

γ -Synuclein与肿瘤发生发展的研究进展

叶青, 郑民华

■背景资料

γ -Synuclein是神经突触核蛋白(synuclein)家族的一员, 生理状态下主要定位于神经系统, 但近来研究发现其在多种肿瘤中异常高表达, 这种组织特异性的丧失使其有望成为肿瘤诊断的标志物和生物治疗的靶点。

叶青, 郑民华, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 上海市微创外科临床医学中心 上海市 200025

作者贡献分布: 叶青与郑民华对此文所作贡献均等; 写作由叶青完成; 郑民华审校。

通讯作者: 郑民华, 200025, 上海市瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科; 上海市微创外科临床医学中心。zmhtiger@yeah.net

电话: 021-64370045-664553

收稿日期: 2008-02-20 修回日期: 2008-03-25

Advances in γ -Synuclein and progression of tumors

Qing Ye, Min-Hua Zheng

Qing Ye, Min-Hua Zheng, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University Medical College; Shanghai Minimally Invasive Surgery Center, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Min-Hua Zheng, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University Medical College; Shanghai Minimally Invasive Surgery Center, 197 Ruijin Second Road, Shanghai 200025, China. zmhtiger@yeah.net

Received: 2008-02-20 Revised: 2008-03-25

Abstract

γ -Synuclein with strong tissue specificity, a member of the synuclein family, is mainly located in nervous system. Recently, elevated levels of γ -Synuclein was detected in various types of cancers, such as breast, ovarian, liver, gastric cancers, etc., especially in their advanced stages, which indicated loss of tissue specificity in cancer development and also suggested that γ -Synuclein might serve as a new tumor marker. Additionally, multiple pathways influence the regulation of γ -Synuclein expression. γ -Synuclein has also been shown to promote invasion and metastasis of breast and ovarian cancers and enhance cancers' tolerance to some chemotherapies. Overexpression of γ -synuclein also interferes with drug-induced apoptotic responses, which makes it a potential target for treatment.

Key Words: γ -Synuclein; Tumor marker; Regulation; Invasion; Metastasis

■同行评议者

姚登福, 教授, 南通大学附属医院分子医学中心

Ye Q, Zheng MH. Advances in γ -Synuclein and progression of tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(15): 1666-1671

摘要

目的: γ -Synuclein是神经突触核蛋白(synuclein)家族的一员。在生理状态下, 它主要分布于神经系统, 具有明显的组织特异性。 γ -Synuclein最早发现于人乳腺癌cDNA文库, 近来在肝癌、胃癌和胰腺癌等消化系统肿瘤中也发现 γ -Synuclein的异常高表达, 在晚期肿瘤中表达尤其升高, 提示其在肿瘤的发生发展过程中丧失了原先的组织特异性, 有望成为一个有效的肿瘤标志物。同时, 多种途径介导了 γ -Synuclein表达的调控, γ -Synuclein的过表达能够增加乳腺癌、卵巢癌细胞的侵袭转移能力以及对某些化疗药的耐受性, 也使得其成为潜在的治疗靶点。

关键词: γ -Synuclein; 肿瘤标志物; 调控; 侵袭; 转移

叶青, 郑民华. γ -Synuclein与肿瘤发生发展的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(15): 1666-1671

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1666.asp>

0 引言

神经突触核蛋白(synucleins)是一个广泛分布于中枢神经系统突触前成分内的小分子可溶性蛋白质家族, 由 α -Synuclein、 β -Synuclein和 γ -Synuclein 3个成员组成。他们是一组氨基酸序列及结构高度同源的天然伸展蛋白。目前, 对于他们的生物学功能还未充分了解。已有研究显示他们与神经系统的发育及某些神经变性疾病相关。近来研究发现 γ -Synuclein在多种肿瘤特别是晚期肿瘤中异常高表达, 过度表达 γ -Synuclein的肿瘤细胞丧失有丝分裂检查调控能力, 导致染色体非整倍体。在体内和体外试验发现 γ -Synuclein能够增加肿瘤细胞的侵袭转移能力以及对某些化疗药耐药。 γ -Synuclein作为肿瘤标志物已经在乳腺癌中被广泛的研究, 与其他多种肿瘤包括肝癌、胃癌、胰腺癌等消化系统肿瘤的关系也逐渐受到关注, 使得 γ -Synuclein作为新的肿瘤标志物和治疗靶点成为可能^[1]。

