

CYP1B1 inhibitor, a systematic drug repurposing approach through structure-based virtual screening and experimental verification[J]. Eur J Med Chem, 2020, 193: 112235.

[86] MOHD SIDDIQUE M U, MCCANN G J P, SONAWANE V R, et al. Quinazoline derivatives as selective CYP1B1 inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2017, 130: 320-327.

脑酸性可溶性蛋白1在肿瘤发生发展中的作用

倪明钰, 周宇* (广东医科大学附属医院消化内科, 广东湛江 524001)

摘要: 脑酸性可溶性蛋白1(BASP1)是一种与神经轴突生长发育及可塑性密切相关的神经生长蛋白,主要作用为通过调节细胞骨架相关蛋白的运动促进神经轴突生长发育。目前发现BASP1参与多系统肿瘤发生与发展,可能在肿瘤早期诊断、预后评价及治疗指导等方面有着重要意义。该文综述了BASP1在肿瘤发生发展中的作用。

关键词: BASP1; 肿瘤; 早期诊断

中图分类号: R 73

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2022) 04-0474-04

Role of brain acid soluble protein 1 in tumor development and progression

NI Ming-yu, ZHOU Yu* (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: Brain acid soluble protein 1 (BASP1) is a neural growth protein involving in axonal growth and plasticity. It can reinforce the axonal growth and development via regulating cytoskeleton-associated protein movement. Recent studies demonstrate that BASP1 is implicated in tumors of multiple systems, which could be pivotal in early diagnosis, prognosis evaluation and treatment guidance of tumors. This paper reviews the impact of BASP1 on tumor development and progression.

Key words: brain acid soluble protein 1; tumor; early diagnosis

脑酸性可溶性蛋白1(BASP1)曾被称为CAP-23和NAP-22, BASP1属于生长蛋白家族成员,其编码蛋白首先被发现存在于大脑中,在神经末梢中大量表达^[1]。研究发现它在肿瘤中具有多种作用机制,如启动子甲基化的异常修饰、对表皮生长因子受体(EGFR)信号传导和钙内流的促进作用,与Wilms肿瘤抑制蛋白(WT1)和特征性骨髓细胞瘤(MYC)基因表达的相关性以及Wnt/ β -catenin途径的影响,可能参与了抑癌作用。在妇科相关肿瘤如宫颈癌、乳腺癌中, BASP1参与Wnt通路的激活,进而调节细胞周期,促进细胞增殖,表现为一种潜在的癌基因。现就BASP1在肿瘤中的作用研究进展予以综述。

1 BASP1 结构与功能

BASP1是从脑细胞质中提取的一种氨基末端

十四(烷)酰化蛋白,主要表达于细胞质中。其编码基因定位于5p15.1,长度为152.01 kbp,是由2个外显子及1个Myc反应调节区组成,其蛋白N末端有1个呈十四(烷)酰化的位点及3个潜在的磷酸化作用位点, C末端含1个PEST序列,该序列与蛋白的更新有关^[2]。BASP1的亚细胞定位于胞膜,为嵌于膜上的1种信号蛋白,与形成神经轴突延伸的尖端生长锥相关;具有热稳定性、酸性等电点、水溶性等性质。

2 BASP1 在肿瘤发生中作用

BASP1蛋白能调节细胞骨架相关蛋白的运动来促进轴突的生长和发育,可能参与了癌细胞迁移通路的构建过程。此外BASP1在转录调控、凋亡和分化中的功能也有报道。因此认为BASP1在不同的肿瘤中可能发挥着重要作用。

收稿日期: 2022-01-31

基金项目: 广东省自然科学基金(2020A1515011466)

作者简介: 倪明钰(1996-),女,在读硕士研究生, E-mail: anmy0107@163.com

通信作者: 周宇(1963-),男,博士,主任医师, E-mail: ahdg2005@126.com

2.1 消化系统恶性肿瘤

2.1.1 BASP1 与肝细胞癌 肝细胞癌(HCC)是全世界最常见的致命癌症之一,因其早期诊断困难且不良预后,在我国是成人死亡的主要原因^[3]。因此,探索HCC的发生及发展机制对早期诊断和改善治疗十分重要。有研究发现BASP1与肝癌发生、发展有关。Iizuka等^[4]研究发现在肝肿瘤组织中BASP1表达水平降至非肿瘤肝组织中的一半,说明BASP1在肝组织中表达明显下降,提示可能与肝癌相关。Tsunedomi等^[5]发现HCC较非肿瘤肝组织中BASP1甲基化率显著增高,CpG岛上异常甲基化导致相关基因的表现遗传失活是致癌和癌症进展的根本原因。另一研究发现,BASP1基因在肿瘤淋巴结转移分期(TNM分期)中I期和II期的HCC中被下调和异常甲基化^[6]。说明BASP1在HCC中表达下调而参与HCC的发生与发展,其机制可能与CpG岛上异常甲基化有关,这提示BASP1可能作为早期诊断HCC的生物学标志物。

