

TOB1 基因功能及其与肿瘤关系的研究进展

宋 贺,于景翠

(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:人类 ErbB2 转录因子 1(*TOB1*)基因编码抗增殖蛋白 Tob1,是一种多功能蛋白质。*TOB1* 基因不仅涉及抑制细胞增殖和维持 T 细胞静止,还在诱导细胞凋亡、骨形成、学习记忆、精子发生和胚胎发育等过程中发挥重要作用。*TOB1* 基因的表达失调或磷酸化累积可使其抗增殖功能明显下降或缺失,促进肿瘤形成和发展。全文对 *TOB1* 基因功能及其与肿瘤关联的研究进展进行综述。

关键词:肿瘤;*TOB1*;抗增殖;磷酸化

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2018)04-0375-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B017

Research Progress of the Function of *TOB1* Gene and Its Association with Tumor

SONG He, YU Jing-cui

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Human transducer of ErbB-2.1 (*TOB1*) encodes an antiproliferative protein Tob1, which is a multifunctional protein. *TOB1* gene is not only involved in inhibiting cell proliferation and maintaining T cell quiescence, but also plays an important role in inducing apoptosis, bone formation, learning and memory, spermatogenesis, and embryonic development. When the expression of *TOB1* is down-regulated or inactivated by phosphorylation, its antiproliferative function is obviously decreased, which can promote the formation and development of tumor. This review will focus on the function of *TOB1* gene and its association with tumor.

Subject words: tumor; *TOB1*; antiproliferation; phosphorylation

人类 ErbB2 转录因子 1(transducer of ErbB2, 1, 也称 *TOB1*)基因,是由日本学者 Matsuda 于 1996 年研究 ErbB-2 受体型蛋白酪氨酸激酶与蛋白相互作用时发现。*TOB1* 基因位于染色体 17q21,编码的抗增殖蛋白 Tob1 属于 BTG/TOB 蛋白家族,该家族成员分享一个高度保守的氨基末端,对抑制细胞增殖有重要作用。研究发现,除了经典的抗增殖功能,*TOB1* 基因还参与细胞凋亡、抑制骨形成和学习记忆等生物学活动。当 *TOB1* 蛋白表达异常或发生磷酸化失活后,其抗增殖能力下降,细胞增殖失控,导致肿瘤发生。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372174)

通讯作者:于景翠,副主任,教授,博士生导师,博士;哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 246 号(150081);E-mail: yujingcui@ems.hrbmu.edu.cn

收稿日期:2017-08-15

1 *TOB1* 基因功能

1.1 抑制细胞增殖

作为抗增殖家族成员之一,*TOB1* 基因具有抑制细胞增殖作用。研究表明 *TOB1* 通过激活 Smad4 和抑制 β -catenin 信号通路抑制胃癌细胞增殖,过表达 *TOB1* 能诱导胃癌细胞系 MKN28 和 AGS 中肿瘤抑制蛋白 Smad4 的表达,并使其靶基因 p15 启动子活性增强和表达增加^[1];过表达 *TOB1* 还能降低 MKN28 和 AGS 细胞中 Akt 信号通路和糖原合成酶激酶-3 β (GSK3- β) 磷酸化,导致 β -catenin 转录活性降低及蛋白表达下降,从而降低周期素 D1(Cyclin D1)、周期素依赖性激酶 4(CDK 4)、尿激酶血浆酶原激活受体(uPAR)和过氧化物酶体增殖物激活受体- δ (PPAR- δ)的表达,抑制胃癌细胞增殖;相反,特异性

