

Yb-1 在肿瘤发展中的两面性

孙丽萍 综述, 胡新荣 审校
(广东医学院, 广东 东莞 523770)

【摘要】 Yb-1(Y-box binding protein-1)基因属于Y-盒家族成员之一,从细菌到人类的细胞质及细胞核中广泛存在,并且它编码的蛋白是一类高度保守的多功能蛋白。Yb-1蛋白含可变N-末端结构域(AP区)、C末端结构域(CTD区)及高度保守核苷酸结合结构域(CSD区)。这些结构域对DNA或RNA的作用不同,导致YB-1对细胞功能调控的不一致性。多数研究报道YB-1能促进肿瘤的增殖、侵袭与转移以及多药耐药性,但也有研究表明YB-1具有抑制肿瘤的作用。本文就YB-1对肿瘤的双重作用做一综述。

【关键词】 YB-1;肿瘤;增殖;EMT;多药耐药性

【中图分类号】 R730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)21-3182-05

Yb-1 (Y-box binding protein-1) 是Y-盒家族成员之一,是一种从细菌到人类的细胞中广泛存在的高度保守、功能多样的蛋白质。研究表明YB-1在多种肿瘤组织中高表达并与肿瘤的发生发展、侵袭转移、耐药、预后等密切相关。多数情况下,YB-1作为一种促癌蛋白被广泛研究,但也有研究发现YB-1可以抑制肿瘤的过度增殖。然而,导致YB-1双重作用的相关因素和分子机制是相当复杂的,需要更多研究。充分了解其对肿瘤的详细作用和机制,才能更准确地防治肿瘤。

1 YB-1的结构与生物学功能

YB-1可以与Y-box序列5'-CTGATTGG-3'特异性结合,进而在转录水平和翻译水平对下游基因转录进行调控。YB-1基因定位于染色体1p34(25,26),跨越19 kb染色体DNA,蛋白分子量为42 kDa,包含8个外显子^[1]。其编码的蛋白含三个典型的结构域:可变N-末端结构域(AP区)、C末端结构域(CTD区)及高度保守的核苷酸结合结构域(CSD区)^[2]。AP区富含丙氨酸和脯氨酸,可以与转录起始复合物eIF4F中的

蛋白质特异性的结合,参与基因的转录调控;CSD区通过其RNA结合序列RNP1和RNP2与mRNA特异性地结合,进而发挥对mRNA的稳定作用;CTD区包含相互交替的中性和碱性氨基酸区域,可以与非特定的DNA或RNA相互作用,在翻译起始阶段调控mRNA的翻译^[3]。YB-1在翻译水平有正性调控和负性调控的双重作用。并且研究已经表明,这种作用与其本身浓度无关,而是取决于YB-1/mRNA的相对比值。当YB-1/mRNA比值较低时,YB-1能完全结合mRNA的5'帽端,激活翻译的起始;当比值较高时,YB-1与真核翻译起始因子eIF4E竞争结合mRNA的5'帽端,抑制翻译的起始,同时维持mRNA的稳定性。此外,Yb-1的这种双重作用与其结构域作用的不同有一定的关系。AP-CSD结构域取代eIF4E和eIF4A与mRNA结合,稳定了mRNA,但不影响翻译活性^[4];CTD区取代eIF4G结合mRNA,抑制翻译的起始,但不影响mRNA的稳定性。研究表明,YB-1对基因的转录、翻译、DNA损伤后修复、RNA配对、mRNA稳定、细胞增殖和再生等发挥了重要的作用^[5]。

基金项目:广东省自然科学基金(编号:2014A030313536)

通讯作者:孙丽萍。E-mail:1009202758@qq.com

ing metabolite in Niemann-Pick type C disease [J]. *Traffic*, 2010, 11 (4): 419-428.

[21] Walser PJ, Ariotti N, Howes M, et al. Constitutive formation of caveolae in a bacterium [J]. *Cell*, 2012, 150(4): 752-763.

[22] Diaz-Rohrer B, Levental KR, Levental I. Rafting through traffic: Membrane domains in cellular logistics [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(12): 303-313.

[23] Babuke T, Ruonala M, Meister M, et al. Hetero-oligomerization of reggie-1/flotillin-2 and reggie-2/flotillin-1 is required for their endocytosis [J]. *Cell Signal*, 2009, 21(8): 1287-1297.

