



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.11

文章编号: 2095-1264(2023)06-0729-06

沉默 CDK7 通过下调 YAP 表达诱导子宫内膜癌 细胞凋亡

杨 姣, 李飞浪, 李 娜, 李 毅, 陈会霞*

(四川大学华西医院广安医院妇产科, 四川 广安, 638500)

摘要: **目的** 研究沉默细胞周期蛋白依赖性激酶 7(CDK7)诱导 Yes 相关蛋白(YAP)表达下调对子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞凋亡的影响。**方法** 利用 siRNA 干扰技术沉默 HEC-1-A 细胞中 CDK7 的表达,采用 qPCR 和 Western blotting 检测 siRNA 干扰后 CDK7 的表达水平,CCK-8 实验检测沉默 CDK7 对 HEC-1-A 细胞活力的影响,流式细胞术检测沉默 CDK7 对 HEC-1-A 细胞凋亡的影响,Western blotting 检测沉默 CDK7 对 YAP 和磷酸化 YAP 蛋白及其下游蛋白 Cyr16、CTGF 表达的影响,凋亡实验检测共转染 si-CDK7 和 pcDNA3.1-YAP 对细胞凋亡的影响。**结果** 转染 si-CDK7 后,HEC-1-A 细胞中 CDK7 mRNA 和蛋白表达水平均显著下降($P<0.01$),细胞活性显著降低($P<0.01$),细胞凋亡率显著升高($P<0.01$),YAP 和磷酸化 YAP 蛋白及其下游蛋白 Cyr16、CTGF 表达水平明显下降($P<0.01$);共转染 pcDNA3.1-YAP 可逆转沉默 CDK7 导致的细胞凋亡($P<0.01$)。**结论** 沉默 CDK7 可诱导 YAP 蛋白表达下调,促进子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞凋亡。

关键词: 细胞周期蛋白依赖性激酶 7; Yes 相关蛋白; 子宫内膜癌; 细胞凋亡

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

Silencing CDK7 promotes the apoptosis of endometrial cancer cells by downregulating the expression of YAP

YANG Jiao, LI Feilang, LI Na, LI Yi, CHEN Huixia*

(Department of Obstetrics and Gynecology, West China-Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an, 638500, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of cyclin-dependent kinase 7 (CDK7) on the apoptosis of endometrial cancer HEC-1-A cell by regulating of Yes-associated protein (YAP) expression. **Methods** The CDK7 expression was silenced in HEC-1-A cells with the siRNA interference technique. Then, the mRNA and protein expression levels of CDK7 were detected by qPCR and Western blotting respectively. The viability and apoptosis of HEC-1-A cells were detected by CCK-8 and flow cytometry after silencing CDK7. Expression levels of YAP, p-YAP protein and its downstream proteins Cyr16 and CTGF were detected by Western blotting after silencing CDK7. The effect of co-transfection with si-CDK7 and pcDNA3.1-YAP on the apoptosis of HEC-1-A cells was detected by apoptosis assay. **Results** After transfection with si-CDK7, the mRNA and protein expression levels of CDK7 in HEC-1-A cells were decreased significantly ($P<0.01$), the activity of HEC-1-A cells was significantly decreased ($P<0.01$), the apoptosis rate was significantly increased ($P<0.01$), and the expression levels of YAP, pYAP protein and its downstream proteins Cyr16 and CTGF were significantly decreased ($P<0.01$). Co-transfection of pcDNA3.1-YAP reversed the apoptosis caused by silenced CDK7 ($P<0.01$). **Conclusion** Silencing CDK7 promoted the apoptosis of endometrial cancer HEC-1-A cells by downregulating the expression of YAP.

Keywords: Cyclin-dependent kinase 7; Yes-associated protein; Endometrial cancer; Cell apoptosis

作者简介:杨姣,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科肿瘤学。

*通信作者:陈会霞,女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科肿瘤学。

前言

子宫内膜癌常发生于围绝经期和绝经后的妇女。近年来,子宫内膜癌的发病率和死亡率逐渐升高,严重影响女性的生命健康^[1]。在子宫内膜癌病例中,50%~58%的患者被诊断为晚期,其中40%的患者存活时间为半个月至20个月^[2]。由于临床缺乏广泛应用于子宫内膜癌的生物标志物,导致复发和转移性子宫内膜癌患者的治疗选择受限,预后极差^[3]。因此,寻找子宫内膜癌的有效病理靶点并研究其发生的分子机制,为治疗子宫内膜癌提供可行的思路与方案具有重要意义。

