

·论著·

c-Met MACC1

郑时玉, 郭亚男

(宁波市临床病理诊断中心组织病理科, 浙江 宁波 315000)

摘要:目的 探讨肝细胞生长因子受体(c-Met)与结肠癌转移相关基因(MACC1)在甲状腺乳头状癌中的表达,及其与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系。方法 采用免疫组织化学染色法检测 60 例甲状腺乳头状癌组织及 30 例良性甲状腺组织(甲状腺腺瘤 15 例,结节性甲状腺肿 15 例)中 c-Met 及 MACC1 的表达情况,并结合临床病理特征进行相关分析。结果 c-Met 及 MACC1 蛋白在甲状腺乳头状癌中的阳性表达率均高于良性甲状腺疾病,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性检验结果表明 c-Met 与 MACC1 蛋白在甲状腺乳头状癌中的表达呈正相关($r=0.394, P<0.05$);MACC1 蛋白在有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而不同年龄、性别、肿块大小 c-Met 蛋白及 MACC1 蛋白阳性表达率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);c-Met 蛋白在有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 MACC1 及 c-Met 蛋白可能参与了甲状腺乳头状癌的发生发展过程,并可能对甲状腺乳头状癌的诊断及靶向治疗提供思路。

关键词: 甲状腺乳头状癌; c-Met; MACC1; 免疫组织化学

中图分类号: R737.33

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.15.007

文章编号: 1006-1959(2022)15-0036-04

Expression and Clinical Significance of c-Met and MACC1 in Papillary Thyroid Carcinoma

ZHENG Shi-yu, GUO Ya-nan

(Department of Histopathology, Ningbo Diagnostic Pathology Center, Ningbo 315000, Zhejiang, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of c-met protooncogene (c-Met) and colon cancer metastasis-related gene (MACC1) in papillary thyroid carcinoma and its relationship with clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. **Methods** Immunohistochemical staining was used to detect the expression of c-Met and MACC1 in 60 cases of papillary thyroid carcinoma and 30 cases of benign thyroid tissues (15 cases of thyroid adenoma and 15 cases of nodular goiter), and correlation analysis was carried out combined with clinical pathological features. **Results** The positive expression rates of c-Met and MACC1 protein in papillary thyroid carcinoma were higher than those in benign thyroid diseases, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation test showed that the expression of c-Met and MACC1 protein in papillary thyroid carcinoma was positively correlated ($r=0.394, P<0.05$). The positive expression rate of MACC1 protein in papillary thyroid carcinoma with or without lymph node metastasis was statistically significant ($P<0.05$); while there was no significant difference in the positive expression rate of c-Met protein and MACC1 protein in different age, gender, tumor size ($P>0.05$). There was no significant difference in the positive expression rate of c-Met protein in papillary thyroid carcinoma with or without lymph node metastasis ($P>0.05$). **Conclusion** MACC1 and c-Met protein may be involved in the occurrence and development of papillary thyroid carcinoma, and may provide ideas for the diagnosis and targeted therapy of papillary thyroid carcinoma.

Key words: Papillary thyroid carcinoma; c-Met; MACC1; Immunohistochemistry

甲状腺癌(thyroid carcinoma)是临床十分常见的恶性肿瘤,约占所有内分泌肿瘤的 95%。甲状腺癌的发病率呈逐年上升的趋势,对人类健康构成了严重威胁。在甲状腺癌的分型中,甲状腺乳头状癌(PTC)约占所有甲状腺癌的 80%,其发病率远高于其他病理类型。虽然大部分患者经手术、放射碘治疗后预后较好,但仍有少数患者会发生远处转移。因此,有必要进一步深入研究甲状腺癌的致病机理及其相关分子机制,为甲状腺癌的治疗提供新的靶点和方向。结肠癌转移相关基因(metastasis-associated in colon cancer 1, MACC1)是 2009 年 Ulrike S 等^[1]用差异 RT-PCR 的方法分析结肠黏膜、结肠癌原发灶、转移灶之间基因表达的异同,进而发现了新

