

·REVIEWS·

·综述·



DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210394

http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/202201101.pdf

YWHAE 基因遗传变异——疾病控制“开关”

金曦^{1,2}, 戴旻晖³, 周艳宏^{1,2}

(1. 湖南省肿瘤医院, 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 长沙 410013; 2. 中南大学肿瘤研究所, 长沙 4100011; 3. 中南大学湘雅医院眼科, 长沙 410008)

[摘要] *YWHAE* 基因位于染色体 17p13.3, 该基因产物 14-3-3epsilon 蛋白属于 14-3-3 蛋白家族。*YWHAE* 作为一个分子支架, 参与细胞黏附、细胞周期调节、信号转导和恶性转化等生物学过程, 与众多疾病都有着密切关系。在乳腺癌中 *YWHAE* 过表达可增加乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力; 在胃癌中, *YWHAE* 作为 *MYC* 和 *CDC25B* 的负调控因子, 降低两者表达从而抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并且通过 CagA 增强 *YWHAE* 介导的 *NF-κB* 的反式激活; 在结直肠癌中, *YWHAE* lncRNA 可以作为 *miR-323a-3p* 和 *miR-532-5p* 的海绵分子, 通过与 *miR-323a-3p* 和 *miR-532-5p* 的直接相互作用起到竞争内源 RNA 的作用, 从而上调 *K-RAS/ERK1/2* 以及 *PI3K-AKT* 信号通路, 促进结直肠癌的细胞周期进程。*YWHAE* 除了通过作为竞争内源 RNA 的方式介导肿瘤的发生, 也能通过染色体变异影响基因表达。例如由 t(10; 17)(q22; p13) 引起的 *FAM22B-YWHAE* 融合基因可能与子宫内膜间质肉瘤发展相关; 同时, *YWHAE* 和 *NUTM2B/E* 的融合转录本也会导致子宫内膜间质肉瘤的发生。了解 *YWHAE*、*NUTM2A* 和 *NUTM2B* 基因重排/融合与恶性肿瘤、*YWHAE-FAM22* 融合基因/易位与肿瘤、*YWHAE* 基因多态性与精神疾病, 以及 17p13.3 区域改变与疾病发生的关系, 可为理解 *YWHAE* 基因在分子机制与遗传变异方面对疾病进展的作用以及为疾病的靶向治疗提供新的思路 and 依据。

[关键词] *YWHAE* 基因; 遗传变异; 恶性肿瘤; 精神神经疾病

Genetic variation of *YWHAE* gene—“Switch” of disease control

JIN Xi^{1,2}, DAI Minhui³, ZHOU Yanhong^{1,2}

(1. Hunan Cancer Hospital; Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013; 2. Institute of Oncology, Central South University, Changsha 4100011; 3. Department of Ophthalmology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

收稿日期(Date of reception): 2021-06-22

第一作者(First author): 金曦, Email: 610676056@qq.com, ORCID: 0000-0002-7349-8343

通信作者(Corresponding author): 戴旻晖, Email: 810835852@qq.com, ORCID: 0000-0002-3404-2079; 周艳宏, Email: zhouyanhong@csu.edu.cn, ORCID: 0000-0002-9498-4439

基金项目(Foundation item): 国家科技基础资源调查专项(2018FY100900, 2018FY100904); 国家自然科学基金(81672685); 湖南省自然科学基金(2021JJ30915)。This work was supported by the National Science and Technology Basic Resource Survey Special Project (2018FY100900, 2018FY100904), the National Natural Science Foundation (81672685), and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2021JJ30915), China.

ABSTRACT

YWHAE gene is located on chromosome 17p13.3, and its product 14-3-3epsilon protein belongs to 14-3-3 protein family. As a molecular scaffold, *YWHAE* participates in biological processes such as cell adhesion, cell cycle regulation, signal transduction and malignant transformation, and is closely related to many diseases. Overexpression of *YWHAE* in breast cancer can increase the ability of proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. In gastric cancer, *YWHAE* acts as a negative regulator of *MYC* and *CDC25B*, which reduces their expression and inhibits the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells, and enhances *YWHAE*-mediated transactivation of NF- κ B through CagA. In colorectal cancer, *YWHAE* lncRNA, as a sponge molecule of *miR-323a-3p* and *miR-532-5p*, can compete for endogenous RNA through direct interaction with *miR-323a-3p* and *miR-532-5p*, thus up-regulating *K-RAS/ERK/1/2* and *PI3K-AKT* signaling pathways and promoting the cell cycle progression of the colorectal cancer. *YWHAE* not only mediates tumorigenesis as a competitive endogenous RNA, but also affects gene expression through chromosome variation. For example, the *FAM22B-YWHAE* fusion gene caused by t(10; 17) (q22; p13) may be associated with the development of endometrial stromal sarcoma. At the same time, the fusion transcript of *YWHAE* and *NUTM2B/E* may also lead to the occurrence of endometrial stromal sarcoma. To understand the relationship between *YWHAE*, *NUTM2A*, and *NUTM2B* gene rearrangement/fusion and malignant tumor, *YWHAE-FAM22* fusion gene/translocation and tumor, *YWHAE* gene polymorphism and mental illness, as well as the relationship between 17p13.3 region change and disease occurrence. It provides new idea and basis for understanding the effect of *YWHAE* gene molecular mechanism and genetic variation on the disease progression, and for the targeted for the diseases.

