

组蛋白 H2A 去泛素化酶 BAP1 对恶性胶质瘤细胞发生发展的作用及临床应用价值研究

李玉芳¹, 林志烽², 项 瑛², 戚 菲², 韩飞舟³, 钱忠立³, 王 涛^{4a}, 陈 旭^{4b}

(1. 陕西省人民医院放免中心, 西安 710068; 2. 联勤保障部队大连康复疗养中心, 辽宁大连 116013; 3. 空军杭州特勤疗养中心, 杭州 310007; 4. 空军军医大学基础医学院 a. 医学遗传学与发育生物学教研室; b. 生物化学与分子生物学教研室, 西安 710032)

摘要: **目的** 探索乳腺癌/卵巢癌易感基因1相关蛋白1 (breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1, BAP1) 对人源恶性胶质瘤发生、发展的作用与 BAP1 作为恶性胶质瘤临床诊断标志物的可行性。**方法** 基于基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 的子数据集 GSE4290, GSE90598, 分析 BAP1 在正常组织及胶质瘤组织中的差异性表达情况; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 BAP1 对恶性胶质瘤的早期诊断价值; 选取自主收集的 28 例恶性胶质瘤患者的原发性组织、5 例颅脑外伤患者内减压术切除的非瘤脑组织, 采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测 BAP1 的表达水平; 利用靶向 BAP1 的特异性小干扰 RNAs (small interfering RNAs, siRNAs) 瞬时转染 U251 细胞系, 进一步检测其干涉效率; 基于流式细胞仪分析 BAP1 下调的 U251 细胞系, 其细胞周期、凋亡的变化情况。**结果** 生物信息学结果显示, BAP1 在恶性胶质瘤组织中的表达水平平均低于正常脑组织 (GSE4290: $1\ 209 \pm 18.49$ vs $1\ 476 \pm 53.90$; GSE90598: 5.19 ± 0.10 vs 5.65 ± 0.21), 差异具有统计学意义 ($t=5.115, 2.267$, 均 $P<0.05$)。ROC 曲线显示, BAP1 可高效区分恶性胶质瘤组织与正常脑组织 (GSE4290: AUC=0.78; GSE90598: AUC=0.75, 均 $P<0.05$)。临床标本结果显示, BAP1 在恶性胶质瘤原发性组织中的表达水平显著低于非瘤脑组织 (0.27 ± 0.04 vs 1.06 ± 0.07), 差异具有统计学意义 ($t=10.22$, $P<0.001$)。在 U251 细胞系中下调 BAP1 的表达, 其细胞周期中 S 期细胞比例明显增多, 由 17.59% 分别增至 27.21% (siBAP1-1) 和 25.79% (siBAP1-2), 差异具有统计学意义 ($t=6.576, 6.642$, 均 $P<0.01$), 而细胞凋亡水平则有所下降, 由 10.17% 分别降至 2.70% (siBAP1-1) 和 3.00% (siBAP1-2), 差异具有统计学意义 ($t=10.31, 9.428$, 均 $P<0.01$)。**结论** 组蛋白 H2A 去泛素化酶 BAP1 能够通过抑制恶性胶质瘤细胞周期快速进展并促进其凋亡, 进而发挥肿瘤抑癌基因的功能, 可作为潜在的恶性胶质瘤临床诊断标志物。

关键词: 恶性胶质瘤; 乳腺癌/卵巢癌易感基因1相关蛋白1; 细胞周期; 细胞凋亡; 抑癌基因

中图分类号: R730.264; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-007-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.002

Research on the Role and Clinical Application Value of the Histone H2A Deubiquitinase BAP1 in the Occurrence and Progression of Malignant Glioma Cells

LI Yufang¹, LIN Zhifeng², XIANG Ying², QI Fei², HAN Feizhou³, QIAN Zhongli³, WANG Tao^{4a}, CHEN Xu^{4b}

(1. Nuclear Medicine Diagnostic Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Rehabilitation Center of Joint Logistic Force of PLA, Liaoning Dalian 116013, China; 3. Air Force Health Care Center for Special Services, Hangzhou 310007, China; 4a. Department of Medical Genetics and Developmental Biology; 4b. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To explore the role of breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1 (BAP1) in the

