DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210406

*Septin9*及其甲基化在恶性肿瘤中的研究进展

张嘉星，李玉民*

（兰州大学第二医院，甘肃省消化系肿瘤重点实验室，甘肃 兰州 730030）

【摘要】*Septin9*是细胞骨架GTPase保守家族的一员，参与了多种生物过程。许多研究表明，*Septin9*与多种恶性肿瘤的发生发展有关。甲基化的*Septin9*基因可作为一些恶性肿瘤早期筛查、诊断和预后的标志物，并有可能成为抗癌治疗的新靶点。本文综述了*Septin9*基因及其甲基化在常见恶性肿瘤中的研究进展。

【关键词】*Septin9*；甲基化；恶性肿瘤

中图分类号：R730 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2021）04-0041-08

Research progress of *Septin9* and its methylation in malignant tumors

Zhang Jiaxing, Li Yumin*

（Lanzhou University Second Hospital, Key Laboratory of the Digestive System Tumors of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China）

【**Abstract**】*Septin9* is a member of the cytoskeletal GTPase conserved family and is involved in a variety of biological processes. Many studies have shown that *Septin9* is related to the occurrence and development of many malignant tumors. The methylated *Septin9* gene can be used as a marker for early screening, diagnosis and prognosis of some malignant tumors, and may become a new target for anticancer therapy. This article reviewed the research progress of *Septin9* gene and its methylation in common malignant tumors.

【**Keywords**】*Septin9*; Methylation; Malignant tumor

恶性肿瘤一直是全球关注的医学焦点，“早发现、早诊断、早治疗”对于提高恶性肿瘤患者的生存率至关重要。随着科技的发展，恶性肿瘤筛查、诊断、预后的侵入性手段逐渐转变为寻找肿瘤分子标志物等非侵入性方法。近几年来，*Septin9*与恶性肿瘤的关系成为研究热点，它在许多恶性肿瘤中异常表达，存在多种不同的亚型。不同类型的恶性肿瘤中，*Septin9*的转录表达模式不同。例如，*Septin9*的v2、v4、v4*和v5亚型在肿瘤上皮细胞中的表达均高于正常细胞[1]。同时，*Septin9*作为早期筛查恶性肿瘤标志物的重要性，已经被结直肠癌患者血液中甲基化的*Septin9*（*mSeptin9*）检测技术的发展所强调[2]。这些研究提示*Septin9*基因及其甲基化可能在恶性肿瘤的发展中发挥重要作用，并可能成为个体化抗癌治疗的新靶点。本文就*Septin9*及其甲基化在常见恶性肿瘤的研究进行综述。

1 *Septin9*基因的结构与功能

在酵母中首次发现*Septin*基因距今已有40多年。在此期间，人们对*Septin*基因家族进行了大量

基金项目：国家自然基金项目（31770537）；甘肃省科技重大专项（20ZD7FA003）；甘肃省教育厅项目（2021jyjbgs-02）

通讯作者：李玉民（1962-），男，甘肃武威人，博士生导师，主要从事肝胆胰外科、微创外科及消化系肿瘤外科方面的研究。
E-mail: liym@lzu.edu.cn

深入的研究。*Septin*系基因是一类具有三磷酸鸟苷活性的保守基因家族，在芽殖酵母（*Saccharomyces Cerevisiae*）的细胞周期过程中首次被发现[3]，后续研究表明其广泛存在于真核生物中[4]。这些基因通过变异剪接产生不同的剪接体，导致极其复杂的基因家族成员和基因功能。*Septin*由一个高度可变的N端结构域、一个中心GTP结合域和一个C端结构域组成[5, 6]。GTP结合域可以通过鸟嘌呤核苷酸结合位点或N端和C端延伸形成线性细丝[4]。*Septin*还可组装成结构更加高级的杂聚物[7]。Septin家族是具有GTP结合蛋白活性的保守支架蛋白，与微管细胞骨架、肌动蛋白和磷脂膜相互作用[5, 8, 9]，在细胞骨架形成、细胞极化、胞质分裂、细胞膜重塑和细胞分裂中，可作为蛋白质-蛋白质相互作用的支架或作为蛋白质区室化的扩散屏障[10-14]。

Septin9是Septin家族的一员，是一种细胞周期相关蛋白[4]，在细胞质分裂过程中协调肌动蛋白[15]。*Septin9*基因广泛存在于人类细胞中，定位于染色体17q25.3，并形成18个转录产物[16]。*Septin*基因间的高亲和力可形成含有数个多肽的三聚体、六聚体和八聚体复合物。哺乳动物的*Septin*可以形成一个八聚体复合物，即*Septin9-Septin7-Septin6-Septin2-Septin2-Septin6-Septin7-Septin9*[17]。这一独特的结构可结合Septin依赖的Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子（SA-Rho-GEF）和肌球蛋白，对于肌球蛋白的完全激活和细胞分裂至关重要[18, 19]。*Septin9*在此复合物的两端，维持亚基聚合和整个八聚体的稳定[20]。