KEY WORDS

YWHAE; genetic variation; malignant tumor; mental and neurological diseases

14-3-3 蛋白家族在各种真核生物中广泛存在, 在进化上高度保守, 主要的存在形式是同源/异源二聚体, 在哺乳动物中共有 7 种亚型(β , ϵ , η , γ , θ , σ 和 ζ)^[1]。14-3-3 蛋白在细胞周期、神经发育、疾病发生等生命过程中都发挥重要作用^[2]。*YWHAE*(14-3-3epsilon 蛋白)属于 14-3-3 蛋白家族, 参与细胞黏附、细胞周期调节、信号转导和恶性转化等生物学过程, 与众多疾病都有着密切关系^[3]。本文重点综述 *YWHAE* 基因遗传变异与疾病之间的关系。

1 *YWHAE* 染色体定位与蛋白质结构

YWHAE 基因位于染色体 17p13.3, 又被称为 *MDS*、*HEL2*、*MDCR*、*KCIP-1* 或 14-3-3E。该基因产物 14-3-3epsilon 蛋白约为 30 kD(1 D=1 u)的酸性多肽, 具有高度保守的序列, 以二聚体形式存在。每个单体由 9 个 α 螺旋组成, 形成一个两亲性沟槽, 通过与含有磷酸丝氨酸或磷酸苏氨酸的蛋白质结合来影响

细胞生物学功能。*YWHAE* 作为一个分子支架, 在植物和哺乳动物中均有发现, 与众多疾病都有着密切关系^[4]。

2 *YWHAE* 在疾病发生过程中的生物学作用

在乳腺癌中, *YWHAE* 的表达与肿瘤大小、患者预后等有明显关系。*YWHAE* 的过表达可显著增强乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并导致 *MCF-7* 乳腺癌细胞的耐药性, 而 *YWHAE* 表达下调则降低了 *Snail* 和 *Twist* 在乳腺癌细胞中的表达, 同时 *YWHAE* 基因的敲除增强了乳腺癌细胞对许多化学药物治疗(以下简称化疗)药物的敏感性, 表明 *YWHAE* 蛋白可以作为乳腺癌治疗的新药物靶点^[5]。

在胃癌中, *YWHAE* 可能是 *MYC* 癌基因转录靶点细胞周期素 *CDC25B* 的负调控因子, 降低 *MYC* 和 *CDC25B* 的表达可抑制细胞的增殖、侵袭和迁移^[6]。*CagA* 是幽门螺杆菌重要的毒力因子^[7], 激活多种功

能的信号因子, 包括参与发育、细胞骨架重排和炎症分子释放等, 但 CagA 在胃癌中的作用尚不清楚。YWHAE 参与了 CagA 介导的幽门螺杆菌相关肿瘤分子机制。有研究^[8]证实了 CagA 与 YWHAE 的相互作用, 在胃癌中 YWHAE 蛋白的过表达促进了 CagA 对 NF-κB 的激活, 即 CagA 增强了 YWHAE 介导的 NF-κB 的反式激活, 为揭示 CagA 介导的幽门螺杆菌相关肿瘤发生的分子机制提供了新的线索。

在结直肠癌中, YWHAE 编码的 lncRNA 转录本和 K-ras 转录物在结直肠癌细胞的不同阶段成比例增加, YWHAE lncRNA 作为 miR-323a-3p 和 miR-532-5p 的海绵分子, 发挥内源竞争 RNA 的作用, 从而上调 K-RAS/ERK1/2(extracellular regulated protein kinases) 以及 PI3K-AKT(Phosphatidylinositide 3-kinases-protein kinase B)信号通路, 继而增加细胞周期蛋白 D1 的表达, 促进结直肠癌起源细胞的周期进程及细胞的增

殖和迁移。因此由 YWHAE lncRNA、K-RAS/ERK1/2、PI3K/AKT 和细胞周期蛋白 D1 组成的新机制, 可以调节结直肠癌细胞的存活^[9]。用非甾体抗炎药治疗可以抑制 YWHAE 的表达导致结直肠癌细胞凋亡^[10](图 1)。

血小板中含有可翻译成蛋白质的 mRNA 转录本和调节某些蛋白质翻译的 miRNA。为了寻找稳定的 mRNA 转录本作为血小板 mRNA 基因表达研究的通用参考基因, YWHAE 胜任了这个角色——在健康者血小板中 YWHAE 是最稳定的基因, 并且不受 miRNA 的调节^[11]。

