

Секретируемый белок YB-1 и его прогностическая значимость

А.А. Ставровская¹, Н.И. Моисеева¹, Г.П. Генс², Е.Ю. Рыбалкина¹

¹НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Дедегатская, 20, стр 1

Контакты: Наталья Ивановна Моисеева N.I.Moiseeva@gmail.com

Многофункциональный белок YB-1 (*Y box-binding protein 1*) в клетках прокариот и эукариот участвует в различных процессах, среди других выполняя функции регулятора транскрипции и трансляции многих генов. Внутриклеточная локализация и экспрессия YB-1 является признанным прогностическим маркером для некоторых злокачественных новообразований. Однако относительно недавно стало понятно, что YB-1 может выделяться из клеток и присутствует в жидкостях организма, в том числе находясь внутри везикул. В обзоре собраны данные относительно содержания секретируемого YB-1 (сYB-1) в сыворотке крови у больных с воспалительными заболеваниями и различными опухолями. Изучается влияние сYB-1 на нормальные и опухолевые клетки. Рассматриваются данные, показывающие, что внутриклеточный YB-1 и сYB-1 по-разному влияют на клетки. Обсуждается прогностическая значимость сYB-1 и его формы YB-1/p18 при злокачественных новообразованиях.

Ключевые слова: секретируемый YB-1, YB-1/p18, биологический маркер опухоли, SASP

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-50-56

Secreted protein YB-1 and its prognostic significance

A.A. Stavrovskaya¹, N.I. Moiseeva¹, G.P. Guens², E.Yu. Rybalkina¹

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

The multifunctional protein YB-1 in prokaryotes and eukaryotes participates in various processes, among others performing the functions of a regulator of transcription and translation of many genes. Intracellular localization and expression of YB-1 is an acknowledged prognostic marker for certain malignant tumors. However, it has recently become clear that YB-1 can be released from cells and present in body fluids, including inside vesicles. The review collected data on the secretion YB-1 (sYB-1) content in blood serum from patients with inflammatory diseases and various tumors. There is analyzed the influence of sYB-1 on normal and tumor cells. Data are presented that show that intracellular YB-1 and sYB-1 affect cells differently. The prognostic significance of sYB-1 and its form YB-1/p18 in malignant neoplasms is discussed.

Key words: secreted YB-1, YB-1/p18, biological tumor marker, SASP

Введение

Данный обзор посвящен секретируемому белку YB-1 (secreted Y box-binding protein 1, сYB-1). Однако основные сведения относительно участия этого белка в процессах канцерогенеза и опухолевой прогрессии получены при изучении внутриклеточного белка YB-1, поэтому сначала остановимся на его значении для жизнедеятельности клетки, связанном с его цитоплазматической и ядерной локализацией. YB-1 — многофункциональный белок, принадлежащий к суперсемейству белков, обладающих эволюционно консервативным доменом холодового шока (CSD), взаимодействующих с ДНК и РНК клетки [1, 2].

Интерес к YB-1 и его внутриклеточной локализации начался с работы R.C. Vargou и соавт. в 1997 г., в которой было показано, что YB-1 является транскрипционным фактором для гена *MDR1*, кодирующего белок Р-гликопротеин, основного АВС-транспортера, ответственного за множественную лекарственную устойчивость [3]. С этого момента количество работ, посвященных YB-1 как в связи с множественной лекарственной устойчивостью [4, 5], так и с другими аспектами опухолевой прогрессии постоянно возрастало. Показано, что YB-1 участвует в регуляции многих клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и ответ на стрессовые воздействия [6, 7].

Взаимодействуя с ДНК и РНК, YB-1 функционирует как в цитоплазме, так и в клеточном ядре. Связываясь с ДНК в ядре клетки, YB-1 выполняет функции фактора транскрипции и осуществляет положительную и отрицательную модуляцию транскрипции широкого ряда генов, а также модификацию хроматина [6, 7]. YB-1 проявляет свойства шаперона нуклеиновых кислот и взаимодействует с большим количеством других белков. Взаимодействуя с нуклеиновыми кислотами, YB-1 принимает участие практически во всех процессах, зависящих от ДНК и матричной РНК (мРНК), включая репликацию и репарацию ДНК, транскрипцию, сплайсинг и трансляцию мРНК [8–10]. Он упаковывает и стабилизирует мРНК и осуществляет глобальную и специфическую регуляцию экспрессии генов на различных уровнях [7, 11].

