乙肝病毒X蛋白结合蛋白在肿瘤发生发展中的作用

叶丽虹^{*}, 张伟英, 靳天志, 王雪, 付学丽

南开大学生命科学学院, 天津 300071

^{*} 联系人, E-mail: yelihong@nankai.edu.cn

收稿日期: 2019-07-26; 接受日期: 2019-08-12; 网络版发表日期: 2019-09-09

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2015CB553905)和国家自然科学基金(批准号: 31870752, 31670771)资助

摘要 乙肝病毒X蛋白结合蛋白(hepatitis B X-interacting protein, HBXIP)最早因其能够与乙肝病毒X蛋白结合而被命名. HBXIP能够通过影响肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、细胞凋亡、代谢和免疫逃逸等过程, 参与癌基因表达调控及细胞内多种信号途径, 在肿瘤的发生发展中扮演非常重要的角色. 本课题组多年来围绕HBXIP在肿瘤中的作用和机制进行了大量研究工作. 本文针对HBXIP在肿瘤发生发展中发挥的作用及其分子机制进行综述.

关键词 乙肝病毒X蛋白结合蛋白, 肿瘤, 生长, 转移, 代谢, 免疫逃逸

1998年, 乙肝病毒X蛋白结合蛋白(hepatitis B X-interacting protein, HBXIP)被发现和命名, Melegari等人^[1]通过酵母双杂交技术在HepG2细胞中发现HBXIP能够与乙肝病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)的C端特异性结合. HBXIP基因定位于人类1号染色体的短臂1区, 作为一种细胞组成型蛋白, HBXIP在心脏、大脑、肝脏及肾脏等多种组织器官中均有表达. HBXIP广泛存在于所有的脊椎动物中, 其序列在哺乳动物中具有高度保守性. HBXIP全长173个氨基酸, 分子量约19 kD. 2011年, Garcia-Saez等人^[2]通过液相分析的方法对HBXIP片段的三维构象进行了解析. 他们的研究显示, HBXIP属于Roadblock/LC7结构域家族蛋白, 含有一个profilin样的折叠结构, 并揭示了HBXIP在溶液中可能主要以二聚体形式存在.

恶性肿瘤的特征之一是细胞基因组的不稳定性,

而多极纺锤体的形成将会导致细胞基因组的不稳定性^[3]. 在宫颈癌细胞分裂过程中, 尤其是在细胞分裂前期及即将分裂成两个子细胞的分裂末期, HBXIP的过表达和HBx的过表达效果相同, 均表现为促进中心体的过度复制, 从而导致三极或多极纺锤体的形成及遗传不稳定性; 而HBXIP缺乏的细胞多数不能完成细胞分裂最终走向凋亡^[4]. HBXIP除了与HBx蛋白结合之外, 有研究发现, HBXIP还能够与人源ATP(adenosine triphosphate)依赖的RNA/DNA解旋酶hSuv3p结合^[5]. Suv3p解旋酶最早发现于酿酒酵母中, 它在线粒体转录后发挥监视作用^[6]. 在人体中, *SUV3*基因编码一个主要定位于线粒体的NTP(nucleoside triphosphate)依赖的DNA/RNA DExH盒解旋酶^[7]. hSuv3p在细胞中发挥多种功能, 例如DNA修复、端粒长度维持和细胞周期检查点控制^[7,8]. hSuv3p在细胞中发挥功能离不开

引用格式: 叶丽虹, 张伟英, 靳天志, 等. 乙肝病毒X蛋白结合蛋白在肿瘤发生发展中的作用. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 1086–1099

Ye L H, Zhang W Y, Jin T Z, et al. Roles of hepatitis B X-interacting protein in tumor development (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2019, 49: 1086–1099, doi: [10.1360/SSV-2019-0159](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0159)

HBXIP的帮助,其羧基端存在HBXIP的结合域,该结合域的缺失,将会影响hSuv3p酶进入线粒体^[5].

从1998年首次发现HBXIP至今,人们对其研究已经持续了21年,近十余年来,本课题组做了大量HBXIP在肿瘤中的作用和机制研究,2013年揭示了HBXIP的主动入核机制:HBXIP通过p-ERK1/2促使c-Fos磷酸化,同时结合ATM(ataxia telangiectasia mutated)激酶促使HBXIP自身磷酸化,而磷酸化后的HBXIP和c-Fos通过亮氨酸拉链结合才能完成核输入^[9].因此,HBXIP主要作为转录辅激活因子调控肿瘤细胞增殖、迁移、血管生成、代谢、炎症反应以及免疫反应等过程,在肿瘤的发生发展中发挥着非常关键的作用.

1 HBXIP促进肿瘤细胞增殖

1.1 HBXIP作为致癌转录辅激活因子促进肿瘤细胞增殖

HBXIP蛋白全长173个氨基酸,分子量约19 kD. HBXIP作为致癌转录辅激活因子,能够与众多转录因子如c-Myb^[10], Sp1^[11-13], STAT4^[14]和E2F1^[15,16]等相互作用,进而激活下游靶基因,促进肿瘤细胞增殖、迁移、血管生成、异常脂代谢及耐药等多种生命过程(表1).

核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)能够激活多个下游靶基因的表达,是癌症的关键靶点. NF- κ B在细胞凋亡、细胞周期停滞、细胞代谢及衰老过程中扮演至关重要的角色. 研究发现,HBXIP在转录水平通过结合NF- κ B激活过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptor δ , PPAR δ),而PPAR δ 的增多反过来又可以增加NF- κ B的表达,从而形成一个正反馈环加速结肠癌细胞的增殖^[22]. HBXIP还可以通过上调hTERT, c-Myc, Bcl-2, PCNA及survivin等肿瘤相关基因和蛋白的表达促进包括乳腺癌、肝癌和间充质干细胞等细胞的增殖^[29,30]. *S100A4*是促进肿瘤细胞增殖核迁移的癌基因,HBXIP一方面可以通过辅激活转录因子STAT4促进癌基因*S100A4*的转录,另一方面通过DNA甲基化酶DNMT1促进抑癌基因*PTEN*的超甲基化抑制其在细胞中的表达,进而解除*PTEN*对Akt/PI3K/*S100A4*通路的抑制,促使*S100A4*过表达,最终加速乳腺癌生长^[14].

1.2 HBXIP通过非编码RNA促进肿瘤细胞增殖

综合细胞模型、小鼠体内成瘤模型和临床手术病人标本的研究表明,在肝癌的恶性进展过程中,HBx和抗凋亡蛋白survivin协同发挥功能,二者一方面通过HBXIP启动子区的CpG岛去甲基化促进HBXIP的转录;另一方面survivin与HBx的结合破坏了HBx与转录因子Sp1的结合,从而使小非编码RNA miR-520b的转录受到抑制,进而使miR-520b的靶基因*HBXIP*的RNA水平增加,最终在转录和转录后水平上调*HBXIP*,促进了肝癌的发展. 而且,该研究发现,随着肝炎、肝硬化和肝癌的逐步进展,*HBXIP*的表达随之增强,表明*HBXIP*可以作为临床检测的潜在指标^[31]. 长非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)作为非编码RNA的一类成员在干细胞分化、等位基因表达、细胞周期控制、细胞死亡调节及包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展中发挥着重要作用. 研究发现,乙肝阳性的肝硬化组织,特别是肝癌组织中,lncRNA-HEIH,lncRNA-HULC与HBXIP表达均显著增加,并且lncRNA-HEIH和lncRNA-HULC能够与HBXIP相互作用^[32]. 本课题组研究发现,HBXIP与长非编码RNA Hotair是癌基因*c-Myc*转录复合物中的关键成员,该复合物由长非编码RNA Hotair作为脚手架连接组蛋白去甲基化酶LSD1与转录辅激活子HBXIP,进而通过HBXIP直接结合转录因子c-Myc调控下游众多靶基因的表达,如*cyclin A*, *eIF4E*和*LDHA*等的表达,在乳腺癌发生发展中发挥重要功能^[24]. 该研究通过小鼠成瘤实验发现,在过表达*c-Myc*的条件下,干扰HBXIP, Hotair和LSD1,均可以抑制肿瘤的生长,表明非编码RNA在HBXIP辅激活的癌性转录因子c-Myc促肿瘤生长过程中扮演非常重要的角色^[24].