1 γ -Synuclein基因及编码蛋白的结构特点

1997年, Ji *et al*^[2]通过直接差异cDNA序列(direct

differential cDNA sequencing)方法从人乳腺癌cDNA文库中分离出BCSG1; 1998年, Lavedan *et al*^[3]从脑基因组文库和脑cDNA文库中克隆出 γ -Synuclein(SNCG); 同年, Ninkina *et al*^[4]报道了一个新的基因persyn. GenBank比较3者的序列极为相似, 只有5个核苷酸的差异, 且3'非编码区无差异, 被认为是同一基因, 因此 γ -Synuclein基因又称为BCSG1或persyn. γ -Synuclein位于染色体10q23.2-q23.3, 长约5.0 kb, 有5个外显子和4个内含子. 外显子1区域包含一个CpG岛, 基因序列中存在4个SNP(single nucleotide polymorphism), 分别为起始密码子-19(C→A); 第3个外显子密码子65(G→C); 第4个外显子密码子(T→A), 并导致氨基酸的改变, Val 110 Glu; 3'非编码区终止密码子后122 bp处(C→T). 转录产物mRNA长约1.0 kb, 编码蛋白有127个氨基酸. γ -Synuclein与 α 、 β -Synuclein序列分别有55.9%和54.3%的同源性. Synuclein家族的N末端序列高度保守, 由5-6个KTKEGV重复序列组成, 易于形成若干个周期性的双极性 α 螺旋结构. 每一个 α 螺旋的极性侧与非极性侧的交界处各有两个Lys残基. 这种双极性 α 螺旋的结构和载脂蛋白的双极性 α 螺旋极为相似, 因此可能同样具备可交换性的脂结合能力. γ -Synuclein C末端的酸性功能域与 α 、 β -Synuclein差异较大, 导致其具有相对不同的组织及亚细胞定位^[1,5].

2 γ -Synuclein的组织分布、亚细胞定位及功能特点

γ -Synuclein表达组织特异性较高, 主要位于外周神经系统的背侧基底神经节与三叉神经节以及中枢神经系统的黑质、海马、丘脑和尾状核等处. 在胚胎及新生儿的大脑组织中 γ -Synuclein表达缺失, 而随着年龄的增加逐渐升高; 在胚胎的第10-11天, 三叉神经节发育成型, γ -Synuclein的表达也逐渐达到成人水平^[1]; 在神经组织内, γ -Synuclein高表达的区域神经微丝H(neurofilament H, NF-H)、神经微丝L(neurofilament L, NF-L)、神经微丝M(neurofilament M, NF-M)的含量显著降低, 提示 γ -Synuclein可能在神经系统的发育及神经微丝网络构建过程中起重要作用^[4,6]. α -Synuclein大量存在于Parkinson病(PD)的Lewy小体内, 同时还是Alzheimer病(AD)淀粉样变性的成分中为非 β 淀粉样蛋白(non-amyloid A β protein component of AD amyloid, NAC)的前体, β 、

γ -Synuclein在相应区域内的代偿性升高可能抑制 α -Synuclein蛋白的异常聚集, 起神经保护作用, α 、 β 、 γ -Synuclein蛋白表达的平衡失调可能导致神经变性疾病^[1]. 此外, 视网膜、视神经及外周循环的淋巴细胞中也能检测到中等程度的表达^[7]. 在卵巢、睾丸、结肠、心脏、乳腺、肾脏、肝脏、前列腺、肺脏、胸腺和胎盘等组织表达量极低或不表达^[1-4]. 在亚细胞水平, γ -Synuclein主要定位于胞质, 但也存在动态变化, 在有丝分裂的后期及末期定位于中间体及纺锤体极端, 并与中心体蛋白相互作用, 提示其与有丝分裂及细胞周期调控可能具有密切联系. 而在应激状态下, γ -Synuclein从核周胞质向细胞核移动, 可能调控某些基因在应激情况下的表达^[8].