Содержание этого белка значительно возрастает в клетках злокачественных опухолей различного гистогенеза (по сравнению с соответствующими нормальными тканями). Показано, что внутриклеточный YB-1 принимает участие в регуляции практически всех основных процессов малигнизации, включая активацию инвазии и метастазирования, нарушения регуляции размножения клеток, снижения способности к апоптозу [6, 7]. Таким образом, очевидно, что внутриклеточный YB-1 – важный участник канцерогенеза и опухолевой прогрессии.

Следует подчеркнуть, что в исследованиях прогностической значимости внутриклеточного YB-1 при онкологических заболеваниях показано, что уровень экспрессии гена *YB-1* в опухолевых клетках является четким и независимым от молекулярно-биологических подтипов опухолей фактором прогноза рака молочной железы (РМЖ). Высокая экспрессия этого гена ассоциирована с ухудшением показателя безрецидивной выживаемости больных РМЖ [12], а также больных с другими новообразованиями [13, 14]. Кроме того, белок YB-1 является потенциальной мишенью для таргетной терапии [15]. Однако существует не только внутриклеточный YB-1, но и белок сYB-1, который может циркулировать в крови.

Секретируемый YB-1 и его роль в организме

Белок сYB-1 при воспалении. Впервые в работе В.С. Фруге и соавт. было показано, что YB-1 выделяется из клеток, в частности из мезангиальных, и моноцитов (находясь внутри микровезикул), в ответ на добавление индуктора воспаления – липополисахарида [16]. Белок сYB-1 связывался с рецептором Notch-3 на поверхности клеток-мишеней [17] и активировал сигнальный путь, контролируемый рецептором Notch-3, в результате чего Notch-3 перемещался в ядра клеток-мишеней, где происходила активация генов, контролируемых Notch-3, а экспрессия гена *Notch-3* возрастала [17, 18]. Авторы этих работ выдвинули гипотезу, постулирующую: 1) ауторегуляцию количества YB-1: вслед за активацией экспрессии YB-1 такими стимуляторами,

как PDGF- β , тромбин или интерферон- γ , YB-1 начинает регулировать свою собственную транскрипцию; 2) функционирование YB-1 в качестве компонента мРНК (мессенджерного рибонуклеинового комплекса), определяющего синтез интерлейкина 2 при активации Т-клеток; 3) участие YB-1 в осуществлении фенотипических эффектов TGF- β ; 4) влияние YB-1 на передачу сигнала через рецептор Notch-3.

Повышение транскрипционной активности внутриклеточного YB-1 в результате воздействия сYB-1 может привести к усилению воспалительных реакций. Показано, что внутриклеточный YB-1 регулирует экспрессию многих белков, участвующих в воспалительных реакциях. К ним относятся факторы роста PDGF- β , VEGF1, интерлейкин 2, GM-CSF, TGF- β , некоторые из их рецепторов, а также белки, имеющие отношение к клеточному матриксу (MMP-2, коллаген 1-го и 2-го типов, некоторые антигенпрезентирующие или участвующие в адгезии клеток молекулы). YB-1 участвует в регуляции экспрессии CCL5 (RANTES) – важного хемокина, секретируемого нормальными Т-клетками и являющегося существенным звеном процессов воспаления [19, 20].

Белок сYB-1 при канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Воспаление, процессы канцерогенеза и опухолевой прогрессии тесно связаны. Молекулы, регулируемые YB-1, вовлечены в регуляцию воспаления в тканях опухолей. К числу этих молекул принадлежат EGFR, ERBB2, STAT3, mTOR, MMP-2, CCL5 и CD44 [7]. Все эти молекулы также могут принимать участие в процессах эволюции опухолевых клонов. В этой взаимосвязи важная роль принадлежит и YB-1 [7].

