

# YY1蛋白在血液肿瘤中的研究进展

曹庆艳, 李永萍\*

<sup>1</sup>大理大学临床医学院, 云南 大理

<sup>2</sup>大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

## 摘要

YY1蛋白是一种具有锌指结构的多功能DNA结合蛋白, 现发现其与血液肿瘤的发生发展密切相关。YY1蛋白与肿瘤细胞的目的基因或蛋白因子结合, 在肿瘤的增殖、转录调控、代谢重编程、耐药等一系列的生物学过程中发挥激活或者抑制的双重作用。近年来, 血液系统恶性肿瘤成为最常见的恶性肿瘤之一, 因此本文总结YY1蛋白在血液肿瘤中的生物学功能, 阐述YY1蛋白在血液肿瘤中的相关关系, 就YY1蛋白在血液肿瘤中的研究进展作一综述。

## 关键词

YY1蛋白, 白血病, 淋巴瘤, 多发性骨髓瘤

# Research Progress of YY1 Protein in Hematologic Malignancies

Qingyan Cao, Yongping Li\*

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Mar. 20<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 14<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

The YY1 protein is a multifunctional DNA-binding protein with a zinc-finger structure, the present study found that it's closely related to the occurrence and development of hematological malignancies. YY1 protein binds to the target genes or protein factors of tumor cells, and plays a dual role of activation or inhibition in a series of biological processes, such as tumor proliferation,

\*通讯作者。

transcriptional regulation, metabolic reprogramming, and drug resistance. In recent years, hematological malignancies have become one of the most common malignancies, so this paper summarizes the biological function of YY1 protein in hematological malignancies, expounds the correlation of YY1 protein in hematological malignancies, and summarizes the research progress of YY1 protein in hematological malignancies.

## Keywords

YY1 Protein, Leukemia, Lymphoma, Multiple Myeloma

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

YY1 是一种具有锌指结构且能够调控基因表达的多功能蛋白质, 它最早是被 Shi 等[1]和 Park 等[2]发现, 属于多梳蛋白复合体(polycomb protein group, PcG)的一部分, 可在多种组织的细胞核上广泛表达。YY1 本质上为蛋白质, 所以称之为 YY1 蛋白。国内外研究发现, 因为其能够在转录调控及基因表达中与某些目的基因或蛋白因子相互作用发挥激活或者抑制的双重作用, 类似于我国的“阳”和“阴”, “阳”代表激活, “阴”代表抑制。因而又被称为转录因子 Yin Yang 1。根据中国国家癌症中心 2015 年数据资料得知, 血液肿瘤的死亡率在恶性肿瘤中排名居前十位[3], 严重影响人们的身体健康。研究发现, YY1 蛋白在血液肿瘤中(如急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等)呈高表达趋势[4], 且与疾病的预后密切相关, 因此本文总结近几年来国内外学者对 YY1 蛋白与血液肿瘤之间的研究内容, 进一步综述 YY1 蛋白与血液肿瘤的相关关系, 尤其是 YY1 蛋白在肿瘤细胞的增殖分化、肿瘤的代谢重编程等方面, 以期为血液肿瘤的治疗寻找新的治疗方案, 为血液肿瘤预后评估提供理论依据。

## 2. YY1 蛋白的结构

上世纪九十年代, 几个独立的研究小组首次将 YY1 蛋白鉴定为 DNA 结合蛋白, 并被证明是腺相关病毒(AAV) P5 启动子和其他基因的转录激活因子/抑制因子[2] [5] [6] [7] [8] [9]。在人类中, YY1 定位于染色体 14p32.2, 编码 414 个氨基酸残基, 相对分子量为 65 KD。YY1 基因高度保守, 由三个部分组成, 分别为转录激活结构域、中间结构区域、转录抑制结构域。其中, 氨基端(N 端)为转录激活结构域(43~53 位氨基酸残基), 由三个区域构成: 连续 11 个酸性氨基酸, 连续 11 个组氨酸及连接上述两者之间的富含甘氨酸的区域[10]; 中间结构区域是指与其他蛋白结合相互作用[11], 例如富含甘氨酸及赖氨酸, 即 170~200 位氨基酸残基, 可以与 P300、PCAF 发生乙酰化从而相互作用[12]。羧基端(C 端)为转录抑制结构域, 核定位信号在 298~397 位氨基酸残基和 256~341 位氨基酸残基, 主要起转录抑制作用, DNA 结合结构域位于 295~414 位氨基酸残基, 主要负责与 DNA 结合, 这样就形成了由半胱氨酸(Cys2)和组氨酸(His2)残基组成的 C2H2 型锌指结构[11]。