siRNA 敲减 TOB1 表达后可诱导 Akt 和 GSK3- β 磷酸化, 增加 β -catenin 及其靶基因的表达^[1]。Tob1 蛋白通过招募脱腺嘌呤酶复合体(CAF1-CCR4)形成 CCR4-CAF1-Tob1 复合体, 结合至 mRNA 多聚 A 尾加快其脱腺苷化作用, 该过程与抑制细胞生长有关^[2]。作为 CAF1-CCR4 腺嘌呤酶复合体成员之一, Tob1 能够调节原癌基因 c-myc 的表达; C-myc mRNA 在 3'-非翻译区包含的 cis 元件(CPEs)由胞质多聚腺苷酸化结合蛋白(CPEB)识别, CPEB 与 Tob1 结合并招募 CAF1 形成一个三元复合体(CPEB-Tob1-CAF1), 该复合体通过加速 c-myc mRNA 脱腺苷化降解, 从而负向调节 c-myc 表达, 发挥抑制肿瘤细胞增殖作用^[3]。除了抑制肿瘤细胞增殖, TOB1 也作用于快速增殖的细胞(胚胎干细胞等), 如 TOB1^{-/-}、TOB2^{-/-}和 TOB1/2 双重敲除(TOB1^{-/-}&TOB2^{-/-}, DKO)的小鼠胚胎干细胞增殖快于野生型小鼠胚胎干细胞, 说明抗增殖家族成员 TOB1 和 TOB2 具有相同的抑制细胞增殖作用^[4]。

1.2 维持 T 细胞静止

细胞静止是指细胞缩小和代谢活动下降, TOB1 基因对维持细胞静止状态发挥重要作用。Tzachanis 等^[5]发现在尚未激活的外周血 T 淋巴细胞中 TOB1 呈高表达, 当 TCR 受体与 CD28 或 IL-2 受体调节信号共刺激 T 细胞使其激活后, TOB1 表达则显著下降; 过表达 TOB1 不仅抑制 T 细胞增殖, 还能减少细胞因子 IL-2、IFN- γ 、IL-4 和 IL-10 及细胞周期素的产生; 相反, 敲减 TOB1 表达会促进 CD3 介导的免疫应答, 增加 IL-2、IFN- γ 和 IL-4 的产生, 降低 TCR 刺激后的 T 细胞增殖和细胞因子产生的阈值。而且, TOB1 可优先与 Smad2 和 Smad4 结合, 提高 Smad 与 DNA 的结合能力, 通过促进 Smad 结合在 IL-2 启动子区-105 位点来抑制 IL-2 转录, 在阻止 T 细胞活化过程中发挥重要作用, 维持 T 细胞静止^[5]。TOB1 除了抑制 IL-2 基因转录, 还与可诱导性多聚腺苷酸化结合蛋白(iPABP)结合, 抑制 IL-2 mRNA 翻译起始; 采用过表达 iPABP 的 NIH3T3 细胞共转录 IL-2 和 TOB1 可使 IL-2 表达下降, 推测 TOB1 可能通过与 iPABP 结合抑制非反应性 T 细胞中 IL-2 的表达, 从而维持 T 细胞静止^[6]。TOB1 还能通过增加淋巴细胞静止因子(Dpp2)基因的启动子活性来抑制 T 细胞激活, 维持 T 细胞静止^[7]。研究还发现人

类辅助性 T 细胞 Th17 细胞中上调白介素 4 诱导因子 1(IL-4 induced gene 1, IL4I1)使 Tob1 蛋白表达水平增加, 可限制 TCR 介导的 Th17 细胞活化, 同时 IL4I1 还能阻遏 IL-2 启动子激活, 维持 T 细胞静止^[8]。此外, TOB1 还可能减弱异常的 T 细胞活化, Schulze-Toppoff 等^[9]发现在适应性 T 细胞免疫应答过程中, 敲减 TOB1 能促进 T 细胞发生异常免疫应答, 加速自身免疫性脱髓鞘疾病发生, 推测 TOB1 有可能成为脱髓鞘疾病活动的生物标志物。阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)与 T 细胞介导的骨髓破坏密切相关, 对 PNH 和健康对照受试者的 T 细胞亚群进行基因差异表达分析发现, PNH 患者的 CD4⁺幼稚 T 细胞和记忆性 T 细胞中的 TOB1 基因表达水平均高于健康对照组, 提示 TOB1 可能减弱异常的 T 细胞活化^[10]。