除此之外, 由于 14-3-3 蛋白亚型可以通过同型二聚体、异型二聚体或磷酸化的形式表达其功能, 所以解除对 14-3-3 蛋白二聚体表达的调控是癌症靶向途径的一种思路^[12-14]。

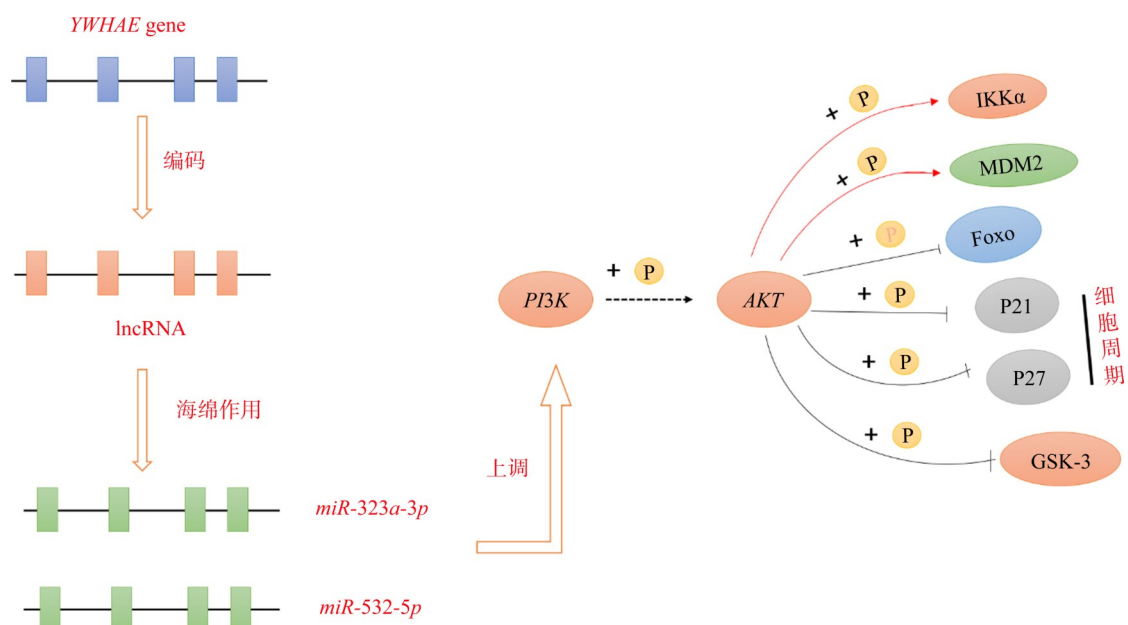


图 1 YWHAE 在疾病发生过程中的生物学作用示意图

Figure 1 Schematic diagram of the biological role of YWHAE in the process of disease occurrence

lncRNA encoded by YWHAE, as miR-323a-3p and miR-532-5p sponge molecules, directly acts on miR-323a-3p and miR-532-5p, and then up-regulates PI3K/AKT signal pathway and promotes cell cycle progression.

3 YWHAE 基因遗传变异与疾病

3.1 YWHAE、NUTM2A 和 NUTM2B 基因重排/融合

婴儿的软组织未分化圆细胞肉瘤(undifferentiated round cell sarcoma, URCS)、肾透明细胞肉瘤(clear cell sarcomas of kidney, CCSK)及婴儿期原始黏液样间充质瘤(primitive myxoid mesenchymal tumor of

infancy, PMMTI)可能具有共同遗传异常。其中一种就是 YWHAE-NUTM2B/E 融合^[15], 在 CCSK 中唯一反复发生的遗传畸变 t(10; 17) (q22; p13) 也会导致 YWHAE 和 NUTM2B/E 的融合转录本。研究^[16]显示有 YWHAE-NUTM2 融合转录本的患者相对年轻, 无 I 期疾病, 但具体的临床特征尚不清楚。而在 CCSK 中另一种反复发生的遗传畸变是 BCOR 基因的内部串联重

复(internal tandem duplication, ITD), 两者是互斥事件^[17], 激活了不同的下游信号通路^[18]。可见 *YWHAE* 基因重排对于婴幼儿软组织肿瘤疑难病例的临床诊断具有重要作用。

子宫肉瘤是一种罕见的肿瘤, 仅凭形态学和免疫组织化学分析很难对其进行分类, 需要应用包括分子生物学技术在内的综合方法^[19]。在子宫内膜间质肉瘤(endometrial stromal sarcoma, ESS)中, *YWHAE-NUTM2* 型 ESS 是 ESS 的一个子集, 比传统 ESS 的临床行为更具侵袭性, 同时预后更差^[20]。并且在 *YWHAE-NUTM2A/B* 易位的高级别 ESS 组织中 CD56 和 CD99 通常呈阳性; 除了潜在的辅助诊断外, 这些标志物的阳性也可能导致在鉴别诊断中诊断为其他肿瘤^[6]。例如具有 *YWHAE-NUTM2A/B* 基因融合的 ESS, 在最初的临床表现中经常表现为宫外延伸, 很可能被误诊为胃肠道间质瘤。通过检测 *YWHAE-NUTM2A/BESS* 中 *KIT* 的表达, 发现其高级别圆形细胞成分持续表达 *KIT*, 在诊断其形成的盆腔/腹部肿块时, *KIT* 的表达可能是一个潜在的诊断缺陷^[21], 因此病理学家在评估女性患者的盆腔/腹部肿块时应特别注意这一点。