2.1.2 BASP1 与胰腺癌 胰腺癌是一种致命的疾病,5年生存率仅为9%^[7],对其机制研究尤其重要。Zhou等^[8]对胰腺癌组织标本和健康胰腺标本进行蛋白质分析发现,与健康胰腺相比,BASP1蛋白在胰腺癌组织中显著过表达。基于TMA的免疫组织化学分析显示,具有阳性BASP1表达的胰腺癌患者的总生存期显著延长,并证明BASP1是延长生存期的独立预测因子。此外,该研究还发现在肿瘤组织中高表达BASP1的胰腺癌患者对辅助化学疗法效果显著增强。通过生物信息学分析和临床数据表明,BASP1过表达在胰腺癌中可能具有肿瘤抑制功能,同时BASP1也可用作预测胰腺癌患者预后的生物标志物。

2.1.3 BASP1 与胃癌 胃癌(GC)是最常见的癌症之一,因此,深入了解胃癌的发病机制、以期胃癌诊断和治疗提供更有效的策略具有十分积极的临床意义。Li等^[9]研究发现,BASP1在胃癌组织和细胞中表达均显著下调。此外,BASP1的过表达显著抑制人胃腺癌细胞系(AGS)和人未分化胃癌细胞系(HGC-27)中WT1,Wnt和 β -catenin的mRNA和蛋白表达。这提示BASP1通过抑制GC中Wnt/ β -catenin途径的激活来显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡。另一研究分析了癌症基因组图谱数据库(TCGA)中TNM I期胃癌的数据,发现BASP1在胃癌中上调,发现BASP1可能通过调节IL6-JAK-STAT3通路促进胃癌细胞迁移,进而导致胃癌的不良预后^[10]。目前BASP1在胃癌中的表达及生物学作用尚有争议,可能与不同

种类的胃癌细胞株有关系,但其具体机制及生物学作用有待进一步研究证实。

2.2 女性生殖系统恶性肿瘤

2.2.1 BASP1 与乳腺癌 乳腺癌是全世界女性常见的恶性肿瘤。既往研究发现的组织学分析发现,BASP1在正常的乳腺组织中不表达,但在乳腺癌的所有阶段组织中均有表达,并与患者生存期延长相关。Morris等^[11]认为BASP1的表达可能在成年乳腺上皮细胞中被重新激活,作为对细胞转化的早期反应,抑制细胞的生长。Marsh等^[12]通过研究数据已确定BASP1是雌激素受体 α 辅因子,在他莫昔芬的转录和抗肿瘤发生作用中起着核心作用。说明BASP1在乳腺癌细胞中过表达导致肿瘤抑制效果,其表达水平与患者存活率正相关,可用作预测胰腺癌患者预后的生物标志物。此外,BASP1还能增强他莫昔芬治疗的抗肿瘤作用,为临床治疗提供一定帮助。

2.2.2 BASP1 与宫颈癌 宫颈癌(CC)仍然是全世界女性中第四大最常见的癌症。在中国,宫颈癌的发病率为8.98/10万,死亡率为2.13/10万^[13]。既往研究发现拷贝数的增加和扩增是CC基因组的特征,而5号染色体(5p)的短臂增益是CC中最常见的核型变化^[14]。Tang等^[15]发现BASP1在宫颈癌组织和细胞中均表达上调,且通过随访死亡患者发现,其BASP1表达水平显著高于存活的患者,Cox回归分析也证实此结论。Xu等^[16]发现BASP1是miRNA-191的直接靶点。miRNA-191能促进肿瘤干细胞的自我更新,并且可靶向BASP1使WT1的表达上调,从而激活经典的Wnt/ β -catenin途径促进肿瘤进展。因此认为,BASP1的过表达不仅是宫颈癌患者的一种新的不良预后因素,而且可以促进宫颈癌的增殖和致癌性。

2.2.3 BASP1 与卵巢癌 卵巢癌是最致命的妇科疾病。Yang等^[17]研究发现在卵巢癌组织中BASP1表达显著下调,表达量降低达1.33倍,说明BASP1与卵巢癌可能相关。为了能在早期得到诊断与治疗,唾液mRNA生物标志物已被建议作为无创性早期检测各种癌症的潜在方法。研究发现,卵巢癌患者唾液中BASP1mRNA表达下调,这可区分卵巢癌患者与健康人群^[18]。以上研究结果均表明BASP1可以作为卵巢癌的初期筛选指标之一。

