

• 综 述 •

SEPT9 基因在肿瘤中的研究进展*

张苗苗¹, 余 辉¹, 陈 庆¹, 代艳梅¹, 陈 洪¹综述, 李世宝², 马 萍², 李朋朋^{2△} 审校
(1. 徐州医科大学医学技术学院; 2. 徐州医科大学附属医院检验科, 江苏徐州 221000)

摘 要: Septin 9(SEPT9)基因是保守骨架蛋白基因家族成员之一,具有三磷酸鸟苷酶活性(GTPase),可参与细胞极化、细胞分裂和细胞膜重构等多种生物过程。研究证实 SEPT9 与诸如恶性肿瘤等人类疾病发生发展密切相关,且 SEPT9 已成为现阶段肿瘤相关研究的新热点。本文阐述了 SEPT9 基因的结构特点、SEPT9 蛋白作用机制及其在多种常见肿瘤发生进展中的作用,探讨了其作为标志物在肿瘤早期筛查中的潜在应用价值。

关键词: Septin 9; 肿瘤; 甲基化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.019

中图法分类号:R730.43

文章编号:1673-4130(2019)04-0453-06

文献标识码:A

Research progress of SEPT9 gene in tumor*

ZHANG Miaomiao¹, DAI Yanmei¹, CHEN Qing¹, CHEN Hong¹,
YU Hui¹, LI Shibao², MA Ping², LI Pengpeng^{2△}

(1. Medical Technology Institute of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China;

2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical
University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Septin 9 (SEPT9) gene, a member of the conserved framework protein genes family, has guanosine triphosphatase (GTPase) activity and play an important role in a wide range of biological processes such as cell division, cell polarization and membrane remodeling. Accumulated evidence have confirmed that SEPT9 is closely related to the generation and development of human diseases. And SEPT9 has become the new aroused general interest in tumor related research at this stage. This article mainly reviews the structural features of SEPT9 gene, action mechanism of SEPT9 protein and the role of SEPT9 gene in a variety of common oncogenesis, and explores the potential value of SEPT9 as a marker in early tumor screening.

Key words: septin 9; tumor; methylation

1971 年, HARTWELL 等^[1]首次报道了 SEPT 基因家族。迄今为止,这个基因家族发现了 Septin 1 至 Septin 14 共 14 个家族成员,广泛分布于除植物外所有真核生物中,且与细胞分裂有关^[2]。SEPT 基因家族的大多数成员有着相同的组成结构:可变的 N 端结构域与 C 端结构域以及高度保守的 p-loop 状三磷酸鸟苷(GTP)酶结构域。最新的研究表明,SEPT 基因家族的某些成员与肿瘤的发生发展密切相关,其在肿瘤中的作用逐渐成为研究热点。SEPT9 作为该家族中的一员,因其特殊的结构和在肿瘤中的异常表达引起科学家的关注。本文主要就 SEPT9 基因的结构特点、SEPT9 蛋白作用机制及其在肿瘤中发生发展中

的作用作简要概述。

1 SEPT9 基因的结构特点

SEPT9 基因位于人类染色体 17q25.3,含有 17 个外显子,长约 240×10³ bp,编码 15 种多肽。转录本 1 存在于除胸腺及脑组织之外的全部组织中,转录本 2、3 和 4 在胎儿组织中表达水平较低^[3]。SEPT9 有多个亚型且彼此之间存在一定的核苷酸序列相似性和一定的氨基酸一致性。SEPT9-v1、SEPT9-v2 和 SEPT9-v3 三种亚型的区别在于其 N 端氨基酸个数分别相差 25、18、7;SEPT9-v5 和 SEPT9-v4 的 N 端是 SEPT9-v1、2 和 3 N 端的截短形式且 SEPT9-v5 的 N 端形式更为截短^[4]。SEPT9 基因转录产物有多个

* 基金项目:江苏省十三五“科教强卫”青年医学人才(QNRC2016781);江苏省高等学校大学生实践创新训练计划重点项目(677, 201710313018Z)。

△ 通信作者, E-mail: lpeng1003@sina.com。

本文引用格式:张苗苗,余辉,陈庆,等. SEPT9 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 453-458.

