

YBX1在组织器官纤维化中作用的研究进展

李德莲¹, 苏晓灵^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月17日; 录用日期: 2023年3月14日; 发布日期: 2023年3月21日

摘要

YBX1作为多功能结合蛋白, 参与多种细胞过程, 通过TGF- β 通路、炎症因子、介导上皮间质转化、调节胶原蛋白的表达等多种机制, 发挥致纤维化作用, YBX1有可能成为治疗纤维化的新靶点。

关键词

Y盒结合蛋白1, 纤维化, microRNA

Research Progress on the Role of YBX1 in Tissue and Organ Fibrosis

Delian Li¹, Xiaoling Su^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 17th, 2023; accepted: Mar. 14th, 2023; published: Mar. 21st, 2023

Abstract

As a multifunctional binding protein, YBX1 is involved in a variety of cellular processes. It plays a fibrogenic role through TGF- β pathway, inflammatory factors, mediating epithelial interstitial transformation, regulating collagen expression and other mechanisms. YBX1 may become a new target for the treatment of fibrosis.

Keywords

YBX1, Fibroblast, microRNA

*通讯作者。

Copyright © 2023 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. 引言

长期以来,人们一直认为纤维化是一种持续不断的、不可逆的疾病,但临床前模型和各种器官系统的临床试验都表明,纤维化是一个高度动态的过程。这对旨在利用这种固有可塑性的治疗干预具有明确的意义[1]。器官纤维化是引起全身器官功能减退、衰竭的主要病理因素之一,是临床上致病、致死的原因[2]。早期预防及延缓组织器官纤维化是目前临床治疗中的关键。

纤维化是一种修复性或反应性过程,其主要特征是过量纤维结缔组织的形成和沉积,导致几乎所有组织和器官的渐进性结构重塑。这种瘢痕形成过程是发病率和死亡率的主要原因,在美国可能占有所有死亡原因的45% [3]。在大多数情况下,纤维化是由实质细胞破坏引起的,其中细胞凋亡、坏死等是由各种有害物质和机制驱动的。由此产生的组织损伤与炎症反应有关,局部免疫细胞产生大量生物活性高的可溶性介质(细胞因子和趋化因子),导致间充质细胞的局部激活,间充质细胞有能力产生ECM,并进一步增加促炎细胞因子、趋化因子和血管生成因子的产生[4]。纤维性反应的四个主要阶段,第一个阶段是反应的起始阶段,由器官的原发性损伤驱动;第二阶段是效应细胞的激活;第三阶段是细胞外基质的细化;这两个阶段与第四阶段重叠,在此期间,细胞外基质的动态沉积(和吸收不足)促进了纤维化的进展,最终导致终器官衰竭[5]。对于探究组织器官纤维化的机制,并针对相应通路、靶点研发延缓纤维化的药物势在必行。

2. YBX1 的结构及功能

RNA结合蛋白(RBP)是细胞内RNA必不可少的结合伙伴,是伴随RNA的调控代谢过程与RNA结合的蛋白质,RBP动态的结合RNA,在转录后基因表达调节中起着重要的作用,RBP通过和RNA相互作用来调节细胞的功能。RBP参与RNA剪接、序列编辑、RNA转运、维持RNA的稳定和降解、细胞内定位和翻译控制等RNA代谢的各个方面,在各种生物过程中发挥重要的调控作用,是治疗人类疾病的潜在靶点[6]。

Y盒结合蛋白(Y box binding protein 1, YBX1)是一种多功能结合蛋白,编码的蛋白主要含有3个区域:1个可变的氨基末端、1个高度保守的核酸结合区(CSD)、以及羧基末端。编码的蛋白质起RNA结合蛋白的功能,参与多种细胞过程,包括DNA修复、转录调节、翻译调控、mRNA选择性剪接,mRNA转录,mRNA包装。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[7][8]。