细胞周期蛋白依赖性激酶7(cyclin-dependent kinase 7, CDK7)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶^[4],属于细胞周期蛋白依赖性激酶家族,参与调控细胞周期、RNA聚合酶转录以及DNA修复等过程。研究发现,CDK7在乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、宫颈癌^[7]、卵巢癌^[8]等多种肿瘤中表达升高,参与细胞周期和转录调控等过程,促进肿瘤细胞增殖,导致患者预后不良。然而,CDK7在子宫内膜癌中的具体作用机制尚不清楚。Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)是Hippo通路的主要调控效应因子,是一个转录协同激活因子^[9]。YAP过表达可以诱导多种肿瘤的复发。目前研究已知,YAP基因在子宫内膜癌组织中高表达,且可以增强细胞生长活性^[10]。CDK7抑制剂THZ1处理小鼠乳腺癌MDA-MB-231细胞移植瘤模型后,YAP蛋白表达水平下降,且肿瘤生长被抑制^[11]。虽然抑制CDK7调控YAP表达对乳腺癌的发生具有重要作用,但其对子宫内膜癌的影响鲜有报道。为此,本研究探讨CDK7、YAP在子宫内膜癌中可能的分子作用机制,以期为子宫内膜癌的治疗提供靶点。

1 材料与方法

1.1 材料 子宫内膜癌HEC-1-A细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。CDK7干扰质粒及其阴性对照质粒、YAP过表达载体及其阴性对照载体均由上海吉玛生物科技公司合成与构建;CDK7、YAP和GAPDH引物由上海生工生物公司合成。DMEM细胞培养基购自美国Gibco公司;胎牛血清购自美国HyClone公司;Annexin V-FITC/PI凋亡试剂盒、CCK-8试剂盒购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;逆转录试剂盒购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司;qPCR试剂盒购自上

海全式金生物科技有限公司;Lipofectamine 3000试剂购自美国Thermo Fisher公司;CDK7一抗、YAP一抗、磷酸化YAP一抗、富含半胱氨酸蛋白61(cysteine-rich 61, Cyr61)一抗、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)一抗购自Abcam公司;Cleaved-caspase 3一抗、Bax一抗和Bcl-2一抗购自美国CST公司;GAPDH一抗、羊抗鼠二抗和羊抗兔二抗购自武汉华联科生物技术有限公司。

1.2 细胞培养和转染 将HEC-1-A细胞置于DMEM培养基(含10%胎牛血清)中,培养于37℃、5%CO₂培养箱中,待细胞密度达80%~90%进行传代。取对数生长期HEC-1-A细胞,以每孔3×10⁵个接种于6孔板,待细胞贴壁后,按照Lipofectamine 3000转染试剂说明书进行操作,分别将CDK7阴性对照质粒(si-NC组)和干扰质粒(si-CDK7组)转染至细胞中。48 h后收集细胞,检测CDK7和YAP的mRNA和蛋白表达水平。

1.3 qPCR检测CDK7和YAP表达 利用TRIzol法提取细胞总RNA,使用逆转录试剂盒逆转得到cDNA,依据qPCR试剂盒说明书,以cDNA为模板配置检测体系,以GAPDH为内参,进行qPCR扩增。引物序列:CDK7:F 5'-TGAGAACATGGTAATGGGGAGG-3',R 5'-ACAGTGCTCTGCCCTAAGTT-3';YAP:F 5'-GCACCTCTGTGTTTTAAGGGTCT-3',R 5'-CAACTTTTGCCCTCCTCCAA-3';GAPDH:F 5'-CTCCTGCACCACCAACTGCT-3',R 5'-CAACTTTTGCCTCCTCCAA-3'。反应条件:50℃ 30 min;95℃ 10 min;94℃ 15 s,60℃ 1 min,40个循环;94℃ 15 s;60℃ 1 min;95℃ 15 min。采用2^{-ΔΔCt}法计算CDK7和YAP相对表达量。

