

lipid metabolic disorder in type-2-diabetes[J]. Phytomedicine, 2019, 67: 153139.

[38] YOSHIDA T, YAMAGISHI S, MATSUI T, et al. Telmisartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits advanced glycation end-product (AGE)-elicited hepatic insulin resistance via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation[J]. J Int Med Res, 2008, 36(2): 237-243.

(收稿日期: 2020-07-23 修回日期: 2020-12-11)

肿瘤实验室研究专题 · 综述 DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 07. 005

YBX1 在肿瘤中的研究进展*

崔琪琪¹, 王超², 刘双¹, 杜润翔², 田少萍¹, 王勇²综述, 岳丹^{1△}审校

1. 天津医科大学医学检验学院, 天津 300203; 2. 天津医科大学第二医院, 天津市泌尿外科研究所, 天津 300211

关键词: YBX1; 癌症; 耐药; 靶向治疗

中图分类号: R730. 2 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)07-0880-04

Y-盒结合蛋白-1(YBX1)是一种多功能癌蛋白,其参与癌症相关的细胞增殖与存活,染色质失稳及耐药性等相关广泛基因的调节。YBX1 作为多种基因的转录因子,参与多种 DNA/RNA 依赖性事件,包括 DNA 修复,前体 mRNA 剪接, mRNA 转录, mRNA 包装, mRNA 稳定性以及翻译的调节。在细胞水平, YBX1 的活性表现为参与细胞增殖和分化、细胞凋亡、应激反应和恶性细胞转化等过程。研究表明 YBX1 表达显著升高与多种常见肿瘤的预后不良和复发有关,包括肾癌、前列腺癌、胰腺癌和黑色素瘤等。此外,研究显示 YBX1 的核定位和(或)过表达可用于预测 20 多种不同肿瘤类型患者的预后。本文对 YBX1 功能及其在肿瘤中的研究进展展开综述。

1 YBX1 的结构

YBX1 是冷休克蛋白超家族的成员,它是一种可与 DNA/RNA 结合的多功能蛋白,共有 3 个结构域,包括经典的冷休克蛋白结构域(CSD),富含丙氨酸/脯氨酸的 N-末端结构域(A/P 结构域)和具有交替带正、负电荷氨基酸的长 C 末端结构域(CTD)^[1]。CTD 可以与其他细胞蛋白或核酸相互作用,特异识别单链 DNA 和双链 DNA 的 Y-盒序列,是 DNA 修复蛋白的结合位点;而 A/P 结构域参与基因转录的调控,使 Y-盒结合蛋白能与转录复合物中其他蛋白质发生特异作用,进而使转录具备专一性。

2 YBX1 定位与修饰

2.1 YBX1 在细胞中的定位 YBX1 在癌细胞的细胞质与细胞核中均有表达。在细胞质中, YBX1 主要

参与一些 mRNA 剪接的转录后修饰^[1]。当在体外和体内暴露于各种环境刺激(如氧化应激和紫外线照射)时,或在接受抗癌药物治疗的患者的癌细胞中, YBX1 可以被蛋白激酶 B(AKT)、p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)和 p90 核糖体 S6 亚基激酶(p90RSK)等激酶磷酸化,转位进入细胞核,以促进恶性肿瘤相关基因的转录。因此,在癌症中磷酸化的 YBX1 作为转录因子起着至关重要的作用。YBX1 核转位可以在许多癌症中观察到,并且与癌症预后不良和疾病进展相关^[2]。核内 YBX1 通过多种机制参与转录调控及 DNA 损伤修复活动^[3]。

2.2 YBX1 的转录后修饰 作为转录因子, YBX1 的活性和功能受到多个水平的调节。YBX1 的功能可通过多个位点的翻译后修饰来调节。YBX1 最常见的翻译后修饰是磷酸化修饰。第一个被鉴定的,同样也是目前研究最广泛的 YBX1 磷酸化位点是 CSD 结构域中的丝氨酸 102(S102)。SUTHERLAND 等^[4]研究表明, S102 磷酸化可能对乳腺癌中 YBX1 的致癌活性至关重要。此外, S102 的磷酸化水平与表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体 2(HER2)的表达呈正相关,而二者在原发性乳腺癌中的表达均上调。另一方面,乳腺癌中 S102A-YBX1 突变体会阻止 EGFR 和 HER2 的产生,并抑制乳腺癌的发展^[5]。

除了乳腺癌中 S102 的磷酸化,质谱分析发现 YBX1 的 CSD 结构域中 S165 的磷酸化同样十分重要。YBX1 可能是核因子-κB(NF-κB)的潜在活化因子。抑制 YBX1 的 S165 磷酸化可能是结肠癌的一种

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81872078, 81772954);天津市自然科学基金面上项目(18JCYBJC26700);天津医科大学第二医院临床研究项目(ChiCTR1900024895)。

△ 通信作者, E-mail: yuedan@tmu. edu. cn。

本文引用格式:崔琪琪,王超,刘双,等. YBX1 在肿瘤中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7): 880-883.

