

MYBL2基因与妇科恶性肿瘤相关性的研究进展

王 脉¹, 张旭东², 景佩缜¹, 韩睿文¹, 陈 蕊^{1*}

¹西安医学院第一附属医院妇产科, 陕西 西安

²西安医学院临床医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月2日; 发布日期: 2024年5月11日

摘 要

MYBL2是MYB转录因子家族成员之一, 是介导细胞周期进程、细胞存活和分化的重要的调控因子。研究表明, MYBL2在多种恶性肿瘤中呈过度表达状态, 且其蛋白表达水平与临床不良预后相关。MYBL2在基因表达调控中起关键作用, 并参与了细胞凋亡、细胞衰老、肿瘤发生发展等过程。MYBL2及其下游转录网络的参与者可以用作预后或预测生物标志物, 作为将来更具体的抗癌疗法的潜在治疗靶标。近年大量研究显示, 女性生殖系统恶性肿瘤中存在典型的MYBL2基因过表达现象, 并且发现MYBL2与妇科肿瘤的化疗耐药、免疫治疗及临床预后密切相关。本文将对MYBL2在妇科肿瘤领域的研究进展进行综述, 为肿瘤治疗提供新的思路 and 方向。

关键词

MYBL2, 恶性肿瘤, 预后, 生物标志物

Research Progress on the Association between the MYBL2 Gene and Gynecologic Malignancies

Mai Wang¹, Xudong Zhang², Peizhen Jing¹, Ruiwen Han¹, Rui Chen^{1*}

¹Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 2nd, 2024; published: May 11th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王脉, 张旭东, 景佩缜, 韩睿文, 陈蕊. MYBL2 基因与妇科恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 458-465. DOI: 10.12677/acm.2024.1451449

Abstract

MYBL2 is a vital member of the MYB transcription factor family and plays a critical role in regulating cell cycle progression, survival and differentiation. Extensive research has revealed that MYBL2 is frequently overexpressed in various malignancies and its protein expression level is a reliable indicator of poor clinical prognosis. MYBL2 is an important regulator that controls gene expression and is involved in various biological processes such as apoptosis, senescence, tumorigenesis, and development. The components of MYBL2 and its downstream transcriptional network could offer potential therapeutic targets for specific anticancer therapies and predictive biomarkers in the future. Recent studies have demonstrated that the MYBL2 gene is often overexpressed in malignant tumors of the female reproductive system. Additionally, MYBL2 is closely associated with chemotherapy resistance, immunotherapy and clinical prognosis of gynecologic tumors. This comprehensive article reviews the research progress of MYBL2 in the field of gynecologic oncology and presents new ideas and directions for cancer treatment.

Keywords

MYBL2, Malignancy, Prognosis, Biomarkers

Copyright © 2024 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

女性生殖系统恶性肿瘤可以发生于女性内外生殖系统的任何部位，是当今医学界关注的难题之一，其中宫颈癌、子宫体癌(大部分为子宫内膜癌)及卵巢癌是较为常见的三大恶性肿瘤，也是全球女性死亡的重要原因，根据世界卫生组织调查数据显示：宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌 2020 年在全球范围内分别造成了约 342,000 例、97,000 例及 207,000 例病患死亡，约占女性癌症死亡总数的 7.3%、1.8%及 4.2%，严重威胁着女性的生命健康。研究发现 MYBL2 基因常常在肿瘤细胞中异常表达，表明它在肿瘤发生发展过程中扮演着重要的角色。本文主要对 MYBL2 的简介和 MYBL2 与女性生殖系统恶性肿瘤的关联进行综述。

