

РОЛЬ БЕЛКА YB-1 В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

©2022 г. Е. Ю. РЫБАЛКИНА, Н. И. МОИСЕЕВА

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
Москва

I. Введение. II. YB-1 и многообразие его функций. III. Медиаторы воспаления, регулируемые белком YB-1. IV. Исследование белка YB-1 на моделях воспаления у животных. V. Исследование белка YB-1 при воспалительных заболеваниях человека. VI. Терапевтические подходы к регулированию функций YB-1 при воспалительных заболеваниях. VII. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Исследованиями функций белка YB-1 в клетке и его значения для клинической практики занимаются уже около трех десятков лет. За это время появилось большое количество данных о его связях с многообразными процессами организма. Существенная доля научных работ связана с изучением роли YB-1 в тех или иных механизмах опухолевой прогрессии, начиная с эпителиально-мезенхимального перехода и заканчивая множественной лекарственной устойчивостью. Накопилось немало исследований, в которых рассматривается связь белка YB-1 с другим фундаментальным процессом в организме – с воспалением.

Воспаление это универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждения различной природы. Воспаление подразделяют на **острое** и **хроническое**. Острое воспаление проявляется деструкцией клеток и тканей, изменениями микроциркуляции и проницаемости сосудов, и миграцией лимфоцитов в сочетании с пролиферацией тканей. Вовлечение в процесс воспаления многих типов клеток и субклеточных элементов предопределяет формирование сложных механизмов регуляции воспалительной

Принятые сокращения: ЛПС – липополисахариды; Col1a1 – коллаген типа I альфа 1; GM-CSF – колониестимулирующий фактор роста гранулоцитов и моноцитов; IL – интерлейкины; PDGF-B – тромбоцитарный фактор роста B; YB-1 – Y-box binding protein 1 (Y-бокс-связывающий белок 1).

Адрес для корреспонденции: n.i.moiseeva@gmail.com

и иммунной регуляции [1]. Эти механизмы включают комплекс реакций, которые приводят к развитию хемоаттракции – привлечению в очаг воспаления клеток, продуцирующих медиаторы воспаления, которые обеспечивают химические и молекулярные связи между процессами, протекающими в очаге воспаления. Центральную роль среди медиаторов воспаления играют цитокины [2]. Цитокины – это гормоны белковой природы, они обладают широким спектром функциональной активности и регулируют процессы иммуногенеза и воспаления. Среди огромного количества цитокинов (их около ста) выделяют провоспалительные цитокины – IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ [3, 4]. Они обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа. Так же выделяют противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF- β), которые ограничивают развитие воспаления [5, 6]. Острое воспаление носит адаптивный характер и нацелено на уничтожение инфекции и тканевую регенерацию. Хроническое воспаление это патология, которая приводит к развитию тяжелых заболеваний. Поиск надежных маркеров хронического воспаления даст возможность не только усовершенствовать диагностику, но и разрабатывать терапевтические подходы для лечения таких заболеваний. Накапливается все больше данных об изменении количества белка YB-1 и его локализации при развитии воспаления. В этом обзоре мы постарались собрать и обсудить эти данные.

II. YB-1 И МНОГООБРАЗИЕ ЕГО ФУНКЦИЙ

YB-1 – ДНК/РНК-связывающий белок, который активно функционирует как фактор транскрипции в ядрах клеток [7] и как регулятор активности РНК в цитоплазме клеток [8]. Помимо этого, YB-1 может секретироваться клетками как целая молекула [9], как фрагмент [10], либо в составе экзосом [11], выполняя роль паракринного и аутокринного фактора [12].

Исследование белка YB-1 идет по нескольким широким направлениям: прежде всего, изучение его роли в опухолевой прогрессии [13] и возможности использования YB-1 как прогностического фактора и мишени для терапии [14]; во-вторых, подробная проработка его биохимического взаимодействия с ДНК и РНК [15], функционирования этих комплексов; в-третьих, расширяется тема участия YB-1 в воспалительных процессах.

Белок YB-1 привлек к себе повышенное внимание, когда обнаружилась его связь с опухолевой прогрессией, особенно, с множественной

лекарственной устойчивостью [16, 17]. В начале 2000-х вышел ряд работ, в которых было показано, что повышенная экспрессия и/или ядерная локализация YB-1 является негативным прогностическим фактором как для солидных опухолей [18–20], так и для опухолей кроветворной системы [21]. Повышенная экспрессия и/или ядерная локализация белка YB-1 является неблагоприятным прогностическим фактором для многих новообразований [22], а в двух мета-анализах продемонстрировано, что ядерная локализация YB-1 ассоциирована с худшей общей выживаемостью больных раком молочной железы [23] и немелкоклеточным раком легкого [24].

Параллельно велось подробное изучение функционирования и регуляции количества YB-1 в клетке. Было показано, что он является транскрипционным фактором для большого количества генов, в том числе, для многих генов, связанных с опухолевой прогрессией (*ABCBI*, *CD44*, *EGFR*, *VEGF-A* и др.), выполняя роль как активатора, так и репрессора транскрипции. Кроме того, YB-1 участвует в репарации ДНК [25], сплайсинге пре-мРНК, принимает значимое участие в регуляции трансляции и стабильности мРНК [15, 26]. Таким образом, YB-1 участвует в большинстве важнейших клеточных процессов, таких как пролиферация, ответ на стресс, миграция клеток [25].

Следствием многофункциональности YB-1 является наличие механизмов тонкой настройки его активности за счет различных посттрансляционных модификаций белка: фосфорилирование по нескольким сайтам (основной Ser102), ацетилирование, метилирование, убиквитинирование [27], а также его протеасомное расщепление. Многие из этих модификаций влияют на внутриклеточную локализацию YB-1 и его секрецию.

Таким образом, в настоящее время известно, что YB-1 является мультифункциональным белком, регулирующим многочисленные клеточные процессы. В нашем мини-обзоре мы остановимся на участии белка YB-1 в воспалении и воздействии на него как на целевую мишень для терапевтической коррекции воспалительного процесса.

III. МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, РЕГУЛИРУЕМЫЕ БЕЛКОМ YB-1

Благодаря своему участию во многих РНК- и ДНК-зависимых процессах, YB-1 контролирует клеточное содержание множества белков, связанных с канцерогенезом, а также участвующих в реакции воспаления (Таблица 1).