Влияние сYB-1 на размножение клеток. Показано, что сYB-1 стимулирует размножение клеток-мишеней. На линии клеток почки человека (HK-2) и крысиных моноцитах было обнаружено увеличение уровня синтеза ДНК при добавлении рекомбинантного YB-1 по сравнению с «голодающими» клетками на 90 и 40 % соответственно, в то время как в положительном контроле (10 % fcs) этот уровень составил 35 и 60 % соответственно [16]. Мы исследовали влияние сYB-1, полученного рекомбинантным методом, на пролиферацию 3 линий клеток РМЖ человека (MCF-7, BT-474 и HBL-100) [21]. При добавлении сYB-1 к клеткам РМЖ уровень их пролиферации достоверно увеличивался на 10–40 %, но степень увеличения и сроки, в которые наблюдалось влияние сYB-1 на пролиферацию, были разными для различных линий опухолевых клеток. Под действием сYB-1 в клетках линии MCF-7 наблюдалось перемещение Notch-3 с мембраны в перинуклеарное пространство. Таким образом, пролиферативный эффект сYB-1 существует, но зависит от контекста клеток-мишеней.

Аналогичная работа проведена другим коллективом авторов, которые показали, что добавление в среду сYB-1 приводит к усилению пролиферации, инвазии

и метастазирования клеток НерG2, и он также связывается с Notch-3 [22].

Влияние сYB-1 на подвижность и устойчивость клеток. Продемонстрировано влияние сYB-1 на подвижность мезангиальных клеток (клеток почечных клубочков). Авторы наблюдали стимуляцию заживления «раны», нанесенной на монослой, под влиянием сYB-1 [16]. В клеточной линии РМЖ человека HBL-100 нами также обнаружена тенденция к более быстрому закрытию «раны» при добавлении сYB-1. Однако в клеточной линии MCF-7 того же гистогенеза этого не наблюдалось. Таким образом, и данный эффект сYB-1 существует, но зависит от контекста клеток-мишеней (если речь идет об опухолевых клетках).

Одна из важных функций внутриклеточного белка YB-1 в клетке — участие в регуляции ответа на стрессовые воздействия окружающей среды (цитотоксические препараты, облучение и др.) и увеличение экспрессии генов семейства ABC-транспортёров, обуславливающих множественную лекарственную устойчивость [4, 23]. Вопрос заключается в том, участвует ли сYB-1 в развитии устойчивости к химиопрепаратам. Выживаемость клеток 3 исследуемых линий (MCF-7, HBL-100 и BT-474) оценивали при воздействии нескольких препаратов, относящихся к разным группам по механизму их действия [21]. Наши опыты показывают, что сYB-1 не повышает устойчивость клеток к большинству химиопрепаратов, используемых при лечении РМЖ, существует даже некоторая тенденция к небольшому снижению устойчивости (на 5–8 % по сравнению с контролем). Таким образом, по крайней мере в этом состоит отличие эффектов внутриклеточного YB-1 и сYB-1.

Паттерны экспрессии под действием сYB-1. Группа авторов, изучавших активность сYB-1 при болезнях почек, выдвинула гипотезу о том, что сYB-1 при нефритах принимает участие в ауторегуляторном цикле этого белка, способствуя переходу внутриклеточного YB-1 в ядра клеток, что повышает его транскрипционную активность, которая приводит к активации генов, кодирующих PDGF- β и интерферон- γ [17]. Авторы считают, что YB-1 является важным регулятором процессов воспаления, влияющим на экспрессию цитокинов и их рецепторов, белков клеточного матрикса и другие белки клеточной адгезии.

По нашим данным, влияния сYB-1 и внутриклеточного YB-1 на активность генов опухолевых клеток существенно различаются [21]. Чтобы оценить воздействие сYB-1 на профиль экспрессии генов в клетках культуры MCF-7, мы использовали биочипы. При высоком уровне достоверности ($p = 0,01$) через 6 ч после добавления сYB-1 изменений в генной активности не наблюдалось. Через 24 ч экспрессия 39 генов снизилась на 65–85 % от исходного уровня. При разделении на функциональные группы можно отметить, что изменилась экспрессия 4 генов, ответственных за апоптоз (*EBAG9*, *GLO1*, *PDCD6*, *PTRH2*), 5 генов,