1.3 诱导细胞凋亡

TOB1 基因具有诱导细胞凋亡作用。在乳腺癌 MCF-7 细胞中, 过表达 TOB1 能够减弱抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 BCL-XL 表达, 而通过 shRNA 敲减 TOB1 表达则可增加 Bcl-2 和 Bcl-XL 表达; 将转染 TOB1 的 MCF-7 细胞异种移植至裸鼠可使肿瘤增长减缓, 与增加肿瘤细胞凋亡有关^[11]。而且, TOB1 可提高乳腺癌细胞对辐射的敏感性, 在经 X 线照射的乳腺癌细胞中过表达 TOB1 的乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡率要高于未经 X 线照射乳腺癌细胞 22.1%^[12]。在胃癌细胞 MKN28 和 AGS 中, 过表达 TOB1 可诱导肿瘤细胞凋亡, 与细胞周期亚 G₁ 期停滞、激活半胱天冬酶-3、诱导 Bax 表达、抑制 Bcl-2 表达和聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)解聚有关^[1]。

1.4 抑制骨形成

TOB1 基因是骨形成蛋白 BMP/Smad 蛋白信号通路的负向调节因子, 能抑制成骨细胞的增殖和分化。在 TOB1^{-/-}小鼠颅骨中发现 BMP2 诱导的成骨细胞增殖和分化增强^[13]。miR-26a 能有效提高骨髓间充质细胞的成骨分化能力, miR-26a 与 TOB1 基因 3'-非翻译区结合, 抑制 TOB1 表达, 促进骨质疏松小鼠的骨形成^[14]。通过体外转染 shRNA-TOB1 敲减 SD 大鼠间充质干细胞 TOB1 的表达可使其间充质干细胞的增殖明显增加, 将敲减 TOB1 表达的间充质干细胞注射到 SD 大鼠损伤的冈上肌腱骨结节处可使

腱骨愈合能力明显提高^[15]。

1.5 参与学习记忆

研究发现 *TOB1* 基因在雄性 SD 大鼠脑各部位(包括小脑皮层、海马和脑干)均有表达,参与雄性 SD 大鼠的学习记忆过程;在海马中可观察到大鼠因情景恐惧训练而使 *TOB1* 的表达短暂升高,在记忆巩固之前达到高峰;而通过特异性 siRNA-*TOB1* 干涉海马 CA1 区神经元中 *TOB1* 表达,可使大鼠依赖海马功能的长期情景恐惧记忆和空间学习记忆受损,听觉恐惧记忆、视觉能力和行为能力则不受影响^[16]。除此之外,*TOB1* 还参与雄性 SD 大鼠中枢神经系统的运动技能学习,大鼠接受旋转运动训练后可在其小脑中检测出 *TOB1* 基因表达上调,而将 siRNA-*TOB1* 注入大鼠第四脑室后,鼠在旋转杆上的运动和穿越光束的能力受损,提示 *TOB1* 基因对于运动技能学习的必要性^[17]。

1.6 其他功能

TOB1 基因参与生殖细胞成熟和胚胎发育分化。通过逆转录和液滴数字 PCR 发现在雄性小鼠的精母细胞、精原细胞、粗线期精母细胞和精子细胞中均有 *TOB1* 表达,免疫荧光发现 *TOB1* 还表达在成熟小鼠的睾丸和卵巢组织中;而且,在不同阶段细胞中 *TOB1* 表达水平也不同,如在雄性鼠胚胎细胞中 *TOB1* 表达较低,在成熟鼠圆形精子细胞中 *TOB1* 表达水平则较高;当发育的雌性生殖细胞进入减数分裂期,*TOB1* 表达可增加 10 倍^[18]。

TOB1 基因参与脂肪代谢。Takahashi 等^[19]发现,BRF1-Tob-Cnot7 复合体可通过转录后修饰抑制肥胖小鼠腹股沟白色脂肪组织中偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1,UCP1) mRNA 表达,从而加剧小鼠肥胖。Ng 等^[20]也发现 miR-32 能抑制雄性 C57BL6/J 小鼠棕色脂肪组织中 *TOB1* 蛋白表达,从而激活 p38/MAPK 信号通路,增加棕色脂肪活性,促进成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor21,FGF21) 分泌,并通过 FGF21 反式激活皮下白色脂肪组织褐变,提高应对寒冷环境的非战栗产热。