潜在治疗策略^[6]。此外,对 YBX1 的其他修饰还包括泛素化、乙酰化、半胱天冬酶切割和甲基化^[7]。

YBX1 核定位和磷酸化是其作为致癌基因的重要条件。YBX1 的核定位可预测各种癌症患者的预后不良。

3 YBX1 在细胞水平上性质和功能的表现

研究表明,YBX1 参与蛋白质翻译、mRNA 定位和稳定、转录调控及细胞周期调节^[8-9]。YBX1 可调节蛋白质合成的总体水平,并直接增强癌症干细胞因子如 TWIST、SNAIL、MYC 和 HIF1 α 的翻译,但可抑制宫颈癌细胞中氧化磷酸化相关蛋白的翻译。此外,YBX1 是细胞增殖的调节因子,是影响癌细胞转移潜能以及癌症干细胞功能的决定因素^[8]。在表皮干细胞中,YBX1 与 RNA 解旋酶 DDX6 相互作用,同时结合具有自我更新能力的调节因子的 3'-非翻译区(3' UTR),如 CDK1 和 EZH219,以促进它们的翻译。

由于会导致生长迟缓和神经发育缺陷,体内 YBX1 的缺失可致胚胎死亡。YBX1 还可通过与特异性衰老相关细胞因子 mRNA 的 3'UTR 结合从而对细胞的衰老进行转录后调节。YBX1 调节翻译的能力取决于其对蛋白质的翻译后修饰以及与其他 RNA 结合蛋白(RBP)相互作用的能力^[10]。在增殖的角质细胞中,YBX1 对细胞因子介导的细胞衰老具有抑制作用。该过程的改变可以在体内产生不同的临床情况。随着年龄增加,皮肤中 YBX1 表达的下降可以解释衰老皮肤中衰老细胞的增加和组织更新中的老化缺陷,如脱发、伤口愈合较慢等。

4 YBX1 在肿瘤发生、发展中的作用

YBX1 的水平在多种癌症中均有所增加,其核定位与癌症的侵袭性表型和更低的存活率相关。所以,YBX1 在癌症中的高表达水平与核转位使 YBX1 成为理想的诊断标志物和可能的治疗靶点^[1]。

4.1 YBX1 在乳腺癌中的研究 YBX1 的高表达与乳腺癌所有亚型的低生存率、耐药性和高复发率相关。这强调了 YBX1 作为癌基因在乳腺癌中的潜在重要性^[11]。CAMPBELL 等^[12]研究表明,YBX1 能够通过 p300 介导的染色质重塑将健康人的乳腺上皮细胞转化为癌细胞导致基底样乳腺癌的形成。JUNG 等^[13]研究提示,YBX1 对于维持表型不同的乳腺癌细胞亚群的干细胞性和致瘤能力非常重要,YBX1 主要通过性别决定区 Y 盒 2 基因(Sox2)来执行这一功能,从而导致相对更具侵袭性的癌症亚型。YBX1 与侵略性乳腺癌相关,主要在雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌中会表现出更强侵袭性或转移性^[14]。YBX1 还可以促进细胞生长,使 HER2 基因的表达增加,以及介导乳腺癌细胞中细胞周期、细胞增殖和耐药性等基因

的表达^[15]。

YBX1 在多种乳腺癌细胞系中均有表达,其表达与 ER、孕激素受体(PR)和 HER2 表达呈负相关,并与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号级联呈正相关,而 MAPK 信号级联是基底细胞样乳腺癌(BLBC)中重要的通路。YBX1 在 70% 的 BLBC 患者中呈高表达,它的许多靶基因与基底样特征相关。YBX1 的高表达与乳腺癌亚型的低存活率、耐药性和高复发率相关。此外,YBX1 还可以通过防止癌细胞被细胞凋亡机制消除来促进乳腺癌的进展。例如,YBX1 可以与肿瘤抑制因子 p53 相互作用导致 YBX1 的核定位增加,并且还会抑制 p53 依赖性细胞死亡,是乳腺癌细胞凋亡的负性调节因子^[16]。