2 *Septin9*基因与DNA甲基化

DNA甲基化参与表观遗传转录调控机制，许多癌症具有异常的DNA甲基化模式。DNA甲基化异常包括启动子区域的高甲基化和整个基因组的低甲基化，被认为通过不同的机制参与了癌症转移[21]。胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸（Cytosine phosphate-Guanosine，CpG）是DNA甲基化的主要位点，与肿瘤的发生发展密切相关[22]。研究表明，*Septin9*在细胞分裂中起关键作用，是一种候选肿瘤抑制基因，其高甲基化与致癌作用有关[7, 23]。此甲基化过程可改变基因序列构象，同时甲基化的CpG位点招募结合甲基化的CpG结合蛋白并与其他蛋白作用形成异常染色质，从而抑制基因表达[24]。由此可见，*Septin9*基因甲基化异常导致基因表达异常、基因转录活性降低和细胞生理功能异常，最终促使癌症的发展。

3 *Septin9*与恶性肿瘤

3.1 *Septin9*与消化系肿瘤

3.1.1 *Septin9*与结直肠癌

结直肠癌（Colorectal Cancer，CRC）是消化道常见的恶性肿瘤。根据2018年GLOBOCAN的数据，CRC有180万例病例，在全球所有恶性肿瘤中发病率排名第三。同时，CRC病例中约有88万人死亡，在全球所有恶性肿瘤的死亡率中排名第二[25]。近年来，粪便潜血试验（Fecal Occult Blood Test，FOBT）、内镜等筛查方法已被用于CRC的早期诊断和检测。然而，患者对这些检查的低依从性等问题仍未得到解决，因此，需要开发如生物标志物检测等无创筛查策略。

研究发现，在CRC患者的上皮细胞中*Septin9*的v2、v4、v4*和v5转录本过表达[23]。同时，CpG岛高甲基化等异常的表观遗传改变是CRC发生的起始事件，因此*Septin9*基因的高甲基化状态可能成为筛查CRC的有用的生物标志物[26, 27]。

*Septin9*基因启动子区CpG岛的高甲基化可以抑制其表达，消除其肿瘤抑制功能，最终导致恶性肿瘤的形成[28]。除上述*Septin9*具有稳定Septin八聚体的作用外，其在细胞过程中还有多种功能。Septin9蛋白是第四个细胞骨架的组成部分，在细胞分裂过程中可以聚集并形成纤维微丝和其他复合物，还可招募靶蛋白并稳定胞质分裂。Septins-Cdc3、Cdc10、Cdc11、Cdc12和Shs1形成芽颈环，并在细胞分裂过程中诱导母代细胞和子代细胞的分离。周期蛋白依赖激酶1磷酸化的Septin9通过与脯氨酸异构酶相互作用，在子代细胞的分离中发挥重要作用。它还影响细胞分裂后期的染色体聚集和分离。因此，磷酸化的Septin9可调节有丝分裂，促进细胞增殖和存活[29]。*Septin9*错误定位或甲基化可介导胞质分裂失败，导致非整倍体、中心体扩增和多极有丝分裂，进而导致恶性肿瘤的发生[30]。目前的研究证明，*SEPT9_v2*转录本的第三CpG岛（CGI3）的甲基化对CRC致癌具有特异性[24]，CGI3包含*SEPT9_v2*的启动子区域和启动密码子，也是检测CRC患者*Septin9*甲基化的靶点。还有研究表明，细胞自噬可抑制CRC的发生[31]。Septin蛋白复合物可参与细胞自噬[32, 33]。*Septin9*基因的甲基化可抑制Septin9蛋白的表达，降低细胞自噬功能，从而促进CRC的发生发展。

*Septin9*基因的甲基化程度伴随着CRC的发展，出现在CRC的早期，没有明显的组织改变[34]。*Septin9*基因的甲基化程度随着病理组织的发展而逐渐增加[35]。Fu等[36]发现，组织学级别越高的CRC，*Septin9*甲基化阳性率越高。Xie等[37]的研究表明，*mSeptin9*对远处转移患者具有更高的敏感性。Sun等[34]发现，*Septin9*的甲基化对CRC的筛查、诊断和复发监测都是有用的，其与TNM类型、Dukes分期、肿瘤体积、错配修复缺陷状态有关。另一项研究还显示，高水平*Septin9*甲基化的患者总生存率有较低的趋势[38]，这表明*Septin9*甲基化可能是有用的CRC预后生物标志物。

