关	胰腺导管腺癌：通过H3K4me2激活MDM2-p53通路；胃癌：通过稳定MYC促进TOP2A转录导致侵袭与耐药	预后和治疗生物标志物
胶质瘤[46-47]	表达随恶性程度递增	是独立的不良预后因素	KLF11转录激活HJURP促癌；敲低导致着丝粒破坏、细胞周期阻滞；沉默可增加放疗敏感性	诊断和预后生物标志物；潜在的放疗增敏靶点
口腔癌[48]	在细胞系和组织中高表达	高表达者OS更短	受NFE2L1转录调控，通过上调GPX4/SLC7A11抑制铁死亡	潜在治疗靶点（针对铁死亡）
其他肿瘤[49-52]	在胆管癌、胸腺上皮肿瘤、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤中高表达	与患者不良预后相关（除胸腺瘤中胞质CENP-A提示预后良好）	多发性骨髓瘤中受超级增强子驱动；在胸腺瘤中通过HJURP-CENP-A空间调控轴发挥作用	为高危血液肿瘤亚型[如t(4;14)MM]提供精准治疗靶点

2.2 HJURP驱动肿瘤恶性进展的核心机制

2.2.1 调控细胞周期与增殖 HJURP的过表达通过干扰正常的有丝分裂进程，导致染色体不稳定，从而为肿瘤发生奠定基础。更重要的是，其致癌功能在很大程度上源于对多种抑癌通路的精确抑制。具体而言，HJURP能介导关键周期蛋白抑制因子（如p21和CDKN1A）的泛素化降解，并通过激活MAPK/ERK-AKT/GSK3β双通路，抑制GSK3β/JNK磷酸化，进而促进细胞增殖[29,40]。同时，HJURP还能正向激活促增殖信号，在肺癌中，敲低HJURP可抑制Wnt/β-c通路下游基因（β-catenin、细胞周期蛋白D1和c-myc）的表达[22]。功能实验表明，在肾癌和膀胱癌中，沉默HJURP可导致细胞周期阻滞并抑制细胞增殖[35-36]，这说明HJURP在促进肿瘤细胞增殖中具有重要作用。

2.2.2 促进侵袭、转移与上皮间质转化 HJURP在调控上皮间质转化及促进肿瘤细胞的侵袭转移中发挥了关键作用。研究表明，HJURP通过与鞘氨醇激酶1相互作用，促进上皮间质转化，进而增强细胞的迁移和侵袭能力[30]。相反，敲低HJURP后，肿瘤细胞的迁移和侵袭能力下降，且上皮间质转化标志物Vimentin和Slug表达下调[30]。

2.2.3 抑制细胞死亡（如铁死亡、凋亡） HJURP通过多种分子途径协同增强肿瘤细胞对铁死亡的抵抗。一方面，HJURP可直接干预铁死亡执行过程，如结合SLC7A11（胱氨酸转运体）和FTH1（铁储存蛋白），抑制三阴性乳腺癌的铁死亡[53]。另一方面，HJURP与过氧化物还原酶1相互作用，通过增强其抗氧化功能来降低细胞内活性氧水平，从而构筑防御屏障[54]。此外，HJURP还能通过抑制PPARγ-SIRT1信号通路，防止活性氧过度累积和细胞周期阻滞，从而维持肿瘤细胞的存活[36]。

2.2.4 重塑肿瘤免疫微环境 HJURP的高表达与多种免疫细胞的异常浸润、免疫检查点分子的上调以及特定的免疫亚型显著相关。HJURP能够上调PD-L1、PD-L2等的表达，调控免疫检查点[55]。同时，其还可通过影响T细胞（尤其$CD8^+$ T细胞）、树突细胞及B细胞浸润，促进T细胞耗竭，形成免疫抑制性微环境[55]。此外，HJURP参与调控趋化因子网络，并与巨噬细胞（与M1正相关，与M2负相关）及$CD4^+$ T细胞功能密切相关，这些作用可能由PI3K/AKT信号通路介导[24]。以上表明，HJURP可能通过塑造免疫抑制微环境来促进肿瘤免疫逃逸，并提示高表达HJURP的患者可能从免疫治疗中获益。

除上述机制外，HJURP还可通过H3K4me2组蛋白

修饰激活MDM2转录,导致p53抑癌功能失活[43]。同时,HJURP受上游特定转录因子的直接驱动,在胶质瘤中,转录因子KLF11通过转录激活HJURP促进肿瘤进展[46]。在口腔癌中,转录因子NFE2L1直接结合HJURP启动子,上调其表达,进而通过抑制铁死亡促进癌症进展[56]。