ответственных за адгезию клеток и организацию цитоскелета (*GPR56*, *PTPRF*, *RPSA*, *SCARB2*, *KIAA1598*). Также снижение экспрессии наблюдалось для генов, участвующих в регуляции пролиферации (*DNAJA2*) и продвижении по клеточному циклу (*GMNN*, *PSMB1*, *TFDPI*), и 6 генов, ответственных за транскрипцию. Таким образом, сYB-1 снизил число мРНК генов, вовлеченных в контроль важнейших клеточных процессов. Он тормозил активность различных генов в клетках MCF-7. В результате трансфекции комплементарной ДНК гена *YB-1* в эти клетки активность разных групп генов, наоборот, возрастала. Таким образом, складывается мнение о том, что влияние сYB-1 на нормальные клетки почек и клетки опухолей человека различно. Однако для окончательного вывода требуются дальнейшие исследования.

Секретируемый YB-1 как прогностический маркер при различных заболеваниях

Определение фрагмента YB-1/p18 в сыворотке крови. Через 2 года после открытия активной роли сYB-1 появилась первая работа по оценке клинической значимости белка сYB-1 и его фрагментов в сыворотке крови пациентов с воспалительными и онкологическими заболеваниями. Авторы обнаружили фрагмент сYB-1 с молекулярной массой 18 кДа, который появлялся у больных раком легкого, но не у здоровых доноров. Этот фрагмент был назван YB-1/p18, и было показано, что он является частью домена холодового шока YB-1 [24]. Далее авторы определяли YB-1/p18 в сыворотке крови у больных с опухолями различного гистогенеза (легкого, РМЖ, гемобластозы и др.) и воспалительными заболеваниями и обнаружили его у 87 % (32/37) пациентов с опухолями легких, у 70 % (7/10) больных РМЖ, у 68 % (42/62) пациентов с гемобластозами. При этом YB-1/p18 не выявлялся в сыворотке крови 33 здоровых лиц, хотя и был найден у 10 (17 %) из 60 пациентов группы неонкологических заболеваний.

На этой же выборке больных авторы сравнили диагностическую ценность YB-1/p18 с 13 известными маркерами онкологических заболеваний, такими как СА 15–3, 19–9, 72–4 и 125; канцероэмбиональный антиген; альфа-фетопротеин и т.д. YB-1/p18 оказался наиболее чувствительным общим показателем для опухолей, но не был хорошим прогностическим фактором [25].

В последней работе этой же группы ученых с помощью иммуноферментного анализа была определена концентрация YB-1/p18 в крови здоровых доноров ($n = 132$) и больных раком яичников ($n = 206$, из них 91 % с III–IV стадией по FIGO) [26]. Результаты исследования показали, что у больных раком яичников концентрация YB-1/p18 в крови значительно ниже, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,0001$). Авторы полагают, что происходит маскирование эпитопов фрагментом YB-1/p18 в мультибелковом комплексе и это приводит к снижению сигнала, детектируемом

с помощью ELISA. Тем не менее определение YB-1/p18 позволяет диагностировать рак яичников на ранних стадиях [26].

Таким образом, сывороточный YB-1/p18 с высокой частотой обнаруживался в сыворотке крови пациентов с различными онкологическими нозологиями и может рассматриваться как маркер неоплазий.

Определение полноразмерного сYB-1 в сыворотке. Кроме фрагмента YB-1/p18 в некоторых исследованиях определяют количество полноразмерного белка сYB-1 в сыворотке. Так, было проведено небольшое исследование по сравнению уровня сYB-1 у здоровых доноров ($n = 10$) и пациентов с эндометриозом ($n = 12$). Уровень сYB-1 оказался значительно выше у пациентов с эндометриозом ($p = 0,004$), а чувствительность и специфичность теста на основании сYB-1 составили 83,3 и 70,0 % соответственно [27].

Недавно разработан хемилюминисцентный иммунный тест на сYB-1, используемый для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы показали, что комбинация сYB-1 + альфа-фетопротеин значительно повышает чувствительность теста: 74 % для сYB-1, 45 % для альфа-фетопротеина и 90 % для их комбинации [28].

Показано, что у больных РМЖ с метастазами в кости сYB-1 ассоциирован с более быстрым появлением внекостных отдаленных метастазов ($p = 0,04$), а также с быстрым прогрессированием костных мета-

стазов ($p = 0,03$). Кроме того, высокая экспрессия сYB-1 положительно коррелирует с экспрессией ин-терлейкина 6 [29].

