

# Research Progress of SYT7 in Tumors

Gen Teng Die Mu Aike Li Liuguang Zhang Cuimin Zhu\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Synaptotagmins (Syts) are a widely distributed protein family found on endocrine and neural cells. Currently, 17 subtypes have been identified in mammals, named SYT1 to SYT17. Among them, synaptotagmin 7 (SYT7) plays a crucial role in regulating hormone secretion and neurotransmitter release as a significant member. Studies have shown that the expression level of SYT7 is significantly upregulated in certain malignant tumors and is associated with poor prognosis, but the specific mechanism remains to be explored. Therefore, this paper aims to summarize the role of the SYT7 gene in different types of malignant tumors and provide an overview of the latest advances in SYT7 research in oncology.

## Keywords

SYT7; tumor; oncogene; mechanism of action

# SYT7 在肿瘤中的研究进展

滕根 穆蝶 李爱科 张立广 朱翠敏\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

突触囊泡结合蛋白(Synaptotagmins, Syts)是一类广泛存在于内分泌及神经细胞上的蛋白质家族。目前在哺乳动物中已经发现了17种亚型,分别命名为SYT1至SYT17。其中,突触结合蛋白7(SYT7)作为重要的成员,在调控激素分泌或神经递质释放中扮演着重要的角色。研究表明,SYT7的表达水平在某些恶性肿瘤中明显上调,并与不良的生存预后相关,但对其具体机制尚未深入探索。因此,论文旨在总结SYT7基因在不同恶性肿瘤种类中的作用机制,对SYT7在肿瘤研究中的最新进展进行综述。

## 关键词

SYT7; 肿瘤; 致癌基因; 作用机制

## 1 引言

SYT7 基因位于第 11 号染色体的长臂端,它包括一个短的 N 端、一个可变连接域和一个跨膜域和两个 C2 域,编码了分子量为 46 kDa 的蛋白质,其中包含了跨膜结构域。SYT7 作为  $Ca^{2+}$  依赖性递质释放过程中的  $Ca^{2+}$  感受器,其能够调节囊泡与质膜的融合<sup>[1]</sup>,参与蛋白质及膜转运过程的调节,促进中枢突触的形成,以及突触传递过程中的膜转运

调控<sup>[2]</sup>。在多种恶性肿瘤中,SYT7 表达上调,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。相反,下调 SYT7 可以抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡。综合现有研究,我们对 SYT7 在肿瘤中的作用进行了综述,旨在为临床治疗肿瘤提供新思路。

## 2 SYT7 在恶性肿瘤中的作用

### 2.1 在肺癌中的作用

2019 年 Li 等人的研究发现<sup>[3]</sup>,SYT7 在体外非小细胞肺癌中作为原癌基因,在三种不同的癌细胞系中均表现为促进了癌细胞的增殖、侵袭和迁移,且能够抑制肺癌细胞的凋亡作用。在体外小鼠移植模型中,也证明了 shSYT7 能显著抑制 NSCLC 肿瘤细胞的生长。SYT7 敲除后,培养的肿瘤细胞中间叶细胞标志物 vimentin 和 N-cadherin 的表达降低,而上皮细胞标志物 E-cadherin 水平升高。敲除 SYT7 基因后,抑制了肿瘤细胞的 EMT 作用,以上结果表明,SYT7 可以通过激活非小细胞肺癌的上皮-间充质转化(EMT),在促进