2. MYBL2 的简介

MYBL2 基因又称 B-Myb，定位于染色体 20q3.1，是转录因子 MYB 家族中的一员，对调节重要的细胞过程至关重要。MYBL2 表达水平与细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老与癌变等生理病理过程密切相关。研究表明，MYBL2 主要通过两种机制参与细胞周期调控：一是作为转录因子，调节细胞周期所需要的基因的表达，促进细胞顺利进入 S 期和 M 期；二是与其他细胞周期调控因子如 p107、cyclinA1、cyclinD1 等相互作用[1]。在调控细胞凋亡方面，它主要通过调控特定的目标靶基因的转录来调控细胞凋亡，也可以通过直接的蛋白 - 蛋白互相作用来调控。MYBL2 在不同细胞种类中具有不同的调控作用：在大多数肿瘤细胞种类中，MYBL2 主要表现出抗细胞凋亡作用，例如在肝细胞癌中 MYBL2 基因与细胞增殖和微血管密度呈正相关，与细胞凋亡呈负相关[2]。敲除 MYBL2 可诱导肺癌细胞凋亡，并可显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭[3]。也有文献报道，MYBL2 可以通过结合 VDAC2 启动子区域激活该基因的转录活性，从而抑制卵母细胞自噬，促进细胞生存[4]。而在神经起源细胞受到凋亡刺激时，MYBL2 可发挥促凋亡作用[5]。

敲除 MYBL2 可以保护嗜铬细胞瘤细胞、交感神经细胞和皮质神经元细胞免于由神经生长因子(NGF)撤退或 DNA 损伤引起的细胞凋亡[6]。MYBL2 在细胞衰老方面也起着重要的作用,在人胚胎肺成纤维细胞中,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制子 p16INK4a 可以促进细胞衰老,而 MYBL2 是 p16INK4a 的直接转录抑制因子[7]。在细胞衰老过程中 MYBL2 的表达水平显著降低,所以 MYBL2 表达缺失可能也在细胞衰老过程中发挥作用。近年来,MYBL2 在上皮间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)中的作用也得以证实。上皮间质转化是上皮细胞失去极性,具有间充质外观和间充质特征的一个过程[8]。在细胞 EMT 过程中,上皮细胞性的特异性基因(如 E-cadherin, ZO-1, occludin 等)表达水平将会降低,同时间充质细胞性质的基因(如 N-cadherin, vimentin, fibronectin 等)表达水平将会升高。例如在乳腺癌细胞中,下调 MYBL2 的表达可以恢复上皮标记物 E-Cadherin 的表达,促进细胞间黏附的形成,并且抑制细胞侵袭,锚定非依赖生长和肿瘤形成。而过表达 MYBL2 可以减少 E-Cadherin 的表达,增加间质标记物的表达[9]。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得侵袭、迁移和抗凋亡能力的重要生物学进程。

