

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0071-06

综述

转录因子 Yin Yang-1 在头颈部肿瘤的研究进展

李文静, 田霖丽, 刘鸣

(哈尔滨医科大学附属第二医院 耳鼻咽喉头颈外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: Yin Yang-1 (YY1) 是一种锌指蛋白, 是 GLI-Krüppel 家族的成员, 其可以作为转录抑制因子、激活因子或启动因子结合蛋白, 指导并启动细胞和病毒基因的转录。因 YY1 的表达及功能与细胞周期的进展密切相关, 最近被广泛应用于肿瘤生物学模型中。一些证据表明, YY1 的表达和/或激活除了在正常的生物学过程中起调节作用外, 还与肿瘤的发生有关。该文主要对 YY1 在转录调控、胚胎发育作用及其在头颈部肿瘤中的研究进展做一综述。

关键词: 头颈部肿瘤; YY1; 转录激活; 转录抑制; 抑癌基因; 促癌基因

中图分类号: R739

文献标识码: A

Research progress of transcription factor Yin yang-1 (YY1) in head and neck cancer

Wen-jing Li, Lin-li Tian, Ming Liu

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Yin Yang-1 (YY1) is a zinc finger protein and a member of the GLI-Krüppel family which can act as a transcriptional repressor, an activator or promoter binding protein to direct and initiate transcription of many cell and viral genes. It has recently been widely used in tumor biological models, because its expression and function are closely related to the cell cycle progress. Some evidence shows that, in addition to playing a regulatory role in normal biological processes, the expression and/or activation of YY1 is also associated with tumorigenesis. This paper mainly reviews the research progress of YY1 in transcriptional regulation, embryonic development and its application in head and neck cancer.

Keywords: head and neck neoplasms; YY1 transcription factor; transcriptional activation; transcriptional repression; tumor suppressor; tumor promoter

阴阳 1 (Yin-yang 1, YY1) 是具有 4 个 C2H2 型锌指, 含有多个功能域的转录因子^[1], 是锌指 DNA 结合蛋白 GLI-Krüppel 家族的一员, 位于人类 14 号染色体 q32.2 段的端粒区。YY1 可以根据启动子环境、与其相互作用的介质和染色质结构的不同, 对基因进行激活或灭活的表达^[2]。YY1 参与调节的正常生物学过程包括胚胎发生和发育、细胞分化、细

胞生长和增殖、DNA 修复和程序化细胞凋亡。据估计, 约 10% 的人类启动子可以由 YY1 调节^[2]。最近与 YY1 相关的研究大多将 YY1 与癌症发展联系起来, YY1 可以调节癌基因的激活与抑癌基因的抑制。YY1 也被认为是一个关键的信号通路, 可成功进行靶向癌症治疗^[3]。有研究表明 YY1 促进某些抑癌基因的激活, 如 *p53* 和 *BRCA1*^[4-5]。本文就 YY1 在

收稿日期: 2020-12-10

[通信作者] 刘鸣, E-mail: liumingorl@qq.com

转录调控及胚胎发育过程中的作用及其在头颈部肿瘤中的研究进展做一综述。

1 YY1的生物学特性

1.1 YY1在转录调控中的作用

根据其相互作用的伙伴, YY1可同时扮演转录激活因子和抑制因子的角色。YY1可通过与多种因素相互作用, 从而控制其作为转录激活因子或抑制因子的功能。事实上, YY1的活动是由多种蛋白质相互作用控制的。包括基础转录机制蛋白如TATA结合蛋白、TFIIB、TBP、TAF55、RNA聚合酶II, 序列特异性DNA结合转录激活剂如Sp1、c-Myc、ATF/CREB、C/EBP, 以及各种转录调控分子如E1A、TAFII55、p300、CREB结合蛋白(CBP)、HDAC1、HDAC2和HDAC3等^[6]。

