

YB-1 与肿瘤发生及治疗 *

刘 佳 瞿存业 马蕾娜 石文芳 钱其军 **

(浙江理工大学生命科学学院新元医学与生物技术研究所, 杭州 310018)

摘要 Y-box 结合蛋白(Y-box binding protein, YB)是一类广泛存在于从低等到高等多种生物中的蛋白质家族, 在体内行使多种生物学功能. 大量研究表明, YB-1 作为该家族成员之一, 与许多重要的生物大分子存在密切联系, 并对细胞、组织和机体的生理机能产生重大影响. 更为重要的是, YB-1 在多种疾病, 尤其是恶性肿瘤的发生和发展中也起到十分关键的作用, 对癌细胞表型的维持及肿瘤多药耐药性(MDR)的产生具有全方位的影响. 以 YB-1 为作用靶点的新型肿瘤治疗策略可望有效控制癌症患者病情恶化, 改善耐药状况. 现就 YB-1 与肿瘤发生和发展之间关系的研究进展, 以及针对 YB-1 治疗策略的制定作一评述和展望.

关键词 Y-box 结合蛋白 1(YB-1), 肿瘤发生, 肿瘤病毒治疗

学科分类号 R730.5

Y-box 结合蛋白(Y-box binding protein)是一类特异性结合目的基因启动子和增强子内部 Y-box 序列(CTGATTGGCCAA)的转录因子, 广泛存在于从细菌到人类的许多物种中^[1,2], 发挥多种重要的生物学功能. 该类蛋白质从结构上分为三部分: N 端结构域, 冷激结构域(cold shock domain, CSD)和 C 端结构域(图 1). 其中, N 端结构域的序列在不同物种间变化较大. 与之相反, CSD 中氨基酸残基序列表现出高度的进化保守性^[3], 并直接参与识别和结合 DNA Y-box 序列的过程. 而 C 端结构域的序列则具有酸性和碱性氨基酸残基富集区交替出现的特点^[4]. YB-1 是 Y-box 结合蛋白家族的成员之一, 发挥多种重要的生理功能, 现已有大量证据表明 YB-1 与肿瘤的发生和维持存在广泛密切的联系.

1 YB-1 的发现及其功能

YB-1 分子质量为 35 ku, 其基因在染色体上定位于 1p34^[5]. Didier 等^[6]最早发现, YB-1 可以与人 *MHC II* 基因启动子区内含有反向 CCAAT 序列的顺式作用元件 Y-box 特异性结合, 并抑制 *MHC II* 的转录活性, 充当了负调控型转录因子的角色. 这是

首例有关 YB-1 功能的正式报道.

YB-1 与其他调控因子合作, 通过与 DNA 结合广泛参与对多种基因的调控, 从而对多种重要的细胞功能产生影响. 如细胞因子介导的信号通路、神经系统发育、肺成肌纤维细胞的分化、细胞衰老等. YB-1 不仅可以与 DNA 结合, 还可以与 mRNA 相互作用形成复合体, 或抑制其编码蛋白的翻译, 或维持 mRNA 稳定性, 或参与 mRNA 的选择性剪切. YB-1 对 mRNA 翻译的影响随浓度的变化而表现出截然相反的效果: 低浓度时促进翻译, 而高浓度时抑制翻译. 其中, 高浓度 YB-1 对翻译的抑制是通过促使 eIF4G 与 mRNA 的解离和阻碍 mRNA 与核糖体小亚基结合实现的(图 1).

现已发现, YB-1 与一些人类重大疾病存在密切关系, 如情感性精神障碍, 心肌梗塞和癌症等.

* 国家自然科学基金重点资助项目(30730104).

