

综述

BAP1 及其抑癌作用研究新进展

李 则，任 尊，涂鸿鹄，简 政，余健秀，邓 蓉

上海交通大学 基础医学院，上海 200025

[摘要] BAP1 是泛素羧基末端水解酶家族中的一员，其基本功能是去除底物蛋白质的泛素化修饰。BAP1 还是多种细胞功能调控的关键分子，通过依赖或不依赖其去泛素化功能，调节基因表达、细胞周期、细胞分化、细胞凋亡和 DNA 损伤应答等。由于 BAP1 在细胞内的重要作用，其基因突变或表达水平的下调能够显著提高多种肿瘤的易患性，但具体的致病机制目前尚不清楚，有待进一步的研究，这也为未来肿瘤治疗带来新的契机。

[关键词] BAP1；去泛素化；肿瘤

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.024 **[中图分类号]** Q279; Q556 **[文献标志码]** A

Research advance on BAP1 and its function in tumor suppression

LI Ze, REN Zun, TU Hong-hu, JIAN Zheng, YU Jian-xiu, DENG Rong

Basic medical college of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

[Abstract] BAP1 is a member of the ubiquitin C-terminal hydrolases (UCH) subfamily of deubiquitylases with basic function of removing mono-ubiquitin or ubiquitin chains from the specific substrate proteins. As well, it is a key factor in regulating gene expression, cell cycle, cell differentiation, cell apoptosis and DNA damage response, dependent or independent of its deubiquitination function. Evidences have revealed that mutation or down-regulation of BAP1 can prominently increase the occurrence of cancers, including uveal melanoma, mesothelioma, renal cell carcinoma, breast cancer and lung cancer. Currently, the tumor spectrum and the pathogenic mechanism on BAP1 have not been illustrated clearly, and need to be further researched, which might bring a new opportunity in treatment of cancers.

[Key words] BAP1; deubiquitination; cancer

肿瘤是在内外致癌因素的联合作用下，生物体基因突变和功能调控发生异常，使细胞持续增殖、恶性转化，最终形成的疾病。虽然目前对各种肿瘤的发病机制和药物治疗的研究取得了一定的进展，但已成熟的治疗方法大多停留在细胞组织水平，很难从根本上解决肿瘤问题，因此复发率较高。近年来，越来越多的研究致力于从分子水平上解释肿瘤的发病机制，寻找肿瘤调控的关键分子，并尝试筛选出能作用于这些关键分子的特异性药物。

BAP1 (BRCA1-associated protein 1) 是由 *BAP1* 基因编码、729 个氨基酸组成的去泛素化酶，可去除底物蛋白质的泛素化修饰，使底物逃逸“泛素-蛋白酶体”降解途径，增强其稳定性，或影响底物的功能活性，从而调控相关信号传导。除了依赖于催化活性的功能，BAP1 也通过其他方式参与细胞内功能的调控，包括转录、表观遗传、DNA 损伤修复等。研究表明，BAP1 与许多肿瘤的发生发展关系密切，且主要作为抑癌蛋白质发挥作用。本文主要

概述 BAP1 在细胞中的基本功能，以及在肿瘤发生发展中的作用和目前发现的肿瘤相关突变体，并对其可能机制及潜在临床价值进行综述。

1 BAP1 的生物学功能

1.1 BAP1 对底物的去泛素化

泛素化是一种高度保守的蛋白质翻译后修饰方式。即在泛素激活酶 E1、泛素结合酶 E2、泛素连接酶 E3 的作用下，将单个或多聚链泛素分子共价连接到底物蛋白质的赖氨酸上，调控蛋白质的稳定性、活性、定位等，从而影响其功能的发挥。蛋白质的去泛素化是在去泛素化酶的作用下，去除泛素化蛋白质上的单个或多聚泛素修饰链，从而维持蛋白质的稳定性或活性，调控肿瘤发生发展中关键蛋白质的泛素化水平，参与多种肿瘤的发生发展过程。

泛素羧基末端水解酶 (ubiquitin C-terminal hydrolases,

[基金项目] 中国博士后科学基金 (2016M600323) (China Postdoctoral Science Foundation, 2016M600323)。

[作者简介] 李 则 (1996—)，男，本科生；电子信箱：ah627387599@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 邓 蓉，电子信箱：dr_dengrong@163.com。