YY1作为一种转录激活因子, 对许多基因起着积极的调控作用。YY1调控基因表达的机制之一是通过竞争和阻止抑制因子与基因启动子的结合。例如, MAKHLLOUF等^[6]报道YY1直接与X染色体失活特异性转录物(Xist)5'-区结合, 激活Xist启动子活性。在这种情况下, YY1与Xist抑制因子REX1竞争以结合到Xist 5'区。但是, 本研究尚不清楚YY1在Xist启动子上成核的转录激活复合物的特性。WANG等^[7]报道目前已有参与转录共激活的特定YY1相互作用伙伴。例如, ATF6在内质网络应激过程中起关键作用, 并诱导编码ER伴侣蛋白的葡萄糖调节蛋白(Grp)基因与YY1相互作用, YY1与ATF6的相互作用增强了其转录活性, 从而诱导“Grp”基因^[8]。最近一项研究描述了INO80是一种染色质重塑酶, 是YY1必不可少的转录辅激活因子^[9]。YY1与INO80相互作用, 将其招募到目标基因中诱导其表达。INO80不仅作为一种共激活剂, 而且还帮助YY1访问和结合目标启动子的位点^[11]。INO80-YY1复合物激活的基因之一是CDC6, 其在DNA复制和细胞分裂中起作用^[10]。此外, INO80-YY1复合物还被证明可以调节基因组稳定性并参与同源重组介导的DNA修复^[11-12]。此外, YY1还通过与Sp1相互作用参与转录起始, 其相互作用已被证明可以启动小鼠心血管发育中胚层相关蛋白1(mesoderm posterior 1, Mesp1)的转录^[11]。由于Mesp1的激活与早期心肌细胞分化和心脏发育相

关, YY1-Sp1相互作用可能通过Mesp1的上调来促进心肌细胞分化及心脏发育。

YY1通过与多种蛋白质相互作用来抑制多种基因的转录。例如, YY1与NF- κ B协同抑制Bim, Bim是Bcl-2家族的促凋亡成员。虽然NF- κ B信号转导参与了YY1^[12]的诱导表达, 但值得注意的是, 在多发性骨髓瘤中, YY1与典型的NF- κ B受体相互作用, YY1受体复合物抑制Bim启动子^[13]。这一观察具有重要的意义, 因为RelA被广泛认为是一种转录激活因子, 而在与YY1形成复合物时, RelA被证明是Bim启动子上的转录抑制因子。由于Bim具有促凋亡的功能, YY1-RelA复合物对其的抑制作用已被证明在多发性骨髓瘤细胞的存活中发挥重要作用。此外, 包括RelB和cRel在内的NF- κ B家族的其他成员被证明转录诱导YY1对TLR3的表达, 并且TLR3下游的YY1被证明与IFN- β 启动子结合, 并通过阻止IRF7与IFN- β 启动子结合抑制YY1^[14]。TLR3下游YY1的抑制功能在微调IFN- β 表达的量 and 持续时间中起重要作用^[15]。然而, 尚不清楚在这种情况下YY1是否与NF- κ B形成转录抑制复合物。虽然YY1-RelA复合物显示出作为转录抑制因子起作用, 但其复合物在多形性胶质母细胞瘤(GBM)细胞中作为转录激活因子起作用并促进GBM生长^[14]。YY1与许多因子相互作用, 调节各种基因。

1.2 YY1在胚胎发生和发育中的作用

YY1与胚胎分化和细胞系的分化有关。有报道称, YY1纯合子缺失可以使小鼠在胚胎移植期间产生致死性和致畸性。此外, YY1杂合子的缺失使小鼠胚胎显示发育延迟和神经生长缺陷^[15]。与此相一致, 还有报告显示完全敲除YY1可导致胞质分裂失败和完全阻断细胞增殖^[16]。此外, 通过对YY1靶基因的分析发现YY1靶基因在细胞存活、凋亡、增殖、发育和分化中起着重要的作用, 表明YY1在胚胎发育过程中协调了一个复杂的转录网络来调控多种生物学过程^[17]。与从小鼠获得的数据一致, YY1缺失或突变的人类个体表现出一种复杂的综合征, 其特征包括行为异常、认知障碍、进食问题以及宫内发育缺陷^[18]。这种综合征被称为“YY1综合征”, 其主要原因是YY1的单倍体功能不全, 导致组蛋白H3K27乙酰化功能受损, YY1调节