除了高级别 ESS, 还存在一种低级别 ESS, 在形态学上, 低度 ESS 由类似于正常增殖期子宫内膜间质的椭圆形细胞组成。反复的 *JAZF1* 重排在低级别间质肉瘤中最常见(高达 60%), 而 *YWHAE* 重排是高级别 ESS 的特征^[22]。宫外型子宫内膜间质肿瘤(endometrial stromal tumors, EST)中 *JAZF1* 和 *PHF1* 与 *YWHAE* 相互排斥^[23]。在临床用药时, *YWHAE* 重排的高级别 ESS 患者使用蒽环类药物治疗效果显著, 且疾病控制时间会延长。化疗是转移性 *YWHAE* 重排的高级别 ESS 患者的有效治疗选择^[24]。

总之, ESS 在形态学和遗传上几乎是异质的。早期进行 ESS 的分子检测可降低发展为高级别 ESS 的风险。可见, 不管是 *KIT* 的表达还是 *JAZF1* 和 *PHF1*, 其基因异常都会引起 *YWHAE* 的改变, 导致疾病的发生。由于 *YWHAE-NUTM2A/B* 的 ESS 只有部分文献报道, 关于这种罕见疾病的临床知识并不完整, 还处于演变之中。

3.2 *YWHAE-FAM22* 融合基因/易位

ESS 的发生不仅有 *YWHAE-NUTM2* 型, 还有 *FAM22B-YWHAE* 融合基因, 该融合基因是用荧光原位杂交技术检测得到的, 由 t(10; 17)(q22; p13) 所导致, 可发现 3 个位点的断裂, 即 *YWHAE*(17p13)、*FAM22A*(10q23) 和 *FAM22B*(10q22), 这 3 个位点的异常也可能与 ESS 的发生相关^[25](图 2)。并且 *FAM22B-*

YWHAE 融合基因会导致极其罕见的子宫血管肉瘤。免疫组织化学显示: 血管肉瘤表达内皮标志物(如 CD31、CD34 和因子 VIII)和某些亚群的淋巴管内皮细胞标志物(如 D2-40)均呈阳性。经验表明 CD10、ER、CD34、D2-40 及 CD31 等标志物更有助于鉴别血管肉瘤与其他肿瘤(包括 ESS)。子宫血管肉瘤还可能与子宫肌瘤相关, 但人们对于子宫血管肉瘤的遗传学研究还知之甚少。目前, *YWHAE* 和 *FAM22* 基因位点的突变与子宫血管肉瘤的预后或生物学行为之间的关系尚不确定, 还需进一步研究。

此外, 研究^[26]表明在高级别 ESS 中 *YWHAE-FAM22* 融合基因阳性率为 12.5%。以 *YWHAE-FAM22* 基因融合为特征的 ESS 较等同基因重排的 ESS 具有更高的组织学分级和更强的临床侵袭性^[27]。同时, 子宫内膜肉瘤的一个亚群具有高度分化的组织学和均匀的形态, 可以通过 FISH 或反转录聚合酶链反应检测 *YWHAE* 重排来支持诊断^[28]。反转录聚合酶链反应对检测 *YWHAE-FAM22* 融合基因转录本具有特异性, 可以作为一种有效的辅助诊断方法来确认在甲醛固定和石蜡包埋的肿瘤标本中 *YWHAE-FAM22* ESS 的诊断^[29]。可见, *YWHAE* 和 *FAM22A/B* 这种新的基因融合与肿瘤疾病预后密切相关^[30]。

3.3 *YWHAE* 基因多态性

在几种神经精神障碍中, 单胺类物质对神经生理功能起着重要的调节作用, *YWHAE* 基因在神经功能调节中也发挥着重要的作用。有研究^[31]报道, *YWHAE* 与精神分裂症有关联, *TPHI*(编码 5-羟色胺生物合成关键酶)和 *YWHA*-基因复合体(*TPHI* 和 *YWHA*-基因)显示出与慢性多动症、精神分裂症和双相情感障碍相关的迹象。由此可见, *YWHA* 基因及其靶点的多态性可能在注意缺陷多动障碍和相关的神经精神疾病中发挥累积效应。通过研究 *YWHAE* 基因 11 个单核苷酸(SNPs)多态性的等位基因和基因型频率以及这些 SNPs 的单倍型, 证实 *YWHAE* 基因多态性与精神分裂症和双相情感障碍密切相关, 表明 *YWHAE* 在中国汉族人的双相情感障碍疾病中起重要调节作用^[32]。