3. MYBL2 与恶性肿瘤

MYBL2 在细胞周期进程,细胞存活和细胞分化中的作用表明,MYBL2 失调可能具有致癌作用[10]。它可以通过促进癌细胞增殖,浸润转移和治疗耐药等,以显著促进癌症进展。MYBL2 在多种肿瘤患者中的表达水平存在显著性差异。先前研究阐明低 MYBL2 表达通常与某些类型的血液恶性肿瘤相关,而在多种实体肿瘤中则表现为高表达,并且与患者的不良预后相关[11][12]。相关文献报道,MYBL2 在膀胱癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、透明细胞性肾细胞癌等实体肿瘤中均表现为高表达。杨明[13]等人发现 MYBL2 在前列腺癌患者中过表达与临床不良预后相关。抑制 MYBL2 的表达可以抑制前列腺癌细胞的增殖、侵袭能力和抑制荷瘤小鼠皮下肿瘤的生长。MYBL2 在体外还影响对雄激素剥夺和紫杉烷类药物敏感的前列腺癌的敏感性,并且较低的水平与患有对雄激素敏感的前列腺癌的男性的更好的临床结果相关[14]。在膀胱癌患者中 MYBL2 的过表达与患者分化程度、临床分期、淋巴结转移有关[15],并与膀胱癌患者的临床病理参数和癌症特异性生存率显著相关。MYBL2 可与其下游靶基因细胞分裂周期相关蛋白 3(CDCA3)的启动子结合并反式激活,也可以与调节细胞增殖的转录因子 FOXM1 相互作用,共同调节 CDCA3 的转录,从而促进膀胱癌细胞的恶性增殖与转移。此外,MYBL2/FOXM1 和 CDCA3 可能通过抑制抑制因子 DKK1 激活 Wnt/ β -连环蛋白信号传导,从而加速膀胱癌细胞增殖和转移[16]。MYBL2 在恶性和转移性黑色素瘤患者样本中的高表达水平与患者不良预后显著相关,同时相关研究确定 MYBL2 促进了黑色素瘤干细胞样细胞群的形成,进一步说明其可作为治疗黑色素瘤的潜力靶点[17]。敲低胃癌细胞 HGC-27 中的 MYBL2 基因发现 MYBL2 抑制了细胞增殖并促进了细胞凋亡,而细胞分裂周期 20(CDC20)在细胞周期的进展中起着重要作用, CDC20 基因过表达可逆转 MYBL2 基因敲低对 HGC-27 细胞增殖的抑制作用。因此可得出 MYBL2 与 CDC20 协同作用诱导胃癌细胞增殖,抑制胃癌细胞凋亡[18]。众所周知对于细胞生长和增殖,需要鸟嘌呤核苷酸,肌苷一磷酸脱氢酶(IMPDH)是鸟嘌呤核苷酸合成中的关键酶。它催化鸟嘌呤核苷酸生物合成的第一步,5'-次黄嘌呤核苷(IMP)转化为 5'-黄嘌呤核苷(XMP),同时还还原 NAD⁺。XMP 通过鸟苷 5'-一磷酸(GMP)合酶进一步转换为 GMP,依次通过几种酶对 GMP 的作用产生 DNA (dGTP)和 RNA (GTP)的一些结构单元[19]。在肝细胞癌中,MYBL2 激活 IMPDH1 的转录,所以 MYBL2 的敲除延迟 IMPDH1 的表达并抑制肝细胞癌细胞的增殖。从而影响肿瘤进展[20]。同时儿童肝母细胞瘤中 MYBL2 控制的 Smad/SNAI1 通路诱导 EMT 并促进肝母细胞的瘤发生和转移[21]。MYBL2 也被认为是乳腺癌疾病严重程度和治疗反应的有价值的指标,针对该蛋白的特定靶点可能是更具侵袭性疾病的患者的潜在治疗选择[22]。MYBL2 基因的同义替换突变(rs2070235, S427G)能够增加人群患三阴性乳腺癌的风险。在人类乳腺上皮永生细胞中,高表达野生型 MYBL2 或 S427G 变异型的 MYBL2 能够增

加细胞对两个 DNA 拓扑异构酶 IIa 抑制剂(阿霉素, 依托泊苷)敏感性, 而在三阴性乳腺癌中并未观察到此现象[23]。由此可见大量文献数据表明 MYBL2 的表达与肿瘤的增殖、转移、预后明显相关。