整体转录输出功能紊乱^[19]。除了在成人胚胎发生和组织形成中的作用外, YY1 还在干细胞中发挥重要作用。有研究发现 YY1 与 BAF 复合物相互作用, 从而促进小鼠胚胎干细胞的增殖和多潜能性^[18]。因此, 敲除 YY1 或 Smarca4 (BAF 复合物的核心成分) 会导致小鼠胚胎干细胞上多能性标记的急剧减少^[20]。除在小鼠胚胎干细胞中的作用外, 最近的一份报告显示 YY1 在神经嵴干细胞中的重要作用^[21]。这些作者通过结合代谢组学、ChIP-Seq 和 RNA-Seq 等分析发现, YY1 在神经嵴干细胞中控制多种代谢途径, 并且有条件地敲除 YY1 导致所有神经嵴衍生物发育不全^[21]。由于黑色素细胞在发育过程中来源于神经嵴干细胞, 这些作者进一步证明了条件敲除 YY1 会抑制黑色素瘤小鼠模型中黑色素瘤的生长^[19]。在最近的另一份文章中, 已经表明 YY1 通过调节基质金属蛋白酶 2 (matrix metallo proteinases 2, MMP-2) 的表达在母胎滋养细胞侵袭中起关键作用, MMP-2 是滋养细胞侵袭的关键参与者^[22]。重要的是, 有作者还发现, 在反复流产患者中, 滋养细胞中 YY1 的表达明显减少^[20]。进一步的研究表明, YY1 调控 Hox 转录反义 RNA (HOTAIR) 的表达, 进而触发 PI3K-Akt 信号通路, 导致 MMP2 的表达增强和滋养细胞的侵袭^[23]。有趣的是, 与反复流产患者 YY1 水平降低一致, 还发现反复流产患者的 HOTAIR 表达较低, 这可能是反复流产患者中滋养细胞 MMP2 表达降低的原因^[21]。总的来说, YY1 除了在癌症方面的作用外, 在胚胎发育方面也起着核心作用。

2 YY1 在头颈部肿瘤中的表达

最近研究发现, YY1 在多种恶性肿瘤组织中存在异常表达, 如乳腺癌^[22]、前列腺癌^[23]、宫颈癌^[24]、结肠癌^[25]、肺癌等^[26]。YY1 除了具有转录激活因子和抑制因子两种相反的功能外, 在癌症中也表现出两面性, 既可以表现为抗肿瘤效应, 也可以表现为促肿瘤效应, 例如乳腺癌^[27]和肺癌等^[28]。头颈部恶性肿瘤是 2018 年全球第 7 大常见癌症 (新增约 89 万例, 死亡约 45 万人)^[28]。头颈癌早期症状不典型且容易局部复发及远处转移, 多数患者确诊时已为晚期, 导致其 5 年生存率 <60%。早期发现的患者即使经过积极的手术或放疗化疗等

相关治疗, 仍有 20% ~ 30% 的患者发生复发或和远处转移, 而患者死亡的主要原因是因为远处转移^[29]。对肿瘤发生、发展过程有限的认识, 限制了头颈部肿瘤有效的预防和治疗。目前研究发现 YY1 在头颈部恶性肿瘤中也存在异常表达, 并可以调控肿瘤细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡过程。

