

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.09.011

文章编号: 1005-8982 (2018) 09-0060-05

综述

基质抗原 2 在肿瘤中的研究进展 *

徐娟¹, 吴诚龙², 唐爱发²

[1. 中山大学中山医学院 蛋白组学实验室, 广东 广州 510089; 2. 深圳大学第一附属医院 (深圳市第二人民医院) 转化医学研究院, 广东 深圳 518035]

摘要: 黏连蛋白(cohesin)在DNA修复、细胞周期和基因表达调控等生理过程中发挥重要作用。研究表明, cohesin 功能缺陷与肿瘤的发生密切相关。Cohesin 的核心蛋白 - 基质抗原 2(STAG2)广泛存在于正常细胞中。近年来, 因 STAG2 在多种肿瘤中的基因突变或蛋白缺失引起研究者的广泛关注。深入研究 STAG2 基因突变或蛋白缺失对肿瘤发生发展的影响及其相关分子机制, 可为肿瘤的诊疗提供新思路, 新靶点。该文就 STAG2 基因在人类恶性肿瘤中的研究现状进行以下综述。

关键词: 黏连蛋白; 基质抗原 2; 肿瘤

中图分类号: R730

文献标识码: A

Research progress of STAG2 in tumors*

Juan Xu¹, Cheng-long Wu², Ai-fa Tang²

(1. Proteomics Laboratory, Zhongshan School of Medicine, Guangzhou, Guangdong 510089, China;

2. Transformational medicine Institute, the Second People's Hospital of Shenzhen, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China)

Abstract: Cohesin plays an important role in multiple physiological processes including DNA repair, cell cycle and gene expression regulation. Studies showed that Cohesin defect is closely associated with tumorigenesis. STAG2, a core protein of cohesion, ubiquitously expressed in normal cells. In recent years, it has widely been paid attention to role of deletion or mutation of STAG2 in occurrence of many tumors. Further research on the effects and molecular mechanisms of STAG2 gene deletion or mutation in tumor development can provide new ideas and new targets for diagnosis and treatment of tumor. This paper reviews the potential function of STAG2 in human malignancies.

Keywords: cohesin; stag2; tumor

黏连蛋白 (cohesin) 复合体是 1 个由 4 个核心单元 SCC1 (RAD21 修复蛋白质)、染色体结构维持蛋白 1 (structural maintenance of chromosome 1, SMC1)、染色体结构维持蛋白 3 (structural maintenance of chromosome 3, SMC3) 和 SCC3 (STAG1/STAG2) 与 4 个调节亚基: 半翼蛋白 (wings apart-like, WAPL)、细胞分裂周期相关蛋白 5 (cell division cycle associated

5, CDCA5)、黏连体结构维持调节蛋白 5A (regulator of cohesion maintenance, homolog a, PDS5A)、黏连体结构维持调节蛋白 5B (regulator of cohesion maintenance, homolog b, PDS5B) 组成的复合体^[1], 参与体细胞有丝分裂和减数分裂过程中的姐妹染色单体凝聚和分离^[2], 在 DNA 修复、细胞周期和基因表达调控等生理过程中发挥重要作用^[3-4]。cohesin 的功能缺

收稿日期: 2017-08-04

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81772736); 博士启动基金 (No: 20131065); 深圳科创委基础研究自由探索项目 (No: 20170306092002093)

[通信作者] 唐爱发, E-mail: Tangaifa2004@163.com; Tel: 13823790172

陷参与肿瘤的发生,已在乳腺癌^[5-6]、前列腺癌^[7]、口腔鳞状细胞癌^[8]、结直肠癌^[9]和髓性恶性肿瘤^[10]和子宫内膜癌等^[11]多种肿瘤中得到证实。然而,在 cohesin 的所有核心亚基中,基质抗原2(stromal antigen 2, STAG2)基因突变最为频繁。STAG2 基因突变或蛋白缺失在成人急性髓细胞性白血病^[12]、膀胱癌^[13]、黑色素瘤^[14]、胶质瘤^[15]、尤文氏肉瘤^[16]和口腔鳞状细胞癌^[17]等肿瘤中存在。从而推断,STAG2 基因突变或蛋白失活导致染色体不稳定性相关因素的改变进而引发癌症。本文就 STAG2 基因突变或蛋白失活在肿瘤中的研究现状进行综述。