** 通讯联系人.

Tel: 0571-86843186, E-mail: qianqj@sino-gene.cn

收稿日期: 2007-11-08, 接受日期: 2007-12-13

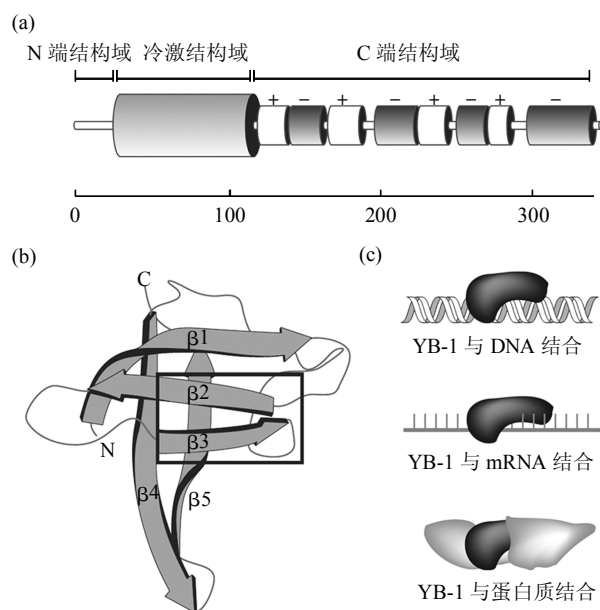


Fig. 1 The structure and functionality of YB-1

图 1 YB-1 的结构以及作用方式

(a) YB-1 由三个结构域构成: N 端结构域, 冷激结构域(CSD)和 C 端结构域. CSD 的序列高度保守, C 端结构域中存在 8 个正负电荷交替出现的电荷富集区^[7]. (b) YB-1 CSD 的立体结构. 灰色带状箭头表示 β 片层, 黑框所示区域为 DNA 结合区. (c) YB-1 可以通过与 DNA, mRNA 和其他蛋白质分子的相互作用发挥生理功能.

2 YB-1 与肿瘤发生及发展

YB-1 与人类恶性肿瘤关系非常密切, 在部分类型的肿瘤中表达量偏高, 并且在这些癌细胞的核内异常聚集. 已证实 YB-1 异常表达的肿瘤类型有前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌等多种肿瘤, 尤其在前列腺癌^[8]和乳腺癌^[9]中, YB-1 的表达量随病情恶化而增加, 这表明 YB-1 与这些恶性肿瘤的发生、发展呈高度相关性. 此外, YB-1 已经成为临床上判断非小细胞肺癌患者预后情况的依据^[10].

YB-1 在肿瘤的发生中发挥多种重要作用, 不仅促进癌细胞过度增殖和抗凋亡, 还协助肿瘤扩散和转移, 并直接参与染色体异常和癌组织耐药性的产生. 另外, YB-1 对肿瘤的影响还体现在对致癌病毒复制能力的调控.

2.1 YB-1 促进肿瘤细胞增殖

肿瘤组织的增生能力旺盛, 这与癌细胞复制相关蛋白功能的异常有密切关系. Jurchott 等^[11]发现周期蛋白 cyclin A 和 cyclin B1 作为 YB-1 的靶基因, 在过表达 YB-1 的细胞系中表达量高于正常细胞, 并能引起细胞的过度增殖. Gu 等^[12]指出, 增殖相关因子 DNA 拓扑异构酶 II α (Topo II α)和增殖

细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)均受到 YB-1 的转录调控, 随细胞周期的进行而有序表达, 并且在肺癌中 YB-1 表达量与它们表达量有很高的相关性. 最近对乳腺癌的研究发现, YB-1 可正调控表皮细胞生成因子受体(EGFR)的表达, 促进乳腺癌细胞的恶性增殖. 而抑制 YB-1 活性能够有效地抑制肿瘤生长^[13~15]. 大量证据表明, YB-1 通过激活癌细胞中一系列复制增殖相关蛋白的过量表达而促进肿瘤组织的过度增生.

2.2 YB-1 介导癌细胞抗凋亡的产生

肿瘤细胞的特征之一是凋亡率下降. 凋亡蛋白表达量的降低或抗凋亡蛋白的过表达往往会造成凋亡通路功能异常, 致使癌细胞拥有更强的存活力. Fas 是介导外源促凋亡信号向胞内传递的膜受体蛋白, 其表达量会影响细胞凋亡程序的有效进行. Lasham 等^[16]的研究证实, YB-1 可以有效地抑制 Fas 基因的表达, 因而阻止细胞凋亡的发生. 另外一个研究小组的实验结果显示, YB-1 会在凋亡发生的过程中被蛋白酶体降解^[17]. YB-1 过表达可以使细胞处于一种对凋亡不敏感的状态, 加之 YB-1 有可与关键的凋亡因子 p53 组成蛋白质复合体的能力^[18, 19], 表明 YB-1 在肿瘤细胞抗凋亡能力产生的过程中发挥重要作用.

2.3 YB-1 与肿瘤扩散和转移的关系

与位置相对固定的原位瘤相比, 癌细胞的扩散和转移对患者生命威胁更为严重. 如何有效地遏制肿瘤向周围组织和其他器官的扩散和转移成为肿瘤治疗面临的一大难题. 许多蛋白质在癌细胞扩散的过程中发挥重要作用, 例如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP). Mertens 等^[20, 21]发现 YB-1 可以与 AP2 和 P53 形成复合体, 随后结合到 MMP2 基因的增强子 RE-1 上以激活 MMP2 的转录. 值得一提的是, 转录因子 nm23- β 正是通过阻碍 YB-1 与 DNA 的结合来发挥抑制肿瘤转移的功能^[22]. 因此, YB-1 在肿瘤扩散和转移中的作用是不可忽视的.