2.1 YY1 与鼻咽癌

鼻咽癌是好发于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤。根据国际癌症研究机构的研究, 2018 年新发鼻咽癌病例约 12.9 万例, 占新诊断癌症的 0.7%^[30]。鼻咽癌是我国南方和东南亚地区最常见的癌症。过去几十年的流行病学趋势表明, 生活方式和环境可能是鼻咽癌发病的主要因素。引起鼻咽癌的危险诱因包括 EBV 感染^[31]、环境致癌物、高危饮食习惯^[31]和高危基因型等^[32]因素。目前的治疗方案首选放射治疗, 而新型的分子靶向治疗是目前最为热点的治疗恶性肿瘤的方式。YY1 可以促进鼻咽癌细胞的生长和迁移。SU 等^[33]最近的研究发现了一种新的 LncRNA, 并将其命名为鼻咽癌拷贝数扩增转录物 1 (nasopharyngeal carcinoma copy number amplified transcript 1, NPCCAT1), 其在鼻咽癌组织中的表达增加, 研究人员还发现 NPCCAT1 直接结合 YY1 mRNA 5'-UTR, 促进 YY1 mRNA 翻译, 并上调 YY1 蛋白水平, 从而促进鼻咽癌的进展。NPCCAT1 通过上调 YY1 的水平促进裸鼠体内肿瘤的生长。因此发现 YY1 是 NPCCAT1 在鼻咽癌中的功能靶点。提示 NPCCAT1 在介导鼻咽癌的过程中有 YY1 参与, YY1 在鼻咽癌的靶向治疗中可以作为潜在靶点, 但 YY1 在鼻咽癌中致癌作用的具体机制有待进一步研究调查。

2.2 YY1 与口腔癌

口腔癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 发病率和病死率都很高。在常见的癌症排名第 6 位^[31], 5 年生存率约为 50%^[34]。在所有类型的口腔癌中, 鳞状细胞癌 (SCC) 是最常见的一种。口腔癌包括牙龈癌、舌癌、软硬腭癌、颌骨癌、口底癌等, 病因包括长期吸烟饮酒史、口腔卫生差的原因。治疗包括手术治疗、放疗化疗等方法。YY1 在口腔癌组织中的表达增加, BEHERA 等^[35]通过免疫组织化学发现在口腔癌组织中 YY1 的表达显著增加。通过敲除 YY1、MTT 实验、克隆实验等实验方法证实

YY1 在 AW8507 口腔癌细胞系中促进肿瘤增殖、促肿瘤血管生成和促肿瘤转移的作用。诱导沉默 YY1 可以影响小鼠肿瘤的生长。辅激活剂相关的精氨酸甲基转移酶 1 (coactivator associated arginine methyltransferase 1, CARM1) 在口腔癌组织中表达明显高于正常组织, 研究人员发现 CARM1 的表达增加是通过 YY1 转录因子调控的。敲除 YY1 在可以使口腔癌细胞系中的 CARM1 的表达减少。同时发现 YY1 是 CARM1 介导的精氨酸甲基化的底物, CARM1 使 YY1 甲基化并协同激活 YY1 介导的转录。总之, CARM1 和 YY1 被发现通过正反馈相互调节以促进口腔癌的进展^[35]。在不久的将来, 临床相关的 RNAi 治疗和小分子抑制剂也可以被开发并用于靶向 YY1 和 CARM1, 以抑制口腔癌的生长。

2.3 YY1 与喉癌及下咽癌

根据最新的全球癌症统计数据, 在 2018 年, 喉癌和下咽癌共占全球癌症中 350 917 例, 死亡人数中占 180 770 例。喉鳞状细胞癌是最常见的喉癌亚型, 在呼吸系统肿瘤发病率排名第 2 位^[31]。目前, 对喉癌及下咽癌的治疗方法主要包括手术、放化疗和综合治疗。晚期患者多伴随喉发声及吞咽等生理功能的缺失。因此深入探讨癌基因和抑癌基因之间的作用和关系, 有利于进一步揭示肿瘤发生发展的生物学规律, 确定预后标志物和选择潜在的治疗靶点, 提高病人的生存率。

邱广斌等^[36]发现 YY1 蛋白及 mRNA 在喉癌组织中的表达增加, 并且伴有颈部淋巴结转移的患者肿瘤组织的 YY1 水平明显高于无转移的患者。MYCT1 (Myc target 1) 是邱广斌等^[36]所在实验室从喉鳞状细胞癌克隆得到的新基因。MYCT1 在喉癌组织中表达减少, 其与转录因子 YY1 的关系是 YY1 通过结合并抑制 MYCT1 启动子, 从而直接抑制 MYCT1 刺激喉癌细胞增殖和迁移。证明 MYCT1 是 YY1 的新靶点。提示 YY1 是喉癌发生发展的潜在癌基因, 是一个有用的靶基因^[37]。