UCH) 是去泛素化系统中的一个重要家族, 包括 4 个成员——BAP1、UCH37、UCHL3、UCHL1。其核心催化结构域 (UCH 结构域) 由大约 230 个氨基酸组成^[1]。与泛素结合后, UCH 结构域构象发生变化, 形成有功能的结构域, 通过催化三联体 (半胱氨酸 - 组氨酸 - 天冬氨酸), 水解泛素羧基末端甘氨酸和底物蛋白质赖氨酸之间的异肽键^[2]。BAP1 作为该家族中的一员, 除了包含 UCH 催化结构域, 还包括大约 500 个氨基酸组成的羧基末端延长序列。该序列含有核定位信号, 并且可介导 BAP1 与乳腺癌基因 1 (breast cancer 1, *BRCA1*) 的相互作用。

目前已报道 BAP1 的去泛素化底物包括 H2A、HCF、INO80、KLF5、MCRS1、 γ -tubulin 以及 BAP1 自身。BAP1 与 ASXL1/2 (additional sex combs) 形成 PR-DUB (polycomb repressive deubiquitination) 复合物, 特异性去除组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸的单泛素化修饰^[3], 调控下游基因的表达; 通过去除 HCF、INO80、KLF5、MCRS1 的多泛素修饰链和 γ -tubulin 的单泛素修饰, 调控底物蛋白质的稳定性^[4-8]。此外, 泛素结合酶 UBE2O 可对 BAP1 进行多位点的单泛素化修饰, 使其滞留于细胞质中; 而 BAP1 可去除这种单泛素化修饰, 维持自身的细胞核定位和肿瘤抑制功能^[9]。

1.2 BAP1 与转录调控

宿主细胞因子 HCF1 (host cell factor 1) 是一种周期调节蛋白质。BAP1 通过 HBM 结合基序 (HCF1 binding motif) 与之结合, 并去除其多聚泛素修饰链^[4]。通过这种复合物的形成, BAP1 一方面可以稳定 HCF1 的蛋白质水平, 调控细胞周期转换、控制细胞增殖, 另一方面 BAP1 可将 HCF1 募集到特定的启动子区域, 进一步招募组蛋白修饰相关酶或转录因子, 调控染色质结构和基因表达。

BAP1 可与 HCF1、YY1 (Ying Yang 1) 形成三元蛋白质复合物, 调控细胞增殖相关基因的转录。例如通过与 YY1 相互作用, BAP1 和 HCF1 共同被募集到 *COX7C* 基因 (该基因编码线粒体呼吸链相关蛋白质) 的启动子区域, 从而调节细胞生理活动^[10]。

此外, BAP1 也可与 HCF1、转录因子 FoxK1/2 (forkhead transcription factors K1/2) 形成三元蛋白质复合物, 促进细胞增殖和细胞周期^[11]。当 BAP1 缺失时, FoxK2 的靶基因调节失衡, 引起细胞增殖活动的异常。

1.3 BAP1 与表观遗传调控

多梳家族 PcG (polycomb group) 是控制细胞分化和发育的转录抑制蛋白质复合物。PRC1 (polycomb repressive

complex 1) 与 PRC2 是该家族的 2 个主要成员^[12]。其中, PRC2 调控组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (H3K27) 的甲基化修饰, 而 PRC1 则被招募到甲基化的 H3K27 位点, 通过对组蛋白 H2A 第 119 位赖氨酸 (H2AK119) 进行单泛素化修饰, 协同沉默基因的转录^[13]。

前面提到, BAP1 与 ASXL1/2 形成的 PR-DUB 复合物可特异性去除 H2AK119 的单泛素化修饰, 即拮抗 PRC1 对 H2AK119 的泛素化修饰, 调控一系列基因的转录和表达。因此, 在表观遗传调控中, H2A 被 PRC1 泛素化 (转录抑制) 与 H2A 被 PR-DUB 去泛素化 (转录激活) 之间存在着微妙的平衡, 从而维持基因的正常表达。