微小RNA(microRNA, miRNA)作为生物体重要的基因调控分子与疾病的关系,尤其是与肿瘤的关系备受关注. 本课题组研究发现,HBXIP一方面通过抑制miR-509-3p促进其靶基因*SCG3*的表达,另一方面HBXIP又可作为转录因子E2F1的辅激活子结合E2F1,进而激活其下游*SCG3*基因的转录^[21]. 体外增殖和体内裸鼠成瘤等实验均发现,HBXIP可通过上调*SCG3*的表达明显促进肝癌的生长. TFIID由TATA结合蛋白(TATA binding protein, TBP)和13个TBP相关因子(TBP-associated factor 1-13, TAF1-13)组成,能够特异

表 1 HBXIP作为辅激活因子结合转录因子促进靶基因转录

Table 1 HBXIP as a coactivator interacts with transcription factors to activate target genes

受调节转录因子	调控的靶基因	肿瘤类型	功能作用
c-Myb ^[10]	<i>YAP</i>	肝癌	促进生长
Sp1 ^[11~13]	<i>ZEB1</i>	乳腺癌	促进生长
Sp1 ^[11~13]	<i>LMO4</i>	乳腺癌	促进生长
Sp1 ^[11~13]	<i>PDGFB</i>	乳腺癌	促进生长
Sp1 ^[17]	<i>FGF4</i>	乳腺癌	促进迁移
Sp1 ^[18]	<i>CD147</i>	卵巢癌	促进顺铂耐药
Sp1 ^[19]	<i>ACSL1</i>	乳腺癌	促进脂代谢重编程
Sp1 ^[20]	<i>Skp2</i>	卵巢癌	促进生长
STAT4 ^[14]	<i>S100A4</i>	乳腺癌	促进生长
E2F1 ^[15,16]	<i>Skp2</i>	乳腺癌	促进生长
E2F1 ^[15,16]	<i>PKM2</i>	乳腺癌	促进生长
E2F1 ^[21]	<i>SCG3</i>	肝癌	促进生长
NF-κB ^[22]	<i>PPARδ</i>	结肠癌	促进生长
p53 ^[23]	<i>MDM2</i>	乳腺癌	促进生长
c-Myc ^[24]	<i>cyclinA, eIF4E, LDHA</i>	乳腺癌	促进生长
TFIID ^[25]	<i>Lin28B</i>	乳腺癌	促进生长
HOXB13 ^[26]	<i>IL-6, ER-α</i>	乳腺癌	促进TAM耐药
CREB ^[27]	<i>FGF8</i>	乳腺癌	促进血管生成
LXR ^[28]	<i>SREBP-1c</i>	乳腺癌	促进脂代谢重编程

性识别基因的起始或启动子序列^[33,34]。在乳腺癌细胞系、小鼠模型和临床乳腺癌组织标本的研究发现, HBXIP可作为基础转录因子TFIID的辅激活因子, 通过与TBP结合, 激活促癌的RNA结合蛋白Lin28B的转录, 被上调的Lin28B通过抑制靶向HBXIP的miR-520b维持HBXIP的高水平表达, 最终促进乳腺癌的生长^[25]。此外, 癌蛋白HBXIP也可通过抑制肿瘤抑制子let-7g, 上调RNA甲基转移酶METTL3的表达, 同时, METTL3又通过正反馈促进HBXIP mRNA的m6A(*N*⁶-methyladenosine)甲基化修饰进一步促进了HBXIP的表达, 发挥促进乳腺癌生长的作用^[35]。非编码RNA参与肿瘤基因转录调控的研究为肿瘤的诊断和治疗奠定一定的理论基础。

1.3 HBXIP通过调控多条信号转导途径加速细胞增殖

磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt信号通路是细胞增殖和存活的中心调控途

径^[36,37]。PI3K本身具有丝氨酸/苏氨酸激酶的活性, 也具有磷脂酰肌醇激酶的活性, 由调节亚基p85和催化亚基p110构成, 它参与多种生命活动进程的调控^[38,39]。PI3K活化后催化底物磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)转化为三磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3), 而PIP3通过结合Akt使其从细胞质转移到细胞膜。并在PDK1和PDK2的辅助下使Akt蛋白的308位苏氨酸和473位丝氨酸磷酸化, 从而激活Akt。活化的Akt通过与p53, cyclinD1, p21及GSK3等多种蛋白相互作用, 调控细胞增殖及凋亡等过程。研究发现, HBXIP通过上调cyclinD1和cyclinE, 下调p21和p27的表达, 参与细胞周期调控^[40]; HBXIP还可通过激活PI3K/Akt信号通路增加cyclinD1, 抑制p21和p53的表达, 加速细胞周期运转, 最终促进肝癌细胞的增殖^[41]。

Hippo信号转导是一条进化上非常保守的通路, 可通过调控细胞增殖、凋亡及干细胞自我更新来控制器官大小。此外, Hippo通路的失调会导致癌症发展。Hip-

po通路的核心是一个激酶级联反应. 其中, 果蝇Hippo的同源物——哺乳动物STE20样激酶1(mammalian STE20-like kinase 1, MST1)和SAV1形成一种可磷酸化和激活LATS1/2的复合体. LATS1/2激酶反过来磷酸化并抑制转录共激活因子YAP和TAZ(Hippo通路的两个主要下游效应分子). 去磷酸化后, YAP/TAZ转运到细胞核, 并与TEAD1-4及其他转录因子发生相互作用, 从而诱导促进细胞增殖并抑制凋亡的基因表达. 本课题组^[10]和李垒垒等人^[42]研究发现, HBXIP一方面通过促进Hippo-YAP通路的关键抑癌蛋白的降解, 导致下游非磷酸化的YAP的增多发挥促癌作用; 另一方面HBXIP又可作为转录因子c-Myb的辅激活因子激活癌基因YAP的转录表达, YAP蛋白入核增加, 最终促进肝癌的生长. 研究表明, HBXIP可在Hippo通路的不同环节发挥对其核心基因YAP的直接和间接调控作用. 上述研究成果为乳腺癌的临床诊断和治疗提供了新的理论依据, 也为药物开发提供了新的靶点.

p53作为转录因子能够通过结合P2启动子上调MDM2的表达, 反之MDM2作为泛素连接酶可以促进p53蛋白的降解并且能够在多个环节抑制p53的转录活性及其翻译过程. 本课题组^[23]发现HBXIP在乳腺癌的发生发展过程中可以通过募集p300来增强组蛋白H3的乙酰化, 进而辅激活p53上调MDM2的表达, 上调的MDM2进一步促进p53的泛素化降解, 导致p53肿瘤抑制基因的明显降低, 最终促进了乳腺癌细胞的生长. HBXIP还可以通过增加miR-18b启动子的甲基化抑制miR-18b的表达, 进而使miR-18b的靶基因MDM2表达增加, 并且HBXIP可通过激活Akt使MDM2发生磷酸化, 从而增强HBXIP, MDM2和p53三者的结合, 最终促进p53的降解而加速乳腺癌的生长^[43]. 该研究丰富了MDM2/p53自反馈信号通路的调控分子机制.

1.4 HBXIP可以作为癌症预后不良的独立标志物

HBXIP不仅在肝癌与乳腺癌的发生发展中发挥至关重要的作用, 在其他多种癌症的进展过程中也扮演关键角色. 在非小细胞肺癌、卵巢癌、食管鳞状细胞癌、子宫内膜癌及乳腺癌中, HBXIP的过度表达与肿瘤组织学分级和临床分期密切相关, 分级越高组织中HBXIP的表达水平也越高, 高表达的HBXIP可以作为癌症预后不良的独立标志物^[44-48]. 近年的一项临床样本分析显示, 高表达的HBXIP与宫颈癌患者不良预后

相关, HBXIP可以作为宫颈癌的早期诊断和预后生物标志物, 是未来宫颈癌治疗的潜在靶点^[49]. 调查显示, 降低HBXIP表达能够抑制人膀胱上皮癌细胞增殖、迁移和浸润以及体内肿瘤发生^[50]. 上述的多项研究表明, HBXIP可以作为多种肿瘤早期诊断及不良预后的标志物.