1.4 CCK-8检测细胞增殖 取转染后各组HEC-1-A细胞进行消化、计数,以每孔5 000个接种于96孔板,每组设3个复孔,分别培养12 h、24 h、48 h、72 h。培养结束后每孔加10 μL CCK-8,CO₂培养箱孵育1 h后,酶标仪检测450 nm波长处光密度(optical density, OD)值,绘制细胞活性曲线。

1.5 Western blotting检测蛋白表达 收集各组细胞样品,RIPA细胞裂解液超声裂解,4℃、10 000 r·min⁻¹离心20 min,取上清收集蛋白样品,采用BCA法测定蛋白浓度。配制10 μg蛋白上样体系,沸水煮8 min变性,进行SDS-PAGE凝胶电泳,转膜,用5%脱脂牛奶室温封闭2 h,洗涤后加入特异性一抗4℃摇床过夜。次日TBST洗膜,分别加入对应二抗,室温摇床孵育2 h,洗涤后滴加显影液进行显影,利用

Imag J 软件对蛋白条带进行定量。

1.6 流式细胞术检测细胞凋亡 收集转染 48 h 后各组 HEC-1-A 细胞,用预冷 PBS(1×)轻洗 3 遍,加 385 μ L Annexin V-FITC 结合液重悬浮细胞,再加 5 μ L Annexin V-FITC 和 10 μ L PI 轻柔混匀,锡箔纸避光室温孵育 15 min,置于冰上采用流式细胞仪检测。

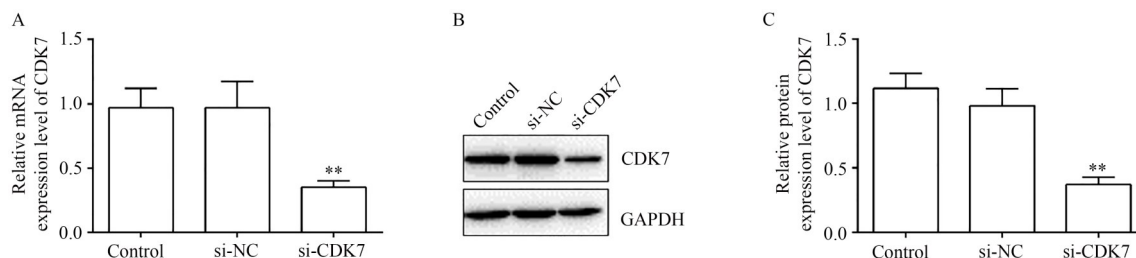
1.7 共转染 CDK7 干扰片段与 YAP 过表达载体 将 HEC-1-A 细胞分为 si-NC+pcDNA3.1-NC 组(阴性对照组)、si-CDK7+pcDNA3.1-NC 组(CDK7 干扰组)、si-NC+pcDNA3.1-YAP 组(YAP 过表达组)和 si-CDK7+pcDNA3.1-YAP 组(共转染 CDK7 干扰片段和 YAP 过表达质粒组),按照 Lipofectamine 3000 试剂转染说明,分别将 si-CDK7 片段、pcDNA3.1-YAP 质粒单独转染和共转染到 HEC-1-A 细胞中,

转染 48 h 后,收集细胞进行下一步实验。

1.8 统计学处理 使用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染 si-CDK7 后 HEC-1-A 细胞中 CDK-7 表达 qPCR 定量分析显示,与 Control 组和 si-NC 组比较,si-CDK7 组 CDK7 mRNA 相对表达量显著降低 [(0.97 \pm 0.09) vs. (0.97 \pm 0.12) vs. (0.12 \pm 0.04)], $P<0.01$ (图 1A)。Western blotting 结果显示,转染 si-CDK7 后,细胞中 CDK7 蛋白表达量为 (0.37 \pm 0.33),与 Control 组 (1.12 \pm 0.07) 和 si-NC 组 (0.98 \pm 0.07) 相比显著降低 ($P<0.01$)(图 1B、图 1C)。



注:(A) qPCR 检测 CDK7 mRNA 表达;(B) Western blotting 检测 CDK7 蛋白表达;(C) CDK7 蛋白表达定量分析。* $P<0.01$ 。

Note: (A) The mRNA expression level of CDK7 detected by qPCR; (B) The protein expression level of CDK7 detected by Western blotting; (C) Quantitative analysis of CDK7 protein expression. ** $P<0.01$.