变异剪接和翻译起始位点^[5], SEPT9 基因 3'端和 5'端分别可产生 3 种、6 种不同的 mRNA 变异剪接体。因此, SEPT9 基因共有 18 种变异剪接体。

该基因的 18 种变异剪接体之间有一个共同特点—在大多数情况下编码的蛋白质相同, 相对分子质量在 $30 \times 10^3 \sim 65 \times 10^3$ 之间^[6]。SEPT9 基因在结构有另一特点—有较长的脯氨酸区域的 N 端和无卷曲结构域的 C 端。SEPT9 有将其他蛋白募集至细胞质的定位功能^[7], 该功能是通过 SEPT9 中央区域鸟核苷酸序列与诸多细胞骨架成分之间相互作用和不断互相衔接而实现。SEPT9 GTP 结构域若发生突变, 会引起细胞形态改变而失去正常细胞的极性; 若过度表达将影响其复合物形成, 致使细胞基因组不稳定而向肿瘤细胞转化^[8]。此外, SEPT9 表达的八聚体蛋白质在细胞分裂终末阶段也发挥重要作用^[9]。

2 SEPT9 蛋白的作用机制

2.1 Rho 信号通路 Rho 蛋白是具有 GTP 酶活性的小分子蛋白, 它可以调控下游效应分子的表达, 从而影响细胞骨架的形成、介导细胞与细胞或基质间的黏附, 进而作用于肿瘤细胞的转移及侵袭^[10]。Rho-tekkin 蛋白是 Rho 的作用分子, 可以阻碍 SEPT9 基因纤维结构的形成, 从而影响细胞分裂等正常生理活动^[11]。YEH 等^[12]研究结果显示低硬度水凝胶上的内皮细胞的 SEPT9 表达水平较高, 抑制 RhoA 通路, 证明 SEPT9 是一种 RhoA 抑制剂。另外, 当 SEPT9-siRNA 转染的内皮细胞接种在低硬度水凝胶上时, 内皮细胞增殖明显, 首次确立了 SEPT9 作为响应底物刚性的调节剂发挥新作用。抑制 SEPT9 表达可导致低硬度水凝胶上内皮细胞中 RhoA 上游效应物 Src/Vav2 磷酸化的增加, 同时还发现 SEPT9 可以通过与 p114GEF 相关联或通过抑制 Src/Vav2 途径来减慢细胞周期进展, 从而抑制 LSG 上的 RhoA 活性。此研究证明 LSG 通过对整联蛋白的失活导致 SEPT9 表达增加, 从而减弱 Src/Vav2/RhoA 通路活化来抑制内皮细胞增殖。

2.2 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路 c-Jun 氨基末端激酶作为丝裂原活化蛋白激酶的信号转导蛋白, 可以被细胞内激活物和细胞外的多种理化刺激因素激活; c-Jun 氨基末端激酶信号通路不仅促进凋亡分子的释放而诱发细胞凋亡, 与细胞形态变化、细胞周期调控以及肿瘤发生进展等密切相关, 还与多种人类疾病的发生、发展有关。以上过程中该信号通路受多种因素的精确调节(如磷酸化调节等)^[13]。GONZALEZ 等^[14]研究发现, Septin 蛋白可以激活 c-Jun 氨基末端激酶信号通路, 从而参与细胞增殖。SEPT9-v1 阻止 JNK 降解, 使 JNK1、2 激酶稳定表达, 显著增加 JNK/C-Jun 的转录活性, 提高 cyclin

D1 蛋白的表达水平, 抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖。SEPT9-v3 也可以与 JNK1、2 相互作用, 类似于 SEPT9-v1, 但 JNK 转录活性增加不如 SEPT9-v1。

2.3 缺氧诱导因子(HIF-1)信号通路 HIF-1 作用于肿瘤细胞的低氧反应通路^[15], 可以改变肿瘤在低氧微环境下的生长和转移, 并增加肿瘤细胞的侵袭转移性。RANKIN 等^[16]发现, HIF-1 由 HIF-1 α 亚基和 HIF-1 β 亚基组成, 是低氧环境下的转录因子。低氧环境下 HIF-1 α 亚基与 HIF-1 β 亚基形成异二聚体, 然后结合到靶基因 DNA 启动子序列的低氧反应元件上, 激活促红细胞生成素、血管内皮生长因子等转录基因, 介导氧运输、生长因子信号通路、葡萄糖摄取和糖酵解等, 使肿瘤细胞继续生存和增殖^[17]。有关研究证实 SEPT9-v1 是结合并稳定 HIF-1 α 的关键因子, 它可以增加 HIF-1 的转录, 活化 SEPT9_v1-HIF-1, 从而生成血管和促进肿瘤的生长^[18]。AMIR 等^[19]发现, HIF-1 α 蛋白与 SEPT9 蛋白同源物 MSF-A 之间相互影响。细胞中高表达的 SEPT9 蛋白可抑制 HIF-1 α 的泛素化和降解, 增加血管内皮生长因子和 HIF-1 α 的表达, 从而促进生成新的肿瘤血管^[11]。另外, SEPT9 蛋白还会使 HIF-1 下游基因的表达上调, 形成新生肿瘤血管, 但是新生血管存在缺陷, 从而使缺氧形成恶性循环。