2 HBXIP促进肿瘤细胞的迁移和侵袭

2.1 HBXIP作为转录辅激活因子促进肿瘤细胞迁移和侵袭

F-box蛋白家族S期激酶相关蛋白2(S phase kinase associated protein 2, Skp2)是一种重要的调控细胞周期进程的蛋白. 研究表明, Skp2的高表达与肿瘤细胞的增殖和迁移密切相关^[51]. HBXIP作为转录辅激活因子通过结合转录因子Sp1, 激活Skp2转录上调其表达, 进而促进了卵巢癌细胞的迁移^[20]. 成纤维细胞生长因子4(fibroblast growth factor 4, FGF4), 在胚胎发育、细胞分化和细胞迁移中发挥重要作用^[52]. HBXIP还可以通过辅激活Sp1上调FGF4表达, 促进乳腺癌细胞的迁移^[17]. 文献报道, KEAP1-NRF2级联可以保护细胞免受氧化应激所产生的细胞毒性, 增强肿瘤的恶性程度和化疗耐药性, 而HBXIP能通过高度保守的GLNLG模式主动与KEAP1蛋白结合, 竞争性地抑制NRF2与KEAP1结合, 进而激活NRF2-ARE通路, 减少细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累, 最终促进乳腺癌生长和转移^[53]. 此外, 在高表达HBXIP的肝癌细胞中MMP-9, β -catenin及GSK-3 β (Ser9)的磷酸化水平平均增加, 进而增强肝癌细胞迁移能力^[54].

细胞迁移是片状伪足和丝状伪足循环延伸的过程, 这与细胞骨架的重组直接相关^[55]. 丝状伪足含有由肌动蛋白结合蛋白交联成束形成的肌动蛋白丝, 因此肌动蛋白在细胞骨架的调节过程中发挥作用. 钙蛋白酶家族成员Capn4, 在肌动蛋白细胞骨架的细胞迁移和重排中起关键作用. 据报道, Capn4缺陷的胚胎成纤维细胞出现细胞迁移受抑制和肌动蛋白细胞骨架的破坏现象, Capn4过表达是肝癌患者肝移植后肿瘤复发侵袭和转移的基础^[56]. 本课题组^[57]研究发现, HBXIP能够通过激活MEKK2/ERK1/2/Capn4信号途径, 促进丝状伪足的形成, 进而增强乳腺癌细胞的迁移.

2.2 HBXIP通过翻译后修饰促进肿瘤细胞迁移和侵袭

基于微管的细胞骨架系统调节细胞迁移,并在细胞运动中经历动态重塑过程。在哺乳动物细胞中,微管蛋白经常发生翻译后修饰,这是一种与微管稳定性密切相关的广泛修饰^[58]。组蛋白乙酰转移酶GCN5参与转录、DNA修复、核小体组装、细胞周期调控和癌细胞生长在内的多个细胞过程^[59]。本课题组^[60]发现,HBXIP可通过调控GCN5介导的微管乙酰化促进乳腺癌细胞的迁移。此外,在细胞系、小鼠模型及临床乳腺癌组织不同层面的研究发现,HBXIP通过上调组蛋白去乙酰化酶HDAC6诱导抑癌蛋白MST1去乙酰化,去乙酰化的MST1与分子伴侣HSC70结合,导致MST1通过分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)途径进入溶酶体降解,从而促进乳腺癌的发展^[42]。最近研究发现,HBXIP可增强导致他莫昔芬(tamoxifen, TAM)耐药的重要因子HOXB13的第277位赖氨酸的乙酰化,抑制HOXB13经过分子伴侣介导的自噬途径被溶酶体降解,导致HOXB13蛋白的积累。同时,HBXIP还能够作为HOXB13的转录辅激活因子结合并激活其对白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的转录,上调其表达促进肿瘤细胞的增殖^[26]。

3 HBXIP调控肿瘤细胞炎症因子

肿瘤微环境中的炎症介质包括趋化因子、细胞因子和前列腺素等,而在相关的众多细胞因子中,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)是一个具有多效的重要炎症因子,它的功能包括调节细胞凋亡、细胞生存和免疫应答等^[61~63]。与TNF- α 最初发现的功能相比,后续的研究表明,它作为炎症因子还可以促进癌细胞增殖、浸润和迁移以及淋巴管生成等^[64]。因此,NF- κ B能够作为关键调节子协调免疫和炎症之间的关系,并且在大多数恶性肿瘤细胞中表现出组成型激活^[41]。据报道,TNF- α 可以激活NF- κ B,后者通过转录激活白细胞介素-6信号通路,从而激活转录因子STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)的表达^[65,66]。作为重要的转录因子,STAT3组成型激活可以促进多个信号通路的激活,进而促进癌症的发生发展^[67]。研究发现,TNF-TNFR1通过NF- κ B和p38的

协同作用激活STAT3,进一步促进HBXIP的表达,而HBXIP的上调又会促进TNFR1受体的表达,进而形成正反馈环增强细胞对TNF- α 的敏感性,最终促进乳腺癌的发展^[68]。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8),又称为趋化因子CXCL8,为趋化因子超家族中的一员。在一系列的肿瘤中发现了IL-8的高表达,如胰腺癌、乳腺癌、肝癌和神经胶质瘤等^[69~71]。肿瘤细胞表达的IL-8以自分泌和旁分泌的形式与其受体CXCR1或CXCR2结合,从而激活在肿瘤细胞中的一系列信号转导通路。本课题组^[72]研究发现,由于乳腺癌中抑癌miR-520b的低表达,而癌基因HBXIP和IL-8同为抑癌miR-520b的靶基因,因此,HBXIP和IL-8均被上调;同时,研究证实HBXIP能够通过上调NF- κ B活性激活IL-8启动子的转录,发挥促进乳腺癌细胞迁移的作用。以上报道的癌蛋白HBXIP作为HOXB13的辅激活因子激活其对IL-6的转录,上调IL-6的表达促进乳腺癌的发生和发展^[26]。

4 HBXIP诱导肿瘤血管生成

在正常机体内,促血管生成因子与抗血管生成因子之间的相互作用使大多数组织中新生血管的数量极为有限^[73]。然而在癌症等病理情况下,肿瘤细胞可以利用同样的血管生成信号诱导肿瘤血管新生。成纤维细胞生长因子FGFs和它们的受体是目前研究最多的血管相关因子,在发育和肿瘤增生过程中,它们可以控制一系列生物过程,如调节细胞增殖、存活、迁移和分化^[74,75]。FGF8最初是从雄激素依赖性小鼠乳腺癌细胞系的条件培养基中分离得到的^[76]。过表达FGF8可以提高肿瘤生长和血管形成能力^[77,78]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的血管生成因子之一,能够在血管形成前增强微血管的渗透性然后促使新血管形成。研究表明,HBXIP一方面通过与cAMP反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)直接结合,通过激活FGF8启动子转录活性上调FGF8的表达,另一方面HBXIP可抑制miR-503的表达,上调该miRNA的两个靶基因FGF8和VEGF,而这两个靶基因之间也存在内在的调控,FGF8可以通过PI3K/Akt/HIF1 α 这一信号通路促进VEGF的表达与分泌,最终促进乳腺癌血管形成和生长^[27]。另有研究表明,HBXIP能够通过增加内皮细胞NO合酶(endothelial cell NO synthase, eNOS)的

磷酸化进而诱导肿瘤组织中的血管生成^[79].