4. MYBL2 与女性生殖系统恶性肿瘤

4.1. MYBL2 与宫颈癌

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤, 其特征在于染色体畸变和许多细胞周期调节蛋白表达水平的改变。高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的持续性感染是其主要危险因素, 通过手术及放化疗早期宫颈癌的治愈率可达 80%~95%, 但随着病情不断进展, 患者预后也越来越差[24]。现阶段液基细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)与 HPV DNA 检测是我国早期识别宫颈癌前病变的最常用筛查方式。研究发现, MYBL2 在正常宫颈上皮组织中不表达, 但在癌前病变宫颈上皮内瘤样病变(CIN)和宫颈腺上皮内瘤样病变(cervical glandular intraepithelial neoplasia, CGIN)中过表达, 在宫颈癌组织中表达最高[25], 进一步检测宫颈脱落细胞内 MYBL2 mRNA 的相对表达量同样发现其随着宫颈病变严重程度的增加而增加, 在 HPV16 或 18 阳性的宫颈组织中表达量最高[26], 表明 MYBL2 可能参与宫颈癌的发生发展。转录组测序技术发现 MYBL2 是宫颈癌中差异表达基因的上游调节因子, 而且高危型 HPV (E6 和 E7)的转化蛋白、细胞转录因子家族 E2F 和 MYBL2 之间存在共生的相互关系[27]。E6、E7 基因产物与 p53、pRB、p107 等结合后可干扰细胞的正常功能, 从而使宿主细胞累积越来越多的 DNA 损伤和突变, 最终导致细胞的癌变。正常的情况下, 转录因子 E2F 调节 MYBL2、p16INK4a、cdc6、cyclinA 和 cyclinE 等多种参与细胞周期进程的重要基因的表达; 而 pRB、p107 可与 E2F 结合并抑制其功能, 从而抑制细胞增殖。细胞感染高危型 HPV 后, HPV E7 可以结合 pRb (一种肿瘤抑制蛋白)和 p107 (一种 pRb 相关蛋白), 导致转录活性 E2F 的释放。而 E2F 是一种细胞转录因子, 控制对进入细胞周期和在细胞周期中的进展至关重要的几种基因, 其中包括 MYBL2, 从而引起宫颈癌。HPV16 E7 癌蛋白能够直接产生 MYBL2 的转录激活[9]。因此, 正常 MYBL2 表达的失调可能有助于 HPV E7 的致癌潜力。Hui-Zhu Qiu [28]等人通过生信分析发现 MYBL2 不仅在宫颈癌组织中的表达水平与正常组织相比有显著性差异, 更与宫颈癌的总生存期显著相关。由此可见 MYBL2 是宫颈癌一种潜在的、强有力的风险预测生物标志物[29], 可作为宫颈癌前病变和癌症的推定生物标志物。

4.2. MYBL2 与子宫内膜癌

MYBL2 在子宫内膜癌中的研究相对较少, 乐露露等人[30][31]对子宫内膜癌全基因组差异性表达分析, 发现 MYBL2 在子宫内膜癌中高表达, 同时基因拷贝数也在发生明显变化, 扩增的拷贝数显著增加 MYBL2 mRNA 的表达, 导致子宫内膜癌患者临床预后差, 且病理类型严重。若沉默 MYBL2 则显著抑制子宫内膜癌细胞系的增殖并诱导凋亡和 G1 期细胞周期阻滞。表明 MYBL2 与子宫内膜癌的细胞周期和凋亡途径密切相关, MYBL2 可能通过调控细胞周期, 促进细胞增殖, 抵抗凋亡, 在子宫内膜癌细胞的增殖中起关键作用, 在癌症发生发展中起致癌作用。相关研究表明雌激素受体(ER) β 也是通过 MYBL2 的基因转录调控参与子宫内膜癌的生长。研究建立了 ER β 和 MYBL2 表达之间的直接联系, 观察到敲低 ER β 的表达将导致子宫内膜癌细胞中 MYBL2 mRNA 和蛋白水平的显著下降, 说明在子宫内膜癌细胞系中 ER β 变体的调节可能影响癌基因 MYBL2 的转录水[32]。另有研究表明, 氧化应激相关基因与子宫内膜癌中的免疫细胞浸润相关, 进一步说明氧化应激可能通过激活免疫细胞在子宫内膜癌发展中发挥作用, 在子宫内膜癌中发现的氧化应激相关差异表达基因中同样证实 MYBL2 与子宫内膜癌的临床预后有关[33]。当前现有研究表明 MYBL2 可以作为一种新的子宫内膜癌治疗候选的预后标志物和未来治疗干预的靶点, 但其促进子宫内膜癌发生发展的具体潜在机制还需要更多长期、大规模的前瞻性研究。