3 γ -Synuclein与肿瘤的关系

3.1 γ -Synuclein在肿瘤中的表达 肿瘤的进程中, γ -Synuclein的分布逐渐丧失组织特异性. Ji *et al*^[2]首先发现 γ -Synuclein的mRNA和蛋白在乳腺癌组织中高表达, 且与乳腺癌分期相关: 在正常乳腺组织中无表达, 在早期乳腺癌中低表达(15%), 而在晚期乳腺癌中高表达(74%). 通过Northern blot检测人乳腺癌细胞株SKBR-3M、MCF-7、H3396、NDA-MB-231、T47D、H3922、H3914、ZR-75-1的mRNA, 除MCF-7和H3396, 其余细胞株均表达 γ -Synuclein, 尤以乳腺浸润导管癌细胞株H3922表达最高. 在卵巢癌细胞系和组织中同样发现 γ -Synuclein异常高表达^[9], γ -Synuclein作为肿瘤标志物逐渐引起了人们的重视. Guo *et al*^[10]用免疫组化检测了438例乳腺癌中 γ -Synuclein蛋白的表达, 发现在肿瘤分期($P<0.0001$)、肿瘤大小($P=0.004$)、淋巴结转移($P<0.0001$)方面有显著的统计学意义, 在III/IV期、肿瘤直径 >2 cm或有淋巴结转移的病例, γ -Synuclein的表达都较之其他临床病理类型显著升高. 随访发现 γ -Synuclein阳性患者的3年及5年生存率和无瘤生存率都明显低于阴性患者($P<0.05$), 提示 γ -Synuclein可以作为乳腺癌的预后因子. Bruening *et al*^[11]用免疫组化和Western blot检测发现45例的卵巢癌有33例 γ -Synuclein高表达, 未分化癌、子宫内膜样癌、黏液癌、浆液乳头状癌的阳性率分别为55%、50%、67%、85%, 且20%的癌前病变形态, 包括: 卵巢上皮囊肿、上皮肥大增生, 形成

■研究前沿

通过检测 γ -Synuclein表达水平及其甲基化程度来预测肿瘤的进展及预后正在乳腺癌及消化系统肿瘤中进行广泛的研究, 更有研究人员试图在体液中验证其临床实用性, 并已取得很好效果.

■相关报道

刘静文 *et al* 近期的研究表明 γ -Synuclein 在多种恶性肿瘤均有异常表达, 且与肿瘤转移及肿瘤耐药可能有密切的关系, 在临床肿瘤预后评价及肿瘤化疗等临床研究上有广阔应用前景。

假复层及乳头状结构的标本有 γ -Synuclein 阳性染色, γ -Synuclein 可能参与了卵巢癌变的早期事件。Zhao *et al*^[12] 用免疫组化在肝癌组织检测 γ -Synuclein 的表达, 阳性率为 65.7% (46/70), III/IV 期 (44/50, 88%) 明显高于 I/II 期 (2/20, 10%) ($P < 0.0001$), 有远处转移的 (15/15, 100%) 明显高于无转移的 (31/55, 56.4%) ($P < 0.002$)。此外, 在部分肿瘤患者的血清和尿液中检测到了 γ -Synuclein 的存在。Li *et al*^[13] 通过 Western blot 在 38% (21/56) 的胰腺癌患者血清中直接检测到了 γ -Synuclein 的表达, 而与之对应的正常人血清中未能检测到 γ -Synuclein, I \rightarrow III 期的阳性率分别为 22%、38%、50%。部分研究也证实了在乳腺癌患者血清中也可以检测到 γ -Synuclein 的表达^[14]。Iwaki *et al*^[15] 利用蛋白质组学技术, 在膀胱癌患者尿液中找到差异表达蛋白 γ -Synuclein。此外, 在胃癌、肺癌、前列腺癌等肿瘤的研究中亦发现 γ -Synuclein 的异常高表达^[16], 而 Zhou *et al* 的研究却发现 γ -Synuclein 在 59.3% (16/27) 的食管鳞状癌中低表达^[17], γ -Synuclein 与这些肿瘤临床病理特征的关系尚须进一步研究。