Определение антител к сYB-1 в сыворотке. В сыворотке крови больных с первичным аутоиммунным циррозом печени были найдены аутоантитела к сYB-1 [30]. Опубликована диссертация, посвященная внеклеточному YB-1 при нейробластомах [31]. В этом исследовании в сыворотке крови больных с нейробластомами обнаружено повышенное количество аутоантител к сYB-1 и показано, что оно нарастает с прогрессированием заболевания.

Таким образом, сYB-1 или аутоантитела к нему обнаруживаются в сыворотке крови лиц с различными заболеваниями, с наиболее высокой частотой при злокачественных новообразованиях. Результаты ряда исследований сYB-1 у онкологических больных представлены в таблице.

YB-1 и секреторный фенотип клеточных популяций

Выделение сYB-1 из клеток может быть связано с секреторным фенотипом клеточных популяций. Термин «секреторный фенотип клеток, ассоциированный со старением» (senescence associated secretory phenotype, SASP), появился при изучении клеточного старения (КС). КС определяют как остановку клеточного деления, изменения морфологии клеток, изменения экспрессии генов и функций кодируемых ими белков [32].

Клинические исследования, посвященные определению сYB-1

сYB-1	Метод	Нозология	Результат	Год	Ссылка
Фрагмент YB-1/p18	Иммуноблоттинг	Воспалительные и онкологические заболевания	В сыворотке больных появляется фрагмент YB-1/p18 – потенциальный маркер для диагностики	2011	[24]
Фрагмент YB-1/p18	Иммуноблоттинг	Онкологические заболевания	YB-1/p18 обладает высокой специфичностью и может быть использован для скрининга онкологических заболеваний	2014	[25]
Фрагмент YB-1/p18	Иммуноферментный анализ (ELISA)	Рак яичника	YB-1/p18 – маркер раннего рака яичников	2016	[26]
Полноразмерный сYB-1	Хемилюминисцентный иммунный тест (CLIA)	Гепатоцеллюлярная карцинома	В комбинации с альфа-фетопротеином – диагностика	2013	[28]
Полноразмерный сYB-1	Иммуноблоттинг	Эндометриоз	сYB-1 – биомаркер наличия эндометриоза	2015	[27]
Полноразмерный сYB-1	Иммуноферментный анализ (ELISA)	Рак молочной железы	сYB-1 ассоциирован с низкой безрецидивной выживаемостью	2017	[29]
Аутоантитела к сYB-1	Иммуноферментный анализ (ELISA)	Нейробластома	Количество аутоантител к сYB-1 коррелирует со стадией заболевания	2012	[31]

Остановка деления клеток при КС связана с выраженными изменениями набора (паттерна) экспрессируемых генов (более 40), она сопровождается секрецией клетками многих цитокинов, факторов роста, протеаз, что и представляет собой SASP [33]. КС и ассоциированный с ним SASP рассматривали как ингибиторы опухолевого роста, поскольку стареющие опухолевые клетки перестают размножаться. Однако в последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что стареющие опухолевые клетки выделяют факторы, которые могут стимулировать канцерогенез и опухолевую прогрессию [32, 33]. Необходимо подчеркнуть, что SASP характерен как для человека, так и для мыши, он присущ клеткам разного гистогенеза (фибробlastам, эпителию, эндотелию, астроцитам и др.), т. е. SASP широко распространен [32, 34].

Постановка диагноза SASP важна, так как составляющие эксудата могут послужить промоторами усиления пролиферации и злокачественного перерождения эпителия. Секретируемые факторы могут стимулировать ангиогенез, запускать эпителиально-мезенхимальный переход, усиливать инвазию опухолевых клеток [32, 33]. Естественно, что появляются работы по диагностике SASP. Их цель – внедрение методов диагностики SASP в клиническую практику [35].

Может ли сУВ-1 входить в эксудат, выделяемый клетками при КС, т. е. быть составной частью SASP? Показано, что количество аутоантител к сУВ-1 повышено в сыворотке крови пациентов с нейробlastомами, и наибольшее их количество находят у больных, имеющих IV стадию заболевания, т. е. у леченых больных. Также обнаружено, что сУВ-1 определяется в кондиционированной среде, при культивации культур клеток нейробlastом [31]. Это свидетельствует о том, что клетки нейробlastом *in vivo* и *in vitro* секретируют белок УВ-1. Вполне вероятно, что этот феномен связан с КС, поскольку известно, что химиотерапия может индуцировать КС [35–37].

