

转录因子MYBL2在恶性肿瘤中的研究进展

景佩缜¹, 王 脉¹, 韩睿文¹, 张旭东², 陈 蕊^{3*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院临床医学院, 陕西 西安

³西安医学院第一附属医院妇产科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘 要

成髓细胞瘤转录因子第2亚型(MYB proto-oncogene like 2, MYBL2)是MYB转录因子家族的成员, 参与多种细胞的增殖、分化、凋亡。近年来, MYBL2作为一种转录调节因子, 被发现其在肿瘤、炎症等疾病中具有重要作用。一方面, MYBL2直接与启动子结合区域结合, 另一种通过与其他蛋白质相互作用结合。随着研究的深入, MYBL2在恶性肿瘤中的调控作用及分子机制逐步被揭示, 但在不同肿瘤中的调控效应不尽相同。现在还需进一步研究MYBL2在各种恶性肿瘤中的调节机制, 在未来MYBL2有成为恶性肿瘤的治疗靶点可能。本文根据近年恶性肿瘤中MYBL2的作用及其分子机制展开综述, 为今后的研究提供新思路。

关键词

MYBL2, 恶性肿瘤, 信号通路, 治疗靶点

Research Progress of Transcription Factor MYBL2 in Malignant Tumors

Peizhen Jing¹, Mai Wang¹, Ruiwen Han¹, Xudong Zhang², Rui Chen^{3*}

¹Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

³Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

Abstract

MYB proto-oncogene like 2 (MYBL2) is a member of the MYB transcription factor family and is

*通讯作者。

文章引用: 景佩缜, 王脉, 韩睿文, 张旭东, 陈蕊. 转录因子 MYBL2 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 76-82. DOI: 10.12677/acm.2025.152318

involved in the proliferation, differentiation and apoptosis of various cells. In recent years, MYBL2, as a transcriptional regulator, has been found to play an important role in tumors, inflammatory diseases and other diseases. On one hand, MYBL2 binds directly to promoter binding regions, and the other binds by interacting with other proteins. With the deepening of research, the regulatory role and molecular mechanism of MYBL2 in malignant tumors have been gradually revealed, but the regulatory effect in different tumors is not the same. It is still necessary to further study the regulatory mechanism of MYBL2 in various malignant tumors, and MYBL2 may become a therapeutic target for malignant tumors in the future. In this paper, we reviewed the role and molecular mechanism of MYBL2 in malignant tumors in recent years, providing new ideas for future research.

Keywords

MYBL2, Malignant Tumors, Signal Pathway, Therapeutic Target

Copyright © 2025 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. MYBL2 简介

MYBL2 (MYB proto-oncogene like 2, 成髓细胞瘤转录因子第 2 亚型)属于 MYB 转录因子家族的成员。MYB 转录因子家族由三个成员组成: MYB (c-Myb)、MYBL1 (A-Myb)和 MYBL2 (B-Myb), 在细胞周期进程、细胞增殖及分化方面发挥重要作用[1]。该基因定位于 20q13 染色体上, 编码的蛋白属于 MYB 转录家族成员之一, MYB 结构域是一段 51~52 个氨基酸的肽段, 包含一系列高度保守的氨基酸残基和间隔序列, MYB 蛋白结构包含: 1) 在 N 端有一个高度保守的螺旋-转螺旋(HTH, helix-turnhelix) DNA 结合域(DBD, DNA-binding domain), 包括三个串联的重复结构域(约 50 个氨基酸, 其中包含色氨酸), 分别命名为 R1、R2 和 R3 [2]; 2) 一个保守的 C 末端负调控结构域(NRD, negative regulatory domain); 3) 以及位于蛋白质中央部分的反式激活结构域(TAD, trans-activating domain)。TAD 包括一个酸性区域和一个只在 MYB 和 MYBL1 中存在的七肽亮氨酸拉链重复序列[3]。MYBL2 可以通过细胞周期调控发挥作用, 在 G0/G1 期, MYBL2 被抑制表达, 进入 G1/S 期早期, MYBL2 表达上调并被 Cyclin A/E-CDK2 磷酸化激活, 在早中 S 期调控 G2/M 期基因表达[4]。MYBL2 在各种不同类型肿瘤中有表达, 并和肿瘤的发展及预后密切相关, 如卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌等, 本文主要综述 MYBL2 在各类肿瘤的作用机制, 为以后临床提出新的治疗靶点提供新的方向。