齐力等^[38]运用 RT-qPCR 及 Western blotting 等方法发现在下咽癌组织中 YY1 的 mRNA 及蛋白的表达明显增加。应用 Transwell 实验检测细胞迁移能力, 发现敲减 YY1 能够抑制下咽癌 FaDu 细胞的迁移能力。目前 YY1 与下咽癌相关关系的研究很少, YY1 在下咽癌中的信号传导通路及转移过程等机制仍

然不明确需进一步研究。

2.4 YY1 与甲状腺癌

甲状腺癌是最常见的内分泌系统肿瘤。其发病率在全球不断上升, 好发于儿童、青少年及年轻人^[31, 39]。根据组织病理学特征, 甲状腺癌分为分化型甲状腺癌和未分化型甲状腺癌, 分化型甲状腺癌 80% 以上为乳头状甲状腺癌, 甲状腺滤泡癌约占 9%, 甲状腺髓样癌不足 5%; 未分化型甲状腺癌占有甲状腺癌病例不足 2%^[40]。

与其他癌症比较, YY1 在甲状腺癌中的作用尚未完全发现。最近, ARRIBAS 等^[41]证实甲状腺癌细胞中 YY1 的 mRNA 和蛋白水平均高于癌旁正常细胞, 并且免疫组织化学结果显示, 甲状腺乳头状癌中 YY1 的表达高于滤泡状甲状腺癌。这与程维刚等^[42]实验结果一致。虽然 YY1 是如何促进甲状腺癌进展的机制尚不清楚, 但最近的研究表明, miR-544 和 miR-141-3p 两种 miRNA 可以通过靶向 YY1 来抑制甲状腺癌的生长^[43-44]。需要进一步研究 YY1 在甲状腺癌中的作用, 以明确 YY1 如何促进甲状腺肿瘤发生、发展的机制。

3 展望

目前的研究显示, YY1 基因在多种人类恶性肿瘤中存在异常表达, 并且大量体外研究结果证明 YY1 基因在肿瘤的发生及侵袭过程中占重要地位。越来越多的文献表明 YY1 在多种癌症中过度表达, 尤其在头颈部恶性肿瘤中, 并且 YY1 水平升高与癌症的临床预后不良相关。目前主要存在的问题在于缺乏足够的动物体内研究, 对 YY1 与各个恶性肿瘤相关具体作用机制仍未完全明确。尤其对 YY1 在头颈部恶性肿瘤作用机制的研究仍相当匮乏, 并且缺少在临床实践中的应用。部分研究结果提示目前 YY1 靶向治疗方式包括 NF- κ B 信号通路抑制剂、NO 供体、小分子干扰、YY1 相关 miRNA 调控等, 这些仍需要进一步的动物模型来验证^[45]。可以预期 YY1 在头颈部恶性肿瘤相关研究中具有广阔的前景, 深入研究必将为头颈部恶性肿瘤治疗提供新的靶点和治疗方向。

参 考 文 献 :

