

去泛素化酶 BAP1 与肿瘤发生发展的研究进展

邹萌萌, 吴照球

中国药科大学 江苏南京

【摘要】去泛素化酶主要通过水解泛素羧基末端的酯键, 肽键或异肽键, 将泛素分子特异性地从连接有泛素的蛋白或者前体蛋白上水解下来。去泛素化酶可能调节细胞增殖分化, 抑制肿瘤细胞的生长。本文就去泛素化酶 BAP1 与肿瘤发生发展的研究进展进行了综述, 包括乳腺癌, 肝细胞癌, 结直肠癌, 胰腺癌和前列腺癌。

【关键词】去泛素化酶; BAP1; 肿瘤

【收稿日期】2022 年 12 月 12 日 **【出刊日期】**2023 年 3 月 14 日 **【DOI】**10.12208/j.jcmb.20230001

Research progress of deubiquitinating enzyme BAP1 and tumorigenesis and development

Mengmeng Zou, Zhaoqiu Wu

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing, China

【Abstract】Deubiquitination enzymes specifically hydrolyze ubiquitin molecules from ubiquitin-attached proteins or precursors by hydrolyzing ester, peptide or isopeptide bonds at the carboxy-terminus of ubiquitin. Deubiquitination enzyme may regulate cell proliferation and differentiation and inhibit the growth of tumor cells. This review reviews the research progress of the deubiquitination enzyme BAP1 and the development of tumors, including breast cancer, hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, pancreatic cancer and prostate cancer.

【Keywords】Deubiquitinating enzymes, BAP1, cancer

引言

蛋白质的翻译后修饰有很多种, 泛素化是其中的一种。泛素化是一个可逆的过程, 它能够调节多种病理生理过程, 如肿瘤的发生和凋亡^[1]。有研究表明, 泛素化在决定蛋白质的稳定性和各种信号转导级联中也发挥了关键作用^[2]。去泛素化是泛素化的反向过程, 即从修饰的蛋白质中切除共轭的单泛素或多泛素链^[3]。这个过程是由一大类蛋白酶——去泛素化酶 (DUBs, 也称为双泛素化酶) 催化的。去泛素化酶参与许多细胞事件, 如细胞周期、DNA 损伤反应、信号转导和细胞死亡等。去泛素化酶 BAP1 最早发现于 1998 年, 属于泛素酶超家族, 是一种泛素羧基末端水解, 可以负责从蛋白质底物中去除泛素的酶^[4]。去泛素化酶 BAP1 在间皮瘤、葡萄膜黑色素瘤、胆管癌和肾透明细胞癌中, 以高频率发生突变或缺失, 并在其中发挥肿瘤抑制因子的作用^[5]。

1 去泛素化酶 BAP1

去泛素化酶的生理作用主要包括控制蛋白质的稳定性, 维持泛素的稳态, 并调节泛素信号对抗 E3-Ub 连接酶的功能^[2]。去泛素化酶在维持蛋白的稳定性和功能中发挥着重要作用, 因此去泛素化酶是调控多种重要生命活动过程的关键因素。哺乳动物基因组中大约有 98 个去泛素化酶, 可以被分为七大家族, 包括: 泛素羧基末端水解酶 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolases, UCHs)、卵巢肿瘤相关蛋白酶 (ovarian tumour proteases, OTUs)、泛素特异性加工酶 (ubiquitin-specific proteases, USPs)、Machado-Joseph 病蛋白结构域蛋白酶 (Machado-Joseph disease protein domain proteases, MJDs)、JAMM 蛋白酶家族、含 MIU 的新 DUB 家族 (MINDY) 以及含锌指的泛素肽酶 1 (ZUP1)^[6] (表 1)。