2. MYBL2 在恶性肿瘤中的研究现状

癌症的发生率和死亡率每年都在上升, 严重威胁到人们的生存与健康。最近的研究表明 MYBL2 在多种恶性肿瘤组织中表达失调, 可能在癌症的发生发展中起到重要作用。本文旨在概述截止目前, MYBL2 在常见的恶性肿瘤中的表达以及对肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、等的作用, 并阐述 MYBL2 在恶性肿瘤中的各种作用及潜在机制。

2.1. 前列腺癌

前列腺癌(PCa)是男性泌尿生殖系统最常见的肿瘤之一, 在全球范围位于男性恶性肿瘤发病和死亡率第 2 位和第 5 位[5]。MYBL2 在 PCa 中上调, 并与不良临床特征和危险因素相关, 此外 MYBL2 在 PCa

进展中参与肿瘤微环境的免疫反应[6]。MYBL2 是一种致癌基因, PCa 多个病理指标相关, 可以作为潜在的诊疗 PCa 患者预后的标志物和治疗肿瘤的靶标[7]。通过机制探究发现 MYBL2 的过表达通过诱导 Rac GTP 酶激活蛋白 1 (RACGAP1)介导的 RhoA 激活来抑制 Hippo 信号转导并刺激 YAP 活性, 并在雄激素依赖性 PCa 细胞中赋予 ADT 耐药性和转移表型。表明沉默 MYBL2 或用 YAP/TAZ 抑制剂维替泊芬或 RhoA 抑制剂辛伐他汀治疗, 可显著阻断去势小鼠模型中的 PCa 去势抵抗性生长和骨转移。结果表明, MYBL2 通过作用于 RACGAP1 的上游, 在 CRPC 进展中发挥关键作用, 并揭示了 PCa 中组成型 YAP 激活的新机制[8]。此外, MALAT1 在调节前列腺癌增殖和葡萄糖代谢中起关键作用, 通过敲低 MALAT1 影响 MYBL2 的蛋白和 mRNA 水平。而且 MALAT1 通过上调 MYBL2 来增强 mTOR 通路的磷酸化水平, 敲低 PCa 细胞系中的 MALAT1 或 MYBL2 可显著抑制其增殖能力。沉默前列腺癌细胞系中的 MALAT1/MYBL2/mTOR 轴会影响它们的糖酵解和乳酸水平[9]。在前列腺癌中, MYBL2 的促癌作用可被 miR-30a 抑制, 两者均可成为前列腺癌的治疗靶点。30RV22 细胞中 miR-1a 的上调改变细胞周期控制基因的表达和 AR 介导的转录, 而 LNCaP 细胞 miR-30a 的下调与 AR 介导的转录相反。MYBL2 下调影响细胞周期控制基因的表达和 AR 介导的转录, 抑制 22RV1 细胞的生长[10]。MYBL2 在前列腺癌中表达升高, 并通过多种机制影响前列腺癌的进展, 从多种角度研究抑制 MYBL2 表达可能对于前列腺癌的治疗有重大突破。