2.3 HJURP的临床转化前景

基于HJURP广泛的促癌功能,其在临床转化中展现出多重潜力,主要体现在作为诊断与预后生物标志物以及作为潜在治疗靶点两个方面。

2.3.1 作为诊断与预后生物标志物 HJURP的泛癌高表达特性使其成为一种极具潜力的肿瘤诊断标志物。研究显示,肺癌患者血浆中的HJURP mRNA水平显著升高[57],膀胱癌患者的尿液和血液样本中也检测到HJURP的异常高表达[38],提示其作为无创诊断标志物的潜力,为开发无创诊断试剂盒提供了方向。在预后判断方面,多项研究表明整合HJURP的多种多基因预后模型具有强大的预测效能[21,58-59],这表明HJURP有望被开发成临床适用的预后评分系统。

2.3.2 作为潜在的治疗靶点 由于HJURP在肿瘤的发生发展中表现出高特异性与高功能性,靶向HJURP或其调控通路已成为一种有前景的治疗策略。在三阴性乳腺癌中,靶向HJURP增强子或其蛋白本身,有望逆转由p53突变失活带来的恶性表型[28]。在t(4;14)易位的多发性骨髓瘤中,HJURP受超级增强子驱动,使用BET抑制剂(如靶向BRD4)可有效下调其表达并诱导癌细胞死亡[52]。此外,多项研究指出靶向HJURP可逆转肿瘤的化疗与放疗抵抗。在卵巢癌中,HJURP通过激活MYC并直接上调WEE1,驱动顺铂耐药,联合沉默HJURP与使用WEE1抑制剂AZD1775展现了协同治疗效果[41]。在胃癌中,HJURP通过增强MYC蛋白稳定性,促进TOP2A转录,进而导致顺铂化疗耐药[44]。在胶质瘤中,沉默HJURP可显著增加肿瘤细胞对电离辐射的敏感性[47]。这提示其与现有疗法联用具有巨大价值,揭示针对HJURP通路的干预策略具有广阔的临床转化前景。此外,HJURP高表达所介导的免疫检查点上调及其对免疫微环境的重塑,也预示着HJURP高表达患者可能对免疫检查点抑制剂治疗更为敏感,为免疫联合治疗提供了新的生物标志物和思路。

3 总结

本文系统介绍了HJURP的结构与功能,深入阐述了HJURP在不同肿瘤中的作用机制,为HJURP在精准抗癌治疗方面提供了理论依据。HJURP作为CENP-A的伴侣蛋白,可促进着丝粒组装,并协助DSB的修复。HJURP在多种癌症中过表达,包括肺癌、乳腺癌、肝癌、肾细胞癌、膀胱癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌、胶质瘤、口腔癌、血液系统癌症,且其过表达与患者预后较差密切相关。HJURP可通过促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、集落形成、上皮间质转化,抑制肿瘤细胞凋亡及影响免疫微环境等,促进肿瘤的发生发展。尽管HJURP在肿瘤诊疗中展现出重要潜力,但其对肿瘤发生的调控机制与临床转化仍待深入探索。首先,虽然HJURP在癌症中的作用已在多种肿瘤中得到探讨,但对于少数癌症与不同癌症分子分型间的差异仍需进一步探究。第二,尽管对HJURP的生理功能已有较多了解,但对其自身的转录、转录后及翻译后修饰调控机制及HJURP在肿瘤发生中的具体机制、涉及通路、免疫微环境调控作用等,仍有待深入研究。第三,目前HJURP的检测大多依赖免疫组化或qPCR,需进一步挖掘循环HJURP作为液体活检标志物在早期诊断和疗效监测中的应用价值;再者,肿瘤耐药性是改善癌症患者预后的主要障碍,深入阐明HJURP介导放化疗耐药的核心通路,对于逆转耐药具有重要意义。最后,推动HJURP从生物标志物向治疗靶点的转化是未来的核心方向。开发直接靶向HJURP蛋白或其功能相互作用的小分子抑制剂或PROTAC降解剂将是一个具有吸引力的研究领域。

综上,HJURP是功能多样且临床前景广阔的肿瘤学靶标,进一步研究其分子机制及靶点机制,将有利于推进HJURP作为泛癌种诊疗靶标的转化进程,有望为癌症患者带来新的诊断工具和精准治疗策略。

[参考文献]

[11] 郑荣寿,陈 茹,韩冰峰,等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[2] Foltz DR, Jansen LET, Bailey AO, et al. Centromere-specific assembly of CENP-a nucleosomes is mediated by HJURP[J]. Cell, 2009, 137(3):472-484. doi:10.1016/j.cell.2009.02.039.