3.2 γ -Synuclein 表达的调控 在乳腺癌的基因组中未发现 γ -Synuclein 基因的突变及扩增现象, 故 γ -Synuclein 的异常高表达可能源于转录水平^[18]。Lu *et al*^[18] 用亚硫酸盐修饰乳腺癌和卵巢癌细胞的基因组 DNA, 发现在乳腺癌细胞系中, γ -Synuclein 阳性细胞的 CpG 岛的 15 个 CpG 位点完全没有甲基化, 而在 γ -Synuclein 阴性细胞中则呈现高度且不均一的甲基化, 低甲基化程度和 γ -Synuclein 的表达呈正相关。卵巢癌细胞也有类似的低甲基化程度与 γ -Synuclein 表达的正相关效应, 不同的是, γ -Synuclein 阴性的卵巢癌细胞系 15 个 CpG 位点呈现均一的高度甲基化, 提示 γ -Synuclein 基因的甲基化水平具有组织特异性。用脱甲基化剂 5'-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5'-Aza-2'-deoxycytidine) 处理 γ -Synuclein 阴性的乳腺癌和卵巢癌细胞, 均能恢复 γ -Synuclein 的表达^[18]。Yanagawa *et al*^[19] 用甲基化 PCR 检测 105 例胃癌组织发现, 发现有 40 例 (38.1%) 呈现明显的去甲基化状态。其中, 有淋巴结转移的显著高于无淋巴结转移 (51% 26/51, 26% 14/54, $P < 0.05$), II-IV 期显著高于 I 期 (48% 27/56, 27% 13/49, $P < 0.05$)。Zhao *et al*^[12] 在 70 例肝硬化标本中发现 64.3% 的组织存在 γ -Synuclein 基因 CpG 岛的部分或完全去

甲基化, 黄曲霉毒素 B1 和二甲亚硝胺等致肝癌毒素能够诱导肝癌细胞 HepG2 的 γ -Synuclein 基因 CpG 岛去甲基化, 从而提高 γ -Synuclein 的表达。Liu *et al*^[20] 发现香烟中提取物能够通过降低甲基转移酶 3B (DNMT3B) 的含量使得 γ -Synuclein 基因 CpG 岛无法甲基化, 从而提高 γ -Synuclein 的表达并增加肺癌 A549 细胞的侵袭转移能力。通过检测 γ -Synuclein 去甲基化水平在肿瘤的早期诊断及预后评估中可能具有潜在的应用价值。

AP-1 (activator protein 1) 通过与 DNA 序列中的 AP-1 元件特异结合而介导许多基因的转录激活。AP-1 主要由 c-jun 同二聚体和 c-jun/c-fos 异二聚体组成。 γ -Synuclein 基因的两个 AP-1 元件: 内含子 1 内的 (+)612-(+)618 (TGACTCA) 和其相反链上的 (+)605-(+)598 (TGACCTC), 其中任何一个突变或缺失都会明显降低 γ -Synuclein 启动子的活性^[1,18,21]。Lu *et al*^[22] 选用 AP-1 激活剂佛波酯 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA) 处理 SKBR-3、T47D、HepG2 等细胞, 免疫沉淀实验显示 TPA 刺激 c-jun 与含有内含子 AP-1 位点的染色质区域结合, 同时, γ -Synuclein 启动子的活性和 γ -Synuclein mRNA 的表达增强。T47D 细胞转染 c-jun 显性失活突变的 TAM67 后, γ -Synuclein mRNA 和蛋白的表达明显减少。由于 AP-1 元件是许多细胞间信号通路的汇集点, 一些细胞因子如: OM、TGF- β 、TGF- α 及 EGF 等也可能通过 AP-1 元件调控 γ -Synuclein 的转录^[18]。