最近有文献报道, BAP1 参与的表观遗传调控与内质网应激反应也有重要联系。在代谢应激 (如葡萄糖缺失) 情况下, BAP1 和 PRC1 都被招募到 *CHOP* (C/EBP homologous protein) 和 *ATF3* (activating transcription factor 3) 的启动子上, 调控该区域的 H2A 泛素化水平, 从而抑制 *CHOP* 和 *ATF3* 的转录调控和下游基因表达, 最终帮助细胞解决由代谢应激引起的蛋白质错误折叠问题, 维持细胞的存活。与之相应的, BAP1 缺失的细胞和小鼠对代谢应激诱导的损伤都更加敏感^[14]。

1.4 BAP1 与 DNA 损伤修复

除了参与转录与表观遗传调控, BAP1 在 DNA 损伤修复方面也有十分重要的作用。

在 2007 年, 研究者将紫外线处理过的细胞进行质谱分析, 鉴定出 570 个受调控的磷酸化位点, 其中包括 BAP1 的 S592、S596 位点。该研究首次提示 BAP1 参与了 DNA 损伤应答反应^[15]。后续有文章报道, BAP1 对于 *BRCA1* 和 *RAD51* 在电离辐射引起的损伤处的聚集及后续的同源重组修复是必需的^[16]; BAP1 缺失的细胞对电离辐射或其他损伤诱导剂都更为敏感, 染色体断裂的现象也更加频繁。随着研究技术的发展, 更多地参与 DNA 损伤修复的磷酸化位点被陆续鉴定出, 包括 T273、S276、S571、S583、S592、S597; 将这些位点突变后, BAP1 到 DNA 断裂处的聚集明显被抑制。因此, BAP1 参与 DNA 损伤应答与磷酸化修饰密切相关, 但其磷酸化修饰是否调控 BAP1 自身的催化活性, 其催化活性对于参与损伤应答是否必需, 具体的调控机制是什么, 这些疑问目前尚不清楚。

此外, 在 DNA 损伤应答反应中, BAP1 可在损伤区域形成 PR-DUB 复合物, 去除 H2AK119 的单泛素化修饰, 调控染色质结构, 或去除 *BRCA1* 的自我泛素化修饰, 维持 *BRCA1* 活性平衡, 从而调节损伤修复^[17-18]。当 BAP1 功能被抑制时, HeLa 细胞产生与 *BRCA1* 缺失相似的表



型: DNA 损伤修复缺陷, 细胞对电离辐射高度敏感, 并停滞于有丝分裂 S 期。因此, BRCA1 介导的泛素化和 BAP1 介导的去泛素化可能共同调节 DNA 损伤修复过程。

2 BAP1 在肿瘤中的功能研究

早期的大部分研究证明 BAP1 发挥着肿瘤抑制功能。在乳腺癌 MCF-7 细胞中过表达 BAP1 抑制了细胞的软琼脂克隆形成^[17], 在肺癌 NCI-H226 细胞中过表达野生型 BAP1 可以显著抑制细胞的裸鼠成瘤能力, 而表达酶活突变型 (C91A) 或核定位序列缺失型 (NLS2-Ala) BAP1 都不影响其成瘤能力^[18], 提示 BAP1 抑癌功能的发挥依赖于自身的催化活性和细胞核定位。但是, 近年来也出现了一些相反的报道。例如有研究^[6]表明 BAP1 通过解除转录因子 KLF5 的泛素修饰, 增强其稳定性, 从而促进了乳腺癌的发生发展。

BAP1 基因突变可能影响 BAP1 蛋白的去泛素酶活性, 或导致其核定位序列的缺失^[9], 破坏其抑癌功能, 最终引起肿瘤的发生。BAP1 的突变最早发现于一些家族性恶性肿瘤的研究中, 其表现为一些家族中罕见恶性肿瘤(如恶性间皮瘤、皮肤黑色素瘤和葡萄膜黑色素瘤等)的患病率增高^[19]。除了遗传性 BAP1 突变能增加肿瘤的易患性之外, 散发的、非家族性的肿瘤可能源于 BAP1 的体细胞突变。