【基金项目】河北省自然科学基金(项目编号: H2020406050);河北省医学科学研究课题计划(项目编号: 20211664)。

【作者简介】滕根(1996-),男,苗族,中国湖南怀化人,在读硕士,从事肺癌的基础与临床研究。

【通讯作者】朱翠敏(1981-),女,中国河北承德人,硕士,研究生导师,主任医师、教授,从事肺癌的基础与临床研究。

肿瘤发生发展中发挥重要作用。此外,针对 SYT7 在临床一项研究中报道, SYT7 基因的高表达的肺鳞癌患者比较低表达的肺鳞癌总体生存率 ( $HR=1.5, P < 0.05$ ) 和无进展生存率 ( $HR=1.8, P < 0.05$ ) 更低,提示 SYT7 的高表达与肺鳞癌患者的不良预后相关<sup>[4]</sup>。另一项临床研究表明<sup>[5]</sup>,在 NSCLC 组织样本中 SYT7 mRNA 和蛋白水平均上调。此外,联合 sROC 曲线研究证实 SYT7 的表达可以区分癌与癌旁正常组织,提示 SYT7 对 NSCLC 具有较强的潜在诊断价值。SYT7 蛋白过表达与 pT 分级和肿瘤分化相关。因此, SYT7 水平升高可以预测 NSCLC 的不良预后。在分子机制方面,有研究表明<sup>[6]</sup>, SYT7 可以通过下调 P16、P21 和 P53 的表达抑制癌细胞的衰老,促进肺癌细胞的生长和集落形成能力。SYT7 与 P53 的相互作用进一步加强了 P53 与其 E3 连接酶 MDM2 的相互作用。根据最新研究报道<sup>[7]</sup>, SYT7 通过上调 Syntaxin-1a 和 Syntaxin-3 可以促进 NSCLC 细胞的外泌体分泌,从而促进血管生成。在 STAT1 抑制剂处理 SYT7 过表达的 NSCLC 细胞中, CEP55 蛋白水平被下调。进一步发现 SYT7 通过下游分子 CEP55 激活 mTOR 信号通路,从而促进 NSCLC 细胞的侵袭转移。由此可见, SYT7 基因在肿瘤细胞中通过不同的作用机制,从而影响肿瘤的发生发展,另外,在肺癌中 SYT7 基因的过表达往往也预示着不良的预后,病人的生存期越差。

## 2.2 在消化道肿瘤中的作用

目前已有研究证实<sup>[8]</sup>, SYT7 可以通过乏氧机制来控制肝脏肿瘤细胞 (HCC) 的生长,既往已有研究报道<sup>[9]</sup>, GPC3 在 HCC 患者的肿瘤组织和血清中高表达,并通过激活多种信号通路从而促进肿瘤进展。因此, GPC3 被认为是 HCC 的新的诊断标志物和治疗靶点。因此本研究发现导致在肝脏肿瘤细胞中, HIF-1 $\alpha$  通过可以介导 Huh7 细胞中 GPC3、STX11 和 SYT7 蛋白水平,来刺激葡聚糖-3(GPC3) 外泌体的分泌增加,而 GPC3 分泌增加会引起肝细胞癌缺氧,从而诱导肿瘤进展。另一项研究显示<sup>[10]</sup>, SYT7 在肝细胞癌 (HCC) 中显著过表达,并与肿瘤大小、分化程度、血管浸润及淋巴结转移密切相关。同时, SYT7 也被确定为无病生存 (DFS) 和总生存 (OS) 的独立危险因素。此外,在 HCC 中敲除 SYT7 可以抑制细胞增殖和集落形成能力,并诱导细胞周期阻滞。这些研究的发现为 SYT7 在 HCC 中的作用提供了新的认识,提示 Syt-7 在 HCC 中过表达预示预后不良,并促进细胞增殖。

有研究报道<sup>[11]</sup>,与癌旁正常组织相比, SYT7 在胃癌肝转移组织中过表达。原发性胃癌组织中 SYT7 水平与肝脏复发、转移和不良预后显著相关。敲除 SYT7 可以抑制 GC 细胞的增殖和凋亡增加, Caspase 活化, 线粒体膜电位丧失,