3.1.2 *Septin9*及其甲基化在结直肠癌中的临床应用

目前，外周血*Septin9*的甲基化检测因其高特异性、高敏感性、较低价格、非禁食、血液样本易获得、无侵袭性、患者依从性良好等特点[39]，已在我国被应用于CRC的筛查、诊断、预后和复发监测。

多项研究对血浆*mSeptin9*检测进行了评估。Epigenomics AG（ECX：FRA）于2008年在欧洲首次实施*Septin9*甲基化生物标志物检测[40]。两年后，商业化的Epi proColon qPCR试剂盒1.0版在欧洲推出，随后升级至2.0版[41]。中国食品药品监督管理总局和美国FDA分别于2015年和2016年批准了Epi proColon试剂盒。在前瞻性研究“PRESEPT”中，甲基化*Septin9*检测对CRC的敏感性为48%（Ⅰ~Ⅳ期分别为35%、63%、46%和77%），特异性为92%，但只有11%的晚期腺瘤被确诊[42]。市售试剂盒提供两种不同算法，2/3算法测试真阴性率较高，1/3算法灵敏度较高[43]。2019年发表的一项包括22篇研究文章的荟萃分析研究发现，*mSeptin9*检测对CRC具有高特异性（92%）和中等敏感性（69%），因此对于粪便免疫化学实验（Fecal Immunochemical Test，FIT）或其他筛查方式受限的人来说，它是一种潜在的替代筛查方法[44]。由于其相对较低的敏感性，美国预防服务工作组和ACS目前没有将Epi proColon检测纳入其CRC筛查指南[45]。

有研究比较了*mSeptin9*检测和FIT单独或联合在CRC筛查中的诊断效果。结果显示，独立应用时，*mSeptin9*检测比FIT的敏感性低（73.3%~81.5%和53.8%~88.9%），但特异性高（81.5%~95.3%和54.1%~97.4%）。二者联合检测时的敏感性进一步升高（88.7%~97.8%）[46]。还有研究显示，*mSeptin9*检测的敏感性和特异性均高于临床常用的血清CEA检测[34, 47, 48]。最近的研究提示，与血浆甲基化*Septin9*试验相比，粪便甲基化*Septin9*试验在检测晚期腺瘤和Ⅰ~Ⅱ期CRC方面分别提高了35.9%和7.9%[49]，这说明粪便甲基化*Septin9*试验可能是更适合早期CRC筛查的工具。此外，结肠镜检查中可能出现禁忌症和并发症。所有这些限制都可能导致患者较差的依从性。因此，中国的临床专家推荐了早期CRC筛查过程的共识，以便对筛查人群的风险进行分层。*mSeptin9*等非侵入性检测可用于低风险人群，结肠镜检查可用于高危人群[50]。然而，*mSeptin9*检测对癌前病变（晚期腺瘤和息肉）的诊断性能较差且成本相对较高[51]，因此，仍需大量研究以改善这种情况。

3.1.3 *Septin9*与其他消化系肿瘤

CRC以外的消化系统癌症和癌前病变的早期检测仍然是一项重大挑战。Song等[52]调查了血液甲基化*Septin9*对消化系统肿瘤的检测性能，他们招募了2 030名受试者，包括764名癌症患者（291例结直肠癌、239例胃癌、106例食管癌和128例肝细胞癌）、423名癌前病变患者以及843名正常受试者，研究发现，无论是单独使用血甲基化*Septin9*检测还是与血清蛋白标志物结合使用，对于消化道癌症的机会性筛查都是有效的。还有研究显示，在肝硬化患者中，*Septin9*甲基化检测是一种很有前景的循环表观遗传生物标志物，可用于患者个体水平的肝细胞癌诊断[3, 53]。

2020年4月，中国国家药品监督管理局批准上市了由第四军医大学樊代明院士、香港中文大学于君教授、博尔诚（北京）科技有限公司联合带头研发的血浆*RNF180/Septin9*甲基化检测试剂盒（灵敏度：61.76%；特异度：85.07%。NMPA索引号：XZXK-2020-1430）。该试剂盒开创了通过检测血浆*RNF180*和*Septin9*甲基化来筛查胃癌的先例，但仅限于有胃癌家族史者或年龄在40岁以上胃癌高风险人群的检测。Xu等[54]在最近的研究中发现*mSeptin9*、*mRNF180*和CA724组合对GC检测具有足够的敏感性（三者联合检测胃癌的阳性率为68.6%），血*mSeptin9*或许可以预测胃癌预后。

