

# MACC1 与妇科肿瘤的研究进展

柴红霞, 杨永秀

(兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** MACC1 是新近发现的与结肠癌的发生和转移密切相关的基因。体外研究发现 MACC1 能够诱导肿瘤细胞的增生、增殖及迁移, 是 HGF/c-Met 信号通路中 *Mrt* 基因的关键调节因子, 在妇科肿瘤的发生及发展中也起主要的作用。近年发现 MACC1 异常表达与宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的转移和预后密切相关, 可作为判断这些恶性肿瘤转移和预后的肿瘤标志物。全文就 MACC1 与妇科恶性肿瘤的关系作一阐述。

**关键词:** MACC1; HGF/c-Met; 宫颈癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌

**中图分类号:** R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)12-1022-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A014

## Research Progress on MACC1 in Gynecological Cancer

CHAI Hong-xia, YANG Yong-xiu

(The First Affiliated Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** MACC1 was recently identified a key gene controlling tumor growth and metastasis. The study found that MACC1 was able to induce cell proliferation, migration, and apoptosis. MACC1 was an important regulatory factor of the HGF/c-Met signaling pathway; it also played a key role in gynecological cancer. In recent years, scientists have found that the abnormal expression of MACC1 closely associated with metastasis and prognosis of cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer. The relationship between MACC1 and gynecological cancer is analyzed in this paper.

**Key words:** MACC1; HGF/c-Met; cervical cancer; ovarian cancer; endometrial cancer

妇科恶性肿瘤严重威胁着妇女的生命和健康。虽然在过去的几十年中对妇科肿瘤的筛查、诊断、治疗都取得了明显的进展, 患者的生存率和生活质量有了明显的改善, 但是对于其发生发展的详细机制仍不明确。MACC1 是近年来发现的与结肠癌发生发展密切相关的基因, 后续的研究也证实了 MACC1 在多种肿瘤组织中高表达, 对妇科恶性肿瘤细胞的生物学行也有明显的影响。在未来 MACC1 有望成为妇科恶性肿瘤的早期诊断、基因治疗和预后评价的特异性指标。

### 1 MACC1 基因的结构及功能

MACC1 是由 Stein 等<sup>[1]</sup>在 2009 年发现的一个与结肠癌发生、转移相关的基因, 位于人类染色体 7p21.1, 包含 7 个外显子和 6 个内含子, 编码的 cD-

NA 含有 2559 个核苷酸序列, 编码的蛋白质由 852 个氨基酸组成<sup>[2,3]</sup>。MACC1 编码的蛋白质结构域主要有 ZU5 结构域、SH3 结构域、脯氨酸富含模体、死亡结构域 (death domain, DD)<sup>[2,4]</sup>, 其中 ZU5 结构域介导蛋白质与蛋白质之间的相互作用, 参与细胞信号转导过程<sup>[4]</sup>。一个 DD 结构域参与了细胞信号的转导和细胞凋亡, 另一个 DD 结构域参与了炎症的发生、免疫调节及肿瘤细胞的迁移等<sup>[5]</sup>。SH3 结构域位于 DD 结构域上游, 其同源区通过介导蛋白酪氨酸激酶与信号转导分子间的作用发挥生物学功能<sup>[1]</sup>。当 MACC1 基因中 SH3 结构域缺失时, MACC1 由细胞质转移到细胞核内的能力丧失。所以 SH3 结构域是 MACC1 发挥其生物学功能必不可少的<sup>[1]</sup>。

### 2 MACC1 与 HGF/c-Met

Stein 等<sup>[2]</sup>研究发现 c-Met 是 MACC1 的转录产物之一, MACC1 基因位于 c-Met 的上游, 是调控

收稿日期: 2015-05-20; 修回日期: 2015-07-03

通讯作者: 杨永秀, E-mail: jackyangcn@126.com

HGF/c-Met 信号通路的关键点。正常的 HGF/c-Met 信号转导在胚胎发育、组织损伤修复中起主要的作用,而异常的 HGF/c-Met 信号转导与肿瘤的发生,尤其是侵袭和转移密切相关<sup>[6,7]</sup>。当肿瘤组织中同时高表达 HGF 和 c-Met 时,HGF 和 c-Met 结合形成正反馈,导致肿瘤无限制生长。许多研究也发现 MACC1、c-Met 和 HGF 在肿瘤组织中同时高表达,如结肠癌、肝癌、胃癌、膀胱癌等,这与我们在宫颈癌中的研究结果相一致<sup>[8,9]</sup>,而在正常组织及良性肿瘤组织中 MACC1、c-Met 和 HGF 的表达较低<sup>[10]</sup>,且 MACC1 是 c-Met 的主要调控者,是不依赖于 c-Met 而独立表达的<sup>[11,12]</sup>。目前已知 c-Met 是 HGF 的惟一高亲和力的受体,c-Met 持续高表达可以引起 HGF 的自分泌,进而导致细胞的恶变和侵袭。因此,当 MACC1 激活 c-Met 的表达后,会导致 c-Met 在组织中的高表达,进而使得其对 HGF 发生过度反应,特异性地加强了 HGF 的作用<sup>[13,14]</sup>。增加的 HGF 可以使 MACC1 由细胞质转向细胞核,在细胞核中,MACC1 又可以激活 c-Met 的转录,反复循环,形成 MACC1-HGF/c-Met 正反馈环路,进而促使肿瘤细胞恶变、侵袭、转移的进展<sup>[13,15]</sup>。