3. YBX1 参与纤维化的机制

3.1. α -SMA

肌成纤维细胞是与细胞外基质沉积有关的最主要的细胞类型之一,能活跃地参与胶原、弹性蛋白和纤连蛋白等细胞外基质成分的产生, α -SMA为特异性标志物[9]。非编码RNA Lnc00312在口腔黏膜纤维化组织中上调[10],非编码RNA Lnc00312在口腔黏膜纤维化组织中上调,并与多种纤维化因子,如 α -SMA、I型胶原和纤维连接蛋白呈正相关,Lnc00312的抑制下调了肌成纤维细胞的活性,包括胶原凝胶收缩性以及肌成纤维细胞标记物的基因表达,证实YBX1是Lnc00312的下游因子,并揭示了YBX1的下调抑

制了 α -SMA 的基因表达以及肌成纤维细胞表型的降低。缺血/再灌注损伤与 α -SMA、成纤维细胞分化、心脏纤维化的生物力学应激激活有关, 通过改变 YBX1 冷休克域(CSD)的亚细胞定位和与 mRNA 结合亲和力, 协调激活肌成纤维细胞中 α -SMA mRNA 的转录和翻译, 调控多种细胞对代谢应激的反应[11]。YBX1 细胞区室化和 mRNA 结合活性的调节可能与心肌细胞中收缩蛋白基因表达的重编程有关。单侧输尿管梗阻(UUO)后与纤维化相关 YBX1 升高, 同时 α -SMA 表达增加, 提示 YBX1 可能在肾脏纤维形成中发挥作用[12]。 α -SMA 作为细胞外胶原的特异性标志物, 在多组疾病模型中被验证作为 YBX1 的下游靶标, 参与纤维化过程。

3.2. TGF- β 信号通路

YBX1 在环孢素 A 和他克莫司中是 TGF- β 非依赖性下游效应物, 环孢素 A 诱导 YBX1 积累导致胶原生成, YBX1 通过调节自身和胶原的翻译而导致肾纤维化[13]。通过构建肝纤维化模型[14], YBX1 和 p-YBX1 在肝纤维化组织中表达上调, YBX1 在肝纤维化组织中表达上调促进过量的细胞外基质的沉积, YBX1 和 Smad2 在促进肝纤维化中起正反馈循环作用, 即 YBX1 可能通过 TGF- β 信号通路影响肝纤维化, 表明 YBX1 可能是治疗肝脏纤维化的潜在靶点。骨形态发生蛋白 7 (BMP-7)参与了 rSjp40 对肝星状细胞(HSC)激活的抑制。BMP-7 的下调抑制了 rsjp40 通过 TGF- β 通路诱导的 Smad 1/5/8 的磷酸化和 α -SMA 的下调。rSjp40 处理细胞后, YBX1 转位至细胞核, 促进 BMP-7 表达, 发挥抗纤维化作用[15]。TGF- β 通路参与多种组织器官的纤维化病理过程, YBX1 作为可调控的下游靶标, 对其的研究可以拓展在研发抑制纤维化药物的新靶点。

3.3. 胶原蛋白

在肾纤维化模型中[16], 输尿管梗阻时, YBX1 定位于细胞质, 直接稳定 I 型胶原前胶原 A1 mRNA, 促进纤维化, YBX1 的磷酸化和亚细胞定位决定了其在体内对肾纤维化的作用, 因此, 抑制 YBX1 可能是肾脏疾病中一种潜在的延缓损伤的新型抗纤维化治疗策略;在细胞质中, YBX1 调节 TGF- β 的合成和线粒体质量。YBX1 在细胞核中表现出抗纤维化活性, 通过抑制 Smad3 介导的转录和增加 Smad7 的表达来减少胶原蛋白的表达[14]。

3.4. CXCL1

CXCL1 即趋化因子生长调节基因 1, 属于趋化因子 CXC 家族[17]。在肝纤维化胆管结扎模型中研究表明[18], YBX1 被鉴定为 CXCL1 基因的有效转录抑制因子, 表明 YBX1 通过严格控制趋化因子 CXCL1 的表达, 对肝纤维化至关重要。

3.5. 上皮间质转化(EMT)