如表 1 所示, BAP1 属于泛素酶超家族, 是 UCH 家族中的成员, 负责泛素的成熟、更新以及底物泛

素化的逆转, 从而调节泛素信号的传导。最新研究表明, BAP1 在多种细胞过程中起着重要作用, 包括细胞的增殖和分化、细胞代谢以及细胞存活和死亡^[3]。

表 1 去泛素化酶七大家族及其家族成员

DUB 家族	家族成员
UCHs	UCHL1、UCHL3、UCHL5、BAP1
OTUs	OTUD6A、OTUD6B、YOD1、OTUD1、OTUD3、OTUD4、OTUD5、VCIPI1、OTUD7A、OTUD7B、ZNRANB1、TNFAIP3、OTULIN、OTULINL、OTUB1、OTUB2
USPs	CYLD、USP1、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17L2、USP18、USP19、USP2、USP20、USP21、USP22、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP3、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP4、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45、USP46、USP47、USP48、USP49、USP5、USP50、USP51、USP52、USP53、USP54、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y
MJDs	JOSD1、JOSD2、ATXN3、ATXN3L
JAMM	MYSM1、MPND、PRPF8、STAMBP、STAMBPL1、CXORF53、COPS5、COPS6、PSMD7、PSMD14、EIF3S3、EIF3S5
MINDY	MINDY1、MINDY2、MINDY3、MINDY4
ZUP1	ZUP1

UCHs 在肿瘤的发展或控制中具有复杂且不完全清楚的功能。例如, UCHL1、UCHL3 和 UCH37 可以作为肿瘤的促进因子, 而 BAP1 是作为肿瘤的抑制因子^[7]。BAP1 是人类癌症中最常突变的去泛素化酶, 因具有泛素羧基末端水解酶结构域而具有去泛素酶活性。早期的研究表明, BAP1 的功能是通过调节 BRCA1 实现的, 但后来的研究表明, 它作为一个独立的肿瘤抑制基因发挥作用^[8]。

2 去泛素化酶 BAP1 与肿瘤的关系

2.1 BAP1 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 尽管最近的分子靶向方法在乳腺癌治疗方面取得了进展, 但预计 5 年生存率还没有达到预期的改善^[9]。研究

表明, BAP1 在青春期和怀孕期间的小鼠乳腺中的表达是上调的^[10]。在基底样乳腺癌中, 转录因子 KLF5 高表达, 能够促进乳腺癌细胞的增殖、存活、迁移以及肿瘤的生长。有研究表明, 在乳腺癌细胞中, BAP1 能够稳定 KLF5。因此, BAP1 可能是乳腺癌的潜在治疗靶点^[1]。

使用 siRNA 沉默乳腺癌细胞中的 BAP1 表达, 会抑制肿瘤的增殖和刺激凋亡。由于 BAP1 在乳腺肿瘤发生过程中是作为致癌基因发挥作用的, 当 BAP1 过表达时, 效果恰恰相反。人乳腺癌组织中获得 BAP1 mRNA 和 BAP1 蛋白水平不一致, 说明 BAP1 抑制的调控是通过转录后机制发生的。miR-125a-5p 是 BAP1 的直接调节因子, BAP1 和 miR-125a-5p 对乳腺癌中细胞增殖和凋亡具有相反的作用。BAP1 的过表达会降低 miR-125a-5p 在乳腺癌细胞中的抗增殖和促凋亡作用, 靶向 BAP1 可能是 miR-125a-5p 发挥肿瘤抑制作用的机制。因此, 对 miR-125a-5p 和 BAP1 的进一步研究, 可能是揭示治疗乳腺癌的一种新策略^[11]。

2.2 BAP1 与肝细胞癌

近年来, 肝细胞癌 (HCC) 的发病率和死亡率持续上升, 成为全球最致命的癌症之一。BAP1 基因的种系或体细胞突变通常导致蛋白质表达减少或功能丧失, 从而加速肿瘤的发生、发展和转移^[12,13]。有研究发现, BAP1 在肝细胞癌含有体细胞突变。BAP1 在 HCC 显著下调, 其缺乏与侵袭性肿瘤表型和不良术后预后相关。功能实验表明, BAP1 通过去泛素化稳定 PTEN, 在体外抑制肝癌细胞的增殖、侵袭、上皮-间充质转化以及体内肿瘤的进展和转移。在肝细胞癌中, BAP1 与 PTEN 复合、去极化并稳定化, 从而抑制 EMT 和细胞侵袭。因此, BAP1 作为肝细胞癌的抑癌因子, 为肝细胞癌提供了一个潜在的候选治疗靶点^[14]。