基因 MACC1。c-Met 是具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体,它与 HGF 结合后,胞内区发生自身磷酸化,从而激活下游信号通路,导致细胞发生增殖、侵袭等生物学行为。MACC1 在细胞核内与 c-Met 的启动子结合后可在转录水平上调节 c-Met 的表达^[1]。目前, c-Met 及 MACC1 蛋白已被报道在胃癌^[2]、肺癌^[3]、结肠癌^[4]、声门癌^[5]、骨肉瘤^[6]等中存在高表达水平,并被证实与患者病理参数密切相关;然而在甲状腺乳头状癌中表达较少,尤其是 MACC1 在甲状腺癌中的表达罕见报道。本研究通过检测甲状腺乳头状癌组织中 c-Met 及 MACC1 蛋白的表达,旨在探讨其与甲状腺乳头状癌临床病理特征的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料 收集 2014 年 1 月-2020 年 6 月宁波市临床病理诊断中心的甲状腺石蜡标本 90 例,其中甲状腺乳头状癌 60 例,良性甲状腺疾病 30 例(甲状腺腺瘤 15 例,结节性甲状腺肿 15 例)。甲状腺癌患者年龄 26~74 岁,其中男 15 例,女 45 例。所有抽取病例

基金项目:宁波市自然科学基金项目(编号:2019A610277)

作者简介:郑时玉(1985.11-),女,四川隆昌人,硕士,主治医师,主要从事甲状腺癌的发生发展研究

术前均未进行放化疗及免疫治疗。本研究已通过中心伦理委员会批准,取得患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 主要试剂 c-Met 兔抗人多克隆抗体及 MACC1 兔抗人多克隆抗体均为 abcam 公司产品。SP 试剂及 DAB 显色试剂盒均为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

1.3 方法 所有石蜡以 4 μm 厚度进行连续切片,经脱蜡至水。免疫组化染色采用 EnVision 两步法:柠檬酸盐缓冲液高压热修复,PBS 浸洗 2 次,各 5 min,0.3% H_2O_2 室温孵育 10 min,抗原热修复,以 1:200 稀释比例滴加 c-Met 兔抗人多克隆抗体或 MACC1 兔抗人多克隆抗体后 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,PBS 浸洗 3 次,各 5 min,滴加生物素标记二抗室温孵育 30 min,PBS 浸洗 3 次,各 5 min,DAB 显色,苏木精复染,常规脱水,用中性树脂封片。分别以膀胱癌及结肠癌石蜡组织作为阳性对照,以 PBS 代替一抗作为阴性对照。

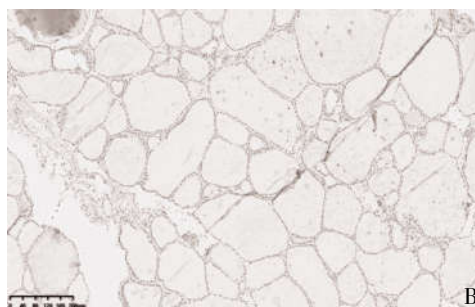
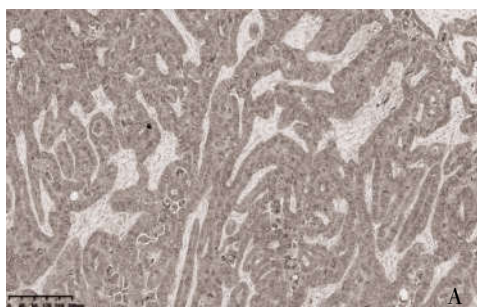
1.4 结果判定 c-Met 及 MACC1 蛋白的阳性染色呈棕黄色或棕褐色,c-Met 蛋白主要定位于细胞膜和细胞质,MACC1 蛋白主要定位于细胞质。染色强度