G2/M 细胞周期阻滞, 减弱肿瘤的侵袭、迁移和粘附能力。提示 SYT7 可以作为预测和监测胃癌肝转移的工具,也是一种有前途的治疗靶点。也有报道称, SYT7 在结直肠癌 (CRC) 中过表达且与结直肠癌的病理分期呈正相关。下调 SYT7 抑制 RKO 细胞增殖和集落形成,但促进 G2/M 阻滞和细胞凋亡<sup>[12]</sup>。综上所述可以看出, SYT7 的表达也能够调控消化道的肿瘤的发生。

## 2.3 在头颈部肿瘤中的作用

Xiao 等人研究报道<sup>[13]</sup>, 下调 SYT7 可促进细胞凋亡, 进而抑制胶质母细胞瘤的生长, 因此 SYT7 可能是干预胶质瘤的潜在靶点。另外有研究报道, 在头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 中, SYT7 基因的下调, 影响了鳞状细胞癌细胞的增殖、凋亡和减少 G1 期细胞的比例。因此, SYT7/ $\Delta$ Np63 $\alpha$  轴可作为 HNSCC 临床治疗的潜在治疗靶点<sup>[14]</sup>。另外, 有研究报道<sup>[15]</sup>, SYT7 和 HMGB3 在甲状腺癌中表达上调, SYT7 通过 BRCA1 介导的 HMGB3 泛素化调控 HMGB3 的表达, 从而促进甲状腺癌进展。

目前, 在头颈部的临床治疗方面, 如甲状腺癌中, 手术、甲状腺激素抑制和放射性碘治疗作为传统治疗方法, 对低危甲状腺癌的适用性正在减小, 因为这些治疗的副作用可能比疾病本身更严重, 而 SYT7 的致病生物机制的发现, 让研究者们有了新的思路, SYT7 的靶向潜力可能成为一种新的治疗模式。

## 2.4 在其他肿瘤中的作用

研究证实, 在乳腺癌、肾细胞癌及骨肉瘤等原发恶性肿瘤中 SYT7 均有异常表达水平。根据一项研究显示<sup>[16]</sup>, 与正常相邻组织对比, SYT7 在乳腺癌 (BC) 组织中的表达水平升高。其表达水平与 miR-1275 的表达呈负相关。SYT7 的过表达, 能够促进乳腺癌细胞生长、增殖、运动、侵袭、转移和抑制凋亡等生物学机制, 从而影响乳腺癌的预后。此外, 在骨肉瘤的研究中<sup>[17]</sup>, 研究者发现 SYT7 在骨肉瘤组织中的表达水平与肿瘤分期呈正相关。功能检测提示 SYT7 沉默可显著抑制体外骨肉瘤细胞增殖和菌落形成能力。此外, 敲除 SYT7 还可以增加细胞凋亡率, 诱导细胞周期阻滞, S 期比例降低, G2 期增加, 并抑制细胞的侵袭和迁移能力。

据研究报道<sup>[18]</sup>, 在肾细胞癌 (RCC) 中, E-Syt1 和溶酶体膜蛋白 Syt7 形成异源二聚体, 诱导内质网 (ER) 碎片、Ca<sup>2+</sup> 释放和溶酶体胞外分泌。释放组织蛋白酶 B (cathepsin B, CTSB) 到细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), ECM 可降解 ECM, 增强 RCC 的侵袭转移能力。另外, 根据 Chu 等人报道<sup>[19]</sup>, 在黑色素瘤中, hnRNP 家族蛋白是重要的剪接因子, 已发现与肿瘤进展相关, 与非干细胞相比, 黑色素瘤干细胞中 hnRNP A2B1 显著上调, 提示 hnRNP A2B1 在肿瘤

干细胞中发挥重要作用。hnRNP A2B1 的沉默导致细胞周期阻滞在 G2 期，导致黑色素瘤干细胞凋亡。hnRNP A2B1 通过影响 SYT7 的剪接，从而抑制黑色素瘤干细胞的凋亡。