- [1] BUSHMEYER S, PARK K, ATCHISON M L. Characterization of functional domains within the multifunctional transcription factor, YY1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(50): 30213-30220.
- [2] USHEVA A, SHENK T. YY1 Transcriptional initiator: protein interactions and association with a DNA site containing unpaired strands[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(24): 13571-13576.
- [3] SHI J M, HAO A X, ZHANG Q, et al. The role of YY1 in oncogenesis and its potential as a drug target in cancer therapies[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2015, 15(2): 145-157.
- [4] QI Y G, YAN T, CHEN L, et al. Characterization of YY1 OPB peptide for its anticancer activity[J]. *Current Cancer Drug Targets*, 2019, 19(6): 504-511.
- [5] YAO Y L, YANG W M, SETO E. Regulation of transcription factor YY1 by acetylation and deacetylation[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2001, 21(17): 5979-5991.
- [6] MAKHLOUF M, OUIMETTE J F, OLDFIELD A, et al. A prominent and conserved role for YY1 in Xist transcriptional activation[J]. *Nature Communications*, 2014, 5(1): 1-12.
- [7] WANG C Y, LIANG Y J, LIN Y S, et al. YY1AP, a novel co-activator of YY1[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(17): 17750-17755.
- [8] LI M, BAUMEISTER P, ROY B, et al. ATF6 as a transcription activator of the endoplasmic reticulum stress element: thapsigargin stress-induced changes and synergistic interactions with NF-Y and YY1[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(14): 5096-5106.
- [9] WU S, SHI Y, MULLIGAN P, et al. A YY1-INO80 complex regulates genomic stability through homologous recombination-based repair[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007, 14(12): 1165-1172.
- [10] CAI Y, JIN J J, YAO T T, et al. YY1 functions with INO80 to activate transcription[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007, 14(9): 872-874.
- [11] BEKETAEV I, ZHANG Y, WENG K C, et al. cis-regulatory control of *Mesp1* expression by YY1 and SP1 during mouse embryogenesis[J]. *Developmental Dynamics*, 2016, 245(3): 379-387.
- [12] POTLURI V, NOOTHI S K, VALLABHAPURAPU S D, et al. Transcriptional repression of *Bim* by a novel YY1-RelA complex is essential for the survival and growth of Multiple Myeloma[J]. *PloS One*, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0066121.
- [13] WATERS M R, GUPTA A S, MOCKENHAUPT K, et al. RelB acts as a molecular switch driving chronic inflammation in glioblastoma multiforme[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8(6): 1-14.
- [14] SIEDNIENKO J, HALLE A, NAGPAL K, et al. TLR3-mediated IFN- β gene induction is negatively regulated by the TLR adaptor MyD88 adaptor-like[J]. *European Journal of Immunology*, 2010, 40(11): 3150-3160.
- [15] DONOHOE M E, ZHANG X, MC GINNIS L, et al. Targeted disruption of mouse Yin Yang 1 transcription factor results in peri-implantation lethality[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1999, 19(10): 7237-7244.
- [16] AFFAR E B, GAY F, SHI Y, et al. Essential dosage-dependent functions of the transcription factor yin yang 1 in late embryonic development and cell cycle progression[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, 26(9): 3565-3581.
- [17] WANG J, WU X G, WEI C, et al. YY1 positively regulates transcription by targeting promoters and super-enhancers through the BAF complex in embryonic stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(4): 1324-1339.
- [18] GABRIELE M, VULTO-VAN SILFHOUT A T, GERMAIN P L, et al. YY1 haploinsufficiency causes an intellectual disability syndrome featuring transcriptional and chromatin dysfunction[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2017, 100(6): 907-925.
- [18] WANG J, WU X G, WEI C, et al. YY1 positively regulates transcription by targeting promoters and super-enhancers through the BAF complex in embryonic stem cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10(4): 1324-1339.
- [19] VARUM S, BAGGIOLINI A, ZURKIRCHEN L, et al. Yin Yang 1 orchestrates a metabolic program required for both neural crest development and melanoma formation[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(4): 637-653.
- [20] TIAN F J, CHENG Y X, LI X C, et al. The YY1/MMP2 axis promotes trophoblast invasion at the maternal - fetal interface[J]. *The Journal of pathology*, 2016, 239(1): 36-47.
- [21] ZHANG Y, JIN F, LI X C, et al. The YY1-HOTAIR-MMP2 signaling axis controls trophoblast invasion at the maternal-fetal interface[J]. *Molecular Therapy*, 2017, 25(10): 2394-2403.
- [22] SHEN X, ZHONG J X, YU P, et al. YY1-regulated LINC00152 promotes triple negative breast cancer progression by affecting on stability of PTEN protein[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 509(2): 448-454.
- [23] CAMACHO-MOCTEZUMA B, QUEVEDO-CASTILLO M, MELENDEZ-ZAJGLA J, et al. YY1 negatively regulates the XAF1 gene expression in prostate cancer[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2019, 508(3): 973-979.
- [24] WANG W X, YUE Z N, TIAN Z P, et al. Expression of Yin Yang 1 in cervical cancer and its correlation with E-cadherin expression and HPV16 E6[J]. *PloS One*, 2018, 13(2): e0193340.
- [25] ZHU G Q, QIAN M P, LU L S, et al. O-GlcNAcylation of YY1 stimulates tumorigenesis in colorectal cancer cells by targeting SLC22A15 and AANAT[J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(9): 1121-1131.
- [26] HUANG T H, WANG G S, YANG L, et al. Transcription factor YY1 modulates lung cancer progression by activating lncRNA-PVT1[J]. *DNA and Cell Biology*, 2017, 36(11): 947-958.

