

BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展

赖爱军, 谢斌辉

背景资料

恶性肿瘤对人类的威胁日益突出, 其发病率和死亡率逐年上升, 已成为目前最常见的死亡原因之一。尽管采取综合治疗方式虽可以提高部分患者生存率, 但是仍不能有效降低其复发率。明确恶性肿瘤的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点。

赖爱军, 赣南医学院 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

赖爱军, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 文献收集与写作由赖爱军完成; 谢斌辉负责审校。

通讯作者: 谢斌辉, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科。
xiebinhui2008@163.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2017-03-21

修回日期: 2017-04-13

接受日期: 2017-04-17

在线出版日期: 2017-06-18

Role of BCAT1 in tumor occurrence and development

Ai-Jun Lai, Bin-Hui Xie

Ai-Jun Lai, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Bin-Hui Xie, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Bin-Hui Xie, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiebinhui2008@163.com

Received: 2017-03-21

Revised: 2017-04-13

Accepted: 2017-04-17

Published online: 2017-06-18

Abstract

Branched chain amino transaminase 1 (BCAT1) is a key enzyme that catalyzes the metabolism

of branched chain amino acid. Research has proven that BCAT1 is highly expressed in a variety of malignant tumors, and closely related to tumor cell proliferation, metastasis and invasion. In this article, we will review the physical and chemical properties and biological functions of BCAT1 as well as its role in tumor occurrence and development.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Malignant tumor; Branched chain amino acid transaminase 1; Branched chain amino acids

Lai AJ, Xie BH. Role of BCAT1 in tumor occurrence and development. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(17): 1536-1542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i17.1536>

摘要

支链氨基酸转移酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶。国内外研究已证实BCAT1在多种恶性肿瘤中呈现高表达, 并提示与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关。本文拟就BCAT1的理化性质、生物学功能及其与肿瘤发生、发展的相关研究进行简要综述, 为进一步研究BCAT1与恶性肿瘤的关系提供线索。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 恶性肿瘤; 支链氨基酸转移酶1; 支链氨基酸

同行评议者

陈思曾, 教授, 主任医师, 福建医科大学附属第一医院胃肠外科; 赵鹏伟, 讲师, 内蒙古医科大学基础医学院

核心提要: 支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)是催化支链氨基酸代谢的关键酶之一, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究探索以BCAT1为靶点, 作用于脑恶性肿瘤的靶向抑制剂. 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于BCAT1与肿瘤的研究.

赖爱军, 谢斌辉. BCAT1促进肿瘤发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(17): 1536-1542 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i17/1536.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i17.1536>

0 引言

恶性肿瘤是临床常见疾病, 进入新世纪以来随着环境污染的加剧、人口老龄化进程加快及现代生活方式的改变等因素影响, 我国恶性肿瘤发病率和死亡率越来越高. 据中国癌症中心报告2015年约430万新增癌症病例和约280万癌症死亡病例^[1]. 恶性肿瘤严重威胁患者健康和生命, 正成为中国乃至全球首要的死亡原因和重要的公共卫生问题. 因此针对恶性肿瘤发病机制的研究始终是医学研究的热点问题.

肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多类型肿瘤的特定生物标志物. 研究发现支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)作为催化支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA)代谢的关键酶^[2], 被证实在多种恶性肿瘤中呈现高表达; 同时, 相关体外实验显示BCAT1能促进癌细胞增殖、侵袭及转移. 本文将就BCAT1在促进相关肿瘤发生、发展过程的研究做一简要综述, 并分析探讨BCAT1可能的致癌机制, 及其作为潜在的早期临床辅助诊断标记或治疗靶点的运用价值.

1 BCAT1的理化性质及生物学功能

BCAA包括L-缬氨酸(L-valine)、L-亮氨酸(L-leucine)和L-异亮氨酸(L-isoleucine), 因其疏水脂质链都具有分支的甲基基团, 又称之为分支链氨基酸^[3]. Wang等^[4]指出: 这3种氨基酸并非在同一时期被发现的, 亮氨酸是Proust于1819年首先从奶酪中分离出来的, 其化学结构为 α -氨基异己酸, 并命名为亮氨酸. 异亮氨酸是Ehrlich于1904年首先从甜菜糖浆中分离出的; 后来又从多种蛋白质的胰酶水解物中制得,

并发现其化学组成与亮氨酸相同, 但理化性质各异, 故命名为异亮氨酸. 缬氨酸是1906年由Fisher分析出其结构为 α -氨基异戊酸. BCAA作为人体必需氨基酸, 不仅是蛋白质的合成原料, 而且还具有特殊的生理和生物学功能, 亦可作为生物体能源^[5].