[24] Ait-Slimane T, Galmes R, Trugnan G, et al. Basolateral internalizai-

ton of GPI-anchored proteins occurs via a clathrin-independent flotillin-dependent pathway in polarized hepatic cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(17): 3792-3800.

[25] EI-Sayed A, Harashima H. Endocytosis of gene delivery vectors: from clathrin-dependent to lipid raft-mediated endocytosis [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(6): 1118-1130.

[26] Sannerud R, Declerck I, Peric A. ADP ribosylation factor 6 (ARF6) controls amyloid precursor protein (APP) processing by mediating the endosomal sorting of BACE1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(34): E559-568.

(收稿日期:2015-05-27)

2 YB-1 与肿瘤

研究已经证实, YB-1 在多种肿瘤组织中异常表达, 并在肿瘤的发生发展发挥着极其重要的作用。然而, 大多数研究表明 YB-1 是一种促癌基因, 它可以刺激肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞抗凋亡, 促进肿瘤细胞侵袭与转移及提高肿瘤的多药耐药性, 但也有研究显示 YB-1 是一种抑癌基因, 它可以抑制肿瘤细胞的增殖。因此, YB-1 在肿瘤的发生发展中发挥着两面性的作用。

2.1 YB-1 对肿瘤的促进作用 在肿瘤细胞中, YB-1 发生核移位或过表达就可以通过一系列的分子和信号通路促进肿瘤细胞的生长增殖、侵袭转移及多药耐药性的产生。

2.1.1 YB-1 促进肿瘤细胞的增殖 大量的研究表明, YB-1 的过量表达促进了肿瘤细胞的增殖, 而当 YB-1 的表达受到抑制时, 许多类型的肿瘤细胞失去了稳定生长的能力。然而, YB-1 促进肿瘤细胞增殖的机制是相当复杂的, 它涉及到一系列的分子和信号通路的改变。首先, YB-1 作为一种细胞周期调节转录因子通过激活一系列增殖相关因子的异常表达促进肿瘤细胞过度增殖。研究发现, YB-1 在细胞周期的 G₁/S 期从细胞质定位到细胞核, 这种核定位促进了细胞周期蛋白 Cyclin A 和 Cyclin B1 的基因表达, 进而促进了细胞周期的进程, 加速细胞的增殖。在乳腺癌中, YB-1 通过 Ser102 位点的磷酸化与 ERGF 启动子上的效应元件 YREs 特异性结合促进 ERGF 的表达, 引起了癌细胞的快速增殖。相反, 抑制 YB-1 的表达量或者活性能有效地抑制肿瘤细胞的生长增殖^[7-8]。Lasham 等^[9]指出, YB-1 可以调控增殖相关因子拓扑异构酶 II α (TOP II α) 和增殖细胞核抗原 (PCNA) 转录促进肺癌细胞的增殖。YB-1 可以通过 PI3K/Akt/mTOR、STAT3、E2F1 等信号通路促进肿瘤细胞的增殖。Astaneche 等^[10]研究发现, 在乳腺癌中 YB-1 蛋白可以调控 PI3K 催化亚基 PIK3CA 的表达, 进而调节 PI3K 通路的下游信号分子 RSK (Ser360) 及 Akt (Ser473) 的磷酸化, 激发乳腺癌细胞的增殖。Oda 等^[11]在卵巢浆液性腺癌中研究发现, YB-1 的核定位与磷酸化的 Akt (p-Akt) 有显著的相关性。Sinnberg 等^[12]的研究显示, 在黑色素瘤中 PI3K/Akt 信号通路的激活可以使 YB-1 CSD 区的 Ser102 位点的磷酸化增强, 使 YB-1 发生核移位, Yb-1 在细胞核中的高表达通过上调增殖相关因子的转录促进肿瘤细胞的增殖。Fujii 等^[13]的研究发现, 在乳腺癌中用 siRNA 干扰 YB-1 后降低了 STAT3 在 Ser727 位点的磷酸化, 同时, ERK 和 mTOR 的磷酸化也随之降低, 抑制癌细胞增殖。Moncho-Amor 等^[14]在非小细胞癌中发现 Yb-1