此外, 眼眶前额叶皮质(orbitofrontal cortex, OFC)沟回结构的改变可能是精神分裂症神经发育异常的标志, 但其遗传机制尚不清楚。通过调查 *YWHAE* 基因多态性和“H型”沟的 OFC 亚型之间的关系, 显示 *YWHAE* 基因型可能在 OFC 沟回模式的早期发展中起作用, 但其单独的作用尚不能解释精神分裂症中改变的沟回模式^[33]。

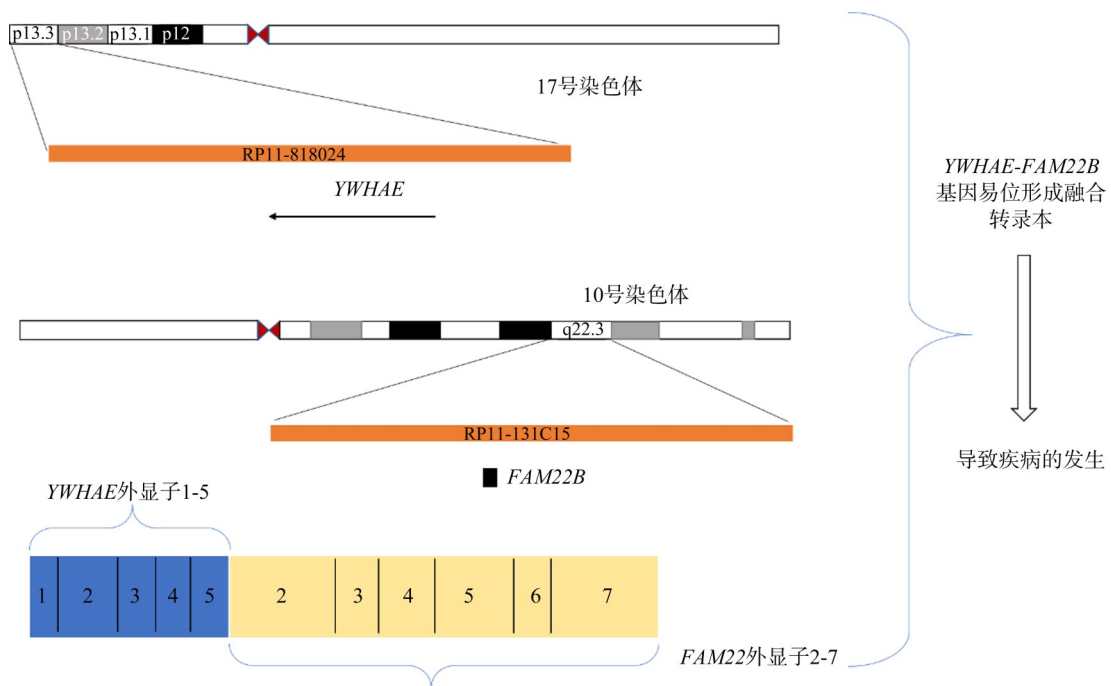


图2 YWHAE 基因遗传变异与疾病的关系图

Figure 2 Relationship between genetic variation of YWHAE gene and disease

There is a breakpoint of YWHAE gene in RP11-818024 region of 17p13.3, which contains exon 1-5 of YWHAE. There is a breakpoint of FAM22B in the RP11-131C15 region of 10q22.3, including exon 2-7 of FAM22. The 2 breakpoints produce translocation and form a fusion transcript, which will lead to the formation of endometrial sarcoma.

除了精神疾病, YWHAE 基因多态性(rs1532976、rs3752826 和 rs9393)在俄罗斯人和巴什科尔托斯坦共和国鞑靼人群体的自杀行为发生中起重要作用^[34]。YWHAE 基因 rs3752826 多态性的 YWHAE*C 等位基因携带者与种族无关, 其自杀行为的危险性增加。此外, rs9393 多态性的 YWHAE*T 等位基因、rs1532976 多态性的 YWHAE*T/T 基因型和 YWHAE*T 等位基因, 以及 rs1532976 和 rs9393 多态性的 YWHAE*A/T 单倍型代表了俄罗斯人种样本中自杀行为风险的遗传标记^[34]。

与艾滋病相关的神经认知障碍中也存在 YWHAE 多态性的发生, YWHAE 蛋白直接或间接与人类免疫缺陷病毒(HIV)辅助蛋白相互作用导致细胞死亡^[35]。研究^[35]表明, HIV 阳性的女性表现出认知功能减退的可能性增加, YWHAE 蛋白表达降低。因此, YWHAE 基因多态性可能是 HIV 相关神经认知障碍(HIV associated neurocognitive disorder, HAND)的危险遗传因素, YWHAE 蛋白水平可能是 HIV 血清阳性女性神经认知状态的生物标志物。