以上研究证明，甲基化的*Septin9*是消化系统癌症患者早筛和长期生存有价值的预测因子。

3.2 *Septin9*与乳腺癌

多项研究表明*Septin9*基因参与到了乳腺癌的

发生发展中[55-64]。Montagna等[55]通过实时荧光定量PCR分析发现，在多种乳腺癌小鼠模型和6株人类肿瘤细胞系中*Septin9*基因的表达水平持续升高。同时，Thsp1和bax介导的细胞凋亡在人乳腺癌和高*Septin9*表达的乳腺癌细胞系中降低，这种效应可以通过转染小干扰RNA抑制*Septin9*的表达来逆转。这提示升高的*Septin9*水平可能有助于乳腺癌细胞进行快速的有丝分裂，从而促进其发生发展。Marcus等[56]还发现*Septin9*促进了黏着斑附近金属蛋白酶的上调、运输和分泌，从而增强了乳腺癌细胞的迁移和侵袭。近十年的研究热点聚焦在*Septin9*不同亚型与乳腺癌的关系上。Gonzalez等[57]描述了*Septin9*在乳腺癌细胞系和原发性乳腺癌中的表达改变，并表明*Septin9_v1*可通过增强细胞增殖、侵袭、细胞运动、集落形成和非整倍体型来影响促癌表型。此外，*Septin9_v1*的高表达促进了乳腺细胞的上皮间充质转化，这是上皮癌的一个标志性特征。他们在之后的研究中还发现，乳腺上皮细胞中*Septin9_v1*的高表达可激活JNK信号通路，使内源性周期蛋白D1上调，从而加速乳腺上皮细胞的增殖[58]。Zeng等[59]证明，*Septin9_i1*可通过靶向Rho/ROCK和FAK信号通路，在体外促进乳腺癌细胞迁移和细胞骨架重排，并在体内增加乳腺癌的转移潜能。过表达*Septin9-i1*亚型还可增强细胞对紫杉醇的抗性，微管聚谷氨酰胺化进一步增强了这种抗性[60]。然而，与*Septin9_i1*相反，*Septin9_i2*不支持癌细胞迁移，并诱导亚核肌动蛋白丝的丢失，这取决于*Septin9_i2*特定的N端序列。与正常乳腺组织相比，*Septin9_i2*在乳腺肿瘤中被强烈下调[61]。因此，*Septin9_i2*是乳腺肿瘤发生的负调节因子，*Septin9*致瘤特性或许取决于*Septin9_i1*和*Septin9_i2*表达水平之间的平衡。还有研究发现，*Septin9_v2*也与乳腺癌相关，在67%的乳腺癌细胞系和53%的乳腺癌组织中发现了*Septin9_v2*启动子的高甲基化，而在正常乳腺组织中却没有[62]。Connolly等[1]发现*Septin9_v3*亚型的表达是通过备选启动子上的DNA甲基化来调控的，这可能会在乳腺癌的起始和进展过程中驱动*Septin9*基因亚型表达的变化。他们还发现乳腺上皮细胞中*Septin9_v1*、*Septin9_v3*、*Septin9_v6*和*Septin9_v7*亚型的表达水平最高，其次是*Septin9_v2*和*Septin9_v5*，而*Septin9_v4*几乎检测不到[63]。Devlin等[64]在最近的研究中对MCF-7乳腺癌细胞进行了蛋白质组学筛选，识别了*Septin9*亚型i1、i4和i5的相互作用，它们的N端延伸存在显著差异。虽然这三种亚型都与*Septin2*和*Septin7*相互作用，但截断的*Septin9_i4*和*Septin9_i5*与*Septin6*组的相互作用比*Septin9_i1*更为复杂，而*Septin9_i1*主要与*Septin8*结合，这种现象来自于*Septin9*不同亚型N端延伸的差异。以上研究提示了*Septin9*在乳腺癌发病机制中的潜在作用。

Matsui等[62]在67%（8/12）的乳腺癌细胞系和53%（10/19）的乳腺肿瘤组织中发现了*SEPT9_v2*启动子的甲基化，但在正常乳腺组织（0/19）中没有发现。同时，在乳腺癌细胞系和乳腺癌组织中，*SEPT9_v2* mRNA的表达与甲基化指数之间存在明显的负相关。这说明*SEPT9_v2*启动子的高甲基化沉默了其mRNA的表达，并且甲基化的*SEPT9_v2*或许是乳腺癌潜在的肿瘤标志物[62]。但是，目前尚未将*Septin9*或其甲基化状态作为乳腺癌筛查、诊断及评估预后的标志物应用于临床。