## 3. YY1 蛋白的转录调控机制

通过阅读文献发现, YY1 蛋白在多种组织中广泛表达, 参与众多的生物学过程, 根据所处环境的不同, 发挥激活或者抑制作用[1]。研究发现, 目前在 YY1 蛋白中有 2 种比较成熟的转录调控方式: 第一种

方式是 YY1 调控靶基因: YY1 直接或间接结合 DNA 启动区域, 例如 YY1 通过与 DNA 结合位点结合, 激活转录因子 Kruppel 样因子 4 (Kruppel-like factor 4, KLF4), 使其进行转录[13], YY1 还通过与转录因子 REX1 竞争 Xist 启动子 DNA 结合位点, 从而激活 Xist 转录[14]。另外, 人乳头瘤病毒 16 型(HPV16)的启动子 p97 存在 YY1 和转录因子 Sp1 的 DNA 结合位点, 且结合位点重合, YY1 通过与 Sp1 竞争结合 p97 启动子的 DNA 结合位点, 抑制 p97 转录活性[15]。第二种方式是 YY1 与多种蛋白相互作用: 例如 YY1 蛋白可以与雄激素受体(AR)结合, 通过增强雄激素受体与雄激素应答元件相互作用, 促进 AR 对前列腺特异性抗原(PSA)基因转录的激活作用[16]。另外, YY1 通过抑制 p300 和 p53 复合物结合, 降低 P53 的整体转录活性, 抑制 p53 介导的 p21 转录激活作用[17]。

YY1 在基因转录调控中发挥激活或者抑制作用的同时, 也会在同一个基因上发挥这种双重作用, 例如腺相关病毒 P5 启动子的转录控制区内的一个序列已被证明可以介导腺病毒 E1A 蛋白的转录激活。在 E1A 缺失的情况下, YY1 蛋白阻遏基因转录。当 E1A 存在的情况下, YY1 蛋白转录激活; 由此可知, 癌蛋白 E1A 存在或不存在的条件下, YY1 分别作为 P5 启动子的激活因子或抑制因子[18]。

#### 4. YY1 蛋白与肿瘤细胞增殖分化

细胞内的基因有很多种, c-myc 基因是其中之一, 它通过与相应靶基因相互作用、转录调控来干预细胞的增殖、分化[19]。而且 c-myc 基因被发现多种恶性肿瘤细胞(尤其是血液系统恶性肿瘤)表达且表达上调, 其下调又是某些癌细胞分化所必需的[20]。

正常生物体内有足够的细胞数量, 而细胞增殖控制对于维持生命活动是至关重要的。相反, 细胞转化和肿瘤进展的一个共同特征是逃避增殖控制。肿瘤细胞的无限增殖是通过癌基因激活、逃避生长抑制因子和持续不断地复制增殖信号来实现的[21]。YY1 通过其转录或翻译后的调节活性来激活或抑制特定的基因来控制细胞的增殖[22] [23]。YY1 是激活 c-myc 癌基因的启动子, 并增加其在成纤维细胞中的活性[24]。此外, YY1 与蛋白激酶 B (AKT)相互作用, 促进其磷酸化和构象变化, 这一事件导致雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2)以磷酸肌醇 3-激酶独立的方式激活 AKT, 并促进致癌信号传导[25]。

#### 5. YY1 蛋白与肿瘤细胞代谢重编程

肿瘤细胞利用一种独特的代谢方式, 即以增加有氧糖酵解和高水平的氧化应激为特征, 来维持氧化还原稳态[26]。Warburg 最先发现肿瘤细胞比正常的细胞所摄取的葡萄糖更多, 从而逃避正常的细胞凋亡程序, 这种生物学行为叫作 Warburg 效应[27], 肿瘤细胞对正常细胞所需要的营养物质在自己体内进行重新编程代谢, 因此 YY1 蛋白在肿瘤代谢重编程中的作用有助于肿瘤细胞对环境变化的适应性。