2.2. 乳腺癌

全球女性恶性肿瘤中最常见的乳腺癌(BC), 70%~80%的早期非远处转移的患者可治愈, 晚期乳腺癌伴远处转移者目前被认为是无法治愈的[11]。BC 中 MYBL2 的上调可以通过多种机制发生, 包括微 RNA 调节的变化、20q13 基因编码区的扩增以及 MYBL2 基因本身或相关基因中的单核苷酸多态性。MYBL2 高表达与 BC 转移、更差的无复发生存期和更短的总生存期相关, 证明 MYBL2 功能的上调会导致更具侵袭性的疾病提供了强有力的证据[12]。MYBL2 可以在乳腺癌细胞中广泛存在, MYBL2 过表达上调了 ABRACL 的含量, 表明 ABRACL 的高表达也可能有助于乳腺癌细胞的恶性生物学行为和 EMT 过程, MYBL2 刺激靶基因的转录并促进乳腺癌进入细胞周期的 S 期和 M 期、细胞增殖、迁移和侵袭, MYBL2 与细胞质中的 STRAP 相互作用并调节 STRAP 介导的 TGF- β 信号传导, 从而诱导 EMT 过程[13]。对于其中三阴性乳腺癌(TNBC)是最具侵袭性的乳腺癌亚型, 是一种 HER-2、ER 和 PR 阴性的肿瘤, 与其他 BC 亚型患者相比, TNBC 患者的转移和复发率显著更高[14]。有研究 MYBL2 诱导的 PITPNA-AS1 上调 SIK2 表达, 通过 miR-520d-5p 和 DDX54 驱动 TNBC 细胞过程[15]。

2.3. 肺癌

肺癌是全世界乃至我国导致癌症相关死亡的最主要原因[16]。已有研究证实 MYBL2 的异常表达对改变肺癌的生物学行为有广泛影响, MYBL2 的过表达与肺腺癌患者的生存率低有关[17]。MYBL2 通过与 FOXM1 一起作用的肺腺癌细胞中高表达基因的启动子结合来调节细胞周期 G2/M 过程(细胞存活、DNA 复制和 DNA 修复、细胞组装和组织以及细胞发育), 同时 FOXM1 抑制剂 FDI-6 (叉头结构域抑制剂 6)通过抑制 MYBL2 和 FOXM1 的活性并控制细胞死亡和细胞周期基因来抑制肺腺癌细胞增殖[18]。通过分子机制分析, LOXL1-AS1 被鉴定为细胞质 RNA, MYBL2 被 miR-423-5p 靶向并负修饰, 功能回复实验表明, MYBL2 敲低可以抵消 miR-423-5p 抑制介导的 LOXL1-AS1 下调肺腺癌细胞进展的增强。更重要的是, 发现 MYBL2 与 LOXL1-AS1 启动子相互作用, 表明 LOXL1-AS1/miR-423-5p/MYBL2 在肺腺癌中存在正反馈回路。这些发现揭示了 LOXL1-AS1 和 LOXL1-AS1/miR-423-5p/MYBL2 反馈回路在肺腺癌中的致癌作用, 有助于探索肺腺癌患者的有效治疗策略[19]。有证据证明肺腺癌表现出显著的基因组不稳定性

和过表达 DNA 损伤反应性, 无论疾病阶段如何, MYBL2 表达升高都是总生存期不良和无病生存期降低结果的有力标志物[20]。

2.4. 子宫内膜癌

子宫内膜癌(EC)是妇科三大恶性肿瘤之一, 其发病与高脂高热量饮食、肥胖症、糖尿病等密切相关[21]。分析癌症基因组图谱(TCGA)和基因表达综合(GEO)鉴定差异表达基因, MYBL2 显著上调, EC 中具有明显的拷贝数改变(CNA), 拷贝数扩增显著增加 MYBL2 mRNA 表达, 导致 EC 预后不良和严重的病理类型, 当 MYBL2 沉默时显著抑制 EC 细胞系的增殖并诱导细胞凋亡和 G1 期细胞周期停滞[22]。有研究表明, 在 ATAD2 高表达样本中的基因表达改变, 揭示了几个癌症相关基因(B-MYB、CDC、E2Fs)和基因集的上调, 这些基因集与侵袭性疾病和新靶向治疗的潜力有关。高 ATAD2 的原发性肿瘤表现出 B-MYB 相关通路的细胞周期调节和富集的变化, 进行的更具体的 GSEA 分析确定了与 B-MYB 特征相关的基因集, 以及转铁蛋白受体和雌二醇治疗中富含高 ATAD2 的患者[23]。