2 *TOB1* 基因与肿瘤

TOB1 作为抑癌基因,能够通过多种途径抑制肿瘤细胞增殖,在乳腺癌、肺癌、胃癌等肿瘤中均发

现 *TOB1* 基因表达异常。当 Tob1 蛋白在某些氨基酸位点发生磷酸化后,其抗增殖功能下降或失活,细胞增殖失控,导致肿瘤发生。*TOB1* 还在调节肿瘤细胞对电离辐射敏感性方面发挥作用,为临床肿瘤放射治疗提供新的靶点。

2.1 肿瘤中 *TOB1* 表达异常

TOB1 基因表达异常与乳腺癌发生发展密切相关,研究表明 *TOB1* 表达缺失可促进乳腺癌发生发展,经获得/失去功能分析揭示 *TOB1* 基因具有抑制乳腺癌细胞 MCF-7 增殖作用;分析细胞周期进一步揭示 *TOB1* 可诱导 G₁-S 期静止来延长 G₁-S 期转变,外源性过表达 *TOB1* 的 MCF-7 细胞中细胞周期依赖性激酶抑制剂 p27 表达上调和抗凋亡蛋白 Bcl-2 及 Bcl-XL 表达下调^[11]。Helms 等^[21]分析 160 例淋巴结阴性乳腺癌患者组织样本 *TOB1* mRNA 水平,结果显示 *TOB1* mRNA 高表达患者无远处转移生存期明显缩短,可能与 HER2 和 EGFR 介导的 *TOB1* 磷酸化后功能失调相关。此外,*TOB1* 基因可明显影响非雌激素依赖性 ER 受体(+)乳腺癌细胞的增殖;与雌激素依赖性乳腺癌细胞相比,敲减 *TOB1* 不仅能选择性促进非雌激素依赖性乳腺癌细胞 G₁ 期静止,还能提高其对 Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂的敏感性^[22]。

TOB1 基因表达异常与肺癌发生发展密切相关,Yoshida 等^[23]通过 RT-PCR 分析显示 18 例肺癌组织中有 13 例 *TOB1* mRNA 水平下降至 4.7%~87.3%(平均 30.1%)。Iwanaga 等^[24]通过免疫组化分析发现 72%肺癌组织中存在 *TOB1* 蛋白表达减少,其中 95%肺鳞癌组织中 *TOB1* 蛋白表达明显下降。焦旻等^[25]发现 8 种肺癌细胞系中 *TOB1* 表达水平明显低于正常支气管上皮细胞,肺癌细胞 95-D 中过表达 *TOB1* 能通过阻止 PI3K/PTEN 信号途径降低肿瘤细胞增殖和转移;在外源性表达 *TOB1* 肺癌细胞 95-D 中,可见基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 活性下降,而经 siRNA 敲减 *TOB1* 的肺癌细胞 A549 中 MMP2 活性增加;而且,过表达 *TOB1* 能抑制肺癌细胞 95-D 增殖、转移和侵袭,siRNA 敲减 *TOB1* 则能促进肺癌 A549 细胞增殖和转移^[25]。

TOB1 基因表达异常与胃癌发生发展密切相关,Yu 等^[26]经免疫组化分析 97 例胃癌组织样本,发现有 75%(73/97) 胃癌患者的组织样本中 *TOB1* 蛋

白表达缺失或显著下降。而且, miR-25 可通过与 TOB1 的 3'-非翻译区结合抑制 TOB1 mRNA 表达, 促进胃癌细胞的增殖、浸润和转移^[27]。此外, 胃癌中 TOB1 基因表达与亚细胞分布有关, 细胞质中 TOB1 蛋白低表达与胃癌临床病理特征 (包括浸润深度和远处淋巴结转移) 显著相关^[28]。