2.1 BAP1 与肿瘤的精细胞突变

间皮瘤是一种侵袭性很强的恶性肿瘤。患者通常因为诊断不及时, 导致治疗效果不佳。早在 20 世纪 70 年代, 人们就注意到间皮瘤和葡萄膜黑色素瘤经常同时发生, 并有一定的家族聚集性。这些家族成员大多具有石棉接触史, 且只有少数暴露于高水平石棉环境中的个体有罹患间皮瘤的可能。这些发现提示遗传因素在其中发挥着重要作用^[20]。随后对这些患者进行了遗传学研究, 发现存在生殖系的 BAP1 突变, 并表现出一定的肿瘤易感综合征。在 2011 年, 通过对 2 个美国家庭的研究, 人们才第一次深入认识这种肿瘤易感综合征^[21]。该综合征能使人易患数种恶性肿瘤, 特别是恶性间皮瘤、皮肤黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、基底细胞癌以及肾细胞癌等。

澳大利亚第一例该综合征患者罹患 3 种不同的恶性肿瘤, 其具有石棉职业接触史的父亲和兄弟均死于恶性间皮瘤, 2 个儿子分别死于肾细胞癌和急性淋巴癌。随后, 对该患者生殖细胞进行 DNA 测序, 发现其 BAP1 基因第 7 号外显子(该区段主要编码 BAP1 的催化结构域)产生了错义突变, 从而导致其泛素水解酶活性的丧失^[21]。此外,

在一项对 76 个具有生殖系 BAP1 突变患者的研究中发现, 53 人至少患有一种恶性肿瘤, 13 人至少患有 2 种恶性肿瘤。这些研究表明, 生殖系 BAP1 突变与肿瘤的发生存在紧密的联系^[22]。

除了恶性间皮瘤, 携带遗传性 BAP1 突变基因的家族成员还有可能罹患多种上皮样皮肤黑色素瘤。这些黑色素瘤表现出 Spitz 痣样特征以及一些非典型特征(不足以诊断为恶性黑色素瘤), 被分类为具有某些恶性潜能的“非典型的 Spitz 肿瘤(atypical Spitz tumors, AST)”^[23]。随后的一项关于 AST 的研究发现, 这是一种以 BAP1 和 BRAF 基因突变为特征的皮肤肿瘤, 后被称为 BAP1 突变的非典型黑素细胞内皮瘤(melanocytic BAP1-mutated atypical intradermal tumors, MBAIT)^[22]。在 BAP1 生殖系突变的家族中, MBAIT 一般比其他恶性肿瘤出现更早, 这有助于风险判断、基因检测及监控。因此, 一些学者提倡这些受影响的家庭成员每年进行全身皮肤的 MBAIT 检查, 以便及时进行预防和治疗。

除了参与肿瘤的发生, 遗传性 BAP1 突变也参与到肿瘤的转移过程中。在 50 例转移性葡萄膜黑色素瘤患者中有 4 例具有生殖系 BAP1 突变, 而在另外 50 个非转移性病例中没有发现 BAP1 突变。实际上, 大量研究表明, 不论是体细胞还是生殖细胞的 BAP1 突变都可能导致更具侵袭性的肿瘤的发生^[24]。

遗传性 BAP1 突变肿瘤易感综合征的发现具有极其重要的意义。对于临幊上出现的恶性间皮瘤和葡萄膜黑色素瘤患者, 应当在条件允許的情况下通过基因检测, 结合暴露史和接触史, 确定是否为精细胞突变。确诊为精细胞突变的患者应当进行遗传咨询, 有助于为尚未发病的家人提供预防和及早治疗, 提高生存率。

2.2 BAP1 与肿瘤的体细胞突变

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UVM) 是一种罕见的眼部肿瘤病变。在 UVM 患者的生殖细胞和体细胞中均发现有 BAP1 突变。UVM 在一般人群中发病率仅为 5.1/100 万, 而在 174 例携带了 BAP1 突变的被调查者中却有高达 54 例患者(31%)^[25]; 并且与普通人群相比, BAP1 突变的 UVM 患者的发病年龄更早(51 岁 vs 62 岁)^[26]。对 7 例 UVM 患者组织进行遗传学分析, 发现 BAP1 存在杂合性缺失^[27-28]。此外, 通过外显子捕获手段和大规模测序方法, 在 2 例葡萄膜黑色素瘤患者中发现未激活的 BAP1 突变体, 在另外的 55 例 UVM 研究中发现有 25 例(45%)组织中存在 BAP1 突变^[27]。