[3] Dunleavy EM, 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. doi:10.1016/j.cell.2009.02.040.

[4] Pergaris A, Genaris I, Stergiou IE, et al. The clinical impact of death domain-associated protein and holliday junction recognition protein expression in cancer: unmasking the driving forces of neoplasia[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(21):5165. doi:10.3390/cancers15215165.

[5] Kato T, Sato N, Hayama S, et al. Activation of Holliday junction recognizing protein involved in the chromosomal stability and immortality of cancer cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(18):8544-8553. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1307.

[6] Barnhart MC, Kuich PHJL, Stellfox ME, et al. HJURP is a CENP-A

chromatin assembly factor sufficient to form a functional de novo kinetochore[J]. J Cell Biol, 2011, 194(2): 229-243. doi: 10.1083/jcb.201012017.

[7] Mishra PK, Au W, Choy JS, et al. Misregulation of Scm3p/HJURP causes chromosome instability in Saccharomyces cerevisiae and human cells[J]. PLoS Genet, 2011, 7(9): e1002303. doi: 10.1371/journal.pgen.1002303.

[8] Sanchez-Pulido L, Pidoux AL, Ponting CP, et al. Common ancestry of the CENP-A chaperones Scm3 and HJURP[J]. Cell, 2009, 137(7): 1173-1174. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.010.

[9] Shuaib M, Ouararhni K, Dimitrov S, et al. HJURP binds CENP-A via a highly conserved N-terminal domain and mediates its deposition at centromeres[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(4): 1349-1354. doi: 10.1073/pnas.0913709107.

[10] Müller S, Montes De Oca R, Lacoste N, et al. Phosphorylation and DNA binding of HJURP determine its centromeric recruitment and function in CenH3(CENP-A) loading[J]. Cell Rep, 2014, 8(1): 190-203. doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.002.

[11] Zasadzińska E, Barnhart-Dailey MC, Kuich PHJL, et al. Dimerization of the CENP-A assembly factor HJURP is required for centromeric nucleosome deposition[J]. EMBO J, 2013, 32(15): 2113-2124. doi: 10.1038/emboj.2013.142.

[12] Allshire RC, Karpen GH. Epigenetic regulation of centromeric chromatin: old dogs, new tricks?[J]. Nat Rev Genet, 2008, 9(12): 923-937. doi: 10.1038/nrg2466.

[13] Perpelescu M, Hori T, Toyoda A, et al. HJURP is involved in the expansion of centromeric chromatin[J]. Mol Biol Cell, 2015, 26(15): 2742-2754. doi: 10.1091/mbc.E15-02-0094.

[14] Flores Servin JC, Brown RR, Straight AF. Repression of CENP-A assembly in metaphase requires HJURP phosphorylation and inhibition by M18BP1[J]. J Cell Biol, 2023, 222(6): e202110124. doi: 10.1083/jcb.202110124.

[15] 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. doi: 10.1038/s41467-019-12383-3.

[16] Hartlerode AJ, Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells[J]. Biochem J, 2009, 423(2): 157-168. doi: 10.1042/BJ20090942.

[17] Snowden T, Acharya S, Butz C, et al. hMSH4-hMSH5 recognizes Holliday Junctions and forms a meiosis-specific sliding clamp that embraces homologous chromosomes[J]. Mol Cell, 2004, 15(3): 437-451. doi: 10.1016/j.molcel.2004.06.040.

[18] Cejka P, Symington LS. DNA end resection: mechanism and control[J]. Annu Rev Genet, 2021, 55: 285-307. doi: 10.1146/annurev-genet-071719-020312.

[19] Serafim RB, Cardoso C, Storti CB, et al. HJURP is recruited to double-strand break sites and facilitates DNA repair by promoting chromatin reorganization[J]. Oncogene, 2024, 43(11): 804-820. doi: 10.1038/s41388-024-02937-1.

[20] Chen L, Zeng C, Yan L, et al. Prognostic value of Holliday junction-recognizing protein and its correlation with immune infiltrates in lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2022, 24(1): 232. doi: 10.3892/ol.2022.13353.

[21] Wang L, Qu J, Liang Y, et al. Identification and validation of key genes with prognostic value in non-small-cell lung cancer via integrated bioinformatics analysis[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(4): 851-866. doi: 10.1111/1759-7714.13298.

