

突触囊泡膜蛋白2B在胶质瘤研究中的进展

马登镇, 庞琦*

山东大学附属省立医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月15日

摘要

在中枢神经系统肿瘤中, 发病率最高的是胶质瘤。目前对于胶质瘤的治疗有着较为规范的流程, 但由于该肿瘤向周围浸润的特点, 胶质瘤患者复发率较高且5年生存率仍然不够理想。突触囊泡膜蛋白2B (SV2B) 作为一种跨膜糖蛋白在细胞内分泌、递质释放等功能中展现了重要作用。除此之外, 最近越来越多的证据表明SV2B作为一种抑制性因素在乳腺癌与胶质瘤的发展过程中展现了重要的调节作用。综上所述, 我们总结了突触囊泡膜蛋白2B在胶质瘤中的功能作用、分子机制和临床前景, 并提出该蛋白在未来可能成为胶质瘤患者治疗和预后的有用目标。

关键词

胶质瘤, 突触囊泡膜蛋白2B (SV2B), 层粘连蛋白

Research Progress in Synaptic Vesicle Membrane Protein 2B in the Glioma

Dengzhen Ma, Qi Pang*

Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 13th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Among central nervous system tumors, the highest incidence is glioma. At present, there is a relatively standardized process for the treatment of glioma. However, due to the characteristics of tumor infiltration, the recurrence rate of glioma patients is high and the 5-year survival rate is still not ideal. As a transmembrane glycoprotein, synaptic vesicle membrane protein 2B (SV2B) plays an important role in cell endocrine and transmitter release. In addition, more and more

*通讯作者。

evidence has recently shown that SV2B as an inhibitory factor plays an important role in the development of breast cancer and glioma. In summary, we summarize the functional role, molecular mechanisms, and clinical perspectives of synaptic vesicle membrane protein 2B in glioma and propose that this protein may be a useful therapeutic and prognostic target for glioma patients in the future.

Keywords

Glioma, Synaptic Vesicle Membrane Protein 2B (SV2B), Laminin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑胶质瘤是颅内最常见的原发性肿瘤,世界卫生组织(WHO)将胶质瘤分为4级(I~IV级),来源于星形细胞、少突胶质细胞和上皮细胞的胶质细胞[1]。其中多形性胶质细胞瘤(GBM)是成人常见的恶性颅内肿瘤[2],被定义为世界卫生组织的IV级胶质瘤。我们注意到脑胶质瘤全球每年的发病率为5~6例/10万人[2],且治疗方法有了越来越多的改进,如神经外科切除术,再加上放疗和辅助化疗。不幸的是,尽管目前综合治疗手段越来越完善,但是由于该肿瘤细胞无限增殖和过度入侵的特性,因此患者的预后仍然很差,据流行病学调查胶质母细胞瘤的中位总生存时间(OS)为14.4个月[2]。由于恶性胶质瘤的预后往往给患者及其家庭带来了沉重后果,因此,实现胶质瘤精准化治疗展现了重要的研究意义。自中枢神经系统肿瘤病理指南将分子分型纳入后,寻找恶性胶质瘤的特征性生物标记物以延缓甚至遏制胶质瘤的进展成为了诊疗胶质瘤的重要手段之一,随着我们对于胶质瘤的分子亚型和在肿瘤发生过程中信号通路的基本改变的认识的提高,胶质瘤患者的诊断和治疗策略可能会随之而改变。因此,了解GBM肿瘤发生和发展的基本机制并找到有效的生物靶点是一个紧迫问题。

细胞膜糖蛋白及其相应受体与许多人类癌症类型(包括胶质瘤)的致癌和肿瘤发展有关。突触囊泡膜蛋白2家族(SV2s)是神经元之间进行信息交流时调节突触囊泡释放的重要蛋白家族之一,有研究表明,SV2s蛋白在绝大部分突触囊泡中均有表达[3],且该蛋白家族在神经递质的释放、内分泌囊泡的形成、作为与细胞外基质成分沟通的桥梁等方面都展现出了相应的作用,展示了该糖蛋白家族在细胞膜蛋白中所展现的重要地位[3]。