2.5. 卵巢癌

卵巢癌是生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 在女性癌症死亡患者中排名第五, 其病死率高于女性生殖系统的其他癌症类型, 卵巢癌患者一经诊断大多数为晚期(III期或IV期), 总的 5 年生存率仅为 30% [24]。通过单细胞 RNA 测序显示, 在恶性上皮细胞中的 MYBL2 参与卵巢癌的发生发展[25]。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耐药性, MYBL2 来源的肿瘤表明预后不良, 并且与卵巢癌中的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)选择性相关。MYBL2 转录激活的 CC 基序趋化因子配体 2 (CCL2), 在体外诱导 TAMs 募集和 M2 样极化。同样在使用同基因卵巢小鼠模型, 确定 MYBL2 促进恶性肿瘤并增加肿瘤浸润免疫而抑制巨噬细胞。细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2)是一种已知的上游激酶, 可磷酸化 MYBL2 并促进其转录功能, CDK2 的上游抑制剂 CVT-313 重新编码肿瘤微环境并降低了抗 PD-1 耐药性[26]。研究表明, 染色质修饰酶 ATAD2 在恶性肿瘤中赋予致癌能力和增殖优势, 是卵巢癌(OC)细胞增殖的标志物和驱动因素, ATAD2 显示出经典的 G2/M 进程特征, 起到促进有丝分裂进程的作用, ATAD2 沉默会反馈破坏 MYBL2 蛋白的稳定性, MYBL2 和 ATAD2 在组织和单细胞水平上的显著共表达突出了 OC 患者中存在 MYBL2-ATAD2 信号传导[27]。癌基因 MYBL2 的过表达与细胞增殖有关, 是癌症预后不良的标志物, 在增殖细胞中, B-Myb 与 MuvB 核心复合体相互作用, 形成 MMB (Myb-MuvB)复合体, 并促进有丝分裂所需基因的转录, 表明 B-Myb 的过表达会破坏人类细胞中的 DREAM 复合物, 并且这种活性取决 B-Myb 中完整的 MuvB 结合结构域[28]。MYBL2 靶向的 CDCA8 促进卵巢癌的恶性进展和奥拉帕尼不敏感, MYBL2 通过调节 CDCA8 增强卵巢癌细胞的侵袭特性, CDCA8 沉默联合奥拉帕尼治疗可能会对卵巢癌靶向治疗产生实质性进展[29]。

2.6. 肝癌

肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 在我国原发性肝癌的发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中分别居第 5 位和第 2 位[30]。据文献报道, MYBL2 在人类恶性肿瘤中具有相关性, 并且在肝细胞癌(HCC)中过度表达, Mybl2 表达和激活受遗传调控, Mybl2 上调通过细胞周期失调和激活与肿瘤进展相关的基因和通路, 诱导癌前和恶性肝细胞的快速生长和进展, siRNA 介导的 MYBL2 敲低抑制 CDC2、CCNA2 和 TOPA2 表达, 抗 Mybl2 siRNA 在 E2f1 转基因 HCC 细胞系中具有最高的抗增殖和凋亡作用。MYBL2 转染的 HepG2 和 Huh7 细胞增殖和 G1-S 和 G2-M 细胞周期增加[31]。有研究证明 MYBL2 激活 IMPDH1 的转录, 而敲除 MYBL2 延缓了 IMPDH1 的表达并抑制了 HCC 细胞的增殖。敲除 MYBL2 后的代谢组学分析

表明,它在嘌呤从头合成中是必不可少的,尤其是鸟嘌呤核苷酸。MYBL2 是嘌呤合成的关键调节因子,通过转录激活 IMPDH1 促进 HCC 进展,可能是 HCC 靶向治疗的潜在候选者[32]。长链非编码 RNA LINC01139 通过与 miR-2 家族竞争性结合,上调 MYBL2 来促进肝细胞癌的进展,敲除 LINC01139 抑制了 HCC 细胞的细胞增殖、克隆形成和转移, LINC01139/miR-30/MYBL2 建立参与调节 HCC 细胞增殖和转移的 ceRNA 网络[33]。