图 1 转染 si-CDK7 后 CDK7 在 HEC-1-A 细胞中表达水平

Fig. 1 The mRNA and protein expression levels of CDK7 in HEC-1-A cells after transfection with si-CDK7

2.2 转染 si-CDK7 对 HEC-1-A 细胞增殖的影响 转染 si-CDK7 48 h 和 72 h 后,与 Control 组和 si-NC 组比较,si-CDK7 组细胞增殖能力显著降低 ($P<0.01$),提示沉默 CDK7 表达可以抑制 HEC-1-A 细胞的增殖活性(图 2)。

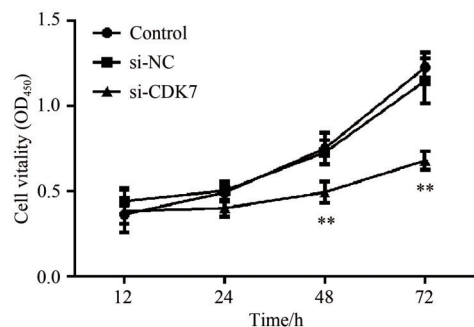
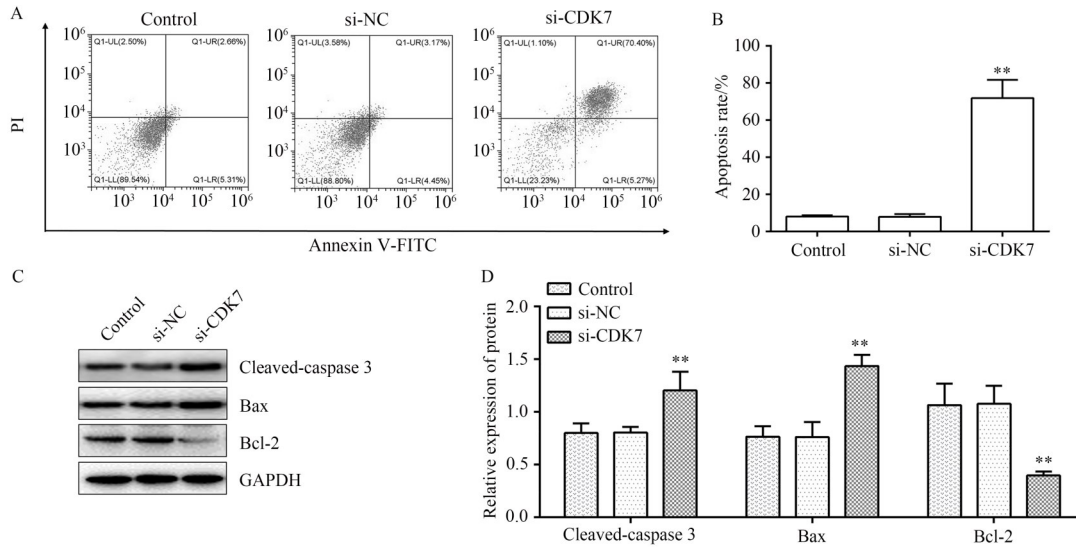


图 2 转染 si-CDK7 对 HEC-1-A 细胞增殖的影响 (** $P<0.01$)

Fig. 2 Effect of transfection with si-CDK7 on the proliferation of HEC-1-A cells (** $P<0.01$)

2.3 转染 si-CDK7 对 HEC-1-A 细胞凋亡的影响 细胞凋亡结果显示,Control 组、si-NC 组和 si-CDK7 组细胞凋亡率分别为 (8.00 \pm 0.39)%、(7.86 \pm 0.84)% 和 (71.83 \pm 5.67)%,与 Control 组和 si-NC 组相比,si-CDK7 组细胞凋亡率明显升高 ($t=11.23, 11.16; P<0.01$)(图 3A、图 3B)。Western blotting 结果显示,与 Control 组和 si-NC 组比较,si-CDK7 组 Cleaved-caspase 3 蛋白表达量显著升高 [(0.80 \pm 0.05) vs. (0.81 \pm 0.03) vs. (1.20 \pm 0.10)], $P<0.01$, Bax 蛋白表达量显著升高 [(0.77 \pm 0.06) vs. (0.76 \pm 0.08) vs. (1.44 \pm 0.067)], $P<0.01$, Bcl-2 蛋白表达量显著降低 [(1.07 \pm 0.12) vs. (1.08 \pm 0.10) vs. (0.40 \pm 0.02)], $P<0.01$,提示沉默 CDK7 可促进 HEC-1-A 细胞凋亡(图 3C、图 3D)。

