

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.29.050

γ -突触核蛋白与肿瘤关系的研究进展

赵纪宇 邢念增[△]

(首都医科大学附属北京朝阳医院泌尿外科 北京 100020)

摘要: Synucleins 家族是一种主要在神经元内表达的高度可溶性的蛋白家族。已知 synucleins 家族有 3 个成员 α -synuclein (SNCA), β -synuclein (SNCB) 和 γ -synuclein (SNCG)。其中 SNCA 与 SNCB 参与神经递质释放过程, 被认为与神经退行性变疾病密切相关, 特别是在阿尔茨海默病与帕金森病中常有异常表达。近年来研究表明, SNCG 在人类许多肿瘤中过表达, 如乳腺癌、结直肠癌、女性生殖系统肿瘤、前列腺癌、膀胱癌等。通过研究表明 γ -Synucleins 异常表达机制目前包括 DNA 甲基化、激动蛋白-1 激活、对转录因子 SP1 结合位点、有丝分裂检验点基因、雌激素受体影响。通过以上机制, SNCG 促进上述肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡以及促进肿瘤细胞的转移。根据文献分析, 我们提出 SNCG 可作为多种肿瘤预后的潜在指标的可能, 同时以 SNCG 为切入点, 探讨神经系统是否可以对肿瘤发生、发展的影响作用。

关键词: 突触核蛋白; 肿瘤; 肿瘤标记物

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)29-5793-04

Advances in the Relationship between γ -Synuclein and Tumors

ZHAO Ji-yu, XING Nian-zeng[△]

(Department of Urology, Chao Yang Hospital, Affiliate of Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT: Synuclein is a family of highly soluble proteins expressed mainly in neurons, including α -synuclein, β -synuclein and γ -synuclein. The first two proteins involved in the process of neurotransmitter release, which were associated with neurodegenerative diseases especially in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Overexpression of γ -Synuclein is associated with several kinds of tumors, such as breast cancer, colorectal cancer, the female genital tumors, prostate cancer, bladder cancer, etc. There are several mechanisms in abnormal expressions of γ -Synuclein, including DNA methylation, activated activator protein 1, influence of transcription factors SP1, mitotic checkpoint gene and estrogen receptor. So γ -Synuclein plays a important role in carcinogenesis through increasing cell growth, decreasing apoptosis and promoting cell metastasis. According to collected literatures, we hypothesized that SNCG is a potential biomarker used as indicating prognosis of tumors. Meanwhile, we can discuss if nervous system can impact on the tumor formation and tumor progression from perspective of SNCG.

Key words: γ -Synuclein; Tumor; Tumor marker

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)29-5793-04

前言

突触核蛋白家族是脊椎动物中高度保守的小分子量蛋白质家族, 多见于神经突触, 其家族中包括 α -Synucleins (SNCA), β -Synucleins (SNCB) 和 γ -synuclein (SNCG)。研究证实, 前两种基因与神经系统疾病关系密切。而 SNCG 是在脑组织的 cDNA 文库偶然克隆得到, 正常情况下 SNCG 表达主要见于周围神经系统。通过基因序列对比, 证实 SNCG 与乳腺癌特异性基因 -1 为同一基因, 因此揭开 SNCG 与乳腺癌之间关系研究的热潮, 其分子结构, 表达调控机制等陆续得到报道。随后, 研究陆续发现 SNCG 在其他肿瘤组织中也高表达, 促使人们开始研究其对肿瘤生物学影响, 以期待为肿瘤诊断、治疗找到新的作用靶点。

1 Synuclein 家族成员

作者简介: 赵纪宇(1982-), 男, 博士研究生, 主要研究方向: 泌尿系肿瘤方向, 电话: 010-85231247, E-mail: yu_19821@sina.com

[△]通讯作者: 邢念增, E-mail: nianzeng2006@vip.sina.com

(收稿日期: 2013-11-12 接受日期: 2013-12-09)