4.3. MYBL2 与卵巢癌

由于卵巢组织位于盆腔深部,因此卵巢癌缺乏特异性症状,早期诊断比较困难,多数患者就诊时已处于晚期,故妇科肿瘤中卵巢癌的死亡率居其首位。大多数卵巢癌经全面分期手术后用卡铂 + 紫杉醇化疗逐渐出现化疗耐药和肿瘤复发,因此现阶段降低耐药性是提高晚期卵巢癌患者生存率必须解决的问题。许丁文[34]等人通过生物信息数据库中数据研究首次证明了 MYBL2 与卵巢癌耐药性存在的关联性,众所周知细胞周期失调通常导致不受控制的细胞增殖和染色体不稳定,这是癌症的两个经典标志。在增殖细胞中,MYBL2 与 MuvB 核心复合物(包括 LIN9、LIN37、LIN52、RBBP4 和 LIN54)相互作用,形成 MMB (Myb-MuvB)复合物,并促进有丝分裂所需基因的转录,或者, MuvB 核心与 Rb 样蛋白 p130 和 E2F4-DP1 相互作用,形成 DREAM 复合物,介导 G0/G1 期细胞周期基因的全面抑制, LIN52 是 DREAM 和 MMB 复合物组装的关键衔接子,而 MYBL2 通过一种需要 LIN52 中 S28 磷酸化位点的机制调节 MuvB 核心亚基 LIN52 的蛋白表达水平,因此 MYBL2 的过表达破坏了人类细胞中的 DREAM 复合物。在高级别浆液性卵巢癌(HGSOC)中高 MYBL2 表达不仅通过 MMB 形成和随后有丝分裂所需基因的表达来解除细胞周期,而且导致阻遏物复合物 DREAM (DP、RB 样、E2F 和 MuvB)的破坏,而 DREAM 是细胞周期依赖性基因表达的主要调节物,因此可知 MYBL2 的高表达与 HGSOC 中 DREAM/MMB 介导的细胞周期基因表达程序的失调相关,并且可能作为独立于其细胞周期作用的预后因子[35] [36]。而染色质修饰酶 ATAD2 在恶性肿瘤中赋予致癌能力和增殖优势。作为 MYBL2 的下游靶点, ATAD2 缺失显著损害 MYBL2 驱动的细胞增殖。同样, ATAD2 沉默也会反馈使 MYBL2 蛋白不稳定。MYBL2 和 ATAD2 在整体组织和单细胞水平的显著共表达突出了卵巢癌患者中 MYBL2-ATAD2 信号传导的存在。而且这一信号传导在顺铂耐药及紫杉醇耐药的卵巢癌细胞中被激活,使其成为细胞获得化疗耐药性后的潜在后续治疗靶点[37]。细胞分裂周期相关蛋白 8 (CDCA8)参与多种癌症的发生,且在卵巢癌中的高表达促进了癌细胞在体外和体内的增殖。MYBL2 与 CDCA8 的表达水平呈正相关,通过促进 CDCA8 的转录增强卵巢癌细胞的侵袭作用,在依赖于 CDCA8 的卵巢癌中充当癌基因的作用,同样影响着卵巢癌细胞的生长和铂类耐药性, MYBL2 通过反式激活 CDCA8 来增强卵巢癌细胞的恶性进展和奥拉帕尼不敏感性。敲除 MYBL2 可增加卵巢癌细胞中奥拉帕利和顺铂的敏感性[38]。同样丝粒蛋白 A (CENPA)基因表达上调也与卵巢癌的增殖和预后密切相关。研究发现 MYBL2 直接结合 CENPA 的启动子区,调控 CENPA 基因的表达。MYBL2 的异常高表达主要通过直接转录调控着丝粒蛋白 A (CENPA)的表达促进卵巢癌细胞的增殖。MYBL2 基因敲除后, CENPA 的表达也明显降低,因此,靶向 MYBL2-CENPA 轴可能为卵巢癌的治疗提供新的途径[39]。另外有人提出卵巢癌中的免疫抑制性肿瘤微环境促进肿瘤进展和对免疫治疗的抵抗。已知许多免疫抑制细胞,如肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、调节性 T 细胞(TCFs)和髓源性抑制细胞(MDSC)可促进恶性肿瘤进展。而 MYBL2 作为一种转录因子,通过与下游 C-C 基序趋化因子配体 2 (CCL2)的启动子结合来调控下游基因的表达。通过 CCL2 进一步促进巨噬细胞募集和 M2 样极化。从而构建免疫抑制性卵巢癌微环境,而且 TAM 的数量和巨噬细胞的表型对癌症进展和临床结果都有重要意义。使用同基因卵巢内小鼠模型,可以确定 MYBL2 促进肿瘤恶性和增加肿瘤浸润免疫抑制巨噬细胞。已知细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (Cyclin-dependent kinase 2, CDK2)是一种已知的磷酸化 MYBL2 并促进其转录功能的上游激酶。用靶向 CDK2 的 CTV313 处理卵巢癌细胞后发现 CTV313 强烈降低 MYBL2 和 CCL2 表达,由此可知 CTV-313 重新编程肿瘤微环境并降低抗 PD-1 抗性。提出阻断 MYBL2-CCL2 轴可能是控制肿瘤进展和增强抗 PD-1 治疗敏感性的有希望的治疗策略[40]。