BCAT1基因, 又名ECA39基因, 位于12p12-11区段, mRNA全长8191bp, 含11个外显子, 编码641个氨基酸, 其首先在畸胎瘤细胞系中被发现^[6]. 正常机体中, BCAT1位于胞质中, 主要表达于脑组织、脊髓及外周神经元等组织^[7]. 与其对应的同工酶BCAT2常存在于线粒体中, 在人体各组织中均有表达^[8]. BCAA分解代谢的第一步过程是通过胞质内的BCAT1或线粒体中的BCAT2同工酶将 α -氨基转移至 α -酮戊二酸盐, 产物为谷氨酸盐和相应的支链酮酸. 所生成的支链酮酸可进一步代谢成乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A, 进入三羧酸循环, 生成其他生物大分子合成所需的前体并为线粒体ATP的合成提供能量^[9].

上世纪九十年代, Eden^[10-12]研究指出BCAT1为c-MYC直接调控的作用靶点, 其在进化过程中高度保守, 并参与酵母细胞周期调控; 在活体小鼠实验中发现BCAT1能够诱导哺乳动物细胞凋亡. 近几十年来研究逐渐发现BCAT1在肥胖^[13]、糖尿病^[14]、非酒精性脂肪性肝炎^[15,16]及阿尔茨海默症^[17,18]等非肿瘤性疾病中高表达, 并提示参与疾病进展. 在对先天性再生障碍性贫血患者的研究中发现^[19], 因类原始淋巴细胞基因突变导致BCAT1转录受阻, 进而引起造血不足, 由此得知BCAT1对维持造血细胞正常的增殖能力具有重要作用.

2 BCAT1促进肿瘤发生发展的相关研究

随着对BCAT1相关研究的不断发展, 越来越多的发现在恶性肿瘤中, BCAT1均呈现高表达, 并提示其在促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移发挥重要作用, 可能是相关肿瘤潜在临床辅助诊断生物标记或治疗靶点.

2.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤是来自神经系统胶质细胞和神经元细胞, 也称神经上皮组织肿瘤, 是颅内最常见的恶性肿瘤, 占颅内原发肿瘤的35.26%-60.96%^[20]. BCAA经BCAT转氨基作用为人体合成非必需氨基酸提供了重要的氮源, 而下调BCAA的分解代谢常导致神经功能障碍^[21].

■ 研究前沿

目前, 研究发现支链氨基酸转氨酶1(branched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)与肿瘤细胞增殖、转移及侵袭密切相关, 但其中具体的促癌机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索. 后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 信号通路关联的研究, 靶向药物的开发等可为明确恶性肿瘤的发生机制及治疗奠定基础.

相关报道

温州医科大学的专家研究发现过表达的BCAT1促进肝癌细胞的增殖,提示较差的临床预后,并且可通过引起自体吞噬,增强了肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)对顺铂类的药物抗性.为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

由此可见BCAA对于维持正常神经功能起重要作用.

国外学者Tönjes等^[21]研究发现, BCAT1在携带野生型IDH(IDH^{wt})的脑胶质瘤高表达,而在突变型IDH(IDH^{mut})脑胶质瘤及正常脑组织中表达却并未明显升高.德国癌症中心在尝试研制关于脑肿瘤治疗药物的系列研究发现:相比较于IDH^{wt}脑胶质瘤, IDH^{wt}脑胶质瘤的一个重要区别即在于BCAT1的过量表达.由此,与通常使用的IDH1-R132H染色相似, BCAT1染色亦可用于相关脑胶质瘤的鉴别诊断;在脑胶质瘤细胞系中, BCAT1的表达水平不仅有赖于其底物 α -酮戊二酸的浓度,而且过表达IDH^{wt}可以抑制BCAT1的表达;同时,在体外实验中发现抑制BCAT1在脑胶质瘤细胞的表达直接导致谷氨酸盐生成减少,并且细胞的增殖与侵袭能力也随之下降;不仅如此,在运用脑胶质瘤移植小鼠模型中也发现,在抑制BCAT1表达的情况下,移植肿瘤的生长也显著受限^[22].近年,国内研究者^[23]利用实时荧光定量PCR检测神经胶质瘤标本,结果显示BCAT1与神经胶质瘤恶性程度呈正相关,恶性程度越高其BCAT1表达水平越高.基于以上研究发现, BCAT1的表达可作为脑胶质瘤诊断评估及治疗靶点的新颖标志物.