2.4 转染 si-CDK7 后 HEC-1-A 细胞中 YAP 及其下游蛋白表达 转染 si-CDK7 后,Control 组、si-NC



注:(A)流式细胞仪检测 HEC-1-A 细胞凋亡;(B) HEC-1-A 细胞凋亡定量分析;(C) Western blotting 检测 Cleaved-caspase 3、Bax、Bcl-2 蛋白表达量;(D) Cleaved-caspase 3、Bax、Bcl-2 蛋白表达定量分析。 ** $P<0.01$ 。

Note: (A) The apoptosis rate of HEC-1-A cells detected by flow cytometry; (B) Quantitative analysis of HEC-1-A cells apoptosis; (C) The protein expression levels of Cleaved-caspase 3, Bax, and Bcl-2 detected by Western blotting; (D) Quantitative analysis of Cleaved-caspase 3, Bax, and Bcl-2 protein expressions. ** $P<0.01$.

图 3 转染 si-CDK7 后 HEC-1-A 细胞凋亡率

Fig. 3 The apoptosis rate of HEC-1-A cells after transfection with si-CDK7

组和 si-CDK7 组细胞中 YAP 蛋白表达量分别为 (1.24 ± 0.09) 、 (1.30 ± 0.05) 、 (0.77 ± 0.04) , pYAP 蛋白表达量分别为 (0.54 ± 0.08) 、 (0.53 ± 0.09) 、 (0.12 ± 0.02) 。与 Control 组和 si-NC 组相比, si-CDK7 组细胞中 YAP 蛋白和 pYAP 蛋白表达均显著下调 ($P<0.01$)。与 Control 组和 si-NC 组比较, si-CDK7 组细胞中 YAP 下游蛋白 Cyr61 和 CTGF 表达量均显著降低 [(0.68 ± 0.020) vs. (1.18 ± 0.05) vs. (1.18 ± 0.08) , (0.77 ± 0.05) vs. (1.25 ± 0.08) vs. (1.21 ± 0.06) ; $P<0.01$], 提示在 HEC-1-A 细胞中沉默 CDK7 不仅可以下调 YAP 蛋白表达, 也同时下调其下游蛋白

Cyr61 和 CTGF 的表达(图 4)。

2.5 共转染 si-CDK7 和 pcDNA3.1-YAP 对 HEC-1-A 细胞凋亡的影响 共转染 si-CDK7 和 pcDNA3.1-YAP 后, CDK7 的 mRNA 和蛋白低表达, YAP 的 mRNA 和蛋白高表达, pYAP 蛋白高表达(图 5A、图 5B)。与 si-NC+pcDNA3.1-NC 组 (11.47 ± 0.89) 比较, si-CDK7+pcDNA3.1-NC 组 (53.03 ± 6.53) 细胞凋亡率显著升高 ($t=10.93$, $P<0.01$); 而过表达 YAP 后, 与 si-CDK7+pcDNA3.1-NC 组比较, si-CDK7+pcDNA3.1-YAP 组 (26.19 ± 4.01) 细胞凋亡被显著抑制 ($t=6.07$, $P<0.01$), 提示过表达 YAP 可逆转沉默