基金项目: 国家自然科学基金 (81773003): MYSM1 通过 miR-320a/LAMA5 信号抑制结肠癌恶性表型的作用及机制研究; 国家自然科学基金 (82203274): MYSM1 通过调控 ITPR1 介导的细胞自噬抑制宫颈癌恶性进展的作用及机制。

作者简介: 李玉芳 (1989-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事核医学、肿瘤学的研究, E-mail: 757442691@qq.com。

林志烽 (1996-), 男, 本科, 医师, 主要从事睡眠医学、神经医学、肿瘤表观遗传学调控研究, E-mail: linzhifeng2021@163.com。为共同第一作者。

通讯作者: 陈旭 (1990-), 男, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤表观遗传调控研究, E-mail: chenxu_immuno@163.com。

王涛 (1976-), 男, 博士, 教授, 从事肿瘤发生机制研究, E-mail: wangt@fmmu.edu.cn。为共同通讯作者。

occurrence and progression of human malignant glioma and the feasibility of BAP1 as a clinical diagnostic marker for malignant glioma. **Methods** The differential expression of BAP1 in normal and glioma tissue was analyzed based on the GSE4290 and GSE90598 sub-datasets from the gene expression omnibus (GEO) database. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to assess the early diagnostic value of BAP1 for malignant glioma. Primary lesion tissues from 28 nonpaired malignant glioma patients and non-tumor brain tissues removed by internal decompression surgery in 5 patients with traumatic brain injury collected independently were collected, and the expression levels of BAP1 were measured using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Specific small interfering RNAs (siRNAs) targeting BAP1 were transiently transfected into U251 cells to further evaluate their interference efficiency. Flow cytometry was employed to analyze changes in the cell cycle and apoptosis of U251 cells with BAP1 knockdown. **Results** The results of bioinformatics showed that the expression of BAP1 in malignant glioma tissues was lower than that in normal brain tissues (GSE 4290: $1\ 209 \pm 18.49$ vs $1\ 476 \pm 53.90$, GSE 90598: 5.19 ± 0.10 vs 5.65 ± 0.21), and the differences were significant ($t=5.115, 2.267$, all $P<0.05$). ROC curve showed that BAP1 could efficiently differentiate malignant glioma tissue from normal brain tissue (GSE4290: AUC=0.78, GSE90598: AUC=0.75, all $P<0.05$). The expression level of BAP1 in primary malignant glioma tissue was lower than that in normal brain tissue (0.27 ± 0.04 vs 1.06 ± 0.07), and the difference was significant ($t=10.22, P<0.001$). After down-regulating the expression of BAP1 in U251 cells, the proportion of S phase cells increased from 17.59% to 27.21% (siBAP1-1) and 25.79% (siBAP1-2), respectively, and the differences were significant ($t=6.576, 6.642$, all $P<0.01$). However, the apoptosis levels decreased from 10.17% to 2.70% (siBAP1-1) and 3.00% (siBAP1-2), respectively, and the differences were significant ($t=10.31, 9.428$, all $P<0.01$). **Conclusion** Histone H2A deubiquitinase BAP1 could exert the function of tumor suppressor genes by inhibiting rapid cell cycle progression and promoting apoptosis in malignant glioma, and could serve as a potential clinical diagnostic biomarker for malignant glioma.

Keywords: malignant glioma; breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1; cell cycle; apoptosis; tumor suppressor gene

恶性胶质瘤 (malignant glioma) 是常见的颅内原发性恶性肿瘤, 具有侵袭性强、异质性强、病情发展迅速、易复发及预后相对较差等特点, 严重威胁着人类的生命和健康^[1-2]。研究表明, 组蛋白泛素化修饰广泛参与机体内多种重要脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 事件, 尤其是在基因表达调控和 DNA 损伤修复等过程中扮演着至关重要的角色^[3]; 异常的组蛋白泛素化、去泛素化修饰与多种疾病, 尤其是与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[4]。乳腺癌/卵巢癌易感基因 1 相关蛋白 1 (breast/ovarian cancer susceptibility gene 1 associated protein 1, BAP1) 是组蛋白去泛素化酶的一员^[5-6], 能够通过组蛋白 H2A 去泛素化的修饰作用参与基因转录调控、染色质重塑、DNA 损伤修复应答等生物学过程^[7]。已有研究表明, BAP1 可加速肺腺癌、肝癌的细胞周期, 促进细胞凋亡和坏死, 并抑制肺腺癌细胞的侵袭与迁移^[8-9]。然而, BAP1 在恶性胶质瘤中的表达情况和生物学功能目前仍鲜有报道。因此, 本研究旨在探索 BAP1 在恶性胶质瘤中的表达水平和生物学功能, 以期为临床诊断和治疗恶性胶质瘤提供新的靶点和策略。