虽然低到中等水平的活性氧(ROS)有利于肿瘤转移, 但高 ROS 水平对肿瘤细胞来说又是致命的[28], 所以肿瘤细胞通过提高抗氧化防御机制来抵消氧化应激的有害影响[29]从而继续生存。由于细胞内过量的 ROS 对肿瘤细胞是致命的, 多类抗肿瘤药物包括铂复合物(顺铂、卡铂、奥沙利铂)和蒽环类药物(阿霉素、柔红霉素)的目的是通过增加细胞内 ROS 水平来诱导肿瘤细胞死亡[28]。因此, 肿瘤细胞中 YY1 表达的升高可能是使用 DNA 损伤的抗肿瘤药物治疗肿瘤的一个障碍, 降低或抑制 YY1 在肿瘤中的表达是否能起到抗肿瘤的治疗作用目前还有待研究。或许 YY1 抑制剂和致 DNA 损伤药物的联合应用是治疗肿瘤的一种选择, 值得进一步研究。

#### 6. YY1 蛋白与血液肿瘤

YY1 蛋白在多种肿瘤中呈高表达趋势且其高表达水平与预后不良相关[30]。研究表明, YY1 蛋白在肿瘤中的表达可能与其转录调控有关, 前面我们已经介绍过它的转录调控机制: 它可以激活或者抑制多

种基因从而参与众多的生物学过程, 它还可以通过参与肿瘤的凋亡、代谢重编程、耐药、表观遗传[31]等过程, 进而参与肿瘤的发生发展过程。近年来, 血液系统恶性肿瘤成为最常见的恶性肿瘤之一, 因此总结 YY1 蛋白在血液肿瘤中的生物学功能, 系统阐述 YY1 蛋白血液肿瘤中的相关关系, 期望为血液肿瘤的治疗及预后提供可靠的理论依据。

### 6.1. YY1 蛋白与白血病

急性白血病是造血干细胞来源的恶性克隆性血液系统疾病, 进展快, 死亡率高, 大部分病人死亡的原因多数是由于白血病细胞多药耐药及化疗后复发。研究发现, YY1 蛋白的表达紊乱可能是通过干扰白血病祖细胞中的髓系分化程序而在急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的发展中发挥作用[32]。Grubach [33]等发现 YY1 蛋白在 AML 骨髓中异常高表达。Ye Chen 等[34]首次发现, 耐药性白血病细胞中存在 CXCR4/let-7a/BCL-XL 通路, 其中 CXCR4 通过下调 let-7a 促进 YY1 蛋白介导的 MYC、BCLXL 转录激活, 从而导致细胞耐药。因此在血液系统恶性肿瘤中, YY1 蛋白可能在肿瘤发展起促进作用并增加肿瘤细胞对化疗药物的耐药性, 但这在 AML 具体的作用机制需进一步的探究。耐药性是急性白血病化学药物治疗过程中的主要障碍, 这种耐药性可能在开始治疗前出现, 也可能在化疗期间发生。耐药延伸到结构和功能无关的耐药被称为多药耐药(MDR) [35]。另外还有研究发现, YY1 与多重耐药基因 1 (MDR1)在急性淋巴细胞白血病(ALL)中高表达, 且与 ALL 化疗耐药相关, YY1 通过激活 MDR1 转录增加肿瘤细胞对化疗药物的耐药性[36]。

### 6.2. YY1 蛋白与淋巴瘤

最新研究已经证实了 YY1 相关的非编码 RNA 在获得癌症特异性特征方面的有重要作用。因此, 这些与 YY1 相关的非编码 RNA 在 YY1 介导肿瘤发生的过程中也是至关重要。肿瘤干细胞(CSCs)被定义为与肿瘤组织中的其他亚群相比, 具有较高的自我更新能力和多能性的细胞亚群。CSCs 与转移、耐药、复发以及预后不良高度相关, 这也是难以完全根除肿瘤的基础[37]。研究已经证明, 在不同的肿瘤中, YY1 的表达与 CSC 标记物(Sox2、Oct4、Bmi1 和 Nanog)之间存在关联[38]。YY1 还能与非霍奇金 B 细胞淋巴瘤中直接激活干细胞标记物克鲁伯尔样因子 4 (KLF4) [13]相互作用。在不同类型的癌症中已经观察到 YY1 与不同 CSC 标记物的特异性关联, 这或许可以作为一种抑制 CSCs 相关转录因子表达的潜在治疗方法。