2.4 YB-1 诱导肿瘤细胞产生耐药能力

化疗是临床上常用的肿瘤治疗手段之一, 但是耐药性的产生会严重削弱化疗药物对肿瘤细胞的杀伤力. 癌细胞产生抗药性的原因是多方面的. 其中, 耐药相关蛋白的作用不可低估. ABC (ATP-binding cassette)超家族转运体蛋白能够将药物分子排移至胞外, 减弱其对细胞的毒性, 导致肿瘤细胞耐药性的产生. 此类蛋白质包括 P-gp,

MRP, BCRP/ABCG2 等。其中, P-gp 是最重要的耐药相关蛋白, 由定位于 7q21 的基因 MDR1 编码。Bargou 等^[23]观察到, 在人乳腺癌细胞系 MCF-7 耐药株的 YB-1 蛋白大量聚集于细胞核内, 而 MCF-7 药物敏感株的 YB-1 仅出现在胞质中。这说明在抗药型而非药物敏感型细胞中, YB-1 参与了对耐药相关基因调控。另外, YB-1 过表达会赋予 MCF-7 药物敏感株一定程度的抗药性。随后, 他们在对原发性乳腺癌患者肿瘤组织的研究中发现, 细胞膜上 P-gp 的高表达总是伴随 YB-1 蛋白的核聚集同时出现。Ohga 等^[24]进一步发现, YB-1 能识别并结合 MDR1 启动子区, 而且这种结合的效率在经紫外线和化疗药物处理的细胞中明显加强。他们还利用荧光抗体检测法比较了多种细胞系的抗 cisplatin 株和相应的药物敏感株内 YB-1 的表达量, 结果均显示, 前者的 YB-1 含量更高。在使用反义核苷酸下调 KB 细胞内 YB-1 的表达后, 发现细胞耐药能力被显著削弱。最终人们证实^[25~27], YB-1 在核 DNA 受到化疗药物威胁时, 会直接与 MDR1 上游的反向 CCAAT 序列结合, 随后激活 MDR1 转录并上调 P-gp 表达。

另外, DNA 拓扑异构酶 II α 和主要穹窿蛋白 (major vault protein, MVP) 也参与了癌细胞耐药性的产生。Stein 等^[28]发现 YB-1 能够通过上调 MVP 的表达作为对 5- 氟脲嘧啶 (5-Fu) 刺激的反应。同时, Shibao 等^[29]在检测结直肠癌患者的肿瘤组织时注意到, YB-1 与 DNA 拓扑异构酶 II α 的表达有很强的相关性。而在使用反义核苷酸下调 YB-1 的表达量后, DNA 拓扑异构酶 II α 启动子活性被明显抑制。由此可知, YB-1 可以通过激活一系列的耐药相关蛋白表达来增强肿瘤细胞对化疗药物的排斥, 保护 DNA 不受外来毒物的损害。

除诱导耐药相关蛋白表达以抵抗化疗药物对癌细胞 DNA 的攻击外, YB-1 还可以识别并结合氧化损伤的核酸, 进而保证转录和翻译过程免受影响。现已证实, YB-1 可以识别发生错配或受铂类化疗药物攻击的 DNA^[30], 并且通过结合并激活多种 DNA 修复蛋白的方式^[31], 间接发挥保持遗传信息忠实性的作用。这表明 YB-1 不仅可以通过激活癌细胞耐药相关蛋白的表达来削弱化疗疗效, 还能够通过与损伤 DNA 的直接结合与修复, 帮助癌细胞抵抗化学药物的杀伤。

2.5 YB-1 与肿瘤相关病毒增殖能力的关系

人们早已认识到肿瘤的发生与病毒有很大关

系, 而很多证据表明 YB-1 直接参与多种病毒的复制过程。I 型人类嗜 T 细胞病毒 (human T-cell lymphotropic virus type I, HTLV-1) 的感染能够诱发 T 细胞白血病。Kashanchi 等^[32]发现, YB-1 可以特异性结合到转录起始点下游 R/U5 区的 DRE 序列上, 进而提升 HTLV-1 病毒基因的转录效率。他们通过共转染实验证实, YB-1 可以将 HTLV-1 在人 Jurkat T 淋巴细胞内的转录能力提高 14 倍。可见, YB-1 在 HTLV-1 的促癌过程中起到不可忽视作用。

人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 是常见的致病类 DNA 病毒。其中, 18 型 HPV (HPV-18) 与宫颈癌的发生关系密切。Johnson 等^[33]用 PCR 检测发现, 宫颈癌组织中 HPV-18 DNA 阳性率可达 59%。Spitkovsky 等^[34]通过对 HeLa 表达文库的筛选发现, YB-1 与 HPV-18 增强子中的 CCAAT 序列有很强的结合能力。后来, Spitkovsky 等^[35]又在宫颈癌中检测到 YB-1 在转录水平的表达。目前, YB-1 在 HPV 病毒复制中的功能尚不十分清楚。但通过上述事实可推断, YB-1 应该在 HPV-18 诱发宫颈癌的过程中发挥一定的作用。