研究发现, 大约一半的恶性间皮瘤均出现了染色体



3p21.1 缺失, 20% 的间皮瘤病例存在体细胞 *BAP1* 突变 (24/121)^[29]。在这项研究中, *BAP1* 的缺失、突变或两者同时出现的比例分别为 19%、11% 和 11%。另有研究发现 61% 的间皮瘤患者存在 *BAP1* 突变, 并且在单纯的上皮样间皮瘤中更为常见 (81.3%), 高于 2 种肿瘤同时出现的概率^[30]。

在生殖系 *BAP1* 突变患者身上发现上皮样 AST 后, 研究者对 17 例散发 Spitz 瘤和 18 例散发 AST 的患者展开研究; 结果表明 Spitz 瘤患者中没有 *BAP1* 突变出现, 但 AST 患者中有 2 人 (11%) 出现了 *BAP1* 突变, 这暗示了 AST 中的一部分可能以 *BAP1* 突变为特征。随后对 32 例散发 AST 的研究证实了这个推论: 通过免疫组化分析, 32 例 AST 患者中有 9 人 (28%) 存在 *BAP1* 的缺失^[25]。

肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是最近才发现的与 *BAP1* 突变相关的肿瘤^[31]。肾癌大部分是散发存在的, 但也有小部分 (2% ~ 4%) 表现出家族性, 且大多由 VHL (Von Hippel Lindau) 综合征导致^[21]。*VHL* 肿瘤抑制基因的失活突变以及在 3 号染色体短臂上的缺失是肾透明细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, CCRCC) 发生的关键步骤^[32]。随着 *VHL* 基因的大量缺失, 在染色体 3p25 区域上的其他肿瘤抑制基因, 如 *BAP1*、*PBRM1* 以及 *STED2* 也会发生丢失, 其中 *BAP1*、*PBRM1* 在 CCRCC 患者中的突变率分别为 10%、36%; 并且, 相比 *PBRM1* 突变的携带者, 携带 *BAP1* 突变的患者生存率更低、预后更差。到目前为止, *BAP1* 突变与 CCRCC 在临床和病理学上的关系还未被深入阐明。此外, 尚未发现肾癌的其他组织学亚型中存在 *BAP1* 突变。

除了上述肿瘤, 携带 *BAP1* 体细胞突变的家族还可能发生其他肿瘤, 如肺癌、胰腺癌和乳腺癌等^[33-34], 但 *BAP1* 生殖系突变与这些肿瘤的发生是否有直接联系还不明确。总体上看, *BAP1* 突变与肿瘤的发生发展之间存在密切的联系 (表 1)。深入研究 *BAP1* 的细胞内功能, 包括转录、表观遗传调控和 DNA 损伤修复等, 能为临幊上相关疾病的治疗提供指导性意见。

表 1 肿瘤中体细胞的 *BAP1* 突变
Tab 1 Tumors with somatic *BAP1* mutations

肿瘤	总例数 /n	突变例数 /n	百分比 /%	参考文献
葡萄膜黑色素瘤	231	81	35	[35]
转移性葡萄膜黑色素瘤	31	26	84	[36-37]
皮肤黑色素瘤	234	26	11	[38]
非典型斯皮茨瘤	18	2	11	[25]

(续表 1)

肿瘤	总例数 /n	突变例数 /n	百分比 /%	参考文献
Spitz 瘤	17	0	0	[38]
间皮瘤	227	47	21	[39-40]
恶性间皮瘤	323	137	42	[41-42]
腹部间皮瘤	9	6	67	[43]
胸部间皮瘤	227	131	47	[43]
浆液性癌	395	1	0.3	[43]
前列腺癌	67	2	3	[35]
卵巢癌	258	0	0	[43]
肾细胞癌	1258	133	11	[31, 44]
乳腺癌	95	9	9	[35]
肺癌	174	6	3	[35]
非小细胞肺癌	257	1	0.4	[45]
中枢神经系统肿瘤	44	0	0	[38]