可以通过 MAPK 信号通路激活 VEGF, 促使肿瘤组织新生血管的生成。同时, Lashame 等^[15]发现在乳腺癌、结肠癌、肺癌中 YB-1 的表达水平和 E2F1 通路密切相关, YB-1 与 E2F1 调节基因 CDC6、Cyclin A、拓扑异构酶 II α (Topoisomerase II α , TOP2A) 等的启动子相结合, 促进这些基因的转录, 使细胞从 G₁ 期迅速进入 S 期, 加快细胞分裂。此外, 也有研究证实 YB-1 可以通过激活 Ras/Raf/MEK/ERK 通路而进一步促进肿瘤细胞的增殖。Jurcrott 等^[16]在结直肠癌中的研究证实, YB-1 通过调控 MEK/ERK 信号通路激活了增殖相关基因的表达。此外, 在多发性骨髓瘤^[17]、肝癌^[18]、前列腺癌^[19]、胃癌^[20]等细胞中, YB-1 表达与细胞的增殖密切相关。

2.1.2 YB-1 促进肿瘤细胞抗凋亡 YB-1 可以保护肿瘤细胞免于凋亡, 其保护机制主要与抑制 p53 基因的转录激活有关。而 p53 基因的激活能以一种条件依赖的方式激活两组凋亡相关基因: 细胞周期阻滞蛋白和凋亡前体基因。所以, YB-1 通过抑制 p53 依赖的凋亡前体基因 (APAF1, NOXA 和 BAX) 和细胞周期阻滞蛋白的转录激活抑制肿瘤细胞的凋亡^[21], 更重要的是 YB-1 可以影响 TP5336 基因的转录激活或者 P5343 基因的稳定性, 从而对凋亡前体发挥作用^[22]。YB-1 还可以通过抑制 Fas 受体的转录诱导癌细胞抗凋亡。Fas 受体可以介导凋亡前体信号和编码凋亡蛋白酶的 CASP7 基因有关^[9, 23]。Lee 等^[24]研究发现, 在 HER 过表达的乳腺癌细胞中抑制 YB-1 的表达, 导致了 PTEN/mTOR/STAT3 信号通路的失活, 抑制了细胞凋亡的发生。此外, Finkbeiner 等^[23]发现, YB-1 可以介导 Notch 受体信号通路中抑制肿瘤细胞的凋亡。

2.1.3 YB-1 促进肿瘤细胞的侵袭与转移 肿瘤的侵袭与转移是一个复杂的、多步骤的过程, 它涉及到肿瘤细胞结构和表型的改变。目前, EMT 是关于这些改变研究的热点。EMT 即上皮间充质转化, 也就是肿瘤细胞失去上皮细胞特性, 获得间充质特性并向癌旁转移的过程。并且, 研究已经证实 EMT 与肿瘤侵袭与转移的初始阶段有关。EMT 的发生涉及到一系列信号分子的改变, 其中与上皮特性有关的改变包括 E-cadherin 和 β -actin 等表达下降; 与间质特性有关的改变包括 N-cadherin、fibronectin、Vimentin 等表达升高, 其中 E-cadherin 的丢失则被认为是癌细胞失去上皮特性的金标准^[25]。而使 E-cadherin 丢失的因子包括直接抑制因子 Snail、Zeb、E4T 和 KLF18 等, 间接抑制因子 Twist、Gooseoid 和 Foxc2 等, 它们通过抑制 E-cadherin 的表达诱导 EMT 的发生。Evdokimova 等^[26]在乳腺癌中的研究发现, YB-1 可以激活 Snail、Twist 的