5 HBXIP促进肿瘤细胞耐药

研究发现, HBXIP能增强肝癌细胞的化疗耐药性, 而下调HBXIP破坏了电离辐射诱导的G2/M细胞周期检验, 进而导致细胞凋亡增加, 促使肿瘤细胞对化疗敏感性增加^[80]. 因此, 能明显降低HBXIP含量的化疗药物可能不易产生耐药性. 研究显示, 敲除HBXIP也可以降低由依托泊苷(etoposide)激活的ERK和Akt活性, 提高乳腺癌MCF-7细胞对依托泊苷敏感性^[81]. 此外, 在顺铂耐药卵巢癌病人组织中HBXIP明显高表达, 通过细胞模型和小鼠成瘤模型的研究发现, HBXIP通过辅激活Sp1促进CD147的转录导致顺铂耐药性增强, 而HBXIP的缺失则降低了顺铂处理的肿瘤体积和重量, 诱导肿瘤细胞凋亡^[18].

乳腺癌治疗中他莫昔芬TAM耐药频繁发生, HOXB13在预测他莫昔芬耐药性方面发挥着非常重要的作用, 成为临床TAM耐药性的检测指标之一^[82]. 本课题组^[26]研究发现, 在ER(estrogen receptor)阳性的乳腺癌组织中HBXIP与HOXB13表达均明显上调, 并呈现明显正相关性. 在ER阳性乳腺癌细胞中过表达HBXIP可诱导TAM耐药性的产生. 细胞实验发现, HBXIP可上调HOXB13的表达. HOXB13在抑制ER- α 表达的同时促进相关的IL-6增殖, 导致TAM耐药. 更有趣的是, 体外和体内小鼠成瘤实验均表明, 经典抗炎药物阿司匹林能够通过上调miR-520b降低靶基因HBXIP的表达, 进而抑制HBXIP/HOXB13/IL-6通路, 并解除了HOXB13对雌激素ER- α 表达的抑制, 增加了他莫昔芬的敏感性. 将阿司匹林与TAM联合应用, 更有效地抑制了TAM耐药性和肿瘤的生长^[26], 该研究对HOXB13高表达的ER阳性乳腺癌病人的临床用药提供了重要的科学依据和治疗思路.

6 HBXIP在肿瘤代谢中的作用

6.1 HBXIP调节肿瘤糖代谢

人类合成细胞色素c氧化酶2(human synthetic cytochrome c oxidase 2, SCO2)是一个经典的p53诱导表达的细胞色素c氧化酶装配蛋白, 参与p53介导的能量代谢和糖酵解途径^[83~86]. 丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehy-

drogenase, PDH)是一个高度受调节且活性低的酶, 催化丙酮酸将乙酰基转移给COA(coenzyme A)生成乙酰辅酶A并产生CO₂, 它能够将糖酵解过程与三羧酸循环紧密联合起来^[87,88]. PDH α 1(PDHA1)是PDH复合物的关键和限速亚基, PDHA1的敲除导致H460-con细胞对葡萄糖摄取增加、糖酵解速率提高和乳酸产生^[89,90]. 本课题组^[91]研究发现, HBXIP可以提高HIF1 α 的稳定性, 上调miR-183家族(miR-183/96/182)的表达, 而miR-183家族一方面可以通过抑制SCO2和PDHA1的表达促进乳腺癌细胞有氧糖酵解, 另一方面可以驱动一个HIF1 α /miR-183/pVHL/HIF1 α 正反馈环路维持肿瘤细胞的有氧糖酵解作用, 进而促进癌症的发生发展. 该研究揭示了HBXIP在肿瘤有氧糖酵解中的作用及分子调控机理, 为乳腺癌的临床诊断、预防及治疗提供了重要的理论依据.

糖异生作用与糖酵解的作用相反, 它是糖合成代谢的重要组成部分, 主要发生在肝脏, 是非糖前体如乳酸、烯丙醇、氨基酸和甘油等, 转变为葡萄糖或糖原的过程^[92]. 在肝脏糖异生复杂的信号传导通路中, 转录因子FOXO1(forkhead transcription factor 1, FOXO1), CREB及其辅激活子TORC2和PGC-1 α 参与糖异生代谢关键基因的转录调控, 其中磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK, PCK1)和糖异生限速酶葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6pase)在糖异生代谢中发挥关键作用^[93~95]. 研究发现, HBXIP可以激活PI3K/Akt信号通路增加FOXO1的蛋白磷酸化抑制其作为转录因子的活性, 同时HBXIP通过上调miR-135a抑制该miRNA的靶基因FOXO1的表达. 肝癌细胞中下调的FOXO1不能正常发挥转录因子的功能, 致使其下游靶基因糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶PCK1的转录受到抑制, 最终导致肝癌生长加速^[96].

胰岛素是人体血糖调节中的重要激素, 它调节机体的血糖稳定、细胞的分裂分化和生长发育等. 糖尿病尤其是I型糖尿病是危害人类健康的慢性疾病之一, 主要病因为胰岛 β -细胞遭到破坏, 导致胰岛素分泌不足血糖升高. 胰岛素转录水平上的调控对胰腺发育、胰岛细胞分化和胰岛素合成具有重要的作用. 在转录调控过程中, 不同转录因子可单独或协同发挥作用. 这些转录因子包括PDX-1, BETA2/NeuroD1, Hb9和Pax4/6等, 其中以PDX-1最为重要. 近期的一项研究

显示, *HBXIP*在胰岛组织中明显高表达, 而*HBXIP*胰腺特异性敲除鼠血糖水平升高、糖耐受能力以及胰岛素水平减弱。进一步的实验发现, 在胰腺β细胞中*HBXIP*可以募集*NeuroD1*增加其与*PDX-1*的结合, 进而促进*PDX-1*介导的胰岛素合成^[97]。该研究发现了*HBXIP*在胰腺中激活胰岛素合成的作用及分子机理, 也为糖尿病的治疗提供了新的靶点。

6.2 HBXIP调节肿瘤脂代谢

异常脂代谢与癌症的关系是国内外的研究热点, 其中代谢性核受体转录因子非常重要, 其经典调控模式是以配体依赖激活方式调控靶基因的表达。然而, 肿瘤细胞在配体不足的情况下, 核受体调控的脂质代谢信号却被异常激活, 但其机制尚不明确。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)是一种支持肿瘤细胞生长和存活的代谢癌蛋白, 在许多癌症中高表达^[98]。在癌细胞中固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1c)能够上调FAS的表达^[99-101]。而*SREBP-1c*的转录需要肝X受体(liver X receptors, LXR), 包括LXRα和LXRβ^[102,103]。肝LXRα或LXRβ通过与视黄醇类X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体, 然后与*SREBP-1c*的启动子相结合, 触发*SREBP-1c*的转录^[104-106]。激素配体对于LXR发挥转录因子作用十分重要^[107,108]。在癌细胞中, FAS和SREBP-1c对营养和激素信号丧失敏感性^[109,110]。因此, 在癌细胞中SREBP-1c和FAS必然存在一种特殊的激活机制。本课题组^[28]的研究揭示了其中的奥秘, 含有核受体辅抑制子CoRNR序列的癌基因*HBXIP*表现出独特的LXR转录共激活子活性, 在不依赖LXR配体的情况下异常激活了SREBP-1c/FAS和多种脂类代谢相关基因, 以满足乳腺癌细胞快速生长的需要。发现*HBXIP*可驱动一个新的*HBXIP*/LXR/SREBP-1c/*HBXIP*正反馈环路, 具有维持FAS高表达的作用。该项研究首次揭示了乳腺癌细胞不依赖于营养信号促进脂代谢和自我生长的新机制, 为肿瘤的预防、诊断和治疗提供了新的靶点。改变脂代谢可促进乳腺癌的发展, 包括脂肪生成、β-氧化和磷脂重塑^[111,112]。乙酰辅酶A合成酶是长链脂肪酸转变为乙酰辅酶A长链脂肪酸过程中硫酯化作用所必需的, 是脂肪酸代谢起始步骤的关键酶^[113]。长链乙酰辅酶A合酶家族具有5个成员, 其中乙酰辅酶A合成酶长链族成员1(acyl CoA synthetase

long chain member 1, ACSL1)是了解最多也是最重要的亚型, 它在许多重要能量代谢组织中具有较高水平的表达^[114]。本课题组^[19]研究发现, *HBXIP*可以通过辅激活转录因子Sp1上调乳腺癌中*ACSL1*的转录活性, 导致脂肪代谢失调, 促进乳腺癌生长。