Влияет ли УВ-1 на КС, а соответственно на SASP? На культурах фибробlastов мышинных эмбрионов с генотипом *УВ-1*^{-/-} (нокаут по гену *УВ-1*) показано, что эти клетки уже через 12 ч культивирования переставали размножаться, их морфология изменялась (в характерную для стареющих клеток сторону), и они начинали экспрессировать маркер КС β-галактозидазу [36]. Это впервые свидетельствовало в пользу того, что УВ-1 может влиять на КС: при снижении экспрессии УВ-1 клетки стареют. Это позволяет предположить, что УВ-1 подавляет КС. В дальнейшем было обнаружено, что количество белка УВ-1 снижается в ходе пассирования мышинных эмбриональных фибробlastов в культуре, и это снижение коррелирует

с повышенной экспрессией гена – супрессора злокачественного роста *p16^{INK4A}*. Повышенная экспрессия УВ-1 приводила к усилению пролиферации мышинных клеток [38].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что способность опухолевых клеток к секреции может быть связана с повышенным количеством внутриклеточного УВ-1. Показано, что клетки почки собаки линии MDCK, экспрессирующие УВ-1, более онкогенны по ряду признаков по сравнению с клетками, не экспрессирующими УВ-1 [39]. Анализ секретомы этих клеток и сравнение его с секретомом родительских (не экспрессирующих УВ-1 клеток) показали, что клетки УВ-1+ секретируют факторы, усиливающие ангиогенез [40]. Однако в данных работах использованы лишь единичные линии клеток. Неясно, насколько часто наблюдается связь повышенного количества внутриклеточного УВ-1 с повышенной секреторной функцией клеток.

Продемонстрировано, что УВ-1 регулирует синтез целого ряда цитокинов/хемокинов и таким образом может влиять на состав эксудата при SASP [19, 41, 42].

Хотелось бы привлечь внимание к опубликованному в июле 2017 г. обзору Р.К. Мауга и соавт. [43], в котором обсуждаются возможности использования УВ-1 в качестве биологического маркера и терапевтической мишени при различных онкологических заболеваниях. Однако, на наш взгляд, секретируемой форме этого белка внимания уделено недостаточно.

Заключение

Анализ имеющихся данных показывает, что белок сУВ-1, который определяют в сыворотке крови пациентов и других внеклеточных жидкостях, с повышенной частотой встречается у больных со злокачественными новообразованиями. Таким образом, обнаружение в сыворотке крови пациентов сУВ-1 может служить поводом для назначения обследования на наличие злокачественного новообразования и (или) воспаления. Это позволяет рассматривать сУВ-1 как секреторный онкомаркер.

сУВ-1 влияет на соседние клетки, увеличивая их пролиферацию и ускоряя клеточное движение, т. е. наблюдается четкий биологический эффект сУВ-1. Эти данные свидетельствуют о том, что сУВ-1 является активным компонентом опухолевой прогрессии. Можно полагать, что сУВ-1 – важная составляющая секреторного фенотипа клеточных популяций (SASP). Следовательно, имеет смысл искать пути воздействия на сУВ-1. Поскольку исследований сУВ-1 в крови пациентов немного, необходимо продолжить эту работу, используя иные антитела и другие группы пациентов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-34-01 351 Мол_a).

Financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-34-01 351 Мол_a).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wolffe A.P. Structural and functional properties of the evolutionarily ancient Y-box family of nucleic acid binding proteins. *Bio Essays* 1994;16(4):245–51.
2. Familiari M., Almouzni G., Wolffe A.P. Isolation of a potentially functional Y-box protein (MSY-1) processed pseudogene from mouse: evolutionary relationships within the EF1A/dbpB/YB-1 gene family. *Gene* 1994;141(2):255–9.
3. Bargou R.C., Jürchott K., Wagener C. et al. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic *MDR1* gene expression. *Nat Med* 1997;3(4):447–50.
4. Kuwano M., Uchiumi T., Hayakawa H. et al. The basic and clinical implications of ABC transporters, Y-box-binding protein-1 (YB-1) and angiogenesis-related factors in human malignancies. *Cancer Sci* 2003;94(1):9–14.
5. Ставровская А.А., Генс Г.П. Новое в изучении множественной лекарственной устойчивости клеток рака молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии* 2015;(1):39–51. [Stavrovskaya A.A., Guens G.P. News in the studies of multidrug resistance of breast cancer cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2015;(1):39–51. (In Russ.)].
6. Елисеева И.А., Ким Е.Р., Гурьянов С.Г., Овчинников Л.П. Y-бок-связывающий белок 1 (YB-1) и его функции. *Успехи биологической химии* 2011;(51):65–132. [Eliseeva I.A., Kim E.R., Gur'yanov S.G., Ovchinnikov L.P. Y-box-binding protein 1 (YB-1) and its functions. *Uspekhi biologicheskoy khimii* = *Advances in Biochemistry* 2011;(51):65–132. (In Russ.)].
7. Lasham A., Print C.G., Woolley A.G. et al. YB-1: oncoprotein, prognostic marker and therapeutic target? *Biochem J* 2013;449(1):11–23.
8. Kretov D.A., Curmi P.A., Hamon L. et al. mRNA and DNA selection via protein multimerization: YB-1 as a case study. *Nucleic Acids Res* 2015;43(19):9457–73.
9. Kim E.R., Selyutina A.A., Buldakov I.A. et al. The proteolytic YB-1 fragment interacts with DNA repair machinery and enhances survival during DNA damaging stress. *Cell Cycle* 2013;12(24):3791–803.
10. Kljashtorny V., Nikonov S., Ovchinnikov L. et al. The cold shock domain of YB-1 segregates RNA from DNA by non-bonded interactions. *PLoS One* 2015;10(7):e0130318.
11. Lyabin D.N., Eliseeva I.A., Ovchinnikov L.P. YB-1 protein: functions and regulation. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014;5(1):95–110.
12. Wang X., Guo X.B., Shen X.C. et al. Prognostic role of YB-1 expression in breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):1780–91.
13. Jiang L., Yuan G.L., Liang Q.L. et al. Positive expression of Y-box binding protein 1 and prognosis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;10.
14. Shinkai K., Nakano K., Cui L. et al. Nuclear expression of Y-box binding protein-1 is associated with poor prognosis in patients with pancreatic cancer and its knockdown inhibits tumor growth and metastasis in mice tumor models. *Int J Cancer* 2016;139(2):433–45.
15. Kosnopfel C., Sinnberg T., Schittek B. Y-box binding protein 1 – a prognostic marker and target in tumour therapy. *Eur J Cell Biol* 2014;93:61–70.
16. Frye B.C., Halfter S., Djurdjaj S. et al. Y-box protein-1 is actively secreted through a non-classical pathway and acts as an extracellular mitogen. *EMBO Rep* 2009;10(7):783–9.
17. Rauen T., Raffetseder U., Frye B.C. et al. YB-1 acts as a ligand for Notch-3 receptors and modulates receptor activation. *J Biol Chem* 2009;284(39):26928–40.
18. van Roeyen C.R., Scurt F.G., Brandt S. et al. Cold shock Y-box protein-1 proteolysis autoregulates its transcriptional activities. *Cell Commun Signal* 2013;11:63.
19. Raffetseder U., Rauen T., Djurdjaj S. et al. Differential regulation of chemokine CCL5 expression in monocytes/macrophages and renal cells by Y-box protein-1. *Kidney Int* 2009;75(2):185–96.
20. Kang S., Lee T.A., Ra E.A. et al. Differential control of interleukin-6 mRNA levels by cellular distribution of YB-1. *PLoS One* 2014;9(11):e112754.