### 6.3. YY1 蛋白与多发性骨髓瘤

研究发现, YY1 蛋白在多发性骨髓瘤(MM)耐药细胞中高表达且与不良预后相关[39]。YY1 是核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的一个靶基因, 阳性表达定位在细胞核, YY1 可与 RelA 形成复合物, 从而抑制 Bim 启动, 从而抑制多发性骨髓瘤细胞不受控制的繁殖生长, 但同时又会在 MM 中敲低 YY1 的表达, 从而降低耐药细胞株对化疗药物的耐药性[40]。

## 7. 结语

肿瘤的发生是一个多步骤的过程, 在这个发展的过程中, 它的主要特征是获得遗传和表观遗传学的改变。使其能够生存并适应肿瘤微环境的应激相关条件。包括不受控制的肿瘤细胞增殖、代谢重编程、血管生成、转移和免疫逃逸等。而 YY1 蛋白则是调控许多参与细胞死亡、细胞周期、细胞代谢和炎症反应的相关基因。它在多种肿瘤中高表达, 所以特异性并没有那么高, 但是它与血液肿瘤具体的相关关系还需要我们进一步去探索, 还需继续研究 YY1 蛋白和血液肿瘤、其他肿瘤相关分子的机制。有研究表明 YY1 蛋白的表达对某些肿瘤来说可作为其预后诊断的标志物, 所以确定其作为肿瘤诊断及预后标志物的

敏感性还需进一步研究。发掘 YY1 蛋白在肿瘤中更多的应用价值, 为肿瘤的诊断、治疗及预后提供更为有效、科学的理论依据, 以期为血液肿瘤的转移、复发、耐药找到更好治疗方案。