翻译诱导 EMT 的发生。Mani 等^[27-28]的研究也发现,乳腺癌细胞发生 EMT 后肿瘤细胞表现出 E-cadherin 表达水平下降, Fibronectin 和 Vimentin 表达升高的特性。Kim 等^[29]在 HeLa 细胞中的研究发现活性氧(Reactive oxygen species, ROS)通过激活 YB-1 上调了 Snail、Slug、Twist 的表达,进一步诱导了 Fibronectin、Vimentin 及 N-cadherin 表达增加,促进 EMT 的发生。此外,Lovert 等^[30]在乳腺癌中的研究发现,随着 YB-1 表达量的增加,MT1-MMP 蛋白的表达量上升,肿瘤的侵袭与转移能力增强。Schitteck 等^[31]研究发现,当 YB-1 表达水平下调时,伴随着细胞侵袭与转移相关基因: MMP-2、CyclinD1 等表达水平的下降。也有研究发现,在基底细胞样乳腺癌中细胞命运决定因子 Dachshund (Cell fate determination factor Dachshund, DACH1)通过失活 YB-1 抑制 Snail 的转录和翻译,而抑制了 EMT 的发生^[32]。大量的研究还证实, YB-1 诱导 EMT 的发生主要是通过 RAS、Wnt/ β -actin、MAPK、PI3K/Akt、MEK、NF- κ B 等信号通路实现的。转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)通过诱导尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 (Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)激活了活性氧(Reactive oxygen species, ROS)的产生,促进了 EMT 的发生,而抑制 PI3K、p38/MAPK 及 JNK 信号通路有效阻碍了 EMT 的发生^[29]。Wu 等^[32]的研究也证实,在乳腺癌中激活 PI3K/Akt 通路导致了 YB-1 的核定位,激活了 Snail、Twist、Zeb/Sip1 及其他相关因子的翻译,促进了 EMT 的发生。Cobbold 等^[33]研究发现,在乳腺癌细胞 MCF10AT 中沉默 YB-1 的表达或抑制 Ras-MAPK 信号通路可使癌细胞恢复上皮表型,并且他们指出 YB-1 的表达升高及 Ras-MAPK 信号通路的激活是癌细胞发生 EMT 的必备条件。而 Zhang 等^[34]的研究发现,在细胞性肝癌中前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2)通过 EPI1/Src/EGFR/P44/42、MAPK/mTOR 通路上调了 YB-1 的表达,增强了癌细胞的侵袭性,并且 YB-1 也调控了 EMT 相关分子促进了 EMT 的发生。Evdokimova 等^[26]在乳腺癌中的研究报道, MEK 抑制剂 PD98059 可以阻碍 YB-1 诱导的 EMT,这表明 YB-1 调控 MEK 通路引起 EMT 的发生。

2.1.4 YB-1 促进肿瘤细胞的多药耐药性 肿瘤的多药耐药性是临床上肿瘤化疗失败及复发的最主要原因,而导致这种多药耐药性的分子机制是相当复杂的。目前的研究表明 YB-1 可以参与到这些机制中,其在肿瘤组织中的高表达促进了癌细胞多药耐药性的形成。研究发现 YB-1 的核定位或者过表达与 MDR1 及其表达产物主要是 P 糖蛋白(P-glycopro-

tein, P-gp)的表达量增加密切相关。P-gp 可以将药物从肿瘤细胞中排至细胞外,减弱其对肿瘤细胞的毒性,导致肿瘤细胞耐药性的产生。YB-1 在转录水平调节 MDR1 的转录激活,使 P-gp 的表达量增加,肿瘤细胞产生多药耐药性。许多研究都已经证实 P-gp 过表达时,肿瘤细胞产生多药耐药表型^[6, 35-38]。沈慧玲等^[39]的研究表明,在 B 细胞淋巴瘤中阿霉素可以诱导 MAPK/ERK 信号通路,使 YB-1 发生核移位,随后促进了 MDR1 和 P-gp 表达。而 Choi 等^[40]的研究表明,激活 JNK-cJun/c-Fos (JNK1/2)信号通路阻碍了 YB-1 的核移位,抑制了 MDR1 基因的表达,进而降低了抗阿霉素乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞活性。此外,Chat-topadhyay 等^[41]和 Sengupa 等^[42]的研究都发现人类 AP-核酸内切酶(APE1/Ref)以乙酰化的方式与 YB-1 相互作用,增强了 YB-1 与 Y-box 元件结合的能力激活了 MDR1 的表达,并且 APE1 的下调增强了 MDR1 过表达的肿瘤细胞对顺铂或阿霉素的敏感性,进一步证实了 APE1 在 YB-1 介导的 MDR1 基因表达过程中的关键作用。近年来的研究发现, Raf-1/ERK 通路激活 RSK/YB-1 信号,进而增强了前列腺细胞对紫杉醇的抵抗,而用 siRNA 抑制 RSK,沉默了 YB-1 的表达,增强了癌细胞对药物的敏感性^[43]。然而,有趣的是, Kszubiak 等^[44]在胃癌和胰腺癌耐药细胞株中用 siRNA 沉默 YB-1 后发现 YB-1 与 MDR1 基因的表达调控或肿瘤细胞耐药表型的形成无关。并且, Saupé 等^[45]在前列腺癌细胞 LNCap、PC-3 和 22Rv1 中转染 YB-1 过表达质粒后仅在 22Rv1 细胞株中检测到了大量 MDR1 的产生,随后他们用多种化疗药物处理这种 22Rv1 细胞后发现,MDR1 和 YB-1 并没有发生显著意义上的改变,而且, YB-1 的过表达也没有引起 MDR1 的改变。所以 MDR1 的这种表达差异进一步证实了在前列腺癌中 MDR1 的表达与 YB-1 的调控无关。可见,这些研究与 YB-1 在其他恶性肿瘤中的多药耐药机制中的作用相矛盾。其可能的解释是,在前列腺癌中 MDR1 是一种胁迫应答基因,除细胞生长抑制剂外,它的表达可以由各种刺激所诱导,如环境的改变、感染以及紫外照射等。