5. 小结与展望

MYBL2 在细胞周期进程、细胞存活及分化方面发挥关键作用。MYBL2 结合蛋白及靶基因可以通过

促进肿瘤细胞增殖、治疗抵抗、转移扩散等方面促进癌症进展, 宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌中均存在 MYBL2 过表达的现象, 表明 MYBL2 参与诱导女性生殖系统恶性肿瘤的发生。MYBL2 在不同恶性肿瘤发生发展中的作用大致相同, 通过控制细胞周期进程, 促进肿瘤细胞增殖。并且 MYBL2 的过表达增加了卵巢癌细胞对铂类药物化疗的耐药性, 阐明 MYBL2 导致铂耐药的机制可能为应对卵巢癌细胞耐药性提供了潜在的治疗靶点。MYBL2 与妇科恶性肿瘤患者临床预后具有显著关系, 因此其可作为妇科恶性肿瘤中一种潜在的、强有力的风险预测生物标志物。

综上所述, 深入了解 MYBL2 在三大妇科恶性肿瘤发生发展中的作用及相关机制至关重要, 其可能作为妇科肿瘤治疗的关键靶点之一, 为肿瘤治疗提供新的思路 and 方向。

参考文献

- [1] Joaquin, M. and Watson, R.J. (2003) Cell Cycle Regulation by the B-Myb Transcription Factor. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **60**, 2389-2401. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3037-4>
- [2] Pascale, R.M., Calvisi, D.F., Feo, F. and Simile, M.M. (2022) Genetic Predisposition to Hepatocellular Carcinoma. *Metabolites*, **13**, Article 35. <https://doi.org/10.3390/metabo13010035>
- [3] Xiong, Y.C., Wang, J., Cheng, Y., Zhang, X.Y. and Ye, X.Q. (2020) Overexpression of MYBL2 Promotes Proliferation and Migration of Non-Small-Cell Lung Cancer via Upregulating NCAPH. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **468**, 185-193. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03721-x>
- [4] Yuan, J., Zhang, Y., Sheng, Y., et al. (2015) MYBL2 Guides Autophagy Suppressor VDAC2 in the Developing Ovary to Inhibit Autophagy through a Complex of VDAC2-BECN1-BCL2L1 in Mammals. *Autophagy*, **11**, 1081-1098. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1040970>
- [5] Greene, L.A., Liu, D.X., Troy, C.M., et al. (2007) Cell Cycle Molecules Define a Pathway Required for Neuron Death in Development and Disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1772**, 392-401. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2006.12.003>
- [6] Liu, D.X., Biswas, S.C. and Greene, L.A. (2004) B-Myb and C-Myb Play Required Roles in Neuronal Apoptosis Evoked by Nerve Growth Factor Deprivation and DNA Damage. *Journal of Neuroscience*, **24**, 8720-8725. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1821-04.2004>
- [7] Huang, Y., Wu, J., Li, R., et al. (2011) B-Myb Delays Cell Aging by Repressing p16^{INK4a} Transcription. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **68**, 893-901. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0501-9>
- [8] Diepenbruck, M. and Christofori, G. (2016) Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and Metastasis: Yes, No, Maybe? *Current Opinion in Cell Biology*, **43**, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2016.06.002>
- [9] Tao, D., Pan, Y., Jiang, G., et al. (2015) B-Myb Regulates Snail Expression to Promote Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Invasion of Breast Cancer Cell. *Medical Oncology*, **32**, Article No. 412. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0412-y>
- [10] Xin, Z., Li, Y., Meng, L., Dong, L., Ren, J. and Men, J. (2022) Elevated Expression of the MYB Proto-Oncogene Like 2 (MYBL2)-Encoding Gene as a Prognostic and Predictive Biomarker in Human Cancers. *Mathematical Biosciences and Engineering*, **19**, 1825-1842.
- [11] Musa, J., Aynaud, M., Mirabeau, O., et al. (2017) MYBL2 (B-Myb): A Central Regulator of Cell Proliferation, Cell Survival and Differentiation Involved in Tumorigenesis. *Cell Death & Disease*, **8**, e2895. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.244>
- [12] Heinrichs, S., Conover, L.F., Bueso-Ramos, C.E., et al. (2013) MYBL2 Is a Sub-Haploinsufficient Tumor Suppressor Gene in Myeloid Malignancy. *elife*, **2**, e825. <https://doi.org/10.7554/eLife.00825>
- [13] 杨明, 朱旭东, 沈炀, 等. MYBL2 在前列腺癌患者组织中高表达并与不良预后相关[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(8): 1109-1118.
- [14] Yoshikawa, Y., Stopsack, K.H., Wang, X.V., et al. (2022) Increased MYBL2 Expression in Aggressive Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Molecular Oncology*, **16**, 3994-4010. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13314>
- [15] 马冰冰. 膀胱癌组织中 MYBL2、AGR2、PAX8 及 NR4A3 表达与临床病理特征及预后的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2024, 39(2): 219-221.
- [16] Liu, W., Shen, D., Ju, L., et al. (2022) MYBL2 Promotes Proliferation and Metastasis of Bladder Cancer through Transactivation of CDCA3. *Oncogene*, **41**, 4606-4617. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02456-x>
- [17] Zhong, F., Liu, J., Gao, C., Chen, T. and Li, B. (2022) Downstream Regulatory Network of MYBL2 Mediating Its