γ -Synuclein 内含子 1 的 5' 端还存在一抑制转录活性的调控序列 RE1 (+)293-(+)499, RE1 结合蛋白与 RE1 结合可抑制 γ -Synuclein 转录, 肝脏可表达 RE1 结合蛋白, 但乳腺癌组织和正常乳腺上皮细胞不表达 RE1 结合蛋白; 在 γ -Synuclein 基因的启动子上游存在富含 GC 序列 (-)202-(-)176 的区域, 转录因子 Sp1 可以与该区域特异结合, 若该区域缺失或突变, 则降低 γ -Synuclein 启动子活性^[1,21]; 反式转录因子 CREB 蛋白 (cyclin AMP-responsive element binding protein) 的丝氨酸位点被 cAMP 依赖性蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase) 或钙/钙调蛋白激酶 (calcium/calmodulin (CaM)-dependent protein kinase) 磷酸化激活后, 能够结合于 γ -Synuclein 基因 5' 端启动子区的同源启动子元件 CRE 一回文序列 TGACGTCA (-)1098-(-)1090, 从而增加 γ -Synuclein 的转录活性。转染突变的编码 CREB 蛋白的基因后, 乳腺癌细胞 γ -Synuclein 基因的转

录活性明显降低^[21]。

3.3 γ -Synuclein的生物学功能与肿瘤的发生发展 研究已证实转染 γ -Synuclein的乳腺癌细胞停泊依赖及非依赖性细胞生长能力增强^[19,23-24]。Lu *et al*^[22]发现用反义 γ -Synuclein能够抑制乳腺癌T47D细胞的非停泊依赖性生长能力。Gupta *et al*^[25]用酵母双杂交技术发现了与 γ -Synuclein相互作用的蛋白质—有丝分裂控制点蛋白BubR1, γ -Synuclein能够通过26S蛋白酶体降解BubR1蛋白, 使得肿瘤细胞跨过有丝分裂控制点的限制而持续性增长, 也造成了染色体非整倍体现象。Inaba *et al*^[26]研究提示 γ -Synuclein并不降低BubR1蛋白的量, 而是通过结合于BubR1竞争性抑制了BubR1与微管动力蛋白—着丝粒蛋白E(centromeric protein E, CENP-E)的结合, 从而抑制了有丝分裂控制点的信号通路。因此 γ -Synuclein的过表达不仅导致BubR1功能的丧失, 也抑制了caspase3和caspase9的活性, 使肿瘤细胞对噻氮酯唑(nocodazole)耐药^[27]。Jiang *et al*^[28-30]研究发现, γ -Synuclein能够作为伴侣蛋白参与热休克蛋白为基础的雌激素受体ER- α 蛋白复合物的组装, 从而增加ER- α 的转录以及与配体雌激素的结合能力, 似乎 γ -Synuclein增加乳腺癌增殖能力是ER- α 依赖性的, 然而Inaba *et al*^[26]发现, 过度表达 γ -Synuclein的ER- α 阳性或阴性的乳腺癌细胞的增殖能力都显著增强, 也伴随有丝分裂阻滞的标志物—细胞分裂调控蛋白2(Cdc2)激酶活性和组蛋白H3磷酸化水平的降低。此外, γ -Synuclein在细胞有丝分裂的后期及末期定位于中间体及纺锤体极端, 并与中心体蛋白相互作用, 中心体功能失调常造成染色体不稳定性、非整倍体以及多重纺锤体极等现象, γ -Synuclein在其中所起的作用尚不明^[8]。

Surgucheva *et al*^[31]在视网膜母细胞瘤的研究中发现转染 γ -Synuclein的细胞的基质金属蛋白酶MMP9、MMP2表达增强, 从而通过降解及重塑细胞外基质, 以利于肿瘤细胞的迁移穿过细胞基质、基底膜、血管及淋巴管而向远处侵袭。 γ -Synuclein可能通过激活MAPK信号通路磷酸化激活AP-1, 而导致MMP9、MMP2基因转录活性的增强; MAPs(microtubule-associated protein, MAPs)主要参与微管的装配并增加微管的稳定性。 γ -Synuclein通过和MAPs作用调节