计分:0 分为无染色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为棕褐色;染色范围计分:无染色细胞为 0 分,<25%为 1 分,25%~50%为 2 分,>50%为 3 分;总分为两者相加,0~2 分记为阴性(-),3~6 分记为阳性(+)。染色结果判读由 2 位病理医师独立完成。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件。免疫组化结果表达强度的比较及与临床病理参数之间的关系采用 χ^2 检验。表达结果的相关性分析采用 Spearman 相关。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

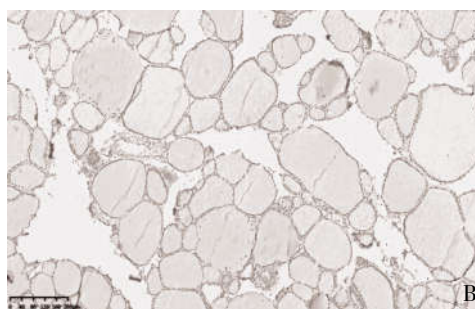
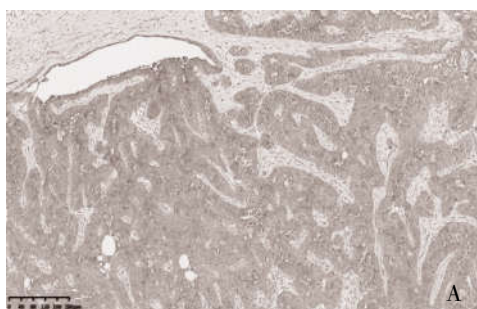
2 结果

2.1 c-Met 及 MACC1 在甲状腺乳头状癌中的表达 c-Met 蛋白主要定位于甲状腺滤泡上皮细胞的细胞膜及细胞质,见图 1。甲状腺乳头状癌中 c-Met 蛋白阳性率为 51/60(85.00%),高于良性甲状腺疾病中的 6/30(20.00%),差异有统计学意义($\chi^2=36.388, P<0.05$);MACC1 蛋白主要定位于甲状腺滤泡上皮细胞的细胞质,见图 2。甲状腺乳头状癌中 MACC1 蛋白表达阳性率为 40/60(66.67%),高于良性甲状腺疾病中的 2/30(6.67%),差异有统计学意义($\chi^2=28.929, P<0.05$)。



注:A:甲状腺乳头状癌;B:良性甲状腺组织

图 1 c-Met 在甲状腺乳头状癌及良性甲状腺组织中的表达(EnVision $\times 100$)



注:A:甲状腺乳头状癌;B:良性甲状腺组织

图 2 MACC1 在甲状腺乳头状癌及良性甲状腺组织中的表达(EnVision $\times 100$)

2.2 c-Met 蛋白及 MACC1 蛋白在甲状腺乳头状癌中表达的相关性 Spearman 相关性检验显示,在甲状腺乳头状癌中 c-Met 蛋白与 MACC1 蛋白的表达呈正相关($r=0.394, P<0.05$),见表 1。

表 1 c-Met 和 MACC1 表达的相关性

MACC1	c-Met	
	-	+
-	8	12
+	1	39

2.3 c-Met 蛋白及 MACC1 蛋白与甲状腺乳头状癌患者临床病理特征的关系 MACC1 蛋白在有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);c-Met 蛋白在有无淋巴结

转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);而不同年龄、性别、肿块大小 c-Met 蛋白及 MACC1 蛋白阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

表 2 c-Met 和 MACC1 在不同患者中的表达 (n,%)

组别	n	c-Met					MACC1				
		-	+	阳性率	χ^2	P	-	+	阳性率	χ^2	P
年龄(岁)					0.336	0.562				0.033	0.855
<45	28	5	23	82.14			9	19	67.86		
≥45	32	4	28	87.50			11	21	65.63		
性别					0.044	0.835				0.400	0.527
男	15	2	13	86.67			4	11	73.33		
女	45	7	38	84.44			16	29	64.44		
肿块大小(cm)					0.167	0.683				0.564	0.453
>1	37	5	32	86.49			11	26	70.27		
≤1	23	4	19	82.61			9	14	60.87		
淋巴结转移					0.196	0.658				5.000	0.025
有	24	3	21	87.50			4	20	83.33		
无	36	6	30	83.33			16	20	55.56		