α -Synucleins (SNCA), β -Synucleins (SNCB) 和 γ -synuclein (SNCG) 基因在染色体分别定位于 4q21.3-q22.5q35 和 10q23。SNCA 及 SNCB 主要表达与脑组织轴突末端的突触前小泡, 参与神经递质的释放。其中 SNCA 参与了阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson disease, PD) 等退行性神经病变的发生, 是 AD 和 PD 中 Lewy 小体蛋白的主要组成成分, AD 与 PD 发病过程中可检测到 SNCA 聚集, 但其具体作用未知。SNCB 同样被认为在 PD 的发展过程中对 Lewy 小体形成有一定影响^[1,2]。Ji^[3]在人乳腺癌 cDNA 文库中通过直接差异 cDNA 序列的方法首次分离并报道了 SNCG 基因, 随后试验中发现其有以下特点: SNCG 在正常乳腺组织及良性乳腺病变不表达; SNCG 表达量与乳腺癌病理分期有显著的正相关关系, 在晚期乳腺癌组织中高表达。因此 Ji 将其命名为乳腺癌特异性基因 -1 (BCSG1, breast cancer specific gene1)。而 Lavedan^[4]等在 1998 年从脑基因组文库和脑 cDNA 文库中克隆出 SNCG。同年, Ninkina^[5]等报道了发现新的基因 persyn。经过后期基因序列对比, 上述三种报道的基因序列十分相似, 其中只有 5 个核苷酸不同, 且 3' 非编码区相同, 为避免报道及研

究重复、概念不清,因此将 BCSG1, persyn 统一命名为 SNCG。

2 SNCG 基因结构与表达

SNCG 基因长约 5.0kb, 有 5 个外显子和 4 个内含子,在起始密码子 AUG 附近与 SNCA 和 SNCB 具有相同的序列: CC-CACCATGG。SNCG 基因存在 4 个单核苷酸多态性(SNP, Single-nucleotide polymorphism) 位点:AUG 的上游 -19 位点 (C→A)、3' 端非翻译区(3' -UTR, C→T)、终止密码子 UAG 后面的 122 个碱基处、第 65 个密码子的第 3 个碱基处(G→C)等,特别是第 4 外显子里的 GTG→GAG 改变导致了氨基酸的变化:缬氨酸(Val)110 谷氨酸(Glu)^[6]。

SNCG 的 mRNA 长度约为 1.0 kb,而其蛋白由 127 个氨基酸组成。SNCG 蛋白的功能域为 C 端酸性结构,N 端有一保守序列,为 KTKEGV 重复序列。SNCG 在人体表达十分独特,在空间上,SNCG 在大脑丘脑、黑质中高表达,在心脏、结肠、睾丸、卵巢等低表达,而胸腺、乳腺、肺、肝、肾、小肠、前列腺和胎盘等器官无表达。在时间上,SNCG 及其 mRNA 在胚胎初期和前脑结构中缺失,而在成人丘脑、海马、大脑皮质和小脑皮质中却十分丰富。SNCG 表达在胚胎的 10 天和 11 天完成,此后它的表达一直维持到成年^[6]。

3 SNCG 异常表达的机制研究

3.1 DNA 甲基化

动物基因组 DNA 序列中 5' 端 CpG 岛中的胞嘧啶在 DNA 合成后通常是甲基化的,DNA 甲基化状态的改变,可导致基因结构和功能的异常,是细胞癌变过程中重要的一步。甲基化水平与肿瘤的生物学特性密切相关,DNA 甲基化水平越低,其肿瘤浸润能力越强,临床分期也越晚^[7]。Ye^[8]等采用巢氏甲基化 PCR 及实施荧光定量法检测 67 例直肠癌组织和 30 例相应癌旁组织中 SNCG 基因甲基化状态,发现 80.0% 的结直肠癌组织和 50.0% 的癌旁组织 SNCG 基因处于去甲基化状态,SNCG 基因在癌组织中去甲基化的趋势明显强于相应癌旁组织。同时研究人员进一步使用去甲基化试剂 5- 杂氮 -2' - 脱氧胞苷干预结直肠癌细胞株,并检测到处理后细胞 SNCG mRNA 表达水平明显上升,同时 SNCG 基因启动子 CpG 岛的甲基化水平明显降低。Lu^[9]等用亚硫酸盐修饰乳腺癌细胞的基因组 DNA,对 SNCG 基因启动子调控区进行分析发现,在 SNCG 的第 1 外显子存在一个由 15 个 CpG 位点组成的 CpG 岛。而高表达的乳腺癌细胞系和组织中该 CpG 岛均有去甲基化现象。而与之相对应的正常组织和不表达 SNCG 的肿瘤细胞系中该 CpG 位点均已甲基化,提示 SNCG 基因在乳腺癌中的异常高表达可能源于其启动子调控区 CpG 岛的低甲基化水平。