21. Moiseeva N.I., Stromskaya T.P., Rybalkina E.Y. et al. Effects of extracellular YB-1 protein on cultured cells of human breast cancer. *Biochem Suppl Ser A Membr Cell Biol* 2013;7:21–8.
22. Shi J., Li P., Zou L. et al. Extracellular Y-box binding protein-1 promotes proliferation and metastasis of HepG2 cells through Notch3 receptor. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2016;24:202–6.
23. Gordillo G.M., Biswas A., Khanna S. et al. Multidrug Resistance-associated Protein-1 (MRP-1)-dependent Glutathione Disulfide (GSSG) efflux as a critical survival factor for oxidant-enriched tumorigenic endothelial cells. *J Biol Chem* 2016;291:10089–103.
24. Tacke F., Kanig N., En-Nia A. et al. Y-box protein-1/p18 fragment identifies malignancies in patients with chronic liver disease. *BMC Cancer* 2011;11:185.
25. Tacke F., Galm O., Kanig N. et al. High prevalence of Y-box protein-1/p18 fragment in plasma of patients with malignancies of different origin. *BMC Cancer* 2014;14:33.
26. Rohr I., Braicu E.I., En-Nia A. et al. Y-box protein-1/p18 as novel serum marker for ovarian cancer diagnosis: a study by the Tumor Bank Ovarian Cancer (TOC). *Cytokine* 2016;85:157–64.
27. Ahrens T., Silveira C.G., Banz-Jansen C. et al. Evaluation of YB-1 levels in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;191:68–71.
28. Pu L., Jing S., Bianqin G. et al. Development of a Chemiluminescence immunoassay for serum YB-1 and its clinical application as a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon* 2013;13:e8918.
29. Ferreira A.R., Bettencourt M., Alho I. et al. Serum YB-1 (Y-box binding protein 1) as a biomarker of bone disease progression in patients with breast cancer and bone metastases. *J Bone Oncol* 2017;6:16–21.
30. Yang W.H., Bloch D.B. Probing the mRNA processing body using protein microarrays and “autoantigenomics”. *RNA* 2007;13(5):704–12.
31. Degen S.C. YB-1: Functional analysis of a potential serum marker for neuroblastoma. *Duisburg-Essen* 2012;1–99.
32. Campisi J., Andersen J.K., Kapahi P., Melov S. Cellular senescence: a link between cancer and age-related degenerative disease? *Semin Cancer Biol* 2011;21(6):354–9.
33. Davalos A.R., Coppe J.P., Campisi J., Desprez P.Y. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(2):273–83.
34. Byun H.O., Lee Y.K., Kim J.M., Yoon G. From cell senescence to age-related diseases: differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Rep* 2015;48:549–58.
35. Malaquin N., Martinez A., Rodier F. Keeping the senescence secretome under control: molecular reins on the senescence-associated secretory phenotype. *Exp Gerontol* 2016;82:39–49.
36. Lu Z.H., Books J.T., Ley T.J. YB-1 Is Important for late-stage embryonic development, optimal cellular stress responses, and the prevention of premature senescence. *Mol Cell Biol* 2005;25(11):4625–37.
37. Rodier F., Coppé J.P., Patil C.K. et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat Cell Biol* 2009;11(8):973–9.
38. Kotake Y., Ozawa Y., Harada M. et al. YB1 binds to and represses the p16 tumor suppressor gene. *Genes Cells* 2013;18(11):999–1006.
39. Tauro B.J., Mathias R.A., Greening D.W. et al. Oncogenic H-ras reprograms Madin-Darby canine kidney (MDCK) cell-de-

- rived exosomal proteins following epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Proteomics* 2013;12(8): 2148–59.
40. Gopal S.K., Greening D.W., Mathias R.A. et al. YBX1/YB-1 induces partial EMT and tumorigenicity through secretion of angiogenic factors into the extracellular microenvironment. *Oncotarget* 2015;6(15):13718–30.
41. Castellana B., Aasen T., Moreno-Bueno G. et al. Interplay between YB-1 and IL-6 promotes the metastatic phenotype in breast cancer cells. *Oncotarget* 2015;6(35):38239–56.
42. Raffetseder U., Liehn E.A., Weber C., Mertens P.R. Role of cold shock Y-box protein-1 in inflammation, atherosclerosis and organ transplant rejection. *Eur J Cell Biol* 2012;91(6–7):567–75.
43. Maurya P.K., Mishra A., Yadav B.S. et al. Role of Y Box Protein-1 in cancer: as potential biomarker and novel therapeutic target. *J Cancer* 2017;8(10):1900–7.