

肿瘤 SDH 基因突变的研究进展 *

曹智发¹⁾ 陈伟才¹⁾ 杨佩佩¹⁾ 周海梦²⁾ 欧文斌^{1,2)**}

⁽¹⁾ 浙江理工大学生命科学学院, 浙江省家蚕生物反应器和生物医药重点实验室, 杭州 310018;

⁽²⁾ 浙江清华长三角研究院, 浙江省应用酶学重点实验室, 嘉兴 314006

摘要 线粒体琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)是三羧酸循环和有氧电子传递呼吸链中的关键酶之一, 包含 A、B、C、D 4 个亚基. 4 个亚基分别由 4 个基因编码, 即 *SDHA*、*SDHB*、*SDHC* 和 *SDHD*, 4 个基因突变可以诱发癌症, 包括副神经节瘤(paranglioma, PGL)、嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma, PHEO)、肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)、胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)、Leigh 综合症等. 近年来, 突变的 SDH 已经被证实是一种重要的诊断与预后的生物标志物和治疗分子靶. 本文就 *SDH* 存在的各种突变以及在肿瘤发生、发展与转移的作用机理研究的进展进行全面的论述.

关键词 琥珀酸脱氢酶, *SDH* 突变, 副神经节瘤, 嗜铬细胞瘤, 肾细胞癌, 胃肠道间质瘤

学科分类号 Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0248

近年来, 国内外的研究者们都在积极探索肿瘤发生、发展的分子机制, 以便更好地完善肿瘤的病理分型, 为临床诊断、预后提供较好的分子标志物, 并且为肿瘤的防治寻找新的更为有效的分子靶. 随着琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)基因突变在副神经节瘤(paranglioma, PGL)等肿瘤中相继发现, 突变的 SDH 已经被证实是一种重要的生物标志物(图 1). 由于 SDH 重要的生理功能及其在肿瘤中各种突变体的相继发现, 使其成为当前的研究热点, 本文对肿瘤中 *SDH* 基因突变的研究进展做一综述.

1 SDH 结构、功能及其基因定位

SDH 结合于线粒体内膜, 是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)和线粒体呼吸链的重要组成部分^[2-3]. 在 TCA 循环中, SDH 通过 *SDHA* 亚基结合琥珀酸将其氧化成延胡索酸释放出电子, 并与线粒体内膜中辅酶 Q 的还原电子传递相耦合. SDH 与细胞色素 b 构成线粒体复合物 II, 将琥珀酸释放出的 2 个低能电子经由该复合物中的 FAD、[2Fe-S]、[4Fe-4S]、[3Fe-4S]以及血红素传递到辅酶, 将其还原成氢醌, 随后电子由氢醌传递到

复合物 III 上, 再经由外周蛋白细胞色素传递给复合物 IV 即细胞色素氧化酶, 最后被氧接受并生成水. SDH 是 TCA 循环中唯一一个整合于膜上的多亚基酶, 是连接氧化磷酸化和电子传递的枢纽之一, 同时它也是线粒体的一种标志酶.

SDH 包含 A、B、C、D 4 个亚基. 亚基 A (*SDHA*, 黄素蛋白)和 B(*SDHB*, 铁硫蛋白)是亲水蛋白, 形成酶催化域, 而亚基 C(*SDHC*)和 D (*SDHD*)是疏水蛋白, 将复合体锚定于线粒体内膜. 4 个亚基分别由 4 个基因编码. *SDHA* 定位于 5p15, 基因组 DNA 全长 38 kb, 包括 15 个外显子, 编码黄素蛋白, 其突变不会导致电子传递功能的完全丧失^[4]. 黄素蛋白亚基含有琥珀酸结合位点和 1 个共价结合的 FAD 辅因子. *SDHB* 是由 280 个氨基酸残基组成的大小 30 ku 的多肽链, 其编码基因定位于 1p35-p36.1, 基因组 DNA 全长 40 kb,

* 浙江省重大科技专项(2012C03007-4), 浙江省嘉兴市科技计划项目(2014AY21021), 浙江省高校生物学重中之重一级学科浙江理工大学科研启动基金(14042107-Y)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 0573-82586633, E-mail: ouwenbin@tsinghua.org.cn

收稿日期: 2016-08-18, 接受日期: 2016-12-02

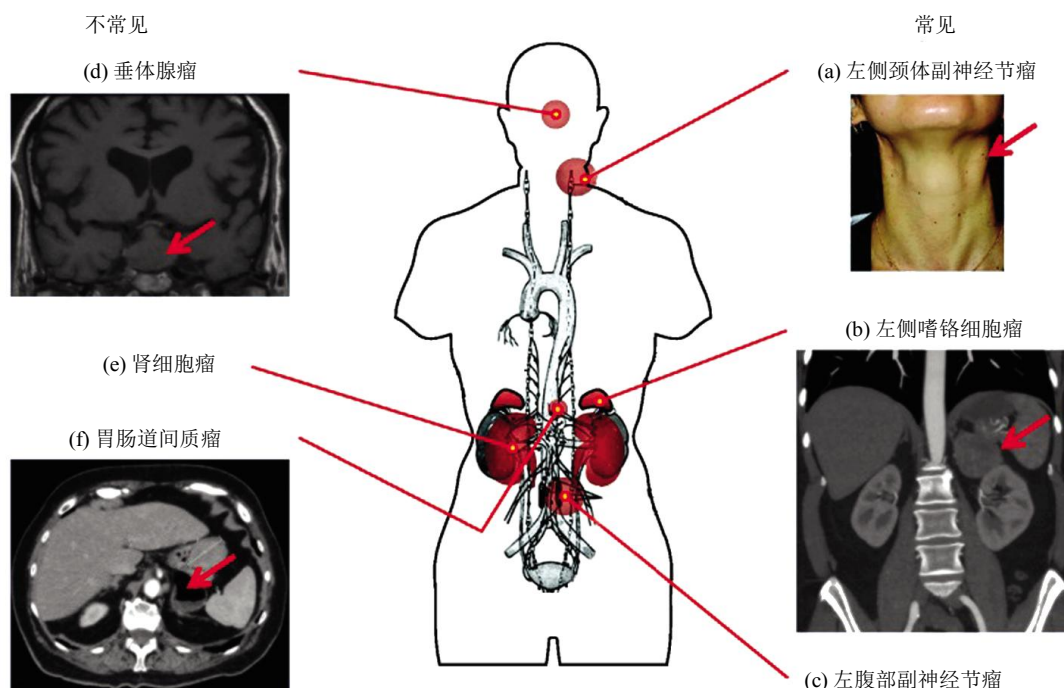


Fig. 1 Tumor types are associated with SDH mutation^[1]

图 1 SDH 突变诱发的肿瘤类型^[1]

每个箭头所指的肿瘤类型: (a)左侧颈体副神经节瘤(右侧颈体副神经节瘤手术留下的创伤隐约可见). (b)左侧嗜铬细胞瘤. (c)左腹部副神经节瘤(在图中未显示). (d)垂体腺瘤. (e)肾细胞瘤(在图中未显示). (f)胃肠道间质瘤.

包括 8 个外显子. 铁硫蛋白是一类含铁蛋白, 其中铁原子与无机硫原子或者蛋白质肽链上半胱氨酸残基的硫相结合, 主要以 [2Fe-S]、[4Fe-4S]、[3Fe-4S] 形式存在. 铁硫蛋白通过铁的价态变化, 传递琥珀酸释放的电子. *SDHB* 突变被视为肿瘤恶性和复发的高危因素^[5]. *SDHC* 定位于 1q21, 基因组 DNA 全长近 50 kb, 包括 6 个外显子, 编码 140 个氨基酸残基组成的 Q 氧化还原酶中细胞色素 b 大亚基 (cytochrome b large subunit, cybL, 15 ku), 在遗传性副神经节细胞瘤患者中发现了该基因的突变^[6]. *SDHD* 定位于 11q23, 基因组 DNA 全长近 19 kb, 包括 4 个外显子和 3 个内含子, 编码 159 个氨基酸残基组成的琥珀酸 - 辅酶 Q 氧化还原酶中细胞色素 b 小亚基 (cytochrome b small subunit, cybS, 12.5 ku). *SDHC* 和 *SDHD* 组成细胞色素 b, 一类含有铁卟啉辅基的色蛋白. 细胞色素 b 属于红色细胞素. 其中铁卟啉辅基所含的铁可以呈两价(还原型), 也可呈三价(氧化型). 因此细胞色素 b 可以通过铁的氧化、还原而起到传递电子的作用.

2 副神经节瘤 SDH 基因突变

副神经节瘤(paraganglioma, PGL), 又叫化学感受器瘤或非嗜铬性副神经节瘤, 临床上罕见, 是来源于胚胎神经嵴的自主神经系统肿瘤^[7]. PGL 主要发生在头颈部, 其中颈动脉体瘤、颈静脉球体瘤及迷走神经副神经节瘤占 98%, 而发生在喉、鼻腔、眼眶、主动脉较少^[8-9]. 根据遗传特性, 副神经节瘤分为非遗传性即散发性肿瘤和遗传性即家族性肿瘤, 存在相应的易感基因突变^[10]. 家族性副神经节瘤是指在一个家系中有 2 个或 2 个以上副神经节瘤患者. 根据致病基因在染色体上的位置, 副神经节瘤分为 5 型^[1]: PLG1, 致病基因是 *SDHD*; PLG2, 致病基因是琥珀酸脱氢酶辅助因子 II (succinate dehydrogenase assembly factor 2, *SDHAF2*); PLG3, 致病基因是 *SDHC*; PLG4, 致病基因是 *SDHB*; PLG5, 致病基因是 *SDHA*.

2000 年 Baysal 等^[11]应用连锁分析和定位克隆的方法, 首次报道了副神经节瘤存在 *SDHD* 基因缺

陷型突变, 进一步研究发现, 编码线粒体 SDH 的其他亚基包括 *SDHA*、*SDHB* 和 *SDHC* 基因均有突变. 这些突变多见于家族性患者, 但散发性患者也并不少见. 对遗传性副神经节瘤中 *SDHD* 基因突变率的报道各异, 自 26.1%~100.0% 不等, 突变位点比较分散, 有些基因突变位点在特定人群中较常见, 而 *SDHD* 基因突变在散发性副神经节瘤患者中发生率自 0.0%~36.4% 不等^[1, 5, 7-9, 12]. 目前在副神经节瘤(PGL)、嗜铬细胞瘤(PHEO)、肾细胞癌(RCC)、

胃肠道间质瘤(GIST)、Leigh 综合症已发现 *SDHA* 基因有 28 种突变^[13-17](图 2, 表 1), 其中外显子突变有 24 种(无义突变 7 种, 错义突变 15 种, 移码突变 2 种), 内含子突变 4 种; *SDHB* 突变有 170 种^[12, 18-21](图 3, 表 2), 其中外显子突变有 150 种(无义突变 20 种, 错义突变 47 种, 移码突变 83 种), 内含子突变 20 种; *SDHC* 突变有 36 种^[7-8, 12, 19](图 4, 表 3), 其中外显子突变有 30 种(无义突变 5 种, 错义突变 16 种, 移码突变 9 种), 内含子突变 6 种;

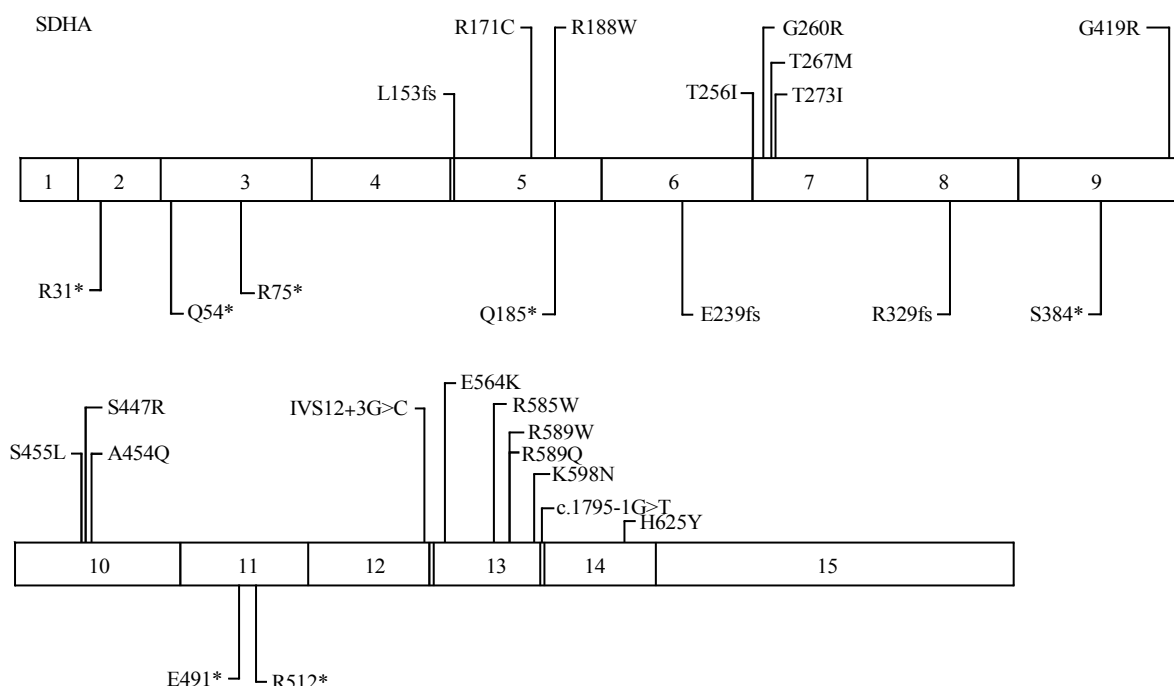


Fig. 2 *SDHA* mutations in PGL, RCC, PHEO, GIST and Leigh syndromes^[1]

图 2 在 PGL、RCC、PHEO、GIST、Leigh 综合症中报道的 *SDHA* 突变体^[1]

突变体未用标准学名表示(上图不包括所有的 *SDHA* 突变体). *: 终止密码突变. 数据来源网站: <http://www.lovd.nl/CHROMIUM>.

Table 1 The selected *SDHA* pathogenic variants

表 1 选取的 *SDHA* 致病突变体

基因	cDNA 突变	蛋白质改变	肿瘤类型	参考文献
<i>SDHA</i>	c.2T>C	M1T	PGL, RCC	[14]
	c.662-2_622-2delA	剪接点突变	RCC	[15]
	c.565T>G	C189G	PGL	[16]
	c.248C>T	A83_Q104del	PGL	[16]
	c.91C>T	R31X	PGL, PHEO	[16]
	c.356G>A	W119X	PGL, Leigh 综合症	[16]
	c.1753C>T	R585W	PGL, PHEO	[16]
	c.1765C>T	R589W	Leigh 综合症, GIST, RCC, PHEO	[16]
	c.113A>T	D38V	GIST	[17]
	c.248C>T	A83V	Leigh 综合症	[18]

cDNA 编号从起始密码子第一个核苷酸算起; PGL: 副神经节瘤; PHEO: 嗜铬细胞瘤; RCC: 肾细胞癌; GIST: 胃肠道间质瘤.

SDHD 基因突变有 112 种^[1, 5, 9, 12, 18, 22-23](图 5, 表 4), 其中外显子突变有 101 种(无义突变 13 种, 错义突变 37 种, 移码突变 51 种), 内含子突变 11 种. 发

生在非编码区的 *SDH* 基因突变, 尤其是无义突变和移码突变, 有可能导致 *SDH* 缺陷型肿瘤的恶性程度增加^[24-25].

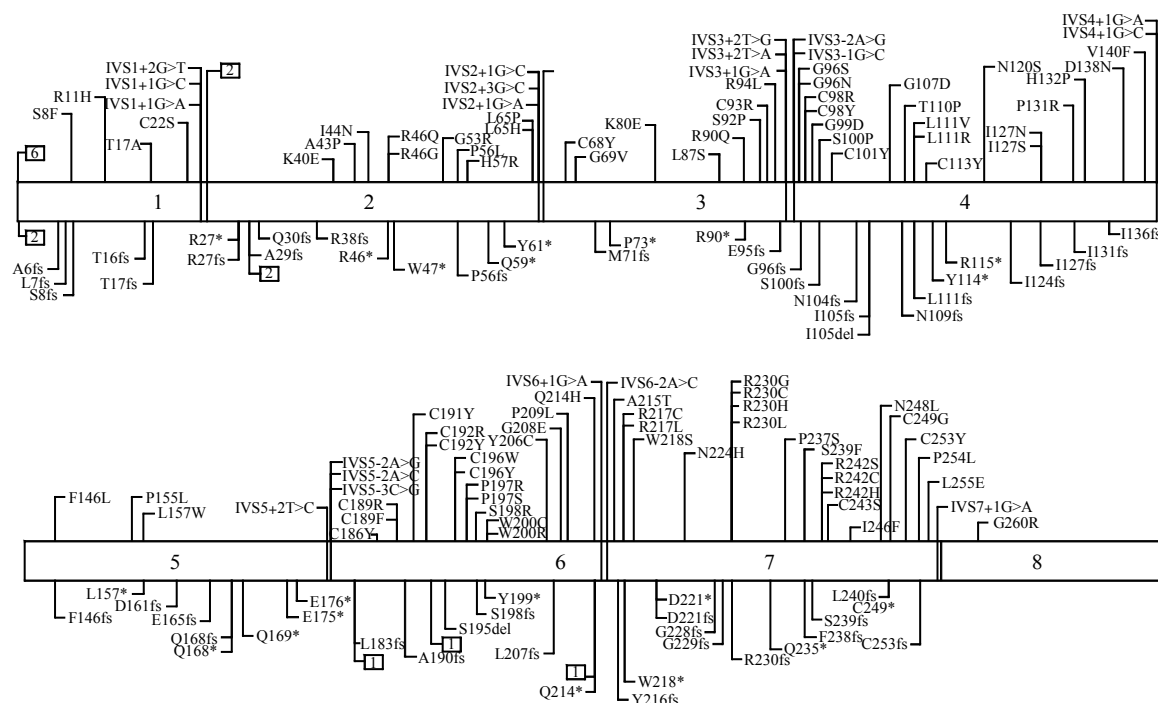


Fig. 3 SDHB mutations in PGL, RCC, PHEO, GIST and Leigh syndromes^[1]

图3 在PGL、RCC、PHEO、GIST、Leigh综合症中报道的SDHB突变体

突变体未用标准学名表示(上图不包括所有的 SDHB 突变体)。*: 终止密码突变; □: 1 个位点缺失 / 插入 / 重复多个碱基对, 其中方框中的数字是该位点的突变体数目。数据来源网站: <http://www.lovd.nl/CHROMIUM>。

Table 2 The selected SDHB pathogenic variants

表2 选取的SDHB致病突变体

基因	cDNA 突变	蛋白质改变	肿瘤类型	参考文献
SDHB	c.174-175GC>>TT	Q59X	PGL	[13]
	c.207-210insC	M71fs	PGL	[13]
	c.526C>G	P131R	PGL	[13]
	c.583-585delAGC	S195del	PGL	[13]
	c.529C>G	P132R	PGL	[13]
	c.724C>T	R242C	PGL	[13]
	c.79delC	S26fs	PGL	[13]
	c.653G>C	W218S	PGL	[19]
	c.281G>A	R94K	PGL	[19]
	c.343C>T	R115X	PGL	[19]
	c.136C>T	R46X	PGL	[19]
	c.423+1G>A	剪接点突变	PGL	[19]
	c.436G>A	C101Y	PGL	[19]
	c.402C>T	R90X	PGL	[20]
	c.590C>G	P197R	PGL	[20]
c.596-598delACT	Y199del	PGL	[21]	
c.757delT	R252fs	PGL	[22]	

cDNA 编号从起始密码子第一个核苷酸算起, fs: 移码突变。

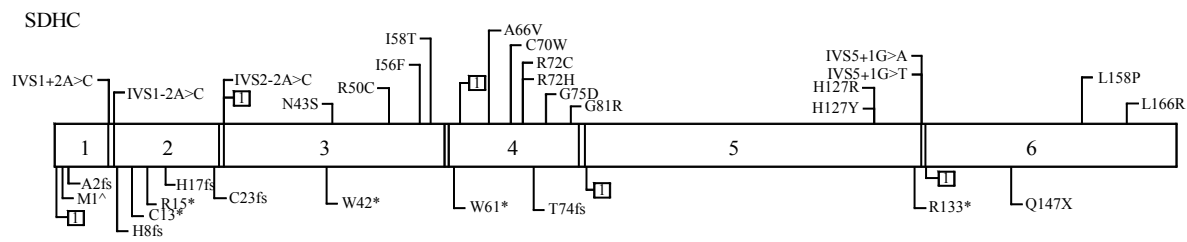


Fig. 4 SDHC mutations in PGL, RCC, PHEO, GIST and Leigh syndromes^[1]

图 4 在 PGL、RCC、PHEO、GIST、Leigh 综合症中报道的 SDHC 突变体

突变体未用标准学名表示(上图不包括所有的 SDHC 突变体). M1[^]: 起始密码子位点发生突变, 不能转录; *: 终止密码突变; □: 1 个位点缺失 / 插入 / 重复多个碱基对, 其中方框中的数字是该位点的突变体数目. 数据来源网站: <http://www.lovd.nl/CHROMIUM>.

Table 3 The selected SDHC pathogenic variants

表 3 选取的 SDHC 致病突变体

基因	cDNA 突变	蛋白质改变	肿瘤类型	参考文献
SDHC	c.3G>A	启动位点改变	PGL	[7]
	c.39C>A	C13X	PGL	[7]
	Ivs5+1G>T	剪接点突变	PGL	[8]
	IVS+1G>A	剪接点突变	PGL	[8]
	c.473T>C	L158P	PGL	[13]
	c.214C>T	R72C	PGL	[20]

cDNA 编号从起始密码子第一个核苷酸算起.

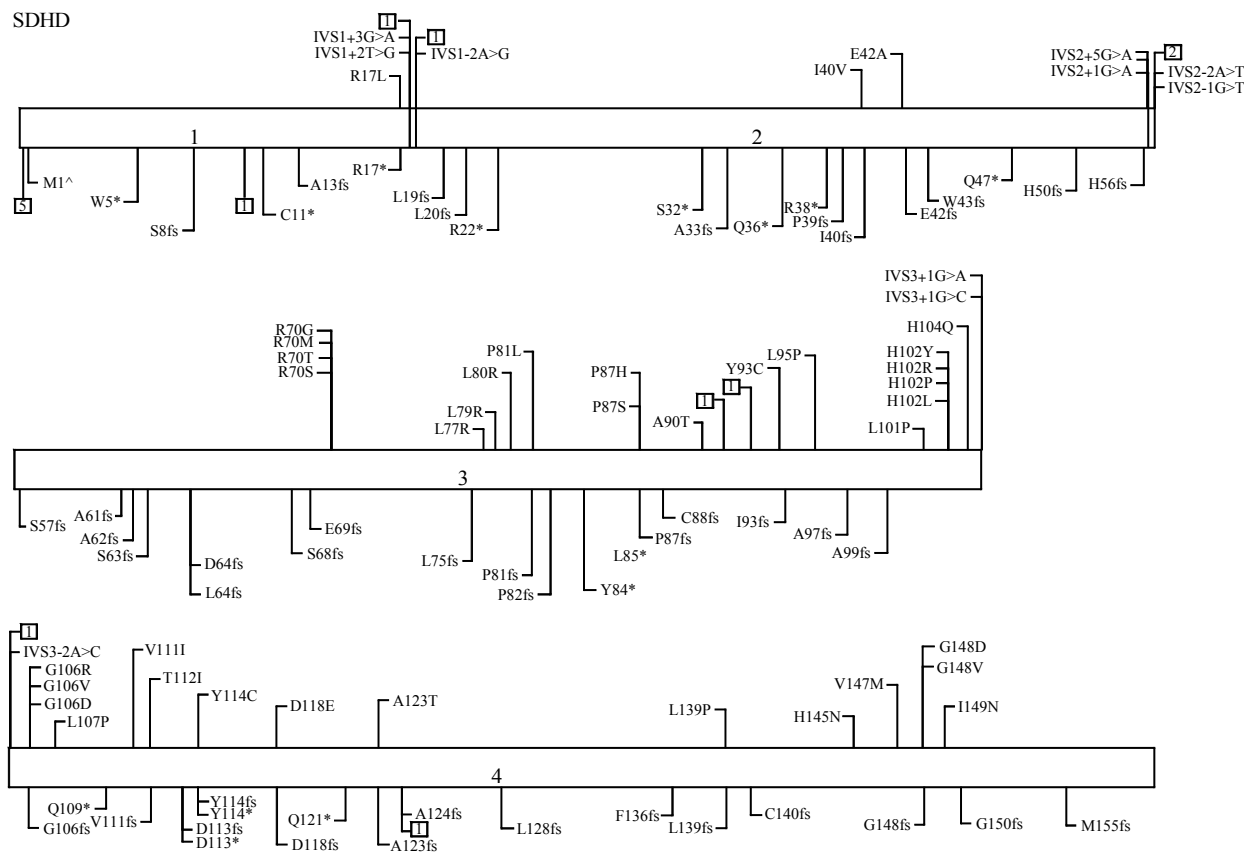


Fig. 5 SDHD mutations in PGL, RCC, PHEO, GIST and Leigh syndromes^[1]

图 5 在 PGL、RCC、PHEO、GIST、Leigh 综合症中报道的 SDHD 突变体

突变体未用标准学名表示(上图不包括所有的 SDHD 突变体). M1[^]: 起始密码子位点发生突变, 不能转录; *: 终止密码突变; □: 1 个位点缺失 / 插入 / 重复多个碱基对, 其中方框中的数字是该位点的突变体数目. 数据来源网站: <http://www.lovd.nl/CHROMIUM>.

Table 4 The selected SDHD pathogenic variants

表 4 选取的 SDHD 致病突变体

基因	cDNA 突变	蛋白质改变	肿瘤类型	参考文献
SDHD	c.54insC	A18fs	PGL	[2]
	c.64C>T	R22X	PGL	[2]
	c.120insC	P41fs	PGL	[2]
	c.208A>G	R70G	PGL	[2]
	c.416T>C	L139P	PGL, PHEO	[2]
	c.284T>C	L95P	PGL, PHEO	[2]
	c.336-337insT	D113X	PGL	[9]
	c.95C>T	S32X	PGL	[9]
	c.341A>G	Y114C	PGL	[9]
	c.441-443delG	G148fs	PGL	[9]
	c.191-192delTC	L64fs	PGL	[9]
	c.325C>T	Q109X	PGL	[11]
	c.381-383delG	L128fs	PGL	[11]
	c.296delT	L99fs	PGL	[11]
	c.1G>C	启动位点改变	PGL	[13]
	c.1A>G	M1V	PGL	[13]
	c.3G>C	MII	PGL, PHEO	[13]
	c.276-278delCTA	Y93del	PGL	[13]
	c.106C>T	Q36X	PGL	[19]
	c.112C>T	R38X	PGL, PHEO	[19]
	c.242C>T	P81L	PGL, PHEO	[19]
	c.274G>T	D92Y	PGL, PHEO	[19]
	c.305A>T	H102L	PGL	[19]
	c.119delT	I40TfsX46	PGL, PHEO	[23]
	c.129G>A	W43X	PGL	[24]
	c.337delGACT	T112fs	PGL	[24]

cDNA 编号从起始密码子第一个核苷酸算起。

近年来的研究表明,在副神经节瘤中,编码线粒体呼吸链复合体 II 的几个 SDH 亚基的基因如 *SDHB*、*SDHC* 及 *SDHD* 已被确定为抑癌基因^[1, 8]。与 Knudson 关于肿瘤形成的二次打击学说一致, *SDH* 基因杂合性突变时常合并有正常等位基因的丢失(杂合性缺失),导致基因的失活,这种失活导致了肿瘤组织中琥珀酸传递电子功能的完全丧失^[26]。但是 *SDH* 突变导致肿瘤发生与增殖的分子机制尚不清楚。目前对 *SDH* 作为抑癌基因的功能存在两种假说——凋亡学说和氧传感学说(图 6)。

SDH 突变导致电子呼吸链复合物 II 功能发生障碍后,琥珀酸盐或者活性氧簇堆积在细胞,后者促使 PGL 的发生。实验证据表明,琥珀酸盐和

活性氧簇抑制了脯氨酰羟化酶对低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)的处理能力,导致 HIF-1 α 过量并转运至核内,与 HIF-1 β 结合,形成过量的活性 HIF 蛋白,后者作为异常的转录信号导致缺氧相关的致瘤反应和血管生成。琥珀酸盐可以激活多条由琥珀酸盐受体调控的信号通路,比如 SCNR1 调控的信号通路。另外,堆积的琥珀酸盐/活性氧簇抑制某些 α -酮戊二酸(α -KG)依赖的双加氧酶,包括脯氨酰羟化酶 3 (proline hydroxylase3, PHD3)、组蛋白甲基转移酶 (histone methyl transferases, HMTs) 和 TET 蛋白(ten-eleven translocation),后者分别抑制细胞凋亡和下调组蛋白和 DNA 甲基化水平。

2001 年, Astuti 等^[27]提出凋亡学说,认为 *SDH*

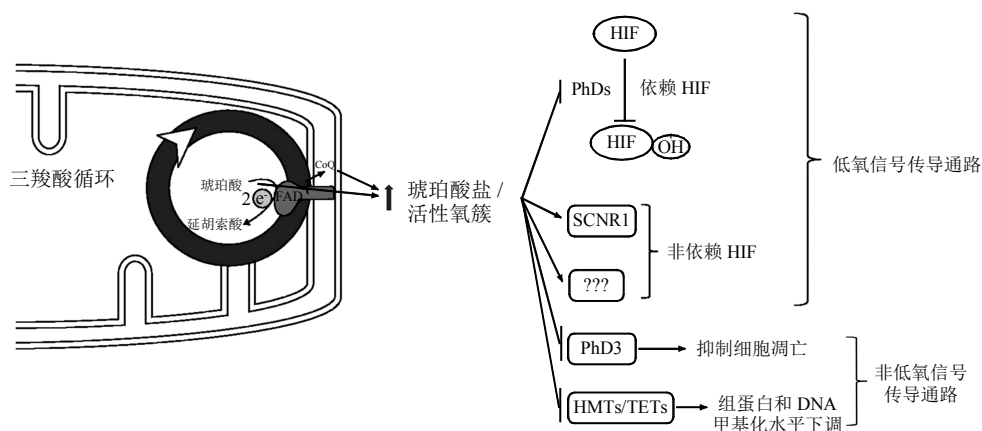
Fig. 6 Overview of the proposed mechanisms of SDH-mutated PGL^[8]

图 6 SDH 突变诱发 PGL 分子机制

突变抑制线粒体参与凋亡的过程, 导致副神经节瘤的形成. 线粒体不仅在 ATP 形成过程中发挥作用, 而且在活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的形成和凋亡中同样发挥重要作用. 线粒体通过释放 Bcl-2 家族蛋白和 AIF 等有毒蛋白参与半胱天冬酶的活化而有助于凋亡. 诱导凋亡时, 线粒体外膜对有毒的线粒体蛋白具有完全通透性, 而这些有毒蛋白的释放促使细胞凋亡^[28]. Ishii 等^[29]发现, 当体外培养的细胞 SDHC 亚基泛酮结合部位发生突变后, 线粒体内产生过多的活性氧(以 O_2^- 为主), 但是也观察到有大量细胞发生转化存活下来, 将这些转化细胞注入鼠体内后可导致肿瘤形成. 虽然许多证据支持凋亡学说, 但是有些实验结果凋亡学说并不能给予合理的解释. 在小鼠模型中 SDHC 纯合性错义功能丢失性突变导致膜死亡受体起始 caspase 依赖性凋亡, 提示 PGL 基因突变促进凋亡^[30]. 另外一种学说——氧传感学说, 认为副神经节瘤形成的根本原因是传感环境中氧水平的缺陷, 而 SDH 基因突变通过激活低氧通路直接参与 PGL 的形成. 实际上, SDH 基因突变可能造成了一种假性低氧环境, 导致肿瘤组织中低氧诱导基因如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过度表达, 这种诱导作用可能是通过低氧诱导因子 1 α 和 EPAS1/HIF2 α 的非正常活性介导的, 随后血管形成的刺激导致了这些肿瘤高水平的血管化^[31-32]. 但 HIF 也可能直接参与了肿瘤的形成^[33]. Brouwers 等^[34]和 Neumann 等^[23]在 SDHD 基因突变患者中发现参与低氧信号传导通路的因子表达上调, 比如血

管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体(VEGFR-1, VEGFR-2)、肿瘤生长因子 β (tumor growth factor- β , TGF- β)、血小板源生长因子 β 、表皮生长因子配体等. 此外居住在高海拔地区居民头颈部副神经节瘤发病率高, 支持了这一假说^[35], 但是氧传感学说仍需进一步实验来验证. 除了这两种学说, 最新的研究发现, 在 SDH 缺陷型 PGL 中, 堆积的琥珀酸盐 / 酯抑制某些 α -酮戊二酸(α -KG)依赖的双加氧酶, 包括组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferases, HMTs)和 TET 蛋白(ten-eleven translocation), 后两者分别导致组蛋白和 DNA 甲基化水平的下调^[8, 36].

目前关于 SDH 基因突变与副神经节瘤的研究多停留于基因突变率水平上, 至于基因突变后导致的 SDH 功能改变的研究较少^[8, 33, 37]. SDH 基因突变与副神经节瘤发病的确切分子机制仍不明确, 还需进一步研究. 此外副神经节瘤患者 SDH 基因突变位点较散在, 需要进一步研究不同基因突变位点与肿瘤发生、发展的关系, 明确基因突变与肿瘤转移的相关性.

3 嗜铬细胞瘤 SDH 基因突变

嗜铬细胞瘤(pheochromocytomas, PHEO)和 PGL 都源自神经嵴的细胞或器官即副神经节, 可位于有神经嵴交感和副交感链的嗜铬组织分布的部位, 是少见的神经内分泌肿瘤. PGL 位于肾上腺外, 来自交感或副交感神经的副神经节; 而 PHEO 分泌儿茶酚胺, 最常见于肾上腺髓质^[38]. PHEO 在

高血压病人中患病率为 0.05%~0.2%，可发生于各种年龄，以青、中年多见，女性多于男性。PHEO 可以是散发的，也可以表现为遗传性肿瘤综合征^[1,8]。临床症状及体征与儿茶酚胺分泌过量有关，表现有高血压、头痛、心悸、高代谢状态、高血糖、多汗。临床表现错综复杂，常规的抗高血压治疗效果欠佳，因此常可引起严重的心、脑血管并发症。但如果能早期诊断，此病又是手术可治愈的或缓解继发性高血压。

近年来研究发现，*SDH* 基因在散发性和家族性 PHEO 中存在一定的突变率^[5,8,12]，但是突变率有待进一步确定。Neumann 等^[39]对 271 例散发性 PHEO 患者外周血进行 *SDH* 基因检测，结果显示发生 *SDHB* 基因突变的有 12 例(占 4%)，其中 9 个为新的突变，3 个是重复突变；发生 *SDHD* 基因突变的有 11 例(占 4%)，分别为 G14A、C33A、36_37delTG、52+2(IVS1+2)T、C112T、G274T 和 C361T。Mannelli 等^[40]对 57 例家族性 PHEO 患者外周血进行 *SDH* 基因检测，结果表明发生 *SDHB* 基因突变的有 5 例(占 9%)，*SDHD* 基因突变 4 例(占 7%)。但是 Pai 等^[41]在 37 例散发性 PHEO 患者组织中，Gill 等^[42]在 19 例散发性患者外周血和肿瘤组织中均未发现 *SDHD* 突变，Korpershoek 等^[43]在 11 例散发性 PHEO 中未发现 *SDHB* 突变。Waldmann 等^[44]在 10 例家族性 PHEO 中未发现 *SDHB* 突变和 *SDHD* 突变。Kirmani 等^[5]分析与 PHEO 有关的 *SDH* 基因突变的分布，发现 *SDHB* 基因突变多位于外显子 2~7，*SDHD* 基因突变多位于近 5'端部分。

PHEO 发生的分子生物学机制目前尚不清楚了，但根据 Knudson 关于肿瘤形成的二次打击学说，PHEO 的发生可能和一个或数个抑癌基因的失活有关。抑癌基因 *SDH* 杂合性缺失，导致基因失活，从而诱发 PHEO。最新研究发现，在一些 PHEO 患者中存在表观遗传失活的 *SDHC* 基因。Richter 等^[45]在一例患者(同时患有 PHEO 和肾上腺瘤)发现 *SDHC* 基因启动子的甲基化，*SDHC* 在 mRNA 和蛋白质水平均表达下调和一个高甲基化表观遗传标记(CpG 岛甲基化表型)，提示 *SDHC* 基因启动子的甲基化能够促进 PHEO 的形成。随着一些新的 PHEO 易感基因(如 TMEM127、MAX、HIF2A)的发现，我们对于嗜铬细胞瘤发生的机制也有了新的认识^[46-47]。目前根据临床表现和病理学方法尚不能较早地鉴别 PHEO 良恶性，通常肿瘤出现转移才被确诊为恶性。因此大样本 PHEO 中 *SDH* 基因突变的研究，

可以帮助阐明基因改变与肿瘤发生的生物学特征之间的关联。

4 Leigh 综合症 SDH 基因突变

Leigh 综合症是婴幼儿期亚急性地进行性遗传变性疾病。患儿出生后 5 个月时发病，表现为可导致癫痫、精神运动迟缓和痉挛状态的严重进行性神经变性疾病。Leigh 综合症男性多于女性，根据起病年龄的不同，可分为新生儿型、经典婴儿型、少年型及成人型。目前对于 Leigh 综合症尚无根本的治疗方法，只能进行对症治疗。Leigh 综合症发病愈早，术后愈差，婴幼儿期死亡率极高^[48]。

研究发现 *SDH* 基因突变与 Leigh 综合症的发生密切相关，目前普遍认为 *SDH* 基因突变导致线粒体呼吸链酶复合物 II 缺陷，进而引起 Leigh 综合症，其中 *SDHA* 基因突变最为常见^[49]。Horvath 等^[17]对骨骼肌进行生物化学检测表明，当线粒体复合体 II 显著减少时，*SDHA* 发生 4 号外显子(W119X)无义突变和 3 号外显子(A83V)错义突变的复合杂合突变，而正常对照则无此突变。另外 6 例患者(包括 5 例 Leigh 或 Leigh 样综合症患者和 1 例神经病变伴单纯复合物 II 缺失型共济失调)均未检测到 *SDHA* 突变，提示存在遗传异质性。Leigh 综合征中 *SDHB*、*SDHC*、*SDHD* 基因突变目前报道比较少。由于 *SDH* 基因在 Leigh 综合症突变率低，*SDH* 基因突变与 Leigh 综合症发病的详细分子机制还需进一步研究。

5 肾细胞癌 SDH 基因突变

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统中恶性程度较高的肿瘤，是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤，又称肾腺癌，占肾恶性肿瘤的 80%~90%^[50]。肾癌的表现可以多种多样，肾癌典型的“三联征”表现为血尿、腰痛和肿块。当肾癌侵犯至肾盂则有血尿；疼痛主要因肾癌肿块增大，充胀肾包膜引起，常为钝痛，肾癌侵犯周围脏器和腰肌所造成的疼痛相对较重并呈持续性，如血块堵塞输尿管，则为绞痛^[51-52]。

2004 年 *SDHB* 胚系突变在两例 RCC 患者首次被报道^[53-54]，这两例患者同时存在副神经节瘤。SDH 缺陷型 RCC 在 2013 年温哥华泌尿病理学大会上才被确定为实体瘤^[55]。尽管 *SDH* 突变的 RCC 有独特的形态学特征，并且通过免疫组化已经证明在 *SDH* 相关 RCC 中存在缺失的 *SDH*，但是由于

缺乏足够的实验验证, SDH 仍然只是潜在的 RCC 生物标志物^[56]. 据估计在所有 RCCs 中 SDH 缺陷型 RCCs 约占 0.05%~0.2%^[57]. 针对 SDH 缺陷型 RCCs, Gill 等^[57]和 Williamson 等^[51]详细研究了其形态、免疫组化特性和基因特性. 结果表明, 在 SDH 缺陷型 RCCs 的病例中, *SDHB* 突变占大部分, 少部分是 *SDHC* 和 *SDHD* 突变. Gill 等分析的缺陷型 RCCs 患者小组年龄范围 22~72 岁(平均年龄 40 岁), Williamson 等分析的小组年龄范围 14~76 岁(平均年龄 37 岁). 2015 年 Yakirevich 等^[58]发现了第一例 SDH 缺陷型 RCC 的 *SDHA* 基因突变. 最后结果表明 SDH 缺陷型 RCCs 在青中年、女性高发. Yasemin 等^[14]报道了第二例 SDH 缺陷型 RCC 的 *SDHA* 基因突变, 同时发现一种新的 *SDHA* 突变体——在 622-2_622-2 剪接位点缺失腺嘌呤(622-2_622-2delA). 目前 SDH 缺陷型 RCCs 临床治疗没有任何进展^[59-60], 但是一项 *SDHB* 缺失性 RCC 对舒尼替尼有客观反应的研究为未来靶向治疗 RCCs 的提供了潜在可能性^[61].

6 胃肠道间质瘤 SDH 基因突变

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST), 源于消化道的间叶组织, 是具有多向分化潜能的原始间质干细胞及潜在恶性生物学行为的肿瘤, 可以发生在消化道的任何部位, 但最常发生于胃与小肠. 胃肠道间质瘤组织学上富于梭形细胞、上皮样细胞、偶尔为多形性细胞, 呈束状、弥漫状排列, 具有非定向分化的特性^[62-63]. 大约 10%~15% 的成人 GISTs 和 85% 的儿童 GISTs 没有 *KIT*/*PDGFRA* 突变, 这些 GISTs 归类为 *KIT*/*PDGFRA* 野生型(wild type, WT)GISTs^[63]. *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs 在临床表型、遗传病理学、分子机理上具有多样性. 新近有研究发现, 少部分 *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs, 涉及 *SDH* 突变, 导致线粒体内膜的 SDH 功能丧失而致病, 称为 SDH 缺陷型 GISTs^[64]. SDH 缺陷型 GISTs 包括 Carney Triad (CTr) 综合征、the Carney-Stratakis Syndrome (CSS) 综合征以及零星 *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs^[65].

研究发现, 约 50% 的 SDH 缺陷型 GIST 存在 SDH 亚基基因的纯系或胚系突变, 另 50% 患者尚未发现 SDH 亚基基因突变, 但存在 SDH 复合物功能障碍, 如 Carney 三联体征的患者, 推测可能出现一些 SDH 复合物亚基的等位基因丢失、SDH 基

因的表观遗传修饰或其他参与 SDH 复合物稳定性的蛋白质的缺陷导致了 SDH 复合物功能的丧失^[66-67]. SDH 缺陷型 GISTs 大部分是 *SDHA* 亚基发生改变, 但是 *SDHB*、*SDHC*、*SDHD* 也先后被报道^[63, 65, 68]. *SDHB* 和 *SDHC* 胚系突变在 SDH 缺陷型 GISTs 被鉴定, 比例低于 15%^[65, 69]. 最新研究表明 *SDHA* 是零星 *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs 最容易发生突变的亚基. 通过免疫组化发现 *SDHB* 缺陷型 GISTs 中 *SDHA* 突变约占 1/4^[70]. Doyle 等^[71]检测 33 例 SDH 缺陷型 GIST 患者, 发现 *SDHA* 不表达或者低表达占 27% (9/33), *SDHA* 基因无义或错义突变占 100% (33/33). Markku 等^[72]通过免疫组化比较 *SDHA* 缺陷型 GISTs 与 *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs, 发现 *SDHA* 缺陷型 GISTs 在男性、老年高发.

SDH 基因突变导致线粒体电子传递链复合物功能紊乱, 从而影响氧化磷酸化, 最终间接导致缺氧. *SDH* 基因突变可以诱发 *KIT*/*PDGFRA* WT GISTs, 但是确切的致癌机理目前尚不清楚. 目前比较流行的假说认为 SDH 复合物功能障碍后, 导致琥珀酸盐/酯的堆积, 后者抑制了脯氨酰羟化酶对缺氧诱导因子 1 α 的处理能力, 导致 HIF-1 α 过量并转运至核内, 与 HIF-1 β 结合, 形成过量的活性 HIF 蛋白, 后者作为异常的转录信号导致缺氧相关的致癌反应和血管生成, 促使 SDH 缺陷型 GIST 的发生^[67, 73]. 对于 SDH 缺陷型 GISTs 遗传机制的深入了解, 会促进这些肿瘤的遗传学分类和特定基因突变肿瘤的筛选和遗传咨询.

在治疗上, SDH 缺陷型 GIST 最佳的治疗方案是手术完整切除原发肿瘤及区域淋巴结和网膜病灶, 后续的辅助治疗无标准药物推荐. 对于出现肝脏转移灶而无法手术的患者, 酪氨酸激酶抑制剂(甲磺酸伊马替尼)效果不佳, 需要选用二线的多激酶抑制剂苹果酸舒尼替尼和三线治疗药物瑞格非尼等, 后两者可使部分患者病情稳定, 但治疗经验仍然有限^[74].

7 小 结

SDH 突变体在很多肿瘤细胞中已经被发现, 如副神经节瘤(PGL)、嗜铬细胞瘤(PHEO)、肾细胞癌(RCC)、胃肠道间质瘤(GIST)、Leigh 综合征、垂体腺瘤、胰腺神经内分泌肿瘤等等. 在 SDH 相关的疾病检测、预后和治疗方面, SDH 突变已经被证明是一种重要的生物标志. 通过分析 SDH 突变

体的分子特征及结构与功能的关系,将有助于深入了解SDH突变导致肿瘤的发生、增殖的分子作用机理,对肿瘤的诊断与治疗将会有重要的临床意义.

参 考 文 献

- [1] Benn D E, Robinson B G, Clifton-Bligh R J. 15 Years of paragangloma: clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocrine-related Cancer*, 2015, **22**(4): T91-103
- [2] Scheffler I E. Molecular genetics of succinate: quinone oxidoreductase in eukaryotes. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 1998, **60**: 267-315
- [3] Saraste M. Oxidative phosphorylation at the fin de siecle. *Science*, 1999, **283**(5407): 1488-1493
- [4] Sheng H S. Clinical and Biological Studies on Head and Neck paragangliomas [D]; Chinese PLA Postgraduate Medical School, 2008
- [5] Kirmani S, Young W F. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes [M]/PAGON R A, ADAM M P, ARDINGER H H, *et al.* GeneReviews(R). Seattle (WA); University of Washington, Seattle, 2016
- [6] Lin L. Analysis of SDHB、SDHC and SDHD gene mutations in head-and-neck paragangliomas [D]; Tianjin Medical University, 2011
- [7] Gupta S, Zhang J, Rivera M, *et al.* Urinary Bladder Paragangliomas: Analysis of Succinate Dehydrogenase and Outcome. *Endocrine Pathology*, 2016
- [8] Baysal B E, Maher E R. 15 Years of paragangloma: Genetics and mechanism of pheochromocytoma-paraganglioma syndromes characterized by germline SDHB and SDHD mutations. *Endocrine-related Cancer*, 2015, **22**(4): T71-82
- [9] Evenepoel L, Papathomas T G, Krol N, *et al.* Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germ-line mutations. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2015, **17**(8): 610-620
- [10] Wei S, Li Y, Zheng X, *et al.* Preliminary analysis of the relationship between carotid body tumor related genes and the clinical pathological features. *Modern Oncology*, 2012, **20**(4): 702-707
- [11] Baysal B E, Ferrell R E, Willett-Brozick J E, *et al.* Mutations in SDHD, a mitochondrial complexSSgene, S II, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000, **287**(5454): 848-851
- [12] Xekouki P, Szarek E, Bullova P, *et al.* Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, **100**(5): E710-719
- [13] Jiang Q, Zhang Y, Zhou Y H, *et al.* A novel germline mutation in SDHA identified in a rare case of gastrointestinal stromal tumor complicated with renal cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, **8**(10): 12188-12197
- [14] Ozluk Y, Taheri D, Matoso A, *et al.* Renal carcinoma associated with a novel succinate dehydrogenase A mutation: a case report and review of literature of a rare subtype of renal carcinoma. *Human Pathology*, 2015, **46**(12): 1951-1955
- [15] Astuti D, Hart-Holden N, Latif F, *et al.* Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clinical Endocrinology*, 2003, **59**(6): 728-733
- [16] Italiano A, Chen C L, Sung Y S, *et al.* SDHA loss of function mutations in a subset of young adult wild-type gastrointestinal stromal tumors. *BMC Cancer*, 2012, **12**: 408
- [17] Horvath R, Abicht A, Holinski-Feder E, *et al.* Leigh syndrome caused by mutations in the flavoprotein (Fp) subunit of succinate dehydrogenase (SDHA). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2006, **77**(1): 74-76
- [18] Bayley J-P, Van Minderhout I, Weiss M M, *et al.* Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Medical Genetics*, 2006, **7**(1): 1
- [19] Renkema G H, Wortmann S B, Smeets R J, *et al.* SDHA mutations causing a multisystem mitochondrial disease: novel mutations and genetic overlap with hereditary tumors. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 2015, **23**(2): 202-209
- [20] Ghazi A A, Khah A M, Kamani F, *et al.* A novel succinate dehydrogenase type B mutation in an Iranian family. Its genetic and clinical evaluation. *Hormones (Athens, Greece)*, 2014, **13** (4): 568-573
- [21] Sagong B, Seo Y J, Lee H J, *et al.* A mutation of the succinate dehydrogenase B gene in a Korean family with paraganglioma. *Familial Cancer*, 2016, **15**(4): 601-606
- [22] Kim E S, Kim S Y, Mo E Y, *et al.* Novel germline SDHD mutation in a patient with recurrent familial carotid body tumor and concomitant pheochromocytoma. *Head Neck*, 2014, **36** (12): E131-135
- [23] Owens K M, Aykin-Burns N, Dayal D, *et al.* Genomic instability induced by mutant succinate dehydrogenase subunit D (SDHD) is mediated by O₂(-*) and H₂O₂. *Free Radic Biol Med*, 2012, **52**(1): 160-166
- [24] Schiavi F, Milne R L, Anda E, *et al.* Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? [M]. University of British Columbia Press, 2010
- [25] Ricketts C J, Forman J R, Rattenberry E, *et al.* Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human Mutation*, 2010, **31**(1): 41-51
- [26] Gimenez-Roqueplo A P, Favier J, Rustin P, *et al.* The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *The American Journal of Human Genetics*, 2001, **69**(6): 1186-1197
- [27] Astuti D, Latif F, Dallol A, *et al.* Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *The American Journal of Human Genetics*, 2001, **69**(1): 49-54
- [28] Satoh N, Yokoyama C, Itamura N, *et al.* Alternative splicing isoform in succinate dehydrogenase complex, subunit C causes

- downregulation of succinate-coenzyme Q oxidoreductase activity in mitochondria. *Oncology Letters*, 2015, **9**(1): 330–334
- [29] Ishii N, Ishii T, Hartman P S. The role of the electron transport SDHC gene on lifespan and cancer. *Mitochondrion*, 2007, **7**(1): 24–28
- [30] Piruat J I, Africa M U. Genetically modeled mice with mutations in mitochondrial metabolic enzymes for the study of cancer. *Frontiers in Oncology*, 2014, **4**(200): 1–9
- [31] Kaelin W G, Jr., Ratcliffe P J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway. *Molecular Cell*, 2008, **30**(4): 393–402
- [32] Gerald D, Berra E, Frapart Y M, *et al.* JunD reduces tumor angiogenesis by protecting cells from oxidative stress. *Cell*, 2004, **118**(6): 781–794
- [33] Henegan J C, Jr., Gomez C R. Heritable cancer syndromes related to the hypoxia pathway. *Frontiers in Oncology*, 2016, **6**(68): 1–7
- [34] Quinlan C L, Orr A L, Perevoshchikova I V, *et al.* Mitochondrial complex II can generate reactive oxygen species at high rates in both the forward and reverse reactions. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, **287**(32): 27255–27264
- [35] Rodríguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head & Neck*, 1998, **20**(5): 374–378
- [36] Hoekstra A S, Graaff M a D, Bruijn B D, *et al.* Inactivation of SDH and FH cause loss of 5hmC and increased H3K9me3 in paraganglioma/pheochromocytoma and smooth muscle tumors. *Oncotarget*, 2015, **6**(36): 38777–38788
- [37] Zhou Q, Zheng J W. Research advances in molecular biology of carotid body tumor. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2009, **18**(2): 218–222
- [38] Tischler A S. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2008, **132**(8): 1272–1284
- [39] Neumann H P, Bausch B, McWhinney S R, *et al.* Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine*, 2002, **346**(19): 1459–1466
- [40] Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, *et al.* Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, **94**(5): 1541–1547
- [41] Pai R, Manipadam M T, Singh P, *et al.* Usefulness of Succinate dehydrogenase B (SDHB) immunohistochemistry in guiding mutational screening among patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 2014, **122** (11): 1130–1135
- [42] Gill A J, Benn D E, Chou A, *et al.* Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Human Pathology*, 2010, **41**(6): 805–814
- [43] Korpershoek E, Favier J, Gaal J, *et al.* SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2011, **96**(9): E1472–1476
- [44] Waldmann J, Langer P, Habbe N, *et al.* Mutations and polymorphisms in the SDHB, SDHD, VHL, and RET genes in sporadic and familial pheochromocytomas. *Endocrine*, 2009, **35**(3): 347–355
- [45] Richter S, Klink B, Nacke B, *et al.* Epigenetic mutation of the succinate dehydrogenase C promoter in a patient with two paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2016, **101**(2): 359–363
- [46] Hernandez K G, Ezzat S, Morel C F, *et al.* Familial pheochromocytoma and renal cell carcinoma syndrome: TMEM127 as a novel candidate gene for the association. *Virchows Archiv: an International Journal of Pathology*, 2015, **466**(6): 727–732
- [47] Comino-Méndez I, Tejera Á M, Currás-Freixes M, *et al.* ATRX driver mutation in a composite malignant pheochromocytoma. *Cancer Genetics*, 2016, **209**(6): 272–277
- [48] Gerards M, Sallevelt S C, Smeets H J. Leigh syndrome: Resolving the clinical and genetic heterogeneity paves the way for treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2015, **117**(3): 300–312
- [49] Davison J E, Rahman S. Nuclear Genetic Causes of Leigh and Leigh-Like Syndrome. *Mitochondrial Case Studies: Underlying Mechanisms and Diagnosis*, 2015, 113
- [50] Agaimy A. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal cell carcinoma. *Der Pathologe*, 2016, **37**(2): 144–152
- [51] Williamson S R, Eble J N, Amin M B, *et al.* Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 2015, **28** (1): 80–94
- [52] Rini B I, Campbell S C, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet*, 2009, **373**(9669): 1119–1132
- [53] Charis E. SDHB--a gene for all tumors? *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, **100**(17): 1193–1195
- [54] Vanharanta S, Buchta M, McWhinney S R, *et al.* Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *American Journal of Human Genetics*, 2004, **74**(1): 153–159
- [55] Srigley J R, Delahunt B, Eble J N, *et al.* The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *American Journal of Surgical Pathology*, 2013, **37**(10): 1469–1489
- [56] Srigley J R, Delahunt B, Eble J N, *et al.* The international society of urological pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. *The American Journal of Surgical Pathology*, 2013, **37**(10): 1469–1489
- [57] Gill A J, Ondrej H, Thomas P, *et al.* Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient renal carcinoma: a morphologically distinct entity: a clinicopathologic series of 36 tumors from 27 patients. *American*

- Journal of Surgical Pathology, 2014, **38**(12): 1588–1602
- [58] Yakirevich E, Ali S M, Mega A, *et al.* A novel SDHA-deficient renal cell carcinoma revealed by comprehensive genomic profiling. The American Journal of Surgical Pathology, 2015, **39** (6): 858–863
- [59] Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, *et al.* Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. Polish Journal of Pathology: Official Journal of the Polish Society of Pathologists, 2016, **67**(1): 3–7
- [60] Cornejo K M, Lu M, Yang P, *et al.* Succinate dehydrogenase B (SDHB): a new prognostic biomarker in clear cell renal cell carcinoma. Human Pathology, 2015, **46**(6): 820–826
- [61] Paik J Y, Toon C W, Bann D E, *et al.* Renal carcinoma associated with succinate dehydrogenase B mutation: a new and unique subtype of renal carcinoma. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014, **32**(6): e10–13.
- [62] Liegl-Atzwanger B, Fletcher J A, Fletcher C D. Gastrointestinal stromal tumors. Virchows Archiv, 2010, **456**(2): 111–127
- [63] Boikos S A, Pappo A S, Killian J K, *et al.* Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the national institutes of health gastrointestinal stromal tumor clinic. JAMA Oncology, 2016, **2**(7): 922–928
- [64] Miettinen M, Wang Z F, Sarlomo-Rikala M, *et al.* Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. American Journal of Surgical Pathology, 2011, **35**(11): 1712–1721
- [65] Janeway K A, Young K S, Maya L, *et al.* Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108** (1): 314–318
- [66] Miettinen M, Killian J K, Wang Z F, *et al.* Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. American Journal of Surgical Pathology, 2013, **37** (2): 234–240
- [67] Barletta J A, Hornick J L. Succinate dehydrogenase-deficient tumors: diagnostic advances and clinical implications. Advances in Anatomic Pathology, 2012, **19**(4): 193–203
- [68] Sr M, B P, Ca S, *et al.* Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. New England Journal of Medicine, 2007, **357**(10): 1054–1056
- [69] Markku M, Zeng-Feng W, Maarit S R, *et al.* Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. American Journal of Surgical Pathology, 2011, **35**(11): 1712–1721.
- [70] Oudijk L, Gaal J, Korpershoek E, *et al.* SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. Modern Pathology An Official Journal of the United States & Canadian Academy of Pathology Inc, 2013, **26**(3): 456–463
- [71] Doyle L A. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors. Modern Pathology An Official Journal of the United States & Canadian Academy of Pathology Inc, 2013, **26**(2): 289–294
- [72] Markku M, Jonathan Keith K, Zeng-Feng W, *et al.* Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. American Journal of Surgical Pathology, 2013, **37**(2): 234–240
- [73] Gill A J. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondrial driven neoplasia. Pathology, 2012, **44**(4): 285–292
- [74] Ben-Ami E, Barysaukas C M, Von Mehren M, *et al.* Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO, 2016, **27**(9): 1794–1799

Advances of Succinate Dehydrogenase Mutation in Cancers*

CAO Zhi-Fa¹⁾, CHEN Wei-Cai¹⁾, YANG Pei-Pei¹⁾, ZHOU Hai-Meng²⁾, OU Wen-Bin^{1,2)**}

¹⁾ Zhejiang Provincial Key Laboratory of Silkworm Bioreactor and Biomedicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;

²⁾ Zhejiang Provincial Key Laboratory of Applied Enzymology, Yangtze Delta Region Institute of Tsinghua University, Jiaxing 314006, China)

Abstract Succinate dehydrogenase (SDH), a crucial multiprotein enzymatic complex in the Krebs cycle/transport chain, is located in the cristate of the mitochondria, and composed of A, B, C, and D subunits, which are encoded by *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, and *SDHD*, respectively. The SDH mutations play a crucial oncogenic role in paraganglioma (PGL, types 1–5), pheochromocytoma (PHEO), renal cell carcinoma (RCC), gastrointestinal stromal tumors (GIST), rare hypophyseal adenomas, and Leigh syndromes. Mutated SDH has been proved to be an important biomarker for diagnosis and a therapeutic target in these cancers. This review summarized and updated a variety of *SDH* mutations in the neoplasms and discussed the oncogenic role of *SDH* mutants in proliferation, apoptosis, invasion, migration, tumorigenesis and senescence.

Key words SDH, *SDH* mutation, PGL, PHEO, RCC, GIST

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0248

* This work was supported by grants from Zhejiang Provincial Top Key Discipline of Biology, Science Foundation of Zhejiang Sci-Tech University (14042107-Y), the Major Science and Technology Special Project of Zhejiang Province (2012C03007-4, 2014C03004), Science and Technology Bureau of Jiaxing (2014AY21021), China

**Corresponding author.

Tel: 86-573-82586633, E-mail: ouwenbin@tsinghua.org.cn

Received: August 18, 2016 Accepted: December 2, 2016