细胞骨架的结构和装配动态, 增强细胞的运动性, 现已认识到细胞骨架重组可能导致肿瘤细胞具有更大的侵袭性^[24]。Pan *et al*^[32]研究发过表达 γ -Synuclein能够激活小G蛋白RHO家族成员, 包括: RHO/RAC/CDC42等的GTP结合的激活型, 从而增强乳腺癌及卵巢癌细胞的迁移及侵袭能力。如果用RHO/RAC/CDC42等抑制剂C. difficile Toxin B则能够抑制转染及未转染 γ -Synuclein的乳腺癌及卵巢癌细胞的迁移及侵袭能力; Jia *et al*^[24]实验用 γ -Synuclein转染乳腺癌MDA-MBA-435细胞, 发现转染后的细胞在体外具有更强的迁移侵袭能力, 接种于裸鼠后, 转染后的细胞成瘤后体积更大, 免疫组化提示淋巴结转移及肺转移的情况更明显。

Pan *et al*^[33]发现转染 γ -Synuclein的乳腺癌及卵巢癌细胞对紫杉醇和长春碱等化疗药耐药性增强, 伴随JNK信号通路及下游的Caspase3活性的减弱, 同时ERK1/2激酶的活性增强, 如果用ERK通路的抑制剂U0126先处理细胞, 能够缓解抗微管形成和有丝分裂的化疗药紫杉醇和长春碱的耐药, γ -Synuclein的过表达对DNA损伤化疗药依托泊甙的作用则没有影响。Singh *et al*^[34]的研究证实 γ -Synuclein与有丝分裂控制点蛋白BubR1的相互作用可能增强肿瘤细胞的耐药。他们设计了一个能与 γ -Synuclein相互作用的多肽片段ANK, 向转染 γ -Synuclein后的乳腺癌MCF-7细胞注射ANK, 能够达到与抗微管化疗药噻氮酯唑对未转染的MCF-7细胞一样的杀伤效果。同时还发现ANK使转染 γ -Synuclein的MCF-7细胞对紫杉醇的耐药性下降了3.5倍。免疫共沉淀证实了ANK竞争性抑制了 γ -Synuclein与有丝分裂控制点蛋白BubR1的结合; 流式细胞仪证实了细胞周期G₁期的DNA含量增加, 组蛋白H3磷酸化水平增加, 提示ANK恢复了转染 γ -Synuclein的MCF-7细胞对紫杉醇的敏感性, 有丝分裂阻滞作用增强。

总之, 生理状态下, γ -Synuclein的分布具有很高的组织特异性, 主要表达于神经组织, 而在病理状态下, 特别是在肿瘤的发生发展过程中, γ -Synuclein的分布丧失了组织特异性, 在原先不表达或低表达 γ -Synuclein的组织中, 如乳腺、卵巢、肝、胃、胰腺等异常高表达, 具备了作为一个有效的肿瘤标志物的条件。目前, γ -Synuclein作为乳腺癌诊断的标志物及影响预后的因子已进行了广泛的研究, 而 γ -Synuclein的

■创新盘点

本文系统总结近年来 γ -Synuclein基因在各肿瘤中的研究进展, 从基因和蛋白的表达、表达的调控及对肿瘤生物学特性的影响等方面揭示了 γ -Synuclein作为肿瘤标志物和生物治疗靶点的潜在应用价值。

■应用要点

γ -Synuclein 消化系统肿瘤中有较好的肿瘤表达特异性, 有望成为良好的肿瘤标志物。

生物学功能, 包括对消化系肿瘤的侵袭转移、凋亡、化疗耐药的影响尚未明了。对 γ -Synuclein 的生物学功能及相关机制的深入研究, 以及作为血清及体液肿瘤标志物和化疗耐药判断的运用价值在临床上的进一步检验, 使其有望成为一个新的肿瘤诊断标志物及治疗的靶点。