1 材料和方法

1.1 研究对象 公共数据库基因表达综合数据库 (gene expression omnibus, GEO) 旗下 2 个恶性胶质瘤相关子数据集 GSE4290 和 GSE90598。

空军军医大学附属唐都医院胶质瘤标本库保存并提供的非配对 28 例恶性胶质瘤标本以及 5 例颅脑外伤患者内减压术切除的非瘤脑组织, 胶质瘤纳入标准符合《脑胶质瘤诊疗指南 (2022 年版)》^[10] 相关诊断标准, 并经病理检查确诊为脑胶质瘤; 本研究涉及的所有患者均已签署知情同意书, 所有标本均根据伦理和法律标准匿名处理; 本研究符合《赫尔辛基宣言》, 获得空军军医大学唐都医院医学伦理委员会批准。

人源恶性胶质瘤细胞系 U251 由空军军医大学基础医学院免疫学教研室提供。

1.2 仪器与试剂 DMEM 细胞培养液, FBS (美国 Gibco 公司); PrimeScript™ 试剂盒, SYBR Premix Ex Taq™ II 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司); TRIzol, Lipofectamine™ 2000 (美国 Invitrogen 公司); 异硫氰酸荧光素标记膜联素 V/ 碘化丙啶 (annexin V-fluorescein isothiocyanate / propidium iodide, Annexin V-FITC/PI) 细胞凋亡检测试剂盒 (美国 BD 公司); siRNAs 由上海吉凯基因化学技术有限公司设计并合成; qRT-PCR 引物由上海生工生物有限公司设计合成; 细胞培养孵箱, 细胞培养耗材 (美国 Thermo 公司); qRT-PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司); 流式细胞分析仪 (美国 BD 公司)。

1.3 方法

1.3.1 生物信息学分析: 下载获取公共数据库 GEO

旗下2个恶性胶质瘤相关子数据集 GSE4290 和 GSE90598 的 RNA-seq 数据; 分别获取 BAP1 在 GSE4290 与 GSE90598 数据集中的探针号, 即 201419_at 和 16954770_at; 根据探针号信息寻找对应正常组织及胶质瘤组织 BAP1 的表达水平, 进一步分析其表达差异情况。

1.3.2 组织匀浆提取总 RNA: 将恶性胶质瘤原发灶和正常脑组织从液氮中取出后迅速置于冰上, 用解剖刀切取 50 ~ 100 mg 临床标本组织; 用玻璃匀浆器对组织样品进行低温匀浆处理; 依据每 100mg 组织样品加入 1ml TRIzol 裂解液的原则, 在对应样品中加入 TRIzol 裂解液; 采用 TRIzol 裂解法提取组织样品总 RNA。

1.3.3 细胞复苏及培养: 恒温水浴锅预先调至 37℃; 将液氮中保存的 U251 细胞系妥善取出, 迅速置于恒温水浴锅中解冻。待结冰细胞完全融化后快速转移至细胞超净台, 使用滴管将冻存管内全部细胞悬液转移至质量分数为 10ml/dl 胎牛血清的 DMEM (高糖) 培养液的 15 ml 离心管中, 800 r/min 离心 5 min, 弃上清, 再加入 10 ml DMEM 完全培养液缓慢、均匀地吹打细胞沉淀; 混匀至均一细胞悬液后转移至 25 cm² 的无菌细胞培养瓶中; 最后, 置于 37℃, 5.0ml/dl CO₂ 的细胞孵箱中常规培养。

1.3.4 细胞瞬时转染: 恶性胶质瘤细胞系 U251 置于质量分数为 10ml/dl 胎牛血清的 DMEM (高糖) 培养液, 于 37℃ 中进行常规培养。取 5×10^5 处于对数生长期且生长状态良好的细胞在转染前 24h 接种于 6 孔板; 待细胞融合率达到 70.0 % 时, 根据 LipofectamineTM 2000 脂质体说明, 分别将 siBAP1-1, siBAP1-2, siNC 瞬时转染入 U251 细胞系中; 转染 6h 后, 更换完全培养液继续常规培养; 转染 48 h 后的细胞用于后续实验。