[22] Wei Y, Ouyang G, Yao W, et al. Knockdown of HJURP inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by repressing Wnt/β-catenin signaling[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(9): 3847-3856. doi: 10.26355/eurrev_201905_17812.

[23] Bravaccini S, Tumedei MM, Scarpi E, et al. New biomarkers to predict the evolution of in situ breast cancers[J]. Biomed Res Int, 2014: 159765. doi: 10.1155/2014/159765.

[24] Chen W, Li H, Wang D, et al. HJURP indicates poor prognosis of female breast cancer by promoting cell proliferation and migration[J]. Genes Dis, 2024, 11(6): 101176. doi: 10.1016/j.gendis.2023.101176.

[25] 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. doi: 10.1186/bcr2487.

[26] Mao M, Jia Y, Chen Y, et al. HJURP regulates cell proliferation and chemo-resistance via YAP1/NDRG1 transcriptional axis in triple-negative breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(4): 396. doi: 10.1038/s41419-022-04833-6.

[27] Montes De Oca R, Gurard-Levin ZA, 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. doi: 10.1016/j.molonc.2014.11.002.

[28] Jia Y, Chen Y, Chen M, et al. Oncogenic HJURP enhancer promotes the aggressive behavior of triple-negative breast cancer in association with p53/E2F1/FOXM1-axis[J]. Cancer Lett, 2024, 611: 217423. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217423.

[29] Chen T, Huang H, Zhou Y, et al. HJURP promotes hepatocellular carcinoma proliferation by destabilizing p21 via the MAPK/ERK1/2 and AKT/GSK3β signaling pathways[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 193. doi: 10.1186/s13046-018-0866-4.

[30] Chen T, Zhou L, Zhou Y, et al. HJURP promotes epithelial-to-mesenchymal transition via upregulating SPHK1 in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(6): 1139-1147. doi: 10.7150/ijbs.30904.

[31] Hu B, Wang Q, Wang Y, et al. Holliday junction-recognizing protein promotes cell proliferation and correlates with unfavorable clinical outcome of hepatocellular carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 2601-2607. doi: 10.2147/OTT.S127738.

[32] Li Y, Yi Q, Liao X, et al. Hypomethylation-driven overexpression of HJURP promotes progression of hepatocellular carcinoma and is associated with poor prognosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 566: 67-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.05.102.

[33] Yuan J, Chen Z, Wang K, et al. Holliday junction-recognition protein modulates apoptosis, cell cycle arrest and reactive oxygen species stress in human renal cell carcinoma[J]. Oncol Rep, 2020, 44(3): 1246-1254. doi: 10.3892/or.2020.7656.

[34] Zhang F, Yuan D, Song J, et al. HJURP is a prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma and is linked to immune infiltration[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107899. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107899.

[35] 张华华,拓庆银,冯 芸,等. Holliday交叉识别蛋白是肾透明细胞癌的潜在预测和预后生物标记物[J]. 南方医科大学学报,2024,

44(12):2347-2358. doi:10.12122/j.issn.1673-4254.2024.12.10.

[36] Cao R, Wang G, Qian K, et al. Silencing of HJURP induces dysregulation of cell cycle and ROS metabolism in bladder cancer cells via PPARγ-SIRT1 feedback loop[J]. J Cancer, 2017, 8(12): 2282-2295. doi:10.7150/jca.19967.

[37] Gao S, Zhou X, Wu Q, et al. Effects of holliday junction-recognition protein-mediated c-jun n-terminal kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway on cell proliferation, cell cycle and cell apoptosis in bladder urothelial carcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2023, 259(3): 209-219. doi:10.1620/tjem.2022.J113.

[38] Sarafidis M, Lambrou GI, Zoumpourlis V, et al. An integrated bioinformatics analysis towards the identification of diagnostic, prognostic, and predictive key biomarkers for urinary bladder cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(14): 3358. doi:10.3390/cancers14143358.

[39] Chen Y, Liang Y, Yang J, et al. Upregulation of Holliday junction recognition protein predicts poor prognosis and biochemical recurrence in patients with prostate cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(6): 6697-6703. doi:10.3892/ol.2019.11061.

[40] Lai W, Zhu W, Xiao C, et al. HJURP promotes proliferation in prostate cancer cells through increasing CDKN1A degradation via the GSK3β/JNK signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 583. doi:10.1038/s41419-021-03870-x.

[41] Dou Z, Qiu C, Zhang X, et al. HJURP promotes malignant progression and mediates sensitivity to cisplatin and WEE1-inhibitor in serous ovarian cancer[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1188-1210. doi:10.7150/ijbs.65589.