1 STAG2 基因与染色体非整倍体

STAG2 最初由 LOSADA 等在 2000 年发现,由于该基因最先从骨髓基质细胞(stromal cell)中克隆,故得名,也称为 SA2、SA-2、SCC3B 等。STAG2 基因位于 Xq25,含有 33 个外显子,编码 141 kD 蛋白,定位在细胞核内^[18]。STAG2/STAG1 与 SMC1、SMC3、RAD21 共同组成黏连体复合体。在脊椎动物中,STAG1 维持着端粒的凝聚力,而 STAG2 维持着着丝粒的凝聚力。理论上,STAG2 功能异常可以导致分裂中期黏连体不能有序的从着丝粒上解离出来,从而导致非整倍体核型的发生。

近年来,针对 STAG2 基因突变或蛋白缺失与染色体非整倍体之间的相关性展开大量的研究。2011 年,SOLOMON 等^[19]研究表明,STAG2 基因突变与黑色素瘤、Ewing's 肉瘤、胶质瘤等肿瘤细胞的染色体非整倍体核型相关;STAG2 基因突变还与膀胱癌、胰腺癌的染色体非整倍体有关^[20-23];敲除 STAG2 表达可导致膀胱上皮细胞的染色体非整倍体增加^[24],但是染色体非整倍体核型与 STAG2 基因突变在白血病中的关系尚存在争议^[25-26]。BALBÁS-MARTÍNEZ 等^[27]研究则表明,在膀胱癌中 STAG2 蛋白缺失与染色体非整倍体无关。新近有研究^[28]通过 AAV-基因打靶技术设计肿瘤体细胞来源的 9 个不同的 STAG2 基因突变,其中只有一种类型的 STAG2 基因突变改变染色体的拷贝数,而且并不是所有的 STAG2 突变都可以引起 Cohesin 缺陷。研究还表明,STAG2 基因突变不影响 Cohesin 调节亚单位 WAPL, PDS5A 和 PDS5B 的表达,但下调了上述调解亚基与 cohesin 核心亚基的结合能力。提示,STAG2 不同的突变类型引起癌症发生的机制不同。另外有研究表明,在胃癌、前列腺癌、结直肠癌中虽然

存在 STAG2 蛋白表达降低,但未检测到 STAG2 基因突变,考虑不排除 STAG2 启动子区高甲基化导致的蛋白表达缺失。综上,在人类肿瘤中,STAG2 参与肿瘤发生机制是十分复杂的,需要大家进一步的研究探索。

2 STAG2 基因突变或失活与肿瘤

2.1 膀胱癌

2013 年 NATURE GENETICS 杂志中有 3 篇文章几乎同一时间报道 STAG2 基因在膀胱癌中的高频突变^[13, 20, 27]。GUO 等^[13]对 99 例膀胱移行上皮细胞癌的全基因组进行分析发现,STAG2 基因在膀胱癌中存在高频突变,突变率为 11%,大部分为缺失或截短突变。除与染色体非整倍体相关,STAG2 缺失还与肿瘤患者的生存期成负相关。本研究还发现,与对照组正常膀胱组织比较,23%(7/30)的膀胱移行上皮细胞癌组织中 STAG2 启动子超甲基化。然而,BALBÁS-MARTÍNEZ 等研究则报道^[27],膀胱癌中 STAG2 基因突变或缺失主要发生在膀胱癌分期分级的早期,而敲除 STAG2 并未引起染色体整倍体的异常。WALDMAN 团队^[20]的研究则发现在乳头状非肌层浸润性膀胱上皮癌中 STAG2 的缺失或突变率达到 36%,但在肌层浸润性膀胱上皮癌中仅有 16%。而且,STAG2 的突变与非肌层浸润性膀胱上皮癌患者的无病生存期成正相关;STAG2 基因突变常伴随 P53 的过表达或突变,但与膀胱癌细胞的增殖无关。值得注意的是,研究者发现,膀胱癌中野生型的 STAG2 也可以导致染色体数目的异常。2014 年,TAYLOR 等^[21]研究显示,在 307 例膀胱癌组织中有 67 例 STAG2 基因突变,突变率为 21.8%;且 STAG2 的突变除与膀胱癌分期分级的早期相关外,还与女性患者发病率相关。显微切割技术分离同一膀胱癌组织中 STAG2 蛋白阳性或阴性表达的部分,发现只有 STAG2 蛋白表达缺失部位的癌组织发生 STAG2 基因突变,这可能与肿瘤本身的异质性相关。新近有研究^[29]表明,STAG2 失活导致膀胱癌细胞发生 G₁-S 期的阻滞,还通过对 E-钙黏蛋白、波形蛋白、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 等蛋白的调节,抑制膀胱癌细胞的侵袭能力。综上,STAG2 的基因突变或蛋白缺失在膀胱癌的发生发展中的功能机制是十分复杂的。就 STAG2 基因与膀胱癌患者生存期相关性研究方面,GUO 等^[13]与 WALDMAN 团队^[20]的报道不尽相同。而在膀胱癌恶性演进方面,WALDMAN 团队发现^[20]膀胱癌早期 STAG2 的突变率更高,但也有