1.3.5 qRT-PCR 检测 BAP1 的 mRNA 表达水平: 分别收集转染后的细胞, 利用 Trizol 裂解法提取细胞总 RNA; 根据反转录试剂盒的操作说明, 将细胞总 RNA 反转录为 cDNA, 作为后续 qRT-PCR 实验的模板。通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 BAP1 在恶性胶质瘤及颅脑外伤患者内减压术切除的非瘤脑组织的相对表达量。相关引物序列: BAP1: 上游引物: 5'-GAC CCAGGCCTCTTCACC-3', 下游引物: 5'-AGTCCTT CATGCGACTCAGG-3'; GAPDH: 上游引物: 5'-TG CACCACCAACTGCTT AGC-3', 下游引物: 5'-GG CATGGACTGTGGTCATGAG-3'。反应条件: 预变性 95℃, 3 min; 变性 95℃ 10 s; 退火 58℃ 30 s; 共 40 个循环; 每对引物设置 3 个平行复孔; 每组实验至少重复 3 次。

1.3.6 PI 单染色法检测细胞周期: 收集转染 48h 后

的细胞, 1× PBS 洗涤 3 遍后, 弃 1× PBS; 加入酒精溶液将细胞充分重悬混匀; 置于 4℃ 固定过夜后离心, 弃固定液, 1× PBS 重悬细胞, 洗涤 3 遍; 加入 500μl 1× PBS, 5.0 g/L PI 染色液和 0.2 g/L RNase, 4℃ 避光静置 30 min; 流式细胞仪分析细胞周期变化情况。

1.3.7 Annexin V/PI 双染色法检测细胞凋亡: 转染 48h 后, 用不含 EDTA 的胰蛋白酶消化、收集细胞; 4℃ 预冷 1× PBS 洗涤 3 遍后, 弃去 1× PBS; 用 100 μl Annexin V 结合缓冲液重悬细胞并调整细胞密度, 在 1×10^6 细胞中加入 Annexin V-FITC 5 μl 和 PI 10 μl, 反复吹打混匀, 室温避光孵育 20 min; 流式细胞仪检测前, 加入 400 μl 结合缓冲液; 流式细胞仪分析细胞凋亡变化情况。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS 25.0 分析软件进行统计学分析。每组实验至少重复 3 次; 实验结果通过均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 两样本均数比较采用 Student's *t* 检验分析; ROC 曲线评估潜在临床诊断标志物的特异度、敏感度, 表示为曲线下面积 (area under curve, AUC), $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 BAP1 在恶性胶质瘤组织中的表达 在两个恶性胶质瘤相关 GEO 子数据集 GSE4290, GSE90598 中, 分别评估了 153 例与 23 例、16 例与 9 例恶性胶质瘤组织与正常脑组织中 BAP1 的表达分布情况。结果显示, BAP1 在胶质瘤组织中的表达水平显著低于正常脑组织 (GSE4290: $1\ 209 \pm 18.49$ vs $1\ 476 \pm 53.90$, GSE90598: 5.19 ± 0.10 vs 5.65 ± 0.21), 差异具有统计学意义 ($t = 5.115, 2.267$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 BAP1 诊断恶性胶质瘤临床价值 见图 1。ROC 曲线分析发现, BAP1 能够高效区分恶性胶质瘤组织与正常脑组织 (图 1A: GSE4290, AUC=0.78, $P < 0.001$; 图 1B: GSE90598, AUC=0.75, $P < 0.05$), 提示 BAP1 具备成为恶性胶质瘤潜在临床诊断标志物的条件。

2.3 临床恶性胶质瘤标本中 BAP1 表达 见图 2。在 28 例恶性胶质瘤原发灶和 5 例颅脑外伤患者内减压术切除的非瘤脑组织, 检测 BAP1 的表达情况, 发现与非瘤脑组织 (1.06 ± 0.07) 相比, BAP1 在恶性胶质瘤原发灶中的表达水平 (0.27 ± 0.04) 明显降低, 差异具有统计学意义 (图 2B, $t = 10.22$, $P < 0.001$)。