[42] Li L, Li X, Meng Q, et al. Increased expression of holliday junction-recognizing protein (HJURP) as an independent prognostic biomarker in advanced-stage serous ovarian carcinoma[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 3050-3055. doi:10.12659/MSM.906647.

[43] Wang C, Li X, Shi P, et al. Holliday junction recognition protein promotes pancreatic cancer growth and metastasis via modulation of the MDM2/p53 signaling[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 386. doi:10.1038/s41419-020-2595-9.

[44] Li X, Li X, Ren Y, et al. HJURP modulates cell proliferation and chemoresistance via the MYC/TOP2A transcriptional axis in gastric cancer[J]. Front Mol Biosci, 2025, 12: 1566293. doi:10.3389/fmolb.2025.1566293.

[45] Kang DH, Woo J, Kim H, et al. Prognostic relevance of HJURP expression in patients with surgically resected colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7928. doi:10.3390/ijms21217928.

[46] Li J, Wang C, Cheng R, et al. KLF11 promotes the progression of glioma via regulating Holliday junction recognition protein[J]. Cell Biol Int, 2022, 46(7): 1144-1155. doi:10.1002/cbin.11795.

[47] Serafim RB, Cardoso C, Di Cristofaro LFM, et al. HJURP knockdown disrupts clonogenic capacity and increases radiation-induced cell death of glioblastoma cells[J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(5): 319-329. doi:10.1038/s41417-019-0103-0.

[48] Tsevegjav B, Takano A, Zhu M, et al. Holliday junction recognition protein as a prognostic biomarker and therapeutic target for oral cancer[J]. Int J Oncol, 2022, 60(3): 26. doi:10.3892/ijo.2022.5316.

[49] Levidou G, Palamaris K, Sykaras AG, et al. Unraveling the role of histone variant CENP-A and chaperone HJURP expression in thymic epithelial neoplasms[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8339. doi:10.3390/ijms23158339.

[50] Yang Y, Yuan J, Liu Z, et al. The expression, clinical relevance, and prognostic significance of HJURP in cholangiocarcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 972550. doi:10.3389/fonc.2022.972550.

[51] Chen C, Wang J, Kang M, et al. Identification of a novel MEF2C::SS18L1 fusion in childhood acute B-lymphoblastic leukemia[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(6): 314. doi:10.1007/s00432-024-05846-8.

[52] Jia Y, Zhou J, Tan TK, et al. Super enhancer-mediated upregulation of hjurp promotes growth and survival of t(4; 14)-positive multiple myeloma[J]. Cancer Res, 2022, 82(3): 406-418. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-0921.

[53] Chen Y, Cen K, Wang L, et al. HJURP sustains ferroptosis sensitivity of TNBC by interacting with SLC7A11 and maintaining its function[J]. Mol Biomed, 2024, 5(1): 41. doi:10.1186/s43556-024-00208-9.

[54] Lai W, Zhu W, Wu J, et al. HJURP inhibits sensitivity to ferroptosis inducers in prostate cancer cells by enhancing the peroxidase activity of PRDX1[J]. Redox Biol, 2024, 77: 103392. doi:10.1016/j.redox.2024.103392.

[55] Gao X, Zhang Y, Zhang M, et al. Holliday junction recognition protein (HJURP) could reflect the clinical outcomes of lung adenocarcinoma patients, and impact the choice of precision therapy[J]. Front Genet, 2024, 15: 1475511. doi:10.3389/fgene.2024.1475511.

[56] Zhang M, Wang Z, Yang G, et al. NFE2L1 restrains ferroptosis by transcriptionally regulating HJURP and participates in the progress of oral squamous cell carcinoma[J]. J Bioenerg Biomembr, 2023, 55(6): 467-478. doi:10.1007/s10863-023-09987-2.

[57] Zhou D, Tang W, Liu X, et al. Clinical verification of plasma messenger RNA as novel noninvasive biomarker identified through bioinformatics analysis for lung cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(27): 43978-43989. doi:10.18632/oncotarget.16701.

[58] Zhong C, Liang Y, Wang Q, et al. Construction and validation of a novel prediction system for detection of overall survival in lung cancer patients[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(18): 5984-6000. doi:10.12998/wjcc.v10.i18.5984.

[59] Liu Y, Liu S, Jing R, et al. Author correction: identification of ASF1A and HJURP by global H3-H4 histone chaperone analysis as a prognostic two-gene model in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20726. doi:10.1038/s41598-024-71753-0.

(编辑:贺绍梅)