JC 病毒 (JCV) 最初从一例进行性多发灶脑白质病病人的脑组织中分离得到, 具有使新生仓鼠罹患神经胶质瘤的能力, 后来 Enam 等^[36]又在结肠癌患者的肿瘤组织中检测到 JCV DNA 的存在。这表明 JCV 与人类肿瘤的发生存在一定程度的关联。JCV 的 98 bp 重复单元中存在一个调节病毒晚期启动子转录活性的调控序列 B 区 (B domain), Kerr 等^[37]发现 YB-1 能够结合到该顺式作用元件上, 从而增强 JCV 晚期基因的转录效率。后来又陆续发现细胞核内部分转录因子以及病毒自身编码的蛋白质均能够与 YB-1 相互作用, 继而控制 JCV 基因的有序表达^[38~41]。可以肯定的是, YB-1 可以通过增强 JCV 的复制来促进某些肿瘤的发生。

YB-1 对多种致癌类病毒复制能力的促进作用使人们认识到, 这种多功能蛋白还存在着这种间接诱导肿瘤发生的全新机制。

3 YB-1 与肿瘤治疗

YB-1 在恶性肿瘤的状态维持中发挥重要功能, 并且在多方面促进肿瘤的发生和发展。若以 YB-1 为靶点进行肿瘤治疗, 可望会对肿瘤细胞的多种异常表型产生影响, 进而抑制肿瘤的生长, 有效控制患者病情的发展。因此, YB-1 是肿瘤治疗中的一个理想靶点。

3.1 靶向 YB-1 的肿瘤病毒治疗

以溶瘤腺病毒为载体的病毒治疗(virotherapy)依靠腺病毒在肿瘤细胞中的选择性增殖,靶向性的裂解肿瘤细胞.更可贵的是,溶瘤腺病毒在有效杀伤癌细胞的同时,不会对正常细胞产生明显的毒副作用.大量实验数据显示,溶瘤腺病毒对癌症的治疗效果令人满意,是具有广阔发展前景的肿瘤治疗手段之一.

为了实现对肿瘤细胞的靶向性,人们对腺病毒进行了一系列的改造,使之具备区别癌细胞和正常细胞的能力,对肿瘤组织实施特异性较强的杀伤.目前改造溶瘤腺病毒的策略有:a.直接修改病毒自身基因,删除部分与病毒增殖能力相关的关键序列,使之选择性地只在肿瘤细胞中具备复制能力,如 Onyx-015 和 ZD55;b.使用肿瘤特异性启动子控制复制相关蛋白的表达,使腺病毒在癌细胞内而不在正常细胞内发生复制,如我们自行构建的 CNHK300 和 CNHK500.这些策略同样也可以应用于针对 YB-1 的肿瘤靶向性治疗.

Holm 等^[42]发现,YB-1 在 E1B55kD 的作用下可以迁移至细胞核内,通过腺病毒 E2 区晚期启动子的结合而增强 E2 区内复制相关基因的表达,从而促进病毒在无 E1A 区蛋白质表达的情况下进行

DNA 复制.随后,Glockzin 等^[43]将 CMV 启动子调控的 YB-1 表达框插入 E1A 区缺失病毒的基因组内,构建成腺病毒载体 AdYB-1.实验显示,AdYB-1 能够在 A549 和 U2OS 肿瘤细胞中有效复制,包装和释放病毒颗粒,最终引起癌细胞的死亡.这些事实证明,在 E1A 区蛋白质缺失的条件下,腺病毒仍然可以通过 YB-1 的作用进行增殖活动.依据 YB-1 在肿瘤组织中高表达的情况,将腺病毒改造为根据 YB-1 表达量而决定自身 DNA 合成能力的选择复制型形式,可望构建出新型的溶瘤腺病毒.

最近,Mantwill 等^[44]构建了能够有效地靶向 YB-1 高表达的肿瘤细胞新型溶瘤腺病毒 Xvir03.改造者将 Xvir03 的 E1A 区缺失并插入 CMV 启动子调控的 E1B55kD 和 E4orf6 表达框,当 Xvir03 转染肿瘤细胞后,大量表达病毒 DNA 复制相关蛋白 E1B55kD 和 E4orf6,随后 E1B55kD 和 E4orf6 与细胞核内高表达的 YB-1 发生结合并驱使病毒进入复制周期,最后成熟的病毒颗粒裂解癌细胞而产生有效的治疗效果.同时,这种靶向 YB-1 的方案不会对正常细胞产生毒性,从而使以此策略构建的治疗型腺病毒兼具安全性和有效性(图 2).