Таблица 1. Белки, ассоциированные с воспалением, регулируемые белком YB-1

Название белков	Характер действия	Статьи
1	2	3
Интерлейкин-2 (IL-2), провоспалительный цитокин	Увеличивает количество мРНК <i>IL-2</i> в клетках Jurkat	[28]
Интерлейкин-6 (IL-6), провоспалительный цитокин	Индукцирует IL-6 путем прямого связывания и стабилизации мРНК <i>IL-6</i> в клетках РМЖ	[29]
Интерлейкин-7 (IL-7), провоспалительный цитокин	IL-7 активирует фосфорилирование YB-1 по Ser102, такая активация приводит к увеличению рецепторов IL-7R на поверхности клеток В-лимфоцитов	[30]
Интерлейкин-10 (IL-10), противовоспалительный цитокин	Фосфорилирование YB-1 по Ser102 сопровождается увеличением мРНК <i>IL-10</i> в ткани почки мышей с острым воспалением	[31]
Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), противовоспалительный цитокин	Увеличивает количество TGF- β 1 в клетках почки НК-2	[32]
Провоспалительные хемокины CCL5 и CCL2	Гиперэкспрессия YB-1 сопровождается увеличением мРНК и белка хемокинов CCL5 и CCL2 в гладкомышечных клетках, моноцитах и клетках почки мышей с острым воспалением, однако в дифференцированных макрофагах YB-1 приводит к снижению экспрессии CCL5	[33–35]
Провоспалительный хемокин CXCL1 и его рецептор CXCR2	YB-1 снижает количество CXCL1 и CXCR2 в ткани почек мышей	[36]
Провоспалительный хемокиновый рецептор CXCR4	YB-1 увеличивает экспрессию мРНК <i>CXCR4</i> в линейных клетках рака яичника	[37]
Лейкоцитарные антигены ГКГС человека (HLA-DR Тип I) (HLA-DR Тип II)	Обратная зависимость количества мРНК генов <i>YB-1</i> и генов <i>HLA-DR</i> позволила предположить, что YB-1 является негативным регулятором этих генов. Исследование на 5 линиях клеток В- и Т-клеточного лейкоза	[38]

Окончание табл. см. на сл. стр.

Окончание табл.

1	2	3
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	YB-1 активирует транскрипцию репортерной конструкции, несущей промоторную область генов GM-CSF, в клетках Jurkat	[39]
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B)	YB-1 увеличивает экспрессию гена <i>PDGF-B</i> в эндотелиальных клетках при действии тромбина	[40]
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	YB-1 снижает экспрессию гена <i>VEGF</i> в фибробластах	[41]
Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)	В эпителиальных клетках молочной железы гиперэкспрессия YB-1 привела к увеличению экспрессии EGFR	[42]
Транскрипционный фактор NF-κappaB	YB-1 усиливал активацию (ядерную транслокацию) NF-κappaB за счет увеличения экспрессии фактора TRAF2, который необходим для активации NF-κappaB	[43]
Рецептор гиалуроновой кислоты (CD44)	YB-1 стимулировал продукцию CD-44 (маркер стволовых клеток опухоли) в клетках линий РМЖ	[44]

Как видно из таблицы 1, YB-1 регулирует активность нескольких факторов роста и провоспалительных хемокинов, а также один из основных противовоспалительных факторов IL-10. В целом результаты этих исследований сформировали представление об YB-1 как важном регуляторе воспалительного процесса: высокая его экспрессия приводит к возрастанию активности воспаления и наоборот, низкая экспрессия – к его снижению. Кроме того, эти данные демонстрируют привлекательность YB-1 в качестве модулятора воспаления, а также терапевтической мишени, воздействие на которую может приводить к снижению активности воспаления.

IV. ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКА YB-1 НА МОДЕЛЯХ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

Многочисленные экспериментальные исследования на животных и на культивируемых клетках *in vitro* свидетельствуют об участии белка YB-1 в воспалительных процессах и о его влиянии на их течение [45]. Надо отметить, что большинство экспериментов проведено группой Петера Мертенса (Department of Nephrology and Clinical Immunology, University Hospital Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule-Aachen).

На модели острого воспаления у мышей и крыс было продемонстрировано, что бактериальные липополисахариды (ЛПС) выступают в роли триггеров, вызывающих значительное повышение уровня YB-1. В этих экспериментах беременным самкам мышей внутриматочно вводили ЛПС, а затем сравнивали экспрессию генов в головном мозге детенышей мышей, подвергшихся воздействию ЛПС *in utero* и контрольных животных, получавших физиологический раствор. Дифференциальную экспрессию генов анализировали в мозге мышат с помощью полуколичественного ОТ-ПЦР. По сравнению с контрольными мышами, детеныши, подвергшиеся воздействию ЛПС, показали повышенную экспрессию провоспалительных генов моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (*MCP-1*), *IL-6* и *IL-1 β* , *VEGF* и повышенную экспрессию *YB-1* [46].

В экспериментах на крысах, у которых индуцировали острое воспаление печени путем внутрибрюшинной инъекции ЛПС *S. typhimurium*, в результате развития острого воспаления в клетках печени крыс резко увеличивалось количество мРНК провоспалительных цитокинов *IL-1 β* и *TNF*, в то же время количество мРНК *YB-1* увеличилось в два раза. Иммуногистохимическое окрашивание печени также показало заметное увеличение и преимущественную ядерную локализацию белка YB-1. Чтобы проверить роль *IL-1 β* в регуляции YB-1, клетки печени крысы линии FAO инкубировали в присутствии рекомбинантного *IL-1 β* , это привело к 6-кратному увеличению эндогенного YB-1 в ядерном компартменте клеток уже через 90 минут. Эти данные подтверждают, что YB-1 индуцируется во время острой фазы воспаления печени, и *IL-1 β* служит модулятором активации YB-1 [47].