## 基金项目

云南省临床医学中心分中心开发项目(2019LCZXKF-XY07)。

## 参考文献

- [1] Shi, Y., Seto, E., Chang, L.S. and Shenk, T. (1991) Transcriptional Repression by YY1, a Human GLI-Krüppel-Related Protein, and Relief of Repression by Adenovirus E1A Protein. *Cell*, **67**, 377-388. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90189-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90189-6)
- [2] Park, K. and Atchison, M.L. (1991) Isolation of a Candidate Repressor/Activator, NF-E1 (YY-1, Delta), That Binds to the Immunoglobulin Kappa 3' Enhancer and the Immunoglobulin Heavy-Chain muE 1 Site. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 9804-9808. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.21.9804>
- [3] Zhang, S., Sun, K., Zheng, R., et al. (2020) Cancer Incidence and Mortality in China, 2015. *Journal of the National Cancer Center*, **1**, 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2020.12.001>
- [4] Castellano, G., Torrisi, E., Ligresti, G., et al. (2010) Yin Yang 1 Overexpression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Is Associated with B-Cell Transformation and Tumor Progression. *Cell Cycle*, **9**, 557-563. <https://doi.org/10.4161/cc.9.3.10554>
- [5] Gordon, S., Akopyan, G., Garban, H. and Bonavida, B. (2006) Transcription Factor YY1: Structure, Function, and Therapeutic Implications in Cancer Biology. *Oncogene*, **25**, 1125-1142. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209080>
- [6] Deng, Z., Cao, P., Wan, M.M. and Sui, G. (2010) Yin Yang 1: A Multifaceted Protein beyond a Transcription Factor. *Transcription*, **1**, 81-84. <https://doi.org/10.4161/trns.1.2.12375>
- [7] Seto, E., Shi, Y. and Shenk, T. (1991) YY1 Is an Initiator Sequence-Binding Protein That Directs and Activates Transcription *In Vitro*. *Nature*, **354**, 241-245. <https://doi.org/10.1038/354241a0>
- [8] Hariharan, N., Kelley, D.E. and Perry, R.P. (1991) Delta, a Transcription Factor That Binds to Downstream Elements in Several Polymerase II Promoters, Is a Functionally Versatile Zinc Finger Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 9799-9803. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.21.9799>
- [9] Flanagan, J.R., Becker, K.G., Ennist, D.L., Gleason, S.L., Driggers, P.H., Levi, B.Z., et al. (1992) Cloning of a Negative Transcription Factor That Binds to the Upstream Conserved Region of Moloney Murine Leukemia Virus. *Molecular and Cellular Biology*, **12**, 38-44. <https://doi.org/10.1128/MCB.12.1.38>
- [10] 王婷, 郭倩倩, 杨月, 郑禄枫, 奚涛. 转录因子 Yin Yang 1 在肿瘤中的研究进展[J]. 药学进展, 2021, 45(3): 212-221.
- [11] Gordon, S. (2006) Transcription Factor YY1: Structure, Function, and Therapeutic Implications in Cancer Biology. *Oncogene*, **25**, 1125-1142. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209080>
- [12] Yao, Y.L., Yang, W.M. and Seto, E. (2001) Regulation of Transcription Factor YY1 by Acetylation and Deacetylation. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 5979-5991. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.17.5979-5991.2001>
- [13] Morales-Martinez, M., Valencia-Hipolito, A., Vega, G.G., et al. (2019) Regulation of Krüppel-Like Factor 4 (KLF4) Expression through the Transcription Factor Yin-Yang 1 (YY1) in Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma. *Oncotarget*, **10**, 2173-2188. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26745>
- [14] Makhlof, M., Ouimette, J.F., Oldfield, A., et al. (2014) A Prominent and Conserved Role for YY1 in Xist Transcriptional Activation. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4878. <https://doi.org/10.1038/ncomms5878>
- [15] Dong, X.P. and Pfister, H. (1999) Overlapping YY1- and Aberrant SP1-Binding Sites Proximal to the Early Promoter of Human Papillomavirus Type 16. *Journal of General Virology*, **80**, 2097-2101. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-80-8-2097>
- [16] Deng, Z., Wan, M., Cao, P., et al. (2009) Yin Yang 1 Regulates the Transcriptional Activity of Androgen Receptor. *Oncogene*, **28**, 3746-3757. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.231>
- [17] Gronroos, E., Terentiev, A.A., Punga, T., et al. (2004) YY1 Inhibits the Activation of the p53 Tumor Suppressor in Response to Genotoxic Stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 12165-12170. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402283101>
- [18] Sarvagalla, S., Kolapalli, S.P. and Vallabhapurapu, S. (2019) The Two Sides of YY1 in Cancer: A Friend and a Foe. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1230. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01230>