3 *BAP1* 研究的临床价值以及展望

目前, *BAP1* 与肿瘤的关系越来越受到重视, 其结构稳定与功能完整对抑癌作用的发挥具有重要意义。首先, *BAP1* 突变会增加一些肿瘤的易患性, 包括黑色素瘤、间皮瘤、肾细胞癌等; 其次, 临床病理切片提示野生型和突变型 *BAP1* 在组织学水平上存在显著差异; 提示 *BAP1* 与肿瘤的发生发展密切相关。此外, 与正常细胞相比, 肿瘤细胞的一个普遍特征是基因组的不稳定性及 DNA 损伤修复机制的缺陷。在放射或化学药物治疗过程中某些肿瘤细胞更容易累积突变而逃逸凋亡, 导致肿瘤细胞对药物的敏感性下降, 从而使临床肿瘤诊治的预后较差。*BAP1* 可通过参与 DNA 损伤应答反应, 调控临床放化疗中的耐药性, 对肿瘤诊治具有重大影响。

但是, 目前对 *BAP1* 的研究尚处在一个相对初级的阶段。*BAP1* 的靶蛋白质尚待进一步发现, 其参与肿瘤调控的具体机制有待于深入探索, 基因突变与肿瘤的具体联系及临床意义仍需进一步阐明。因此, 深入研究 *BAP1* 及其在肿瘤中的作用, 可为临床靶向药物的设计提供理论依据, 为临床肿瘤的诊断、治疗等提供新思路, 具有极大的科学意义和临床应用前景。同时, 结合基因筛查, 设计靶向 *BAP1* 的个体化治疗策略, 发展新的提高检测点的方案, 对于未来在以 *BAP1* 为候选基因的肿瘤分子分型以及肿瘤亚型诊断治疗中具有积极意义。