2. SV2B的基本结构及功能特点

SV2蛋白是广泛表达于生物中的膜蛋白,在脊椎动物中SV2家族存在三个成员:SV2A、SV2B和SV2C[4]。三类蛋白亚型的序列相似性可高达64%,其结构相似性可达到80%。该蛋白家族成员拥有12个跨膜结构域,其中,多肽链的N端是三种蛋白质之间变化最大的区域,这个区域在SV2B中基本上被截断,与另外两个家族成员相比,突触囊泡膜蛋白2B的N端显著较短。SV2A和SV2B均有3个N-连接的糖基化位点,而SV2C有五个位点,同样,这些蛋白质也被磷酸化[3]。基于这些结构特点,该蛋白家族表现出一系列关键功能,包括调节神经递质的释放、内分泌囊泡的胞吞作用、调节钙敏感性、与细胞外基质的相互作用等[3]。在将神经元、胰岛细胞中突触囊泡膜蛋白2敲除后,细胞释放的突触囊泡数量发生显著下降。此外,该蛋白家族成员有助于神经元突触囊泡的启动,对应于该作用的重要结构是该

类糖蛋白在其跨膜结构域的胞质侧结构中存在着对于腺嘌呤核苷酸的高亲和结合位点, 因此该蛋白结构可能在突触囊泡释放的启动过程提供了能量支持[5]。基于这一系列的相关功能, 已有研究表明, 阿尔茨海默病[6]、视网膜神经病[7]、肾病[8]等多种疾病与 SV2B 展现出了密切相关关系。

3. SV2B 与层粘连蛋白的密切关联

当突触囊泡与细胞膜融合后, SV2B 借助细胞外的结构域可以与细胞外基质蛋白成分进行信息交流。目前已有研究表明, 突触囊泡膜蛋白与层粘连蛋白存在密切相关性, 该蛋白分子可作为层粘连蛋白-1 的相应受体, 参与细胞在细胞外基质上的锚定作用[3]。细胞-细胞/基质黏附、蛋白水解和血管生成等过程在肿瘤的转移过程被涉及。肿瘤细胞通常通过细胞表面受体与细胞外成分接触, 细胞表面受体与细胞外基质中的多种成分可以发生特异性结合[9]。肿瘤细胞可以分泌水解酶进行分解细胞外基质, 从而导致肿瘤细胞从其起源部位逃逸转移[10]。而基底膜中重要成分之一便是层粘连蛋白。层粘连蛋白是由三个二硫键连接的多肽组成的构成细胞外基质的高分子量(400~900 kDa)蛋白, 由 α , β 和 γ 链三条多肽链组成[11], 该蛋白在促进肿瘤细胞迁移中起着至关重要的作用。这在前列腺癌、膀胱癌、胃肠道肿瘤等多种肿瘤中已有相关报道可被证明[9] [12]。例如, LAMC1 基因编码层粘连蛋白 γ 亚基 1 (LAMC1) 蛋白, 已被证明是侵袭性子宫内膜癌的有效生物标志物[13]。且根据本人前期相关预实验表明, 突触囊泡膜蛋白 2B 与层粘连蛋白产生了高度相关性, 突触囊泡膜蛋白 2B 的表达可显著抑制层粘连蛋白 α 链的表达, 相关实验数据并未在此展示。基于中国脑胶质瘤基因组图谱计划及肿瘤与癌症基因组图谱数据库, LAMA2 表达水平升高预示着 GBM 患者较差的生存期, 这表明细胞外基质和细胞黏附在胶质瘤患者的肿瘤进展中起重要作用[14] [15]。

4. SV2B 在胶质瘤中的表达及意义

在目前已有的有限学术论文中, 肉毒素已被证实具有抑制肿瘤细胞生长促进肿瘤细胞凋亡的作用[16], 据目前已有研究, 作为肉毒素受体, SV2 可以诱导癌细胞的凋亡从而抑制肿瘤的进展[17] [18]。另一方面, 根据目前已有研究表明, SV2B 不仅作为膜蛋白同 MMP9、COL3A1 等共同与细胞外基质受体相互联系过程中起到重要作用[18], 还在 ceRNA 网络中作为重要节点对于胶质瘤进展的调控扮演了重要的角色[19]。因此, 在一定程度上, SV2B 可以看作是胶质瘤患者预后的重要监测点之一[20]。然而又有研究表明 SV2B 调节转运蛋白和跨膜转运蛋白的活性, 进而将葡萄糖诱导的颗粒引入质膜, 在为肿瘤细胞提供营养物质方面起着至关重要的作用[21] [22] [23], 因此, 对于突触囊泡膜蛋白 2B 在肿瘤中的功能研究仍然处于较大的空白状态。尽管该类蛋白的作用目前尚未完全清楚, 但是越来越多的研究证据表明, 突触囊泡膜蛋白在乳腺癌、胃肠间质肿瘤及其他多种肿瘤中作为肿瘤分子标记物及调控受体起到了重要作用[18] [24]。