3 讨论

c-Met 基因定位于人 7 号染色体长臂(7q31),其编码产物主要存在于上皮细胞膜和细胞质中,是受体酪氨酸蛋白激酶家族中的成员,包含 7 个外显子和 6 个内含子。MACC1 作为 HGF/c-Met 信号通路的一个关键调节因子,在细胞核内与 c-Met 的启动子结合后可在转录水平上调节 c-Met 的表达^[1]。近几年国内外研究发现,MACC1、c-Met 蛋白在结肠癌^[4]、胃癌^[2]、肺癌^[3]、骨肉瘤^[6]等多种常见肿瘤中高表达,且与肿瘤的发生发展有相关性。另外最近几年,针对 c-Met 及 MACC1 与疾病发生的具体机制也在做深入的研究^[7-10],胃癌及胆管癌中 MACC1 可以通过 TWIST1/VEGF-A 信号通路促使血管形成,从而诱导肿瘤的进展^[11,12];Zheng D 等^[13]证实 LncRNA MACC1-AS1/MACC1 通过调节新陈代谢活动促进胶质瘤的发展。还发现 MACC1 除了之前发现的和 HGF/MET 通路的关系外,还与 SP1^[14]等其他信号分子相关。Hohmann T 等^[15]发现 MACC1 还可以促进胶质母细胞瘤细胞运动的改变。还有学者探讨了 MACC1 的多态性对肝细胞肝癌的影响及临床参数相关性^[16]。国内也有报道证实 c-Met 在甲状腺乳头状癌中高表达^[17,18]。马泽忠等^[19]发现在甲状腺乳头状癌的血清中 MACC1 高表达。也有文献报道在乳腺癌中血清 MACC1 是一个新的预测指标^[20]。但 MACC1 蛋白在甲状腺乳头状癌石蜡切片中的表达罕见报道。

本研究结果显示,c-Met 及 MACC1 蛋白在甲状

腺乳头状癌中的阳性表达率均高于良性甲状腺疾病,差异有统计学意义 ($P<0.05$);Spearman 相关性检验结果表明,c-Met 与 MACC1 蛋白在甲状腺乳头状癌中的表达呈正相关 ($r=0.394, P<0.05$);MACC1 蛋白在有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$);而不同年龄、性别、肿块大小 c-Met 蛋白及 MACC1 蛋白阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);c-Met 蛋白在有无淋巴结转移的甲状腺乳头状癌的阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。既往的文献报道均显示 c-Met 在甲状腺乳头状癌中高表达,但 c-Met 与不同临床病理参数如之间的关系不同,分析原因可能与选取标本不同、试剂厂商不同、实验条件不同等多因素相关,今后还需要收集更多标本及用更多论文数据来综合分析判断。c-Met 和 MACC1 二者在甲状腺乳头状癌发生、发展过程中的具体协作机制有待进一步研究。

综上所述,MACC1 及 c-Met 蛋白可能参与了甲状腺乳头状癌的发生发展过程,在甲状腺乳头状癌的发生及演进过程中发挥重要的作用,MACC1 的发现为 HGF/c-Met 通路研究提供了新的思路,为今后甲状腺癌的诊断及靶向治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1]Ulrike S,Wolfgang W,Franziska A,et al.MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling,predicts colon cancer metastasis[J].Nat Med,2009,15(1):59-67.