2.2 YB-1 对肿瘤的抑制作用 虽然大量的研究都表明 YB-1 是一种促癌基因,但也有研究证实,在某些条件下, YB-1 也可以是一种抑癌基因,它可以抑制肿瘤细胞的增殖。其可能的机制是 YB-1 通过与真核翻译起始因子 eIF4E 竞争结合 mRNA 的帽结构而抑制了生长相关因子翻译的起始以及细胞的有丝分裂作用^[46-48],并且这一机制与 PI3K/AKT/mTOR 和 RAS/ERK 等信号通路介导的磷酸化有关。在正常情况下, AKT 信号的激活将 YB-1 的 ser102 位点磷酸

化,使 YB-1 与 mRNA 帽端的亲和能力降低,而这些带帽的 mRNA 与生长增殖有关,此时, eIF4E 可以与 mRNA 的 5' 帽端充分结合,发挥其翻译起始作用。相反,在 AKT 不能被激活时, YB-1 处于非磷酸化状态,此时它与生长相关因子 mRNA 的 5' 帽端的结合能力增强,阻碍了 eIF4E 与 mRNA 的帽端结合,从而抑制了翻译的起始以及细胞的增殖^[48]。在 YB-1 过表达的肿瘤细胞中, PI3K 信号被过度激活,使细胞细胞的有丝分裂和增殖受到抑制;在压力或乏营养等不利于细胞生长的条件下, YB-1 可以通过 RAS/ERK 信号通路抑制生长相关因子的帽依赖性翻译,激活帽非依赖性因子如 Snail、Twist、Zeb/Sip1、HoxC6、Foxo3a、HIF1 α 及 Lef-1 等的翻译,诱导了肿瘤细胞的增殖^[49]。Coobold 等^[33]和 Evdokimova 等^[50]研究也证实, YB-1 过表达的乳腺癌细胞 MCF10AT 长期处于休眠状态,表现出干细胞样特征,但细胞增殖率下降却获得了侵袭与转移能力增强。