5. 小结与展望

突触囊泡膜蛋白是一个功能广泛的蛋白家族, 在多种组织器官正常及肿瘤细胞中均扮演着重要角色。胶质瘤作为脑部最常见的肿瘤, 其恶性程度较高, 患者预后较差, 据流行病学调查胶质母细胞瘤的中位总生存时间(OS) 14.4 个月。综上所述, 突触囊泡膜蛋白 2B (SV2B) 在胶质瘤的进展过程中, 起到了举足轻重的作用, 根据目前已有研究表明, 该蛋白通过与层粘连蛋白等细胞外基质成分相互作用, 但是其在该过程所展现的具体机制仍然存在较多疑团, 大量证据仍然等待被挖掘为突触囊泡膜蛋白 2B 作为胶质瘤进展与预后的重要指标提供理论依据。

参考文献

- [1] Weller, M., Wick, W., Aldape, K., et al. (2015) Glioma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15017.

- <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.17>
- [2] Jiang, T., Nam, D.H., Ram, Z., *et al.* (2021) Clinical Practice Guidelines for the Management of Adult Diffuse Gliomas. *Cancer Letters*, **499**, 60-72. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.050>
- [3] Stout, K.A., Dunn, A.R., Hoffman, C. and Miller, G.W. (2019) The Synaptic Vesicle Glycoprotein 2: Structure, Function, and Disease Relevance. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 3927-3938. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.9b00351>
- [4] Scranton, T.W., Iwata, M. and Carlson, S.S. (1993) The SV2 Protein of Synaptic Vesicles Is a Keratan Sulfate Proteoglycan. *Journal of Neurochemistry*, **61**, 29-44. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03535.x>
- [5] Yao, J. and Bajjalieh, S.M. (2008) Synaptic Vesicle Protein 2 Binds Adenine Nucleotides. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**, 20628-20634. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800738200>
- [6] Miyamoto, M., Kuzuya, A., Noda, Y., *et al.* (2020) Synaptic Vesicle Protein 2B Negatively Regulates the Amyloidogenic Processing of A β PP as a Novel Interaction Partner of BACE1. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **75**, 173-185. <https://doi.org/10.3233/JAD-200071>
- [7] Morgans, C.W., Kensel-Hammes, P., Hurley, J.B., *et al.* (2009) Loss of the Synaptic Vesicle Protein SV2B Results in Reduced Neurotransmission and Altered Synaptic Vesicle Protein Expression in the Retina. *PLOS ONE*, **4**, e5230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005230>
- [8] Fukusumi, Y., Wakamatsu, A., Takashima, N., Hasegawa, E., Miyauchi, N., Tomita, M. and Kawachi, H. (2015) SV2B Is Essential for the Integrity of the Glomerular Filtration Barrier. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, **95**, 534-545. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.39>
- [9] Hao, N., Yang, D., Liu, T., Liu, S., Lu, X. and Chen, L. (2022) Laminin-Integrin α 6 β 4 Interaction Activates Notch Signaling to Facilitate Bladder Cancer Development. *BMC Cancer*, **22**, 558. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09645-7>
- [10] Liotta, L.A. (1986) Tumor Invasion and Metastases—Role of the Extracellular Matrix: Rhoads Memorial Award Lecture. *Cancer Research*, **46**, 1-7.
- [11] Aumailley, M., Bruckner-Tuderman, L., Carter, W.G., *et al.* (2005) A Simplified Laminin Nomenclature. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, **24**, 326-332. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2005.05.006>
- [12] Iwamuro, M., Shiraha, H., Oyama, A., Uchida, D., Horiguchi, S. and Okada, H. (2021) Laminin-411 and -511 Modulate the Proliferation, Adhesion, and Morphology of Gastric Cancer Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **79**, 407-418. <https://doi.org/10.1007/s12013-021-00972-3>
- [13] Kunitomi, H., Kobayashi, Y., Wu, R.C., Takeda, T., Tominaga, E., Banno, K. and Aoki, D. (2020) LAMC1 Is a Prognostic Factor and a Potential Therapeutic Target in Endometrial Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **31**, e11. <https://doi.org/10.3802/jgo.2020.31.e11>