2.2 鼻咽癌

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方和东南亚地区最常见的肿瘤之一^[24].流行病学调查及病因学研究^[25]发现, NPC的发生发展与遗传因素、EB病毒和环境因素密切相关.在对NPC发病机制的研究中发现,以扩增为主的+12p12-11为NPC的早期事件,并对NPC的发展起到至关重要的作用.无独有偶, *BCAT1*基因即位于12p12-11区段.

国内学者周文等^[26]系列研究指出:利用半定量RT-PCR法对12p12-11区中与NPC可疑相关的候选基因进行检测中发现, BCAT1显著过表达.进一步利用免疫组织化学法对BCAT1蛋白在鼻咽正常上皮、增生活跃、轻中度、重度增生和NPC组织中表达情况分析发现, BCAT1高表达在NPC轻度增生早期病理改变时就已出现.在NPC组织中发现c-Myc和BCAT1的mRNA与蛋白呈现一个共表达的现象,在敲除*c-Myc*基因的细胞系中发现BCAT1mRNA也随之下降;提示c-Myc对*BCAT1*基因的表达具有调控作用.不仅如此,

研究人员利用RNAi干扰NPC细胞内BCAT1表达后发现,细胞增殖速度、运动能力及侵袭能力均不同程度下降^[27].这些研究预示着BCAT1可能作为早期诊断NPC或进一步研制治疗药物的新分子靶点.

2.3 肝癌

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)近年来发病率逐渐上升,且是世界第3位的肿瘤致死原因^[28],我国亦是肝癌高发地区^[29].全球每年死于肝癌的患者高达75万余,尽管HCC的疗效在近年有所提高,但是由于大部分患者未能得到早期诊断,且肝癌高复发率和早期转移,肝细胞癌患者的预后仍然很差^[30].对于HCC发生发展的分子机制的研究始终是世界各大肝病中心的研究重点.

早期国内学者Wang等^[31]探讨了BCAT1蛋白在肝癌组织中的表达及与肝癌预后的相关性,研究中收集了行肝癌切除术的患者标本51例,对肝癌组织和癌旁组织采用免疫组织化学法检测BCAT1蛋白的表达并术后随访4.8-7年.结果却并未发现BCAT1在肝癌中高表达.然而近年最新文献已报道^[32],应用RT-qPCR与免疫蛋白印迹法检测BCAT1表达情况发现:与HCC细胞相比, BCAT1在正常肝细胞L-02中表达量显著下降.同样的, HCC细胞中BCAT1的表达量显著高于其在非肿瘤性肝组织中.为进一步分析BCAT1表达在肝癌患者中的临床意义,该研究选取部分肝癌患者探究BCAT1表达水平与性别、年龄、AFP水平、肿瘤大小、肿瘤数目、是否合并肝硬化、有无血管侵犯、有无包膜形成及TMN分期等相关关系.结果显示, BCAT1表达水平与肿瘤数目、血管侵犯和TNM分期密切相关.并且术后随访发现, BCAT1高表达的往往提示肝癌预后不良.进一步研究发现,在肝癌细胞系中BCAT1表达与c-Myc表达呈正相关,并且敲除c-Myc亦可下调BCAT1的表达.结合活体实验,同样在干扰BCAT1表达后, HCC细胞转移和侵袭能力也随之下降.这些研究结果支持BCAT1为HCC细胞转移和侵袭关键分子的假说,提示BCAT1是HCC诊断与治疗的潜在生物标志物.后续的研究^[33]发现, BCAT1表达通过引起自体吞噬,增强了HCC对顺铂类的药物抗性.为进一步研制相关HCC治疗药物提供了新思路.