### 3 在肿瘤中其他可能的机制

除了上述 SYT7 在各类恶性肿瘤中的机制作用，目前也有研究者在探索其他的生物机制，有研究报道<sup>[20]</sup>，SYT7 能够促进存储基质金属蛋白酶 14 的囊泡向入侵足的运输及与入侵足膜融合，释放的基质金属蛋白酶 14 可以导致细胞外基质的降解，从而促进了癌细胞向远处播散。另外一项研究表明<sup>[21]</sup>，在细胞吞噬过程中，突出素介导的内质网（ER）-内体接触位点在视网膜色素上皮衍生细胞系（RPE1）中形成吞噬杯。而突起蛋白依赖性吞噬杯形成通过 SYT7 进行调节，过表达 SYT7 可以抑制 RPE1 细胞对死细胞进行吞噬作用，因此，当 SYT7 过表达时，抑制了吞噬杯的形成。导致肿瘤细胞的凋亡减少，因此，SYT7 的表达水平对肿瘤细胞的发生具有重要的作用。

有研究发现<sup>[22]</sup>，Syt-7 在强刺激时维持囊泡池内稳态并获得突触囊泡，Syt-7 还可以调节突触传递过程中的胞外分泌，这也许与肿瘤的发生起到了一定的作用。此外，Syt-7 在肿瘤细胞中<sup>[23]</sup>通过强钙依赖性磷脂结合，依赖性调节突触传递和神经内分泌细胞分泌，从而调节细胞的胞吐作用，这与上文的研究起到了相辅相成的作用，提示 SYT7 可能通过上述机制参与了肿瘤的发生。

### 4 讨论

近些年，随着靶向治疗的发现，让恶性肿瘤的治疗创造了一种新的模式，研究者们通过大量的研究，使其在临床上已经有了针对多种恶性肿瘤的靶向药物，靶向治疗的模式也越来越成熟，相对与传统的手术、药物治疗和放疗等方式，靶向治疗因特异性强、疗效好、副作用小和使用方便，其在临床的应用越来越广泛，因此，探明不同恶性肿瘤的发病机理成为临床研究的首要任务。

越来越多的研究表明，突触囊泡结合蛋白（SYTs）家族在多种恶性肿瘤的发生和发展中扮演着重要的角色。大部分研究证实，SYT7 的过度表达可能导致其成为致癌基因。因此，减少 SYT7 的表达可以抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭，促进细胞凋亡。SYT7 的过度表达通常预示着不良预后。然而，SYT7 在这些癌症中的确切分子机制仍有待进一步探索和发现。

大量的研究证实，在不同类型的肿瘤中，SYT7 基因的异常表达往往也可以通过不同的分子机制来调控肿瘤的发生和发展，因此，SYT7 在癌症中的生物活性的确切机制需要进一步的探索来填补该领域的空白。目前对于 SYT7 基因