3.2 激动蛋白 -1(Activator protein1, AP-1)激活

AP-1 是一种核转录因子,是细胞内信号转导的中心环节,它的活化与肿瘤密切相关。许多血清因子、癌基因、多瘤病毒 T 抗原等均能激活 AP-1。活化的 AP-1 能调控许多与肿瘤有关基因的表达,如基质金属蛋白酶、粘附因子 CD44 高表达,从而影响肿瘤侵袭转移^[9]。

Irina^[10]等在神经胶质及神经元细胞中检测到 SNCG 与甲基 CpG 结合蛋白 2 (methyl CpG binding protein 2, MeCP2)及 AP1 中 jun-B 转录因子相结合,但此种结合有细胞特异性,并

推测 SNCG 可通过 AP-1 途径影响细胞的癌变。Lu^[11]等证实了在乳腺癌细胞中 SNCG 内含子中有两个 AP1 结合位点,并通过使用佛波酯使 c-Jun 结合 SNCG 中 AP-1 位点,上调 SNCG mRNA 表达。研究人员建立了一种 c-Jun 突变的细胞株 T47D,并检测到其 SNCG 表达水平大大降低,使用 AP-1 反式作用的阻断下调了 SNCG 的表达,从而抑制了肿瘤迁移等恶性表型。

3.3 转录因子 SP1 结合位点影响

转录因子 Sp1 是一种序列特异性的 DNA 结合蛋白,可调控某些启动子中富含 GC/GT 序列的细胞核病毒基因的转录过程,其广泛存在于几乎所有组织的细胞核中,参与多种生理和病理过程的调控。近来研究发现 Sp1 蛋白在肿瘤组织中的异常表达和活化可通过促进肿瘤生长因子和血管生成因子的基因转录的机制,参与调控肿瘤的增殖、血管生成和转移潜能^[12,13]。在 SNCG 基因的启动子上游存在富含 GC 序列 (-202~ -173) 的区域,转录因子 Sp1 可以与该区域特异结合,若该区域缺失,则降低 SNCG 启动子活性^[14]。

3.4 有丝分裂检验点基因 BubR1

细胞分裂周期是一个严格调控、高度有序的过程,由细胞内固有的检控机制即检查点来完成,以保证有丝分裂过程中染色体分离和细胞复制等过程的忠实性。有丝分裂检查点蛋白位于染色体动粒的纤维冠状层上,涉及到的基因包括 Mad (mitotic arrest defect)家族和 Bub(budding uninhibited by benzimidazole)家族,这些基因在进化上高度保守。哺乳动物纺锤体检查点有一种蛋白,具有酵母 Mad3 蛋白 N 端类似序列和酵母 Bub1 蛋白高度同源的 C 端丝/苏氨酸蛋白激酶功能区,称为 BubR1(Bub1 related)^[15]。Gupta^[16]等发现了 BubR1 与 SNCG 密切相关。SNCG 可以抑制 BubR1 表达,越过细胞分裂的检查点,促进肿瘤恶化的过程。因为研究人员发现:细胞外的 SNCG 表达引起了细胞内 BubR1 持续性的降低,但其 mRNA 的表达无明显变化,这一过程通过蛋白酶体抑制剂 MG-132 可以阻止,因此推断此过程中可能有一种蛋白酶抑制剂使得 SNCG 诱导 BubR1 表达水平下降。Inaba^[17]等检测 SNCG 表达可以越过有丝分裂检查点的控制,同时可以使细胞抗微管相关凋亡得到抑制,进一步研究表明,SNCG 通过抑制 BubR1 的正常功能,从而使得细胞基因不稳,形成肿瘤。在肿瘤形成过程中,中心小体功能异常导致非整倍体和纺锤体极体的形成是致瘤的重要因素。SNCG 在多种肿瘤中被发现存在于纺锤体极,同时它与中心小体蛋白结合影响细胞的正常有丝分裂^[18]。可见,SNCG 表达阻断了细胞有丝分裂进程,使细胞通过非整倍体持续增殖,这一现象在人类许多类型癌细胞中存在。