2.4 下调 BAP1 对恶性胶质瘤细胞周期的影响 见图 3。转染 siBAP1-1 和 siBAP1-2 使 U251 细胞系 BAP1 的表达水平分别为 0.41 ± 0.07 和 0.37 ± 0.08 , 较 siNC 组 (1.05 ± 0.06) 降低, 差异具有统计学意

义 ($t=6.630, 6.490$, 均 $P < 0.01$)。细胞周期实验显示 (图 3A), 与 siNC 比较, siBAP1-1 组细胞周期中 S 期细胞比例由 $17.59\% \pm 1.18\%$ 上升至 $27.21\% \pm 0.87\%$, 而 G2/M 期的细胞比例由 $37.13\% \pm 1.53\%$ 下降至 $28.41\% \pm 2.16\%$, 差异具有统计学意义 (S 期: $t = 6.576, P < 0.01$; G2/M 期: $t = 3.258,$

$P < 0.05$) ; siBAP1-2 组细胞周期中 S 期细胞比例上升至 $25.79\% \pm 0.37\%$, 而 G2/M 期细胞比例下降至 $30.57\% \pm 1.42\%$, 差异具有统计学意义 (S 期: $t = 6.642, P < 0.01$; G2/M 期: $t = 3.038, P < 0.05$) , 提示 BAP1 可显著抑制 U251 细胞周期快速进展 (图 3B)。