3 展 望

大量的研究已表明, YB-1 在多种肿瘤的发生发展中发挥着至关重要的作用。然而这种作用具有两面性:它既可以促进肿瘤的增殖、侵袭与转移及多药耐药性的产生;也可以抑制肿瘤的增殖。所以,一方面充分了解 YB-1 的促癌作用,有助于实现肿瘤的早期发现、早期诊断的目的;另一方面掌握 YB-1 的抑癌作用,可以将 YB-1 作为一种抗癌药物应用于肿瘤的临床治疗,从而取得更为理想的治疗效果,然而, YB-1 在肿瘤中双重作用的机制尚未完全阐明,所以深入探讨这一机制对掌握更为准确的诊断方法和治疗方案有着重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Makino Y, Ohga T, Toh S, et al. Structural and functional analysis of the human Y-box binding protein (YB-1) gene promoter [J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(10): 1873-1878.
- [2] Skabkin MA, Kiselyova OI, Chernov KG, et al. Structural organization of mRNA complexes with major core mRNP protein YB-1 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(18): 5621-5635.
- [3] Nekrasov MP, Ivshina MP, Chernov KG, et al. The mRNA-binding Protein YB-1 (p50) Prevents Association of the Eukaryotic Initiation Factor eIF4G with mRNA and Inhibits Protein Synthesis at the Initiation Stage [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(16): 13936-13943.
- [4] Evdokimova V, Ruzanov P, Imataka H, et al. The major mRNA-associated protein YB-1 is a potent 5' cap-dependent mRNA stabilizer [J]. *EMBO J*, 2001, 20(19): 5491-5502.
- [5] Uramoto H, Izumi H, Ise T, et al. p73 Interacts with c-Myc to regulate Y-box-binding protein-1 expression [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 31694-31702.
- [6] Jurchott K, Bergmann S, Stein U, et al. YB-1 as a cell cycle-regulated transcription factor facilitating cyclin A and cyclin B1 gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(30): 27988-27996.
- [7] Stratford AL, Habibi G, Astanehe A, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) is transcriptionally induced by the Y-box binding protein-1 (YB-1) and can be inhibited with Iressa in basal-like breast cancer, providing a potential target for therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(5): R61.
- [8] Yu YN, Yip GW, Tan PH, et al. Y-box binding protein 1 is up-regulated in proliferative breast cancer and its inhibition deregulates the cell cycle [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(2): 483-492.
- [9] Lasham A, Lindridge E, Rudert F, et al. Regulation of the human fas promoter by YB-1, Puralpha and AP-1 transcription factors [J]. *Gene*, 2000, 252(1-2): 1-13.
- [10] Astanehe A, Finkbeiner MR, Hojabrpour P, et al. The transcriptional induction of PIK3CA in tumor cells is dependent on the oncoprotein Y-box binding protein-1 [J]. *Oncogene*, 2009, 28(25): 2406-2418.
- [11] Oda Y, Ohishi Y, Basaki Y, et al. Prognostic implications of the nuclear localization of Y-box-binding protein-1 and CXCR4 expression in ovarian cancer: their correlation with activated Akt, LRP/MVP and P-glycoprotein expression [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(7): 1020-1026.
- [12] Sinnberg T, Sauer B, Holm P, et al. MAPK and PI3K/AKT mediated YB-1 activation promotes melanoma cell proliferation which is counteracted by an autoregulatory loop [J]. *Exp Dermatol*, 2012, 21(4): 265-270.
- [13] Fujii T, Seki N, Namoto-Matsubayashi R, et al. YB-1 prevents apoptosis via the mTOR/STAT3 pathway in HER-2-overexpressing breast cancer cells [J]. *Future Oncol*, 2009, 5(2): 153-156.
- [14] Moncho-Amor V, Ibanez DCI, Bandres E, et al. DUSP1/MKP1 promotes angiogenesis, invasion and metastasis in non-small-cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2011, 30(6): 668-678.
- [15] Lasham A, Samuel W, Cao H, et al. YB-1, the E2F pathway, and regulation of tumor cell growth [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(2): 133-146.
- [16] Jürchott K, Kuban RJ, Krech T, et al. Identification of Y-box binding protein 1 as a core regulator of MEK/ERK pathway-dependent gene signatures in colorectal cancer cells [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(12): e1001231.
- [17] Chatterjee M, Rancso C, Stuhmer T, et al. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3714-3722.
- [18] Ardito F, Arena V, Vellone M, et al. Strong YB-1 expression predicts liver recurrence following resection for colorectal metastases [J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(11): 1987-1993.
- [19] Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al. Inhibition of RSK/YB-1 signaling enhances the anti-cancer effect of enzalutamide in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2014, 74(9): 959-969.
- [20] Zhang YW, Zhao XX, Tan C, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A suppresses the expression of HER2 via a pathway involving TWIST and YB-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(1): 207-220.
- [21] Homer C, Knight DA, Hananeia L, et al. Y-box factor YB1 controls p53 apoptotic function [J]. *Oncogene*, 2005, 24(56): 8314-8325.
- [22] Rapp TB, Yang L, Conrad ER, et al. RNA splicing mediated by

