

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.029  
View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.029>

· 综述 ·

## SPAG6 的功能及其在肿瘤中作用的研究进展

牟皎<sup>1</sup>, 罗洁<sup>1</sup> 综述 袁鹏<sup>2</sup>, 刘林<sup>1</sup> 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016;  
2. 空军军医大学第二附属医院介入放射科, 西安 710038)

**[摘要]** 精子相关抗原6(sperm-associated antigen 6, SPAG6)是通过睾丸表达文库筛选出的一种新的人类精子抗原。SPAG6属于癌/睾丸抗原(cancer/testis antigen, CTA)家族的一员, CTA家族具有特异性组织分布和表达, 其家族成员是极具潜力的肿瘤标志物和治疗靶标。目前研究表明SPAG6在部分肿瘤尤其是血液系统肿瘤中表达异常。SPAG6被证实参与调控部分实体肿瘤和血液肿瘤的发生和进展, 可能是诊断血液系统肿瘤的有效生物标志物。

**[关键词]** 精子相关抗原6; 功能; 肿瘤; 标志物

## Research progress on the function of SPAG6 and its role in tumor

MU Jiao<sup>1</sup>, LUO Jie<sup>1</sup>, YUAN Peng<sup>2</sup>, LIU Lin<sup>1</sup>

(1. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016;  
2. Department of Interventional Radiology, Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**Abstract** Sperm associated antigen 6 (SPAG6) is a new human sperm antigen screened from testicular expression library. SPAG6 is a member of cancer/testis antigen (CTA) family. CTA family has specific tissue distribution and expression, and its family members are potential tumor markers and therapeutic targets. Current studies have shown that the expression of SPAG6 is abnormal in some types of tumors, especially in hematological tumors. SPAG6 has been confirmed to be involved in regulating the occurrence and progression of some solid tumors and hematological tumors, and it may be an effective biomarker for the diagnosis of hematological tumors.

**Keywords** sperm-associated antigen 6; function; tumor; marker

精子相关抗原6(sperm-associated antigen 6, SPAG6), 又称Repro-SA-1, 是莱茵衣藻麻痹性鞭毛16(PF16)的同源物。SPAG6是一种微管相关作用

蛋白, 具有多种重要生理功能, 包括调节纤毛/鞭毛运动, 介导免疫突触的形成和功能, 参与神经元的增殖和分化, 调控成纤维细胞的形态、生长

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-22

通信作者 (Corresponding author): 刘林, Email: liul7776@aliyun.com; 袁鹏, Email: yuanpeng834700@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金(81570109, 81802345); 中国博士后科学基金(2019M663984)。This work was supported by the National Natural Science Fund (81570109, 81802345) and the China Postdoctoral Science Foundation Project (2019M663984), China.

和迁移，调节中耳和咽鼓管上皮细胞的功能。同时，SPAG6在多种肿瘤中过表达，被证实属于癌/睾丸抗原(cancer/testis antigen, CTA)的一种，可能成为理想的肿瘤预后潜在标志物和治疗靶点。

## 1 SPAG6的特征与功能

### 1.1 SPAG6简介

SPAG6基因是Neilson等<sup>[1]</sup>在1999年通过睾丸表达文库在1例含有高滴度抗精子抗体的不育男性血清中筛选出的一种全新的人类精子抗原。SPAG6起初命名为Repro-SA-1，后又被称为CT141、RP11-301N24.4，HUGO批准标号为SPAG6。SPAG6定位于人染色体10p12.2。人类SPAG6有4个剪接变体，全长SPAG6由10个外显子和16个结构域组成，其中包含8个保守的犰狳重复序列，此序列介导蛋白质-蛋白质相互作用<sup>[2-3]</sup>。SPAG6基因编码的蛋白主要表达在含纤毛细胞的组织中，包括睾丸生殖细胞、肺、神经系统、内耳，而在前列腺、卵巢、脾、胸腺、小肠、结肠、外周血白细胞、心、胎盘、肝、肌肉、肾和胰腺中不表达，故被认为属于CTA家族的一种<sup>[4-5]</sup>。