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞转化为能动的间质细胞的过程, 在胚胎发育、创伤愈合、器官纤维化、肿瘤发生发展中均发挥着重要作用。TGF β 通过 Smad 通路参与 EMT 的调控, 成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子、血小板生长因子均可诱导上皮细胞表型向间质细胞表型转化[19]。Twist [20]和 YBX1 的过度表达导致人腹膜间皮细胞(HPMC)的 EMT、增殖和细胞周期进程增加, 这可能导致腹膜纤维化。在汞诱导的 HPMC 中, Twist 的下调可以抑制 EMT。YBX1 是 HPMC 中 Twist 的主要下游靶基因, YBX1 的下调可以抑制 EMT 诱导的纤维化, YBX1 和 Twist 之间的这种功能联系表明 Twist 及其下游效应子 YBX1 可能是治疗腹膜纤维化的有希望的分子靶点。与正常培养的人内皮祖细胞(EPC)来源的外泌体相比, 低氧/复氧(H/R)诱导后, EPC 衍生的外泌体可以显著增加内皮间充质转化(MEndoT)。低氧/复氧(H/R)诱导后 EPC 中 YBX1 表达显著增强, 抑制 H/R-EPC 中的 YBX1 表达, H/R-EPC

外泌体中的 miR-133 表达被抑制, 阻止了成纤维细胞的血管生成和内皮间充质转化[21]。

3.6. 炎性因子

在细胞应激下, YB-1 易位到细胞核, 在细胞核中与单链 DNA 结合, 从而作为转录调节因子, 如调节活化的趋化因子配体 5 (CCL5); 在 YBX1 基因敲除动物中炎性细胞浸润和肾小管细胞 CCL5 表达增加, YBX1 缺陷型巨噬细胞表现出吞噬活性缺陷和 NO、白介素 10 (IL-10) 生成减少, IL-10 缺陷小鼠表现出炎性细胞浸润增强、炎性趋化因子(CCL5、MCP-1)和细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-8 和 M-CSF)上调, 在单核/巨噬细胞特异性缺失(YB-1ALysM)的条件 Ybx1 敲除小鼠表现出增强的组织损伤、肌成纤维细胞激活和纤维化[12]。在糖尿病肾病和其他慢性肾脏疾病中, 持续的活性氧(ROS)和其他损伤导致高糖蛋白-1 (IHG-1)、YBX1 和 HSPA5 表达增加, 并可能降低 TRAP1 蛋白的稳定性, IHG-1 和 YBX1 之间的相互作用可能调节肾小球和小管间质的纤维化[22]。

4. YBX1 与纤维化的治疗

YBX1 是一种新的治疗靶点迄今为止, 已经在不同的人类疾病中鉴定出许多分子靶标用于研发新的治疗方案。YBX1 参与许多细胞信号通路, 如在口腔黏膜纤维化中作为 Lnc00312 与多种致纤维化因子密切相关, 而 YBX1 作为其下游基因发挥致纤维化作用, 通过药物下调基因表达可延缓纤维化各过程。目前在肿瘤治疗中, 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。而在纤维化相关的治疗中, 相关药物方法尚有不足, 需进一步探索。

5. 问题与展望

随着对临床疾病不断的深入研究及认识, 纤维化为各类器官疾病的共同病理阶段, 心、肺、肝、肾等组织器官形成纤维化的过程具有相同的机制, 对于延缓、抑制组织器官纤维化, 改善患者器官功能、疾病预后, 明确治疗的时机、作用的靶点成为前沿研究热点, 目前 YBX1 作为一个新的 RNA 结合蛋白编码基因, 参与许多疾病的发生发展, 研究表明在通过刺激成纤维细胞的增殖、细胞外基质沉积、激活 α -SMA mRNA 的转录中发挥致纤维化作用。但对转录调控机制的研究, 以及具体结合靶标蛋白等方面的研究尚有欠缺, 探究 YBX1 可能参与的致纤维化机制, 并针对靶点研发抑制纤维化的药物, 以期预防延缓纤维化提供新的诊疗思路。

基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划(No: 2019-ZJ-7039); 青海省心血管疾病临床医学研究中心(No: 2019-SF-L1)。