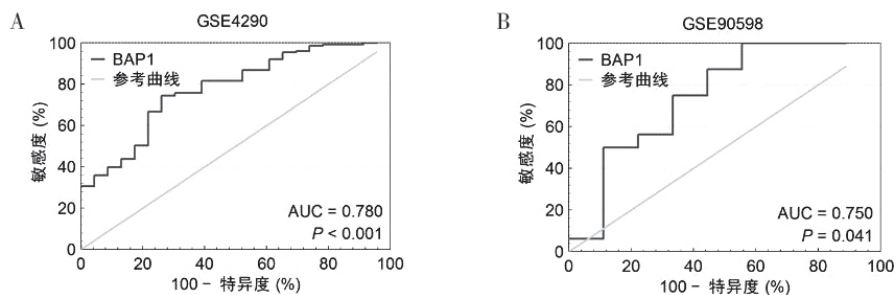


图 1 BAP1 可作为恶性胶质瘤潜在的临床诊断标志物

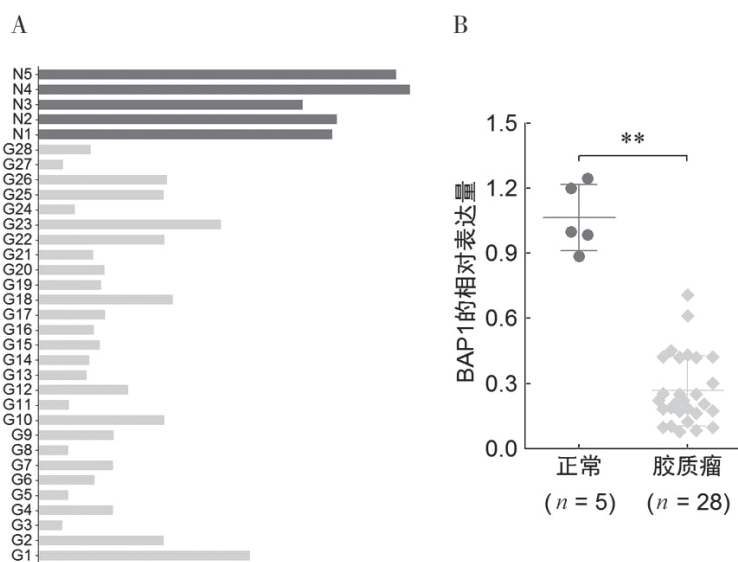


图 2 BAP1 在自主收集非配对恶性胶质瘤组织中的表达情况

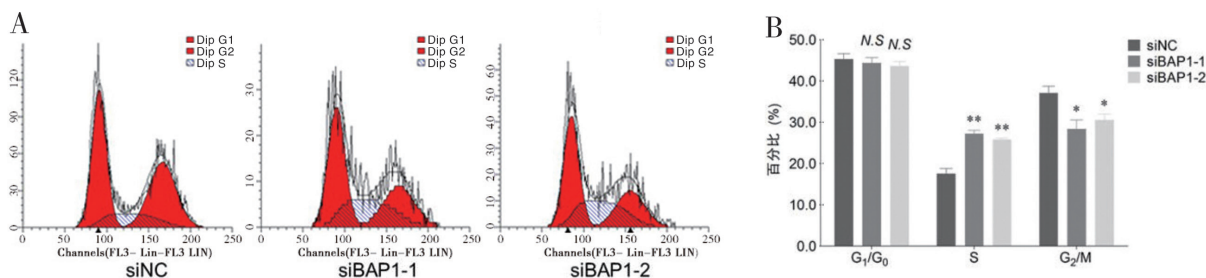


图 3 BAP1 对 U251 细胞周期的影响

2.5 下调 BAP1 对恶性胶质瘤细胞凋亡的影响 细胞凋亡实验显示, 与 siNC 相比, siBAP1-1 组细胞凋亡比率由 $10.17\% \pm 2.64\%$ 下降至 $2.70\% \pm 0.35\%$; 而 siBAP1-2 组细胞凋亡比率下降至 $3.00\% \pm 0.42\%$, 差异具有统计学意义 ($t=10.31, 9.428$, 均 $P < 0.01$) , 提示下调 U251 细胞内源性 BAP1 表达水平, 可降低细胞凋亡数量。

3 讨论

恶性胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤之一, 占恶性脑肿瘤病例的 70% 以上^[11]。在我国, 胶质瘤年发病率约为 5/10 万 ~ 8/10 万^[12], 严重威胁着人类的生命健康^[13]。恶性胶质瘤的临床诊断主要依靠 CT, MRI 等影像学技术^[14], 此外, 正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 等对

恶性胶质瘤的鉴别诊断及治疗效果评价也具有重要意义^[15]。目前,对于恶性胶质瘤患者,常采取手术切除为主,联合放化疗的综合治疗模式^[13],近年来,分子靶向治疗逐渐成为恶性胶质瘤研究的热点,因此寻找可靠、有效的生物学靶点,为恶性胶质瘤提供个性化治疗及其关键^[16]。

表观遗传修饰是指在DNA序列不发生改变的情况下,基因表达却发生可遗传改变,从而导致特定基因的活化或抑制^[17],其中主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码RNA等^[18]。组蛋白泛素化是组蛋白修饰的一种表现形式,由组蛋白泛素化、去泛素化等2个可逆过程组成^[3],其在基因表达调控、细胞增殖和DNA损伤修复等过程中扮演着关键角色^[19],从而影响各种恶性肿瘤的发生发展^[3]。因此,揭示和理解组蛋白泛素化、去泛素化修饰在恶性肿瘤中的作用和机制,对于解析恶性肿瘤的发病机理、临床诊疗和防治具有重要意义^[20]。

已有研究表明,BAP1是组蛋白去泛素化酶家族一员,可发挥组蛋白H2A去泛素化作用^[21],广泛参与基因表达调控、染色质重塑、DNA损伤修复应答等生物学过程。其基因突变或功能缺失可导致机体罹患皮肤黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、间皮瘤、肾癌等恶性肿瘤的风险显著升高^[22]。本研究通过分析GEO数据库及检测临床标本BAP1的表达水平,发现BAP1在恶性胶质瘤组织中的表达水平均低于正常脑组织,这提示BAP1在恶性胶质瘤中扮演着抑癌基因的角色。经ROC曲线分析,BAP1可高效区分恶性胶质瘤组织与正常脑组织,推测BAP1对恶性胶质瘤有一定的诊断价值,检测BAP1的水平有利于恶性胶质瘤的早期筛选。

相关报道显示,在黑色素细胞中靶向敲除BAP1,可显著激活鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B(murine sarcoma viral infection oncogenic homolog B, BRAF),并在紫外线照射下,能够诱导黑色素瘤的发生^[23];同时,在黑色素瘤细胞中靶向敲除BAP1,能够促使黑色素瘤细胞的增殖和远处转移能力明显加强^[24]。已有研究证实BAP1在肺癌、胰腺癌和乳腺癌中,通过影响细胞DNA损伤,从而改变细胞周期,增强其对肿瘤的抑制作用^[25-26]。此外,BAP1还可以保护细胞抵抗DNA损伤,减少组蛋白H2A泛素化水平,从而抑制黑色素瘤的恶性进展^[27]。但是,关于BAP1在恶性胶质瘤中的生物学作用和分子机制研究尚不明确。因此,本文利用靶向BAP1的特异性小干扰RNAs(small interfering RNA, siRNA)在恶性胶质瘤细胞系U251中下调BAP1的表达水平,并通过体外细胞功能学实验,