3.3 *Septin9*与血液肿瘤

白血病作为血液系统肿瘤的代表，研究者发现与之相关的基因融合现象。混合谱系白血病（Mixed Lineage Leukemia，*MLL*）基因重排在白血病中较为常见[65]。*Septin9*作为*MLL*基因融合的靶标之一，可与其N端融碱基序列融合后，产生新的嵌合蛋白[66]。目前在急性淋巴母细胞白血病、急性髓系白血病[67]和骨髓增生异常综合征[68]中都发现了这一现象，但具体机制还需进一步研究。在Kurosu等[69]的研究中，一例成人新生急性单核细胞白血病出现了t（11；17）（q23；q25），同时存在变异型*MLL/Septin9*融合转录本。在另一项研究中，发现*MLL*基因重排与*Septin9*基因相关[70]。近期的研究均报道了*Septin9*参与到了部分白血病的t（11；17）中。另一项研究显示，急性巨核母细胞白血病和t（11；17）（q23；25）患者有*KMT2A-Septin9*融合[71]。Altahan等[72]也发现了一例急性髓系白血病病例中发生不同位点的t（11；17），并分别融合有*KMT2A*和*Septin9*基因。还有研究报道了伴有*KM2TA*易位的单核细胞急性髓系白血病病例[73]，其临床表现可能模拟急性早幼粒细胞白血病，*Septin9*同样参与其中。因此，上述研究均提示*Septin9*可能通过与*MLL*基因融合在白血病的发生发展中发挥重要作用。在其他血液系统肿瘤如T细胞淋巴瘤中，发现小鼠逆转录病毒*SL3-3*可以整合到*Septin9*基因位点[74]。

然而，目前尚无*Septin9*甲基化与血液肿瘤关系的确切研究。同时，尽管国内外有一些关于*Septin9*参与到血液肿瘤中的病案报道，但能否将其作为早期筛查、诊断和评估预后的标志物而应用于临床仍需大量研究。

3.4 *Septin9*与头颈部鳞状细胞癌

头颈部鳞状细胞癌（Head and Neck Squamous Cell Carcinoma，HNSCC）是一种侵袭性很强的癌症。到了晚期，患者接受有效治疗的机会很小，存活率很低。为了便于及时诊断和改善治疗，确定早期检测标志物至关重要。早在2008年，有研究发现了一组在HNSCC中最常被甲基化的基因（*EBF3*、*IRX1*、*SLC5A8*、*FUSSEL18*和*Septin9*）[75]，这表明*Septin9*基因与HNSCC有关。之后，该小组对上述发现进行了深入研究，证实了这些基因的甲基化可能会破坏其在转化生长因子-β（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）信号通路中的作用，进而导致HNSCC进展过程中不受控制的增殖和凋亡抵抗[76]。该小组的另一项研究还发现，烟草及酒精暴露和放疗与*Septin9*等基因的甲基化具有相关性（P=0.021）[77]，由此提示，这些基因的甲基化极有可能与HNSCC患者的不良预后相关。最近的一项研究通过检测284例HNSCC患者和122例正常人血浆*Septin9*和*SHOX2*甲基化水平发现，59%的HNSCC患者甲基化阳性，特异性为96%[78]。*Septin9*和*SHOX2*甲基化水平的增加与HNSCC患者死亡风险的增加有关（*Septin9*：HR=5.27，P=0.001；*SHOX2*：HR=2.32，P=0.024）。这表明血浆中游离循环DNA中的*SHOX2*和*Septin9*甲基化与HNSCC预后相关。因此，尽管需要进一步验证，*Septin9*甲基化作为临床中HNSCC评估预后及药物靶向治疗的生物标志物仍具有极大潜力。

3.5 *Septin9*与其他恶性肿瘤

卵巢癌是致命的妇科恶性肿瘤。Lyu等[79]使用荧光定量PCR检测了*Septin9*在卵巢良性、交界性和恶性浆液、黏液性肿瘤中的表达。结果显示，在卵巢交界性肿瘤中*Septin9*的v1和v4亚型表达显著升高，而在卵巢良性肿瘤和卵巢癌中无明显升高。同时，这两种*Septin9*亚型的高表达程度相一致，且它们之间的比例与边缘性肿瘤和恶性肿瘤的表型相关。这说明*Septin9*可能具有判断卵巢癌恶性程度的潜在作用。目前尚无卵巢癌与*Septin9*基因甲基化相关性的报道，临床中也并未应用*Septin9*来检测卵巢癌。

Powrózek等[80]在癌症患者中观察到不同基因启动子区域甲基化的表观遗传变化，从而影响了抑癌基因的表达，如*Septin9*。他们在一项有70名肺癌患者和100名健康人的研究中探讨了肺癌与*Septin9*之间的关系。结果显示，在31名（44.3%）肺癌患者中检测到*Septin9*启动子甲基化，而在对照组中这一比例只占到4%。这提示，分析*Septin9*启动子区域甲基化可能有助于肺癌的早期诊断。