2.2 肿瘤中 TOB1 磷酸化失活

TOB1 磷酸化状态与其活性密切相关。Suzuki 等^[29]最初确定 TOB1 蛋白在丝氨酸和苏氨酸位点发生磷酸化, 还发现分子量为 95kD 的系列激酶能与 TOB1 蛋白相互作用, 并且该系列激酶中的 p90rsk1 能使 TOB1 磷酸化。目前认为 TOB1 磷酸化可使其功能失活, TOB1 能通过抑制细胞周期蛋白 cyclin D1 表达抑制细胞周期, 但这种作用可被由 ERK1 和 ERK2 调控的 TOB1 磷酸化减弱, 在生长因子刺激下 ERK1/2 能使 NIH3T3 细胞 TOB1 蛋白丝氨酸 152、154 和 164 位点发生磷酸化^[30]。TOB1 是 MAPK 的底物, MAPK 家族成员 ERK2 和 JNK2 能与 TOB1 体外结合并使其磷酸化, 其中 ERK2 使 TOB1 磷酸化作用更强, 可负向调控 TOB1 的抗增殖功能; 激活细胞内 ERK 通路能诱导 TOB1 发生磷酸化, ERK 可结合在 TOB1N-末端, 磷酸化位点则位于 TOB1 的 C-末端, 将谷氨酸替代 TOB1 丝氨酸磷酸化位点 (变异型 TOB1) 可使其抑制 NIH3T3 细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 期的能力下降^[31]。

TOB1 磷酸化累积与肿瘤发生发展密切相关, TOB1 磷酸化可消除其自身抗增殖作用。Iwanaga 等^[24]通过免疫组化分析发现 76% 肺腺癌组织中发生 TOB1 磷酸化, 从早期临床阶段如支气管发育不良开始就有 TOB1 表达下降和磷酸化积累, 表明 TOB1 抗增殖作用的破坏在肺癌的早期形成中起着重要作用。研究还发现 TOB1 磷酸化累积与肿瘤类型有关, 不同类型甲状腺肿瘤的 TOB1 磷酸化水平不同, 如滤泡腺瘤中 TOB1 高水平磷酸化占 42.1%, 而滤泡癌中高水平 TOB1 磷酸化仅占 14.3%, 乳头状癌的 TOB1 磷酸化水平要高于滤泡性癌; 而且 TOB1 磷酸化水平与肿瘤大小、淋巴结转移、远端脏器转移和低分化病灶直接相关, 提示 TOB1 磷酸化可能消除了其抗增殖功能从而促进甲状腺乳头状癌的进行^[32]。通过对 725 例淋巴结阴性乳腺癌临床样本组织芯片分析, Helms 等^[21]发现 TOB1 磷酸化与增殖

标记物 Ki67 呈正相关, 提示高水平的 TOB1 磷酸化能消除其自身的抗增殖作用, 预示淋巴结阴性乳腺癌患者预后不良。Yu 等^[26]经 Western blotting 分析发现 3/4 胃癌细胞系中存在 TOB1 蛋白表达下降, 而且磷酸化 TOB1 蛋白/非磷酸化 TOB1 蛋白比率增加。

2.3 TOB1 调节肿瘤电离辐射敏感性

TOB1 在调节肺癌细胞对电离辐射敏感性方面发挥作用。过表达 TOB1 可通过 MAPK/ERK 途径增强支气管上皮细胞 HBE 抵抗辐射能力, 使过表达 TOB1 的 HBE 细胞对放射的敏感性明显降低; 实验表明与对照组相比, 电离辐射后外源性 TOB1 能抑制 HBE 细胞凋亡, 明显降低放射性诱导的 r-H2AX 位点形成, 增加 DNA 损伤修复蛋白类如 XRCC1、MRE11、FEN1 和 ATM 表达^[33]。将肺癌细胞 NCI-H1975 暴露在 X 线下照射, 发现过表达 TOB1 解除了电离辐射诱导的 G₂/M 期静止, 降低克隆细胞生存能力, 增加 r-H2AX 位点形成; TOB1 还能调节 MAPK 激活, 并通过 MARK/ERK 激活途径调节 p53 磷酸化, 提示 TOB1 可能成为临床肺癌放射治疗的靶基因^[34]。TOB1 还可提高乳腺癌细胞对射线的敏感性, 过表达 TOB1 的乳腺癌细胞 MDA-MB-231 经过 10Gy X 线照射后其增殖能力下降, G₀/G₁ 期细胞增多, 而 S 期细胞减少^[12]。