2.4 细胞分裂受损而产生多倍性或非整倍性 SEPT9 蛋白在细胞分裂间期聚合形成的纤维丝在有丝分裂前期呈现胞质弥散型, 有丝分裂后期在卵裂沟处聚集^[6]。若分裂活跃细胞的 SEPT9 基因表达下调或缺失, 细胞分裂受损而无法完成分裂, 纺锤体不能很好地接触, 使细胞出现多倍性和非整倍性^[13]。PETERSON 等^[20-21]证实, SEPT9 高表达促进了遗传不稳定性, 会引起有丝分裂纺锤体缺陷, 阻碍胞质分裂, 从而引起染色体分离紊乱。

2.5 SEPT9 基因表达及其表观遗传学调控 通过对肿瘤学和表观遗传学的深入研究发现, 在肿瘤发生进展中抑癌基因可通过启动子甲基化表达沉默促进肿瘤进展^[22]。SEPT9 是抑癌基因家族成员之一^[23], 在多种肿瘤中发生 DNA 甲基化。DNA 甲基化是真核生物中研究最为深入的表观遗传学标志, 会影响基因的表达, 主要包括全基因组的低甲基化以及某些修复基因和抑癌基因的高甲基化^[24-25]。在脊椎动物中, 约有半数基因的启动子上有 CpG 岛, 该区域常发生异常高甲基化^[26], SEPT9 基因异常甲基化会引起自身基因表达异常, 降低基因的转录活性, 导致生理功能异常, 最终诱导癌症的发生。例如, AHMED 等^[27]发现转录本 SEPT-v2 启动子 gamma 区域的异常高甲基化与结直肠癌的发生密切相关; ANDREAS 等^[28]对头颈部鳞癌患者的肿瘤组织和血浆样本研究发现,

头颈部鳞癌组织和血浆中 SEPT9 基因启动子区甲基化水平显著高于癌旁组织与健康体检者的血浆。上述研究表明 SEPT9 基因启动子甲基化在肿瘤进展中发挥重要作用。

3 SEPT9 与肿瘤的关系

3.1 SEPT9 与结直肠癌 结直肠癌的发生与发展经历多阶段演变,有多种基因参与,并受多种因素影响。目前“腺瘤→癌变”学说^[27]是较为公认的机制,包括染色体不稳定(CIN)、微卫星不稳定(MSI)和 CpG 岛甲基化(CIMP)等,这三种机制可以单独致病,也可以综合作用。在腺瘤进展为癌的过程中,甲基化基因的 mRNA 和蛋白表达水平逐渐降低,而在去甲基化治疗之后,两者的表达水平升高,该结果说明结直肠癌变可能与基因甲基化有关^[29]。人类约有一半的基因启动子位于 CpG 岛中,其胞嘧啶主要通过 DNA 甲基转移酶进行甲基化,因此 CpG 岛也是发生甲基化异常的关键部位^[30]。癌基因或抑癌基因的高甲基化或低甲基化都会导致相应基因的异常表达,从而不能发挥正常的生理功能,进而导致结直肠癌的发生。在结直肠癌细胞中,SEPT9 基因 v2 转录的启动子区域特定位点胞嘧啶会发生异常甲基化,但健康结直肠细胞却不发生,从而为结直肠癌筛查提供了一种理想的甲基化分子标志物^[31]。检测结直肠癌患者外周血中异常甲基化的 SEPT9 基因的 DNA 的方法具有较高的敏感性和特异性,该方法检出率与患者性别、年龄和肿瘤部位无关^[31-35]。2005 年,CHEN 等^[36]检测结直肠癌患者粪便中 SEPT9 基因的甲基化,发现其有较高的阳性率,并且晚期患者的阳性率明显升高。2008 年,LOFTON 等^[37]发现在结直肠癌组织和外周血中 SEPT9-v2 启动子区甲基化水平较高,检测的敏感性和特异性分别为 69%和 86%。GRUTZMANN 等^[38]通过双盲法病例对照研究测得结直肠癌患者血浆中甲基化的 SEPT9 基因阳性率(48%,120/252)明显高于对照组(7%,7/102)。该研究中,研究对象包括其他恶性肿瘤患者和非恶性疾病患者,更能体现 SEPT9 与结直肠癌之间的关系。研究测得 3 组(结直肠癌组、其他恶性肿瘤组和非恶性疾病组)甲基化 SEPT9 基因的阳性率分别为 58%(73/126)、11.46%(11/96)和 13.02%(41/315)。该结果说明相比于患其他疾病患者和正常人群,结直肠癌患者 SEPT9 基因的甲基化水平明显升高。DEVOS 等^[32]检测结直肠癌患者血浆甲基化的 SEPT9 基因的敏感性为 89%~93%,特异性为 68%~72%。XUE 等^[39]进行 meta 分析检测早期 CRC 患者外周血和粪便中 SEPT9 基因,发现其甲基化水平均增高。因此,SEPT9 的 DNA 甲基化是早期诊断结直肠癌的有价值的标志物。