4.2 YBX1 在肾癌中的研究 肾细胞癌(RCC)的治疗方法包括手术、靶向治疗和免疫治疗。耐药性 RCC 的出现会导致药物失效和预后不良,因此需要为 RCC 开发新的和改进的治疗方案。细胞核中 YBX1 高表达与肾癌进展和侵袭性癌症表型密切相关,导致 RCC 患者预后不良。YBX1 在肾癌组织中的表达高于癌旁组织,并且 YBX1 的核表达与 RCC 分期、Fuhrman 肿瘤分级和转移有关。此外,YBX1 敲低可以抑制 RCC 细胞的黏附,YBX1 对 RCC 肿瘤转移具有正调节作用。YBX1 与 Ras-GTP 酶激活蛋白 1(G3BP1)可以相互作用,改变 RCC 细胞中 YBX1 的磷酸化和核转位来抑制 YBX1 的活化,从而抑制 RCC 细胞的迁移和侵袭^[17]。

4.3 YBX1 在其他肿瘤中的研究 YBX1 还与其他类型的癌症相关。在人类非小细胞肺癌(NSCLC)中,YBX1 可以促进细胞周期蛋白 D1 的转录,而细胞周期蛋白 D1 是一种能够促进细胞生长的致癌周期蛋白^[18]。YBX1 在骨肉瘤中表达增加,并且可以通过刺激其细胞增殖来促进骨肉瘤的生长^[19]。值得注意的是,YBX1 还能通过上皮-间质转化(EMT)过程促进肿瘤的转移和生长。在前列腺癌中,YBX1 通过促进 EMT 从而导致更具侵袭性的前列腺癌表型的发生^[20]。在头颈癌患者中,YBX1 的高表达与患者的预后不良有关。

5 YBX1 与耐药

最初发现多药耐药相关的 ATP 结合盒转运蛋白基因 ABCB1 及生长因子受体基因 EGFR 和 HER2/Erbb2 在癌细胞中的表达可被 YBX1 转录激活。其他耐药性相关基因 MVP/LRP、TOP2A、CD44、CD49f、BCL2、MYC 和 AR 的表达也被 YBX1 转录激活,这表明 YBX1 与肿瘤药物耐药性有关^[3]。YBX1 调节耐药性相关基因,使癌细胞对多种抗癌治疗剂产生耐药性。例如,YBX1 调节了 NSCLC 对顺铂的敏

感性,并且 YBX1 的高表达是 NSCLC 患者预后不良的潜在预测指标^[21]。研究表明,乳腺癌中 YBX1 和 ER 存在明显的相互关系,并且 YBX1 的表达增强显著下调雌激素受体 1(ESR1)的表达,并诱导对抗雌激素治疗剂的获得性耐药^[22]。因此,YBX1 的表达增强通常伴随着 ER 依赖性基因表达的减少,其可能通过驱动 ER 非依赖性细胞的生长和存活来促进乳腺癌的进展。此外,在接受抗雌激素治疗的 ER 阳性患者中,YBX1 表达较高的患者预后较差。

总之,YBX1 涉及细胞增殖、细胞周期、存活和耐药性基因的表达,并促进了肿瘤的恶性进展以及癌细胞对化疗药物耐药性的获得。

6 YBX1 与癌症的治疗

6.1 YBX1 是一种新的治疗靶点 迄今为止,已经在不同的人体癌症中鉴定出许多分子靶标用于研发新的治疗方案。例如,在乳腺癌中针对 HER-2 疗法的建立以及在前列腺癌中针对 TREK-1 疗法的建立^[23-24]。YBX1 处于许多参与细胞信号通路基因的上游,包括多药耐药基因(MDR1)及 HER-2、EGFR、增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞周期蛋白 A 和细胞周期蛋白 B 等与癌症发展有关的基因。目前已经采用许多方法直接抑制 YBX1 的活化或者靶向 YBX1 的活化因子来抑制 YBX1。YBX1 结合位点的分子诱饵已成功应用于多种癌细胞,其可以抑制肿瘤生长,以及诱导 p53 介导的细胞凋亡。