研究报道^[29]STAG2 失活抑制膀胱癌细胞周期和细胞的侵袭能力。分析上述结果,说明在膀胱癌的不同发展阶段 STAG2 基因的调控机制不同。上述矛盾可能与 STAG2 基因与 Cohesin 复合体的其他核心蛋白相互结合有关,这需要在未来的研究中进一步验证。

2.2 白血病

JULIEN 等^[10]通过比较基因组杂交 (aCGH) 的方法,分析骨髓增生异常综合征 (MDS),慢性粒-单核细胞白血病 (CMML) 和急性骨髓性白血病 (AML) 共 167 例临床样本发现,STAG2 和 RAD21 基因缺失,致使核仁磷酸蛋白 1, Runt 相关转录因子 1 或其他肿瘤抑制基因,如视网膜母细胞瘤基因 1 或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 2A/B 失活而导致白血病的形成,未发现染色体非整倍体的发生。KON 等^[25]报道,骨髓瘤 610 例中存在 STAG2, RAD21, SMC1A 和 SMC3 等 Cohesin 复合体核心亚基的突变或失活,其中 STAG2 的突变或缺失频率最高,分别为 10/157 急性骨髓性白血病 (AML), 9/88 慢性粒-单核细胞白血病 (CMML), 18/224 骨髓增生异常综合征 (MDS) 和 2/64 慢性粒细胞性白血病 (CML)。进一步研究表明, Cohesin 缺陷参与调控某些基因的表达继而诱发骨髓瘤。THOL 等^[26]在分析 389 例急性骨髓性白血病人基因组的 cohesin 复合体基因突变与临床预后指标关系的研究中发现, STAG2 突变率为 1.3%, 且与急性骨髓性白血病患者的生存期 (OR) 和无复发生存期 (OFS) 无关。这与 HAN 等^[12]研究报道基本一致, STAG2 表达缺失与急性髓系白血病的复发及生存期等预后相关因素无关。MULLENDERS 等^[30]通过 RNA 干扰技术构建 Stag2 (shRNA/+) or Smc1a (shRNA/+) 敲除的 Cohesin 缺陷小鼠模型。研究结果显示, 实验组的小鼠表型表现为外周血中骨髓增生 (Cd11b+/Gr1+) 和淋巴细胞增生 (B220+ 细胞的减少), 并出现贫血症状。另外, 在 Cohesin 缺陷小鼠模型分离纯化的髓系阴性 / 干细胞标志物阳性的 LSK (lineage-/c-kit+/Sca1+) 细胞中, 检测表达上调的基因有 390 个, 表达下调的基因有 480 个, 且与造血早期相关基因的转录相关; Cohesin 缺陷上调染色质亲和性相关基因, Fc-受体和 Myeloperoxidase 基因在骨髓细胞中表达, 表明 cohesin 复合物通过调节染色质的亲和性进而在骨髓分化中起重要作用。本研究证明, Cohesin 复合体缺陷改变造血干细胞的内稳态, 主要影响骨髓增殖和分化相关基因的表达和染色质的稳定性。