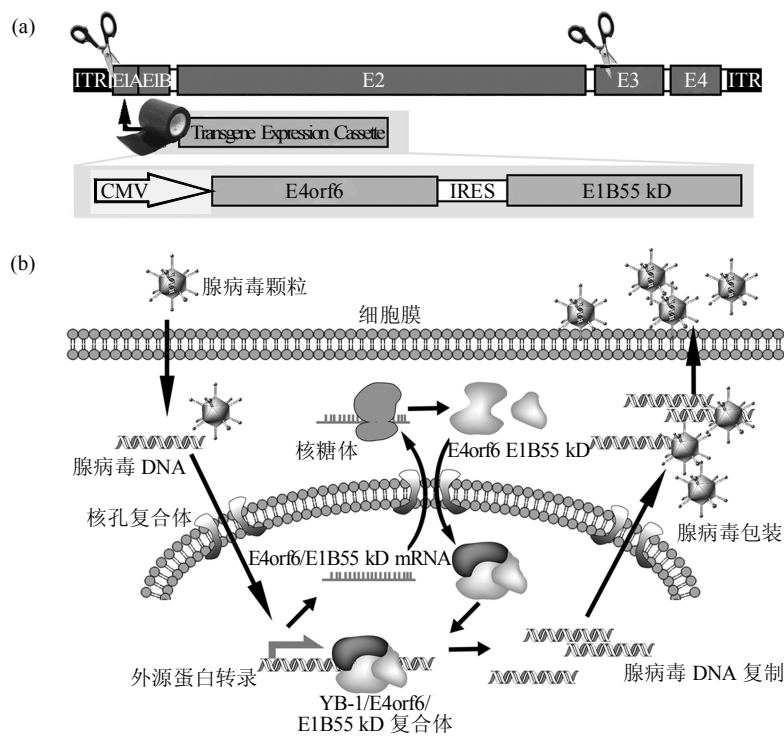


Fig. 2 The construction of oncolytic adenovirus Xvir03 and its replication mechanism in host cells
图 2 溶瘤腺病毒 Xvir03 的构建以及在靶细胞中复制的机制
(a) 溶瘤腺病毒 Xvir03 构建示意图. (b) Xvir03 进入靶细胞后,表达 E4orf6 和 E1B55kD 蛋白,随后 E4orf6 和 E1B55kD 与 YB-1 相互作用形成蛋白复合体以实现不依赖于 E1A 的病毒 DNA 复制,最终包装出成熟的病毒颗粒并导致细胞裂解.

3.2 YB-1 与病毒化学药物联合疗法

在 YB-1 众多的促癌作用中, 其诱导肿瘤细胞产生耐药性的能力应当引起研究人员的格外关注. 若有效限制 YB-1 的活性, 将很有可能使化疗发挥更理想的疗效.

与此同时, 为了解决化疗中出现的患者癌组织产生耐药性的问题, 研究人员尝试了病毒和化疗药物的联合治疗方案. 实验结果显示, 这种病毒与药物相结合的治疗策略成效显著. 但是为何这种联合疗法能够取得良好的疗效, 人们一直未能从机理上给予解释.

随着研究的深入, 人们逐渐认识到病毒 - 化学药物联合的疗效与 YB-1 的功能存在很大联系. Bieler 等^[45]发现 E1A 区 13 S 蛋白缺失的复制缺陷型腺病毒 d1520 能够在癌细胞的耐药株中有效复制, 进一步研究显示, 耐药细胞中过表达的 YB-1 促进了 d1520 在耐药细胞中不依赖于 E1A 的增殖行为. 可见, 在化疗药物刺激下诱导产生的高含量 YB-1 会促进腺病毒在癌细胞内更有效地增殖, 进而增强病毒治疗的效果. 前面提到的 Xvir03 可以通过与 YB-1 的结合来抑制耐药相关基因 *MDR1* 和 *MRP1* 的转录活性, 并降低其编码蛋白的表达量^[46]. 这证明病毒与 YB-1 相互作用可以削弱细胞耐药能力, 增加癌细胞对药物的敏感性, 从而使化学疗法的治疗效果得到提高. 通过上面例子可知, 病毒治疗和化学药物治疗之间存在协同效果与 YB-1 的存在不无关系.

4 问题和展望

大量的事实证明 YB-1 与肿瘤之间存在着密切的关系, 但对 YB-1 的靶向性治疗尚处于初步的研究阶段. 基于 YB-1 在肿瘤恶性表型中扮演的多重角色, 有效地抑制其活性可望达到事半功倍的理想疗效. Schitteck 等^[46]使用靶向 YB-1 的 shRNA 下调黑色素细胞瘤中 YB-1 的表达, 结果引起癌细胞增殖力的下降, 凋亡率的上升以及迁移能力的削弱, 而且对化疗药物的敏感性也有较大增强. 这种只靶向单个关键蛋白就能对肿瘤细胞产生多种治疗效果的策略初显成效.