6.2 靶向 YBX1 有助于进一步开发有效的抗癌药物 靶向 YBX1 可能有助于克服乳腺癌的抗雌激素耐药性和恶性进展,其原因如下:YBX1 过表达小鼠可诱发多种乳腺癌组织学特征;YBX1 沉默导致与细胞增殖和细胞周期相关基因(如 HER2、FGFR2 和 CDC6)的明显下调,同时会上调人乳腺癌细胞系中 ER α 的表达^[6,11,22],从而增强对内分泌疗法的反应性。此外,在体内治疗性实验模型中,YBX1 过表达诱导乳腺癌细胞 ER α 表达下调,并获得了代表性的抗雌激素药物他莫昔芬的耐药性。

已经有研究评估了靶向 YBX1 的临床前治疗研究。YBX1 S102 位点侧翼的 9 个氨基酸的分子诱饵细胞可渗透肽在体外诱导了癌细胞的细胞毒性。另外,还开展了其他临床前治疗方法,包括用 siRNA 或 miRNA 沉默 YBX1。通过新型的多糖药物递送系统,已开发出了一种靶向 Dectin-1 的载体,该载体可传递 YBX1 反义 DNA,并且在体外 YBX1 沉默对细胞生存能力具有一定的抑制作用^[25]。有研究显示,在肺癌细胞中使用长链非编码 RNA(lncRNA)使 YBX1 表达沉默可以抑制细胞生长^[26]。此类临床前试验显示了 YBX1 表达沉默在体外对癌细胞的某些细胞毒

性作用。

7 小结与展望

YBX1 是一种重要的癌蛋白,可以调节癌症的进展。YBX1 在不同类型的癌症增殖中调节许多细胞信号传导途径。不同癌症中 YBX1 的核定位和核水平表达与癌症的预后相关。因此,YBX1 可以作为癌症进展的潜在生物标志物。此外,YBX1 通过上调多种耐药相关基因在先天性和获得性肿瘤耐药中发挥重要作用。通过靶向 YBX1 来开发治疗药物将有助于克服各种进展性癌症中肿瘤对抗癌治疗剂的耐药性。针对进展性癌症患者靶向 YBX1 治疗药物的开发和临床评估成为未来研究的关键。

参考文献

- [1] LIANG C, MA Y, YONG L, et al. Y-box binding protein-1 promotes tumorigenesis and progression via the epidermal growth factor receptor/AKT pathway in spinal chordoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1):166-179.
- [2] KISHIKAWA T, OTSUKA M, YOSHIKAWA T, et al. Satellite RNAs promote pancreatic oncogenic processes via the dysfunction of YBX1[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13006.
- [3] KUWANO M, SHIBATA T, WATARI K, et al. Oncogenic Y-box binding protein-1 as an effective therapeutic target in drug-resistant cancer[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(5):1536-1543.
- [4] SUTHERLAND B W, KUCAB J, WU J, et al. Akt phosphorylates the Y-box binding protein 1 at Ser102 located in the cold shock domain and affects the anchorage-independent growth of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2005, 24(26):4281-4292.
- [5] PRABHU L, HARTLEY A V, MARTIN M, et al. Role of post-translational modification of the Y box binding protein 1 in human cancers[J]. *Genes Dis*, 2015, 2(3):240-246.
- [6] PRABHU L, MUNDADE R, WANG B, et al. Critical role of phosphorylation of serine 165 of YBX1 on the activation of NF- κ B in colon cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29396-29412.
- [7] SHARMA K, D'SOUZA RC, TYANOVA S, et al. Ultra-deep human phosphoproteome reveals a distinct regulatory Nature of Tyr and Ser/Thr-based signaling[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(5):1583-1594.
- [8] KWON E, TODOROVA K, WANG J, et al. The RNA-binding protein YBX1 regulates epidermal progenitors at a posttranscriptional level[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1734.
- [9] LIU Z, LI Y, LI X G, et al. Overexpression of YBX1 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma growth via the