- Oncogenic Role in Melanoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 816070. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.816070>
- [18] Deng, Q., Wu, L., Li, Y. and Zou, L. (2021) MYBL2 in Synergy with CDC20 Promotes the Proliferation and Inhibits Apoptosis of Gastric Cancer Cells. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 957-966. <https://doi.org/10.17219/acem/135938>
- [19] Uvale, K., Shaik, A. and Kirubakaran, S. (2019) Inhibitors of Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase as Emerging New Generation Antimicrobial Agents. *MedChemComm*, **10**, 1290-1301. <https://doi.org/10.1039/C9MD00179D>
- [20] Zhao, J.Z., Wang, W., Liu, T., et al. (2022) MYBL2 Regulates Denovo Purine Synthesis by Transcriptionally Activating IMPDH1 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 1290. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10354-4>
- [21] Wei, M., Yang, R., Ye, M., et al. (2022) MYBL2 Accelerates Epithelial-Mesenchymal Transition and Hepatoblastoma Metastasis via the Smad/SNAI1 Pathway. *American Journal of Cancer Research*, **12**, 1960-1981.
- [22] Bayley, R., Ward, C. and Garcia, P. (2020) MYBL2 Amplification in Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1874**, Article 188407. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188407>
- [23] Thorner, A.R., Hoadley, K.A., Parker, J.S., et al. (2009) In Vitro and in Vivo Analysis of B-Myb in Basal-Like Breast Cancer. *Oncogene*, **28**, 742-751. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.430>
- [24] 许林波, 梁丽斯, 王蓓, 等. 血浆 M-CSF、MMP9、TIMP-1 水平及 HPV 阳性大鼠宫颈癌增殖能力的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1439-1443.
- [25] 林金端, 刘红伟, 张欣宁, 等. Mybl2 在不同病变程度宫颈组织中的表达[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 141-142, 145.
- [26] 林金端, 刘红伟, 李介华, 等. 宫颈上皮脱落细胞 mybl2 mRNA 表达水平及意义[J]. 广东医学, 2017, 38(18): 2814-2816.
- [27] Chen, T., Yang, S., Xu, J., Lu, W. and Xie, X. (2020) Transcriptome Sequencing Profiles of Cervical Cancer Tissues and SiHa Cells. *Functional & Integrative Genomics*, **20**, 211-221. <https://doi.org/10.1007/s10142-019-00706-y>
- [28] Qiu, H.Z., Huang, J., Xiang, C.C., et al. (2020) Screening and Discovery of New Potential Biomarkers and Small Molecule Drugs for Cervical Cancer: A Bioinformatics Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**, Article 1533033820980112. <https://doi.org/10.1177/1533033820980112>
- [29] Chiarini, A., Liu, D., Rassu, M., Armato, U., Eccher, C. and Dal Prà, I. (2019) Over Expressed TKTL1, CIP-2A, and B-Myb Proteins in Uterine Cervix Epithelium Scrapings as Potential Risk Predictive Biomarkers in HR-HPV-Infected LSIL/ASCUS Patients. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 213. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00213>