3 展 望

综上所述, TOB1 作为肿瘤抑制基因, 不仅具有显著的抗增殖特性, 还在 T 细胞活化和细胞凋亡等方面发挥重要作用。TOB1 表达异常或磷酸化累积会导致 TOB1 功能减弱或失活, 目前的许多研究都为 TOB1 基因在肿瘤中所起的重要作用提供了有力证据。然而, 仍然需要进一步的研究以探讨 TOB1 在肿瘤中的失活机制及其与肿瘤发生发展的关系, 明确 TOB1 基因相关的信号转导通路, 识别 TOB1 基因失活相关的磷酸化位点, 为肿瘤的靶向治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] Kundu J, Wahab SM, Kundu JK, et al. Tob1 induces apoptosis and inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by activating Smad4 and inhibiting

- β -catenin signaling[J]. *Int J Oncol*,2012,41(3):839–848.
- [2] Ezzeddine N,Chen CY,Shyu AB. Evidence providing new insights into TOB-promoted deadenylation and supporting a link between TOB’s deadenylation-enhancing and anti-proliferative activities [J]. *Mol Cell Biol*,2012,32 (6): 1089–1098.
- [3] Ogami K,Hosoda N,Funakoshi Y,et al. Antiproliferative protein Tob directly regulates c-myc proto-oncogene expression through cytoplasmic polyadenylation element-binding protein CPEB[J]. *Oncogene*,2014,33(1):55–64.
- [4] Chen Y,Wang C,Wu J,et al. BTG/Tob family members Tob1 and Tob2 inhibit proliferation of mouse embryonic stem cells via Id3 mRNA degradation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,462(3):208–214.
- [5] Tzachanis D,Freeman G J,Hirano N,et al. Tob is a negative regulator of activation that is expressed in anergic and quiescent T cells[J]. *Nat Immunol*,2001,2(12):1174–1182.
- [6] Okochi K,Suzuki T,Inoue J,et al. Interaction of anti-proliferative protein Tob with poly(A)-binding protein and inducible poly(A)-binding protein : implication of Tob in translational control[J]. *Genes Cells*,2005,10(2):151–163.
- [7] Bista P,Mele DA,Baez DV,et al. Lymphocyte quiescence factor Dpp2 is transcriptionally activated by KLF2 and TOB1[J]. *Mol Immunol*,2008,45(13):3618–3623.
- [8] Santarlasci V,Maggi L,Mazzoni A,et al. IL-4-induced gene 1 maintains high Tob1 expression that contributes to TCR unresponsiveness in human T helper 17 cells[J]. *Eur J Immunol*,2014,44(3):654–661.
- [9] Schulze-Topphoff U,Casazza S,Varrin-Doyer M,et al. Tob1 plays a critical role in the activation of encephalitogenic T cells in CNS autoimmunity[J]. *J Exp Med*,2013;jem.20121611.
- [10] Hosokawa K,Kajigaya S,Keyvanfar K,et al. T Cell Transcriptomes from Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients Reveal Novel Signaling Pathways [J]. *J Immunol*,2017;ji1601299.
- [11] O’Malley S,Su H,Zhang T,et al. TOB suppresses breast cancer tumorigenesis[J]. *Int J Cancer*,2009,125(8):1805–1813.
- [12] Wu D,Zhou W,Wang S,et al. Tob1 enhances radiosensitivity of breast cancer cells involving the JNK and p38 pathways[J]. *Cell Biol Int*,2015,39(12):1425–1430.
- [13] Yoshida Y,Tanaka S,Umemori H,et al. Negative regulation of BMP/Smad signaling by Tob in osteoblasts[J]. *Cell*,2000,103(7):1085–1097.
- [14] Li Y,Fan L,Hu J,et al. MiR-26a rescues bone regeneration deficiency of mesenchymal stem cells derived from osteoporotic mice[J]. *Mol Ther*,2015,23(8):1349–1357.
- [15] Gao Y,Zhang Y,Lu Y,et al. TOB1 deficiency enhances the effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on tendon-bone healing in a rat rotator cuff repair model [J]. *Cell Physiol Biochem*,2016,38(1):319–329.
- [16] Jin M,Wang X M,Tu Y,et al. The negative cell cycle regulator,Tob (transducer of ErbB-2),is a multifunctional protein involved in hippocampus-dependent learning and memory[J]. *Neuroscience*,2005,131(3):647–659.