2.3 BAP1 与结直肠癌

结直肠癌 (CRC) 是癌症相关死亡的原因之一, 虽然在诊断和治疗方法方面取得了相关进展, 但结直肠癌患者经常在晚期发展为局部复发和淋巴结、肝和肺转移, 5 年生存率显著降低。因此, 研究 BAP1 与结直肠癌的发生发展机制, 改善结直肠癌的诊断、预后和治疗反应的预测仍然有很大的必要^[15-17]。

研究表明, 在绝大多数原发性结直肠癌组织中,

BAP1 的表达在 mRNA 和蛋白水平上都下调。此外, BAP1 蛋白水平与结直肠癌的临床分期和病理分化呈负相关。一直以来, BAP1 低表达的结直肠癌患者, 其存活时间比高表达 BAP1 的患者短。可以确定的是, BAP1 可能与结直肠癌呈负相关, 并且能够预测结直肠癌的预后。BAP1 的下调与结直肠癌浸润深度和淋巴结转移的增加相关, 说明 BAP1 表达下调与淋巴结转移有相关性, BAP1 可能是结直肠癌患者预后的一个有用的预测指标。通过了解 BAP1 在结直肠癌中的预后作用, 可能有助于我们了解结直肠癌的发展和进展以及 BAP1 在人类癌症中的生物学功能^[18]。这些信息可能有助于结直肠癌淋巴结转移的早期诊断和治疗策略的改进。

2.4 BAP1 与胰腺癌

近年来, 胰腺癌的发病率在逐年上升, 可能在十年之后胰腺癌将会成为癌症相关死亡的第二大原因。胰腺癌发展的危险因素之一是慢性胰腺炎, 其并与酒精摄入、吸烟和不明确的遗传因素有关。有研究表明, BAP1 的缺失会导致小鼠慢性胰腺炎的发展, 并与胰腺导管腺癌 (PDA) 患者的不良预后相关。BAP1 的下调可以缓解胰腺癌进展的障碍, 同时其低表达也可以维持基础的 DNA 修复机制, 保护快速分裂的癌细胞免受不受控制的 DNA 损伤积累的灾难性后果^[19]。

研究表明, BAP1 缺失会导致致癌突变 KrasG12D 驱动的胰腺上皮内瘤变进展为胰腺癌。Hippo 通路在缺乏 BAP1 的胰腺肿瘤中被解除调控, 肿瘤抑制剂 LATS 表现出增强的泛素依赖性蛋白酶降解。BAP1 可能通过稳定 LATS 从而促进 Hippo 肿瘤抑制通路的活性来抑制肿瘤的发展^[20]。因此, 对 LATS 和 BAP1 的进一步研究, 可能为治疗胰腺癌提供新思路。

2.5 BAP1 与前列腺癌

前列腺癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 也是 65 岁以上男性的第二大死因。前列腺癌的治疗在过去十年中有所改善, 但该疾病的晚期仍然难以控制。人们对前列腺癌的病因进行了广泛的研究, 但是确切的病因至今尚未明确, 与基因的改变可能相关。具有 BRCA1 基因的男性患前列腺癌的危险性是无 BRCA1 基因男性的 3 倍。BRCA1 相关蛋白 1 (BAP1) 是 UCH 家族中的成员, 最初被描述为一种调节 BRCA1 功能的去泛素酶。研究表明, BAP1

在前列腺癌进展中起到了肿瘤抑制的作用。与正常组织标本相比, 前列腺腺癌标本中的 BAP1 mRNA 水平下调。PTEN 是一种抑癌基因, 而 BAP1 是 PTEN 的一个重要的去泛素化酶。通过去泛素化和稳定 PTEN, BAP1 可以控制 PI3K-Akt 信号通路和抑制前列腺癌的进展^[21]。

肿瘤细胞通过 EMT 等动态过程获得侵袭和转移能力, 同时伴随着形态和分子的变化。有研究表明, 敲除 BAP1 会使细胞变得更少伸长和更紧密堆积。这种形态的改变归因于 MET, 一种与 EMT 相反的过程。敲除 BAP1 会诱导前列腺癌细胞中的 MET, 降低伤口愈合能力, 同时也会抑制前列腺癌细胞的迁移能力。BAP1 可能通过诱导 EMT 促进前列腺癌细胞的迁移和侵袭^[22]。