雷帕霉素复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)能够调节细胞生长等过程, 使细胞适应能量、营养和胞外生长因子的环境条件。mTORC1的失调通常与疾病的发生发展密切相关, 如肿瘤和糖尿病等。氨基酸是合成代谢和自噬途径中激活mTORC1有效的信号分子。研究报道, Ragulator可作为Rag GTPases和mTORC1膜锚定支架的结构基础, 它由5个蛋白组组成, 除*HBXIP*以外的4个蛋白组分别为P18, MP1, P14和C17orf59^[115], *HBXIP*作为Ragulator复合物的成员之一, 参与了氨基酸调控。

7 HBXIP抑制肿瘤细胞凋亡

1997年, Ambrosini等人^[116]将一种新发现的能够抑制凋亡的蛋白命名为survivin。survivin能够与纺锤体的微管结合, 发挥抑制细胞凋亡的作用。除了抑制凋亡外, survivin还具有调节细胞周期及促血管生成的功能^[117,118]。研究发现, 在肝癌细胞中survivin与*HBXIP*直接结合形成复合物, 该复合物能够与caspase-9前体作用, 抑制caspase-9前体与Apaf-1结合, 从而抑制线粒体/细胞色素c途径起始的凋亡^[119]。在细胞质中, survivin在*HBXIP*存在的前提下与Smac或XIAP结合通过caspase-9抑制凋亡^[120]。

细胞周期依赖性激酶抑制剂p27蛋白的过表达, 可以促进细胞凋亡。当在肝癌细胞中同时过表达*HBXIP*和HBx时, HBx诱导的细胞凋亡受到抑制, 且p27蛋白水平明显下降^[121]。此外, 香豆素类衍生物IMM-H004通过激活PI3K/Akt导致FoxO1磷酸化从而解除了其对survivin启动子的转录抑制作用, 最终上调survivin。同时, IMM-H004还增强了*HBXIP*的表达, 增加的survivin-*HBXIP*复合物发挥抑制细胞凋亡的功能^[122]。研究发现, 体外细胞实验中*HBXIP*通过NF-κB/XIAP信号通路降低乳腺癌细胞对电离辐射的敏感性, 而在经受γ射线照射后的乳腺癌细胞小鼠成瘤模型中, *HBXIP*的过表达增加了小鼠的成瘤率、瘤重和成瘤速度^[123]。

8 HBXIP促进肿瘤细胞免疫逃逸

机体内存在多种膜结合性的补体调节蛋白(membrane-bound complement-regulatory proteins, mCRPs), 主要包括膜辅酶蛋白(CD46)、衰变加速因子(CD55)、保护蛋白(CD59), 它们以特定的方式与不同的补体成分相互作用, 使补体的激活和抑制处于精细的平衡状态, 从而防止对自身组织造成损害, 又能有效地杀灭外来的微生物. 多种肿瘤包括大肠癌、胃癌、肺癌、肾癌和乳腺癌等中, CD46, CD55和CD59其中的一种或几种分子同时高表达, 它们通过影响补体激活的多个环节, 保护肿瘤细胞免受补体系统的攻击, 成为肿瘤细胞免疫逃逸的重要途径之一, 也被认为是导致肿瘤发生和发展的重要原因之一^[124~126]. 研究发现, HBXIP能够通过ERK1/2/NF- κ B信号通路上调CD46, CD55和CD59膜结合补体调节蛋白, 使得乳腺癌细胞免受补体攻击^[127]. 而作为能够靶向调控HBXIP表

达的抑癌miRNA miR-520b及其家族的另外一个成员miR-520c, 均能通过直接靶向补体调节蛋白CD46, 影响乳腺癌细胞对补体攻击的效应^[128].

9 总结与展望

尽管在1998年首次发现并被命名为HBXIP是由于其能够与乙肝病毒的HBx蛋白相互作用, 但HBXIP是一种组成型表达的蛋白, 在多种器官组织均有表达. 近十余年的研究证实, HBXIP作为一种新的癌蛋白, 在多种肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用. 本综述对HBXIP在肿瘤的增殖、迁移、侵袭、血管生成、凋亡、细胞代谢、炎症和免疫逃逸等过程中的作用及分子调控机制进行了全面的归纳总结(图1).

导致癌症的原因错综复杂. HBXIP作为一种重要的致癌转录辅激活因子, 调控众多在肿瘤中扮演重要角色的明星转录因子, 例如c-Myc, p53, FAS, Sp1,

图1 HBXIP在肿瘤发生发展中的作用

Figure 1 The role of HBXIP in tumor development

E2F1, STAT4及c-Myb等, 引发一系列下游靶基因的转录。除此以外, HBXIP能够调控细胞内多条重要信号通路, 如PI3K/Akt信号通路、Hippo/YAP信号通路、MDM2/p53信号通路和ERK1/2/NF- κ B信号通路等, 从而在肿瘤发生发展的各个过程中发挥功能。持续、慢性、反复的炎症反应是癌症发生的前兆。炎性因子TNF- α 通过与HBXIP形成TNFR1/NF- κ B和p38/p-STAT3/HBXIP/TNFR1的正反馈环, 促进炎症的发生, 加速肿瘤进展。HBXIP通过对白介素IL-6和IL-8的调控, 参与肿瘤转移。异常糖代谢和脂代谢与肿瘤的发生发展关系密切。HBXIP在抑制糖异生的同时促进有氧糖酵解, 从而重编程糖代谢促进肿瘤发生发展。特别重要的是, 癌基因HBXIP重编程了脂肪酸合成, 含有核受体辅抑制子CoRNR序列的癌基因HBXIP表现出独特的LXR转录共激活子活性, 在不依赖LXR配体

的情况下异常激活了SREBP-1c/FAS代谢通路和多种脂类代谢相关基因, 以满足乳腺癌细胞快速生长的需要。HBXIP还通过mTORC1调节肿瘤氨基酸代谢过程等。因此, HBXIP通过影响糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢等过程, 维持肿瘤的营养和能量供应从而促进肿瘤的发生发展。

鉴于其在肿瘤发生发展中的重要作用, HBXIP越来越受到诸多肿瘤研究人员的关注, HBXIP协同体内的肿瘤相关基因在肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、抑制凋亡、细胞代谢和免疫逃逸等多层面共同发挥强大的促癌作用, 充分证实HBXIP是未来肿瘤治疗的潜在分子靶标。由于HBXIP在多种肿瘤病人组织中均有明显的上调, 并与病人的预后等密切相关, 所以在肿瘤早期诊断和预后评估中HBXIP可以作为一种独立的生物标志物。

参考文献

- Melegari M, Scaglioni P P, Wands J R. Cloning and characterization of a novel hepatitis B virus X binding protein that inhibits viral replication. *J Virol*, 1998, 72: 1737–1743
- Garcia-Saez I, Lacroix F B, Blot D, et al. Structural characterization of HBXIP: The protein that interacts with the anti-apoptotic protein survivin and the oncogenic viral protein HBx. *J Mol Biol*, 2011, 405: 331–340
- Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100: 57–70
- Fujii R, Zhu C, Wen Y, et al. HBXIP, cellular target of hepatitis B virus oncoprotein, is a regulator of centrosome dynamics and cytokinesis. *Cancer Res*, 2006, 66: 9099–9107
- Minczuk M, Mroczek S, Pawlak S D, et al. Human ATP-dependent RNA/DNA helicase hSuv3p interacts with the cofactor of survivin HBXIP. *FEBS J*, 2005, 272: 5008–5019
- Stepien P P, Margossian S P, Landsman D, et al. The yeast nuclear gene *suv3* affecting mitochondrial post-transcriptional processes encodes a putative ATP-dependent RNA helicase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 6813–6817
- Minczuk M, Lilpop J, Boros J, et al. The 5' region of the human hSUV3 gene encoding mitochondrial DNA and RNA helicase: Promoter characterization and alternative pre-mRNA splicing. *BBA-Gene Struct Expr*, 2005, 1729: 81–87
- Shu Z, Vijayakumar S, Chen C F, et al. Purified human SUV3p exhibits multiple-substrate unwinding activity upon conformational change. *Biochemistry*, 2004, 43: 4781–4790
- Zhang Y, Zhao Y, Li H, et al. The nuclear import of oncoprotein hepatitis B X-interacting protein depends on interacting with c-Fos and phosphorylation of both proteins in breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2013, 288: 18961–18974
- Wang Y, Fang R, Cui M, et al. The oncoprotein HBXIP up-regulates YAP through activation of transcription factor c-Myb to promote growth of liver cancer. *Cancer Lett*, 2017, 385: 234–242
- Yue L, Li L, Liu F, et al. The oncoprotein HBXIP activates transcriptional coregulatory protein LMO4 via Sp1 to promote proliferation of breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 2013, 34: 927–935
- Zhang Y, Zhao Y, Li L, et al. The oncoprotein HBXIP upregulates PDGFB via activating transcription factor Sp1 to promote the proliferation of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434: 305–310
- Jiang Y, Wang D, Ren H, et al. Oncogenic HBXIP enhances ZEB1 through Sp1 to accelerate breast cancer growth. *Thorac Cancer*, 2018, 9: 1664–1670
- Liu S, Li L, Zhang Y, et al. The oncoprotein HBXIP uses two pathways to up-regulate S100A4 in promotion of growth and migration of breast