2.3 尤文肉瘤

尤文肉瘤家族肿瘤 (ewing sarcoma family of tumors, EFT) 是一种以 *EWSR1-ETS* 基因融合为特征, 发生在儿童或青年的一组高度恶性的原发性骨肿瘤。近年来, 多项基因测序研究^[31-33]报道, STAG2 基因在尤文肉瘤中的突变, 突变率为 15% ~ 20%。TIRODE 等^[31]对 112 例尤文肉瘤组织样本进行全基因组测序发现, 最常见的体细胞突变为 STAG2 (17%)、CDKN2A (12%)、TP53 (7%)。在尤文肉瘤细胞系中, STAG2 的突变和 CDKN2A 的缺失是相互排斥; 而在尤文肉瘤临床样本中, STAG2 突变和 TP53 突变通常是并发的, 且与临床预后不良有关。BROHL 等^[32]利用大规模全基因组测序联合靶向测序的方法对 101 例 EFT (65 例肿瘤组织和 36 种细胞系) 进行测序研究, 发现相当数量的基因低频突变, 包括 Cohesin 复合体的亚基 STAG2 突变 (肿瘤 21.5%, 细胞系 44.4%), CDKN2A 基因的纯合缺失 (13.8% 和 50%) 和 TP53 突变 (6.2% 和 71.9%)。通过免疫组织化学法分析 EFT 组织微阵列中 STAG2 缺失与疾病进展 ($P=0.15$) 和总体存活率 ($P=0.10$) 无关。这与 TIRODE 等的报道不同, 推测可能与 STAG2 突变与 STAG2 蛋白的缺失比例不同相关。CROMPTON 等^[33]研究发现, 尤文肉瘤中 STAG2 缺失率达 15% 以上, 主要为点突变或基因重排, 在 STAG2 缺失的患者中, 有 88% 发生肿瘤远处转移。以上说明, STAG2 基因突变和蛋白的缺失与尤文肉瘤的发病, 进展及预后密切相关。

2.4 胶质母细胞瘤

SOLOMON 等^[19]研究二倍体的人类染色体组型发现, STAG2 失活导致染色单体凝聚力缺陷和染色体非整倍体的发生。应用非整倍体改变的两种人类胶质母细胞瘤细胞, 靶向修正 STAG2 内源性等位基因突变, 均增强染色体的稳定性。另有研究发现, STAG2 的突变提高胶质瘤细胞对多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂的敏感性^[15]。STAG2 突变且 PARP 抑制的胶质瘤细胞发生 G₂ 期的细胞周期阻滞, 并伴有微核, 核分裂等病理现象; 除此之外, STAG2 突变还增加 p53 结合蛋白 1 (p53 binding protein1, 53BP1) 焦点的形成, 说明 STAG2 突变导致细胞 DNA 修复的缺陷。该数据表明, STAG2 突变在染色体稳定性, 细胞周期和 DNA 修复等多层面参与胶质瘤的发生、发展。

2.5 黑色素瘤

STAG2 在黑色素瘤中的突变包括截短突变, 错义

突变, 拼接位点突变和基因删除突变。SOLOMON 等^[19]通过免疫组织化学法研究发现, STAG2 蛋白在黑色素瘤组织中的缺失达 19% (7/36), 与染色质的非整倍体有关。SHEN 等^[14]研究发现, STAG2 或 STAG3 缺失引起黑色素瘤细胞对 BRAF 抑制剂产生抵抗; STAG2 基因突变 (Asp193Asn) 降低蛋白质与 Rad21 和 SMC1A 的结合性, STAG2 失活抑制 DUSP6 基因的表达, 进而激活 ERK 相关的信号通路。上述研究说明, STAG2 基因突变与黑色素瘤的发生相关, 并通过激活相关信号通路引起黑色素瘤的化疗耐药。