3.2 SEPT9 与乳腺癌 SEPT9 基因在乳腺癌中可

能发挥癌基因功能。研究显示,SEPT9 在人乳腺癌组织和乳腺肿瘤细胞系中呈高表达,可下调细胞凋亡相关蛋白 Thsp1 和 Bax 表达,且这种效应可被 SEPT9 沉默逆转^[40],提示 SEPT9 可能通过调节肿瘤细胞凋亡来影响乳腺癌进展。在乳腺癌的组织和人乳腺癌细胞株 MCF-7、MCF10A 中,SEPT9 的 mRNA 和蛋白的表达水平较高;SEPT9 过表达会使细胞增殖速度、癌组织的侵袭性和染色体异倍体数目增多^[41]。但在不同瘤种中 SEPT9 不同 isoforms 的表达不同,如乳腺癌细胞中的 SEPT9-v1 限制 c-Jun 氨基末端激酶的降解并增加该酶的转录活性,导致与细胞癌变密切相关的人类细胞周期蛋白 D1 的表达增加。SEPT9-v1 过度表达会使乳腺上皮细胞表型向间质细胞转变,进而促进乳腺癌的发展。CONNOLLY 等^[42]发现在高分级乳腺癌中,SEPT9-v1,3,6,7 亚型表达最高,SEPT9-v2,5 次之,SEPT9-v4 几乎检测不到。上述证据提示 SEPT9 不同 isoforms 在乳腺癌进展中作用迥异。

3.3 SEPT9 与卵巢癌 研究表明,卵巢癌与 SEPT9 异常表达密切相关。例如,SCOTT 等^[43]分析良性、恶性和交界性的浆液性和黏液性卵巢肿瘤组织的差异基因时发现,SEPT9-v1 和 SEPT9-v4mRNA 在卵巢交界性肿瘤组织中特异性高表达,而在良性和恶性卵巢肿瘤组织中 SEPT9 基因的表达未发生改变。另外,SEPT9-v1 转录产物高表达的同时,SEPT9-v4 的转录产物也高表达,且两者的比率对肿瘤表型为恶性还是交界性有一定的影响。该结果说明 SEPT9 基因中 SEPT9-v1 和 SEPT9-v4 的 mRNA 表达的改变会影响卵巢交界性肿瘤的发生。吕讷男等^[44]发现,交界性和恶性卵巢肿瘤组织 SEPT9 蛋白的阳性率比良性卵巢肿瘤组织的阳性率高,且恶性肿瘤组织高于交界性,提示在卵巢癌的进展中 SEPT9 蛋白可能发挥作用。还有研究发现 SEPT9 蛋白在卵巢癌患者外周血中表达显著高于盆腔良性疾病患者和健康体检者^[45],且与肿瘤转移正相关,提示 SEPT9 蛋白具有卵巢癌的肿瘤标志物的潜能。

3.4 SEPT9 与白血病 研究发现,基因融合在白血病患者中很常见,其中在混合型白血病(MLL)中基因重排最为常见^[46]。SEPT9 与 MLL 基因的 N 端碱基序列发生框内融合产生嵌合蛋白^[47-48]。SEPT 家族基因中 SEPT 2,5,6,11 也可以与 MLL 基因发生融合^[47-50]。SEPT9 和 MLL 基因发生融合所引起的疾病包括骨髓增生异常综合征和急性淋巴细胞白血病等,但相关机制还未明确。KUROSU 等^[51]在一例急性单核细胞白血病患者中发现,其发生 t(11;17)(q23;q25)并发生 SEPT9 与 MLL 的基因融合。SANTOS 等^[52]发现,在急性髓系白血病患者中,