2.4 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤^[34],据全球癌症流

行病学数据库的数据分析, CRC整体发病率和死亡率基本稳定, 但其占全球恶性肿瘤发病、死亡比例却有所增加^[35]. CRC除了首选手术切除治疗外, 结合病理结果常常需要术后辅助化疗, 而在结直肠联合化疗常常加用云芝多糖(*coriolus versicolor polysaccharide*, PSK)以延长其生存期. 国外学者在研究PSK在预测CRC远处转移及临床结局的潜在生物标记中发现^[36], 比起没有远处转移的CRC, BCAT1在远处转移的CRC中显著高表达; 且BCAT1表达能够可靠的预测CRC是否发生远处转移. 该研究结果表明, BCAT1可作为预测晚期CRC是否远处转移的生物标记, 但是对是否可作为早期诊断标记却并未阐明. Mitchell等^[37]在筛选CRC诊断的生物标记时发现, BCAT1在结直肠组织中多呈现甲基化.

Pedersen等^[38]和Young等^[39]指出, 甲基化的BCAT1和IKZF1在CRC中明显增多, 如此便在血浆里可能出现游离循环DNA. Pedersen在研究中收集了2015份计划行结肠镜检查或者行结肠手术等志愿者血样, 拟从中提取出循环DNA, 以此评价这一新型血液化验的准确性. 结果表明, 关于这两种生物标记的血液化验对于CRC的筛选实验是合理可行的, 并且鉴于高标的标志物在手术切除肿瘤后反而下降的现象, 这一血液化验亦可应用于监测CRC的复发情况^[40]. 后续研究再次对比了该血液化验与癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)在监测CRC复发的作用时发BCAT1/IKZF1试验对于复发性结直肠的检出率两倍于CEA试验, 进一步证实了该血液化验在监测CRC复发的作用^[41].

2.5 卵巢癌 卵巢恶性肿瘤是女性生殖器常见的三大恶性肿瘤之一, 由于卵巢位于盆腔深处, 早期症状隐匿, 鉴别诊断困难, 导致超过70%的患者就诊时已为晚期, 因此卵巢癌致死率居妇科恶性肿瘤首位^[42]. 资料显示, FIGO I期或II期的卵巢癌患者5年生存率为70%-90%, 其中许多患者仅通过外科手术便可治愈, 而FIGO III期或IV期的卵巢癌患者的5年生存率仅为20%^[43]. 因此, 早期诊断对卵巢癌的预后具有重要影响.

Wang等^[44]指出BCAT1基因在低度恶性潜能肿瘤和高度恶性浆液性卵巢上皮肿瘤中呈现过量表达, 并提示BCAT1的表达与BCAT1基

因显著低甲基化密切相关. 其后续研究进一步验证利用shRNA-BCAT1转染下调BCAT1表达是否会引起任何致癌效应的实验中发现, 在卵巢上皮癌细胞(epithelial ovarian cancer, EOC)中低表达的BCAT1减弱细胞增殖、转移及侵袭, 并抑制细胞循环周期; 而且, 抑制BCAT1导致脂质合成与蛋白质合成下降, 进一步代谢物组学分析显示更多的氨基酸和鞘质类物质被消耗, 提示BCAT1在EOC细胞新陈代谢过程中起重要作用. 为早期诊断和治疗EOC提出了新思路.

2.6 其他恶性肿瘤 在非精原细胞瘤^[45]和神经管细胞瘤^[46]均有发现高表达的BCAT1 mRNA或蛋白. 早期相关研究已证实*c-Myc*是BCAT1上游调控基因, 而最近研究发现在乳腺癌细胞系中Dot1L组蛋白甲基转移酶可作用调控BCAT1的表达, 并促进细胞增殖与转移^[47].

3 BCAT1潜在的致癌作用机制

如上所示, 在多种恶性肿瘤中均有发现高表达的BCAT1, 并提示参与了肿瘤发生发展过程. 综合现有研究, 提出以下几点BCAT1可能的潜在致癌机制: (1)BCAT1催化BCAA分解代谢为肿瘤提供能量; (2)BCAT1可协调某些癌基因的表达; (3)BCAT1引起肿瘤细胞对化疗的化学抗性降低或降低化学敏感性.