2.7. 胃癌

在常见恶性肿瘤中,胃癌(GC)发病率、死亡率分列第五位和第三位[34]。转录因子 MYBL2 激活 UBE2C 影响 DNA 损伤并促进胃癌进展和顺铂耐药。生物信息学分析预测,显着上调的 MYBL2 是 UBE2C 的上游转录因子。UBE2C 启动子区与 MYBL2 之间的结合关系通过双荧光素酶和 ChIP 验证。在挽救实验中发现 UBE2C 的过表达可逆转敲低 MYBL2 带来的抑制 GC 进展并促进 DDP 敏感性[35]。MYBL2 和 CDC20 之间的协同作用诱导 GC 细胞增殖并抑制细胞凋亡,这些作用可能涉及 Wnt/ β -catenin 信号通路。MYBL2 敲低抑制 HGC-27 细胞增殖并促进细胞凋亡,这些作用被 CDC20 过表达逆转。MYBL2 与 CDC20 相互作用并调节其表达。MYBL2 敲低还抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,而 CDC20 过表达显示出相反的效果[36]。PFDN2 可以通过促进 MYBL2 表达来促进细胞周期进程。从机制上讲,我们证明 PFDN2 可以通过促进 hnRNP D 的核转位来上调 MYBL2 表达,从而促进 MYBL2 转录程序。总之,我们发现 PFDN2 通过 hnRNP D-MYBL2 轴促进细胞周期进程,并可能作为 GC 的潜在生物标志物和治疗靶点[37]。

3. 总结

在恶性肿瘤中,MYBL2 是一个细胞周期调节基因,参与到各种恶性肿瘤细胞的细胞周期中,MYBL2 在 G2/M 进展中的主要作用变得越来越明显。MYBL2 也被证明可驱动癌细胞的增殖或细胞周期进展,如乳腺癌、结直肠癌、肝细胞癌、肺腺癌。在乳腺癌、结直肠癌和卵巢癌中,可能是由 DREAM 复合物组装失调引起的,例如,由于 p53 突变或 HPV16 E7 癌基因的转化,从而将 MYBL2 表达与负转录调控解偶联,并使 MYBL2 越来越多地 MuvB 和 FOXM1 结合,MYBL2 表达可以通过 microRNA 的失调在转录后水平上失调, microRNA 是一类小的非编码 RNA,通常在癌症中被发现失调,其中一些被证明会抑制 MYBL2 mRNA 表达。

近年来 MYBL2 引起越来越多的关注,MYBL2 在调控细胞周期、细胞增殖及分化,参与肿瘤细胞产生发挥重要作用。当肿瘤细胞形成时,MYBL2 作为癌症的扳机点,下游与肿瘤细胞复制相关调控因子就会被激活,以及产生恶性肿瘤无序增殖的恶性生物学行为。MYBL2 的沉默导致细胞凋亡、减少细胞的增殖、侵袭和转移,并明显降低癌症的恶性程度。MYBL2 可调控下游通路相关成分,既往的研究包括调控细胞周期和参与 DNA 复制的因子,对于 MYBL2 参与细胞周期的调控机制尚不清楚,因此应进一步研究。除了对与 MYBL2 相关的治疗靶点进行积极探索和机制研究外,还需要研究发现卵巢癌的诊断生物标志物和替代标志物,且诊断和治疗的进展需要进一步的研究和技术改进。近年来,随着肿瘤靶向治疗的迅猛发展,提供给我们一种新的思路,是否可以通过免疫靶向治疗,更好地指导个体化治疗及改善卵巢癌患者的预后情况。因此,彻底阐明 MYBL2 的功能将有助于提高卵巢癌的临床诊断和预后。

参考文献

- [1] Musa, J., Aynaud, M., Mirabeau, O., Delattre, O. and Grunewald, T.G. (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>
- [2] Ogata, K., Hojo, H., Aimoto, S., Nakai, T., Nakamura, H., Sarai, A., *et al.* (1992) Solution Structure of a DNA-Binding