4 参考文献

- Ahmad M, Attoub S, Singh MN, Martin FL, El-Agnaf OM. Gamma-synuclein and the progression of cancer. *FASEB J* 2007; 21: 3419-3430
- Ji H, Liu YE, Jia T, Wang M, Liu J, Xiao G, Joseph BK, Rosen C, Shi YE. Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. *Cancer Res* 1997; 57: 759-764
- Lavedan C, Leroy E, Dehejia A, Buchholtz S, Dutra A, Nussbaum RL, Polymeropoulos MH. Identification, localization and characterization of the human gamma-synuclein gene. *Hum Genet* 1998; 103: 106-112
- Ninkina NN, Alimova-Kost MV, Paterson JW, Delaney L, Cohen BB, Imreh S, Gnuchev NV, Davies AM, Buchman VL. Organization, expression and polymorphism of the human persyn gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1417-1424
- Lavedan C. The synuclein family. *Genome Res* 1998; 8: 871-880
- Surguchov A, Palazzo RE, Surgucheva I. Gamma synuclein: subcellular localization in neuronal and non-neuronal cells and effect on signal transduction. *Cell Motil Cytoskeleton* 2001; 49: 218-228
- Surguchov A, McMahan B, Masliah E, Surgucheva I. Synucleins in ocular tissues. *J Neurosci Res* 2001; 65: 68-77
- Surgucheva I, McMahon B, Surguchov A. gamma-synuclein has a dynamic intracellular localization. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006; 63: 447-458
- Czekierdowski A, Czekierdowska S, Wielgos M, Smolen A, Kaminski P, Kotarski J. The role of CpG islands hypomethylation and abnormal expression of neuronal protein synuclein-gamma (SNCG) in ovarian cancer. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 381-386
- Guo J, Shou C, Meng L, Jiang B, Dong B, Yao L, Xie Y, Zhang J, Chen Y, Budman DR, Shi YE. Neuronal protein synuclein gamma predicts poor clinical outcome in breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 1296-1305
- Bruening W, Giasson BI, Klein-Szanto AJ, Lee VM, Trojanowski JQ, Godwin AK. Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary. *Cancer* 2000; 88: 2154-2163
- Zhao W, Liu H, Liu W, Wu Y, Chen W, Jiang B, Zhou Y, Xue R, Luo C, Wang L, Jiang JD, Liu J. Abnormal activation of the synuclein-gamma gene in hepatocellular carcinomas by epigenetic alteration. *Int J Oncol* 2006; 28: 1081-1088
- Li Z, Scwabas GM, Peng B, Hess KR, Abbruzzese JL, Evans DB, Chiao PJ. Overexpression of synuclein-gamma in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2004; 101: 58-65
- Wu K, Quan Z, Weng Z, Li F, Zhang Y, Yao X, Chen Y, Budman D, Goldberg ID, Shi YE. Expression of neuronal protein synuclein gamma gene as a novel marker for breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 259-267
- Iwaki H, Kageyama S, Isono T, Wakabayashi Y, Okada Y, Yoshimura K, Terai A, Arai Y, Iwamura H, Kawakita M, Yoshiki T. Diagnostic potential in bladder cancer of a panel of tumor markers (calreticulin, gamma-synuclein, and catechol-O-methyltransferase) identified by proteomic analysis. *Cancer Sci* 2004; 95: 955-961
- Liu H, Liu W, Wu Y, Zhou Y, Xue R, Luo C, Wang L, Zhao W, Jiang JD, Liu J. Loss of epigenetic control of synuclein-gamma gene as a molecular indicator of metastasis in a wide range of human cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 7635-7643
- Zhou CQ, Liu S, Xue LY, Wang YH, Zhu HX, Lu N, Xu NZ. Down-regulation of gamma-synuclein in human esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1900-1903
- Lu A, Gupta A, Li C, Ahlborn TE, Ma Y, Shi EY, Liu J. Molecular mechanisms for aberrant expression of the human breast cancer specific gene 1 in breast cancer cells: control of transcription by DNA methylation and intronic sequences. *Oncogene* 2001; 20: 5173-5185
- Yanagawa N, Tamura G, Honda T, Endoh M, Nishizuka S, Motoyama T. Demethylation of the synuclein gamma gene CpG island in primary gastric cancers and gastric cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2447-2451
- Liu H, Zhou Y, Boggs SE, Belinsky SA, Liu J. Cigarette smoke induces demethylation of prometastatic oncogene synuclein-gamma in lung cancer cells by downregulation of DNMT3B. *Oncogene* 2007; 26: 5900-5910
- Lu A, Li Q, Liu J. Regulatory mechanisms for abnormal expression of the human breast cancer specific gene 1 in breast cancer cells. *Sci China C Life Sci* 2006; 49: 403-408
- Lu A, Zhang F, Gupta A, Liu J. Blockade of AP1 transactivation abrogates the abnormal expression of breast cancer-specific gene 1 in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 31364-31372
- Liu J, Spence MJ, Zhang YL, Jiang Y, Liu YE, Shi YE. Transcriptional suppression of synuclein gamma (SNCG) expression in human breast cancer cells by the growth inhibitory cytokine oncostatin M. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 99-107
- Jia T, Liu YE, Liu J, Shi YE. Stimulation of breast cancer invasion and metastasis by synuclein gamma. *Cancer Res* 1999; 59: 742-747
- Gupta A, Inaba S, Wong OK, Fang G, Liu J. Breast cancer-specific gene 1 interacts with the mitotic checkpoint kinase BubR1. *Oncogene* 2003; 22: 7593-7599
- Inaba S, Li C, Shi YE, Song DQ, Jiang JD, Liu J. Synuclein gamma inhibits the mitotic checkpoint function and promotes chromosomal instability of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 25-35
- Mao Y, Abrieu A, Cleveland DW. Activating and silencing the mitotic checkpoint through CENP-E-dependent activation/inactivation of BubR1. *Cell* 2003; 114: 87-98
- Jiang Y, Liu YE, Lu A, Gupta A, Goldberg ID, Liu J, Shi YE. Stimulation of estrogen receptor signaling by gamma synuclein. *Cancer Res* 2003; 63: 3899-3903
- Liu YE, Pu W, Jiang Y, Shi D, Dackour R, Shi YE. Chaperoning of estrogen receptor and induction of