- [14] Vijayan, P., Hack, S., Yao, T., Qureshi, M.A., Paterson, A.D., John, R., Davenport, B., Lennon, R., Pei, Y. and Barua, M. (2021) LAMA2 and LOXL4 Are Candidate FSGS Genes. *BMC Nephrology*, **22**, 320. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02524-6>
- [15] Liang, J., Li, H., Han, J., Jiang, J., Wang, J., Li, Y., Feng, Z., Zhao, R., Sun, Z., Lv, B. and Tian, H. (2020) Mex3a Interacts with LAMA2 to Promote Lung Adenocarcinoma Metastasis via PI3K/AKT Pathway. *Cell Death & Disease*, **11**, 614. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02858-3>
- [16] Grenda, T., Grenda, A., Krawczyk, P. and Kwiatek, K. (2022) Botulinum Toxin in Cancer Therapy—Current Perspectives and Limitations. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **106**, 485-495. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11741-w>
- [17] Bandala, C., Miliar-García, A., Mejía-Barradas, C.M., Anaya-Ruiz, M., Luna-Arias, J.P., Bazán-Méndez, C.I., Gómez-López, M., Juárez-Méndez, S. and Lara-Padilla, E. (2012) Synaptic Vesicle Protein 2 (SV2) Isoforms. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, **13**, 5063-5067. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.10.5063>
- [18] Bandala, C., Cortés-Algara, A.L., Mejía-Barradas, C.M., Ilizaliturri-Flores, I., Dominguez-Rubio, R., Bazán-Méndez, C.I., Floriano-Sánchez, E., Luna-Arias, J.P., Anaya-Ruiz, M. and Lara-Padilla, E. (2015) Botulinum Neurotoxin Type A Inhibits Synaptic Vesicle 2 Expression in Breast Cancer Cell Lines. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 8411-8418.
- [19] Chiu, Y.C., Wang, L.J., Lu, T.P., Hsiao, T.H., Chuang, E.Y. and Chen, Y. (2017) Differential Correlation Analysis of Glioblastoma Reveals Immune ceRNA Interactions Predictive of Patient Survival. *BMC Bioinformatics*, **18**, 132. <https://doi.org/10.1186/s12859-017-1557-4>
- [20] Wang, H., Liu, D. and Yang, J. (2019) Prognostic Risk Model Construction and Molecular Marker Identification in Glioblastoma Multiforme Based on mRNA/microRNA/Long Non-Coding RNA Analysis Using Random Survival Forest Method. *Neoplasma*, **66**, 459-469. https://doi.org/10.4149/neo_2018_181008N746

-
- [21] Zhang, X., Sun, Y., Wang, P., Yang, C. and Li, S. (2017) Exploration of the Molecular Mechanism of Prostate Cancer Based on mRNA and miRNA Expression Profiles. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 3225-3232. <https://doi.org/10.2147/OTT.S135764>
- [22] Clegg, N., Ferguson, C., True, L.D., Arnold, H., Moorman, A., Quinn, J.E., Vessella, R.L. and Nelson, P.S. (2003) Molecular Characterization of Prostatic Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma. *The Prostate*, **55**, 55-64. <https://doi.org/10.1002/pros.10217>
- [23] Iezzi, M., Theander, S., Janz, R., Loze, C. and Wollheim, C.B. (2005) SV2A and SV2C Are Not Vesicular Ca²⁺ Transporters but Control Glucose-Evoked Granule Recruitment. *Journal of Cell Science*, **118**, 5647-5660. <https://doi.org/10.1242/jcs.02658>
- [24] Karsenty, G., Rocha, J., Chevalier, S., Scarlata, E., Andrieu, C., Zouanat, F.Z., Rocchi, P., Giusiano, S., Elzayat, E.A. and Corcos, J. (2009) Botulinum Toxin Type A Inhibits the Growth of LNCaP Human Prostate Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *The Prostate*, **69**, 1143-1150. <https://doi.org/10.1002/pros.20958>