- cancer cells. *J Biol Chem*, 2012, 287: 30228–30239
- 15 Xu F, You X, Liu F, et al. The oncoprotein HBXIP up-regulates Skp2 via activating transcription factor E2F1 to promote proliferation of breast cancer cells. *Cancer Lett*, 2013, 333: 124–132
- 16 Liu B W, Wang T J, Li L L, et al. Oncoprotein HBXIP induces PKM2 via transcription factor E2F1 to promote cell proliferation in ER-positive breast cancer. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40: 530–538
- 17 Shi H, Li Y, Feng G, et al. The oncoprotein HBXIP up-regulates FGF4 through activating transcriptional factor Sp1 to promote the migration of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471: 89–94
- 18 Zou W, Ma X, Yang H, et al. Hepatitis B X-interacting protein promotes cisplatin resistance and regulates CD147 via Sp1 in ovarian cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242: 497–504
- 19 Wang Y, Cai X, Zhang S, et al. HBXIP up-regulates ACSL1 through activating transcriptional factor Sp1 in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484: 565–571
- 20 Xu F, Zhu X, Han T, et al. The oncoprotein hepatitis B X-interacting protein promotes the migration of ovarian cancer cells through the upregulation of S-phase kinase-associated protein 2 by Sp1. *Int J Oncol*, 2014, 45: 255–263
- 21 Wang Y, Cui M, Cai X, et al. The oncoprotein HBXIP up-regulates SCG3 through modulating E2F1 and miR-509-3p in hepatoma cells. *Cancer Lett*, 2014, 352: 169–178
- 22 Liu Q, Lu W, Yang C, et al. HBXIP activates the PPAR δ /NF- κ B feedback loop resulting in cell proliferation. *Oncotarget*, 2018, 9: 404–417
- 23 Li H, Liu Q, Wang Z, et al. The oncoprotein HBXIP modulates the feedback loop of MDM2/p53 to enhance the growth of breast cancer. *J Biol Chem*, 2015, 290: 22649–22661
- 24 Li Y, Wang Z, Shi H, et al. HBXIP and LSD1 scaffolded by lncRNA hotair mediate transcriptional activation by c-Myc. *Cancer Res*, 2016, 76: 293–304
- 25 Liu Q, Bai X, Li H, et al. The oncoprotein HBXIP upregulates Lin28B via activating TF II D to promote proliferation of breast cancer cells. *Int J Cancer*, 2013, 133: 1310–1322
- 26 Liu B, Wang T, Wang H, et al. Oncoprotein HBXIP enhances HOXB13 acetylation and co-activates HOXB13 to confer tamoxifen resistance in breast cancer. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 26
- 27 Liu F, You X, Wang Y, et al. The oncoprotein HBXIP enhances angiogenesis and growth of breast cancer through modulating FGF8 and VEGF. *Carcinogenesis*, 2014, 35: 1144–1153
- 28 Zhao Y, Li H, Zhang Y, et al. Oncoprotein HBXIP modulates abnormal lipid metabolism and growth of breast cancer cells by activating the LXRs/SREBP-1c/FAS signaling cascade. *Cancer Res*, 2016, 76: 4696–4707
- 29 Wang F, Sha L, Ye L, et al. Promotion of cell proliferation by HBXIP via upregulation of human telomerase reverse transcriptase in human mesenchymal stem cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29: 83–89
- 30 Wang F Z, Sha L, Zhang W Y, et al. Involvement of hepatitis B X-interacting protein (HBXIP) in proliferation regulation of cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28: 431–438
- 31 Zhang W, Lu Z, Kong G, et al. Hepatitis B virus X protein accelerates hepatocarcinogenesis with partner survivin through modulating miR-520b and HBXIP. *Mol Cancer*, 2014, 13: 128
- 32 Ruan L, Huang L, Zhao L, et al. The interaction of lncRNA-HEIH and lncRNA-HULC with HBXIP in hepatitis B patients. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018(1): 1–6
- 33 Apone L M, Green M R. Transcription sans TBP. *Nature*, 1998, 393: 114–115
- 34 Tora L, Timmers H T M. The TATA box regulates TATA-binding protein (TBP) dynamics *in vivo*. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35: 309–314
- 35 Cai X, Wang X, Cao C, et al. HBXIP-elevated methyltransferase METTL3 promotes the progression of breast cancer via inhibiting tumor suppressor let-7g. *Cancer Lett*, 2018, 415: 11–19
- 36 Okada M, Jang S W, Ye K. Akt phosphorylation and nuclear phosphoinositide association mediate mRNA export and cell proliferation activities by ALY. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 8649–8654
- 37 Gayer C P, Chaturvedi L S, Wang S, et al. Strain-induced proliferation requires the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/glycogen synthase kinase pathway. *J Biol Chem*, 2009, 284: 2001–2011
- 38 Zhao L, Vogt P K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*, 2008, 27: 5486–5496
- 39 Liu P, Cheng H, Roberts T M, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 627–644