4 小结与展望

研究证明，*Septin9*基因参与到以CRC为代表的消化系肿瘤、乳腺癌、血液肿瘤、头颈鳞癌、肺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤的发生发展过程中。*Septin9*基因的遗传和表观遗传变化与肿瘤细胞增殖、自噬、血管生成、侵袭、染色体不稳定、对抗癌药物的耐药性等过程有关。DNA甲基化是调控*Septin9*转录本差异表达的重要机制，与恶性肿瘤的发生、发展、预后和化疗反应密切相关。PCR检测外周血中*mSeptin9*水平可用于评估一些恶性肿瘤起始和复发的风险，在我国已被应用于CRC的筛查、诊断、预后和复发监测。

*Septin9*及其甲基化在恶性肿瘤中的研究仍有不足之处。首先，目前关于*Septin9*的大部分研究都集中在CRC上，在其它类型的恶性肿瘤中研究较少，且仍处于基础研究阶段。在除CRC和胃癌外的恶性肿瘤中，血*mSeptin9*检测也并未应用于临床。其次，即使是目前临床唯一能成熟应用*mSeptin9*检测的CRC，也存在较高的人工成本、并不令人满意的灵敏度等缺点。最近的研究显示，与每年的FIT筛查相比，*mSeptin9*所需结肠镜检查的数量高出63%，总费用高出26%[81]。因此，在未来，需要在更多类型的恶性肿瘤中深入研究*Septin9*调控并影响肿瘤发生发展的具体机制。同时，需要在临床工作中进一步探索*mSeptin9*检测的新技术、新方法，如与传统的肿瘤检测手段联用等，从而达到提高筛查效率的目的。相信随着研究的不断深入，*Septin9*及其甲基化能在多种癌症的早期筛查、诊断、靶向治疗、预后和复发监测中发挥新的作用。

参考文献

[1] CONNOLLY D, YANG Z, CASTALDI M, et al. Septin9 isoform expression, localization and epigenetic changes

during human and mouse breast cancer progression[J]. Breast Cancer Research: BCR, 2011, 13(4): R76.

[2] GRÜTZMANN R, MOLNAR B, PILARSKY C, et al. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin9 DNA methylation assay[J]. PloS one, 2008, 3(11): e3759.

[3] HARTWELL L H. Genetic control of the cell division cycle in yeast. IV. Genes controlling bud emergence and cytokinesis[J]. Experimental Cell Research, 1971, 69(2): 265-276.

[4] MOSTOWY S, COSSART P. Septins: the fourth component of the cytoskeleton[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2012, 13(3): 183-194.

[5] KINOSHITA M, FIELD C M, COUGHLIN M L, et al. Self- and actin-templated assembly of Mammalian septins [J]. Developmental Cell, 2002, 3(6): 791-802.

[6] KINOSHITA M. Assembly of mammalian septins[J]. Journal of Biochemistry, 2003, 134(4): 491-496.

[7] ABBEY M, HAKIM C, ANAND R, et al. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 20007.

[8] BOWEN J R, HWANG D, BAI X, et al. Septin GTPases spatially guide microtubule organization and plus end dynamics in polarizing epithelia[J]. The Journal of Cell Biology, 2011, 194(2): 187-197.

[9] BERTIN A, MCMURRAY M A, THAI L, et al. Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate promotes budding yeast septin filament assembly and organization[J]. Journal of Molecular Biology, 2010, 404(4): 711-731.

[10] DOLAT L, HU Q, SPILIOTIS E T. Septin functions in organ system physiology and pathology[J]. Biological Chemistry, 2014, 395(2): 123-141.

[11] MACARA I G, BALDARELLI R, FIELD C M, et al. Mammalian septins nomenclature[J]. Molecular Biology of the Cell, 2002, 13(12): 4111-4113.

[12] LONGTINE M S, DEMARINI D J, VALENCIK M L, et al. The septins: roles in cytokinesis and other processes[J]. Current Opinion in Cell Biology, 1996, 8(1): 106-119.

[13] NEUBAUER K, ZIEGER B. The mammalian septin interactome[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2017, 5: 3.

[14] KARASMANIS E P, HWANG D, NAKOS K, et al. A septin double ring controls the spatiotemporal organization of the ESCRT machinery in cytokinetic abscission[J]. Current Biology: CB, 2019, 29(13): 2174-2182.

[15] EL AMINE N, KECHAD A, JANANJI S, et al. Opposing actions of septins and sticky on anillin promote the transition from contractile to midbody ring[J]. The Journal of Cell Biology, 2013, 203(3): 487-504.

[16] 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.

[17] SIRAJUDDIN M, FARKASOVSKY M, HAUER F, et al. Structural insight into filament formation by mammalian septins[J]. Nature, 2007, 449(7160): 311-315.

[18] NAGATA K, ASANO T, NOZAWA Y, et al. Biochemical and cell biological analyses of a mammalian septin complex, Sept7/9b/11[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(53): 55895-55904.

[19] 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]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278(20): 18538-18543.