肿瘤引起恶病质, 与机体竞争营养素底物, 尤其是对氨基酸的利用, 故而引起机体氨基酸平衡紊乱, 因此肿瘤也被称为“氮陷阱”^[48]. Warburg effect描述肿瘤细胞对于葡萄糖的利用倾向于有氧酵解, 产生乳酸, 同时导致肿瘤细胞增加谷氨酸的代谢. 谷氨酸进入肿瘤细胞后, 碳链进入三羧酸循环, 或合成核苷酸, 氨基被用来合成其他的氨基酸; 而BCAT1催化BCAA分解代谢产物之一既是谷氨酸, 且可为细胞合成ATP提供能量^[10]. 国内学者Zhang等^[49]研究发现, 在乳腺癌细胞中, BCAT1可促进细胞线粒体生物合成作用和ATP生产, 为细胞提供充足的能量. 此外, 在对IDH野生型胶质瘤^[21]和卵巢上皮癌^[44]的研究中都发现参与BCAA分解代谢的下游酶过表达.

CD147在乳腺癌等肿瘤中的明确起促癌作用^[50]. 然而有相关研究发现: 抑制乳腺癌细胞中BCAT1的表达后, CD147的表达也随之下降. 提示在乳腺癌中BCAT1可能通过调控

■ 创新盘点

以往的研究提示, 高表达的BCAT1与人类多种类型肿瘤的细胞增殖、侵袭与转移等密切相关, 但是关于其可能的促癌机制报道较少. 本文总结既往研究, 对BCAT1潜在的促癌机制进行分析; 为明确BCAT1与恶性肿瘤的关系提供了较为全面的理论依据.

应用要点

BCAT1与恶性肿瘤的细胞增殖、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性, 因此抑制BCAT1及明确BCAT1促癌机制将为恶性肿瘤的治疗提供新方向。

CD147的表达而起作用^[51]。顺铂类药物是肿瘤化疗中常见的药物, 然而在针对BCAT1与肝癌的研究中发现, BCAT1可诱导肝癌细胞对顺铂的化学抗性^[33]。

4 结论

随着近年来关于BCAT1与各种类型肿瘤的关系的研究增多, 对于BCAT1在促进肿瘤发生发展过程中的作用得到了新的认识, 为进一步探索肿瘤早期诊断、治疗和预防提供了新的方向。

5 参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Eden A, Benvenisty N. Involvement of branched-chain amino acid aminotransferase (Bcat1/Eca39) in apoptosis. *FEBS Lett* 1999; 457: 255-261 [PMID: 10471790 DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01054-6]
- Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, Jusot JF, Normand S, Maillot S, Lebreton B, Jauffret M. Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 579-584 [PMID: 20818474 DOI: 10.1007/s12603-010-0090-1]
- Wang L, Liu R, Lin F, Lin F, Liu J, Xia Z. Research Progress in Effect of Branched-chain Amino Acids on Exercise. *Amino Acids & Biotic Resources* 2015; 1
- Tom A, Nair KS. Assessment of branched-chain amino Acid status and potential for biomarkers. *J Nutr* 2006; 136: 324S-330S [PMID: 16365107]
- Niwa O, Kumazaki T, Tsukiyama T, Soma G, Miyajima N, Yokoro K. A cDNA clone overexpressed and amplified in a mouse teratocarcinoma line. *Nucleic Acids Res* 1990; 18: 6709 [PMID: 2251142 DOI: 10.1093/nar/18.22.6709]
- Hull J, Hindy ME, Kehoe PG, Chalmers K, Love S, Conway ME. Distribution of the branched chain aminotransferase proteins in the human brain and their role in glutamate regulation. *J Neurochem* 2012; 123: 997-1009 [PMID: 23043456 DOI: 10.1111/jnc.12044]
- Mayers JR, Vander Heiden MG. BCAT1 defines gliomas by IDH status. *Nat Med* 2013; 19: 816-817 [PMID: 23836221 DOI: 10.1038/nm.3263]
- Chen CX, Zhang HH. The Progress of BCAA in Sports Field. *Tangshan Shifan Xueyuan Xuebao* 2014; 36: 81-84
- Schuldiner O, Eden A, Ben-Yosef T, Yanuka O, Simchen G, Benvenisty N. ECA39, a conserved gene regulated by c-Myc in mice, is involved in G1/S cell cycle regulation in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7143-7148 [PMID: 8692959 DOI: 10.1073/pnas.93.14.7143]
- Eden A, Simchen G, Benvenisty N. Two yeast homologs of ECA39, a target for c-Myc regulation, code for cytosolic and mitochondrial branched-chain amino acid aminotransferases. *J Biol Chem* 1996; 271: 20242-20245 [PMID: 8702755