- 40 Wang F Z, Wu L Y, Qiao L, et al. Effect of hepatitis B virus X-interacting protein (HBXIP) on cell cycle (in Chinese). *Chin J Biochem Mol Biol*, 2007, 23: 487–491 [王凤泽, 吴莲英, 乔玲, 等. 乙型肝炎病毒X蛋白结合蛋白(HBXIP)对细胞周期的影响. *中国生物化学与分子生物学报*, 2007, 23: 487–491]
- 41 Wang F, Fei H, Lian L, et al. Hepatitis B X-interacting protein induces HepG2 cell proliferation through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236: 62–69
- 42 Li L, Fang R, Liu B, et al. Deacetylation of tumor-suppressor MST1 in Hippo pathway induces its degradation through HBXIP-elevated HDAC6 in promotion of breast cancer growth. *Oncogene*, 2016, 35: 4048–4057
- 43 Li H, Wang Z, Jiang M, et al. The oncoprotein HBXIP promotes human breast cancer growth through down-regulating p53 via miR-18b/MDM2 and pAKT/MDM2 pathways. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 1787–1796
- 44 Wang Y, Li N, Che S, et al. HBXIP suppression reduces cell proliferation and migration and its overexpression predicts poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *Tumour Biol*, 2017, 39: 101042831770967
- 45 Wang Y, Sun J, Li N, et al. HBXIP overexpression is correlated with the clinical features and survival outcome of ovarian cancer. *J Ovarian Res*, 2017, 10: 26
- 46 Xia H, Ma L, Li J, et al. Elevated HBXIP expression is associated with aggressive phenotype and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Cancer Res*, 2017, 7: 2190–2198
- 47 Li W W, Zhang L L. Expression and clinical significance of hepatitis BX-interacting protein in endometrial cancer (in Chinese). *Shanxi Med J*, 2016, 45: 1631–1633 [李巍巍, 张丽丽. 肝炎BX-相互作用蛋白在子宫内膜癌中的表达及临床意义. *山西医药杂志*, 2016, 45: 1631–1633]
- 48 Zhang H M, Li N, Sun J, et al. The significance of overexpression of hepatitis B virus X-interacting protein in the diagnosis and prognosis of breast cancer (in Chinese). *J Prac Med*, 2015, 31: 737–740 [张华敏, 李楠, 孙洁, 等. 乙肝病毒X蛋白结合蛋白过表达在乳腺癌诊断及预后评估中的意义. *实用医学杂志*, 2015, 31: 737–740]
- 49 Li N, Wang Y, Che S, et al. HBXIP over expression as an independent biomarker for cervical cancer. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102: 133–137
- 50 Li X, Liu S. Suppression of HBXIP reduces cell proliferation, migration and invasion *in vitro*, and tumorigenesis *in vivo* in human urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31: 311–316
- 51 Inuzuka H, Gao D, Finley L W S, et al. Acetylation-dependent regulation of Skp2 function. *Cell*, 2012, 150: 179–193
- 52 Yamamoto H, Ochiya T, Takahama Y, et al. Detection of spatial localization of *Hst-1/Fgf-4* gene expression in brain and testis from adult mice. *Oncogene*, 2000, 19: 3805–3810
- 53 Zhou X L, Zhu C Y, Wu Z G, et al. The oncoprotein HBXIP competitively binds KEAP1 to activate NRF2 and enhance breast cancer cell growth and metastasis. *Oncogene*, 2019, 38: 4028–4046
- 54 Cui L Y, Zhang Z R, Fei H R, et al. Hepatitis B virus X-interacting protein promotes HepG2 cell migration and regulates β -catenin expression. *Chin J Pathophysiol*, 2012, 28: 1128–1131 [崔利园, 张钊瑞, 费洪荣, 等. 乙肝病毒X蛋白相互作用蛋白促进HepG2细胞迁移并调节 β -catenin表达. *中国病理生理杂志*, 2012, 28: 1128–1131]
- 55 Dourdin N, Bhatt A K, Dutt P, et al. Reduced cell migration and disruption of the actin cytoskeleton in calpain-deficient embryonic fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, 276: 48382–48388
- 56 Bai D S, Dai Z, Zhou J, et al. Capn4 overexpression underlies tumor invasion and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, 49: 460–470
- 57 Li Y, Zhang Z, Zhou X, et al. The oncoprotein HBXIP enhances migration of breast cancer cells through increasing filopodia formation involving MEKK2/ERK1/2/Capn4 signaling. *Cancer Lett*, 2014, 355: 288–296
- 58 Westermann S, Weber K. Post-translational modifications regulate microtubule function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4: 938–948
- 59 Burgess R J, Zhou H, Han J, et al. A role for Gcn5 in replication-coupled nucleosome assembly. *Mol Cell*, 2010, 37: 469–480
- 60 Li L, Liu B, Zhang X, et al. The oncoprotein HBXIP promotes migration of breast cancer cells via GCN5-mediated microtubule acetylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458: 720–725
- 61 Nicholson D W, Thornberry N A. Caspases: Killer proteases. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22: 299–306
- 62 Cruz S M, Balkwill F R. Inflammation and cancer: Advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12: 584–596
- 63 Marques-Fernandez F, Planells-Ferrer L, Gozzelino R, et al. TNF α induces survival through the FLIP-L-dependent activation of the MAPK/ERK pathway. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e493
- 64 Dondelinger Y, Jouan-Lanhout S, Divert T, et al. NF- κ B-independent role of IKK α /IKK β in preventing RIPK1 kinase-dependent apoptotic and

- necroptotic cell death during TNF signaling. *Mol Cell*, 2015, 60: 63–76
- 65 McFarland B C, Hong S W, Rajbhandari R, et al. NF- κ B-induced IL-6 ensures STAT3 activation and tumor aggressiveness in glioblastoma. *PLoS ONE*, 2013, 8: e78728
- 66 De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene*, 2015, 34: 3493–3503
- 67 Bromberg J F, Wrzeszczynska M H, Devgan G, et al. Stat3 as an oncogene. *Cell*, 1999, 98: 295–303
- 68 Cai X, Cao C, Li J, et al. Inflammatory factor TNF- α promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF- κ B (and/or p38)/p-STAT3/HBXIP/TNFR1. *Oncotarget*, 2017, 8: 58338–58352
- 69 Suswam E, Li Y, Zhang X, et al. Tristetraprolin down-regulates interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in malignant glioma cells. *Cancer Res*, 2008, 68: 674–682
- 70 Snoeks L, Weber C R, Turner J R, et al. Tumor suppressor Foxo3a is involved in the regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin-8 in intestinal HT-29 cells. *Infect Immun*, 2008, 76: 4677–4685
- 71 Seaton A, Scullin P, Maxwell P J, et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 1148–1156
- 72 Hu N, Zhang J, Cui W, et al. miR-520b regulates migration of breast cancer cells by targeting hepatitis B X-interacting protein and interleukin-8. *J Biol Chem*, 2011, 286: 13714–13722
- 73 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, et al. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int*, 2011, 31: 146–162
- 74 Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 116–129
- 75 Sonvilla G, Allerstorfer S, Stättner S, et al. FGF18 in colorectal tumour cells: Autocrine and paracrine effects. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 15–24
- 76 Tanaka A, Miyamoto K, Minamino N, et al. Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 8928–8932
- 77 Ruohola J K, Viitanen T P, Valve E M, et al. Enhanced invasion and tumor growth of fibroblast growth factor 8b-overexpressing MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*, 2001, 61: 4229–4237
- 78 Tuomela J, Grönroos T J, Valta M P, et al. Fast growth associated with aberrant vasculature and hypoxia in fibroblast growth factor 8b (FGF8b) over-expressing PC-3 prostate tumour xenografts. *BMC Cancer*, 2010, 10: 596
- 79 Wang F, Fei H, Qi B, et al. Overexpression of hepatitis B X-interacting protein in HepG2 cells enhances tumor-induced angiogenesis. *Mol Cell Biochem*, 2012, 364: 165–171
- 80 Fei H, Zhou Y, Li R, et al. HBXIP, a binding protein of HBx, regulates maintenance of the G2/M phase checkpoint induced by DNA damage and enhances sensitivity to doxorubicin-induced cytotoxicity. *Cell Cycle*, 2017, 16: 468–476
- 81 Fei H R, Li Z J, Ying-Zhang, et al. HBXIP regulates etoposide-induced cell cycle checkpoints and apoptosis in MCF-7 human breast carcinoma cells. *Gene*, 2018, 647: 39–47
- 82 Miao J, Wang Z, Provencher H, et al. HOXB13 promotes ovarian cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17093–17098
- 83 Madan E, Gogna R, Kuppusamy P, et al. SCO2 induces p53-mediated apoptosis by Thr845 phosphorylation of ASK-1 and dissociation of the ASK-1-Trx complex. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 1285–1302
- 84 Cairns R A, Harris I S, Mak T W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 85–95
- 85 Matoba S, Kang J G, Patino W D, et al. p53 regulates mitochondrial respiration. *Science*, 2006, 312: 1650–1653
- 86 Vousden K H, Ryan K M. p53 and metabolism. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 691–700
- 87 DeBerardinis R J, Thompson C B. Cellular metabolism and disease: What do metabolic outliers teach us? *Cell*, 2012, 148: 1132–1144
- 88 Wallace D C. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 685–698
- 89 Smolle M, Prior A E, Brown A E, et al. A new level of architectural complexity in the human pyruvate dehydrogenase complex. *J Biol Chem*, 2006, 281: 19772–19780
- 90 Zhang C, Lin M, Wu R, et al. *Parkin*, a p53 target gene, mediates the role of p53 in glucose metabolism and the Warburg effect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 16259–16264
- 91 Liu F, Zhang W, You X, et al. The oncoprotein HBXIP promotes glucose metabolism reprogramming via downregulating SCO2 and PDHA1 in breast cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 27199–27213
- 92 Puigserver P, Rhee J, Donovan J, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 α interaction. *Nature*, 2003, 423: 550–