SEPT9 5'端外显子 2 和 3 与 MLL 3'端外显子 8 发生融合。KREUZIGER 等^[53]发现一例骨髓增生异常综合征患者中 SEPT9 基因与 MLL 基因发生融合。除此以外,还发现白血病患者中也存在 17q25 缺失和 AML1 基因扩增^[54-56]。曾亮等^[57]研究发现在大 B 细胞淋巴瘤组织中,SEPT9 蛋白水平越低,其化疗敏感性越高,提示检测淋巴瘤化疗敏感性时,SEPT9 蛋白可能作为候选标志物。

3.5 SEPT9 与头颈部鳞癌(HNSCC) DNA 甲基化会使染色质压缩进而抑制基因转录或使基因表达下调,识别甲基化标志物能早期检测 HNSCC。BENNETT 等^[58]检测出 HNSCC 的 5 个高度甲基化基因,SEPT9 是其中之一,说明 SEPT9 与 HNSCC 发生密切相关。随后,SCHRÖCK 等^[59]的研究表明,血浆甲基化的 SEPT9 是 HNSCC 的一种有价值的早期诊断指标。在 HNSCC 中,HIF 与 TGF- β 信号途径相互协同从而影响 HNSCC 的进展和预后。SEPT9 可以阻碍 HIF-1 α 的泛素化和降解,反馈激活 TGF- β 信号途径,但表观遗传学改变会破坏反馈激活机制,从而使 HNSCC 增殖失控和凋亡抑制。矛盾的是,STANBERRY 等^[60]却发现,与正常组织相比,SEPT9-v1 在 HNSCC 组织中表达升高,且与 HNSCC 的分期正相关,提示 SEPT9 在 HNSCC 进展中可能发挥促癌作用。以上研究表明,在头颈部鳞癌进展中 SEPT9 基因到底发挥何种作用还需进一步研究。

3.6 SEPT9 与肺癌 肺癌高危人群的筛查常用策略为 CT 检查,但其严重依赖于检查者的经验,且患者依从性差,不适合作为早期筛查手段。研究发现肺癌患者 SEPT9 蛋白表达减少^[61],且 SEPT9 基因启动区存在甲基化,提示 SEPT9 基因启动区甲基化有诊断肺癌的潜能。随后,POWROZEK 等^[62]对 100 例健康人群和 70 例肺癌患者进行研究发现,肺癌组(44.3%,31/70 例)患者外周血 SEPT9 基因甲基化阳性率显著高于健康体检者(4%,4/100 例),提示外周血 SEPT9 基因甲基化水平的检测可能有助于肺癌的早期诊断。

3.7 SEPT9 与其他肿瘤 研究证实,SEPT9 还与诸多肿瘤有关。有关前列腺癌的研究表明,SEPT9 基因在前列腺癌组织中高表达,SEPT9-v1a 的转录活性相对正常组织增加;SEPT9-v1 表达沉默会抑制肿瘤的生长,HIF-1 α 与该过程关系密切^[63],提示 SEPT9 基因家族在前列腺癌的发生进展中发挥重要作用。另外,有关胃癌的小样本研究发现,SEPT9 基因在胃癌组织中也存在甲基化,提示 SEPT9 基因甲基化也是一种胃癌的生物标志物^[64-65]。此外,还有研究发现肾细胞癌、子宫内膜癌、胰腺癌等肿瘤中高表达 SEPT9。

4 结 论

SEPT9 基因与多种肿瘤发生进展密切相关,在不

同肿瘤中 SEPT9 基因的表达和作用不尽相同。在结直肠癌中 SEPT9 甲基化阳性率较高,mRNA 和蛋白表达水平降低,可通过检测 SEPT9 基因甲基化程度进行结直肠癌的早期筛查和辅助诊断;在乳腺癌中 SEPT9 高表达,mRNA 和蛋白表达水平升高;在卵巢肿瘤中 SEPT9-v1 和 SEPT9-v4 高表达,并通过两者比率对肿瘤进行表型分型。常规检测肿瘤的方法有 X 线检查、病理活检、细胞穿刺等,前者存在辐射,后两个为有创检查。相比于常规方法,用 SEPT9 甲基化进行肿瘤筛查和早期诊断可以做到早期发现、早期治疗,且无创、容易普及、可以定量和动态监测;但当其含量较少时检测不到会造成漏检。目前 SEPT9 尚未进行大规模实验,无法确定各期肿瘤中其浓度大小,尚无法进行肿瘤分期。综上所述,仍需进一步探究 SEPT9 基因与疾病的联系及其在疾病中的作用机制和临床价值,随着研究的进展,有望拥有一个新的、有效的治疗靶点和筛查肿瘤的早期标志物,在肿瘤的发生发展和早期诊断、筛查中发挥巨大的作用。