- DOI: 10.1074/jbc.271.34.20242]
- Ben-Yosef T, Eden A, Benvenisty N. Characterization of murine BCAT genes: Bcat1, a c-Myc target, and its homolog, Bcat2. *Mamm Genome* 1998; 9: 595-597 [PMID: 9657861 DOI: 10.1007/s003359900825]
 - Viguerie N, Montastier E, Maoret JJ, Roussel B, Combes M, Valle C, Villa-Vialaneix N, Iacovoni JS, Martinez JA, Holst C, Astrup A, Vidal H, Clément K, Hager J, Saris WH, Langin D. Determinants of human adipose tissue gene expression: impact of diet, sex, metabolic status, and cis genetic regulation. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002959 [PMID: 23028366 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002959]
 - Grimm CH, Rogner UC, Avner P. Lrmp and Bcat1 are candidates for the type I diabetes susceptibility locus Idd6. *Autoimmunity* 2003; 36: 241-246 [PMID: 14563018 DOI: 10.1080/0891693031000141068]
 - Greco D, Kotronen A, Westerbacka J, Puig O, Arkkila P, Kiviluoto T, Laitinen S, Kolak M, Fisher RM, Hamsten A, Auvinen P, Yki-Järvinen H. Gene expression in human NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1281-G1287 [PMID: 18388185 DOI: 10.1152/ajpgi.00074.2008]
 - Mardinoglu A, Agren R, Kampf C, Asplund A, Uhlen M, Nielsen J. Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 3083 [PMID: 24419221 DOI: 10.1038/ncomms4083]
 - Kingwell K. Alzheimer disease: CSF levels of mitochondrial DNA-a new biomarker for preclinical Alzheimer disease? *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 420 [PMID: 23835537 DOI: 10.1038/nrneurol.2013.134]
 - Hull J, Patel V, El Hindy M, Lee C, Odeleye E, Hezwani M, Love S, Kehoe P, Chalmers K, Conway M. Regional Increase in the Expression of the BCAT Proteins in Alzheimer's Disease Brain: Implications in Glutamate Toxicity. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 891-905 [PMID: 25633671 DOI: 10.3233/JAD-142970]
 - Pereboom TC, Bondt A, Pallaki P, Klasson TD, Goos YJ, Essers PB, Groot Koerkamp MJ, Gazda HT, Holstege FC, Costa LD, MacInnes AW. Translation of branched-chain aminotransferase-1 transcripts is impaired in cells haploinsufficient for ribosomal protein genes. *Exp Hematol* 2014; 42: 394-403.e4 [PMID: 24463277 DOI: 10.1016/j.exphem.2013.12.010]
 - Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma: an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 1971-1981 [PMID: 23052697 DOI: 10.1007/s00432-012-1323-y]
 - Tönjes M, Barbus S, Park YJ, Wang W, Schlotter M, Lindroth AM, Pleier SV, Bai AH, Karra D, Piro RM, Felsberg J, Addington A, Lemke D, Weibrecht I, Hovestadt V, Rolli CG, Campos B, Turcan S, Sturm D, Witt H, Chan TA, Herold-Mende C, Kemkemer R, König R, Schmidt K, Hull WE, Pfister SM, Jugold M, Hutson SM, Plass C, Okun JG, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med* 2013; 19: 901-908 [PMID:

- 22793099 DOI: 10.1038/nm.3217]
- 22 Radlwimmer B, Tönjes M, Barbus S, Lichter P. Inhibitors of branched-chain-aminotransferase-1 (bcat1) for the treatment of brain tumors. *wo, us* 20130310545 a1[p]. 2013
- 23 张国滨, 张晋, 徐恒周, 周益强, 程森, 刘福生. 支链氨基酸氨基转移酶1在恶性胶质瘤中的表达及意义. *中华神经外科杂志* 2015; 31: 1259-1262
- 24 Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2015; 24: 547-561 [PMID: 25979399 DOI: 10.1016/j.soc.2015.03.008]
- 25 黄仲曦. 生物信息学初步探索鼻咽癌发病机理. 广州: 第一军医大学, 2003
- 26 Zhou W, Feng X, Li H, Wang L, Li H, Zhu B, Zhang H, Yao K, Ren C. Functional evidence for a nasopharyngeal carcinoma-related gene BCAT1 located at 12p12. *Oncol Res* 2007; 16: 405-413 [PMID: 18074675]
- 27 Zhou W, Feng X, Ren C, Jiang X, Liu W, Huang W, Liu Z, Li Z, Zeng L, Wang L, Zhu B, Shi J, Liu J, Zhang C, Liu Y, Yao K. Over-expression of BCAT1, a c-Myc target gene, induces cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 53 [PMID: 23758864 DOI: 10.1186/1476-4598-12-53]
- 28 Bertuccio P, Turati F, Carioli G, Rodriguez T, La Vecchia C, Malvezzi M, Negri E. Global Trends and Predictions in Hepatocellular Carcinoma Mortality. *J Hepatol* 2017 Mar 20 [Epub ahead of print] [PMID: 28336466 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.011]
- 29 Wei KR, Peng XB, Liang ZH. Liver Cancer Epidemiology Worldwide. *China Cancer* 2015; 8 [DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.08.A001]
- 30 Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, Francica G, Salvagnini M, Marignani M, Salmi A, Farinati F, Carella A, Pedicino C, Dionigi E, Fanigliulo L, Cazzaniga M, Ginanni B, Sacco R. Adherence to American Association for the Study of Liver Diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: results of an Italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013; 9: 283-294 [PMID: 23414477 DOI: 10.2217/fon.12.183]
- 31 Wang HG, Xie R, Shen P, Huang XD, Ji GZ, Yang XZ. BCAT1 expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: e55-e56 [PMID: 27137984 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.03.003]
- 32 Xu M, Liu Q, Jia Y, Tu K, Yao Y, Liu Q, Guo C. BCAT1 promotes tumor cell migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 2648-2656 [PMID: 27698837 DOI: 10.3892/ol.2016.4969]
- 33 Zheng YH, Hu WJ, Chen BC, Grahm TH, Zhao YR, Bao HL, Zhu YF, Zhang QY. BCAT1, a key prognostic predictor of hepatocellular carcinoma, promotes cell proliferation and induces chemoresistance to cisplatin. *Liver Int* 2016; 36: 1836-1847 [PMID: 27246112 DOI: 10.1111/liv.13178]
- 34 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 1 [Epub ahead of print] [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
- 35 Zhu J, Tan Z, Hollis-Hansen K, Zhang Y, Yu C, Li Y. Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 235-243 [PMID: 27796769 DOI: 10.1007/s10620-016-4362-4]
- 36 Yoshikawa R, Yanagi H, Shen CS, Fujiwara Y, Noda M, Yagyu T, Gega M, Oshima T, Yamamura T, Okamura H, Nakano Y, Morinaga T, Hashimoto-Tamaoki T. ECA39 is a novel distant metastasis-related biomarker in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5884-5889 [PMID: 17007058 DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5884]
- 37 Mitchell SM, Ross JP, Drew HR, Ho T, Brown GS, Saunders NF, Duesing KR, Buckley MJ, Dunne R, Beetson I, Rand KN, McEvoy A, Thomas ML, Baker RT, Wattchow DA, Young GP, Lockett TJ, Pedersen SK, Lapointe LC, Molloy PL. A panel of genes methylated with high frequency in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 54 [PMID: 24485021 DOI: 10.1186/1471-2407-14-54]
- 38 Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, Murray DH, McEvoy A, Van Doorn SC, Mundt MW, Cole SR, Gopalsamy G, Mangira D, LaPointe LC, Dekker E, Young GP. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer* 2015; 15: 654 [PMID: 26445409 DOI: 10.1186/s12885-015-1674-2]
- 39 Young GP, Pedersen SK, Dekker E. 228 Evaluation of a 2-Gene (IKZF1 and BCAT1) DNA Blood Test for Detection of Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2014; 79: S56-S57 [DOI: 10.1016/j.gie.2014.02.068]
- 40 Symonds EL, Young GP, Osborne JM, Cole SR. Mo1943 Comparison of a Methylated Two-Gene (BCAT1-IKZF1) Blood Test to FIT for Detection of Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology* 2015; 148: S746-S746 [DOI: 10.1016/S0016-5085(15)32552-X]
- 41 Young GP, Pedersen SK, Mansfield S, Murray DH, Baker RT, Rabbitt P, Byrne S, Bambacas L, Hollington P, Symonds EL. A cross-sectional study comparing a blood test for methylated BCAT1 and IKZF1 tumor-derived DNA with CEA for detection of recurrent colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; 5: 2763-2772 [PMID: 27726312 DOI: 10.1002/cam4.868]
- 42 La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26: 55-62 [PMID: 26731563 DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000217]
- 43 Nguyen L, Cardenas-Goicoechea SJ, Gordon P, Curtin C, Momeni M, Chuang L, Fishman D. Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Womens Health (Lond)* 2013; 9: 171-185; quiz 186-187 [PMID: 23477323 DOI: 10.2217/whe.13.2]
- 44 Wang ZQ, Faddaoui A, Bachvarova M, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Guillemette C, Gobeil S, Macdonald E, Vanderhyden B, Bachvarov D. BCAT1 expression associates with ovarian cancer progression: possible implications in altered disease metabolism. *Oncotarget* 2015; 6: 31522-31543 [PMID: 26372729 DOI: 10.18632/oncotarget.5159]
- 45 Rodriguez S, Jafer O, Goker H, Summersgill BM, Zafarana G, Gillis AJ, van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Lu YJ, Huddart R, Cooper CS, Clark J, Looijenga LH, Shipley JM. Expression profile of