3.5 雌激素受体

文献报道 SNCG 与激素相关性肿瘤(乳腺癌、卵巢癌等)的密切关系,由此推断 SNCG 蛋白在细胞对激素相关分子有一定影响。Shi 等^[19]证实了 SNCG 通过取代热休克蛋白 90 的功能激活雌激素受体(estrogen receptor, ER)转录活性,而抗雌激素药物足以抵消其带来的促生长作用,同时证实了 SNCG 对三苯氧胺的耐药性。Jian^[20]发现 SNCG 起着类似热休克蛋白的分子伴侣功能,SNCG 与热休克蛋白 70 结合后再与 ER 结合,结果检测到 ER 与雌激素的亲和力大大提高,同时增加了雌激素的转录活性,通过调节激素相关基因的表达,从而促进肿瘤细胞的增殖。同时研究人员提出,SNCG 只存在于浸润性肿瘤细胞中,

通过上述过程促进了激素依赖型肿瘤的形成。而这与经典的热休克蛋白不同,后者能在正常细胞中广泛参与多种蛋白的折叠

和复合物的形成,与细胞的生存和凋亡密切相关。

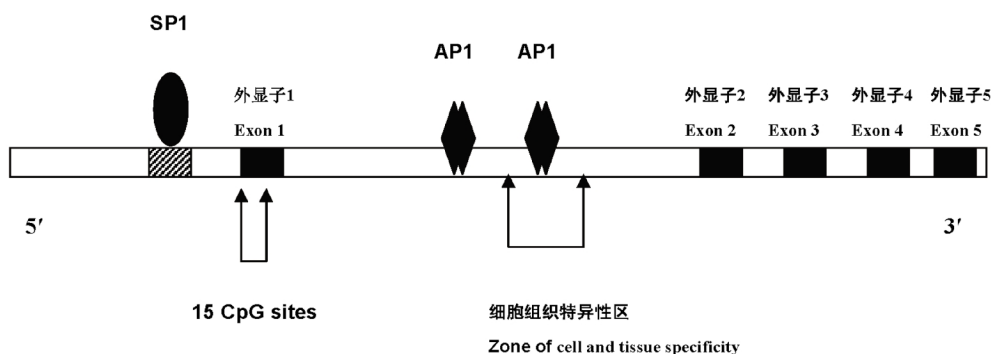


图1 SNCG表达调控示意图:SNCG基因中存在四个外显子,在外显子1中有15个CpG点位,外显子1的5'端存在SP1的结合位点,在外显子1与外显子2之间存在两个AP1结合位点,其中3'端的AP1结合具有细胞组织特异性

Fig.1 Sketch of SNCG gene expression regulation: Four exons located in SNCG gene. There are fifteen five CpG sites in exon 1. The region of 5' flank of exon 1 has a binding site for SP1. There are two binding sites for AP1 between exon 1 and exon 2 and the region of 3' flank of AP1 is cell specificity and tissue specificity

4 SNCG与常见肿瘤

4.1 乳腺癌

自1997年通过直接差异cDNA序列的方法将SNCG基因分离出来后,研究人员做了大量关于SNCG与乳腺癌发生、发展机理方面研究,同时也对SNCG与乳腺癌恶性程度及患者生存期关系做了大量报道,证实SNCG与乳腺癌恶性表型表达成正相关,同时在肿瘤细胞低分化时,SNCG表达明显上升,是潜在的理想预后工具。Gu^[20]等采用甲基化特异性PCR技术对137例中国人乳腺癌患者所取的肿瘤组织、癌旁组织进行检测,并与22名良性乳腺组织对比。结果进一步证实乳腺癌组织中SNCG水平上调,所有的乳腺癌组织SNCG基因均呈现去甲基化状态,并且有51.3%的乳腺癌组织有甲基化的产物。但研究人员发现乳腺癌组织中SNCG mRNA表达水平低于癌旁组织SNCG mRNA表达水平5倍,此结果与之前研究结果相反,研究人员并未做进一步试验进行原因探讨。

4.2 结直肠癌

Ye^[21]等采用RT-PCR技术对结直肠癌组织/癌旁组织及8种结直肠癌细胞株的SNCA、SNCB及SNCG mRNA表达水平检测,采用免疫组化方法检测标本组织中三种神经突触蛋白的表达含量,并与患者临床分期及淋巴转移情况进行对比,发现SNCG蛋白在结直肠癌组织中表达水平与肿瘤分化程度成正相关,同时高表达SNCG蛋白的患者与低表达SNCG蛋白患者相比,其淋巴转移率明显升高,并且肿瘤为高级别时,SNCA或SNCB的表达水平也随之升高,而检测SNCG同时联合SNCA和SNCB可提高对肿瘤分级及淋巴转移判断的敏感性。Liu^[22]等同样对229名结直肠癌患者进行44月随访,通过检测肿瘤组织中SNCG表达水平并比较同期患者癌胚抗原CEA的水平,发现SNCG阳性的患者,其无病生存期及总生存期较短。更重要的是,研究人员发现在97名CEA水平正常的结直肠癌患者中,SNCG仍然可以较好的预测无病生存期及总生存期,说明SNCG可能是一种潜在的独立的结直肠癌预后监测指标,随后的实验^[24]中证实SNCG在结肠癌,尤其是有淋巴