- [27] YANG W L, FENG B Q, MENG Y H, et al. FAM3C-YY1 axis is essential for TGF β - promoted proliferation and migration of human breast cancer MDA - MB - 231 cells via the activation of HSF1[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(5): 3464-3475.
- [28] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *Ca Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [29] HO A S, KRAUS D H, GANLY I, et al. Decision making in the management of recurrent head and neck cancer[J]. *Head & neck*, 2014, 36(1): 144-151.
- [30] CHEN C, SHEN L J, LI B F, et al. Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2014, 110(3): 409-415.
- [31] CHAN K C A, WOO J K S, KING A, et al. Analysis of plasma Epstein - Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(6): 513-522.
- [32] SOUSA H, MESQUITA L, RIBEIRO J, et al. Polymorphisms in host immune response associated genes and risk of nasopharyngeal carcinoma development in Portugal[J]. *Immunobiology*, 2016, 221(2): 145-152.
- [33] SU H X, LIU L, ZHANG Y, et al. Long noncoding RNA NPCCAT1 promotes nasopharyngeal carcinoma progression via upregulating YY1[J]. *Biochimie*, 2019, 157: 184-194.
- [34] CHI A C, DAY T A, NEVILLE B W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update[J]. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(5): 401-421.
- [35] BEHERA A K, KUMAR M, SHANMUGAM M K, et al. Functional interplay between YY1 and CARM1 promotes oral carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(38): 3709-3724.
- [36] 邱广斌, 邱广蓉, 徐振明, 黄带发, 宫立国, 李春义, 孙兴和, 孙开来. 6q25 区域内一个新基因 MTLC 的克隆及特性分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2003(2): 10-13.
- [37] QU S Y, SUN Y Y, LI Y H, et al. YY1 directly suppresses MYCT1 leading to laryngeal tumorigenesis and progress[J]. *Cancer Medicine*, 2017, 6(6): 1389-1398.
- [38] 齐力, 候艳, 宋丽华. 转录因子 YY1 促进下咽癌细胞的迁移能力[J]. *基础医学与临床*, 2019, DOI: 10.16352/j. issn. 1001-6325.2019.09.019.
- [39] VERGAMINI L B, FRAZIER A L, ABRANTES F L, et al. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2014, 164(6): 1481-1485.
- [40] FERRARI S M, FALLAHI P, POLITTI U, et al. Molecular targeted therapies of aggressive thyroid cancer[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2015, 6: 176.
- [41] ARRIBAS J, CASTELLVÍ J, MARCOS R, et al. Expression of YY1 in differentiated thyroid cancer[J]. *Endocrine Pathology*, 2015, 26(2): 111-118.
- [42] 程维刚, 刘九洲, 李蕾蕾, et al. YinYang1 在分化甲状腺癌中的表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(9): 2133-2136.
- [43] FANG M, HUANG W L, WU X, et al. MiR-141-3p suppresses tumor growth and metastasis in papillary thyroid cancer via targeting Yin Yang 1[J]. *The Anatomical Record*, 2019, 302(2): 258-268.
- [44] WANG F, LI Z Q, SUN B. MiR544 inhibits the migration and invasion of anaplastic thyroid cancer by targeting Yin Yang1[J]. *Oncology Letters*, 2019, 17(3): 2983-2992.
- [45] HAYS E, BONAVIDA B. YY1 regulates cancer cell immune resistance by modulating PD-L1 expression[J]. *Drug Resistance Updates*, 2019, 43: 10-28.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李文静, 田霖丽, 刘鸣. 转录因子 Yin Yang-1 在头颈部肿瘤的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 71-76.

Cite this article as: LI W J, TIAN L L, LIU M. Research progress of transcription factor Yin yang-1 (YY1) in head and neck cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 71-76.