证实了BAP1能够抑制恶性胶质瘤细胞周期的快速进展,并促进其凋亡。

综上,BAP1能高效区分恶性胶质瘤原发灶组织与正常脑组织,并且在恶性胶质瘤患者中发挥抑癌基因的功能,能够抑制恶性胶质瘤细胞周期,促进细胞的凋亡,更重要的是,ROC曲线评估结果显示,BAP1具备成为恶性胶质瘤潜在临床诊断标志物的条件,这为恶性胶质瘤的临床诊断和治疗提供了新的靶点和策略。

参考文献:

- [1] WANG T J C, MEHTA M P. Low-grade glioma radiotherapy treatment and trials[J]. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2019, 30(1): 111-118.
- [2] 秦君翔,黄锦峰,袁学刚,等. miR-124靶向调控CMTM6增强CIK对胶质瘤细胞杀伤效应机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(1): 94-99.
QIN Junxiang, HUANG Jinfeng, YUAN Xuegang, et al. Study on the mechanism of miR-124 targeted regulating of CMTM6 to enhance the cytotoxic effect of CIK on glioma cells[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(1): 94-99.
- [3] MATTIROLI F, PENENGO L. Histone ubiquitination: an integrative signaling platform in genome stability[J]. *Trends in Genetics*, 2021, 37(6): 566-581.
- [4] YANG Cong, DING Hongyu, YANG Yang, et al. BAP1 regulates AMPK-mTOR signalling pathway through deubiquitinating and stabilizing tumour-suppressor LKB1[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 529(4): 1025-1032.
- [5] TSAI Sumei, CHU Kuochang, JIANG Yunjin. Newly identified Gon4l/Udu-interacting proteins implicate novel functions[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 14213.
- [6] 刘伶,邹世芳,巩亮,等. 血浆外泌体LncRNA BLACAT1和E-cadherin mRNA表达水平对乳腺癌早期诊断的价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(5): 70-75.
LIU Ling, ZOU Shifang, GONG Liang, et al. Value of plasma exosomes LncRNA BLACAT1 and E-cadherin mRNA expression in early diagnosis of breast cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(5): 70-75.
- [7] CAMPAGNE A, LEE M K, ZIELINSKI D, et al. BAP1 complex promotes transcription by opposing PRC1-mediated H2A ubiquitylation[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 348.
- [8] OKONSKA A, FELLE-BOSCO E. BAP1 missense mutations in cancer: friend or foe?[J]. *Trends in Cancer*, 2019, 5(11): 659-662.
- [9] 吴琼,郑志存. UBE2T对肝癌细胞增殖、克隆形成及细胞周期的影响及机制研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 115-120, 125.
WU Qiong, ZHENG Zhicun. Effects of UBE2T on proliferation, clone formation and cell cycle of hepatocellular carcinoma cells and its molecular mechanism[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 115-120, 125. (下转第33页)

- 154[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2021, 13(1): 41-48.
- [18] 杨宏, 乔梦, 李皓静, 等. 人结肠癌组织中 VM, EMT 及 Wnt 通路关键蛋白表达的相关性分析 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2021, 43(5): 489-491, 499.
- YANG Hong, QIAO Meng, LI Haojing, et al. Correlation analysis of the key protein expression of VM, EMT and Wnt pathways in human colon cancer tissues[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2021, 43(5): 489-491, 499.
- [19] LEE S H, GOLINSKA M, GRIFFITHS J R. HIF-1-independent mechanisms regulating metabolic adaptation in hypoxic cancer cells[J]. Cells, 2021, 10(9): 2371.
- [20] 刘敏, 刘学武, 李子军, 等. 宫颈癌组织中 PD-1, HIF-1 α , TAM 表达变化及相关性研究 [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1068-1071.
- LIU Min, LIU Xuewu, LI Zijun, et al. Expressions of PD-1, HIF-1 α , and TAM in cervical cancer and their correlation with HPV[J]. Clinical Education of General Practice, 2020, 18(12): 1068-1071.
- [21] 李杰, 马晓洁, 杜小波, 等. 血管生成拟态与 HIF-1 α , EphA2 在原发性肝癌中表达关系的研究 [J]. 川北医学院学报, 2019, 34(1): 36-39.
- LI Jie, MA Xiaojie, DU Xiaobo, et al. A pilot study of the expression relationship of VM, HIF-1 α and EphA2 in primary liver cancer[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2019, 34(1): 36-39.
- 收稿日期: 2023-04-13
修回日期: 2023-11-20