[20] KIM M S, FROESE C D, ESTEY M P, et al. SEPT9 occupies the terminal positions in septin octamers and mediates polymerization-dependent functions in abscission[J]. The Journal of Cell Biology, 2011, 195(5): 815-826.

[21] HINOUE T, WEISENBERGER D J, LANGE C P, et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer[J]. Genome Research, 2012, 22(2): 271-282.

[22] WEBER M, HELLMANN I, STADLER M B, et al. Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome[J]. Nature Genetics, 2007, 39(4): 457-466.

[23] TÓTH K, GALAMB O, SPISÁK S, et al. The influence of methylated septin 9 gene on RNA and protein level in colorectal cancer[J]. Pathology Oncology Research: POR, 2011, 17(3): 503-509.

[24] WASSERKORT R, KALMAR A, VALCZ G, et al. Aberrant septin 9 DNA methylation in colorectal cancer is restricted to a single CpG island[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 398.

[25] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018[J]. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990), 2018, 103: 356-387.

[26] REX D K, BOLAND C R, DOMINITZ J A, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task

force on colorectal cancer[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2017, 112(7): 1016-1030.

[27] DANESE E, MONTAGNANA M, LIPPI G. Circulating molecular biomarkers for screening or early diagnosis of colorectal cancer: which is ready for prime time? [J]. Annals of Translational Medicine, 2019, 7(21): 610.

[28] SUN J, ZHENG M Y, LI Y W, et al. Structure and function of Septin9 and its role in human malignant tumors[J]. World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2020, 12(6): 619-631.

[29] ESTEY M P, DI CIANO-OLIVEIRA C, FROESE C D, et al. Mitotic regulation of SEPT9 protein by cyclin-dependent kinase 1 (Cdk1) and Pin1 protein is important for the completion of cytokinesis[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(42): 30075-30086.

[30] CORTEZ B A, REZENDE-TEIXEIRA P, REDICK S, et al. Multipolar mitosis and aneuploidy after chrysotile treatment: a consequence of abscission failure and cytokinesis regression[J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 8979-8992.

[31] RYBSTEIN M D, BRAVO-SAN PEDRO J M, KROEMER G, et al. The autophagic network and cancer[J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(3): 243-251.

[32] KROKOWSKI S, MOSTOWY S. Bacterial cell division is recognized by the septin cytoskeleton for restriction by autophagy[J]. Autophagy, 2019, 15(5): 937-939.

[33] KAST D J, DOMINGUEZ R. WHAMM links actin assembly via the Arp2/3 complex to autophagy[J]. Autophagy, 2015, 11(9): 1702-1704.

[34] SUN J, FEI F, ZHANG M, et al. The role of (m)SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 450.

[35] BAE J M, KIM J H, KWAK Y, et al. Distinct clinical outcomes of two CIMP-positive colorectal cancer subtypes based on a revised CIMP classification system[J]. British Journal of Cancer, 2017, 116(8): 1012-1020.

[36] FU B, YAN P, ZHANG S, et al. Cell-free circulating methylated sept9 for noninvasive diagnosis and monitoring of colorectal cancer[J]. Disease Markers, 2018, 2018: 6437104.

[37] XIE L, JIANG X, LI Q, et al. Diagnostic value of methylated septin9 for colorectal cancer detection[J]. Frontiers in Oncology, 2018, 8: 247.

[38] YANG X, XU Z J, CHEN X, et al. Clinical value of preoperative methylated septin9 in Chinese colorectal cancer patients[J]. World Journal of Gastroenterology, 2019, 25(17): 2099-2109.

[39] SONG L, JIA J, YU H, et al. The performance of the mSEPT9 assay is influenced by algorithm, cancer stage and age, but not sex and cancer location[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2017, 143(6): 1093-1101.

[40] PAYNE S R. From discovery to the clinic: the novel DNA methylation biomarker (m)SEPT9 for the detection of colorectal cancer in blood[J]. Epigenomics, 2010, 2(4): 575-585.

[41] ISSA I A, NOUREDDINE M. Colorectal cancer screening: an updated review of the available options[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(28): 5086-5096.

[42] 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.

[43] BRETTHAUER M, KAMINSKI M F, LØBERG M, et al. Population-based colonoscopy screening for colorectal cancer: a randomized clinical trial[J]. JAMA Internal Medicine, 2016, 176(7): 894-902.

[44] HU J, HU B, GUI Y C, et al. Diagnostic value and clinical significance of methylated sept9 for colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Medical Science Monitor, 2019, 25: 5813-5822.

[45] DAVIDSON K W, BARRY M J, MANGIONE C M, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2021, 325(19): 1965-1977.

[46] JOHNSON D A, BARCLAY R L, MERGENER K, et al. Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study[J]. PloS one, 2014, 9(6): e98238.