SPAG6是一种微管相关蛋白，对细胞骨架的形成至关重要<sup>[6]</sup>。人源SPAG6全长cDNA对应的氨基酸序列与莱茵衣藻PF16位点的产物具有显著的同源性，该位点编码一种定位于鞭毛轴丝中心对的蛋白质，该轴丝由一对中央微管，周围有9个外微管双峰和相关的动力蛋白臂组成<sup>[7-9]</sup>。SPAG6存在于藻类C1微管的中央器官蛋白中，为纤毛和鞭毛运动所必需<sup>[10]</sup>。由于SPAG6修饰微管，除了调节鞭毛/纤毛运动外，还具有其他与微管功能有关的作用。另外，在多种肿瘤组织中发现存在SPAG6表达，并初步发现其介导的肿瘤发生和发展的分子机制<sup>[5,11-14]</sup>。

### 1.2 SPAG6的功能

SPAG6调节纤毛/鞭毛运动，在纤毛形成、控制轴丝取向和气管上皮细胞极性方面具有重要作用。在大多数生物体中，SPAG6编码的蛋白质在调节纤毛/鞭毛运动方面具有与衣藻编码蛋白类似的作用<sup>[15-17]</sup>。研究<sup>[8]</sup>发现：大多数SPAG6基因缺陷小鼠在成年前会死于脑积水，而存活下来的雄性小鼠由于纤毛/鞭毛运动减弱而不育，在SPAG6基因缺陷的精子中发现了异常的轴丝超微结构。与野生型小鼠相比，SPAG6基因敲除小鼠的支气管上皮细胞纤毛功能存在缺陷，在脑室管膜、中耳和

气管上皮细胞中发现纤毛形成缺陷。Teves等<sup>[18]</sup>在SPAG6基因敲除小鼠的气管上皮细胞中检测到纤毛搏动的不规则和减少，同时纤毛排列紊乱且明显稀疏；上皮细胞轴丝数目显著减少，两个中央微管呈现随机方向性。上述改变考虑与微管分布中断，导致轴丝/基底足方向和上皮细胞极性改变相关。

SPAG6对免疫突触的形成和功能起关键性的调节作用。当免疫细胞缺乏纤毛时，因与纤毛形成的机制相同，免疫突触可替代纤毛。微管组织中心(microtubule organizing center, MTOC)是一种亚细胞器官，其功能是形成和组织微管，在真核细胞称之为中心体，由两个正交排列的中心粒(母中心粒和子中心粒)组成<sup>[19-20]</sup>。在免疫应答的抗原提呈细胞和效应细胞同源识别的过程中，中心体、肌动蛋白、高尔基体和分泌小泡在免疫突触的效应细胞中发生重新定向，导致受体/配体相互作用，靶向释放细胞因子<sup>[21]</sup>。此外，在效应细胞的靶向杀伤过程中，中心体与效应细胞的突触膜对接时也会发生同样的重新定向，从而有效地产生突触间隙，释放细胞溶解酶，进行靶向破坏<sup>[22-23]</sup>。Cooley等<sup>[10]</sup>研究发现：SPAG6与淋巴细胞中心体功能相关，在初级和次级淋巴组织中表达，SPAG6基因缺陷小鼠出现突触间隙中心体极化和肌动蛋白清除的缺失。同时，SPAG6基因缺陷小鼠突触形成不当可能与细胞毒性T细胞功能缺陷和体液免疫功能受损有关，表现为生发中心反应减少、滤泡CD4<sup>+</sup> T细胞减少、类转换抗体产生以及B1B细胞扩张。