- 93 Schilling M M, Oeser J K, Boustead J N, et al. Re-evaluating the FOXO1-PGC-1 α connection. *Nature*, 2006, 443: E10–E11
- 94 Zhang L F, Lou J T, Lu M H, et al. Suppression of miR-199a maturation by HuR is crucial for hypoxia-induced glycolytic switch in hepatocellular carcinoma. *EMBO J*, 2015, 34: 2671–2685
- 95 Matkar S, Sharma P, Gao S, et al. An epigenetic pathway regulates sensitivity of breast cancer cells to HER2 inhibition via FOXO/c-Myc axis. *Cancer Cell*, 2015, 28: 472–485
- 96 Shi H, Fang R, Li Y, et al. The oncoprotein HBXIP suppresses gluconeogenesis through modulating PCK1 to enhance the growth of hepatoma cells. *Cancer Lett*, 2016, 382: 147–156
- 97 Li H, Wang Z, Li Y, et al. Hepatitis B X-interacting protein promotes the formation of the insulin gene—transcribing protein complex Pdx-1/Neurod1 in animal pancreatic β -cells. *J Biol Chem*, 2018, 293: 2053–2065
- 98 Graner E, Tang D, Rossi S, et al. The isopeptidase USP2a regulates the stability of fatty acid synthase in prostate cancer. *Cancer Cell*, 2004, 5: 253–261
- 99 Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1125–1131
- 100 Suh J H, Gong E Y, Kim J B, et al. Sterol regulatory element-binding protein-1c represses the transactivation of androgen receptor and androgen-dependent growth of prostatic cells. *Mol Cancer Res*, 2008, 6: 314–324
- 101 Dif N, Euthine V, Gonnet E, et al. Insulin activates human sterol-regulatory-element-binding protein-1c (SREBP-1c) promoter through SRE motifs. *Biochem J*, 2006, 400: 179–188
- 102 Yap F, Craddock L, Yang J. Mechanism of AMPK suppression of LXR-dependent Srebp-1c transcription. *Int J Biol Sci*, 2011, 7: 645–650
- 103 Bai Q, Xu L, Kakiyama G, et al. Sulfation of 25-hydroxycholesterol by SULT2B1b decreases cellular lipids via the LXR/SREBP-1c signaling pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2011, 214: 350–356
- 104 Morello F, de Boer R A, Steffensen K R, et al. Liver X receptors α and β regulate renin expression *in vivo*. *J Clin Invest*, 2005, 115: 1913–1922
- 105 Vedin L L, Lewandowski S A, Parini P, et al. The oxysterol receptor LXR inhibits proliferation of human breast cancer cells. *Carcinogenesis*, 2009, 30: 575–579
- 106 Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling. *J Clin Invest*, 2006, 116: 607–614
- 107 Grefhorst A, Oosterveer M H, Brufau G, et al. Pharmacological LXR activation reduces presence of SR-B1 in liver membranes contributing to LXR-mediated induction of HDL-cholesterol. *Atherosclerosis*, 2012, 222: 382–389
- 108 Salum L B, Andricopulo A D, Honório K M. A fragment-based approach for ligand binding affinity and selectivity for the liver X receptor beta. *J Mol Graphics Model*, 2012, 32: 19–31
- 109 Menendez J A, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7: 763–777
- 110 Alò P L, Visca P, Trombetta G, et al. Fatty acid synthase (FAS) predictive strength in poorly differentiated early breast carcinomas. *Tumori J*, 1999, 85: 35–40
- 111 Carracedo A, Weiss D, Leliaert A K, et al. A metabolic prosurvival role for PML in breast cancer. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3088–3100
- 112 Santos C R, Schulze A. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J*, 2012, 279: 2610–2623
- 113 Ellis J M, Frahm J L, Li L O, et al. Acyl-coenzyme A synthetases in metabolic control. *Curr Opin Lipidology*, 2010, 21: 212–217
- 114 Phillips C M, Goumidi L, Bertrais S, et al. Gene-nutrient interactions with dietary fat modulate the association between genetic variation of the *ACSL1* gene and metabolic syndrome. *J Lipid Res*, 2010, 51: 1793–1800
- 115 Su M Y, Morris K L, Kim D J, et al. Hybrid structure of the RagA/C-ragulator mTORC1 activation complex. *Mol Cell*, 2017, 68: 835–846.e3
- 116 Ambrosini G, Adida C, Altieri D C. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nat Med*, 1997, 3: 917–921
- 117 Li F, Ackermann E J, Bennett C F, et al. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function. *Nat Cell Biol*, 1999, 1: 461–466
- 118 O'Connor D S, Schechner J S, Adida C, et al. Control of apoptosis during angiogenesis by survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol*, 2000, 156: 393–398
- 119 Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K, et al. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression. *EMBO J*, 2003, 22: 2729–2740
- 120 Zangemeister-Wittke U, Simon H U. An IAP in action: The multiple roles of survivin in differentiation, immunity and malignancy. *Cell Cycle*, 2004, 3: 1119–1121

- 121 Zhang X D, Ma H T, Ye L H, et al. Effect of *HBXIP* gene on apoptosis induced by hepatitis B virus X protein (in Chinese). *Chin J Biochem Mol Biol*, 2005, 21: 403–407 [张晓东, 马宏涛, 叶丽虹, 等. *HBXIP* 基因对乙型肝炎病毒 X 蛋白诱导细胞凋亡的影响. 中国生物化学与分子生物学报, 2005, 21: 403–407]
- 122 Chu S F, Zhang Z, Zhang W, et al. Upregulating the expression of survivin-HBXIP complex contributes to the protective role of IMM-H004 in transient global cerebral ischemia/reperfusion. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 524–540
- 123 Chu X F. *HBXIP* reduces the radiation sensitivity of breast cancer cells (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Beijing: Peking Union Medical College, 2016 [储小飞. *HBXIP* 降低乳腺癌细胞辐射敏感性的研究. 硕士学位论文. 北京: 北京协和医学院, 2016]
- 124 Inoue T, Yamakawa M, Takahashi T. Expression of complement regulating factors in gastric cancer cells. *Mol Pathol*, 2002, 55: 193–199
- 125 Gorter A, Blok V T, Haasnoot W H, et al. Expression of CD46, CD55, and CD59 on renal tumor cell lines and their role in preventing complement-mediated tumor cell lysis. *Lab Invest*, 1996, 74: 1039–1049
- 126 Rushmere N K, Knowlden J M, Gee J M W, et al. Analysis of the level of mRNA expression of the membrane regulators of complement, CD59, CD55 and CD46, in breast cancer. *Int J Cancer*, 2004, 108: 930–936
- 127 Cui W, Zhao Y, Shan C, et al. *HBXIP* upregulates CD46, CD55 and CD59 through ERK1/2/NF- κ B signaling to protect breast cancer cells from complement attack. *FEBS Lett*, 2012, 586: 766–771
- 128 Cui W, Zhang Y, Hu N, et al. miRNA-520b and miR-520e sensitize breast cancer cells to complement attack via directly targeting 3'UTR of CD46. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10: 232–241

Roles of hepatitis B X-interacting protein in tumor development

YE LiHong, ZHANG WeiYing, JIN TianZhi, WANG Xue & FU XueLi

College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China

Hepatitis B X-interacting protein (HBXIP) was named for its interaction with the hepatitis B virus X protein. HBXIP can affect cell proliferation, migration, invasion, angiogenesis, apoptosis, metabolism, and immune escape, it is involved in the regulation of oncogene expression and multiple cell signaling pathways, playing critical role in tumorigenesis and development. For several years, our group has conducted research on the role and mechanism of HBXIP in cancer. This review summarizes the various roles of HBXIP in tumor development and associated molecular mechanisms.

hepatitis B X-interacting protein, tumor, growth, metastasis, metabolism, immune escape

doi: [10.1360/SSV-2019-0159](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0159)