- [19] Ramsay, R.G., Barton, A.L. and Gonda, T.J. (2003) Targeting c-Myb Expression in Human Disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **7**, 235-248. <https://doi.org/10.1517/14728222.7.2.235>
- [20] Fry, E.A. and Inoue, K. (2019) c-MYB and DMTF1 in Cancer. *Cancer Investigation*, **37**, 46-65. <https://doi.org/10.1080/07357907.2018.1550090>
- [21] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [22] Sui, G., Affarel, B., Shi, Y., et al. (2004) Yin Yang 1 Is a Negative Regulator of p53. *Cell*, **117**, 859-872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.004>
- [23] Khachigian, L.M. (2018) The Yin and Yang of YY1 in Tumor Growth and Suppression. *International Journal of Cancer*, **143**, 460-465. <https://doi.org/10.1002/ijc.31255>
- [24] Riggs, K.J., Saleque, S., Wong, K.K., et al. (1993) Yin-Yang 1 Activates the c-myc Promoter. *Molecular and Cellular Biology*, **13**, 7487-7495. <https://doi.org/10.1128/mcb.13.12.7487-7495.1993>
- [25] Zhang, Q., Wan, M., Shi, J., et al. (2016) Yin Yang 1 Promotes mTORC2-Mediated AKT Phosphorylation. *Journal of Molecular Cell Biology*, **8**, 232-243. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw002>
- [26] Cairns, R.A., Harris, I.S. and Mak, T.W. (2011) Regulation of Cancer Cell Metabolism. *Nature Reviews Cancer*, **11**, 85-95. <https://doi.org/10.1038/nrc2981>
- [27] 周宇会, 魏九峰, 李国东, 刘明. Warburg 效应在肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(10): 762-766.
- [28] Gorrini, C., Harris, I.S. and Mak, T.W. (2013) Modulation of Oxidative Stress as an Anticancer Strategy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **12**, 931-947. <https://doi.org/10.1038/nrd4002>
- [29] Diehn, M., Cho, R.W., Lobo, N.A., Kalisky, T., Dorie, M.J., Kulp, A.N., Qian, D., Lam, J.S., Ailles, L.E., Wong, M., Joshua, B., Kaplan, M.J., Wapnir, I., Dirbas, F.M., Somlo, G., Garberoglio, C., Paz, B., Shen, J., Lau, S.K., Quake, S.R., Brown, J.M., Weissman, I.L. and Clarke, M.F. (2009) Association of Reactive Oxygen Species Levels and Radioresistance in Cancer Stem Cells. *Nature*, **458**, 780-783. <https://doi.org/10.1038/nature07733>
- [30] Huang, T., Wang, G., Yang, L., et al. (2017) Transcription Factor YY1 Modulates Lung Cancer Progression by Activating lncRNA-PVT1. *DNA and Cell Biology*, **36**, 947-958. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3857>
- [31] Zhang, J., Li, N., Fu, J., et al. (2020) Long Noncoding RNA HOTAIR Promotes Medulloblastoma Growth, Migration and Invasion by Sponging miR-1/miR-206 and Targeting YY1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **124**, Article ID: 109887. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109887>
- [32] Erkeland, S.J., Valkhof, M., Heijmans-Antonissen, C., et al. (2003) The Gene Encoding the Transcriptional Regulator Yin Yang 1 (YY1) Is a Myeloid Transforming Gene Interfering with Neutrophilic Differentiation. *Blood*, **101**, 1111-1117. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1207>
- [33] Grubach, L., Juhl-Christensen, C., Rethmeier, A., et al. (2008) Gene Expression Profiling of Polycomb, Hox and Meis Genes in Patients with Acute Myeloid Leukaemia. *European Journal of Haematology*, **81**, 112-122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01083.x>
- [34] Chen, Y., Jacamo, R., Konopleva, M., et al. (2013) CXCR4 Downregulation of let-7a Drives Chemoresistance in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 2395-2407. <https://doi.org/10.1172/JCI66553>
- [35] Riordan, J.R. and Ling, V. (1985) Genetic and Biochemical Characterization of Multidrug Resistance. *Pharmacology & Therapeutics*, **28**, 51-75. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(85\)90082-8](https://doi.org/10.1016/0163-7258(85)90082-8)
- [36] Antonio-Andres, G., Rangel-Santiago, J., Tirado-Rodriguez, B., et al. (2018) Role of Yin Yang-1 (YY1) in the Transcription Regulation of the Multi-Drug Resistance (MDR1) Gene. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 2628-2638. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1448083>
- [37] Lobo, N.A., Shimono, Y., Qian, D. and Clarke, M.F. (2007) The Biology of Cancer Stem Cells. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **23**, 675-699. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104154>
- [38] Bonavida, B., Huerta-Yepez, S., Baritaki, S., et al. (2011) Overexpression of Yin Yang 1 in the Pathogenesis of Human Hematopoietic Malignancies. *Critical Reviews™ in Oncogenesis*, **16**, 261-267. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.v16.i3-4.90>
- [39] Huerta-Yepez, S., Rivera-Pazos, C., Libra, M., et al. (1990) Prognostic Significance of Both the Cytoplasmic and Nuclear Overexpression of Yin-Yang 1 (YY1) among Patients with Multiple Myeloma (MM). *Blood*, **112**, 2730. <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.2730.2730>
- [40] Sandison, H.E., Usher, S., Karimiani, E.G., et al. (2013) PLK1 and YY1 Interaction in Follicular Lymphoma Is Associated with Unfavourable Outcome. *Journal of Clinical Pathology*, **66**, 764-767. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201461>