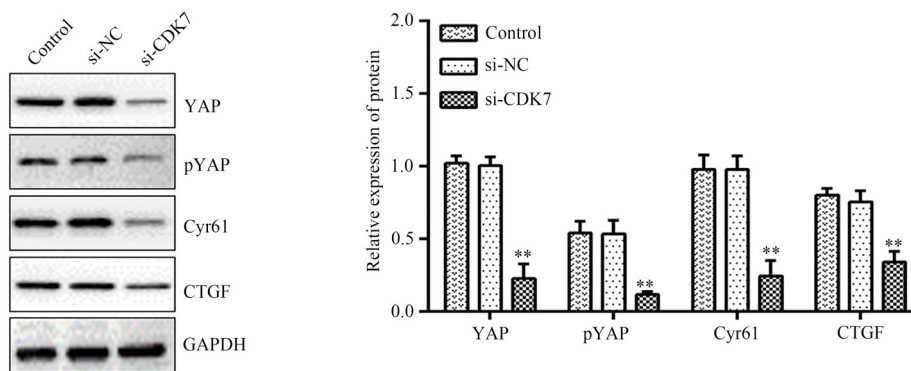
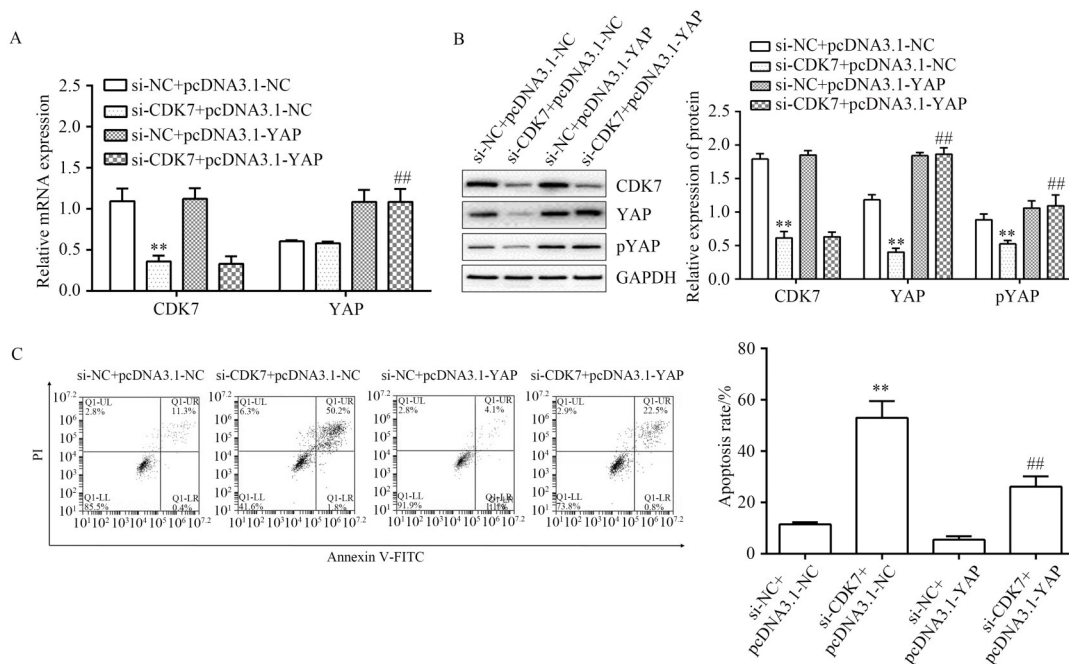


图 4 转染 si-CDK7 后 HEC-1-A 细胞中 YAP 及其下游蛋白表达量 (** $P<0.01$)

Fig. 4 The protein expression levels of YAP and its downstream proteins in HEC-1-A cells after transfection with si-CDK7 (** $P<0.01$)



注：(A) qPCR 检测 CDK7 和 YAP mRNA 表达；(B) Western blotting 检测 CDK7、YAP 和 pYAP 蛋白表达；(C) 流式细胞仪检测 HEC-1-A 细胞凋亡。与 si-NC+pcDNA3.1-NC 组比较，** $P<0.01$ ；与 si-CDK7+pcDNA3.1-NC 组比较，## $P<0.01$ 。

Note: (A) The mRNA expression levels of CDK7 and YAP detected by qPCR; (B) The protein expression levels of CDK7, YAP and pYAP detected by Western blotting; (C) The apoptosis of HEC-1-A cells detected by flow cytometry. Compared with si-NC+pcDNA3.1-NC group, ** $P<0.01$; Compared with si-CDK7+pcDNA-NC group, ## $P<0.01$.