В другой модельной системе – на крысах, у которых индуцировали мезангиопролиферативный гломерулонефрит инъекцией антител Thy1.1, напротив, наблюдалась релокализация YB-1 в цитоплазму. Thy-1 – гликопротеин, присутствующий на клетках тимуса, головного мозга, а также мезангиальных клетках крыс. Введение анти-Thy-1-

антител позволяет получить у крыс уникальную модель, во многом соответствующую мезангиопролиферативному гломерулонефриту человека. Необходимо отметить, что в здоровых клетках почек YB-1 располагался преимущественно в ядрах клеток. Наряду с переходом YB-1 в цитоплазму наблюдалось также повышение уровня белка YB-1 в мезангиальном компартменте [48]. Ключевым медиатором мезангиопролиферативного гломерулонефрита (форма заболевания почек, характеризующаяся избыточной пролиферацией клеток почечных клубочков) является тромбоцитарный фактор роста PDGF-B. Среди известных нисходящих сигнальных событий, которые активируются PDGF-B, путь активируемый через MAPK каскад, по-видимому, имеет фундаментальное значение для мезангио-пролиферативных заболеваний, поскольку избирательное ингибирование киназы 1/2 (ERK1/2) приводило к значительному снижению тяжести заболевания [49]. Аналогичный положительный эффект был продемонстрирован специфическим ингибированием действия PDGF-B с использованием высоко аффинных аптамеров, которые связывали PDGF-B и устраняли мезангиопролиферативное заболевание [50]. Оказалось, что и в модельной системе мезангио-пролиферативного гломерулонефрита повышенная экспрессия YB-1 и субклеточное перемещение после инъекции антител Thy1.1 зависели от активности фактора роста тромбоцитов PDGF-B. В пользу этого свидетельствовал тот факт, что изменения в количестве и в локализации YB-1 предотвращались специфическими аптамерами к PDGF и ингибитором U0126, действующим на Erk1/2. Кроме того, PDGF-B значительно индуцировал экспрессию YB-1 *in vitro* в первичных мезангиальных клетках человека. Эта индукция была важна, потому что нокадаун YB-1 с помощью миРНК (малых интерферирующих РНК) отменял митогенный эффект PDGF-B [48]. Интересно, что YB-1, в свою очередь, может регулировать экспрессию PDGF-B в эндотелиальных клетках [40]. Все эти результаты, вместе взятые, показывают, что YB-1, по-видимому, представляет собой специфическую и необходимую мишень и, возможно, регулятор PDGF-B при мезангио-пролиферативном гломерулярном заболевании.

Эксперименты на мышах с нокаутом по гену *YBX1* подтвердили роль YB-1 в развитии воспаления и фиброза. Фиброз – это процесс замещения тканей органа соединительной тканью, являющийся универсальной реакцией организма на повреждение. Снижение фиброза свидетельствует о более совершенном процессе регенерации. Гетерозиготные животные *YBX1*^{+/-} демонстрировали заметно меньшее по сравнению с животными дикого типа повреждение

почечных канальцев и снижение фиброза, при индукции последнего обструкцией одного мочеточника [51].

Исследование роли $\Upsilon\text{B-1}$ в воспалительных процессах на мышечных моделях острого перитонита после инъекции ЛПС и при экспериментальном воспалении почек после односторонней обструкции мочеточника выявило следующие закономерности [35]. Инъекция ЛПС вызывала появление $\Upsilon\text{B-1}$ в моче и усиливала секрецию $\Upsilon\text{B-1}$ в брюшную полость у мышей. Авторы изучили, влияет ли перитонеальная инъекция ЛПС на воспалительный ответ в почках. Через 48 часов после инъекции ЛПС наблюдали повышенную экспрессию $\Upsilon\text{B-1}$ – трехкратное увеличение количества мРНК $\Upsilon\text{B-1}$ и количества белка (Вестерн блот) в клетках коры почек. Наблюдаемое повышение экспрессии $\Upsilon\text{B-1}$ после ЛПС было подтверждено иммуногистохимией. На срезах ткани почки показано, что $\Upsilon\text{B-1}$ локально гиперэкспрессируется в клетках коры почек с выраженной ядерной локализацией в тубулярных, тубулоинтерстициальных и клубочковых клетках. Цитоплазматическая экспрессия $\Upsilon\text{B-1}$ также была увеличена.

Также авторами были исследованы функциональные последствия повышенной экспрессии $\Upsilon\text{B-1}$ после применения ЛПС. Они проанализировали физическое взаимодействие $\Upsilon\text{B-1}$ с мРНК хемокинов $CCL2$ и $CCL5$ в почках. С этой целью была проведена иммунопреципитация $\Upsilon\text{B-1}$ из экстрактов почек мышей, которым предварительно вводили или не вводили ЛПС. Ко-иммунопреципитированная мРНК была выделена и исследована с помощью ОТ-ПЦР. По сравнению с контролем, у мышей, стимулированных ЛПС, было обнаружено 6-кратное увеличение количества транскриптов $CCL2$ и $CCL5$, связанных с $\Upsilon\text{B-1}$. В той же работе было показано, что у гетерозиготных мышей по гену $\Upsilon\text{B-1}$ ($\Upsilon\text{B-1}(+/d)$), в которых уровень $\Upsilon\text{B-1}$ в клетках почки был снижен на 50%, также развивались значительно более слабые ответы как на ЛПС, так и на стерильное воспаление, вызванное односторонней обструкцией мочеточника. Это включало как уменьшение количества иммунных клеток моноцитов/макрофагов в почках из-за сниженной миграции, так и снижение экспрессии мРНК хемокинов $CCL2$ и $CCL5$. Мыши ($\Upsilon\text{B-1}(+/d)$), были защищены от ЛПС-ассоциированной смертности (20% смертности на 3 день по сравнению с 80% в контроле дикого типа) [35].

Известно, что помимо локализации в ядре или цитоплазме для белка $\Upsilon\text{B-1}$ в некоторых условиях характерна и внеклеточная локализация, обусловленная его секрецией. В 2009 году было показано, что $\Upsilon\text{B-1}$ может секретироваться во внеклеточную среду из мезангиальных клеток и моноцитов/макрофагов в составе везикул в ответ

на индукцию ЛПС, в результате чего формируется пул внеклеточного УВ-1. Внеклеточный УВ-1 проявляет хемотаксическую и митогенную активность [9]. Также было показано, что внеклеточный УВ-1 связывается с компонентами внешней клеточной мембраны и взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора Notch-3. Это взаимодействие было специфично для Notch-3, поскольку флуоресцентный слитый белок УВ-1-GFP связывался с внеклеточным доменом и полноразмерной формой Notch-3, но не Notch-1. Флуоресцентный УВ-1-GFP и Notch-3 совместно локализовались на клеточных мембранах мезангиальных клеток. Было показано, что внеклеточный УВ-1 активирует передачу сигналов Notch-3, что приводит к ядерной транслокации внутриклеточного домена Notch-3 и усилению регуляции генов-мишеней Notch - HES1 и HES2. Клетки НК-2 и НЕК293Т, были модифицированы путем введения соответствующих плазмидных конструкций (HES1-luc и HES2-luc). Комбинированная гиперэкспрессия УВ-1 и Notch-3 с репортерными конструкциями приводила к индукции активности промотора HES2, однако, промотор HES1 оставался нестимулированным.