结转移的情况下,是一种较好的肿瘤标记物。

4.3 女性生殖系统肿瘤

Bruening^[25]等发现,在45例卵巢癌组织中,SNCG蛋白的阳性表达率为73%。根据病理类型进行分析后发现,SNCG蛋白的阳性表达率在未分化癌达55%,内膜样腺癌达50%,黏液性癌中达到67%,在浆液性乳头状癌中其表达水平则达到85%。但在对脱氧核糖核酸的检测中并未发现SNCG存在基因突变或其他异常,因此提示卵巢癌中SNCG蛋白过表达发生在基因转录水平。另外,SNCG蛋白的表达与卵巢癌的分期无明显相关关系。Fekete^[26]等采用Meta分析对829例卵巢癌患者资料进行荟萃分析,得出SNCG在预测卵巢癌患者无复发生存率上优于目前已知的肿瘤标记物。Mhawech^[27]等对279名子宫内膜癌患者的肿瘤组织进行免疫组化,结果显示SNCG是子宫内膜癌预后差的指标,SNCG阳性患者5年生存率为41.6%,而阴性患者的5年生存率为59.5%。

4.4 前列腺癌及膀胱癌

Liu^[28]等首次报道了SNCG在前列腺癌的组织中大量表达,癌组织样本SNCG蛋白表达率为75%,而癌旁组织中SNCG蛋白表达率仅为10%。因此提出,SNCG可能成为潜在的前列腺癌特异性肿瘤相关标志,为激素难治性前列腺癌的诊断,化疗药物的筛选提供依据。Iwaki^[29]等采用定量免疫印迹法对112名膀胱癌患者及230对照组患者尿液中SNCG、可溶性邻苯二酚甲基转移酶(soluble isoform of catechol-o-methyltransferase, s-COMT)和钙网蛋白(calreticulin, CRT)三种蛋白进行检测,结果显示SNCG、s-COMT和CRT对应的敏感性和特异性分别为40.2%/96.5%、36.6%/81.7%、71.4%/77.8%三者联合检测的敏感性及特异性为76.8%/77.4%。从数据上看SNCG在检测膀胱癌时,其特异性较高,但敏感性不足,联合其他瘤标后,大大提高其敏感性。

5 应用展望

发现SNCG距今已15年,由于研究伊始发现SNCG对其与乳腺癌关系密切,因此探讨SNCG与乳腺癌关系文献较多。

近来发现 SNCG 能在多种肿瘤组织中特异性表达的蛋白质,它与肿瘤的发生发展、迁移浸润等密切相关。随着对该基因在肿瘤中的深入研究,笔者认为其研究意义,一是 SNCG 可作为多种肿瘤预后的潜在指标,同时可在血清及尿液中进一步探讨其是否可以作为肿瘤标记物,为肿瘤诊断及预测复发提供帮助,为肿瘤个体治疗方案的制定提供依据,且在探讨肿瘤的发病机理方面具有重要价值。二是以 SNCG 为切入点,探讨神经系统是否可以对肿瘤发生、发展的影响作用。

参考文献(References)