参考文献

- [1] HARTWELL L H. Genetic control of the cell division cycle in yeast IV Genes controlling bud emergence and cytokinesis[J]. *Exp Cell Res*, 1971, 69(2): 265-276.
- [2] 余智操,吴晋,张琼,等. SEPT9 基因与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018(2): 297-301.
- [3] MCILHATTON M A, BURROWS J F, DONAGHY P G, et al. Genomic organization, complex splicing pattern and expression of a human septin gene on chromosome 17q25.3[J]. *Oncogene*, 2001, 20(41): 5930-5939.
- [4] HALL P A. The pathobiology of the septin gene family [J]. *Journal Pathol*, 2004, 204(4): 489-505.
- [5] 温蕾,冯义朝,杜夏,等. SEPT9 基因甲基化在结直肠癌诊断中的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2017(6): 381-384.
- [6] 吕炳建,来茂德. Septin 基因家族与人类疾病[J]. *国际遗传学杂志*, 2006, 29(6): 441-445.
- [7] SELLIN M E, STENMARK S, GULLBERG M. Mammalian SEPT9 isoforms direct microtubule-dependent arrangements of septin core heteromers[J]. *Mol Bio Cell*, 2012, 23(21): 4242.
- [8] GOLAN M. SEPT9 is required for the association between HIF-1 α and importin- α to promote efficient nuclear translocation[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(14): 2297-2308.
- [9] SMITH C, DOLAT L, ANGELIS D, et al. Septin 9 Exhibits Polymorphic Binding to F-Actin and Inhibits Myosin and Cofilin Activity. [J]. *J Mol Bio*, 2015, 427(20): 3273-3284.
- [10] RATH N, OLSON M F. Rho-associated kinases in tumorigenesis; re-considering ROCK inhibition for cancer therapy[J]. *Embo Reports*, 2012, 13(10): 900-908.
- [11] 林春燕,税青林. SEPT9 与恶性肿瘤的研究进展[J]. *泸州医学院学报*, 2013, 36(2): 186-188.