2.3 BASP1 与其他癌症

2.3.1 BASP1 与肺癌 转移性肺癌仍然是世界上最致命的癌症,其中非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌的70%~80%。Lin等^[19]检测了肺腺癌组织中

BASP1 的表达, 结果发现, 肺癌组织比邻近的正常肺组织BASP1 表达上调。此外, BASP1 通过促进遍在蛋白-蛋白酶体途径, 稳定了EGFR 蛋白, 促进EGFR 信号传导。然而, EGFR 的激活使更多的BASP1 募集到质膜上, 从而在BASP1 和EGFR 之间产生一个正反馈环。因此认为, BASP1 可促进了脑转移性肺癌中EGFR 的信号传导, 导致细胞内钙内流增强, 从而促进细胞增殖和迁移。

2.3.2 BASP1 与甲状腺癌 甲状腺癌是最常见的颈部和头部恶性肿瘤。Guo 等^[20] 发现BASP1 在正常甲状腺组织中表达丰富, 而在甲状腺癌组织中则明显降低, 提示BASP1 表达下调可能与甲状腺癌的发生有关。进一步研究表明, BASP1 可能通过改变 β 联蛋白和钙黏着蛋白E 的表达来抑制癌细胞的迁移。总之, BASP1 基因参与甲状腺癌细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡和迁移过程。恢复BASP1 的表达可以抑制甲状腺癌的生长和迁移, 提示BASP1 可能是甲状腺癌治疗的有效靶点。

2.3.3 BASP1 与白血病 在急性淋巴细胞白血病(ALL) 和髓样白血病(AML) 中, MYC 常过表达。MYC 蛋白家族的所有成员均以 Ca^{2+} 依赖性方式与钙传感器钙调蛋白发生物理相互作用。几种人类白血病来源的细胞系已用作研究MYC 功能的模型系统, 所有这些细胞中BASP1 水平降低, MYC 水平增高。Zhou 等^[21] 研究发现, 在AML 中BASP1 的表达下调, BASP1 的异位表达抑制AML 细胞的增殖和集落形成, 从而导致凋亡和细胞周期停滞。A/E 融合蛋白可以直接结合到BASP1 基因的启动子上, 将DNA 甲基转移酶 3a(DNMT3a) 招募到BASP1 的启动子区, 导致CpG 岛甲基化, 从而使BASP1 基因沉默。BASP1 的异位表达抑制了A/E 阳性AML 细胞系的增殖和集落形成能力, 并导致凋亡和细胞周期停滞。结果表明, BASP1 具有肿瘤抑制作用, 靶向BASP1 可能是治疗AML 的一种可行的治疗方案。

2.3.4 BASP1 与头颈部鳞状细胞癌 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC) 是常见的头颈部恶性肿瘤, HNSCC 早期缺乏临床症状, 加之局部复发和转移, 使5 年生存率降低至35%^[22]。有研究发现HNSCC 中BASP1 mRNA 的表达水平明显高于正常组织, 部分患者伴随BASP1 基因扩增^[23]。此外, BASP1 涉及的途径可能包括生长发育和lncRNA 代谢途径的正向调控。另外, 在HNSCC 患者中BASP1 高表达提示其预后不良。因此推测, BASP1 可作为预测HNSCC 患者进展和预后的生物标

志物之一。

2.3.5 BASP1 与恶性黑色素瘤 恶性黑色素瘤占皮肤恶性肿瘤的1%, 诸如紫外线辐射和皮肤色素沉着等环境风险因素会促进恶性黑色素瘤的发展。Ransohiff 等^[24] 发现与良性痣相比, BASP1 表达在黑色素瘤中被抑制, 并且低表达BASP1 患者生存期延长, 提示BASP1 可能具有抑制恶性黑色素瘤作用。这意味着BASP1 在黑色素瘤中的潜在肿瘤抑制作用。

3 小结与展望

BASP1 是目前医学领域的研究热点。BASP1 最重要的生物学功能是通过调节细胞骨架相关蛋白的运动来促进轴突的生长和发育^[25-26]。BASP1 在转录调控、凋亡和分化中的功能也有报道。BASP1 在多种肿瘤组织中存在差异表达, BASP1 在黑色素瘤, 甲状腺癌, 肝细胞癌和胰腺癌中表达下调, 预后较差。这可能与BASP1 启动子的甲基化异常有关。同样, 在乳腺癌组织中, BASP1 的高表达与更好的患者预后相关。相反, BASP1 的高表达与宫颈癌患者的整体生存能力差有关, 这可能与其对细胞周期和增殖的调节有关。除了癌症外, BASP1 也在某些免疫疾病及其他疾病中存在差异表达。因此, 随着人们对BASP1 研究的深入, 将可能为临床上疾病诊断、治疗带来新思路。BASP1 的表达与多种肿瘤产生、发展相关, 既往研究结果表明BASP1 在不同癌症中可能发挥不同的作用, 但结肠癌与BASP1 的关系仍未被研究, 值得我们进一步探索。