[47] SONG L, YU H, JIA J, et al. A systematic review of the performance of the SEPT9 gene methylation assay in colorectal cancer screening, monitoring, diagnosis and prognosis[J]. Cancer Biomarkers, 2017, 18(4): 425-432.

[48] MA Z, WILLIAMS M, CHENG Y Y, et al. Roles of methylated DNA biomarkers in patients with colorectal cancer[J]. Disease Markers, 2019, 2019: 2673543.

[49] LIU Y, ZHAO G, MIAO J, et al. Performance comparison between plasma and stool methylated SEPT9 tests for detecting colorectal cancer[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 324.

[50] 胡俊杰, 周志祥, 梁建伟, 等. 左、右半结肠癌患者临床病理特点及预后差异分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(28): 2268-2271.

[51] TEPUS M, YAU T O. Non-invasive colorectal cancer screening: an overview[J]. Gastrointestinal Tumors, 2020, 7(3): 62-73.

[52] SONG L, CHEN Y, GONG Y, et al. Opportunistic screening and survival prediction of digestive cancers by the combination of blood mSEPT9 with protein markers [J]. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2020, 12: 1758835920962966.

[53] KOTOH Y, SUEHIRO Y, SAEKI I, et al. Novel liquid biopsy test based on a sensitive methylated SEPT9 assay for diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology Communications, 2020, 4(3): 461-470.

[54] XU J, SONG J, WANG T, et al. A combination of methylation and protein markers is capable of detecting gastric cancer detection by combined markers[J]. Epigenomics, 2021, 13(19): 1557-1570.

[55] MONTAGNA C, LYU M S, HUNTER K, et al. The Septin9 (MSF) gene is amplified and overexpressed in mouse mammary gland adenocarcinomas and human breast cancer cell lines[J]. Cancer Research, 2003, 63(9): 2179-2187.

[56] MARCUS J, BEJERANO-SAGIE M, PATTERSON N, et al. Septin9 isoforms promote tumorigenesis in mammary epithelial cells by increasing migration and ECM degradation through metalloproteinase secretion at focal adhesions[J]. Oncogene, 2019, 38(30): 5839-5859.

[57] 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 Research, 2007, 67(18): 8554-8564.

[58] 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.

[59] ZENG Y, CAO Y, LIU L, et al. SEPT9_i1 regulates human breast cancer cell motility through cytoskeletal and RhoA/FAK signaling pathway regulation[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(10): 720.

[60] TARGA B, KLIPFEL L, CANTALOUBE I, et al. Septin filament coalignment with microtubules depends on SEPT9_i1 and tubulin polyglutamylation, and is an early feature of acquired cell resistance to paclitaxel[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(2): 54.

[61] VERDIER-PINARD P, SALAUN D, BOUGUENINA H, et al. Septin 9_i2 is downregulated in tumors, impairs cancer cell migration and alters subnuclear actin filaments [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 44976.

[62] MATSUI S, KAGARA N, MISHIMA C, et al. Methylation of the SEPT9_v2 promoter as a novel marker for the detection of circulating tumor DNA in breast cancer patients[J]. Oncology Reports, 2016, 36(4): 2225-2235.

[63] CONNOLLY D, HOANG H G, ADLER E, et al. Septin 9 amplification and isoform-specific expression in peritumoral and tumor breast tissue[J]. Biological Chemistry, 2014, 395(2): 157-167.

[64] DEVLIN L, OKLETEY J, PERKINS G, et al. Proteomic profiling of the oncogenic septin 9 reveals isoform-specific interactions in breast cancer cells[J]. Proteomics, 2021, 21(19): e2100155.

[65] CERVEIRA N, BIZARRO S, TEIXEIRA M R. MLL-SEPTIN gene fusions in hematological malignancies[J]. Biological Chemistry, 2011, 392(8-9): 713-724.

[66] KOJIMA K, SAKAI I, HASEGAWA A, et al. FLJ10849, 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.

[67] 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 Genetics and Cytogenetics, 2010, 197(1): 60-64.

[68] KREUZIGER L M, PORCHER J C, KETTERLING R P, et al. An MLL-SEPT9 fusion and t (11; 17) (q23; q25) associated with de novo myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia Research, 2007, 31(8): 1145-1148.

[69] 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]. International Journal of Hematology, 2008, 88(2): 192-196.

[70] 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.

[71] FORLENZA C J, ZHANG Y, YAO J, et al. A case of KMT2A-SEPT9 fusion-associated acute megakaryoblastic leukemia[J]. Cold Spring Harbor Molecular Case Studies, 2018, 4(6): a003426.

[72] ALTAHAN R, ALTAHAN S, KHALIL S. Non-acute promyelocytic leukemia variant, acute myeloid leukemia with translocation (11; 17) [J]. Clinical Case Reports,

（下转第66页）