(下转第 45 页)

(上接第 38 页)

- [2]Tong GL,Cheng B,Li JZ,et al.MACC1 regulates PDL1 expression and tumor immunity through the c-Met/AKT/Mtor pathway in gastric cancer cells[J].Cancer Med,2019,8(16):7044-7054.
- [3]Shi W,Song J,Wang W,et al.MACC 1 antibody target therapy suppresses growth and migration of non small cell lung cancer[J].Mol Med Rep,2017,16(5):7329-7336.
- [4]Dahlmann M,Werner R,Kortüm B,et al.Restoring Treatment Response in Colorectal Cancer Cells by Targeting MACC1-Dependent ABCB1 Expression in Combination Therapy [J].Front Oncol,2020,10:599.
- [5]Makino T,Orita Y,Gion Y,et al.MACC1 expression is an indicator of recurrence in early-stage glottis cancer [J].Jpn J Clin Oncol,2020,50(4):392-398.
- [6]Wen J,Xie Y,Zhang Y,et al.MACC1 contributes to the development of Osteosarcoma through regulation of the HGF/c-Met pathway and microtubule stability [J].Front Cell Dev Biol, 2020,8:825.
- [7]Trovato M,Campennì A,Giovinazzo S,et al.Hepatocyte Growth Factor/C-Met Axis in Thyroid Cancer: From Diagnostic Biomarker to Therapeutic Target [J].Biomarker Insights, 2017,12:1-8.
- [8]Tong H,Liu X,Li T,et al.MACC1-AS1 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and proliferation by regulating PAX8[J].Aging (Albany NY),2020,12(1):70-79.
- [9]Czermiak B,Olszewska -SloninaD,Cwynar A.S100A4, MACC-1, REG-4-promising biomarkers of metastasis in cancers[J].Wiad Lek,2017,70(3):604-607.
- [10]Li Z,Yanfang W,Li J,et al.Tumor-released exosomal circular RNA PDE8A promotes invasive growth via the miR -338/MACC1/MET pathway in pancreatic cancer [J].Cancer Lett, 2018,432:237-250.
- [11]Wang L,Zhou R,Zhao Y.MACC-1 Promotes Endothelium-Dependent Angiogenesis in Gastric Cancer by Activating TWIST1/VEGF-A Signal Pathway[J].PLoS One,2016,9:11.
- [12]Peng T,Li Z,Li D,et al.MACC1 promotes angiogenesis in cholangiocarcinoma by upregulating VEGFA [J].Onco Targets Ther,2019,12:1893-1903.
- [13]Zheng D,Che D,Lin F,et al.LncRNA MACC1 -AS1/MACC1 enhances the progression of glioma via regulating metabolic plasticity[J].Cell Cycle,2020,19(18):2286-2297.
- [14]Budczies J,Kluck K,Walther W,et al.Decoding and targeting the molecular basis of MACC1-driven metastatic spread: Lessons from big data mining and clinical-experimental approaches[J].Semin Cancer Biol,2020,60:365-379.
- [15]Hohmann T,Hohmann U,Kolbe MR,et al.MACC1 driven alterations in cellular biomechanics facilitate cell motility in glioblastoma[J].Cell Commun Signal,2020,18(1):85.
- [16]Lin CH,Hsieh MJ,Lee HL.Effects of MACC1 polymorphisms on hepatocellular carcinoma development and clinical characteristics[J].J Cancer,2020,11(6):1641-1647.
- [17]王瑾,韩若凌,张凤娟.Gelectin-3、c-met、HBME-1 及 CK19 表达结合超声对于甲状腺癌淋巴结转移及预后的评估价值[J].中华超声影像学杂志,2018,27(11):963-967.
- [18]王艳,王倩,赵永明,等.c-Met 在甲状腺癌中的表达及其临床病理意义[J].浙江医学,2015,37(3):208-210.
- [19]马泽忠,刘建,李自力.甲状腺乳头状癌患者血清 MACC1 及糖类抗原的表达及预后[J].热带医学杂志,2019,5(8):987-990.
- [20]Ahmed M,Aslam M.Serum MACC-1:a new biomarker for breast cancer[J].Oncotarget,2020,11(48):4521-4526.

收稿日期:2021-11-24;修回日期:2021-12-29

编辑/肖婷婷