- [30] Le, L., Luo, J., Wu, H., Chen, L., Tang, X. and Fu, F. (2021) Overexpression of MYBL2 Predicts Poor Prognosis and Promotes Oncogenesis in Endometrial Carcinoma. *European Journal of Histochemistry*, **65**, Article 3226. <https://doi.org/10.4081/ejh.2021.3226>
- [31] 乐露露. 子宫内膜癌关键基因的筛选及分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [32] Häring, J., Skrzypczak, M., Stegerer, A., et al. (2012) Estrogen Receptor β Transcript Variants Associate with Oncogene Expression in Endometrial Cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, **29**, 1127-1136.
- [33] Liu, Q., Yu, M. and Zhang, T. (2022) Construction of Oxidative Stress-Related Genes Risk Model Predicts the Prognosis of Uterine Corpus Endometrial Cancer Patients. *Cancers*, **14**, Article 5572. <https://doi.org/10.3390/cancers14225572>
- [34] 许丁文, 雒森, 袁红网, 等. 基于生物信息学分析 MYBL2 在卵巢癌耐药性中的作用及其机制[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1166-1170.
- [35] Iness, A.N., Felthousen, J., Ananthapadmanabhan, V., et al. (2019) The Cell Cycle Regulatory DREAM Complex Is Disrupted by High Expression of Oncogenic B-Myb. *Oncogene*, **38**, 1080-1092. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0490-y>
- [36] Iness, A.N., Rubinsak, L., Meas, S.J., et al. (2021) Oncogenic B-Myb Is Associated with Deregulation of the DREAM-Mediated Cell Cycle Gene Expression Program in High Grade Serous Ovarian Carcinoma Clinical Tumor Samples. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 637193. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.637193>
- [37] Liu, Q., Liu, H., Huang, X., et al. (2023) A Targetable MYBL2-ATAD2 Axis Governs Cell Proliferation in Ovarian Cancer. *Cancer Gene Therapy*, **30**, 192-208. <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00538-2>
- [38] Qi, G., Zhang, C., Ma, H., et al. (2021) CDCA8, Targeted by MYBL2, Promotes Malignant Progression and Olaparib Insensitivity in Ovarian Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 389-415.
- [39] Han, J., Xie, R., Yang, Y., et al. (2021) CENPA Is One of the Potential Key Genes Associated with the Proliferation and Prognosis of Ovarian Cancer Based on Integrated Bioinformatics Analysis and Regulated by MYBL2. *Transla-*

tional Cancer Research, **10**, 4076-4086. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-175>

- [40] Pan, B., Wan, T., Zhou, Y., *et al.* (2023) The MYBL2-CCL2 Axis Promotes Tumor Progression and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Ovarian Cancer by Inducing Immunosuppressive Macrophages. *Cancer Cell International*, **23**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03079-2>