参·考·文·献

- [1] Misaghi S, Ottosen S, Izrael-Tomasevic A, et al. Association of C-terminal ubiquitin hydrolase BRCA1-associated protein 1 with cell cycle regulator host cell factor 1[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(8): 2181-2192.
- [2] Burgie SE, Bingman CA, Soni AB, et al. Structural characterization of human Uch37[J]. Proteins, 2012, 80(2): 649-654.
- [3] Scheuermann JC, De Ayala Alonso AG, Oktaba K, et al. Histone H2A deubiquitinase activity of the polycomb repressive complex PR-DUB[J]. Nature, 2010, 465(7295): 243-247.
- [4] Machida YJ, Machida Y, Vashisht AA, et al. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1[J]. J Biol Chem, 2009, 284(49): 34179-34188.
- [5] Lee HS, Lee SA, Hur SK, et al. Stabilization and targeting of INO80 to replication forks by BAP1 during normal DNA synthesis[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5128.
- [6] 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.
- [7] Peng J, Ma J, Li W, et al. Stabilization of MCRS1 by BAP1 prevents chromosome instability in renal cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2015, 369(1): 167-174.
- [8] Zarzri R, Menard JA, Belting M, et al. Deubiquitination of gamma-tubulin by BAP1 prevents chromosome instability in breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(22): 6499-6508.
- [9] Mashitalir N, Daou S, Barbour H, et al. Autodeubiquitination protects the tumor suppressor BAP1 from cytoplasmic sequestration mediated by the atypical ubiquitin ligase UBE2O[J]. Mol Cell, 2014, 54(3): 392-406.
- [10] Yu H, Mashtalir N, Daou S, et al. The ubiquitin carboxyl hydrolase BAP1 forms a ternary complex with YY1 and HCF-1 and is a critical regulator of gene expression[J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(21): 5071-5085.
- [11] Okino Y, Machida Y, Frankland-Searby S, et al. BRCA1-associated protein 1 (BAP1) deubiquitinase antagonizes the ubiquitin-mediated activation of FoxK2 target genes[J]. J Biol Chem, 2015, 290(3): 1580-1591.
- [12] Di Croce L, Helin K. Transcriptional regulation by polycomb group proteins[J]. Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(10): 1147-1155.
- [13] Margueron R, Reinberg D. The polycomb complex PRC2 and its mark in life[J]. Nature, 2011, 469(7330): 343-349.
- [14] Dai F, Lee H, Zhang Y, et al. BAP1 inhibits the ER stress gene regulatory network and modulates metabolic stress response[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(12): 3192-3197.
- [15] Stokes MP, Rush J, Macneill J, et al. Profiling of UV-induced ATM/ATR signaling pathways[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(50): 19855-19860.
- [16] Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(1): 285-290.
- [17] Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, 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): 1097-1112.
- [18] Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization[J]. Cancer Res, 2008, 68(17): 6953-6962.
- [19] Bhattacharya S, Hanpude P, Maiti TK. Cancer associated missense mutations in BAP1 catalytic domain induce amyloidogenic aggregation: a new insight in enzymatic inactivation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 18462.
- [20] Carbone M, Ly BH, Dodson RF, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(1): 44-58.
- [21] Klebe S, Driml J, Nasu M, et al. BAP1 hereditary cancer predisposition syndrome: a case report and review of literature[J]. Biomark Res, 2015, 3: 14.
- [22] Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBATs[J]. J Transl Med, 2012, 10: 179.
- [23] Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: a series of 67 patients from a single institution[J]. Cancer, 2009, 115(3): 631-641.
- [24] Rucavado A, Nunez J, Gutierrez JM. Blister formation and skin damage induced by BaP1, a haemorrhagic metalloproteinase from the venom of the snake Bothrops asper[J]. Int J Exp Pathol, 1998, 79(4): 245-254.
- [25] Wiesner T, Obenauf AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors[J]. Nat Genet, 2011, 43(10): 1018-1021.
- [26] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival[J]. Ophthalmology, 2011, 118(9): 1881-1885.
- [27] Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas[J]. Science, 2010, 330(6009): 1410-1413.
- [28] Hoiom V, Edsgard D, Helgadottir H, et al. Hereditary uveal melanoma: a report of a germline mutation in BAP1[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2013, 52(4): 378-384.
- [29] Bott M, Brevet M, Taylor BS, et al. The nuclear deubiquitinase BAP1 is commonly inactivated by somatic mutations and 3p21.1 losses in malignant pleural mesothelioma[J]. Nat Genet, 2011, 43(7): 668-672.
- [30] Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, et al. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma[J]. Cancer Sci, 2012, 103(5): 868-874.
- [31] Piva F, Santoni M, Matrana MR, et al. BAP1, PBRM1 and SETD2 in clear-cell renal cell carcinoma: molecular diagnostics and possible targets for personalized therapies[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2015, 15(9): 1201-1210.
- [32] Brugarolas J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1968-1976.
- [33] Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers[J]. J Med Genet, 2011, 48(12): 856-859.
- [34] 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): 751-759.
- [35] Rai K, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases[J]. Clin Genet, 2016, 89(3): 285-294.
- [36] Turunen JA, Markkinen S, Wilkska R, et al. BAP1 germline mutations in Finnish patients with uveal melanoma[J]. Ophthalmology, 2016, 123(5): 1112-1117.
- [37] Brugarolas J. PBRM1 and BAP1 as novel targets for renal cell carcinoma[J]. Cancer J, 2013, 19(4): 324-332.
- [38] Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations[J]. Pathology, 2013, 45(2): 116-126.
- [39] Wang A, Papineau A, Hyrcza M, et al. Gene of the month: BAP1[J]. J Clin Pathol, 2016, 69(9): 750-753.
- [40] Luchini C, Veronesi N, Yachida S, et al. Different prognostic roles of tumor suppressor gene BAP1 in cancer: a systematic review with meta-analysis[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2016, 55(10): 741-749.
- [41] Hakiri S, Osada H, Ishiguro F, et al. Functional differences between wild-type and mutant-type BRCA1-associated protein 1 tumor suppressor against malignant mesothelioma cells[J]. Cancer Sci, 2015, 106(8): 990-999.
- [42] Sneddon S, Creaney J. BAP1 mutations in mesothelioma: advances and controversies[J]. Curr Pulmonol Rep, 2016, 5(1): 13-19.
- [43] Andrici J, Jung J, Sheen A, et al. Loss of BAP1 expression is very rare in peritoneal and gynecologic serous adenocarcinomas and can be useful in the differential diagnosis with abdominal mesothelioma[J]. Hum Pathol, 2016, 51: 9-15.
- [44] Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, et al. Clear cell renal cell carcinoma subtypes identified by BAP1 and PBRM1 expression[J]. J Urol, 2016, 195(1): 180-187.
- [45] Andrici J, Parkhill TR, Jung J, et al. Loss of expression of BAP1 is very rare in non-small cell lung carcinoma[J]. Pathology, 2016, 48(4): 336-340.

[收稿日期] 2016-10-10

[本文编辑] 曹智勇