图 5 共转染 si-CDK7 和 pcDNA3.1-YAP 后 HEC-1-A 细胞凋亡率
Fig 5 The apoptosis rate of HEC-1-A cells after co-transfection of si-CDK7 and pcDNA3.1-YAP

CDK7 诱导的 HEC-1-A 细胞凋亡(图 5C)。

3 讨论

虽然近年来一些参与子宫内膜癌起始和发展的分子机制已被阐明,但随着子宫内膜癌发病率的上升,临床缺乏有效的治疗管理策略,需要更为精准的肿瘤标志物来确定诊断、更为详尽的细胞分子机制研究来提供治疗靶点。Liu 等^[12-13]发现,CDK7 在子宫内膜癌组织中高表达,造成细胞周期调节失控、细胞活性增加。然而,CDK7 在子宫内膜癌中的机制仍不清楚。本研究利用子宫内膜癌 HEC-1-A 细胞,使用 siRNA 干扰技术沉默细胞中 CDK7 表达,探究 CDK7 对子宫内膜癌细胞生长活性的影响。有研究发现,干扰子宫内膜癌细胞中 CDK7 的表达后,细胞生长被抑制,细胞凋亡增加^[14-15]。本研究中,沉默 CDK7 后,HEC-1-A 细胞增殖活力降低,凋亡率升高,促凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase 3 和 Bax 表达量升高,抑凋亡蛋白 Bcl-2 表达量下降,提示在子宫内膜癌中干扰 CDK7 表达会影响细胞生长活性,与以往报道一致。

YAP 蛋白是 Hippo 信号通路的主要效应执行因子,具有调节细胞生长、调控器官大小、维持组织稳态的作用。YAP 也是一个癌基因,参与调控乳腺癌^[16]、肝癌^[17]、肺癌^[18]等多种癌症的进展,越来越多的研究发现其在子宫内膜癌中也发挥着重要作用^[19]。在肿瘤中,过表达 YAP 可以促进其下游靶基因 Cyr61 和 CTGF 表达,导致细胞过度增殖^[20]。下调 YAP 蛋白表达可以抑制 Cyr61 和 CTGF 蛋白表达,造成乳腺癌和结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力下降^[21-22]。正常生理条件下,CRL4^{DCAF12}E3 泛素连接酶可以泛素化降解 YAP 蛋白,抑制肿瘤发生,维持机体正常生命活动,但 CDK7 高表达可磷酸化 YAP (S128),抑制 CRL4^{DCAF12}对 YAP 的降解,诱导肿瘤发生^[11]。Miao 等^[23]进一步研究发现,沉默 CDK7 可以降低 YAP 蛋白表达水平,导致下游蛋白 Cyr61 和 CTGF 表达下调,进而抑制人恶性胸膜间皮瘤细胞增殖和侵袭。本研究发现,干扰 CDK7 后,HEC-1-A 细胞中 YAP 蛋白表达水平降低,其下游蛋白 Cyr61 和 CTGF 表达量也随之降低,提示干扰 CDK7 可以下调 YAP 蛋白表达,进而导致 Cyr61 和 CTGF 蛋白表达降低,诱

导细胞凋亡。Cho 等^[11]发现,沉默 CDK7 可以抑制肿瘤生长,而这一作用可以通过恢复 YAP 表达来逆转。本研究进一步实验发现,在 HEC-1-A 细胞中转染 si-CDK7 可促进细胞凋亡,共转染 pcDNA3.1-YAP 后,细胞凋亡水平得到恢复,提示沉默 CDK7 可以通过下调 YAP 表达促进子宫内膜癌细胞凋亡。

本研究初步探索了 CDK7 与 YAP 在子宫内膜癌中的关系,有助于临床理解子宫内膜癌的发生机制,为进一步的靶向治疗提供新的研究方向。

参考文献

[1] NAGAO S. W. endometrial cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2020, 47(2): 247-251.

[2] BAXTER E, BRENNAN D J, MCALPINE J N, et al. Improving response to progestin treatment of low-grade endometrial cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(11): 1811-1823. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001309.

[3] YAN B, LIANG X F, ZHAO T T, et al. Is the standard deviation of the apparent diffusion coefficient a potential tool for the preoperative prediction of tumor grade in endometrial cancer? [J]. Acta Radiol, 2020, 61(12): 1724-1732. DOI: 10.1177/0284185120915596.

[4] CHOU J, QUIGLEY D A, ROBINSON T M, et al. Transcription-associated cyclin-dependent kinases as targets and biomarkers for cancer therapy [J]. Cancer Discov, 2020, 10(3): 351-370. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0528.

[5] 袁铭亨, 刘静, 张国君. CDK7 抑制剂在不同分子分型乳腺癌中的作用[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(2): 168-170. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2020.02.029.