(上接第 11 页)

- [10] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南 (2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.
- Commission of the People's Republic of China, Medical Administration and Management Bureau, Committee of China Anti-Cancer Association, Committee of Glioma of Chinese Medical Doctor Association. Guideline for the diagnosis and treatment of glioma (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2022, 38(8): 757-777.
- [11] WANG L M, ENGLANDER Z K, MILLER M L, et al. Malignant glioma[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2023, 1405: 1-30.
- [12] 王金湖, 鞠少卿, 王惠民. 抑癌基因 PTEN 与人类肿瘤的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18(1): 57-59.
- WANG Jinhui, JU Shaoqing, WANG Huimin. Progress in research on tumor suppressor gene PTEN and human tumor[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2003, 18(1): 57-59.
- [13] LI Jinjian, MENG Qing, ZHOU Xuehui, et al. Gospel of malignant glioma: oncolytic virus therapy[J]. Gene, 2022, 818: 146217.
- [14] ZHANG Nan, ZHANG Hao, WANG Zeyu, et al. Immune infiltrating cells-derived risk signature based on large-scale analysis defines immune landscape and predicts immunotherapy responses in glioma tumor microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 691811.
- [15] WANG Guanyu, WANG Jinpeng, NIU Chaoshi, et al. Neutrophils: new critical regulators of glioma[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 927233.
- [16] DELGADO-LÓPEZ P D, CORRALES-GARCÍA E M, MARTINO J, et al. Diffuse low-grade glioma: a review on the new molecular classification, natural history and current management strategies[J]. Clinical & Translational Oncology, 2017, 19(8): 931-944.
- [17] LI Yuanyuan. Modern epigenetics methods in biological research[J]. Methods, 2021, 187: 104-113.
- [18] VILLANUEVA L, ÁLVAREZ-ERRICO D, ESTELLER M. The contribution of epigenetics to cancer immunotherapy[J]. Trends in Immunology, 2020, 41(8): 676-691.
- [19] YADAV P, SUBBARAYALU P, MEDINA D, et al. M6A RNA methylation regulates histone ubiquitination to support cancer growth and progression[J]. Cancer Research, 2022, 82(10): 1872-1889.
- [20] LI Jiabin, LIANG Jun, TIAN Changlin. Chemical synthesis of di-ubiquitin modified histones for further biochemical studies[J]. Methods in Enzymology, 2020, 639: 263-287.
- [21] ABDEL-RAHMAN M H, SAMPLE K M, PILARSKI R, et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma[J]. Ophthalmology, 2020, 127(5): 668-678.
- [22] HU Z I, MIETTINEN M, QUEZADO M, et al. Meningiomas in patients with malignant pleural mesothelioma harboring germline BAP1 mutations[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2022, 17(3): 461-466.
- [23] DONATI M, MARTINEK P, STEINER P, et al. Novel insights into the BAP1-inactivated melanocytic tumor[J]. Modern Pathology, 2022, 35(5): 664-675.
- [24] JAGER M J, SHIELDS C L, CEBULLA C M, et al. Uveal melanoma[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2020, 6(1): 24.
- [25] MASCLEF L, AHMED O, ESTAVOYER B, et al. Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression[J]. Cell Death and Differentiation, 2021, 28(2): 606-625.
- [26] BORU G, GROSEL T W, PILARSKI R, et al. Germline large deletion of BAP1 and decreased expression in non-tumor choroid in uveal melanoma patients with high risk for inherited cancer[J]. Genes Chromosomes & Cancer, 2019, 58(9): 650-656.
- [27] LOUIE B H, KURZROCK R. BAP1: not just a BRCA1-associated protein[J]. Cancer Treatment Reviews, 2020, 90: 102091.
- 收稿日期: 2023-02-13
修回日期: 2023-12-18