- [12] YEH Y T, HUR S S, CHANG J, et al. Matrix stiffness regulates endothelial cell proliferation through septin 9 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):46889.
- [13] MINGOSION A M, MARIETTA P M, KOLLER E, et al. Inhibition of JNK reduces G2/M transit independent of p53, leading to endoreduplication, decreased proliferation, and apoptosis in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23(2):596-604.
- [14] GONZALEZ M E, MAKAROVA O, PETERSON E A, et al. Up-regulation of SEPT9_v1 stabilizes c-Jun-N-Terminal kinase and contributes to its pro-proliferative activity in mammary epithelial cells [J]. *Cellular Signalling*, 2009, 21(4):477-487.
- [15] BÁRDOS J I, ASHCROFT. Hypoxia-inducible factor-1 and oncogenic signaling [J]. *Bioessays News Dev Bio*, 2004, 26(3):262-269.
- [16] RANKIN E B, GIACCIA A J. Hypoxic control of metastasis [J]. *Science*, 2016, 352(6282):175-180.
- [17] 刘文, 狄建忠, 邹扬, 等. SEPT 9 基因与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2010, 30(9):798-801.
- [18] 马强. 人类 SEPT9 蛋白致病机制的研究进展 [J]. *医学美容*, 2015, 24(4):769-770.
- [19] AMIR S, WANG R, MATZKIN H, et al. MSF-A interacts with hypoxia-inducible factor-1alpha and augments hypoxia-inducible factor transcriptional activation to affect tumorigenicity and angiogenesis. [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2):856.
- [20] PETERSON E A, STANBERY L, LI C, et al. SEPT9_i1 and genomic instability: Mechanistic insights and relevance to tumorigenesis [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(11):940-949.
- [21] FÜ CHTBAUER A, LASSEN L B, JENSEN A B, et al. Septin9 is involved in septin filament formation and cellular stability [J]. *Bio Chem*, 2011, 392(9):769.
- [22] KAZANETS A, SHORSTOVA T, HILMI K, et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: Paradigms, puzzles and potential [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2016, 1865(2):275-288.
- [23] 蔡克银, 徐梅华, 王晓. 粪便 DNA 中联合 SFRP1 及 SEPT9 基因甲基化检测对老年性结肠癌早期诊断的临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 24(1):25-29.
- [24] XIAOJING YANG, FIDES LAY, HAN HAN, et al. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy [J]. *Tre Pharm Sci*, 2010, 31(11):536-546.
- [25] 张玲, 盛树力, 秦川. 表观遗传学药物的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(3):297-303.
- [26] JONES P A, BAYLIN S B. The epigenomics of cancer [J]. *Cell*, 2007, 128(4):683-692.
- [27] AHMED D, DANIELSEN S A, AAGESEN T H, et al. A tissue-based comparative effectiveness analysis of biomarkers for early detection of colorectal tumors [J]. *Clin Trans Gas*, 2012, 3(12):27.
- [28] SCHRÖCK A, LEISSE A, DE V L, et al. Free-circulating methylated DNA in blood for diagnosis, staging, prognosis, and monitoring of head and neck squamous cell carcinoma patients: an observational prospective cohort study [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(7):1288.
- [29] NAGATA K, KAWAJIRI A, MATSUI S, et al. Filament formation of MSF-A, a mammalian septin, in human mammary epithelial cells depends on interactions with microtubules. [J]. *J Bio Chem*, 2003, 278(20):18538-18543.
- [30] TOYOTA M, AHUJA N, OHE T M, et al. The influence of methylated septin9 gene on RNA and protein level in colorectal cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2011, 17(3):503-509.
- [31] DEVOS T, TETZNER R, MODEL F, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer [J]. *Clin Chem*, 2009, 55(7):1337-1346.
- [32] TANZER M, BALLUFF B, DISTLER J, et al. Performance of epigenetic markers SEPT9 and ALX4 in plasma for detection of colorectal precancerous lesions [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2):9061.
- [33] WARREN J D, WEI X, BUNKER A M, et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer [J]. *BMC Medicine*, 2011, 9(1):133.
- [34] TÓTH K, SIPOS F, KALMR A, et al. Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left- and right-sided colon cancers [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):46.
- [35] CHURCH T R, WANDELL M, LOFTON-DAY C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer [J]. *Gut*, 2014, 63(2):317-325.
- [36] CHEN W D, HAN Z J, SKOLETSKY J, et al. Detection in fecal DNA of colon cancer-specific methylation of the nonexpressed vimentin gene [J]. *J Nat Cancer Institute*, 2005, 97(15):1124-1132.
- [37] LOFTONDAY C, MODEL F, DEVOS T, et al. DNA methylation biomarkers for blood-based colorectal cancer screening [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(2):414.
- [38] GRÜTZMANN R, MOLNAR B, PILARSKY C, et al. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay [J]. *PLoS One*, 2008, 3(11):3759.
- [39] XUE M, LAI S C, WANG L J. Non-invasive DNA methylation biomarkers in colorectal cancer: A systematic review [J]. *J Dig Dis*, 2016, 16(12):699-712.
- [40] MONTAGNA C, LYU M S, HUNTER K, et al. The Septin 9 (MSF) gene is amplified and overexpressed in mouse mammary gland adenocarcinomas and human breast cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(9):2179.
- [41] GONZALEZ M E, PETERSON E A, Privette L M, et al. High SEPT9_V1 expression in human breast cancer cells is associated with oncogenic phenotypes. [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18):8554-8564.