综上, 大脑发育失调已被证明是多动症的重要病因, 并且 YWHAE 与多动症和自闭症也有关。之前的研究^[36-37]同样发现了 YWHAE 与智力残疾、精神分

裂症和双相情感障碍之间存在联系, 进一步支持 YWHAE 在精神分裂症和其他几种神经精神疾病中的核心作用, 为多动症遗传学的进一步探索提供了新的靶点。

3.4 17p13.3 区域改变

14-3-3ε 蛋白在整个身体组织中都很活跃, 但它的具体功能并不完全清楚。在大脑中, 14-3-3ε 蛋白通过与其他参与这一过程的蛋白质结合来指导神经细胞的运动(神经元迁移), 即 14-3-3ε 蛋白对神经元迁移和脑发育至关重要^[38]。17p13.3 缺失的患者有广泛的表型谱, YWHAE 基因的小(400 kb)17p13.3 缺失会涉及脑畸形表型^[39], 与神经元的异常迁移有关。YWHAE 患者 17p13.3 染色体微缺失表现为生长受限、颅面畸形、脑结构异常和认知功能障碍^[40], 并且会导致以面部畸形和更严重的无脑畸形为特征的 Miller-Dieker 综合征(Miller-Dieker syndrome, MDS)^[39], 间隙缺失是由不同的分子机制所介导。有这种缺失的胎儿在超声检查中也可能未显示出脑部异常^[41], 提示 YWHAE 的表达与神经元发育的复杂机制有关^[42]。

不仅如此, 17p13.3 微重复综合征也是一种以 17p13.3 染色体位点重复为特征的遗传性疾病, 可导

致包括自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)在内的多种疾病。该最小重复区域中仅包含编码 14-3-3 ϵ 的基因, 14-3-3 ϵ 的过表达能通过阻止微管侵入原始轴突来破坏轴突的形成, 可通过双重皮质素的敲除来挽救^[43]。基于阵列的比较基因组杂交(array-based comparative genomic hybridization, a-CGH)研究^[44]发现: 在MDS中缺失的基因组区间存在亚微观重复, 染色体 17p13.3 中存在新的共定位微缺失和微复制。患者MDS临界区有一个新的微重复, 涉及 *PFAHIB1* 和 *YWHAE* 基因, 并且表现为中度精神运动发育迟缓、言语迟缓、行为问题和双侧唇腭裂。通过标准细胞遗传学分析和亚端粒 FISH 分析鉴定, 发现有 4.2 Mb 17p13.3 亚显微重复, 进一步表现为 X; 17 不平衡易位所致的高分辨率阵列 CGH^[40]。

精神疾病不仅会影响个人及其家庭, 也会给社会 and 卫生服务带来沉重负担, 遗传因素在这些精神障碍中起着重要作用。越来越多的基因研究已经开始寻找与精神疾病相关的基因, 并且已经确定了这些疾病的一些潜在遗传风险因素, 虽然结果还不太统一, 但却也出现了一些令人振奋的结果。今后研究可对 *YWHAE* 及其在神经和精神疾病病因中的潜在作用机制进行深入研究。

4 结 语

YWHAE 基因重排/融合、融合基因/易位、基因多态性与恶性肿瘤、神经精神疾病之间的关联性在已有研究中得到证实, 但很多具体的机制还有待进一步阐明。除了 *YWHAE* 基因的重排、融合等染色体变异, *YWHAE* 在染色体变异的基础上又与其他基因的遗传学机制相关, 同样值得深入研究。17p13.3 区域改变与疾病的发生存在密切联系, 17p13.3 微缺失可以鉴定出肌阵挛性癫痫、Chiari I 畸形、胼胝体变薄、透明腔和疣腔、书写困难和学习障碍等表型。此外, 可能还涉及其他基因的 17p13.3 微缺失, 同样应该持续关注, 为疾病找到更多的诊断靶点。可见, *YWHAE* 参与了人体多种疾病的发生发展, 对疾病遗传基因的研究意义重大。