Сигнальные пути Notch играют важную роль в развитии подоцитов и, в патогенезе различных заболеваний клубочков, таких как диабетическая нефропатия, фокальный сегментарный гломерулосклероз и волчаночный нефрит [52, 53]. Взаимодействие УВ-1/Notch-3 может иметь особое значение для воспалительного мезангиопролиферативного заболевания, поскольку оба белка совместно локализуются в экспериментальной модели нефрита, а активация рецептора во времени и пространстве коррелирует с экспрессией УВ-1 [54].

V. ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКА УВ-1 ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Важной особенностью белка УВ-1 является его активация в ответ на различного рода стрессы: наличие возбудителя, секреция интерферонов в ответ на вирусную инфекцию, выброс цитокинов, активацию фактора гипоксии и др. [55], все эти процессы являются частью реакции воспаления. Исследование роли УВ-1 в процессе воспаления на модельных системах ведется активно, и уже накоплен ряд данных, как было описано ранее. Вместе с тем работ по оценке изменения количества УВ-1 при воспалительных заболеваниях человека невелико.

Можно привести работы группы авторов, изучающих роль УВ-1 при эндометриозе [56]. Эндометриоз – особенное заболевание, сопровождающееся хроническим воспалением, но и обладающее

некоторыми признаками злокачественности, т.к. клетки, подобные эндометрию, разрастаются за пределы матки, и в том числе могут инвазировать в яичник или брюшину. Было показано, что экспрессия *УВ-1* как на уровне мРНК, так и на уровне белка выше в образцах пациенток с эндометриозом по сравнению с образцами здорового эндометрия, а также выше в перитонеальных макрофагах больных пациентов по сравнению с макрофагами здоровых. В другой работе на небольшой выборке больных (12 против 10 здоровых человек) наблюдали более высокий уровень сывороточного *УВ-1* в группе пациенток с эндометриозом [57]. Однако в опытах на культуре клеток эндометриоза *УВ-1* показал противовоспалительную активность, т.к. его подавление привело к значительному увеличению секреции провоспалительного хемокина *CCL5* [56].

Хемокин *CCL5* (*RANTES*, Регулятор активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток) активируется в мононуклеарных клетках или депонируется активированными тромбоцитами во время воспаления и участвует в атеросклерозе и неинтимальной гиперплазии. *Raffetseder* с сотрудниками исследовали взаимосвязь *УВ-1* и *CCL5* при отторжении трансплантата почки. Они оценили количество транскриптов *УВ-1* в образцах биопсии, полученных от больных. В биопсийных образцах почечной ткани, полученной от доноров без аномалий ($n = 8$) и у пациентов с гломерулонефритом с минимальными изменениями ($n = 8$), значения экспрессии было оценено как 1. По сравнению с образцами этих групп *УВ-1* был заметно увеличен (в 17-23.8раз) в образцах почечной ткани больных с отторжением трансплантата разной степени тяжести. Уровень экспрессии *CCL5* в образцах биопсии также был значительно повышен в группах с отторжением трансплантата. Поскольку *CCL5* является ключевым медиатором отторжения трансплантата почки, авторы попытались оценить участие *УВ-1* в отторжении аллотрансплантата, манипулируя его экспрессией. Среди трех возможных сайтов связывания *УВ-1* в промоторе *CCL5* критический элемент был картирован на -28/-10 п.н. относительно старта транскрипции. Гиперэкспрессия *УВ-1* приводила к значительному увеличению активности промотора гена *CCL5* в моноцитарных Т-клетках *ТНР-1* и *НУТ78* и в первичных моноцитах человека; однако *УВ-1* подавлял транскрипцию с промотора *CCL5* в дифференцированных макрофагах. Напротив, нокдаун *УВ-1* приводил к снижению транскрипции и секреции *CCL5* в моноцитарных клетках. Таким образом, они показали, что *УВ-1* является специфическим для клеточного типа регулятором экспрессии *CCL5* в инфилтрирующих Т-клетках и моноцитах / макрофагах и действует

как адаптивный регулятор воспаления во время отторжения почечного аллотрансплантата [34].

У пациентов, находящихся на диализе (с тяжелыми нарушениями функций почек), сосудистые заболевания широко распространены и связаны с проникновением лейкоцитов, особенно моноцитов с провоспалительным фенотипом, через неповрежденную стенку сосудов, что характерно для воспаления. Экспериментальные данные показывают, что такие фенотипические изменения в моноцитах требуют увеличения экспрессии УВ-1. Авторы одного из таких исследований определили экспрессию УВ-1 в циркулирующих и проникающих в сосуды моноцитах у здоровых доноров и диализных пациентов, чтобы соотнести результаты с образованием атеросклеротических бляшек и системным воспалением. Было показано, что у пациентов на диализе меньше классических и больше промежуточных и неклассических моноцитов. В ядрах прикрепленных и вторгающихся CD14+/CD68+ моноцитов из пуповины (как образец здорового сосуда) и склонных к атеросклерозу сосудов обнаруживался высокий уровень модифицированного УВ-1 (ацетилированного по лизину 301/304). У этих пациентов содержание неацетилированного УВ-1 значительно снижается, тогда как содержание ацетилированного УВ-1 пропорционально увеличивается во всех субпопуляциях моноцитов, так что общее содержание УВ-1 оставалось неизменным. При этом у пациентов на диализе статус ацетилирования УВ-1 выше при преобладании диабета и образования бляшек в интиме. Провоспалительные медиаторы TNF α , IL-6, uPAR, CCL2, M-CSF, програнулин, а также противовоспалительный IL-10 значительно увеличиваются у пациентов на диализе, что подчеркивает наличие системной воспалительной среды (или системного воспаления). Наблюдаются сильные положительные корреляции между содержанием моноцитарного УВ-1 и уровнями ANP, IP-10, IL-6 и IL-10 в сыворотке. Это первое исследование, демонстрирующее связь экспрессии белка УВ-1 с воспалением у пациентов, находящихся на гемодиализе [58].

В эозинофилах, выделенных из периферической крови пациентов с аллергической астмой, УВ-1 опосредует увеличение экспрессии колониестимулирующего фактора роста гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF). Признаком астмы является накопление эозинофилов в паренхиме легких и дыхательных путях, а GM-CSF является важным цитокином, который способствует дифференцировке и выживанию эозинофилов после попадания в легкие. Было показано, что УВ-1 напрямую связывается с мРНК GM-CSF и тем самым защищает ее от деградации [59]. Таким образом, поддерживая долгоживущие легоч-

ные эозинофилы, YB-1 способствует возникновению аллергической астмы.