- [42] CONNOLLY D, YANG Z, CASTALDI M, et al. Septin 9 isoform expression, localization and epigenetic changes during human and mouse breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(4):76.
- [43] SCOTT M, MCCLUGGAGE W G, HILLAN K J, et al. Altered patterns of transcription of the septin gene, SEPT9, in ovarian tumorigenesis[J]. *Int J cancer*, 2006, 118(5):1325-1329.
- [44] 吕讷男, 韩超, 徐晓红, 等. 卵巢上皮性癌组织及外周血中 septin-9 的表达情况[J]. *北京医学*, 2015, 37(7): 662-666.
- [45] 吕讷男, 姚洪文, 肖汀, 等. 卵巢上皮性癌患者外周血中 septin-9 和 clusterin 蛋白的表达及其意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(9):679-684.
- [46] CERVEIRA N, BIZARRO S, TEIXEIRA M R. MLL-SEPTIN gene fusions in hematological malignancies[J]. *Bio Chem*, 2011, 392(8-9):713-724.
- [47] ONO R, TAKI T, TAKETANI T, et al. SEPTIN6, a human homologue to mouse Septin6, is fused to MLL in infant acute myeloid leukemia with complex chromosomal abnormalities involving 11q23 and Xq24. [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(2):333-337.
- [48] OSAKA M, ROWLEY J D, ZELEZNIK-LE N J. MSF (MLL septin-link fusion), a fusion partner gene of MLL, in a therapy-related acute myeloid leukemia with a t(11; 17)(q23;q25)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(11): 6428.
- [49] KOJIMA K, SAKAI I, HASEGAWA A, et al. FIJ10849, a septin family gene, fuses MLL in a novel leukemia cell line CNLBC1 derived from chronic neutrophilic leukemia in transformation with t(4;11)(q21;q23). [J]. *Leukemia*, 2004, 18(5):998-1005.
- [50] TAKI T, OHNISHI H, SHINOHARA K, et al. AF17q25, a putative septin family gene, fuses the MLL gene in acute myeloid leukemia with t(11; 17)(q23;q25)[J]. *Cancer Research*, 1999, 59(17):4261-5.
- [51] KUROSU T, TSUJI K, OHKI M, et al. A variant-type MLL/SEPT9, fusion transcript in adult de novo acute monocytic leukemia (M5b) with t(11;17)(q23;q25)[J]. *Int J Hematol*, 2008, 88(2):192.
- [52] SANTOS J, CERVEIRA N, CORREIA C, et al. Coexistence of alternative MLL-SEPT9, fusion transcripts in an acute myeloid leukemia with t(11; 17)(q23;q25) [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010, 197(1):60-64.
- [53] KREUZIGER L M, PORCHER JC, KETTERLING R P, et al. An MLL-SEPT9 fusion and t(11;17)(q23;q25) associated with de novo myelodysplastic syndrome[J]. *Leu Res*, 2007, 31(8):1145.
- [54] SUCAK G T, OGUR G, TOPAL G, et al. Del(17)(q25) in a patient with hairy cell Leukemia; a new clonal chromosome abnormality[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1998, 100(2):152.
- [55] TTYBAKINOJA A, VILPO J, KNUUTILA S. High-resolution oligonucleotide array-CGH pinpoints genes involved in cryptic losses in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cyto Genome Res*, 2007, 118(1):8-12.
- [56] CERVEIRA N, LISBOA S, CORREIA C, et al. Genetic and clinical characterization of 45 acute leukemia patients with MLL gene rearrangements from a single institution [J]. *Molecular Oncology*, 2012, 6(5):553-564.
- [57] 曾亮, 刘铁平, 李志燕, 等. 初探 Septin 9 作为大 B 细胞淋巴瘤化疗敏感性相关标志物[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(22):4226-4229.
- [58] BENNETT K L, KARPENKO M, LIN M T, et al. Frequently methylated tumor suppressor genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Research*, 2008, 68(12):4494-4499.
- [59] SCHRÖCK A, LEISSE A, DE V L, et al. Free-circulating methylated DNA in blood for diagnosis, staging, prognosis, and monitoring of head and neck squamous cell carcinoma patients; an observational prospective cohort study [J]. *Clin Chem*, 2017, 63(7):1288.
- [60] STANBERY L, D' SILVA N J, LEE J S, et al. High SEPT9_v1 Expression Is Associated with Poor Clinical Outcomes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. *Trans Onco*, 2010, 3(4):239-245.
- [61] SCOTT M, HYLAND PL, MCGREGOR G, et al. Multi-modality expression profiling shows SEPT9 to be overexpressed in a wide range of human tumours[J]. *Oncogene*, 2005, 24(29):4688-4700.
- [62] POWRÓZEK T, KRAWCZYK P, KUCHARCZYK T, et al. Septin 9 promoter region methylation in free circulating DNA-potential role in noninvasive diagnosis of lung cancer; preliminary report[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 917.
- [63] AMIR S, GOLAN M, MABJEESH N J. Targeted knock-down of SEPT9_v1 inhibits tumor growth and angiogenesis of human prostate cancer cells concomitant with disruption of hypoxia-inducible factor-1 pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(5):643.
- [64] 李楠, 王贺玲, 梁晓平, 等. SEPTIN 9 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 20(12): 1125-1127.
- [65] 张意琴, 胡笑蓉, 毛雄英, 等. 胃癌组织 Septin 9 基因甲基化及其临床意义研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2014, 24(14):1987-1990.

(收稿日期:2018-08-26 修回日期:2018-12-10)