作者贡献声明: 金曦 撰写和修改论文, 戴旻晖、周艳宏 指导和审校论文。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Kaplan A, Ottmann C, Fournier AE. 14-3-3 adaptor protein-protein interactions as therapeutic targets for CNS diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125: 114-121. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.09.007>.
- [2] Stevers LM, Sijbesma E, Botta M, et al. Modulators of 14-3-3 protein-protein interactions[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(9): 3755-3778. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00574>.
- [3] Lalle M, Fiorillo A. The protein 14-3-3: a functionally versatile molecule in *Giardia duodenalis*[J]. *Adv Parasitol*, 2019, 106: 51-103. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2019.08.002>.
- [4] Aghazadeh Y, Papadopoulos V. The role of the 14-3-3 protein family in health, disease, and drug development[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(2): 278-287. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.09.012>.
- [5] Yang YF, Lee YC, Wang YY, et al. YWHAE promotes proliferation, metastasis, and chemoresistance in breast cancer cells[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(7): 408-416. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12075>.
- [6] Leal MF, Ribeiro HF, Rey JA, et al. YWHAE silencing induces cell proliferation, invasion and migration through the up-regulation of CDC25B and MYC in gastric cancer cells: new insights about YWHAE role in the tumor development and metastasis process[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85393-85410. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13381>.
- [7] Rogers AB, Houghton J. Helicobacter-based mouse models of digestive system carcinogenesis[J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 511:267-295. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-447-6_11.
- [8] Zhang X, Zeng B, Wen C, et al. YWHAE is a novel interaction partner of *Helicobacter pylori* CagA[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2018, 365(2). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx231>.
- [9] Bjeije H, Soltani BM, Behmanesh M, et al. YWHAE long non-coding RNA competes with miR-323a-3p and miR-532-5p through activating K-Ras/Erk1/2 and PI3K/Akt signaling pathways in HCT116 cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(19): 3219-3231. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz146>.
- [10] Liou JY, Ghelani D, Yeh S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce colorectal cancer cell apoptosis by suppressing 14-3-3epsilon[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7): 3185-3191. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3431>.
- [11] Mossberg K, Svensson PA, Gidlöf O, et al. Normalization of qPCR in platelets - YWHAE a potential generic reference gene [J]. *Platelets*, 2016, 27(8): 729-734. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1180349>.
- [12] Aitken A. Functional specificity in 14-3-3 isoform interactions through dimer formation and phosphorylation. Chromosome location of mammalian isoforms and variants[J]. *Plant Mol Biol*, 2002, 50(6): 993-1010. <https://doi.org/10.1023/a:1021261931561>.
- [13] Neal CL, Yu DH. 14-3-3 ζ as a prognostic marker and therapeutic target for cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(12): 1343-1354. <https://doi.org/10.1517/14728222.2010.531011>.
- [14] Shen YH, Godlewski J, Bronisz A, et al. Significance of 14-3-3 self-dimerization for phosphorylation-dependent target binding

- [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(11): 4721-4733. <https://doi.org/10.1091/mbc.e02-12-0821>.
- [15] Kao YC, Sung YS, Zhang L, et al. Recurrent BCOR internal tandem duplication and YWHAE-NUTM2B fusions in soft tissue undifferentiated round cell sarcoma of infancy: overlapping genetic features with clear cell sarcoma of kidney [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(8): 1009-1020. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000629>.
- [16] Gooskens SL, Kenny C, Lazaro A, et al. The clinical phenotype of YWHAE-NUTM2B/Epositive pediatric clear cell sarcoma of the kidney[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(2): 143-147. <https://doi.org/10.1002/gcc.22320>.
- [17] Kenny C, Bausenwein S, Lazaro A, et al. Mutually exclusive BCOR internal tandem duplications and YWHAE-NUTM2 fusions in clear cell sarcoma of kidney: not the full story[J]. *J Pathol*, 2016, 238(5): 617-620. <https://doi.org/10.1002/path.4693>.
- [18] Karlsson J, Valind A, Gisselsson D. BCOR internal tandem duplication and YWHAE-NUTM2B/Efusion are mutually exclusive events in clear cell sarcoma of the kidney[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2016, 55(2): 120-123. <https://doi.org/10.1002/gcc.22316>.
- [19] Kubo T, Sugita S, Wada R, et al. Uterine epithelioid leiomyosarcoma with c-kit expression and YWHAE gene rearrangement: a case report of a diagnostic pitfall of uterine sarcoma[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 26. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0615-6>.
- [20] Kruse AJ, Croce S, RFPMKruitwagen, et al. Aggressive behavior and poor prognosis of endometrial stromal sarcomas with YWHAE-FAM22 rearrangement indicate the clinical importance to recognize this subset[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9): 1616-1622. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000278>.
- [21] Lee CH, Hoang LN, Yip S, et al. Frequent expression of KIT in endometrial stromal sarcoma with YWHAE genetic rearrangement[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(5): 751-757. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.199>.
- [22] Aisagbonhi O, Harrison B, Zhao L, et al. YWHAE rearrangement in a purely conventional low-grade endometrial stromal sarcoma that transformed over time to high-grade sarcoma: importance of molecular testing[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2018, 37(5): 441-447. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000451>.
- [23] Hodge JC, Bedroske PP, Pearce KE, et al. Molecular cytogenetic analysis of JAZF1, PHF1, and YWHAE in endometrial stromal tumors: discovery of genetic complexity by fluorescence in situ hybridization[J]. *J Mol Diagn*, 2016, 18(4): 516-526. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.02.001>.
- [24] Hemming ML, Wagner AJ, Nucci MR, et al. YWHAE rearranged high-grade endometrial stromal sarcoma: two-center case series and response to chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(3): 531-535. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.021>.
- [25] Suzuki S, Tanioka F, Minato H, et al. Breakages at YWHAE, FAM22A, and FAM22B loci in uterine angiosarcoma: a case report with immunohistochemical and genetic analysis[J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(2): 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.09.009>.
- [26] 常彬, 卢立霞, 涂小予, 等. 子宫内膜间质肉瘤的病理形态学观察及 JAZF1-SUZ12 和 YWHAE-FAM22 融合基因检测[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(5): 308-313. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.05.005>.
- CHANG Bin, LU Lixia, TU Xiaoyu, et al. Endometrial stromal sarcoma: morphologic features and detection of JAZF1-SUZ12 and YWHAE FAM22 fusion genes[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2016, 45(5): 308-313. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2016.05.005>.
- [27] Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M, et al. Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(10): 1562-1570. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31825fa931>.
- [28] Croce S, Hostein I, Ribeiro A, et al. YWHAE rearrangement identified by FISH and RT-PCR in endometrial stromal sarcomas: genetic and pathological correlations[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(10): 1390-1400. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.69>.
- [29] Isphording A, Ali RH, Irving J, et al. YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcoma: diagnosis by reverse transcription-polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(5): 837-843. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.08.007>.
- [30] Lee CH, Mariño-Enriquez A, Ou WB, et al. The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(5): 641-653. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31824a7b1a>.
- [31] Jacobsen KK, Kleppe R, Johansson S, et al. Epistatic and gene wide effects in YWHA and aromatic amino hydroxylase genes across ADHD and other common neuropsychiatric disorders: association with YWHAE[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168(6): 423-432. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32339>.
- [32] Liu J, Li ZQ, Li JY, et al. Polymorphisms and haplotypes in the YWHAE gene increase susceptibility to bipolar disorder in Chinese Han population[J]. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73(10): e1276-e1282 [2021-06-15]. <https://doi.org/10.4088/jcp.12m07824>.
- [33] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, et al. The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51: 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.005>.
- [34] Khalilova ZI, Zainullina AG, Valiullina AR, et al. Association of YWHAE gene polymorphism with suicidal behavior[J]. *Genetika*, 2013, 49(6): 767-772. <https://doi.org/10.7868/>