及蛋白的研究尚未完全。通过更深入的研究，其潜在的能力让 SYT7 可能成为未来治疗肿瘤疾病的新靶点。

### 参考文献

- [1] Moghadam PK, Jackson MB. The functional significance of synaptotagmin diversity in neuroendocrine secretion[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2013(4):124.
- [2] Suo H, Xiao N, Wang K. Potential roles of synaptotagmin family members in cancers: Recent advances and prospects[J]. *Front Med (Lausanne)*,2022(9):968081.
- [3] 李春雨.TWIST上调SYT7在非小细胞肺癌中的作用及机制研究[D].济南:山东大学,2017.
- [4] Liu X, Li C, Yang Y, et al. Synaptotagmin 7 in twist-related protein 1-mediated epithelial - Mesenchymal transition of non-small cell lung cancer[J]. *EBioMedicine*,2019(46):42-53.
- [5] Han Q, Zou D, Lv F, et al. High SYT7 expression is associated with poor prognosis in human non-small cell lung carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*,2020,216(9):153101.
- [6] Fei Z, Gao W, Xie R, Feng G, Chen X, Jiang Y. Synaptotagmin-7, a binding protein of P53, inhibits the senescence and promotes the tumorigenicity of lung cancer cells[J]. *Biosci Rep*,2019,39(2):BSR20181298.
- [7] Liu X, Li R, Chen X, et al. SYT7 is a key player in increasing exosome secretion and promoting angiogenesis in non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023(577):216-400.
- [8] Wang P, Tong K, Li Y, et al. The role and mechanism of HIF-1 $\alpha$ -mediated glypican-3 secretion in hypoxia-induced tumor progression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*,2024(114):111007.
- [9] Quiñones-Frías MC, Littleton JT. Function of Drosophila Synaptotagmins in membrane trafficking at synapses[J]. *Cell Mol Life Sci*,2021,78(9):4335-4364.
- [10] Jin H, Pang Q, Fang M, et al. Syt-7 overexpression predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in hepatocellular carcinoma[J]. *Future Oncol*,2020,16(34):2809-2819.
- [11] Kanda M, Tanaka H, Shimizu D, et al. SYT7 acts as a driver of hepatic metastasis formation of gastric cancer cells[J]. *Oncogene*,2018,37(39):5355-5366.
- [12] Wang K, Xiao H, Zhang J, Zhu D. Synaptotagmin7 Is Overexpressed In Colorectal Cancer And Regulates Colorectal Cancer Cell Proliferation[J]. *Cancer*,2018,9(13):2349-2356.
- [13] Xiao B, Li J, Fan Y, et al. Downregulation of SYT7 inhibits glioblastoma growth by promoting cellular apoptosis[J]. *Mol Med Rep*,2017,16(6):9017-9022.

- [14] Fu Y, Tian G, Zhang Z, Yang X. SYT7 acts as an oncogene and a potential therapeutic target and was regulated by  $\Delta Np63\alpha$  in HNSCC[J]. *Cancer Cell Int*, 2021,21(1):696.
- [15] Dong S, Pan J, Shen YB, et al. SYT7 plays a role in promoting thyroid cancer by mediating HMGB3 ubiquitination[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022,29(4):175-189.
- [16] Majed SO, Mustafa SA. MACE-Seq-based coding RNA and TrueQuant-based small RNA profile in breast cancer: tumor-suppressive miRNA-1275 identified as a novel marker[J]. *BMC Cancer*, 2021,21(1):473.
- [17] Wu Z, Sun Z, Huang R, et al. Silencing of synaptotagmin 7 regulates osteosarcoma cell proliferation, apoptosis, and migration[J]. *Histol Histopathol*, 2020,35(3):303-312.
- [18] Li L, Zhao S, Liu Z, et al. Sunitinib treatment promotes metastasis of drug-resistant renal cell carcinoma via TFE3 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021;12(2):220.
- [19] Chu M, Wan H, Zhang X. Requirement of splicing factor hnRNP A2B1 for tumorigenesis of melanoma stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):90.
- [20] Pedersen NM, Wenzel EM, Wang L, et al. Protrudin-mediated ER-endosome contact sites promote MT1-MMP exocytosis and cell invasion[J]. *Cell Biol*, 2020;219(8):e202003063.
- [21] Elfmark LA, Wenzel EM, Wang L, et al. Protrudin-mediated ER-endosome contact sites promote phagocytosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023,80(8):216.
- [22] Durán E, Montes MÁ, Jemal I, Satterfield R, Young S, Álvarez de Toledo G. Synaptotagmin-7 controls the size of the reserve and resting pools of synaptic vesicles in hippocampal neurons[J]. *Cell Calcium*, 2018(74):53-60.
- [23] MacDougall DD, Lin Z, Chon NL, et al. The high-affinity calcium sensor synaptotagmin-7 serves multiple roles in regulated exocytosis[J]. *J Gen Physiol*, 2018,150(6):783-807.