SPAG6在神经元的增殖和分化过程中起着至关重要的作用。哺乳动物大脑结构和功能的完整性需要神经祖细胞增殖和分化之间的协调平衡<sup>[24-25]</sup>。干扰增殖和分化过程的任意一步都会导致神经元数量减少或增加，导致特定的神经系统综合征，例如癫痫、自闭症谱系障碍和智力低下<sup>[26-28]</sup>。对鸡胚发育的研究<sup>[29]</sup>发现：SPAG6在鸡胚脊髓中主要表达在靠近底板的腹侧脑室区。SPAG6基因敲除小鼠头部增大，身体变小，并因脑积水而过早死亡<sup>[8]</sup>。小鼠身体变小强烈提示SPAG6在细胞增殖和分裂中的作用。此外，SPAG6敲除小鼠大脑增大和脑积水表明其对室管膜纤毛的运动至关重要，同时，在SPAG6敲除小鼠中还发现脑室扩大、皮质板变薄<sup>[30]</sup>。SPAG6含有8个相邻的犰狳重复序列，而犰狳重复序列会在一定程度上决定蛋白发挥何种功能。既往含有犰狳重复序列的蛋白已被证实可调节微管

的组装和纺锤体形成，进而参与神经分裂和疾病进展<sup>[31-33]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明：SPAG6定位于转染COS-1细胞的微管中并在神经发生和分化中起作用。Yan等<sup>[34]</sup>发现：SPAG6的过度表达延迟了神经元迁移、分支和伸长的速度，表明它可以稳定微管并防止重塑。Hu等<sup>[35]</sup>研究证明：SPAG6的过度表达抑制了神经发生并促进了神经祖细胞的分化，诱导神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs)早期分化为神经元而非星形胶质细胞。NPCs的扩增平衡和差异控制着大脑发育过程中产生的神经元数量，并最终决定了大脑体积和皮层厚度<sup>[36]</sup>。SPAG6基因缺陷小鼠皮质板变薄可能是由于NPCs的扩增和分化失衡所致。Mitchell等<sup>[37]</sup>提出SPAG6可能通过靶向微管影响神经元迁移，在神经元迁移过程中控制中心体和胞体运动<sup>[38-39]</sup>，表明SPAG6在神经发育中也起作用。在人类胚胎干细胞向神经祖细胞/干细胞体外分化过程中，SPAG6启动子高度甲基化，表明SPAG6表达在神经发生过程中受到调节<sup>[40]</sup>。

SPAG6调控成纤维细胞的形态、生长、迁移和纤毛形成。Li等<sup>[12]</sup>从SPAG6基因缺陷和野生型小鼠胚胎中分离出成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEFs)。SPAG6缺乏的MEFs表现出与野生型MEFs明显不同的形态：它们的体积一般都比较大，许多细胞的细胞核较大，并含有多个细胞质小泡。SPAG6基因的重新表达可逆转SPAG6缺陷型MEFs的异常细胞形态。SPAG6缺陷型MEFs的生长速度慢得多，细胞的运动性也显著降低。微管蛋白乙酰化是微管翻译后最重要的修饰之一<sup>[41]</sup>。SPAG6缺陷型MEFs中乙酰化微管蛋白表达水平的降低会破坏微管功能，导致细胞生长、迁移、黏附、分裂和纤毛形成的表型变化。这一机制也可以解释SPAG6基因缺陷的MEFs细胞质小泡数目增加和转染效率低下的原因<sup>[12]</sup>。微管乙酰化与转染效率的正相关已有报道<sup>[42]</sup>。

SPAG6调节中耳和咽鼓管上皮细胞的功能。中耳和咽鼓管的上皮细胞由多纤毛细胞(multiciliated cell, MCCs)和非MCCs组成，与渗出性中耳炎关系密切。MCCs投射出数百根纤毛，这些纤毛的定向和协调跳动将分泌物从中耳腔通过咽鼓管运送到鼻咽。黏液纤毛清除需要纤毛在单个细胞内、相邻细胞之间以及沿组织轴的方向一致<sup>[43]</sup>。纤毛功能缺陷会导致中耳积液和炎症，如原发性纤毛运动障碍和Kartagener综合征<sup>[44-45]</sup>。Li等<sup>[46]</sup>发现：SPAG6在小鼠中耳的上皮性纤毛中表达，并且SPAG6靶向突变导致中耳出现病理性