- s0016675813030090.
- [35] Morales D, Hechavarria R, Wojna V, et al. YWHAE/14-3-3ε: a potential novel genetic risk factor and CSF biomarker for HIV neurocognitive impairment[J]. *J Neurovirology*, 2013, 19(5): 471-478. <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0200-z>.
- [36] Larsson H, Chang Z, D'Onofrio BM, et al. The heritability of clinically diagnosed attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(10): 2223-2229. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002493>.
- [37] Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD[J]. *Hum Genet*, 2009, 126(1): 13-50. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0663-4>.
- [38] Toyo-Oka K, Shionoya A, Gambello MJ, et al. 14-3-3ε is important for neuronal migration by binding to NUDEL: a molecular explanation for Miller-Dieker syndrome[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(3): 274-285. <https://doi.org/10.1038/ng1169>.
- [39] Emrick LT, Rosenfeld JA, Lalani SR, et al. Microdeletions excluding YWHAE and PAFAH1B1 cause a unique leukoencephalopathy: further delineation of the 17p13.3 microdeletion spectrum[J]. *Genet Med*, 2019, 21(7): 1652-1656. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0358-0>.
- [40] Hyon C, Marlin S, Chantot-Bastaraud S, et al. A new 17p13.3 microduplication including the PAFAH1B1 and YWHAE genes resulting from an unbalanced X;17 translocation[J]. *Eur J Med Genet*, 2011, 54(3): 287-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.12.006>.
- [41] Chen CP, Ko TM, Wang LK, et al. Prenatal diagnosis of a 0.7 Mb 17p13.3 microdeletion encompassing YWHAE and CRK but not PAFAH1B1 in a fetus without ultrasound abnormalities [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(1): 128-132. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.12.022>.
- [42] Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, et al. Expression analysis of a 17p terminal deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl[J]. *Am J Med Genet*, 2012, 158(9): 2347-2352. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35542>.
- [43] Cornell B, Wachi T, Zhukarev V, et al. Regulation of neuronal morphogenesis by 14-3-3ε (YWHAE) via the microtubule binding protein, doublecortin[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(20): 4610. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw270>.
- [44] Bruno DL, Anderlid BM, Lindstrand A, et al. Further molecular and clinical delineation of co-locating 17p13.3 microdeletions and microduplications that show distinctive phenotypes[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(5): 299-311. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.069906>.

(本文编辑 田朴, 陈丽文)

本文引用: 金曦, 戴旻晖, 周艳宏. *YWHAE* 基因遗传变异——疾病控制“开关” [J]. 中南大学学报(医学版), 2022, 47(1): 101-108. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210394

Cite this article as: JIN Xi, DAI Minhui, ZHOU Yanhong. Genetic variation of *YWHAE* gene—“Switch” of disease control[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2022, 47(1): 101-108. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210394