- GSK3B/cyclin D1/cyclin E1 pathway[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 17: 21-30.
- [10] WANG Y, ARRIBAS-LAYTON M, CHEN Y F, et al. DDX6 orchestrates mammalian progenitor function through the mRNA degradation and translation pathways[J]. Mol Cell, 2015, 60(1): 118-130.
- [11] CAMPBELL T M, CASTRO M, DE OLIVEIRA K G, et al. ER α binding by transcription factors NFIB and YBX1 enables FGFR2 signaling to modulate estrogen responsiveness in breast cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(2): 410-421.
- [12] CAMPBELL T M, CASTRO M, DE SANTIAGO I, et al. FGFR2 risk SNPs confer breast cancer risk by augmenting oestrogen responsiveness[J]. Carcinogenesis, 2016, 37(8): 741-750.
- [13] JUNG K, WU F, WANG P, et al. YB-1 regulates Sox2 to coordinately sustain stemness and tumorigenic properties in a phenotypically distinct subset of breast cancer cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 328.
- [14] CASTELLANA B, AASEN T, MORENO-BUENO G, et al. Interplay between YB-1 and IL-6 promotes the metastatic phenotype in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 38239-38256.
- [15] SHIBATA T, TOKUNAGA E, HATTORI S, et al. Y-box binding protein YBX1 and its correlated genes as biomarkers for poor outcomes in patients with breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(98): 37216-37228.
- [16] ZHENG X, ZHANG J, FANG T, et al. The long non-coding RNA PIK3CD-AS2 promotes lung adenocarcinoma progression via YBX1-mediated suppression of p53 pathway[J]. Oncogenesis, 2020, 9(3): 34.
- [17] YUE D, WANG Y, SUN Y, et al. C1QBP regulates YBX1 to suppress the androgen receptor (AR)-enhanced RCC cell invasion[J]. Neoplasia, 2017, 19(2): 135-144.
- [18] HARADA M, KOTAKE Y, OHHATA T, et al. YB-1 promotes transcription of cyclin D1 in human non-small-cell lung cancers[J]. Genes Cells, 2014, 19(6): 504-516.
- [19] XU M, JIN H, XU C X, et al. miR-382 inhibits osteosarcoma metastasis and relapse by targeting Y box-binding protein 1[J]. Mol Ther, 2015, 23(1): 89-98.
- [20] KHAN M I, ADHAMI V M, LALL R K, et al. YB-1 expression promotes epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer that is inhibited by a small molecule fisetin[J]. Oncotarget, 2014, 5(9): 2462-2474.
- [21] CUI Y, LI F Z, XIE Q, et al. YBX1 mediates autophagy by targeting p110 β and decreasing the sensitivity to cisplatin in NSCLC[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(6): 476.
- [22] SHIBATA T, WATARI K, IZUMI H, et al. Breast cancer resistance to antiestrogens is enhanced by increased ER degradation and ERBB2 expression[J]. Cancer Res, 2017, 77(2): 545-556.
- [23] PANDYA K, WYATT D, GALLAGHER B, et al. PKC α attenuates Jagged-1-mediated Notch signaling in ErbB-2-positive breast cancer to reverse trastuzumab resistance[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(1): 175-186.
- [24] ZHANG G M, WAN F N, QIN X J, et al. Prognostic significance of the TREK-1 K2P potassium channels in prostate cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(21): 18460-18468.
- [25] IZUMI H, NAGAO S, MOCHIZUKI S, et al. Optimal sequence of antisense DNA to silence YB-1 in lung cancer by use of a novel polysaccharide drug delivery system[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2472-2478.
- [26] SU W, FENG S, CHEN X, et al. Silencing of long non-coding RNA MIR22HG triggers cell survival/death signaling via oncogenes YBX1, Met, and p21 in lung cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(12): 3207-3219.

(收稿日期: 2020-08-11 修回日期: 2020-12-16)

(上接第 875 页)

参考文献

- [1] 翟蒙, 张蕾, 袁红霞, 等. 应用双向热循环消减 SELEX 技术筛选胃癌血清核酸适配体[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1145-1154.
- [2] 张珊珊, 蒲超, 张翼, 等. 微小 RNA-503 在急性脑梗死病人血清中的表达及对胰岛素样生长因子 1 受体信号通路的调控[J]. 安徽医药, 2019, 23(11): 2146-2151.
- [3] 谭生权, 张碧涛, 孙建华. 血清胰岛素样生长因子 1 与 E-钙黏蛋白在胃癌患者中的表达及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5): 467-470.
- [4] 王静, 吴兵, 沙莎, 等. MicroRNA-223 在胃癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(2): 77-80.
- [5] 罗露, 周恩, 欧阳思, 等. 42 例喉癌患者血清 microRNA let-7a 水平的变化及意义[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(5): 96-100.
- [6] 徐娟, 张承顺. 血清胃蛋白酶原和胃泌素 17 水平对老年胃癌患者的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(11): 771-773.
- [7] 周欣亮, 吴昊, 李丹, 等. miR-133a-3p 在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(6): 613-619.

(收稿日期: 2020-07-10 修回日期: 2021-01-22)