- Unit of Myb: A Helix-Turn-Helix-Related Motif with Conserved Tryptophans Forming a Hydrophobic Core. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **89**, 6428-6432. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.14.6428>
- [3] Lipsick, J.S., Manak, J., Mitiku, N., Chen, C., Fogarty, P. and Guthrie, E. (2001) Functional Evolution of the Myb Oncogene Family. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **27**, 456-458. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2001.0404>
 - [4] Tarasov, K.V., Tarasova, Y.S., *et al.* (2008) B-MYB Is Essential for Normal Cell Cycle Progression and Chromosomal Stability of Embryonic Stem Cells. <https://dash.harvard.edu/handle/1/7628330>
 - [5] Dyba, T., Randi, G., Bray, F., *et al.* (2021) The European Cancer Burden in 2020: Incidence and Mortality Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers—PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8568058/>
 - [6] Jiao, M., Zhang, F., Teng, W. and Zhou, C. (2022) MYBL2 Is a Novel Independent Prognostic Biomarker and Correlated with Immune Infiltrates in Prostate Cancer. *International Journal of General Medicine*, **15**, 3003-3030. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s351638>
 - [7] 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.
 - [8] Li, Q., Wang, M., Hu, Y., Zhao, E., Li, J., Ren, L., *et al.* (2021) MYBL2 Disrupts the Hippo-Yap Pathway and Confers Castration Resistance and Metastatic Potential in Prostate Cancer. *Theranostics*, **11**, 5794-5812. <https://doi.org/10.7150/thno.56604>
 - [9] Mu, X., Shen, Z., Lin, Y., Xiao, J., Xia, K., Xu, C., *et al.* (2022) LncRNA-MALAT1 Regulates Cancer Glucose Metabolism in Prostate Cancer via MYBL2/mTOR Axis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2022/8693259>
 - [10] Li, X., Jiao, M., Hu, J., Qi, M., Zhang, J., Zhao, M., *et al.* (2020) miR-30a Inhibits Androgen-Independent Growth of Prostate Cancer via Targeting MYBL2, FOXD1, and SOX4. *The Prostate*, **80**, 674-686. <https://doi.org/10.1002/pros.23979>
 - [11] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., *et al.* (2019) Breast Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
 - [12] 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>
 - [13] Li, J. and Chen, H. (2022) Actin-binding Rho Activating C-Terminal Like (ABRACL) Transcriptionally Regulated by MYB Proto-Oncogene Like 2 (MYBL2) Promotes the Proliferation, Invasion, Migration and Epithelial-Mesenchymal Transition of Breast Cancer Cells. *Bioengineered*, **13**, 9019-9031. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2056821>
 - [14] Reddy, G.M. (2017) Clinicopathological Features of Triple Negative Breast Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **11**, EC05-EC08. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/21452.9187>
 - [15] Liu, B., Yao, P., Xiao, F., Guo, J., Wu, L. and Yang, Y. (2021) MYBL2-Induced PITPNA-AS1 Upregulates SIK2 to Exert Oncogenic Function in Triple-Negative Breast Cancer through miR-520d-5p and DDX54. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02956-6>
 - [16] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
 - [17] Musa, J., Aynaud, M.M., *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://www.nature.com/articles/cddis2017244>
 - [18] Lee, Y., Wu, Z., Yang, S., Schreiner, S.M., Gonzalez-Smith, L.D. and Rhie, S.K. (2022) Characterizing and Targeting Genes Regulated by Transcription Factor MYBL2 in Lung Adenocarcinoma Cells. *Cancers*, **14**, Article 4979. <https://doi.org/10.3390/cancers14204979>
 - [19] Li, W., Zhang, B., Jia, Y., Shi, H., Wang, H., Guo, Q., *et al.* (2019) LncRNA LOXL1-AS1 Regulates the Tumorigenesis and Development of Lung Adenocarcinoma through Sponging miR-423-5p and Targeting MYBL2. *Cancer Medicine*, **9**, 689-699. <https://doi.org/10.1002/cam4.2641>
 - [20] Morris, B.B., Wages, N.A., Grant, P.A., Stukenberg, P.T., Gentzler, R.D., Hall, R.D., *et al.* (2021) MYBL2-Driven Transcriptional Programs Link Replication Stress and Error-Prone DNA Repair with Genomic Instability in Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 585551. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.585551>
 - [21] 中国抗癌协会子宫体肿瘤专业委员会, 中国妇产科精准医学协会, 长三角地区妇科质控委员会, 等. 子宫内膜癌手术治疗质量控制与评价标准中国专家共识(2024 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(6): 626-637. <https://d.wanfangdata.com.cn/Periodical/zgsyfykycz202406014>
 - [22] Le, L., Luo, J., Wu, F.F., *et al.* (2021) Overexpression of MYBL2 Predicts Poor Prognosis and Promotes