Наличие фрагмента YB-1/p18, секретируемого в плазму крови человека, исследовался в трех группах: здоровые доноры, пациенты с воспалительными заболеваниями печени и пациенты с опухолями печени. YB-1 был обнаружен в значительном числе случаев в группе пациентов с карциномой печени. В тоже время в группе здоровых добровольцев этот фрагмент обнаружен не был. У 111 пациентов с хроническим воспалением печени YB-1/p18 был обнаружен в 20 образцах. Его возникновение не было связано с поздними стадиями цирроза печени или дисфункцией печени [60].

Выше рассказывалось о стимуляции секреции YB-1 под воздействием ЛПС у мышей. У человека наличие такого же явления было продемонстрировано у больных с сепсисом, т.е. состоянием, обусловленным наличием большого количества бактерий в крови и сопровождающимся появлением в организме ЛПС. Было проведено небольшое исследование образцов сыворотки крови методом Вестрен-блот от 9 пациентов с тяжелым сепсисом и 8 пациентов без сепсиса, которое показало, что внеклеточный секретируемый YB-1 обнаруживался в значительном количестве только в сыворотках пациентов с сепсисом [35].

VI. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГУЛИРОВАНИЮ ФУНКЦИЙ YB-1 ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

На сегодняшний день имеется ряд работ, в которых исследованы различные подходы к ингибированию активности белка YB-1 при воспалительных заболеваниях. Так, для лечения эндометриоза на моделях *in vitro* и *in vivo* было использовано вещество OSU-03012, производное нестероидного противовоспалительного средства целекоксиба, обладающее способностью непрямого блокирования функций белка YB-1. На обеих моделях OSU-03012 продемонстрировал способность снижать экспрессию *YB-1*. Вместе с тем, у мышей, получавших OSU-03012, уменьшался размер эндометриотического поражения по сравнению с нелеченной группой. Кроме того, уменьшалась пролиферация эндометриотических эпителиальных клеток. Авторы предполагают, что снижение количества фосфорилированного YB-1 происходит за счет ингибирования веществом OSU-03012 киназы PDK-1 и ее нижележащей мишени киназы Akt, которая фосфорилирует YB-1[61].

Другое низкомолекулярное вещество HSc025 также исследуется для моделирования стратегий вмешательства, направленных на YB-1. HSc025 получен после структурной оптимизации тригидрокси- α -саншула, активного компонента из экстракта *Zanthoxylum piperitum*, значительно подавляющего экспрессию гена коллагена, таким образом уменьшающего фиброз [62]. Дальнейшая работа по исследованию этого соединения показала, что HSc025 способствует ядерной транслокации YB-1, что приводит к уменьшению фиброза. Пероральное введение HSc025 мышам с фиброзом печени, индуцированным четыреххлористым углеродом, уменьшило повреждение печени, а также степень фиброза печени. Авторы представили доказательства механизма, с помощью которого HSc025 стимулирует ядерную транслокацию YB-1, который опосредует фармакологические эффекты HSc025 на мышинной модели фиброза печени. Протеомный подход и эксперименты по связыванию с использованием смолы с иммобилизованным HSc025 показали, что HSc025 связывается с аминокислотной последовательностью в области С-конца YB-1. Кроме того, эксперименты по иммунопреципитации позволили идентифицировать поли(А)-связывающий белок (PABP) как один из цитоплазматических якорных белков для YB-1. HSc025 напрямую связывается с YB-1 и прерывает его взаимодействие с PABP, что приводит к ускоренной ядерной транслокации YB-1. Чуть позже было продемонстрировано, что при HSc025-стимулированном переходе в ядро YB-1 фосфорилируется [51]. Трансфекция клеток мРНК против мРНК *PABP* способствовала ядерной транслокации YB-1 и впоследствии подавляла базальную и стимулированную TGF- β экспрессию гена коллагена, белка, составляющего основу соединительной, в том числе и фиброзной ткани. Более того, HSc025 значительно подавлял экспрессию гена коллагена в культивируемых активированных звездчатых клетках печени [63].

У крыс с перевязанным мочеточником (модель тубулоинтестинального фиброза) YB-1 локализовался в цитоплазме в клетках коры почек, непосредственно стабилизируя мРНК *Colla1* (коллаген типа I альфа 1), тем самым способствуя фиброзу. Напротив, принудительная транслокация фосфорилированного YB-1 в ядро после обработки веществом HSc025 приводила к репрессии промотора *Colla1*, что уменьшало фиброз после обструкции мочеточника. HSc025 даже уменьшал тубулоинтерстициальное повреждение при применении во время максимального повреждения почек. Снижение этих эффектов HSc025 у гетерозиготных мышей *YBX1* +/- подтвердило участие YB-1 в

формировании фиброза. Таким образом, фосфорилирование и субклеточная локализация YB-1 может определять его влияние на фиброз почек *in vivo*. Индуцированный переход в ядро белка YB-1 выдвигается авторами как новая стратегия антифибротического лечения почечных заболеваний с потенциалом обращения повреждения [51].

Фиброзная стриктура кишечника – серьезное осложнение воспалительного заболевания кишечника. Однако противофибротическая терапия при лечении этого осложнения не применялась. В исследовании Imai с соавторами был изучен антифибротический эффект HSc025 на колоректальный фиброз при хроническом колите у мышей, вызванном тринитробензолсульфокислотой (TNBS). Ежедневный пероральный прием HSc025 (3, 15 и 75 мг/кг) подавлял выработку коллагена и уменьшал тяжесть колоректального фиброза в зависимости от дозы. Кроме того, местная продукция TGF- β (одного из основных цитокинов, ведущего к фиброзу) была снижена после обработки HSc025. Введение HSc025 поддерживало уровень продукции IFN- γ (противофибротического фактора) даже на поздней стадии, когда продукция IFN- γ была снижена без лечения препаратом [64]. Хотя в данном исследовании непосредственно YB-1 не изучали, т.к. HSc025 взаимодействует с ним напрямую, можно предположить его участие и в описанных процессах.