■名词解释

自体吞噬: 指细胞将自己细胞质的一部分(如线粒体和内质网)包围起来形成液泡(自体吞噬泡), 再依靠初级溶酶体供应的水解酶将其消化;
Dot1L组蛋白甲基转移酶: 是一个在进化上保守的蛋白, 可将组蛋白甲基化, 这是一种在组蛋白上重要的共价修饰, 在染色质结构和基因表达的调控过程中起重要作用。

同行评价

本文就BCAT1对癌症的关系进行综述, 总体较为合理.

- genes from 12p in testicular germ cell tumors of adolescents and adults associated with i(12p) and amplification at 12p11.2-p12.1. *Oncogene* 2003; 22: 1880-1891 [PMID: 12660824 DOI: 10.1038/sj.onc.1206302]
- 46 de Bont JM, Kros JM, Passier MM, Reddingius RE, Sillevius Smitt PA, Luider TM, den Boer ML, Pieters R. Differential expression and prognostic significance of SOX genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray analysis. *Neuro Oncol* 2008; 10: 648-660 [PMID: 18577562 DOI: 10.1215/15228517-2008-032]
- 47 Oktyabri D, Ishimura A, Tange S, Terashima M, Suzuki T. DOT1L histone methyltransferase regulates the expression of BCAT1 and is involved in sphere formation and cell migration of breast cancer cell lines. *Biochimie* 2016; 123: 20-31 [PMID: 26783998 DOI: 10.1016/j.biochi.2016.01.005]
- 48 Medina MA, Márquez J, Núñez de Castro I. Interchange of amino acids between tumor and host. *Biochem Med Metab Biol* 1992; 48: 1-7 [PMID: 1524866 DOI: 10.1016/0885-4505(92)90041-V]
- 49 Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 486: 224-231 [PMID: 28235484 DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.02.101]
- 50 Zheng M, Zhang X, Guo H, Fan C, Chen Z, Zhu P. [Highly expressed CD147 on CD4⁺ tumor infiltrating lymphocytes promotes the progress of breast cancer]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 2015; 31: 961-964 [PMID: 26146069]
- 51 Papathanassiou AE, Hong AV. Abstract 2683: Inhibition of BCAT1 suppresses the expression of pro-metastatic proteins and reduces cancer metastasis. *Cancer Research* 2014; 74: 2683-2683 [DOI: 10.1158/1538-7445.AM2014-2683]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序.提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码.文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号.如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7].文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8].所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>).期刊: 序号,作者(列出全体作者).文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍: 序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