- Oncogenesis in Endometrial Carcinoma. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782625/>
- [23] Krakstad, C., Tangen, I.L., Hoivik, E.A., Halle, M.K., Berg, A., Werner, H.M., *et al.* (2015) ATAD2 Overexpression Links to Enrichment of B-Myb-Translational Signatures and Development of Aggressive Endometrial Carcinoma. *Oncotarget*, **6**, 28440-28452. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4955>
- [24] Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E., Miller, K.D., Samimi, G., Runowicz, C.D., *et al.* (2018) Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 284-296. <https://doi.org/10.3322/caac.21456>
- [25] Shao, W., Lin, Z., Xiahou, Z., Zhao, F., Xu, J., Liu, X., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Reveals That MYBL2 in Malignant Epithelial Cells Is Involved in the Development and Progression of Ovarian Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1438198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438198>
- [26] Pan, B., Wan, T., Zhou, Y., Huang, S., Yuan, L., Jiang, 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>
- [27] Liu, Q., Liu, H., Huang, X., Fan, X., Xiao, Z., Yan, R., *et al.* (2022) 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>
- [28] Iness, A.N., Felthousen, J., Ananthapadmanabhan, V., Sesay, F., Saini, S., Guiley, K.Z., *et al.* (2018) 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>
- [29] Qi, G.H., Zhang, C.Y., *et al.* (2021) CDCA8, Targeted by MYBL2, Promotes Malignant Progression and Olaparib Insensitivity in Ovarian Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **11**, 389-415. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575078/>
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532-559.
- [31] Frau, M., Ladu, S., Calvisi, D.F., Simile, M.M., Bonelli, P., Daino, L., *et al.* (2011) MYBL2 Expression Is under Genetic Control and Contributes to Determine a Hepatocellular Carcinoma Susceptible Phenotype. *Journal of Hepatology*, **55**, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.031>
- [32] Zhao, J., Wang, W., Liu, T., Zhang, L., Lin, D., Yao, J., *et al.* (2022) MYBL2 Regulates De Novo 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>
- [33] Li, Z., Chu, H., Jia, M. and Li, L. (2020) Long Noncoding RNA LINC01139 Promotes the Progression of Hepatocellular Carcinoma by Upregulating MYBL2 via Competitively Binding to miR-30 Family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **525**, 581-588. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.116>
- [34] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [35] Long, J., Zhu, B., Tian, T., Ren, L., Tao, Y., Zhu, H., *et al.* (2023) Activation of UBEC2 by Transcription Factor MYBL2 Affects DNA Damage and Promotes Gastric Cancer Progression and Cisplatin Resistance. *Open Medicine*, **18**, Article 20230757. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0757>
- [36] Deng, Q.X., Wu, L.J., Li, Y.M., *et al.* (2021) MYBL2 in Synergy with CDC20 Promotes the Proliferation and Inhibits Apoptosis of Gastric Cancer Cells. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358419/>
- [37] He, Q., Ding, Z., Chen, T., Wu, H., Song, J., Xiang, Z., *et al.* (2023) PFDN2 Promotes Cell Cycle Progression via the hnRNP-MYBL2 Axis in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1164070. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1164070>