参考文献:

- [1] ZAKHAROV V V, CAPONY J, DERANCOURT J, et al. Natural N-terminal fragments of brain abundant myristoylated protein BASP1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1622(1): 14-19.
- [2] HARTL M, NIST A, KHAN M I, et al. Inhibition of myc-induced cell transformation by brain acid-soluble protein 1 (BASP1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(14): 5604-5609.
- [3] ZHAO X, YANG C, WU J, et al. ADAMTS8 targets ERK to suppress cell proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7569-7578.
- [4] IIZUKA N, OKA M, YAMADA O H, et al. Self-organizing-map-based molecular signature representing the development of hepatocellular carcinoma[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(5): 1089-1100.
- [5] TSUNEDOMI R, OGAWA Y, IIZUKA N, et al. The assessment of methylated BASP1 and SRD5A2 levels in the detection of

- early hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(1): 205-212.
- [6] MORIBE T, IIZUKA N, MIURA T, et al. Identification of novel aberrant methylation of BASP1 and SRD5A2 for early diagnosis of hepatocellular carcinoma by genome-wide search[J]. *Int J Oncol*, 2008, 33(5): 949-958.
- [7] WU W, HE X, YANG L, et al. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014[J]. *Clin Epidemiol*, 2018, 10: 789-797.
- [8] ZHOU Q, ANDERSSON R, HU D, et al. Quantitative proteomics identifies brain acid soluble protein 1 (BASP1) as a prognostic biomarker candidate in pancreatic cancer tissue[J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 282-294.
- [9] LI L, MENG Q, LI G, et al. BASP1 Suppresses Cell Growth and Metastasis through Inhibiting Wnt/beta-Catenin Pathway in Gastric Cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8628695.
- [10] 礼想, 杨博文, 宫丽宝, 等. 基于共表达网络分析的I 期胃癌预后基因筛选[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(1): 1-8.
- [11] MORRIS J S, STEIN T, PRINGLE M A, et al. Involvement of axonal guidance proteins and their signaling partners in the developing mouse mammary gland[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(1): 16-24.
- [12] MARSH L A, CARRERA S, SHANDILYA J, et al. BASP1 interacts with oestrogen receptor α and modifies the tamoxifen response[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2771.
- [13] WANG B, HE M, CHAO A, et al. Cervical cancer screening among adult women in China, 2010[J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 627-634.
- [14] SCOTTO L, NARAYAN G, NANDULA S V, et al. Integrative genomics analysis of chromosome 5p gain in cervical cancer reveals target over-expressed genes, including Drosha[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7(1): 58.
- [15] TANG H, WANG Y, ZHANG B, et al. High brain acid soluble protein 1(BASP1) is a poor prognostic factor for cervical cancer and promotes tumor growth[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17(1): 97.
- [16] XU W, JI J, XU Y, et al. MicroRNA-191, by promoting the EMT and increasing CSC-like properties, is involved in neoplastic and metastatic properties of transformed human bronchial epithelial cells[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54 (1): E148-E161.
- [17] YANG J, XIANG C, LIU J. Clinical significance of combining salivary mRNAs and carcinoembryonic antigen for ovarian cancer detection[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021, 81(1): 39-45.
- [18] LEE Y H, KIM J H, ZHOU H, et al. Salivary transcriptomic biomarkers for detection of ovarian cancer: For serous papillary adenocarcinoma[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90(4): 427-434.
- [19] LIN C, HUANG Y, CHO C, et al. Targeting positive feedback between BASP1 and EGFR as a therapeutic strategy for lung cancer progression[J]. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10925-10939.
- [20] GUO R, YU Y, CHEN J, et al. Restoration of brain acid soluble protein 1 inhibits proliferation and migration of thyroid cancer cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(12): 1439-1446.
- [21] ZHOU L, FU L, LV N, et al. Methylation-associated silencing of BASP1 contributes to leukemogenesis in t(8;21) acute myeloid leukemia[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-8.
- [22] CHIN D, BOYLE G M, WILLIAMS R M, et al. Novel markers for poor prognosis in head and neck cancer[J]. *Int J Cancer*, 2005, 113(5): 789-797.
- [23] JAIKUMARR Ram A, GIRIJA AS S, JAYASEELAN V P, et al. Overexpression of BASP1 indicates a poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(11): 3435-3439.
- [24] RANSOHOFF K J, WU W, CHO H G, et al. Two-stage genome-wide association study identifies a novel susceptibility locus associated with melanoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17586-17592.
- [25] MINOGUE B M, RICHARDSON S M, ZEEF L A, et al. Transcriptional profiling of bovine intervertebral disc cells: Implications for identification of normal and degenerate human intervertebral disc cell phenotypes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(1): R22.
- [26] FERRARA N, GERBER H P, LE C J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.