В целом, описанные выше данные позволяют по-новому взглянуть на терапию фиброза органов с использованием модуляторов YB-1.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок YB-1 тесно связан с процессами воспаления на различных уровнях: он является фактором транскрипции для некоторых белков, вовлеченных в воспаление, может стабилизировать мРНК про-воспалительных факторов, экспрессия YB-1 часто повышается в ответ на провоспалительные стимулы. Также повышенная экспрессия различных форм YB-1 может быть маркером различных воспалительных заболеваний у человека, а подавление его экспрессии уже рассматривается как возможная терапевтическая мишень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. (2001) Иммунология воспаления: роль цитокинов, *Медицинская иммунология*, **3**, 361–368.
2. Zhang, J.M., An, J. (2007) Cytokines, inflammation, and pain, *International anesthesiology clinics*, **45**, 27–37.
3. Unver, N., McAllister, F. (2018) IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets, *Cytokine Growth Factor Review*, **41**, 10–17.
4. Bradley, J.R. (2008) TNF-mediated inflammatory disease, *The Journal of pathology*, **214**, 149–160.
5. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N.K., Valdez, P.A., Hymowitz, S.G. (2011) Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease, *Annual review of immunology*, **29**, 71–109.
6. Sanjabi, S., Zenewicz, L.A., Kamanaka, M., Flavell, R.A. (2009) Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity, *Current opinion in pharmacology*, **9**, 447–453.
7. Lyabin, D.N., Eliseeva, I.A., Ovchinnikov, L.P. (2014) YB-1 protein: functions and regulation, *WIREs RNA*, **5**, 95–110.
8. Mordovkina, D, Lyabin, D.N., Smolin EA, Sogorina EM, Ovchinnikov LP, Eliseeva I. (2020) Y-Box Binding Proteins in mRNP Assembly, Translation, and Stability Control, *Biomolecules*, **10**, 591.
9. Frye, B.C., Halfter, S., Djudjaj, S., Muehlenberg, P., Weber, S., Raffetseder, U., En-Nia, A., Knott, H., Baron, J.M., Dooley, S., Bernhagen, J., Mertens, P.R. (2009) Y-box protein-1 is actively secreted through a non-classical pathway and acts as an extracellular mitogen, *EMBO Reports*, **10**, 783–789.
10. Tacke, F., Galm, O., Kanig, N., Yagmur, E., Brandt, S., Lindquist, J.A., Eberhardt, C.S., Raffetseder, U., Mertens, P.R. (2014) High prevalence of Y-box protein-1/p18 fragment in plasma of patients with malignancies of different origin, *BMC Cancer* **14**, 33.
11. Xue, X., Huang, J., Yu, K., Chen, X., He, Y., Qi, D., Wu, Y. (2020) YB-1 transferred by gastric cancer exosomes promotes angiogenesis via enhancing the expression of angiogenic factors in vascular endothelial cells, *BMC Cancer*, **20**, 996.
12. Ставровская А.А., Моисеева Н.И., Генс Г.П., Рыбалкина Е.Ю. (2017) Секретируемый белок YB-1 и его прогностическая значимость, *Успехи молекулярной онкологии*, **4**, 50–56.
13. Lasham, A., Print, C.G., Woolley, A.G., Dunn, S.E., Braithwaite, A.W. (2013) YB-1: oncoprotein, prognostic marker and therapeutic target? *The Biochemical journal*, **449**, 11–23.
14. Maurya, P.K., Mishra, A., Yadav, B.S., Singh, S., Kumar, P., Chaudhary, A., Srivastava, S., Murugesan, S.N., Mani, A. (2017) Role of Y Box Protein-1 in cancer: As potential biomarker and novel therapeutic target, *Journal of Cancer*, **8**, 1900–1907.
15. Budkina, K.S., Zlobin, N.E., Kononova, S.V., Ovchinnikov, L.P., Babakov, A.V. (2020) Cold Shock Domain Proteins: Structure and Interaction with Nucleic Acids, *Biochemistry (Moscow)*, **85 (Suppl 1)**, S1–S19.
16. Bargou, R.C., Jürchott, K., Wagener, C., Bergmann, S., Metzner, S., Bommer, K., Mapara, M.Y., Winzer, K.J., Dietel, M., Dörken, B., Royer, H.D. (1997) Nuclear localization

- and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression, *Nature medicine*, **3**, 447–450.
17. Saji, H., Toi, M., Saji, S., Koike, M., Kohno, K., Kuwano, M. (2003) Nuclear expression of YB-1 protein correlates with P-glycoprotein expression in human breast carcinoma, *Cancer Letters*, **190**, 191–197.
 18. Kamura, T., Yahata, H., Amada, S., Ogawa, S., Sonoda, T., Kobayashi, H., Mitsumoto, M., Kohno, K., Kuwano, M., Nakano, H. (1999) Is nuclear expression of Y box-binding protein-1 a new prognostic factor in ovarian serous adenocarcinoma? *Cancer*, **85**, 2450–2454.
 19. Gessner, C., Woischwill, C., Schumacher, A., Liebers, U., Kuhn, H., Stiehl, P., Jürchott, K., Royer, H.D., Witt, C., Wolff, G. (2004) Nuclear YB-1 expression as a negative prognostic marker in nonsmall cell lung cancer, *The European respiratory journal*, **23**, 14–19.
 20. Habibi, G., Leung, S., Law, J.H., Gelmon, K., Masoudi, H., Turbin, D., Pollak, M., Nielsen, T.O., Huntsman, D., Dunn, S.E. (2008) Redefining prognostic factors for breast cancer: YB-1 is a stronger predictor of relapse and disease-specific survival than estrogen receptor or HER-2 across all tumor subtypes, *Breast Cancer Research*, **10**, R86.
 21. Chatterjee, M., Rancso, C., Stühmer, T., Eckstein, N., Andrulis, M., Gerecke, C., Lorentz, H., Royer, H.D., Bargou, R.C. (2008) The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma, *Blood*, **111**, 3714–3722.
 22. Alkrekshi, A., Wang, W., Rana, P.S., Markovic, V., Sossey-Alaoui, K. (2021) A comprehensive review of the functions of YB-1 in cancer stemness, metastasis and drug resistance, *Cellular Signalling*, **85**, 110073.
 23. Генс Г.П., Федяева В.К., Реброва О.Ю. (2015) Систематический обзор оригинальных исследований (с определением их методологического качества) по прогностическим свойствам белка YB-1 в отношении общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы, *Российский онкологический журнал*, **1**, 1–12.
 24. Jiang L, Yuan GL, Liang QL, Zhang HJ, Huang J, Cheng SA, Peng XX. (2017) Positive expression of Y-box binding protein 1 and prognosis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis, *Oncotarget*, **8**, 55613–55621.
 25. Елисеева И.А., Ким Е.Р., Гурьянов С.Г., Овчинников Л.П., Лябин Д.Н. (2011) Y-бокс-связывающий белок 1 (YB-1) и его функции, *Успехи биологической химии*, **51**, 65–132.
 26. Evdokimova, V., Ovchinnikov, L.P., Sorensen, P.H. (2006) Y-box binding protein 1: providing a new angle on translational regulation, *Cell Cycle*, **5**, 1143–1147.
 27. Prabhu, L., Hartley, A.V., Martin, M., Warsame, F., Sun, E., Lu, T. (2015) Role of post-translational modification of the Y box binding protein 1 in human cancers, *Genes & diseases*, **2**, 240–246.
 28. Chen, C.Y., Gherzi, R., Andersen, J.S., Gaietta, G., Jurchott, K., Royer, H.D., Mann, M., Karin, M. (2000) Nucleolin and YB-1 are required for JNK-mediated interleukin-2 mRNA stabilization during T-cell activation, *Genes & Development*, **14**, 1236–1248.