- [1] Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, Mclean P J. Protein degradation pathways in Parkinson's disease: curse or blessing [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(2): 153-172
- [2] Nishioka K, Wider C, Vilarino-Guell C, et al. Association of alpha-, beta-, and gamma-Synuclein with diffuse lewy body disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8): 970-975
- [3] Ji H, Liu Y E, Jia T, et al. Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(4): 759-764
- [4] Lavedan C, Leroy E, Dehejia A, et al. Identification, localization and characterization of the human gamma-synuclein gene[J]. *Hum Genet*, 1998, 103(1): 106-112
- [5] Buchman V L, Hunter H J, Pinon L G, et al. Persyn, a member of the synuclein family, has a distinct pattern of expression in the developing nervous system[J]. *J Neurosci*, 1998, 18(22): 9335-9341
- [6] Lu A, Gupta A, Li C, et al. 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[J]. *Oncogene*, 2001, 20(37): 5173-5185
- [7] Sandoval J, Esteller M. Cancer epigenomics: beyond genomics[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2012, 22(1): 50-55
- [8] Ye Q, Feng B, Peng Y F, et al. Demethylation of the gamma-synuclein gene CpG island in colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010, 13(6): 440-444
- [9] Grau R, Iniguez M A, Fresno M. Inhibition of activator protein 1 activation, vascular endothelial growth factor, and cyclooxygenase-2 expression by 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in colon carcinoma cells: evidence for a redox-sensitive peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-independent mechanism [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5162-5171
- [10] Surgucheva I, Surguchov A. Gamma-synuclein: cell-type-specific promoter activity and binding to transcription factors [J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 35(3): 267-271
- [11] Lu A, Zhang F, Gupta A, et al. Blockade of AP1 transactivation abrogates the abnormal expression of breast cancer-specific gene 1 in breast cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 31364-31372
- [12] Knappskog S, Lonning P E. Effects of the MDM2 promoter SNP285 and SNP309 on Sp1 transcription factor binding and cancer risk[J]. *Transcription*, 2011, 2(5): 207-210
- [13] Sankpal U T, Goodison S, Abdelrahim M, et al. Targeting Sp1 transcription factors in prostate cancer therapy[J]. *Med Chem*, 2011, 7(5): 518-525
- [14] Lu A, Li Q, Liu J. Regulatory mechanisms for abnormal expression of the human breast cancer specific gene 1 in breast cancer cells [J]. *Sci China C Life Sci*, 2006, 49(4): 403-408
- [15] Yao Y, Dai W. Mitotic checkpoint control and chromatin remodeling [J]. *Front Biosci*, 2012, 17: 976-983
- [16] Gupta A, Inaba S, Wong O K, et al. Breast cancer-specific gene 1 interacts with the mitotic checkpoint kinase BubR1 [J]. *Oncogene*, 2003, 22(48): 7593-7599
- [17] Inaba S, Li C, Shi Y E, et al. Synuclein gamma inhibits the mitotic checkpoint function and promotes chromosomal instability of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 94(1): 25-35
- [18] Saunders W. Centrosomal amplification and spindle multipolarity in cancer cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2005, 15(1): 25-32
- [19] Shi Y E, Chen Y, Dackour R, et al. Synuclein gamma stimulates membrane-initiated estrogen signaling by chaperoning estrogen receptor (ER)-alpha36, a variant of ER-alpha[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 964-973
- [20] Jiang Y, Liu Y E, Goldberg I D, et al. Gamma synuclein, a novel heat-shock protein-associated chaperone, stimulates ligand-dependent estrogen receptor alpha signaling and mammary tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(13): 4539-4546
- [21] Gu Y M, Tan J X, Lu X W, et al. BCSG1 methylation status and BCSG1 expression in breast tissues derived from Chinese women with breast cancer[J]. *Oncology*, 2008, 74(1-2): 61-68
- [22] Ye Q, Wang T F, Peng Y F, et al. Expression of alpha-, beta- and gamma-synuclein in colorectal cancer, and potential clinical significance in progression of the disease[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(2): 429-436
- [23] Liu C, Dong B, Lu A, et al. Synuclein gamma predicts poor clinical outcome in colon cancer with normal levels of carcinoembryonic antigen[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 359
- [24] Liu C, Qu L, Dong B, et al. Combined phenotype of 4 markers improves prognostic value of patients with colon cancer [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 343(4): 295-302
- [25] Bruening W, Giasson B I, Klein-Szanto A J, et al. Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary[J]. *Cancer*, 2000, 88(9): 2154-2163
- [26] Fekete T, Raso E, Pete I, et al. Meta-analysis of gene expression profiles associated with histological classification and survival in 829 ovarian cancer samples[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(1): 95-105
- [27] Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Syriac S, et al. Synuclein-gamma (SNCG) protein expression is associated with poor outcome in endometrial adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(1): 148-152
- [28] Liu H, Liu W, Wu Y, et al. Loss of epigenetic control of synuclein-gamma gene as a molecular indicator of metastasis in a wide range of human cancers[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(17): 7635-7643
- [29] Iwaki H, Kageyama S, Isono T, et al. Diagnostic potential in bladder cancer of a panel of tumor markers (calreticulin, gamma-synuclein, and catechol-o-methyltransferase) identified by proteomic analysis[J]. *Cancer Sci*, 2004, 95(12): 955-961