参考文献

- [1] Henderson, N.C., Rieder, F. and Wynn, T.A. (2020) Fibrosis: From Mechanisms to Medicines. *Nature*, **587**, 555-566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>
- [2] Pinzani, M. and Parola, M. (2019) Pathophysiology of Organ and Tissue Fibrosis. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 1-110. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.02.001>
- [3] Wynn, T.A. (2004) Fibrotic Disease and the T(H)1/T(H)2 Paradigm. *Nature Reviews. Immunology*, **4**, 583-594. <https://doi.org/10.1038/nri1412>
- [4] Weiskirchen, R., Weiskirchen, S. and Tacke, F. (2019) Organ and Tissue Fibrosis: Molecular Signals, Cellular Mechanisms and Translational Implications. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.003>
- [5] Rockey, D.C., Bell, D. and Hill, J.A. (2015) Fibrosis—A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *The New*

- England Journal of Medicine*, **372**, 1138-1149. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1300575>
- [6] Lang, M.J., et al. (2021) LncRNA MHRT Promotes Cardiac Fibrosis via miR-3185 Pathway Following Myocardial Infarction. *International Heart Journal*, **62**, 891-899. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-298>
- [7] 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.
- [8] 郭运生. 结肠癌细胞 OXA 耐药相关 microRNA 筛选及机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [9] 李霞, 凌天牖, 高义军. α -SMA 在口腔粘膜下纤维性变成纤维细胞中的表达[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(9): 851-856.
- [10] Yu, C.-H., et al. (2020) LINC00312/YBX1 Axis Regulates Myofibroblast Activities in Oral Submucous Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2979. <https://doi.org/10.3390/ijms21082979>
- [11] David, J.J., et al. (2012) Y-Box Binding Protein-1 Implicated in Translational Control of Fetal Myocardial Gene Expression after Cardiac Transplant. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, **237**, 593-607. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011137>
- [12] Bernhardt, A., et al. (2017) Inflammatory Cell Infiltration and Resolution of Kidney Inflammation Is Orchestrated by the Cold-Shock Protein Y-Box Binding Protein-1. *Kidney International*, **92**, 1157-1177. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.035>
- [13] Hanssen, L., et al. (2011) Y-Box Binding Protein-1 Mediates Profibrotic Effects of Calcineurin Inhibitors in the Kidney. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **187**, 298-308. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100382>
- [14] Xiong, P.P., et al. (2017) Positive Feedback Loop of YB-1 Interacting with Smad2 Promotes Liver Fibrosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 753-761. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.148>
- [15] Chen, L.T., et al. (2019) rSjp40 Inhibits Activated Hepatic Stellate Cells by Promoting Nuclear Translocation of YB1 and Inducing BMP-7/Smad1/5/8 Pathway. *Parasites & Vectors*, **12**, 279. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3539-z>
- [16] Wang, J.L., et al. (2016) Therapeutic Nuclear Shuttling of YB-1 Reduces Renal Damage and Fibrosis. *Kidney International*, **90**, 1226-1237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.008>
- [17] 付燕燕, 龚龙波, 孟良. CXCL1 及其受体 CXCR2 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(13): 784-787.
- [18] Hermert, D., et al. (2020) The Nucleic Acid Binding Protein YB-1-Controlled Expression of CXCL-1 Modulates Kidney Damage in Liver Fibrosis. *Kidney International*, **97**, 741-752. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.10.024>
- [19] 李汉清, 可燕. 上皮间质转化的机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(10): 1342-1344.
- [20] He, L., Che, M., Hu, J., et al. (2015) Twist Contributes to Proliferation and Epithelial-to-Mesenchymal Transition-Induced Fibrosis by Regulating YB-1 in Human Peritoneal Mesothelial Cells. *The American Journal of Pathology*, **185**, 2181-2193. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.008>
- [21] Lin, F.X., et al. (2019) YBX-1 Mediated Sorting of miR-133 into Hypoxia/Reoxygenation-Induced EPC-Derived Exosomes to Increase Fibroblast Angiogenesis and MEndoT. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, 263. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1377-8>
- [22] Bhreathnach, U., et al. (2017) Profibrotic IHG-1 Complexes with Renal Disease Associated HSPA5 and TRAP1 in Mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 896-906. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.01.015>