29. Castellana, B., Aasen, T., Moreno-Bueno, G., Dunn, S. E. & Ramón y Cajal, S. (2015) Interplay between YB-1 and IL-6 promotes the metastatic phenotype in breast cancer cells, *Oncotarget*, **6**, 38239–38256.
30. Kariminia, A., Ivison, S.M., Leung, V.M., Sung, S., Couto, N., Rozmus, J., Rolf, N., Narendran, A., Dunn, S.E., Reid, G.S., Schultz, K.R. (2016) Y-box-binding protein 1 contributes to IL-7-mediated survival signaling in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Oncology Letters*, **13**, 497–505.
31. Wang, J., Djudjaj, S., Gibbert, L., Lennartz, V., Breitkopf, D.M., Rauen, T., Hermert, D., Martin, I.V., Boor, P., Braun, G.S., Floege, J., Ostendorf, T., Raffetseder, U. (2017) YB-1 orchestrates onset and resolution of renal inflammation via IL10 gene regulation, *Journal of cellular and molecular medicine*, **21**, 3494–3505.
32. Fraser, D.J., Phillips, A.O., Zhang, X., van Roeyen, C.R., Muehlenberg, P., En-Nia, A., Mertens, P.R. (2008) Y-box protein-1 controls transforming growth factor-beta1 translation in proximal tubular cells, *Kidney International*, **73**, 724–732.
33. Krohn, R., Raffetseder, U., Bot, I., Zerneck, A., Shagdarsuren, E., Liehn, E.A., van Santbrink, P.J., Nelson, P.J., Biessen, E.A., Mertens, P.R., Weber, C. (2007) Y-box binding protein-1 controls CC chemokine ligand-5 (CCL5) expression in smooth muscle cells and contributes to neointima formation in atherosclerosis-prone mice, *Circulation*, **116**, 1812–1820.
34. Raffetseder, U., Rauen, T., Djudjaj, S., Kretzler, M., En-Nia, A., Tacke, F., Zimmermann, H.W., Nelson, P.J., Frye, B.C., Floege, J., Stefanidis, I., Weber, C., Mertens, P.R. (2009) Differential regulation of chemokine CCL5 expression in monocytes/macrophages and renal cells by Y-box protein-1, *Kidney International*, **75**, 185–196.
35. Hanssen, L., Alidousty, C., Djudjaj, S., Frye, B.C., Rauen, T., Boor, P., Mertens, P.R., van Roeyen, C.R., Tacke, F., Heymann, F., Tittel, A.P., Koch, A., Floege, J., Ostendorf, T., Raffetseder, U. (2013) YB-1 is an early and central mediator of bacterial and sterile inflammation in vivo, *The Journal of immunology*, **191**, 2604–13.
36. Hermert, D., Martin, I.V., Reiss, L.K., Liu, X., Breitkopf, D.M., Reimer, K.C., Alidousty, C., Rauen, T., Floege, J., Ostendorf, T., Weiskirchen, R., Raffetseder, U. (2020) The nucleic acid binding protein YB-1-controlled expression of CXCL-1 modulates kidney damage in liver fibrosis, *Kidney International*, **97**, 741–752.
37. Basaki, Y., Hosoi, F., Oda, Y., Fotovati, A., Maruyama, Y., Oie, S., Ono, M., Izumi, H., Kohno, K., Sakai, K., Shimoyama, T., Nishio, K., Kuwano, M. (2007) Akt-dependent nuclear localization of Y-box-binding protein 1 in acquisition of malignant characteristics by human ovarian cancer cells, *Oncogene*, **26**, 2736–2746.
38. Didier, D.K., Schiffenbauer, J., Woulfe, S.L., Zacheis, M., Schwartz, B.D. (1988) Characterization of the cDNA encoding a protein binding to the major histocompatibility complex class II Y box. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, **85**, 7322–7326
39. Diamond, P., Shannon, M.F., Vadas, M.A., Coles, L.S. (2001) Cold shock domain factors activate the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promoter in stimulated Jurkat T cells, *The Journal of biological chemistry*, **276**, 7943–7951.
40. Stenina, O.I., Poptic, E.J., DiCorleto, P.E. (2000) Thrombin activates a Y box-binding protein (DNA-binding