以病毒为载体的基因治疗已被广泛研究, 其良好的疗效证明从癌变的分子机理上寻找靶点是一种卓有成效的肿瘤治疗手段. 此外, 改造后的病毒载体能够介导外源基因长期表达以及肿瘤靶向性强和安全性高的特点也是病毒基因治疗能够获得理想疗

效的保障. 若将 RNA 干扰技术与基因治疗相结合, 使用病毒载体携带能够抑制 YB-1 活性的 RNA (包括 siRNA, shRNA 和 microRNA) 在癌细胞内高效表达, 可望取得令人满意的结果.

但是, 对 YB-1 的研究还不十分透彻. 例如, YB-1 具体通过何种机制诱导癌细胞产生耐药性的问题仍存在一定争议. Vaiman 等^[47]就认为 YB-1 通过促进最初产生的少数耐药癌细胞大量扩增的方式, 间接发挥诱导癌细胞产生耐药性的作用. 另外, 针对 YB-1 的靶向性治疗如何与化疗有效的相结合也是将来需要重点探索的问题. 随着对 YB-1 研究的深入, 我们将对这些问题有更为清楚的认识.

更好地认识 YB-1 对肿瘤发生的作用将有助于我们将获得更为准确的抗癌信息, 设计更为科学的治疗方案, 从而取得更为理想的治疗效果.

参 考 文 献

- 1 Grant C E, Deeley R G. Cloning and characterization of chicken YB-1: regulation of expression in the liver. *Mol Cell Biol*, 1993, **13** (7): 4186~4196
- 2 Tafuri S R, Wolffe A P. Xenopus Y-box transcription factors: molecular cloning, functional analysis and developmental regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87** (22): 9028~9032
- 3 Li X Y, Mantovani R, Hooft van Huijsduijnen R, *et al.* Evolutionary variation of the CCAAT-binding transcription factor NF-Y. *Nucleic Acids Res*, 1992, **20** (5): 1087~1091
- 4 Ozer J, Faber M, Chalkley R, *et al.* Isolation and characterization of a cDNA clone for the CCAAT transcription factor EF1A reveals a novel structural motif. *J Biol Chem*, 1990, **265** (36): 22143~22152
- 5 Makino Y, Ohga T, Toh S, *et al.* Structural and functional analysis of the human Y-box binding protein (YB-1) gene promoter. *Nucleic Acids Res*, 1996, **24** (10): 1873~1878
- 6 Didier D K, Schifffenbauer J, Wolffe S L, *et al.* Characterization of the cDNA encoding a protein binding to the major histocompatibility complex class II Y box. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85** (19): 7322~7326
- 7 Matsumoto K, Wolffe A P. Gene regulation by Y-box proteins: coupling control of transcription and translation. *Trends Cell Biol*, 1998, **8** (8): 318~323
- 8 Gimenez-Bonafe P, Fedoruk M N, Whitmore T G, *et al.* YB-1 is upregulated during prostate cancer tumor progression and increases P-glycoprotein activity. *Prostate*, 2004, **59** (3): 337~349
- 9 Huang J, Tan P H, Li K B, *et al.* Y-box binding protein, YB-1, as a marker of tumor aggressiveness and response to adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Int J Oncol*, 2005, **26** (3): 607~613
- 10 Gessner C, Woischwill C, Schumacher A, *et al.* Nuclear YB-1 expression as a negative prognostic marker in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J*, 2004, **23** (1): 14~19