2.6 其他肿瘤

KIM 等^[9]利用单链构象多态性 (sscp) 的方法分析大肠癌 45 例, 胃癌 45 例, 乳房癌 45 例, 非小细胞肺癌 45 例和前列腺癌 45 例中 STAG2 体细胞突变; 同时应用免疫组织化学法检测 100 例胃癌、103 例结直肠癌和 107 例前列腺癌的 STAG2 蛋白表达。结果显示, STAG2 蛋白在正常胃, 结肠和前列腺上皮细胞中均有表达, 而在 27% 的胃癌, 23% 的结直肠癌和 30% 前列腺癌的中表达缺失; 然而却未发现任何肿瘤的 STAG2 体细胞突变, 且 STAG2 表达与临床病理参数无相关性。另有研究报道^[34], 在成纤维细胞瘤中也未检测 STAG2 的突变, 且 STAG2 的失活与成纤维细胞瘤染色体非整倍体无关。DJOS 等^[35]对 9 种不同类型的 3 000 例肿瘤的全基因组转录本和体细胞突变基因进行整合, 通过基因重力模型来量化癌症基因组的进化, 确定包括 STAG2 在内的 6 种基因 (STAG2、AHNAK、COL11A1、DDX3X、FAT4 及 SYNE1), 并发现子宫癌中 X 染色体上存在 STAG2 失活。EVERS 等^[23]报道, 在胰腺导管癌 (PDA) 中 STAG2 蛋白缺失为 4.3%。用免疫组化法检测 344 例人 PDA 肿瘤样本和癌旁正常组织种的 STAG2 蛋白表达, Kaplan Meier 分析示, STAG2 阳性表达 (>95% 的核阳性) 与 6 ~ 41 个月的中位生存期 ($P=0.031$) 相关。研究还发现, 利用 KRASG12D 驱动基因工程小鼠模型, 转位子插入 STAG2 突变后促进 PDA 的演进, 本研究认为 STAG2 失活与 KRAS 突变是 PDA 的发展的早期事件。

综上所述, STAG2 基因突变及蛋白缺失与多种肿瘤的发生、发展及预后相关。然而, STAG2 在肿瘤中的分子信号通路和功能机制尚未完全阐明。目前, 对于 STAG2 基因的突变或蛋白缺失在肿瘤中的作用研究还处于初期阶段, 大部分研究局限于功能水平, 后续更多的体外实验、基因敲除动物模型等研究将十分重

要。尽管目前报道 STAG2 基因在不同类型肿瘤及同一种肿瘤的不同发展阶段的功能及作用机制不尽相同, 但是 STAG2 基因的缺失或突变多发生在肿瘤的早期阶段。因此, STAG2 基因有望成为肿瘤早期检测的生物学指标, 同时也为肿瘤的治疗提供新的靶点。

参考文献:

- [1] SOLOMON D A, KIM J S, WALDMAN T. Cohesin gene mutations in tumorigenesis: from discovery to clinical significance[J]. *BMB Rep* 2014, 47(6): 299-310.
- [2] HILL V K, KIM J S, WALDMAN T. Cohesin mutations in human cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(1): 1-11.
- [3] LOSADA A, YOKOCHI T, KOBAYASHI R, et al. Identification and characterization of SA/Scp3p subunits in the *Xenopus* and human cohesin complexes[J]. *J Cell Biol*, 2000, 150(3): 405-416.
- [4] HAARHUIS J H, ELBATSH A M, ROWLAND B D. Cohesin and its regulation: on the logic of X-shaped chromosomes[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(1): 7-18.
- [5] ATIENZA J M, ROTH R B, ROSETTE C, et al. Suppression of RAD21 gene expression decreases cell growth and enhances cytotoxicity of etoposide and bleomycin in human breast cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(3): 361-368.
- [6] ATALAY A, CROOK T, OZTURK M, et al. Identification of genes induced by BRCA1 in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 299(5): 839-846.
- [7] PORKKA K P, TAMMELA T L, VESSELLA R L, et al. RAD21 and KIAA0196 at 8q24 are amplified and overexpressed in prostate cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 39(1): 1-10.
- [8] YAMAMOTO G, IRIE T, AIDA T, et al. Correlation of invasion and metastasis of cancer cells, and expression of the RAD21 gene in oral squamous cell carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(4): 435-441.
- [9] KIM M S, KIM S S, JE E M, et al. Mutational and expressional analyses of STAG2 gene in solid cancers[J]. *Neoplasma*, 2012, 59(5): 524-529.
- [10] ROCQUAIN J, GELSI-BOYER V, ADELAIDE J, et al. Alteration of cohesin genes in myeloid diseases[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9): 717-719.
- [11] SUPERNAT A, LAPINSKA-SZUMCZYK S, SAWICKI S, et al. Deregulation of RAD21 and RUNX1 expression in endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(4): 727-732.
- [12] HAN Q, HE X, WU L, et al. Downregulated stromal antigen 2 expression in de novo acute myeloid leukemia patients[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 530-534.
- [13] GUO G, SUN X, CHEN C, et al. Whole-genome and whole-exome sequencing of bladder cancer identifies frequent alterations in genes involved in sister chromatid cohesion and segregation[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1459-1463.
- [14] SHEN C H, KIM S H, TROUSIL S, et al. Loss of cohesin complex components STAG2 or STAG3 confers resistance to BRAF