- protein B) in endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*, **106**, 579–587.
41. Coles, L.S., Diamond, P., Lambrusco, L., Hunter, J., Burrows, J., Vadas, M.A., Goodall, G.J. (2002) A novel mechanism of repression of the vascular endothelial growth factor promoter, by single strand DNA binding cold shock domain (Y-box) proteins in normoxic fibroblasts, *Nucleic Acids Research*, **30**, 4845–4854.
 42. Berquin, I.M., Pang, B., Dziubinski, M.L., Scott, L.M., Chen, Y.Q., Nolan, G.P., Ethier, S.P. (2005) Y-box-binding protein 1 confers EGF independence to human mammary epithelial cells, *Oncogene*, **24**, 3177–3186.
 43. Shah A, Plaza-Sirvent C, Weinert S, Buchbinder JH, Lavrik IN, Mertens PR, Schmitz I, Lindquist JA. (2020) YB-1 Mediates TNF-Induced Pro-Survival Signaling by Regulating NF-kappaB Activation, *Cancers (Basel)*, **12**, 2188.
 44. To, K., Fotovati, A., Reipas, K.M., Law, J.H., Hu, K., Wang, J., Astanehe, A., Davies, A.H., Lee, L., Stratford, A.L., Raouf, A., Johnson, P., Berquin, I.M., Royer, H.D., Eaves, C.J., Dunn, S.E. (2010) Y-box binding protein-1 induces the expression of CD44 and CD49f leading to enhanced self-renewal, mammosphere growth, and drug resistance., *Cancer Research*, **70**, 2840–2851.
 45. Raffetseder, U., Liehn, E.A., Weber, C., Mertens, P.R. (2012) Role of cold shock Y-box protein-1 in inflammation, atherosclerosis and organ transplant rejection, *European Journal of Cell Biology*, **91**, 567–575.
 46. Liverman, C.S., Kaftan, H.A., Cui, L., Hersperger, S.G., Taboada, E., Klein, R.M., Berman, N.E. (2006) Altered expression of pro-inflammatory and developmental genes in the fetal brain in a mouse model of maternal infection. *Neuroscience Letters*, **399**, 220–225.
 47. Mertens, P.R., Martin, I.V., Frye, B.C., Rauen, T., Strauch, S., Pabst, M., Geier, A. (2012) Rat Mrp2 gene expression is regulated by an interleukin-1b-stimulated biphasic response with enhanced transcription and subcellular shuttling of YB-1, *European Journal of Cell Biology*, **91**, pp. 533–541.
 48. van Roeyen, C.R., Eitner, F., Martinikus, S., Thielges, S.R., Ostendorf, T., Bokemeyer, D., Lüscher, B., Lüscher-Firzlaff, J.M., Floege, J., Mertens, P.R. (2005) Y-box protein 1 mediates PDGF-B effects in mesangioproliferative glomerular disease, *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 2985–96.
 49. Bokemeyer, D., Panek, D., Kramer, H.J., Lindemann, M., Kitahara, M., Boor, P., Kerjaschki, D., Trzaskos, J.M., Floege, J., Ostendorf, T. (2002) In vivo identification of the mitogen-activated protein kinase cascade as a central pathogenic pathway in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis, *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **13**, 1473–1480.
 50. Floege, J., Ostendorf, T., Janssen, U., Burg, M., Radeke, H.H., Vargeese, C., Gill, S.C., Green, L.S., Janjic, N. (1999) Novel approach to specific growth factor inhibition in vivo: Antagonism of platelet-derived growth factor in glomerulonephritis by aptamers, *The American journal of pathology*, **154**, 169–179.
 51. Wang, J., Gibbert, L., Djudjaj, S., Alidousty, C., Rauen, T., Kunter, U., Rembiak, A., Enders, D., Jankowski, V., Braun, G.S., Floege, J., Ostendorf, T., Raffetseder, U. (2016) Therapeutic nuclear shuttling of YB-1 reduces

- renal damage and fibrosis, *Kidney International*, **90**, 1226–1237.
52. Niranjana, T., Bielecki, B., Gruenewald, A., Ponda, M.P., Kopp, J.B., Thomas, D.B., Susztak, K. (2008) The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease, *Nature medicine*, **14**, 290–298.
53. Teachey, D.T., Seif, A.E., Brown, V.I., Bruno, M., Bunte, R.M., Chang, Y.J., Choi, J.K., Fish, J.D., Hall, J., Reid, G.S., Ryan, T., Sheen, C., Zweidler-McKay, P., Grupp, S.A. (2008) Targeting Notch signaling in autoimmune and lymphoproliferative disease, *Blood*, **111**, 705–714.
54. Rauen, T., Raffetseder, U., Frye, B.C., Djudjaj, S., Muhlenberg, P.J., Eitner, F., Lendahl, U., Bernhagen, J., Dooley, S., Mertens, P.R. (2009) YB-1 acts as a ligand for Notch-3 receptors and modulates receptor activation, *The Journal of biological chemistry*, **284**, 26928–40.
55. Lindquist, J.A., Mertens, P.R. (2018) Cold shock proteins: from cellular mechanisms to pathophysiology and disease, *Cell Communication and Signaling*, **16**, 63.
56. Silveira, C.G., Krampe, T.J., Ruhland, B., Diedrich, K., Hornung, D., Agic, A. (2012) Cold-shock domain family member YB-1 expression in endometrium and endometriosis, *Human Reproduction*, **27**, 173–181.
57. Ahrens, T., Silveira, C.G., Banz-Jansen, C., Rody, A., Hornung, D. (2015) Evaluation of YB-1 levels in patients with endometriosis, *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, **191**, 68–71.
58. Ewert, L., Fischer, A., Brandt, S., Scurt, F.G., Philipsen, L., Müller, A.J., Girndt, M., Zenclussen, A.C., Lindquist, J.A., Gorny, X., Mertens, P.R. (2018) Cold shock Y-box binding protein-1 acetylation status in monocytes is associated with systemic inflammation and vascular damage, *Atherosclerosis*, **278**, 156–165.
59. Capowski, E.E., Esnault, S., Bhat-tacharya, S., Malter, J.S. (2001) Y box-binding factor promotes eosinophil survival by stabilizing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mRNA, *The Journal of immunology*, **167**, 5970–5976.
60. Tacke, F., Kanig, N., En-Nia, A., Kaehne, T., Eberhardt, C.S., Shpacovitch, V., Trautwein, C., Mertens, P.R. (2011) Y-box protein-1/p18 fragment identifies malignancies in patients with chronic liver disease, *BMC Cancer*, **11**, 185.
61. Silveira, C.G.T., Marschner, G., Canny, G.O., Klocke, S., Hunold, P., Köster, F., Ahrens, T., Rody, A., Hornung, D. (2017) Disrupting Y-Box-Binding Protein 1 Function Using OSU-03012 Prevents Endometriosis Progression in In Vitro and In Vivo Models, *Reproductive sciences*, **24**, 67–76.
62. Hasegawa, M., Matsushita, Y., Horikawa, M., Higashi, K., Tomigahara, Y., Kaneko, H., Shirasaki, F., Fujimoto, M., Takehara, K., Sato, S. (2009) A novel inhibitor of Smad-dependent transcriptional activation suppresses tissue fibrosis in mouse models of systemic sclerosis, *Arthritis and rheumatism*, **60**, 3465–3475.
63. Higashi, K., Tomigahara, Y., Shiraki, H., Miyata, K., Mikami, T., Kimura, T., Moro, T., Inagaki, Y., Kaneko, H. (2011) A novel small compound that promotes nuclear translocation of YB-1 ameliorates experimental hepatic fibrosis in mice, *The Journal of biological chemistry*, **286**, 4485–4492.

64. Imai, J., Hozumi, K., Sumiyoshi, H., Yazawa, M., Hirano, K., Abe, J., Higashi, K., Inagaki, Y., Mine, T. (2015) Anti-fibrotic effects of a novel small compound on the regulation of cytokine production in a mouse model of colorectal fibrosis, *Biochemical and biophysical research communications*, **468**, 554–560.