- YB-1 is inhibited by TLS/CHOP in human myxoid liposarcoma cells[J]. *J Orthop Res*, 2002, 20(4): 723-729.
- [23] Finkbeiner MR, Astaneche A, To K, et al. Profiling YB-1 target genes uncovers a new mechanism for MET receptor regulation in normal and malignant human mammary cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(11): 1421-1431.
- [24] Lee C, Dhillon J, Wang MY, et al. Targeting YB-1 in HER-2 overexpressing breast cancer cells induces apoptosis via the mTOR/STAT3 pathway and suppresses tumor growth in mice [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8661-8666.
- [25] Wells A, Yates C, Shepard CR. E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(6): 621-628.
- [26] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 402-415.
- [27] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [28] Mani SA, Yang J, Brooks M, et al. Mesenchyme Forkhead 1 (FOXC2) plays a key role in metastasis and is associated with aggressive basal-like breast cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(24): 10069-10074.
- [29] Kim YM, Cho M. Activation of NADPH oxidase subunit NCF4 induces ROS-mediated EMT signaling in HeLa cells [Z]. 2014: 26: 784-796.
- [30] Lovett D H, Cheng S, Cape L, et al. YB-1 alters MT1-MMP trafficking and stimulates MCF-7 breast tumor invasion and metastasis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 482-488.
- [31] Schitteck B, Psenner K, Sauer B, et al. The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and enhances chemoresistance [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2110-2118.
- [32] Wu K, Chen K, Wang C, et al. Cell fate factor DACH1 represses YB-1-mediated oncogenic transcription and translation [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 829-839.
- [33] Cobbold LC, Spriggs KA, Haines SJ, et al. Identification of internal ribosome entry segment (IRES)-trans-acting factors for the Myc family of IRESs [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1): 40-49.
- [34] Zhang H, Cheng S, Zhang M, et al. Prostaglandin E2 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion through upregulation of YB-1 protein expression [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(3): 769-780.
- [35] Fujita T, Ito K, Izumi H, et al. Increased nuclear localization of transcription factor Y-box binding protein 1 accompanied by up-regulation of P-glycoprotein in breast cancer pretreated with paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24 Pt 1): 8837-8844.
- [36] Shibao K, Takano H, Nakayama Y, et al. Enhanced coexpression of YB-1 and DNA topoisomerase II alpha genes in human colorectal carcinomas [J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(6): 732-737.
- [37] Gimenez-Bonafe P, Fedoruk MN, Whitmore TG, et al. YB-1 is up-regulated during prostate cancer tumor progression and increases P-glycoprotein activity [J]. *Prostate*, 2004, 59(3): 337-349.
- [38] Oda Y, Ohishi Y, Saito T, et al. Nuclear expression of Y-box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II alpha expression, and with poor prognosis in synovial sarcoma [J]. *Pathol*, 2003, 199(2): 251-258.
- [39] Shen H, Xu W, Luo W, et al. Upregulation of mdrl gene is related to activation of the MAPK/ERK signal transduction pathway and YB-1 nuclear translocation in B-cell lymphoma [Z]. 2011: 39, 558-569.
- [40] Choi YK, Cho SG, Choi H S, et al. JNK1/2 Activation by an Extract from the Roots of *Morus alba* L. Reduces the Viability of Multi-drug-Resistant MCF-7/Dox Cells by Inhibiting YB-1-Dependent MDR1 Expression [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 741985.
- [41] Chattopadhyay R, Das S, Maiti AK, et al. Regulatory role of human AP-endonuclease (APE1/Ref-1) in YB-1-mediated activation of the multidrug resistance gene MDR1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(23): 7066-7080.
- [42] Sengupta S, Mantha AK, Mitra S, et al. Human AP endonuclease (APE1/Ref-1) and its acetylation regulate YB-1-p300 recruitment and RNA polymerase II loading in the drug-induced activation of multidrug resistance gene MDR1 [J]. *Oncogene*, 2011, 30(4): 482-493.
- [43] Shiota M, Itsumi M, Yokomizo A, et al. Targeting ribosomal S6 kinases/Y-box binding protein-1 signaling improves cellular sensitivity to taxane in prostate cancer [J]. *Prostate*, 2014, 74(8): 829-838.
- [44] Kaszubiak A, Kupstat A, Muller U, et al. Regulation of MDR1 gene expression in multidrug-resistant cancer cells is independent from YB-1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(1): 295-301.
- [45] Saupe M, Rauschenberger L, Preuss M, et al. Differential expression of the multidrug resistance 1 (MDR1) protein in prostate cancer cells is independent from anticancer drug treatment and Y box binding protein 1 (YB-1) activity [J]. *World J Urol*, 2014, 28. [Epub ahead of print].
- [46] Bader AG, Felts KA, Jiang N, et al. Y box-binding protein 1 induces resistance to oncogenic transformation by the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(21): 12384-12389.
- [47] Bader AG, Vogt PK. Phosphorylation by Akt disables the anti-oncogenic activity of YB-1 [J]. *Oncogene*, 2008, 27(8): 1179-1182.
- [48] Evdokimova V, Ovchinnikov LP, Sorensen PH. Y-box binding protein 1: providing a new angle on translational regulation [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(11): 1143-1147.
- [49] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Translational activation of snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 402-415.
- [50] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Reduced proliferation and enhanced migration: two sides of the same coin? Molecular mechanisms of metastatic progression by YB-1 [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(18): 2901-2906.

(收稿日期: 2015-03-05)