- inhibition in melanoma[J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 1056-1061.
- [15] BAILEY M L, O'NEIL N J, van PEL D M, et al. Glioblastoma cells containing mutations in the cohesin component STAG2 are sensitive to PARP inhibition[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(3): 724-732.
- [16] SANNINO G, ORTH M F, GRUNEWALD T G. Next steps in Ewing sarcoma (epi-) genomics[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(14): 1207-1211.
- [17] FRANCA J A, DINIZ M G, BERNARDES V F, et al. Cohesin subunits, STAG1 and STAG2, and cohesin regulatory factor, PDS5b, in oral squamous cells carcinomas[J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(3): 188-193.
- [18] TARNOWSKI L J, MILEWSKI M, FRONK J, et al. A compound C-terminal nuclear localization signal of human SA2 stromalin[J]. *Acta Biochim Pol*, 2015, 62(2): 215-219.
- [19] SOLOMON D A, KIM T, DIAZ-MARTINEZ L A, et al. Mutational inactivation of STAG2 causes aneuploidy in human cancer[J]. *Science*, 2011, 333(6045): 1039-1043.
- [20] SOLOMON D A, KIM J S, BONDARUK J, et al. Frequent truncating mutations of STAG2 in bladder cancer[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1428-1430.
- [21] TAYLOR C F, PLATT F M, HURST C D, et al. Frequent inactivating mutations of STAG2 in bladder cancer are associated with low tumour grade and stage and inversely related to chromosomal copy number changes[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(8): 1964-1974.
- [22] BLACK P. Frequent truncating mutations of STAG2 in bladder cancer[J]. *Urology*, 2014, 83(4): 691-692.
- [23] EVERS L, PEREZ-MANCERA P A, LENKIEWICZ E, et al. STAG2 is a clinically relevant tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Genome Med*, 2014, 6(1): 9.
- [24] LI X, ZHANG T W, TANG J L, et al. Loss of STAG2 causes aneuploidy in normal human bladder cells[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2638-2646.
- [25] KON A, SHIH L Y, MINAMINO M, et al. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1232-1237.
- [26] THOL F, BOLLIN R, GEHLHAAR M, et al. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 914-920.
- [27] BALBAS-MARTINEZ C, SAGRERA A, CARRILLO-DE-SANTA-PAU E, et al. Recurrent inactivation of STAG2 in bladder cancer is not associated with aneuploidy[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1464-1469.
- [28] KIM J S, HE X, ORR B, et al. Intact cohesion, anaphase, and chromosome segregation in human cells harboring tumor-derived mutations in STAG2[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(2): e1005865.
- [29] WANG H, ZHONG J, WU C, et al. Stromal antigen 2 functions as a tumor suppressor in bladder cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2): 917-925.
- [30] MULLENDERS J, ARANDA-ORGILLES B, LHOUMAUD P, et al. Cohesin loss alters adult hematopoietic stem cell homeostasis, leading to myeloproliferative neoplasms[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(11): 1833-1850.
- [31] TIRODE F, SURDEZ D, MA X, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11): 1342-1353.
- [32] BROHL A S, SOLOMON D A, CHANG W, et al. The genomic landscape of the Ewing Sarcoma family of tumors reveals recurrent STAG2 mutation[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004475.
- [33] CROMPTON B D, STEWART C, TAYLOR-WEINER A, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma[J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(11): 1326-1341.
- [34] DJOS A, FRANSSON S, KOGNER P, et al. Aneuploidy in neuroblastoma tumors is not associated with inactivating point mutations in the STAG2 gene[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14: 102.
- [35] CHENG F, LIU C, LIN C C, et al. A gene gravity model for the evolution of cancer genomes: a study of 3,000 cancer genomes across 9 cancer types[J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(9): e1004497.

(王荣兵 编辑)