[6] WANG Q H, LI M H, ZHANG X L, et al. Upregulation of CDK7 in gastric cancer cell promotes tumor cell proliferation and predicts poor prognosis [J]. Exp Mol Pathol, 2016, 100(3): 514-521. DOI: 10.1016/j.yexmp.2016.05.001.

[7] ZHONG S S, ZHANG Y, YIN X, et al. CDK7 inhibitor suppresses tumor progression through blocking the cell cycle at the G₂/M phase and inhibiting transcriptional activity in cervical cancer [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2137-2147. DOI: 10.2147/OTT.S195655.

[8] KIM J, CHO Y J, RYU J Y, et al. CDK7 is a reliable prognostic factor and novel therapeutic target in epithelial ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2020, 156(1): 211-221. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.11.004.

[9] DASGUPTA I, MCCOLLUM D. Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation [J]. J Biol Chem, 2019, 294(46): 17693-17706. DOI: 10.1074/jbc.REV119.007963.

[10] TSUJIURA M, MAZACK V, SUDOL M, et al. Yes-associated protein (YAP) modulates oncogenic features and radiation sensitivity in endometrial cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100974. DOI: 10.1371/journal.pone.0100974.

[11] CHO Y S, LI S, WANG X H, et al. CDK7 regulates organ size and tumor growth by safeguarding the Hippo pathway effector

Yki/Yap/TAZ in the nucleus [J]. Genes Dev, 2020, 34(1/2): 53-71. DOI: 10.1101/gad.333146.119.

[12] LIU W X, HAO X S. Application of laser capture microdissection and differential display technique for screening of pathogenic genes involved in endometrial carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer, 2007, 17(6): 1224-1230. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00947.x.

[13] 刘文欣, 郝希山. 人子宫内膜癌相关基因的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2007, 29(8): 584-588.

[14] 李小毛, 沈慧敏, 张宇, 等. CDK7 在子宫内膜癌发生中的调控机制[Z]. 广东省, 中山大学, 2011-04-22.

[15] 刘文欣, 陈颖, 郝权, 等. CDK7 与子宫内膜癌细胞恶性行为及化疗敏感性的相关性研究[Z]. 天津市, 天津医科大学附属肿瘤医院, 2011-08-04.

[16] AN P P, LI J X, LU L L, et al. Histone deacetylase 8 triggers the migration of triple negative breast cancer cells via regulation of YAP signals [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 845: 16-23. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.12.030.

[17] ZHAO S, XU K, JIANG R, et al. Evodiamine inhibits proliferation and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via the Hippo-Yes-Associated Protein signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 251: 117424. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117424.

[18] WANG G F, LIU X M, XIE J L, et al. PDK-1 mediated Hippo-YAP-IRS2 signaling pathway and involved in the apoptosis of non-small cell lung cancer cells [J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): BSR20182099. DOI: 10.1042/BSR20182099.

[19] KONNO T, KOHNO T, OKADA T, et al. ASP22 suppression promotes malignancy via LSR and YAP in human endometrial cancer [J]. Histochem Cell Biol, 2020, 154(2): 197-213. DOI: 10.1007/s00418-020-01876-8.

[20] MARQUARD S, THOMANN S, WEILER S M E, et al. Yes-associated protein (YAP) induces a secretome phenotype and transcriptionally regulates plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in hepatocarcinogenesis [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 166. DOI: 10.1186/s12964-020-00634-6.

[21] ZHOU R, DING Y L, XUE M, et al. RNF181 modulates Hippo signaling and triple negative breast cancer progression [J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 291. DOI: 10.1186/s12935-020-01397-3.

[22] 夏阳, 李静喆, 马守成, 等. miR-375 下调 YAP1 对结肠癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(9): 1028-1032. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2020.09.02.

[23] MIAO J B, KYOYAMA H, LIU L W, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinase 7 down-regulates yes-associated protein expression in mesothelioma cells [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 1087-1098. DOI: 10.1111/jcmm.14841.

校稿: 王娟 于静

本文引用格式: 杨姣, 李飞浪, 李娜, 等. 沉默 CDK7 通过下调 YAP 表达诱导子宫内膜癌细胞凋亡[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(6): 729-734. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.11.

Cite this article as: YANG Jiao, LI Feilang, LI Na, et al. Silencing CDK7 promotes the apoptosis of endometrial cancer cells by downregulating the expression of YAP [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(6): 729-734. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.11.