- 11 Jurchott K, Bergmann S, Stein U, *et al.* YB-1 as a cell cycle-regulated transcription factor facilitating cyclin A and cyclin B1 gene expression. *J Biol Chem*, 2003, **278** (30): 27988~27996
- 12 Gu C, Oyama T, Osaki T, *et al.* Expression of Y box-binding protein-1 correlates with DNA topoisomerase II alpha and proliferating cell nuclear antigen expression in lung cancer. *Anticancer Res*, 2001, **21** (4A): 2357~2362
- 13 Stratford A L, Habibi G, Astanehe A, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) is transcriptionally induced by the Y-box binding protein-1 (YB-1) and can be inhibited with Iressa in basal-like breast cancer providing a potential target for therapy. *Breast Cancer Res*, 2007, **9** (5): R61
- 14 Wu J, Lee C, Yokom D, *et al.* Disruption of the Y-box binding protein-1 results in suppression of the epidermal growth factor receptor and HER-2. *Cancer Res*, 2006, **66** (9): 4872~4879
- 15 Berquin I M, Pang B, Dziubinski M L, *et al.* Y-box-binding protein 1 confers EGF independence to human mammary epithelial cells. *Oncogene*, 2005, **24** (19): 3177~3186
- 16 Lasham A, Lindridge E, Rudert F, *et al.* Regulation of the human fas promoter by YB-1, Puralpha and AP-1 transcription factors. *Gene*, 2000, **252** (1~2): 1~13
- 17 Lutz M, Wempe F, Bahr I, *et al.* Proteasomal degradation of the multifunctional regulator YB-1 is mediated by an F-Box protein induced during programmed cell death. *FEBS Lett*, 2006, **580** (16): 3921~3930
- 18 Guay D, Gaudreault I, Massip L, *et al.* Formation of a nuclear complex containing the p53 tumor suppressor, YB-1, and the Werner syndrome gene product in cells treated with UV light. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, **38** (8): 1300~1313
- 19 Okamoto T, Izumi H, Imamura T, *et al.* Direct interaction of p53 with the Y-box binding protein, YB-1: a mechanism for regulation of human gene expression. *Oncogene*, 2000, **19** (54): 6194~6202
- 20 Mertens P R, Alfonso-Jaume M A, Steinmann K, *et al.* A synergistic interaction of transcription factors AP2 and YB-1 regulates gelatinase A enhancer-dependent transcription. *J Biol Chem*, 1998, **273** (49): 32957~32965
- 21 Mertens P R, Steinmann K, Alfonso-Jaume M A, *et al.* Combinatorial interactions of p53, activating protein-2, and YB-1 with a single enhancer element regulate gelatinase A expression in neoplastic cells. *J Biol Chem*, 2002, **277** (28): 24875~24882
- 22 Cheng S, Alfonso-Jaume M A, Mertens P R, *et al.* Tumour metastasis suppressor, nm23-beta, inhibits gelatinase A transcription by interference with transactivator Y-box protein-1 (YB-1). *Biochem J*, 2002, **366** (Pt 3): 807~816
- 23 Bargou R C, Jurchott K, Wagener C, *et al.* Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med*, 1997, **3** (4): 447~450
- 24 Ohga T, Koike K, Ono M, *et al.* Role of the human Y box-binding protein YB-1 in cellular sensitivity to the DNA-damaging agents cisplatin, mitomycin C, and ultraviolet light. *Cancer Res*, 1996, **56** (18): 4224~4228
- 25 Ohga T, Uchiumi T, Makino Y, *et al.* Direct involvement of the Y-box binding protein YB-1 in genotoxic stress-induced activation of the human multidrug resistance 1 gene. *J Biol Chem*, 1998, **273** (11): 5997~6000
- 26 Yahata H, Kobayashi H, Kamura T, *et al.* Increased nuclear localization of transcription factor YB-1 in acquired cisplatin-resistant ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2002, **128** (11): 621~626
- 27 Shibahara K, Uchiumi T, Fukuda T, *et al.* Targeted disruption of one allele of the Y-box binding protein-1 (YB-1) gene in mouse embryonic stem cells and increased sensitivity to cisplatin and mitomycin C. *Cancer Sci*, 2004, **95** (4): 348~353
- 28 Stein U, Bergmann S, Scheffer G L, *et al.* YB-1 facilitates basal and 5-fluorouracil-inducible expression of the human major vault protein (MVP) gene. *Oncogene*, 2005, **24** (22): 3606~3618
- 29 Shibao K, Takano H, Nakayama Y, *et al.* Enhanced coexpression of YB-1 and DNA topoisomerase II alpha genes in human colorectal carcinomas. *Int J Cancer*, 1999, **83** (6): 732~737
- 30 Gaudreault I, Guay D, Lebel M. YB-1 promotes strand separation *in vitro* of duplex DNA containing either mispaired bases or cisplatin modifications, exhibits endonucleolytic activities and binds several DNA repair proteins. *Nucleic Acids Res*, 2004, **32** (1): 316~327
- 31 Das S, Chattopadhyay R, Bhakat K K, *et al.* Stimulation of NEIL2-mediated oxidized base excision repair via YB-1 interaction during oxidative stress. *J Biol Chem*, 2007, **282** (39): 28474~28484
- 32 Kashanchi F, Duvall J F, Dittmer J, *et al.* Involvement of transcription factor YB-1 in human T-cell lymphotropic virus type I basal gene expression. *J Virol*, 1994, **68** (1): 561~565
- 33 Johnson T L, Kim W, Plieth D A, *et al.* Detection of HPV 16/18 DNA in cervical adenocarcinoma using polymerase chain reaction (PCR) methodology. *Mod Pathol*, 1992, **5** (1): 35~40
- 34 Spitkovsky D D, Royer-Pokora B, Delius H, *et al.* Tissue restricted expression and chromosomal localization of the YB-1 gene encoding a 42 kD nuclear CCAAT binding protein. *Nucleic Acids Res*, 1992, **20** (4): 797~803
- 35 Spitkovsky D D, Roier G D, Mazurenko N N, *et al.* *In vivo* identification of YB-1 protein, interacting with the enhancer of human papillomavirus (HPV) type 18, using antibodies to a synthetic peptide. *Mol Biol (Mosk)*, 1993, **27** (1): 81~91
- 36 Enam S, Del Valle L, Lara C, *et al.* Association of human polyomavirus JCV with colon cancer: evidence for interaction of viral T-antigen and beta-catenin. *Cancer Res*, 2002, **62** (23): 7093~7101
- 37 Kerr D, Chang C F, Chen N, *et al.* Transcription of a human neurotropic virus promoter in glial cells: effect of YB-1 on expression of the JC virus late gene. *J Virol*, 1994, **68** (11): 7637~7643
- 38 Chen N N, Chang C F, Gallia G L, *et al.* Cooperative action of cellular proteins YB-1 and Pur alpha with the tumor antigen of the human JC polyomavirus determines their interaction with the viral lytic control element. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (4): 1087~1091