变化，这可归因于纤毛功能障碍。SPAG6突变影响中耳上皮细胞的极性，导致纤毛运动异常，液体和黏液运输减少，破坏液体和黏液分泌和清除之间的平衡，导致中耳积液和中耳炎<sup>[46]</sup>。Corti器官中圆柱状外毛细胞(outer hair cells, OHCs)是哺乳动物耳蜗中听觉的受体器官。Wang等<sup>[47]</sup>在OHCs中检测到SPAG6，并发现SPAG6和微管相关蛋白1(microtubule-associated protein 1, MAP1)结合，并稳定了动力蛋白，这对于维持OHCs的正常功能是必不可少的<sup>[48]</sup>。

## 2 SPAG6在肿瘤中的作用

### 2.1 SPAG6在实体肿瘤中的作用

CTA是肿瘤免疫治疗的理想候选抗原，因为它们自然地表达于免疫豁免组织中，在各种肿瘤病变中可检测到，可以诱导自发的免疫反应，同时不会对正常组织及生殖细胞产生危害，所以被视为具有肿瘤特异性。Silina等<sup>[5]</sup>发现：SPAG6为肿瘤血清生物标志物的新型CTA，SPAG6的转录本可作为肿瘤免疫治疗的潜在候选基因。乳腺癌和肺癌标本中SPAG6的mRNA和蛋白质表达均增加，且邻近癌旁组织中均检测到SPAG6蛋白质表达，而在无癌健康个体的乳腺和肺组织中却检测不到SPAG6的表达。SPAG6的存在是否代表乳腺癌和肺癌早期癌前转化的一个发生因素，或者是一种特定的肿瘤微环境诱导的现象，仍有待进一步研究确定。CpG岛甲基化现象(CpG island methylator phenotype, CIMP)是多基因尤其是抑癌基因的启动子区对应的CpG岛出现甲基化，与肿瘤的发生、发展密切相关。Kitchen等<sup>[49]</sup>研究发现：膀胱癌组织中SPAG6启动子区频繁出现甲基化，并且发现SPAG6甲基化水平在复发和进展膀胱癌中明显升高，提示SPAG6在膀胱癌组织中可能发挥抑癌基因作用，可作为膀胱癌复发、进展的独立预测因子。Abe等<sup>[50]</sup>通过对CIMP(+)和CIMP(-) 2种表型的神经母细胞瘤细胞系进行全基因组甲基化差异分析发现：CIMP(+)中SPAG6和另外8个基因的启动子区高度甲基化，而CIMP与神经母细胞瘤不良预后相关，间接提示在神经母细胞瘤中SPAG6有可能作为抑癌基因发挥功能，但在随后的90例人神经母细胞瘤组织中却并未发现CIMP(+)和CIMP(-) 2类患者SPAG6甲基化水平差异存在统计学意义。因此，在神经母细胞瘤中SPAG6发挥的功能尚不清楚。Coan等<sup>[51]</sup>研究证实：SPAG6在正常输卵管上皮和高级别浆液

性卵巢癌样本之间的基因表达存在差异。SPAG6 表达水平可能与纤毛运动有关, 纤毛运动障碍会损害输卵管上皮上方的层流液体流动, 从而可能减少卵泡液引起的氧化应激的清除, 导致肿瘤的发生。在非小细胞肺癌的研究中, Altenberger 等<sup>[52]</sup>发现: 非小细胞肺癌组织标本中 SPAG6 表达下调, 进一步证实非小细胞肺癌细胞通过 DNA 甲基化, 在转录水平调控 SPAG6 表达。以上是目前 SPAG6 基因在实体肿瘤中的研究, 总结上述研究可以发现: SPAG6 基因在大部分实体肿瘤中表达下调, 其原因可能与其启动子区高度甲基化相关, SPAG6 基因可能在大部分实体肿瘤中扮演“抑癌”的角色, 但其具体生物学功能和分子机制尚不清楚, 需要进一步的研究来揭示。

## 2.2 SPAG6 在血液系统肿瘤中的作用

SPAG6 被证实是血液系统恶性肿瘤的潜在预后标志物和治疗靶点。2006 年, Steinbach 等<sup>[14]</sup>应用基因芯片技术筛选急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者高表达基因, 以期找到微小残留病灶的监测指标, 发现在 AML 患者中, 包括 SPAG6 在内的 7 个基因表达明显升高, 而在持续完全缓解患者中则降至正常水平, 提示该基因可能具有促癌效应并可作为白血病疗效评估及预后判断的指标。2007 年, Pfeifer 等<sup>[53]</sup>利用基因芯片技术检测骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)患者发现: SPAG6 基因在 MDS 患者中的表达较正常对照组显著增高。2014 年, Steinbach 等<sup>[54]</sup>利用一项前瞻性多中心研究再次证明: 正常或低水平表达 SPAG6 等 7 个基因的 AML 患者预后明显优于其中任何基因高表达的患者, 前者无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)明显升高, 表明 SPAG6 可作为 AML 微小残留病灶的监测指标。2011 年, Mulaw 等<sup>[55]</sup>发现: SPAG6 基因在 CALM/AF10<sup>+</sup> 白血病患者的 10p12 区域 t(10;11)(p12;q14) 断裂点表达明显增高。2015 年, 杨碧慧等<sup>[56]</sup>通过构建 SPAG6-shRNA 慢病毒敲减 SKM-1 细胞系发现: SPAG6 敲低组细胞较对照组生长减慢, 同时细胞早期凋亡数量增加。另一项在白血病细胞系 SKM-1 和 K562 中的研究<sup>[57]</sup>发现: 敲低 SPAG6 基因表达可激活 p53、同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN) 和 caspase 依赖性细胞凋亡途径诱导细胞凋亡, 同时在 NOD/SCID 小鼠皮下成瘤模型中观察到: SKM-1 细胞系 SPAG6 慢病毒敲减组皮下肿瘤体积明显小

于对照组。2017 年, Li 等<sup>[58]</sup>研究表明: 在 MDS 细胞系中, SPAG6 通过参与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 诱导细胞凋亡。随后, Yin 等<sup>[59]</sup>在 2018 年的体内和体外实验中证明: SPAG6 通过线粒体凋亡途径调控 PTEN 的激活和随后蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT) 的磷酸化, SPAG6 沉默诱导 PTEN 表达进而通过磷脂酰肌醇 3- 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT 通路调控细胞凋亡。2019 年, Jiang 等<sup>[60]</sup>研究表明: SPAG6 沉默后的抗增殖作用与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p27Kip1 的上调以及 AKT/ 叉头框蛋白 O(forkhead box O, FOXO) 通路的调控有关。陈亚等<sup>[61]</sup>在一项回顾性临床实验研究中证实: SPAG6 基因在 MDS 患者中高表达, 其表达量高低与疾病的进展、不良预后密切相关, 同时发现, MDS 患者 SPAG6 基因启动子区绝大部分为去甲基化状态, 表明表观遗传调控可能是 SPAG6 转录调控的重要机制之一。2020 年, Zhang 等<sup>[62]</sup>又得到新的发现: 沉默 SPAG6 可通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/ 哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)/UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1, ULK1) 信号通路触发细胞自噬, 进一步解释了 SPAG6 沉默诱导的 SKM-1 细胞凋亡机制。

## 3 结语

综上所述, SPAG6 的生物学特征表明其在不同的细胞类型中具有多重功能, SPAG6 基因缺失或过表达可通过不同的分子机制对疾病发挥作用。SPAG6 通过与微管结合调节微管及细胞骨架系统, 在与纤毛相关的细胞功能中起主要作用。SPAG6 也与免疫缺陷有关, 其缺失破坏了有效免疫反应所必需的效应靶细胞突触。SPAG6 在肿瘤组织中的差异表达显示了其诊断价值, 其缺失诱导细胞周期阻滞并增强诱导凋亡药物的作用, 是一个很有前景的抗癌治疗靶点。在血液系统肿瘤中的研究表明 SPAG6 是血液系统恶性肿瘤的潜在预后标志物和治疗靶点。但 SPAG6 相关研究目前还存在许多局限, 需要完善更多的体内和体外研究来探索 SPAG6 在肿瘤中作为靶向治疗和预后标志物的可能性, 同时需要明确其上下游调控通路, 鉴定出与 SPAG6 进行蛋白质-蛋白质相互作用的蛋白, 以期明确 SPAG6 在肿瘤发生和进展中的作用机制。

## 参考文献

1. Neilson LI, Schneider PA, Van Deerlin PG, et al. cDNA cloning and characterization of a human sperm antigen (SPAG6) with homology to the product of the Chlamydomonas PF16 locus[J]. *Genomics*, 1999, 60(3): 272-280.
2. Qiu H, Golas A, Grzmil P, et al. Lineage-specific duplications of Merozoite Surface Protein 6 genes and atypical accelerated evolution of the parental Spag6 gene[J]. *J Mol Evol*, 2013, 77(3): 119-129.
3. Tewari R, Bailes E, Bunting KA, et al. Armadillo-repeat protein functions: Questions for little creatures[J]. *Trends Cell Biol*, 2010, 20(8): 470-481.
4. Scanlan MJ, Simpson AJ, Old LJ. The cancer/testis genes: Review, standardization, and commentary[J]. *Cancer Immun*, 2004, 4: 1.
5. Siliņa K, Zayakin P, Kalnina Z, et al. Sperm-associated antigens as targets for cancer immunotherapy: Expression pattern and humoral immune response in cancer patients[J]. *J Immunother*, 2011, 34(1): 28-44.
6. Zhang Z, Sapiro R, Kapfhamer D, et al. A sperm-associated WD repeat protein orthologous to Chlamydomonas PF20 associates with Spag6, the mammalian orthologue of Chlamydomonas PF16[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(22): 7993-8004.
7. Sapiro R, Tarantino LM, Velazquez F, et al. Sperm antigen 6 is the murine homologue of the Chlamydomonas reinhardtii central apparatus protein encoded by the PF16 locus[J]. *Biol Reprod*, 2000, 62(3): 511-518.
8. Sapiro R, Kostetskii I, Olds-Clarke P, et al. Male infertility, impaired sperm motility, and hydrocephalus in mice deficient in sperm-associated antigen 6[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(17): 6298-6305.
9. Smith EF, Lefebvre PA. PF16 encodes a protein with armadillo repeats and localizes to a single microtubule of the central apparatus in Chlamydomonas flagella[J]. *J Cell Biol*, 1996, 132(3): 359-370.
10. Cooley LF, El SM, Li W, et al. Impaired immunological synapse in sperm associated antigen 6 (SPAG6) deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25840.
11. Teves ME, Zhang Z, Costanzo RM, et al. Sperm-associated antigen-17 gene is essential for motile cilia function and neonatal survival[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 48(6): 765-772.
12. Li W, Mukherjee A, Wu J, et al. Sperm associated antigen 6 (SPAG6) regulates fibroblast cell growth, morphology, migration and ciliogenesis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16506.
13. An T, Gong Y, Li X, et al. USP7 inhibitor P5091 inhibits Wnt signaling and colorectal tumor growth[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 131: 29-39.
14. Steinbach D, Schramm A, Eggert A, et al. Identification of a set of seven genes for the monitoring of minimal residual disease in pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(8): 2434-2441.
15. Ralston KS, Lerner AG, Diener DR, et al. Flagellar motility contributes to cytokinesis in trypanosoma brucei and is modulated by an evolutionarily conserved dynein regulatory system[J]. *Eukaryot Cell*, 2006, 5(4): 696-711.
16. Branche C, Kohl L, Toutirais G, et al. Conserved and specific functions of axoneme components in trypanosome motility[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 16): 3443-3455.
17. Straschil U, Talman AM, Ferguson DJ, et al. The Armadillo repeat protein PF16 is essential for flagellar structure and function in Plasmodium male gametes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12901.
18. Teves ME, Sears PR, Li W, et al. Sperm-associated antigen 6 (SPAG6) deficiency and defects in ciliogenesis and cilia function: polarity, density, and beat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e107271.
19. Doxsey S. Re-evaluating centrosome function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(9): 688-698.
20. Kloc M, Jedrzejowska I, Tworzydlo W, et al. Balbiani body, nuage and sponge bodies--term plasm pathway players[J]. *Arthropod Struct Dev*, 2014, 43(4): 341-348.
21. de la Roche M, Ritter AT, Angus KL, et al. Hedgehog signaling controls T cell killing at the immunological synapse[J]. *Science*, 2013, 342(6163): 1247-1250.
22. Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM. Linking albinism and immunity: The secrets of secretory lysosomes[J]. *Science*, 2004, 305(5680): 55-59.
23. Kloc M, Maffei A. Target-specific properties of thalamocortical synapses onto layer 4 of mouse primary visual cortex[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15455-15465.
24. Farkas LM, Huttner WB. The cell biology of neural stem and progenitor cells and its significance for their proliferation versus differentiation during mammalian brain development[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(6): 707-715.
25. Florio M, Huttner WB. Neural progenitors, neurogenesis and the evolution of the neocortex[J]. *Development*, 2014, 141(11): 2182-2194.
26. Gilmore EC, Walsh CA. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development[J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013, 2(4): 461-478.
27. Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options[J]. *Trends Neurosci*, 2008, 31(3): 154-162.
28. Martin CA, Ahmad I, Klingseisen A, et al. Mutations in PLK4, encoding a master regulator of centriole biogenesis, cause microcephaly, growth failure and retinopathy[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(12): 1283-1292.
29. Hamada T, Teraoka M, Imaki J, et al. Gene expression of Spag6 in chick central nervous system[J]. *Anat Histol Embryol*, 2010, 39(3): 227-232.
30. Zhang Z, Tang W, Zhou R, et al. Accelerated mortality from hydrocephalus and pneumonia in mice with a combined deficiency of SPAG6 and SPAG16L reveals a functional interrelationship between

- the two central apparatus proteins[J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2007, 64(5): 360-376.
31. Chen JF, Zhang Y, Wilde J, et al. Microcephaly disease gene Wdr62 regulates mitotic progression of embryonic neural stem cells and brain size[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3885.
32. Moon HM, Youn YH, Pemble H, et al. LIS1 controls mitosis and mitotic spindle organization via the LIS1-NDEL1-dynein complex[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(2): 449-466.
33. Vallee RB, Tsai JW. The cellular roles of the lissencephaly gene LIS1, and what they tell us about brain development[J]. *Genes Dev*, 2006, 20(11): 1384-1393.
34. Yan R, Hu X, Zhang Q, et al. Spag6 negatively regulates neuronal migration during mouse brain development[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(4): 463-469.
35. Hu X, Yan R, Cheng X, et al. The function of sperm-associated antigen 6 in neuronal proliferation and differentiation[J]. *J Mol Histol*, 2016, 47(6): 531-540.
36. Fang WQ, Chen WW, Fu AK, et al. Axin directs the amplification and differentiation of intermediate progenitors in the developing cerebral cortex[J]. *Neuron*, 2013, 79(4): 665-679.
37. Mitchell B, Stubbs JL, Huisman F, et al. The PCP pathway instructs the planar orientation of ciliated cells in the *Xenopus* larval skin[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(11): 924-929.
38. Fulda S, Debatin KM. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy[J]. *Oncogene*, 2006, 25(34): 4798-4811.
39. Wu Q, Liu J, Fang A, et al. The dynamics of neuronal migration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 800: 25-36.
40. Shen Y, Chow J, Wang Z, et al. Abnormal CpG island methylation occurs during in vitro differentiation of human embryonic stem cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(17): 2623-2635.
41. Janke C, Bulinski JC. Post-translational regulation of the microtubule cytoskeleton: mechanisms and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(12): 773-786.
42. Vaughan EE, Geiger RC, Miller AM, et al. Microtubule acetylation through HDAC6 inhibition results in increased transfection efficiency[J]. *Mol Ther*, 2008, 16(11): 1841-1847.
43. Vladar EK, Bayly RD, Sangoram AM, et al. Microtubules enable the planar cell polarity of airway cilia[J]. *Curr Biol*, 2012, 22(23): 2203-2212.
44. Majithia A, Fong J, Hariri M, et al. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia--a longitudinal study[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(8): 1061-1064.
45. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome[J]. *Genet Med*, 2009, 11(7): 473-487.
46. Li X, Xu L, Li J, et al. Otitis media in sperm-associated antigen 6 (Spag6)-deficient mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112879.
47. Wang J, Li X, Zhang Z, et al. Expression of prestin in OHCs is reduced in Spag6 gene knockout mice[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 592: 42-47.
48. Bai JP, Surguchev A, Ogando Y, et al. Prestin surface expression and activity are augmented by interaction with MAP1S, a microtubule-associated protein[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(27): 20834-20843.
49. Kitchen MO, Bryan RT, Haworth KE, et al. Methylation of HOXA9 and ISL1 predicts patient outcome in high-grade non-invasive bladder cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137003.
50. Abe M, Watanabe N, Mcdonell N, et al. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis[J]. *Oncology*, 2008, 74(1/2): 50-60.
51. Coan M, Rampioni Vinciguerra GL, Ceseratto L, et al. Exploring the role of fallopian ciliated cells in the pathogenesis of high-grade serous ovarian cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2512.
52. Altenberger C, Heller G, Ziegler B, et al. SPAG6 and L1TD1 are transcriptionally regulated by DNA methylation in non-small cell lung cancers[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 1.
53. Pfeifer D, Pantic M, Skatulla I, et al. Genome-wide analysis of DNA copy number changes and LOH in CLL using high-density SNP arrays[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1202-1210.
54. Steinbach D, Bader P, Willasch A, et al. Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myelogenous leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1353-1359.
55. Mulaw MA, Krause A, Deshpande AJ, et al. CALM/AF10-positive leukemias show upregulation of genes involved in chromatin assembly and DNA repair processes and of genes adjacent to the breakpoint at 10p12[J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 1012-1019.
56. 杨碧慧, 张玉琳, 王利, 等. SPAG6基因RNAi慢病毒载体的构建及其对SKM-1细胞凋亡的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(5): 474-479.  
YANG Bihui, ZHANG Yulin, WANG Li, et al. Construction of lentiviral vector for SPAG6 RNA interference and its influence on apoptosis of SKM-1 cells[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2015, 37(5): 474-479.
57. Yang B, Wang L, Luo X, et al. SPAG6 silencing inhibits the growth of the malignant myeloid cell lines SKM-1 and K562 via activating p53 and caspase activation-dependent apoptosis[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 649-656.
58. Li X, Yang B, Wang L, et al. SPAG6 regulates cell apoptosis through the TRAIL signal pathway in myelodysplastic syndromes[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(5): 2839-2846.
59. Yin J, Li X, Zhang Z, et al. SPAG6 silencing induces apoptosis in the myelodysplastic syndrome cell line SKM1 via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1):

297-306.

60. Jiang M, Chen Y, Deng L, et al. Upregulation of SPAG6 in myelodysplastic syndrome: Knockdown inhibits cell proliferation via AKT/FOXO signaling pathway[J]. DNA Cell Biol, 2019, 38(5): 476-484.
61. 陈亚, 蒋梅, 罗小华, 等. SPAG6在骨髓增生异常综合征患者中的表达及其基因启动子甲基化状态[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(18): 1776-1781.

CHEN Ya, JIANG Mei, LUO Xiaohua, et al. Expression level of sperm-associated antigen 6 and its gene promoter methylation status in myelodysplastic syndrome patients[J]. Journal of Third Military Medical University, 2019, 41(18): 1776-1781.

62. Zhang M, Luo J, Luo X, et al. SPAG6 silencing induces autophagic cell death in SKM-1 cells via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2020, 20(1): 551-560.

**本文引用:** 牟皎, 罗洁, 袁鹏, 刘林. SPAG6的功能及其在肿瘤中作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 196-202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.029

**Cite this article as:** MU Jiao, LUO Jie, YUAN Peng, LIU Lin. Research progress on the function of SPAG6 and its role in tumor[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(1): 196-202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.029