- mammary gland proliferation by neuronal protein synuclein gamma. *Oncogene* 2007; 26: 2115-2125
- 30 Jiang Y, Liu YE, Goldberg ID, Shi YE. Gamma synuclein, a novel heat-shock protein-associated chaperone, stimulates ligand-dependent estrogen receptor alpha signaling and mammary tumorigenesis. *Cancer Res* 2004; 64: 4539-4546
- 31 Surgucheva IG, Sivak JM, Fini ME, Palazzo RE, Surguchov AP. Effect of gamma-synuclein overexpression on matrix metalloproteinases in retinoblastoma Y79 cells. *Arch Biochem Biophys* 2003; 410: 167-176
- 32 Pan ZZ, Bruening W, Godwin AK. Involvement of RHO GTPases and ERK in synuclein-gamma enhanced cancer cell motility. *Int J Oncol* 2006; 29: 1201-1205
- 33 Pan ZZ, Bruening W, Giasson BI, Lee VM, Godwin AK. Gamma-synuclein promotes cancer cell survival and inhibits stress- and chemotherapy drug-induced apoptosis by modulating MAPK pathways. *J Biol Chem* 2002; 277: 35050-35060
- 34 Singh VK, Zhou Y, Marsh JA, Uversky VN, Forman-Kay JD, Liu J, Jia Z. Synuclein-gamma targeting peptide inhibitor that enhances sensitivity of breast cancer cells to antimicrotubule drugs. *Cancer Res* 2007; 67: 626-633

编辑 李军亮 电编 郭海丽

■同行评价

本文条理分明, 有系统的分析和有价值的科学结论, 若能将综述的重点放在胃肠肿瘤方面, 将是一篇很好的文章.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务. (常务副总编辑: 张海宁 2008-05-28)