- 39 Chen N N, Khalili K. Transcriptional regulation of human JC polyomavirus promoters by cellular proteins YB-1 and Pur alpha in glial cells. *J Virol*, 1995, **69** (9): 5843~5848
- 40 Raj G V, Safak M, MacDonald G H, *et al.* Transcriptional regulation of human polyomavirus JC: evidence for a functional interaction between RelA (p65) and the Y-box-binding protein, YB-1. *J Virol*, 1996, **70** (9): 5944~5953
- 41 Safak M, Sadowska B, Barrucco R, *et al.* Functional interaction between JC virus late regulatory agnoprotein and cellular Y-box binding transcription factor, YB-1. *J Virol*, 2002, **76** (8): 3828~3838
- 42 Holm P S, Bergmann S, Jurchott K, *et al.* YB-1 relocates to the nucleus in adenovirus-infected cells and facilitates viral replication by inducing E2 gene expression through the E2 late promoter. *J Biol Chem*, 2002, **277** (12): 10427~10434
- 43 Glockzin G, Mantwill K, Jurchott K, *et al.* Characterization of the recombinant adenovirus vector AdYB-1: implications for oncolytic vector development. *J Virol*, 2006, **80** (8): 3904~3911
- 44 Mantwill K, Kohler-Vargas N, Bernshausen A, *et al.* Inhibition of the multidrug-resistant phenotype by targeting YB-1 with a conditionally oncolytic adenovirus: implications for combinatorial treatment regimen with chemotherapeutic agents. *Cancer Res*, 2006, **66** (14): 7195~7202
- 45 Bieler A, Mantwill K, Dravits T, *et al.* Novel three-pronged strategy to enhance cancer cell killing in glioblastoma cell lines: histone deacetylase inhibitor, chemotherapy, and oncolytic adenovirus dl520. *Hum Gene Ther*, 2006, **17** (1): 55~70
- 46 Schitteck B, Psenner K, Sauer B, *et al.* The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and enhances chemoresistance. *Int J Cancer*, 2007, **120** (10): 2110~2118
- 47 Vaiman A V, Stromskaya T P, Rybalkina E Y, *et al.* Intracellular localization and content of YB-1 protein in multidrug resistant tumor cells. *Biochemistry (Mosc)*, 2006, **71** (2): 146~154

YB-1, Tumorigenesis and Cancer Therapy*

LIU Jia, QU Cun-Ye, MA Lei-Na, SHI Wen-Fang, QIAN Qi-Jun**

(Xin Yuan Institute of Medicine and Biotechnology, College of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract Y-box binding protein is a group of proteins that exist in a wide range, from low level to high level, of biologic species and they perform multiple biological functions. Numerous researches indicate that YB-1, as a member of the Y-box binding protein family, can interact with many important biological molecules and significantly influence the physiological function in organisms. More importantly, YB-1 also has a very profound role in relation to many diseases, especially to occurrence and development of cancer, and it can induce and maintain all the phenotypes and multiple drug resistance (MDR) of cancer cells. It is anticipated that a novel strategy of cancer treatment targeting YB-1 will effectively slow down the conditional deterioration and abrogate MDR in the cancer patients. The current progresses made in the YB-1 researches to its association with the occurrence/development of cancer were discussed and prospect on new strategies targeting YB-1 was provided.

Key words YB-1, tumorigenesis, tumor virotherapy

*This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30730104).

**Corresponding author.

Tel: 86-571-86843186, E-mail: qianqj@sino-gene.cn

Received: November 8, 2007 Accepted: December 13, 2007