3 结语与展望

最近, 更多的研究表明, 去泛素化酶 BAP1 是一种多方面的肿瘤抑制基因, 在肿瘤的发生发展中的作用是多样的且依赖于具体情况。BAP1 通过多种途径参与肿瘤的发生发展, 表明其具有成为肿瘤标志物的潜能性。但是, 当下针对 BAP1 的研究仍不够深入, 肿瘤发生的确切机制仍不确定。因此, 对其生物学方面的功能、作用机制及相关药品的开发, 急需进行更深入的相关研究。相信不久的将来, 或许我们可以针对去泛素化酶 BAP1 的研究为抗肿瘤治疗提供明确的理论依据, 并且对临床治疗进行指导。

参考文献

- [1] QIN J, ZHOU Z, CHEN W, et al. BAP1 promotes breast cancer cell proliferation and metastasis by deubiquitinating KLF5[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8471.
- [2] KOMANDER D, CLAGUE M J, URBE S. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(8):550-63.
- [3] LIM K H, SONG M H, BAEK K H. Decision for cell fate: deubiquitinating enzymes in cell cycle checkpoint[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(7):1439-55.
- [4] JENSEN D E, PROCTOR M, MARQUIS S T, et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression[J]. *Oncogene*, 1998, 16(9):1097-112.
- [5] CARBONE M, YANG H, PASS H I, et al. BAP1 and

- cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(3):153-9.
- [6] ESTAVOYER B, MESSMER C, ECHBICHEB M, et al. Mechanisms orchestrating the enzymatic activity and cellular functions of deubiquitinases[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(8):102198.
- [7] BREKKEN R A. Loss of BAP1 Leads to More YAPing in Pancreatic Cancer[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8):1624-1625.
- [8] SHAHRIYARI L, ABDEL-RAHMAN M, CEBULLA C. BAP1 expression is prognostic in breast and uveal melanoma but not colon cancer and is highly positively correlated with RBM15B and USP19[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211507.
- [9] TANG J, LI Y, SANG Y, et al. LncRNA PVT1 regulates triple-negative breast cancer through KLF5/beta-catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2018, 37(34):4723-4734.
- [10] ZARRIZI R, MENARD J A, BELTING M, et al. Deubiquitination of gamma-tubulin by BAP1 prevents chromosome instability in breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(22):6499-508.
- [11] YAN L, YU M C, GAO G L, et al. MiR-125a-5p functions as a tumour suppressor in breast cancer by downregulating BAP1[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11):8773-8783.
- [12] KALIRAI H, DODSON A, FAQIR S, et al. Lack of BAP1 protein expression in uveal melanoma is associated with increased metastatic risk and has utility in routine prognostic testing[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(7):1373-80.
- [13] PENA-LLOPIS S, VEGA-RUBIN-DE-CELIS S, LIAO A, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7):751-9.
- [14] CHEN X, HUANG A, WANG Y, et al. BRCA1-associated protein 1 serves as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by deubiquitinating and stabilizing PTEN[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5):2044-2061.
- [15] MAYO S C, PAWLIK T M. Current management of colorectal hepatic metastasis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, 3(2):131-44.
- [16] DUFFY M J, VAN DALEN A, HAGLUND C, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(9):1348-60.
- [17] JIA Y, GUO M. Epigenetic changes in colorectal cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(1):21-30.
- [18] TANG J, XI S, WANG G, et al. Prognostic significance of BRCA1-associated protein 1 in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):541.
- [19] PERKAIL S, ANDRICOVICH J, KAI Y, et al. BAP1 is a haploinsufficient tumor suppressor linking chronic pancreatitis to pancreatic cancer in mice[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3018.
- [20] LEE H J, PHAM T, CHANG M T, et al. The Tumor Suppressor BAP1 Regulates the Hippo Pathway in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(8):1656-1668.
- [21] DENG R, GUO Y, LI L, et al. BAP1 suppresses prostate cancer progression by deubiquitinating and stabilizing PTEN[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(1):279-298.
- [22] PARK C M, LEE J E, KIM J H. BAP1 functions as a tumor promoter in prostate cancer cells through EMT regulation[J]. *Genetics and Molecular Biology*, 2020, 43(2).

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS