

# Syndecan-expresszió és a lymphoid rendszer

Sebestyén Anna, Kopper László

Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A syndecanok – sejt felszíni transzmembrán heparánszulfát proteoglikánok – extracelluláris elemek, citokinek, növekedési faktorok receptoraként/koreceptoraként fontos szerepet játszanak a sejt-sejt és sejt-mátrix kapcsolatokban. A syndecanok különböző funkcióinak egy része kevésbé specifikus, az extracelluláris doménhez kötött heparánszulfát láncoknak, míg más része specifikusabb, a transzmembrán és citoplazmatikus doménnek tulajdonítható. A hemopoetikus rendszerben a syndecan-1 csak bizonyos B-sejt fejlődési stádiumokban fejeződik ki (csontvelői pre-B-sejteken és a plazmasejteken). Lymphoproliferatív kórképekben myeloma/plasmocytoma sejteken, más lymphoplasmocytás non-Hodgkin lymphoma sejteken, valamint primer effúziós lymphomákban a normális plazmasejteknek megfelelő syndecan-1-pozitivitás mutatható ki. Emellett syndecan-1-pozitivitással rendelkezhetnek még a B-CLL sejtek, míg más pre- és posztfollikuláris eredetű lymphomák elvesztik syndecan-1-expressziójukat. Ezek alapján az eredmények alapján feltételezhető, hogy a syndecan-1-expresszió bizonyos lymphomák esetében fontos szerepet játszhat a daganatsejtek és mikro-környezetük kapcsolataiban. Diagnosztikus szempontból pedig a syndecan-1 egy fontos fenotípusos markere a plazmasejt irányba differenciálódó sejteknek. A Hodgkin-lymphomák és B-CLL sejtek syndecan-1-expressziója még további vizsgálatokat igényel. *Magyar Onkológia 45:67–74, 2001*

Syndecans, transmembrane heparan sulfate proteoglycans, play an important role in cell-cell and cell-matrix interactions, as receptors/co-receptors of matrix elements, cytokines, growth factors. These functions are partly non-specific and due to the heparan sulfate chains attached to the ectodomain, and partly specific related to the transmembrane and cytoplasmic domains of the core protein. In hemopoietic cells syndecan-1 is expressed in certain B cells, in pre-B cells and plasma cells. In lymphoproliferative diseases this normal syndecan-1 expression of plasma cells is retained in myelomas/plasmocytomas, other lymphoplasmocytic NHL subtypes and primary effusional lymphomas. Syndecan-1 expression is probably gained in B-CLL, and lost in other NHLs of pre- or post-follicular origin. These results suggest that the expression of syndecan is essential for some NHLs, probably ensuring the required connections to the microenvironment. From a diagnostic point of view, syndecan-1 is a very useful phenotypic marker to identify cells with plasmocytic differentiation. The importance of syndecan expression in CLL and Hodgkin-lymphoma still requires further studies. *Sebestyén A, Kopper L. The role of syndecans in lymphoid systems. Hungarian Oncology 45:67–74, 2001*



A lymphoid sejtek túlélése, pusztulása, specifikus funkcióinak ellátása – hasonlóan más sejtekhez – bonyolult szabályozási folyamatok eredménye, ame-

lyekben fontos szerep jut a sejteket érő különböző külső és belső „jeleknek”, azok feldolgozásának. A sejtmembrán számos alkotórésze vesz részt a jelek érzékelésében, továbbításában receptorként, jelátviteli vagy az extracelluláris mátrixot és a citoskeletozt összekötő komponensként.

Ebben az összefoglalóban a syndecan-1 molekulának – 1-es típusú sejt felszíni membrán-proteoglikán – a lymphoid rendszer működésében játszott szerepét mutatjuk be.

Közlésre érkezett: 2000. január 29.  
Elfogadva: 2000. március 5.

Levelezési cím: Dr. Sebestyén Anna,  
Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti  
Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26,  
e-mail cím: anna@korb1.sote.hu

## A syndecan molekulacsalád

Általánosságban elmondhatjuk, hogy majdnem minden sejt, szövet expresszál (termel és megjelenít a felszínén) legalább egyféle syndecant, gyakoribb azonban, hogy többfélé, függően a sejtek, szövetek típusától, differenciáltsági fokától (37) (1. ábra). A syndecan molekulacsaládnak eddig négy tagja ismert (2. ábra): a syndecan-1-et elsősorban az epithel-sejtek, a syndecan-2-t a fibroblasztok, a syndecan-3-t az idegsejtek, syndecan-4-et számos sejt típus expresszál.

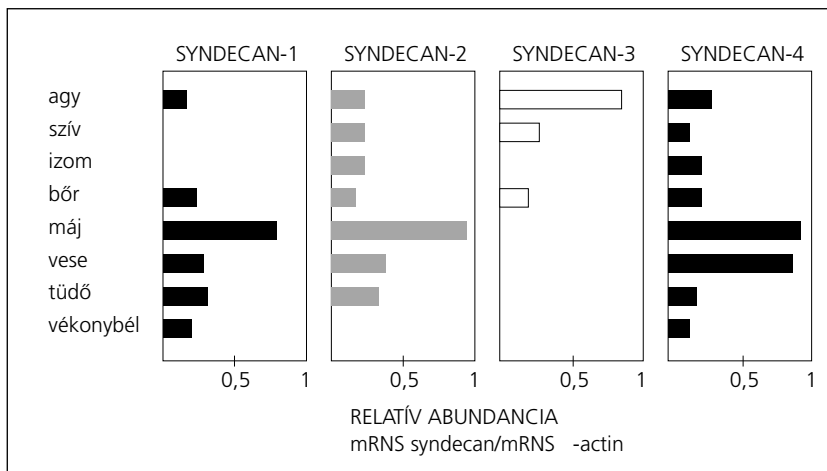
A syndecanok fontos elemei a sejt-mátrix (adhézió, invázió) és sejt-sejt (aggregáció) kapcsolatoknak, bizonyos receptorok aktivációjának (85). Myelomák esetében leírták, hogy a a sejt felszíni syndecan-1 extracelluláris doménjének részleges vagy teljes elvesztése csökkentette a sejtek mátrixhoz kötődését, elősegítve a sejtek „elvándorlását” (pl. invázió). Ezeknek a funkcióknak a többsége nem specifikus, a molekulák extracelluláris doménjéhez kötött heparánszulfát láncoknak tulajdonítható, míg más része specifikus, a citoplazmatikus és transzmembrán doménhez kötött (88). Gyakori, hogy a syndecanok ligandkötést követő oligomerizációja/multimerizációja is hozzájárul

megfelelő kölcsönhatásaikhoz. Emellett a syndecan sejt felszínről leváló extracelluláris doménje szintén rendelkezhet bizonyos funkciókkal (14, 56).

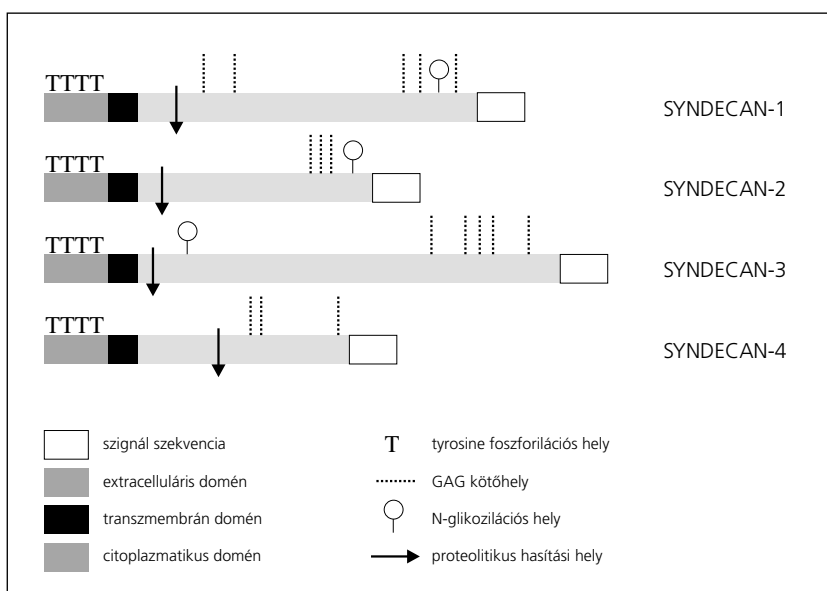
## Syndecan-1 gén

A humán syndecan-1 gén a 2p24.1 régióra lokalizálható, 5 exonból és 4 intronból áll, más fontosnak vélt génekkel egy kapcsoltsági csoportban (N-myc, ribonukleotid-reduktáz, ornitin-dekarboxiláz, DEAD-box gének) helyezkedik el. Érdekes, hogy valamennyi syndecan gén valamelyik myc génhez közel helyezkedik el a genomban (35,73). A syndecan-1 gén I-es exonja a molekula szignálszekvenciáját, a II-IV exonok az extracelluláris domént (öt potenciális glikozilációs helyel), míg az V. exon a transzmembrán és citoplazmatikus domént kódolják. RNS-hibridizációkor észlelt két - 3,4 és 2,6 kb méretű - hibridizációs csík a 3' végén található kétféle poliadenilációnak köszönhető (49, 31, 49, 54, 80, 81). A gén promoterében három transzkripció iniciációs hely található. A szabályozó régió különböző transzkripció faktorok kötésére (pl. NF- $\kappa$ B, MyoD, Sp1, AP2, Antpedia, NF-IL6) alkalmas szekvenciái teszik lehetővé a syndecan-1 specifikus és konstitutív expresszióját (3. ábra). A syndecan-1 gén regulációja a promoter régió ismerete ellenére jórészt még feltáratlan. mRNS- és fehérjeszintézis összehasonlító vizsgálatai poszttranszkripció és poszttranszlációs szabályozásra egyaránt mutatnak példákat a különböző szövetekben. A syndecan-expresszió szabályozása azonban nagymértékben függ a sejt típusától és differenciáltsági állapotától is, pl. a bFGF 3T3 fibroblaszt sejtekben a syndecan-1 expresszióját, vaszkuláris simaizom-sejtekben pedig a syndecan-4 expresszióját (a syndecan-1 és -2 expressziót nem) indukálja (15, 20).

1. ábra. Syndecanok szöveti előfordulása



2. ábra. A syndecan család tagjai és fehérjeszerkezetük



## Syndecan-1 vázfehérje

A különböző syndecan molekulák vázfehérjéinek ektodoménjei alacsony, míg a transzmembrán és citoplazmatikus doménjei nagyfokú homológiát mutatnak egymás között. A 281-2 monoklonális antitest segítségével rágcsáló sejtekben három syndecan-1 izoformát azonosítottak - egy kisebb 92 kDa-os (ez pl. plazmasejtekre jellemző), egy közepes méretű 160 kDa-os és egy nagy 300 kDa-os izoformát (85).

## Ektodomén és GAG-(glükózaminoglikán) láncok

A syndecan-1 extracelluláris doménjét elsősorban heparánszulfát (HS) és kisebb részben kondroitinszulfát (CS) GAG-láncok glikozilálják. A syndecan-1 DGSGD és FSGSGTG peptidszekvenciái HS, míg az EGSGE és ETSGE szekvenciák HS- és CS-láncokat egyaránt köthetnek (40). A HS-láncok mintázata (hossza és módosulásai) felel a syndecan ligandkötő képességéért, ez okozza a sejt típusától és differenciáltsági foktól függő funkcióváltozásokat, amelyek a syndecan közvetlen molekulakapcsolatain keresztül biztosítják a sejtek bonyolult és mindig megfelelően változó funkcióit, adhézis képességeit (30, 47).

Számos összefoglaló részletezi azokat a molekulákat (növekedési faktoroktól patogénekig), ame-

lyek funkcióit befolyásolhatják az őket megkötő HS-láncok, így a különböző heparánszulfát proteoglikánok (HSPG). Ezek alátámasztják azokat az elképzeléseket, amelyek szerint a syndecanok a legkülönbözőbb sejtfunkciók befolyásolásában/szabályozásában vehetnek részt (3, 16, 19, 23, 79). Ismert, hogy szinte valamennyi HS ligandnak van nagyobb affinitású receptora, mint a HSPG, bár legtöbbször a HSPG jelenléte is szükséges a ligandok hatékony kötődéséhez.

A HSPG-k ligand-receptor kölcsönhatásban majd az azt követő jelátvitelben betöltött szerepére különböző lehetőségek vannak (14, 41, 74). Egyrészt elősegíthetik a receptor-ligand komplex kialakulását és/vagy befolyásolhatják a ligand kompartmentalizációját, diffúzióját. Összegezve a syndecanok elsősorban koreceptorokként működve szabályozzák az elsődleges receptorok aktivációját és jelátvitelét.

A syndecanok a sejtfelszínről eltűnhetnek endocitózissal vagy enzimatisz emésztéssel, ami érintheti vagy a GAG-láncokat (pl. a vérelemek és aktivált T-sejtek által termelt heparináz) vagy a teljes extracelluláris domént (shedding, proteázérzékeny hasítási helyek).

Valószínűleg metalloproteázok is segítik a syndecan extracelluláris doménjének proteolitikus sheddingjét (21). A syndecan shedding fokozható a citoplazmatikus domén tirozinjának foszforilációjával, gátható az endogén szerinproteázok blokkolásával (32, 65, 76, 83). A leváló syndecan fragmentek szintén rendelkeznek ligandkötő képességgel. A szolubilis ektodomén is befolyásolhatja a sejtfunkciókat különböző extracelluláris túlélési (survival) vagy halálligandok, szignálok „csapdába ejtésével”, vagy közvetlenül a sejtmagba eljutva transzkripciófaktorok vagy más sejtmagi fehérjék megkötésével (módosítva az utóbbiak DNS-hez történő kötődését) (14, 48).

### Citoplazmatikus és transzmembrán domén

Minden syndecan citoplazmatikus doménjében van két genetikailag konzervált (C1, C2) és egy variábilis régió (V). A citoplazmatikus domének képesek kapcsolatba lépni a citoskeleton és különböző jelátviteli elemek fehérjéivel.

### Variábilis régió

Számos kísérletben mutatták ki, hogy a syndecan-1 citoplazmatikus doménjének variábilis régiója felelős az intracelluláris mikrofilamentumok kötéséért (bár ennek a régióknak deléciója után is képesek a sejtek szétterjedni) (11, 43, 81). A syndecan és az F-aktin kapcsolódását kolokalizációjukkal igazolták. A ligandkötéssel létrejövő clusterek kialakulása során ennek az aktinfilament-syndecan kolokalizációnak a mértéke jelentősen fokozódik (12, 13, 31). A syndecan-4 citoplazmatikus doménjének variábilis doménje (de a syndecan-1 és -4-é nem) képes aktiválni a PKC-t és PIP2-t (53,55,57,58). A PKC és aktivátorainak jelenléte szükséges a fokális adhéziós komplex kialakulásához (1), míg a PIP2 is rendelkezik számos hasonló funkcióval, pl. a PKC-aktiváció vagy aktinkötő fehérjék kötése.

### Konzervatív régió

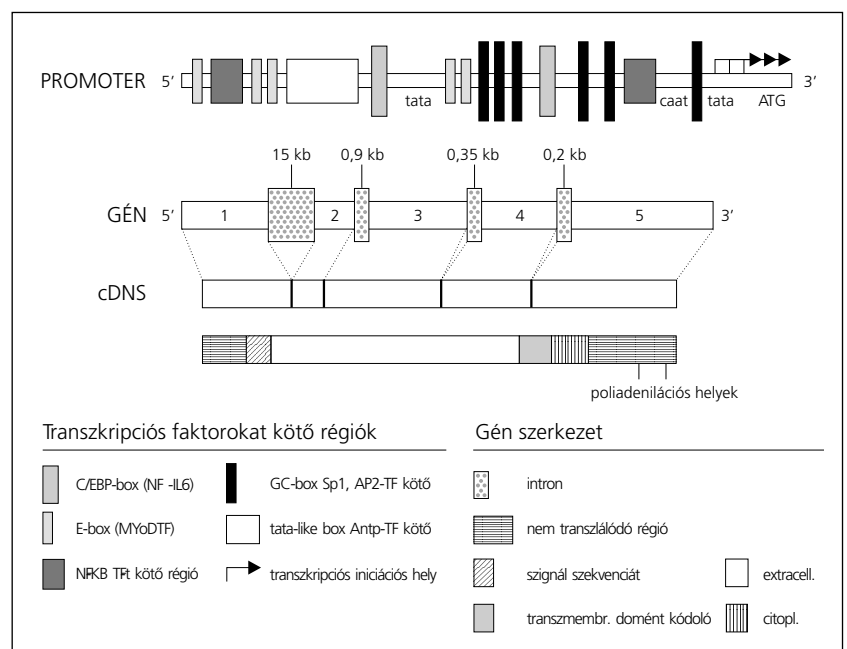
A syndecan-3 citoplazmatikus doménjének C1-es régiója közvetlenül köt egy 30 kDa-os fehérjét és közvetve köt src kinázt, cortactint (mikrofilamenteket kötő fehérje src szubsztrátja) és tubulint (syndecanok és a mikrotubulusok lehetséges kapcsolata) (38). A C2-es régió kötődhet PDZ doménnel (számos sejt működésben fontos, citoskeleton-szerveződés, jelátviteli mechanizmusok) (22). Az első izolált PDZ doménnel rendelkező fehérje, amelyiknek syndecanhoz kötődését kimutatták, a syntenin (28, 29). Jelátviteli funkciói még nem ismertek. Egy másik fehérje a hCASK (human ortholog of *C. elegans* LIN-2), szinte valamennyi emberi szövetben megtalálható. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy a syndecan a CASK molekulán keresztül kapcsolódna az aktinhálózathoz. Ez az elmélet eltér attól a syndecan-aktin kapcsolódási modelltől, amelyet Carey és munkatársai írtak le (amely szerint a citoplazmatikus domén V régiójának lenne szerepe az aktinfilamentek kötésében) (11).

A citoplazmatikus domén rendelkezik számos foszforilációs hellyel (3 tirozin, 1 szerin, szerin/treonin). A syndecan-1 tirozinjának foszforilációja indukálható pervanadáttal (tirozinfoszfátáz-gátló), és ennek következményeként az ektodomén sheddingje figyelhető meg. Tirozin-foszforilációtól független sheddinget is megfigyeltek azonban a PKC aktivációját követően (65). További vizsgálatok azt is kimutatták, hogy mind a transzmembrán, mind a citoplazmatikus domén részt vesz, fontos szerepet játszik az extracellulárisan kötött ligand internalizációjában (25).

### Syndecanok és a lymphoid sejtek

A syndecanok funkciói a lymphoid sejtekben alapvetően olyanok, mint más sejtek esetében: részt vesznek a sejt-mátrix és sejt-sejt kapcsolatokban illetve befolyásolják a citokinek, túlélési és sejthalált indukáló faktorok hatásait.

3. ábra.  
Syndecan-1 gén és promoterének szerkezete



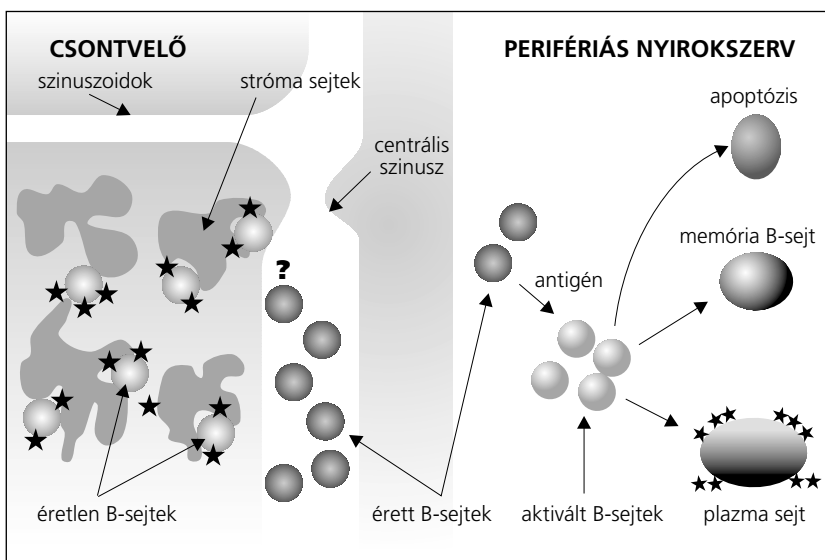
## Normális lymphoid sejtek

A lymphoid sejtek syndecan-expressziójával kapcsolatos első jelentős közlemény 13 éve jelent meg, ebben Sanderson és munkatársai leírták (67), hogy syndecan-1 expresszió a B-sejtek bizonyos fejlődési állapotokban található, a csontvelői differenciáció során a pre-B-sejtekre, majd később az ellenanyag-termelő plazmasejtekre jellemző, de hiányzik a keringő érett B-sejtekből. Mindezek alapján feltételezték, hogy a syndecan-1 szerepe B-sejtek esetében elsősorban az adott fejlődési szakaszban szükséges speciális mikrokörnyezeti kapcsolatok biztosítása lehet (pl. csontvelői stróma elemei). (Ezek a kölcsönhatások szerepet játszhatnak a sejtek extracelluláris mátrixhoz rögzítésében vagy növekedési faktorok megkötésében, esetleg mindkettőben.) Rágcsálók plazmasejtjei egy kisebb molekulásúlyú syndecan-1 izoformát termelnek, mint a pre-B- és éretlen B-sejtek, a GAG-lánc eltérő összetétele következtében (67). A periférián, a csíracentrumokban a B-sejtek  $bcl6^+/\text{syn}1^-$  fenotípusúak, majd csíracentrumokból történő aktiváció után ezek a sejtek  $bcl6^-/\text{syn}1^+$  plazmasejtek differenciálódnak (4. ábra) (8).

Más nyugvó vagy aktivált hemopoetikus sejt nem expresszál syndecan-1-et annak ellenére, hogy ezeknek a sejteknek fejlődésében is fontos szerepe van az extracelluláris mátrix kölcsönhatásainak. Úgy találták, hogy a HSPG fontos tényező a thymus fejlődésében. A rágcsálók főtális thymussejtjeiben a HS-szintézis gátlása esetén felborul a T-sejtek differenciációja, zavart szenved a CD4, CD8 és a T-sejt-receptorok kifejeződése (más glikoprotein szintézisének gátlása nem okoz hasonló rendellenességeket) (86). Arról, hogy a T-sejtek esetében miért nincs szükség a syndecan-1 expressziójára, és hogy az előbb említett HS-ek forrása milyen proteoglikán vagy glikoprotein lehet, még nincsenek adatok.

A syndecan-1 mellett syndecan-4 is kimutatható a pre-B-sejtekben és az expresszió az Ig-izotípus-váltásig fennmarad az érett B-sejtekből (87). A csontvelői strómasejtekben a syndecan-4 valószínűleg fontos szereplője a pre-B-sejtek és strómasejtek közötti kommunikációnak. Ebben a kölcsönhatásban a HS-láncok szerepe már jobban tisztázott és egyre több

4. ábra.  
Lymphoid sejtek  
(B-sejtek) syndecan-1-  
expressziója



syndecan-szerű molekula feltételezhető szerepe azonosított. Pl. egy 52 kDa molekulatömegű nem syndecan HSPG-t izoláltak csontvelői prekurzorsejtekből (75), és szintén egy nem syndecan, SIM (stromal interaction molecule) transzmembrán PG-t fedeztek fel strómasejtek felszínén, amely a prekurzorsejtekkel kialakított kapcsolatokban venne részt (61).

## A génműködés szabályozása

Számos citokin és növekedési faktor befolyásolja a syndecanok expresszióját. Az IL-6 csökkenti a syndecan-1 mennyiségét, az mRNA-expresszió változása nélkül poszttranszkripció szinten, rágcsáló B-sejtek esetében koncentráció és idő függvényében. Az IL-6 azonban nem befolyásolja a syndecan-1 molekula szerkezetét, ebben eltér hatása a TGF $\beta$ -étól, amely a sejt felszíni syndecan-1 mennyiségét ugyan nem, de glikoziláltsági fokát megváltoztatta a vizsgált lymphoid sejt vonalban (62,72). A Blimp-1 (B lymphocyte-induced maturation protein) fehérje fokozza a syndecan-1 és a J-lánc expresszióját és gátolja a c-myc termelését. Lehetséges, hogy a Blimp-1-expresszió jellemzi azt az ellenőrzési pontot a B-sejt-differenciáció során, a teljesen aktivált B-sejtek plazmasejtté alakulásánál, ahol az éretlen vagy csak részben érett sejtek kisselektálódnak (51). Másrésztől a BSAP (B-cell-specific activation protein) fehérje negatívan befolyásolja a syndecan-1-expressziót (22).

## Funkciók

A syndecan-1 fehérje bizonyos funkcióit transzfekciós kísérletek segítségével határozták meg, egér syndecan-1 cDNS segítségével. Syndecan-1-transzfektált B-sejtek (ARH 77) nagy sejt aggregátumokat képeztek szuszpenziós sejt kultúrákban. Ez az aggregáció kétértékű kationoktól függ és heparin, heparin-szerű GAG-ok, kívülről adott syndecan-1 extracelluláris domén hozzáadásával, vagy a sejt felszíni HS-láncok emésztésével gátolható. Syndecan-1-transzfektált és nem transzfektált sejtek együtt-tenyésztése során pedig olyan aggregátumok keletkeznek, amelyek mindkét sejtípust tartalmazzák. Ez arra utal, hogy ebben az esetben az adhézió heterofil, a syndecan-1 fehérje HS-láncainak valamelyik része, mint receptor vehet benne részt. Syndecan-4-gyel transzfektált sejtek esetében hasonló jelenséget szintén megfigyeltek, de pl. egy másik PG-vel (betaglycan) transzfektált sejtnek már csak nagyon gyenge adhéziós képességet tapasztaltak (78). Saját vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a HT58 (syndecan-pozitív human non-Hodgkin-lymphoma) sejtek homotípiás adhéziója heparinnal, HS-láncok hozzáadásával, heparitináz emésztéssel és syndecan-1-et neutralizáló antitest segítségével szintén gátolható. A syndecan-1 partnerét ebben az adhézióban eddig azonban még nem sikerült azonosítani, annak ellenére, hogy számos potenciális sejt felszíni molekula szerepét vizsgáltuk. Az aggregáció gátlását hosszabb ideig heparitináz emésztést követő Na-klorát-kezeléssel (gátolja a HS-láncok szintézisét) tudtuk előidézni. Ebben az esetben az aggregáció gátlásával párhuzamosan a sejtciklus gátlását, az apoptotikus sejtek mennyiségének növekedését tapasztaltuk (71).

Az előbbieken említett transzfekciós kísérletek segítségével kimutatták, hogy a syndecan-1-pozitív sejtek invazív képessége drasztikusan csökkent az eredeti sejtekéhez képest. Ez a syndecan-1-nek tulajdonítható inváziógátlás felfüggeszhető volt az inváziós közeg (a kísérletben gél) heparin- és klorátkezelésével. A syndecan-1 az előzőekhez hasonlóan a kollagénben is gátolja a sejtek invázióját, a syndecan-1 elvesztése sok adat szerint szükséges a normális vagy metasztatikus sejtek migrációjához/vándorlásához (45). Liu és munkatársai kimutatták, hogy az előbbieken elsősorban a syndecan extracelluláris doménje és nem a fehérje citoplazmatikus része játszik fontos szerepet (46). Mások szerint azonban a syndecan-1-közvetített előbbi funkcióhoz egy, a core protein által meghatározott multimolekuláris szignálkomplex és a citoskeleton megfelelő kapcsolatainak kialakulása szükséges (43,81). Ilyen hálózatos szerkezetet mutattak ki aktivált B-sejtekben syndecan-4 antitestek syndecan-4 kereszt kötéseivel, benne polimerizált aktinfilamentekkel és a lymphocyták esetében ismert f-aktin-kötő pp52 (LSP1) fehérjével (87).

### Növekedési faktorok kötése – „heparin-kötő” citokinek, növekedési faktorok

A syndecan-1 koreceptora lehet különböző heparin-kötő citokineknek helyhez kötött és nem helyhez kötött sejtek esetében egyaránt, befolyásolva a celluláris mikrokozmoszt (52, 60, 50). A syndecan-1 megjelenik a fibroblasztok felszínén differenciációjuk közben, mindaddig, míg ezeknek a sejteknek szükségük van fejlődésükhöz a bFGF hatásaira (52, 24, 50, 59). A TGF- $\beta$ 1 (a bFGF mellett szintén heparinkötő citokin) a syndecan-1 expressziós mintázatához hasonlóan jelenik meg az embriogenezis során. Lehetséges, hogy ezek a citokinek és a syndecan-1 befolyásolják egymás expresszióját különböző feed-back szabályozó mechanizmusokon keresztül. Az extracelluláris domén proteolitikus hasítása, a szolubilis syndecan-1, módosíthatja az adott mikrokozmoszt, ezeknek a citokineknek autokrin vagy parakrin hatásait, kompetitív kötésükön keresztül.

### Lymphoproliferatív betegségek

A syndecan-1 expressziója a sejtek differenciáltsági fokától függő expressziót mutat a különböző patológiai elváltozások esetén is. Ez az epiteliális daganatok esetében már jól ismert jelenség, a transzformációval, dedifferenciációval párhuzamosan a hámreredetű daganatokban a syndecan-1-expresszió csökken (33, 39, 44). A B-sejtes daganatok esetében azonban nem ilyen egyértelmű a helyzet (18). A T-sejtes daganatokban a normális T-sejtekhez hasonlóan nem található syndecan-1-expresszió.

### Hodgkin-lymphoma

Carbone és munkatársai (7, 8) szerint Hodgkin-lymphomák esetében a bcl-6 és a syndecan-1 expressziója a B-sejt-differenciációval összefüggő képet mutatja. Noduláris típusú lymphocytá túlsúlyú Hodgkin-lymphoma sejtek fenotípusa a csírcentrum sejtjei-

hez hasonlóan bcl6<sup>+</sup>/syn1<sup>-</sup>, míg a Sternberg-Reed-sejteké klasszikus (nodularis sclerosis, kevert sejt forma) Hodgkin-lymphomákban bcl6<sup>+</sup>/syn1<sup>+</sup>. (A pozitív esetekben gyenge membránpozitivitás található diffúz citoplazmatikus syndecan-1-pozitivitás mellett). Saját vizsgálatainkban egyetlen Hodgkin-lymphomás esetben sem találoztunk syndecan-1-pozitivitással (10 esetet vizsgáltunk, ezekben az esetekben – belső kontrollként – a plazmasejtekben megfelelő syndecan-1-festődést találtunk).

### Non-Hodgkin-lymphomák

Carbone és munkatársai flow cytometriás és immunhisztokémiai vizsgálatokkal egyaránt kimutatták, hogy valamennyi lymphoplasmocytoid lymphoma, plasmocytoma/myeloma és néhány diffúz, nagy sejt lymphoma syndecan-1-pozitivitással rendelkezik (9). Ezekkel szemben negatív eredményt kaptak a B-CLL/prolymphocytás leukémia/lymphocytás lymphoma, köpenysejtes lymphoma, folliculáris lymphoma, hajas sejt leukémia, extranodális marginális zóna lymphoma, Burkitt-lymphoma, magas malignitású B-sejtes lymphoma (Burkitt-like) esetében. Saját vizsgálatainkban több mint 50 human NHL-t tanulmányoztunk, valamennyi plasmocytoid, lymphoplasmocytoid daganatsejt esetében syndecan-1-pozitivitást tapasztaltunk. Sőt, lényegében mind a keringő, mind a nyirokcsomót infiltráló valamennyi B-CLL esetében ki tudtuk mutatni a syndecan-1-pozitivitást (RNS- és fehérjeszinten egyaránt) (69, 70).

Egy másik vizsgálatban a primer és szekunder lymphomatosus effúziók esetében csak a primer effúzionális lymphoma (PEL) sejtek mutattak syndecan-1-pozitivitást (39, 42). A syndecan-1-pozitív esetek többségében KSHV-pozitivitás és 0-sejt jelleg (sem B, sem T) jellemezte ezeket a sejteket (5/7) (26, 27). Érdekes, hogy a két syndecan-1-negatív PEL eset B-sejtes fenotípust mutatott. Más lymphomák (diffúz nagy sejt és kis hasadt sejt lymphomák) syndecan-1-negatívnak bizonyultak. A PEL-sejtek a plazmasejtekénél nagyobb molekulásúlyú syndecan-1 molekulát expresszálnak, valószínűleg a vázfehérjéhez kötött eltérő méretű és összetételű GAG-láncok miatt. Gattei és munkatársai bizonyították először, hogy a PEL- és multiplex myeloma sejtek a syndecan-1 eltérő izoformáit expresszálnak, de maga a vázfehérje azonos (27). A PEL-sejtekre jellemző syndecan-1 izoforma szintén elősegíti a sejtek adhézióját a kollagénhez. A PEL-sejtek korlátozott terjedése a szerózus membránon, a környező szövetekbe, testüregekbe áttérjedés hiánya a syndecan-1 molekulák eltérő ligandkötő képességének és funkciójának is tulajdonítható. A syndecan-1 molekula fontos szerepét a primer effúzionális lymphomák biológiájában alátámaszthatja, hogy valamennyi fontos HSPG – beleértve a syndecan-2-t, syndecan-4-et, betaglycant – hiányzik ezekből a sejtekből.

Egy vizsgálatban megpróbálkoztak különböző lymphomák differenciációjának indukálásával IFN $\alpha$  és retinolsav (all-trans-retinoic acid) segítségével. Ezekben az esetekben a syndecan-1-negatív lymphomasejtek differenciálódásuk esetében sem váltak syndecan-1-pozitívvá (5).

## HIV-fertőzéssel kapcsolatos lymphomák

A Sternberg-Reed-sejtek valamennyi HIV-asszociált Hodgkin-lymphoma (HD) esetében  $bcl6/syn1^+$  fenotípust mutattak hisztológiai típusuktól függetlenül. Carbone és munkatársai feltételezték, hogy ez a sejtek csíracentrumbeli, késői B-sejt-eredetére utal. A Sternberg-Reed-sejtek a HIV-HD esetekben termeltek az EBV látens membránfehérjét (LMP1), amely a CD40 funkcionális homológja, végső soron hozzájárulhat a HIV-HD fenotípusos változásához (10).

A non-Hodgkin-lymphomák, a primer CNS (central nervous system) lymphomák, a szisztémás HIV-fertőzéssel kapcsolatos lymphomák esetében  $bcl6$ - és  $syndecan-1/LMP1$ -expresszió kölcsönösen kizárják egymást. HIV-fertőzésben előforduló SNCL (small non-cleaved cell lymphoma) és LNCL (large non-cleaved cell lymphoma)  $bcl6^+/syn1^-/LMP1^-$  fenotípusú (csíracentrum-eredet), míg az IBLP (immunoblastic lymphoplasmocytic lymphoma) főként  $bcl6^+/syn1^+/LMP1^+$  fenotípusú (késői B-sejtes eredet), bár  $bcl6^+/syn1^-$  is előfordul (6).

## Myeloma/plasmocytoma

Syndecan-1-pozitivitásáról leginkább ismert sejt a plazmasejt, illetve ezek daganatos megfelelői, a myelomák és plasmocytomák. Valamennyi életképes myelomasejt rendelkezik  $syndecan-1$ -expresszióval, amit azonban apoptózisuk során – más sejt felszíni markereikkel ellentétben (pl. CD38) – gyorsan elvesztenek (34). Mivel az anti- $syndecan-1$  monoklonális ellenanyag (pl. B-B4 és MI15) nem tesz különbséget a myelomasejtek szubpopulációi között, megfelelő markerként alkalmazható a myelomasejtek biológiájának tanulmányozása közben (83). Az egyik felhasználási lehetőség az apoptotikus és még élő, nem apoptotikus myelomasejtek elválasztása, ami lehetőséget nyújt arra, hogy apoptotikus és nem apoptotikus fehérjék mennyiségének változásait párhuzamosan tanulmányozzuk a két populációban. Másrészt ugyanez az antitest lehetővé teszi a myelomasejtek kiszűrését/elválasztását/tisztítását klinikai mintákban. Így az MI15 és B-B4 antitestek alkalmassak a myelomasejtek és a velük együttesen előforduló CD34-pozitív sejtek megkülönböztetésére, a  $syndecan-1$ -antitestek kötődése valamennyi élő myelomasejtet megjelöli, míg az előbb említett más sejtek  $syndecan-1$ -negatívak (83). B-B4 (Serotec) antitest és immunmágneses eljárás segítségével sikerült pl. hasüregi folyadékából myelomasejtek tisztítása is (66).

Jól ismert, hogy a  $syndecan-1$  a sejteket képes az extracelluláris mátrixhoz horgonyozni. Emellett a  $syndecan-1$  részt vehet tumorsejtek csontvelői homingjának folyamataiban is, vagy segítheti az adott sejtek sejt-sejt kapcsolatait – lehetséges, hogy elősegíti a myelomasejtek visszatérését a csontvelőbe (66). Egy másik lehetőség, hogy a  $syndecan-1$  segíti a sejtek megfelelő mikrokozonyzatának fenntartását, gátolja pl. különböző proteázok aktivitását, amelyek egyebek mellett a  $syndecan-1$  ektodoménjének felszabadulását is előidézhetik. Egy vizsgálat szerint multiplex myelomában a  $syndecan-1$  szérumkoncentrációja alacsony az esetek 35%-ában (7/20), míg a szérum MMP-9 (92 kDa mátrix metalloproteináz)

aktivitás csökkenése a betegek 31%-ában (6/19) mutatható ki. Az MMP-9, egy cinkfüggő endopeptidáz, fontos szerepet játszik a legkülönbözőbb patofiziológiai folyamatokban, pl. tumorsejtek inváziójában. Az említett eredmények szerint a fokozott  $syndecan-1$ -termelés és az MMP-9 csökkenése myelomás betegek esetében fokozott csontvelői plasmocytosissal társult (17). Az alacsony szérum MMP-9-szint általában jobb prognózisra utal, bár a keringő hematopoetikus sejtek lehetnek az MMP-9-termelés legfontosabb forrásai, és ez az immunrendszer nem megfelelő működését is jelentheti. Myelomasejtek termelnek egy másik membránkötött proteázot is, az ADAM12-t, – az ADAM metalloproteináz (disintegrin metalloproteináz) család tagját. Ezek az ADAM proteázok szintén szerepet játszanak a  $syndecan-1$  extracelluláris doménjének hasításában (36, 76). Az ektodomén elvesztése csökkenti a sejtek mátrixadhéziós képességét, és párhuzamosan gátolja a myelomasejtek növekedését, fokozza apoptózisukat. Befolyásolja továbbá a myeloma következtében kialakuló csontvelői léziókat, gátolja az osteoclastok és fokozza az osteoblastok képződését (18, 64). Mindezek mellett meg kell említenünk még egyszer, hogy csak a megfelelő HS-láncok befolyásolják a sejtek funkciót, így pl. két myeloma sejt vonal sejtjeinek adhéziója a kollagénnel eltérőnek mutatkozott, bár majdnem azonos mennyiségű és szerkezetű  $syndecan-1$ -et termeltek (68). Ezekben a folyamatokban természetesen más sejtadhéziós molekuláknak (pl. integrineknek) a szerepéről sem szabad megfeledkezni.

Szignifikáns korrelációt mutattak ki a myelomasejtek CD56-expressziója és a csontvelői érintettség foka között. Szignifikáns összefüggést találtak a keringő plazmasejtek abszolút mennyisége, a CD38 expressziójának mennyisége és a csontvelői érintettség között is. A  $syndecan-1$  esetében ilyen korrelációt az eddigi vizsgálatok nem tudtak kimutatni sem a csontvelő, sem a periféria érintettségének fokban (63).

## A syndecan-1, mint fenotípusos marker

Érzékeny flow cytometriai vizsgálatok képesek azonosítani a target populáció sejtjeinek legalább 95%-át. Megfelelően érzékeny rendszerek így képesek kimutatni kis mennyiségű plazmasejtet a CD38- és a  $syndecan-1$ - (CD138) expresszió, illetve az alacsony CD45-expresszió segítségével (27, 64, 84).

Gattei és munkatársai vizsgálták a különböző monoklonális  $syndecan-1$  antitesteket érintetlen/eltérő glikoziláltságú PG-k és rekombináns glikozilálatlan  $syndecan-1$  vázfehérjék esetében is, és az antitestek segítségével feltárták a primer effúziós lymphoma sejtek  $syndecan-1$  heterogenitását (27). Ezek az eredmények és az immunhisztokémiai vizsgálatok bizonyos esetekben eltérő eredményei felhívják a figyelmet arra, hogy a vizsgálatokban felhasznált szövetek kezelése és a megfelelő antigénfeltárási technikák elengedhetetlenek a  $syndecan-1$ -festés által negatív eredményeinek elkerüléséhez.

A témával kapcsolatos saját vizsgálatainkat az OTKA (F022043, D29111, T026391) és az FKFP (0091/99) támogatta.

## Irodalom

1. Baci PC, Goetinck PF. Protein kinase C regulates the recruitment of syndecan-4 into focal contact. *Mol Biol Cell* 6:1503-1513, 1995
2. Bernfield M, Kókényesi R, Kato M, et al. Biology of the syndecans: a family of four transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Cell Biol* 8:365-393, 1992
3. Bernfield M, Hinkes MT, Gallo RL. Developmental expression of the syndecans: possible function and regulation. *Dev Suppl*:205-212, 1993
4. Bernfield M, Hooper KC. Possible regulation of FGF activity by syndecan, an integral membran heparan sulfate proteoglycan. *Ann NY Acad Sci* 638:182-194, 1991
5. Bonnefoix T, Sotto M-F, Gressin R, et al. Phenotypic, morphologic changes and Ig secretion induced on B-NHL cells in vitro by interferon alpha and all-trans-retinoic acid: possible progression toward a more differentiated state. *Eur J Haematol* 61:84-92, 1998
6. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al. BCL-6 protein expression in AIDS-related non-Hodgkin's lymphomas. Inverse relationship with Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression. *Am J Pathol* 150:155-165, 1997
7. Carbone A, Gaidano G, Gloghini A, et al. Differential expression of BCL-6, CD138/Syndecan-1, and Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 identifies distinct histogenetic subsets of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 91:747-755, 1998
8. Carbone A, Gloghini A, Gaidano G, et al. Expression status of BCL-6 and Syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease. *Blood* 92: 2220-2228, 1998
9. Carbone A, Gloghini A, Gattei V, et al. Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease react with the plasma cell-specific monoclonal antibody B-B4 and express human syndecan-1. *Blood* 89:3787-3794, 1997
10. Carbone A, Gloghini A, Larocca LM, et al. Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease derives from post-germinal center B cells. *Blood* 93:2319-2326, 1999
11. Carey DJ, Bendt KM, Stahl RC. The cytoplasmic domain of syndecan-1 is required for cytoskeleton association but not detergent insolubility. Identification of essential cytoplasmic domain residues. *J Biol Chem* 271:15253-15260, 1996
12. Carey DJ, Conner K, Asundi VK, et al. cDNA cloning, genomic organization, and in vivo expression of rat N-syndecan. *J Biol Chem* 272:2873-2879, 1997
13. Carey DJ, Stahl RC, Tucker B, et al. Aggregation-induced association of syndecan-1 with microfilaments mediated by cytoplasmic domain. *Exp Cell Res* 214:12-21, 1994
14. Carey DJ. Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J* 327:1-16, 1997
15. Cizmeci-Smith G, Langan E, Youkey J, et al. Syndecan-4 is a primary response gene induced by FGF and arterial injury in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:172-180, 1997
16. Dhodapkar MV, Abe E, Theus A, et al. Syndecan-1 is a multifunctional regulator of myeloma pathobiology: control of tumor cell survival, growth and bone cell differentiation. *Blood* 91:2679-2688, 1998
17. Dhodapkar MV, Kelly T, Theus A, et al. Elevated levels of shed syndecan-1 correlate with tumor mass and decreased matrix metalloproteinase-9 activity in the serum of patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 99:368-371, 1997
18. Dhodapkar MV, Sanderson RD. Syndecan-1 (CD138) in myeloma and lymphoid malignancies: a multifunctional regulator of cell behavior within the tumor microenvironment. *Leuk Lymphoma* 34:35-43, 1999
19. Elenius K, Jalkanen M. Function of the syndecans - a family of cell surface proteoglycans. *J Cell Science* 107:2975-82, 1994
20. Elenius K, Maatta A, Salmivirta M, Jalkanen M. Growth factors induce 3T3 cells to express bFGF-binding syndecan. *J Biol Chem* 267:6435-6441, 1992
21. Engelmann S, Ebeling O, Schwartz-Albiez R. Modulated glycosylation of proteoglycans during differentiation of human B lymphocytes. *Biochem Biophys Acta* 1267:6-14, 1995
22. Fanning AS, Anderson JM. PDZ domains and the formation of protein networks at the plasma membrane. *Curr Top Microbiol* 228:209-233, 1998
23. Fervert U, Sinnis P, Cerami C, et al. Malaria circumsporozoite protein binds to heparan sulfate proteoglycans associated to the surface membrane of hepatocytes. *J Exp Med* 177:1287-1298, 1993
24. Filla MS, Dam P, Rapraeger AC. The cell surface proteoglycan syndecan-1 mediates fibroblast growth factor-2 binding and activity. *J Cell Physiol* 174:310-321, 1998
25. Fuki IV, Kuhn KM, Lomazov IR, et al. The syndecan family of proteoglycans. *J Clin Invest* 100:1611-1622, 1997
26. Gaidano G, Gloghini A, Gattei V, et al. Association of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-positive primary effusion lymphoma with expression of the CD138/Syndecan-1 antigen. *Blood* 90:4894-4900, 1997
27. Gattei V, Godeas C, Degan M, et al. Characterization of anti-CD138 monoclonal antibodies as tools for investigating the molecular polymorphism of syndecan-1 in human lymphoma cells. *Br J Haematol* 104:152-162, 1999
28. Grootjans JJ, Reekmans G, Ceulemans H, David G. Syntenin-syndecan binding requires syndecan-syntenin and the co-operation of both PDZ domains of syntenin. *J Biol Chem* 275:19933-19941, 2000
29. Grootjans JJ, Zimmerman P, Reekmans G, et al. Syntenin, a PDZ protein that binds syndecan cytoplasmic domains. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:13683-13688, 1997
30. Habuchi H, Habuchi O, Kimata K. Biosynthesis of heparan sulfate and heparin. How are the multifunctional glycosaminoglycans built up? *Trends Glycosci Glycotechnol* 10:65-80, 1998
31. Hinkes MT, Goldberger OA, Neumann PE, et al. Organization and promoter activity of the mouse syndecan-1 gene. *J Biol Chem* 268:11440-11448, 1993
32. Ihreke NS, Platt JL. Shedding of heparan sulfate proteoglycan by stimulated endothelial cells: evidence for proteolysis of cell surface molecules. *J Cell Physiol* 168:625-637, 1996
33. Inki P, Stenback F, Talve L, et al. Immunohistochemical localization of syndecan in mouse skin tumours induced by UV irradiation. Loss of expression associated with malignant transformation. *Am J Pathol* 139:1333-1340, 1991
34. Jourdan M, Ferlin M, Legouffe E, et al. The myeloma cell antigen syndecan-1 is lost by apoptotic myeloma cells. *Br J Haematol* 100:637-646, 1998
35. Kaukonen J, Alanen-Kurki L, Jalkanen M, et al. The mapping and visual ordering of the human syndecan-1 and N-myc genes near the telomeric region of chromosome 2p. *Hum Genet* 99:295-297, 1997
36. Kaushal GP, Xiong X, Athota AB, et al. Syndecan-1 expression suppresses the level of myeloma matrix metalloproteinase-9. *Br J Haematol* 104:365-373, 1999
37. Kim CW, Goldberger OA, Gallo RL, et al. Members of the syndecan family of heparan sulfate proteoglycans are expressed in distinct cell-, tissue-, and development-specific patterns. *Mol Biol Cell* 5:797-805, 1994
38. Kinnunen T, Kaksonen M, Saarinen J, et al. Cortactin/Src-kinase signaling pathway is involved in N-syndecan-dependent neurite out-growth. *J Biol Chem* 273:10702-10708, 1998
39. Kopper L, Sebestyén A, Gallai M, et al. Syndecan-1 - a new piece in B-cell puzzle. *Pathol Oncol Res* 3:183-191, 1997
40. Kókényesi R, Bernfield M. Core protein structure and sequence determine the site and presence of heparan sulfate and chondroitin sulfate on syndecan-1. *J Biol Chem* 269:12304-12309, 1994
41. Lander AD. Proteoglycans: Master regulators of molecular encounter? *Matrix Biol* 17:465-472, 1998
42. Larocca LM, Capello D, Rinelli A, et al. The molecular and phenotypic profile of primary central nervous system lymphoma identifies distinct categories of the disease and is consistent with histogenetic derivation from germinal center-related B-cells. *Blood* 92:1011-1019, 1998
43. Lebakken CS, Rapraeger AC. Syndecan-1 mediated cell spreading in transfected human lymphoblastoid (Raji) cells. *J Cell Biol* 132:1209-1221, 1996
44. Levy P, Munier A, Baron-Delage S, et al. Syndecan-1 alterations during the tumorigenic progression of human colonic Caco-2 cells induced by human Ha-ras or polyoma

- middle T oncogenes. *Br J Cancer* 74:423-431, 1996
45. Liebersbach BF, Sanderson RD. Expression of syndecan-1 inhibits cell invasion into type I collagen. *J Biol Chem* 269:20013-20019, 1994
  46. Liu W, Litwack ED, Stanley MJ, et al. Heparan sulfate proteoglycans as adhesive and anti-invasive molecules. Syndecans and glypican have distinct functions. *J Biol Chem* 273:22825-22832, 1998
  47. Lyon M, Gallagher JT. Bio-specific sequences and domains in heparan sulphate and the regulation of cell growth and adhesion. *Matrix Biol* 17:485-493, 1998
  48. Mali M, Andtfolk H, Miettinen HM, et al. Suppression of tumor cell growth by syndecan-1 ectodomain. *J Biol Chem* 269:27795-27798, 1994
  49. Mali M, Jaakola P, Arvilommi AM, et al. Sequence of human syndecan indicates a novel gene family of integral membrane proteoglycans. *J Biol Chem* 265:6884-6889, 1990
  50. Mali M, Elenius K, Miettinen HM, et al. Inhibition of basic fibroblast growth factor-induced growth promotion by overexpression of syndecan-1. *J Biol Chem* 268:24215-24222, 1993
  51. Messika EJ, Lu PS, Sung YJ, et al. Differential effect of B lymphocyte-induced maturation protein (Blimp-1) expression on cell fate during B cell development. *J Exp Med* 188:515-525, 1998
  52. Mitsiadis TA, Salmivirta M, Muramatsu T, et al. Expression of the heparin-binding cytokines, midkine (MK) and HB-GAM (pleiotropin) is associated with epithelial-mesenchymal interactions during fetal development and organogenesis. *Development* 121:37-51, 1995
  53. Mochly-Rosen D, Gordon AS. Anchoring proteins for protein kinase C: means for isozyme selectivity. *FASEB J* 12:35-42, 1998
  54. Oettinger HF, Streeter H, Lose E, et al. Chromosome mapping of the murine syndecan gene. *Genomics* 11:334-338, 1991
  55. Oh ES, Couchman JR, Woods A. Multimerization of the cytoplasmic domain of syndecan-4 is required for its ability to activate protein kinase C. *J Biol Chem* 272:11805-11811, 1997
  56. Oh ES, Couchman JR, Woods A. Serine phosphorylation of syndecan-2 proteoglycan cytoplasmic domain. *Arch Biochem Biophys* 344:67-74, 1997
  57. Oh ES, Couchman JR, Woods A. Syndecan-4 proteoglycan regulates the distribution and activity of protein kinase C. *J Biol Chem* 272:8133-8136, 1997
  58. Oh ES, Woods A, Lim ST, et al. Syndecan-4 proteoglycan cytoplasmic domain and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Biol Chem* 273:10624-10629, 1998
  59. Olwin BB, Arthur K, Hannon K, et al. Role of FGFs in skeletal muscle and limb development. *Mol Reprod Dev* 39:90-101, 1994
  60. Olwin BB, Rapraeger A. Repression of myogenic differentiation by aFGF, bFGF and K-FGF is dependent on cellular heparan sulfate. *J Cell Biol* 118:631-639, 1992
  61. Oritani K, Kincade PW. Identification of stromal cell products that interact with pre-B cells. *J Cell Biol* 134:771-782, 1996
  62. Rapraeger A. Transforming growth factor (type beta) promotes the addition of chondroitin sulfate chains to the cell surface proteoglycan (syndecan) of mouse mammary epithelia. *J Cell Biol* 109:2509-2518, 1989
  63. Rawstron A, Barrans S, Blythe D, et al. Distribution of myeloma plasma cells in peripheral blood and bone marrow correlated with CD56 expression. *Br J Haematol* 104:138-143, 1999
  64. Rawstron AC, Owen RG, Davies FE, et al. Circulating plasma cells in multiple myeloma: characterization and correlation with disease stage. *Br J Haematol* 97:46-55, 1997
  65. Reiland J, Ott VL, Lebakken CS, et al. Pervanadate activation of intracellular kinases leads to tyrosine phosphorylation and shedding of syndecan-1. *Biochem J* 319:39-47, 1996
  66. Ridley RC, Xiao H, Hata H, et al. Expression of syndecan regulates human myeloma plasma cell adhesion to type I collagen. *Blood* 81:767-774, 1993
  67. Sanderson RD, Lalor P, Bernfield M. B lymphocytes express and lose syndecan at specific stages of differentiation. *Cell Regulation* 1:27-35, 1989
  68. Sanderson RD, Turnbull JE, Gallagher JT. Fine structure of heparan sulfate regulates syndecan-1 function and cell behavior. *J Biol Chem* 269:13100-13106, 1994
  69. Sebestyén A, Kovalszky I, Mihalik R, et al. Expression of syndecan-1 in human B cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer* 33:2273-2277, 1997
  70. Sebestyén A, Berczi L, Mihalik R, et al. Syndecan-1 (CD138) expression in human non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol* 104:412-419, 1999
  71. Sebestyén A, Tóth Á, Mihalik R, et al. Syndecan-1 dependent homotypic cell adhesion in HT58 lymphoma cells. *Tumor Biology* 21:349-357, 2000
  72. Sneed TB, Stanley DJ, Young LA, et al. Interleukin-6 regulates expression of the syndecan-1 proteoglycan on B lymphoid cells. *Cell Immunol* 153:456-467, 1994
  73. Spring J, Goldberger OA, Jenkins NA, et al. Mapping of the syndecan genes in the mouse: linkage with members of the myc gene family. *Genomics* 21:597-601, 1994
  74. Steinfield R, Van Den Berghe H, David G. Stimulation of fibroblast growth factor receptor-1 occupancy and signaling by cell surface-associated syndecans and glypican. *J Cell Biol* 133:319-323, 1996
  75. Stocker G, Drezinek Z, Just U, et al. Proteoglycan synthesis in human and murine haematopoietic progenitor cell lines: isolation and characterisation of a heparan sulfate proteoglycan as major proteoglycan from the human haematopoietic cell line TF-1. *Biochem J* 317:203-212, 1996
  76. Submarian SV, Fitzgerald ML, Bernfield M. Regulated shedding of syndecan-1 and -4 ectodomains by thrombin and growth factor receptor activation. *J Biol Chem* 272:14713-14720, 1997
  77. Turner CA, Mack DH, Davis MM. B-limp, a novel Zinc finger containing protein that can drive the maturation of B lymphocytes into immunoglobulin-secreting cells. *Cell* 77:297-306, 1994
  78. Usui T, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, et al. Overexpression of B cell specific activator protein (BSAP/Pax-5) in late cell is sufficient to suppress differentiation to an Ig high producer cell with plasma cell phenotype. *J Immunol* 158, 3097-3204, 1997
  79. Van Putten JP, Paul SM. Binding of syndecan-like cell surface proteoglycan receptors is required for Neisseria gonorrhoeae entry into human mucosal cells. *EMBO J* 14:2144-2154, 1995
  80. Vihinen T, Auvinen P, Alanen-Kurki L, et al. Structural organization and genomic sequence of mouse syndecan-1 gene. *J Biol Chem* 268:7261-7269, 1993
  81. Vihinen T, Maata A, Jaakkola P, et al. Functional characterization of mouse syndecan-1 promoter. *J Biol Chem* 271:12532-12541, 1996
  82. Wijdenes J, Clement C, Klein B, et al. CD138 cluster report. In: *Leukocyte typing VI* ed. by Kishimoto, Garland, New York, 1997
  83. Wijdenes J, Vooijs WC, Clement C, et al. A plasmacyte selective monoclonal antibody (B-B4) recognizes syndecan-1. *Br J Haematol* 94:318-323, 1996
  84. Witzig TE, Kimlinger T, Stenson M, et al. Syndecan-1 expression on malignant stems from the blood and marrow of patients with plasma cell proliferative disorders and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 31:167-175, 1998
  85. Woods A, Couchman JR. Syndecans: synergistic activators of cell adhesion. *Trends Cell Biol* 8:189-192, 1998
  86. Wrenshall LE, Cerra FB, Rubinstein P, et al. Regulation by heparan sulfate and interleukin alpha of ontogenic expression of T cell receptor, CD4, and CD8 in developing thymus. *Hum Immunol* 38:165-171, 1993
  87. Yamashita Y, Oritani K, Miyoshi EK, et al. Syndecan-4 is expressed by B lineage lymphocytes and can transmit a signal for formation of dendritic processes. *J Immunol* 162:5940-5948, 1999
  88. Zimmermann P, David G. The syndecans, tuners of transmembrane signaling. *FASEB J* 13:S91-S100, 1999