- [17] Wang X M,Gao X,Zhang X H,et al. The negative cell cycle regulator,Tob (transducer of ErbB-2),is involved in motor skill learning [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,340(4):1023–1027.
- [18] Shapouri F,Saeidi S,de Iongh RU,et al. Tob1 is expressed in developing and adult gonads and is associated with the P-body marker,Dcp2[J]. *Cell Tissue Res*,2016,364(2):443–451.
- [19] Takahashi A,Adachi S,Morita M,et al. Post-transcriptional stabilization of Ucp1 mRNA protects mice from diet-induced obesity[J]. *Cell Rep*,2015,13(12):2756–2767.
- [20] Ng R,Hussain NA,Zhang Q,et al. miRNA-32 Drives Brown Fat Thermogenesis and Trans-activates Subcutaneous White Fat Browning in Mice [J]. *Cell Rep*,2017,19 (6):1229–1246.
- [21] Helms MW,Kemming D,Contag CH,et al. TOB1 is regulated by EGF-dependent HER2 and EGFR signaling, is highly phosphorylated, and indicates poor prognosis in node-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*,2009,69(12):5049–5056.
- [22] Zhang YW,Nasto RE,Varghese R,et al. Acquisition of estrogen independence induces TOB1-related mechanisms supporting breast cancer cell proliferation [J]. *Oncogene*,2016,35(13):1643–1656.
- [23] Yoshida Y,Nakamura T,Komoda M,et al. Mice lacking a transcriptional corepressor Tob are predisposed to cancer [J]. *Gene Dev*,2003,17(10):1201–1206.
- [24] Iwanaga K,Sueoka N,Sato A,et al. Alteration of expression or phosphorylation status of tob,a novel tumor suppressor gene product,is an early event in lung cancer[J]. *Cancer Lett*,2003,202(1):71–79.
- [25] Jiao Y,Sun K,Zhao L,et al. Suppression of human lung cancer cell proliferation and metastasis in vitro by the transducer of ErbB-2.1 (TOB1)[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2012,33(2):250–260.
- [26] Yu J,Liu P,Cui X,et al. Identification of novel subregions of LOH in gastric cancer and analysis of the HIC1 and TOB1 tumor suppressor genes in these subregions [J]. *Mol Cells*,2011,32(1):47–55.
- [27] Li BS,Zuo QF,Zhao YL,et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer migration, invasion and proliferation by directly targeting transducer of ERBB2,1 and correlates with poor survival[J]. *Oncogene*,2015,34(20):2556–2565.
- [28] Zhang SQ,Sun KK,Wu XY,et al. Clinicopathological significance of cytoplasmic transducer of ErbB2. 1 expression in gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*,2015,12 (1):1177–1182.
- [29] Suzuki T,Matsuda S,Tsuzuku J K,et al. A serine/threonine kinase p90rsk1 phosphorylates the anti - proliferative protein Tob[J]. *Genes Cells*,2001,6(2):131–138.
- [30] Suzuki T,Junko K,Ajima R,et al. Phosphorylation of three regulatory serines of Tob by Erk1 and Erk2 is required for Ras-mediated cell proliferation and transformation[J]. *Genes Dev*,2002,16(11):1356–1370.
- [31] Maekawa M,Nishida E,Tanoue T. Identification of the anti-proliferative protein Tob as a MAPK substrate [J]. *J Biol Chem*,2002,277(40):37783–37787.
- [32] Ito Y,Suzuki T,Yoshida H,et al. Phosphorylation and inactivation of Tob contributes to the progression of papillary carcinoma of the thyroid [J]. *Cancer Lett*,2005,220 (2):237–242.
- [33] Che J,Lu YW,Sun KK,et al. Overexpression of TOB1 confers radioprotection to bronchial epithelial cells through the MAPK/ERK pathway[J]. *Oncol Rep*,2013,30 (2):637–642.
- [34] Sun KK,Zhong N,Yang Y,et al. Enhanced radiosensitivity of NSCLC cells by transducer of erbB2. 1 (TOB1) through modulation of the MAPK/ERK pathway [J]. *Oncol Rep*,2013,29(6):2385–2391.