### 3 MACC1 与妇科肿瘤

自从 MACC1 被发现与结肠癌的发生及转移密切相关以来,对 MACC1 研究一直在火热进行中,陆续有报道 MACC1 在不同的肿瘤组织中均有表达,如结肠癌、胰腺癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌及脑胶质瘤等<sup>[16,17]</sup>。究其致癌机制目前了解更多的是与 HGF/c-Met 信号通路有关。与此同时,对于 MACC1 与妇科恶性肿瘤相关研究也是近年来的热点,并取得了很大的进展。

#### 3.1 MACC1 与宫颈癌

大量的研究资料表明人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)感染是诱发宫颈癌的首要启动因素<sup>[18,19]</sup>,大约 90%以上的宫颈癌患者伴有 HPV 感染<sup>[19]</sup>,其致癌机制主要通过 E6、E7 癌基因蛋白来实现<sup>[20-22]</sup>,而癌基因的激活、抑癌基因的失活以及宿主的免疫学和遗传背景都与 HPV 的感染相关。

前期我们运用免疫组化技术检测了正常宫颈组织、CIN 组织和宫颈癌组织中 MACC1、HGF、c-Met

的表达,并运用 PCR 技术检测同一标本中 HPV DNA 的阳性率,分析显示,MACC1、HGF、c-Met 及 HPV DNA 同时在宫颈癌组织中呈高表达,在正常宫颈组织及 CIN 组织中表达明显较低,而且 MACC1 的表达与 HGF 和 c-Met 的表达呈正相关,HGF 表达与 c-Met 表达呈正相关。另外 MACC1、c-Met、HGF 蛋白的异常表达和 HPV DNA 的阳性率呈正相关,说明了在宫颈癌组织中这三个蛋白的异常表达与 HPV 感染密切相关。由此也可推测 HPV 的感染可能是 MACC1、c-Met 和 HGF 基因激活的条件之一,也可以说 HPV 是这些癌基因的增敏剂。由上可见,当宫颈细胞存在 HPV 的持续感染时,会启动 MACC1 基因,从而启动癌变程序。我们也进行了体外细胞实验,利用 RNA 干扰技术沉默了 HeLa 细胞内 MACC1 基因,观察了 MACC1 基因抑制后对于细胞生物学行为的影响,结果发现当 MACC1 基因沉默后可明显抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖、迁移和侵袭,明显促进 HeLa 细胞的凋亡,改变细胞周期。这些进一步说明了 MACC1 具有作为宫颈癌预防和治理基因靶点的潜在价值。

#### 3.2 MACC1 与卵巢癌

卵巢恶性肿瘤是死亡率最高的妇科恶性肿瘤<sup>[23,24]</sup>,近 30 年来,卵巢恶性肿瘤的诊断与治疗一直是我国妇科肿瘤领域研究的重点内容,并取得了可喜的进展,患者的近期生存情况和生活质量有了明显的改善,但患者的 5 年生存率并无明显提高。

张瑞涛等<sup>[25]</sup>分别采用免疫组化和 Western blot 技术检测了正常卵巢组织、良性卵巢肿瘤组织及卵巢癌组织中 MACC1、HGF 和 c-Met 蛋白的表达,采用 RT-PCR 技术检测了以上三种组织中 MACC1 mRNA 的表达,结果发现卵巢癌组织中 MACC1、HGF 和 c-Met 蛋白的阳性率和 MACC1 mRNA 的表达量明显高于正常卵巢组织和良性卵巢肿瘤组织,且 MACC1、HGF 和 c-Met 蛋白的高表达与卵巢癌的临床分期、组织病理分级和淋巴结转移密切相关,临床分期晚、组织分化程度越差、随淋巴结转移出现时,MACC1、HGF 和 c-Met 蛋白的表达就越高 ( $P < 0.05$ )。在卵巢癌组织中 MACC1 蛋白的表达与 HGF 和 c-Met 蛋白的表达呈正相关,HGF 蛋白与 c-Met 蛋白的表达呈正相关。说明 MACC1 在卵巢癌的诊断中有潜在价值,MACC1、HGF 和 c-Met 异常表达

参与了卵巢上皮性癌的恶性进展。

### 3.3 MACC1 与子宫内膜癌

子宫内膜癌多发生于绝经后女性,仅有 10%的子宫内膜癌发生于 40 岁以前女性,近年来其发病呈上升趋势。雌激素对子宫内膜的长期持续作用是引起子宫内膜癌的主要危险因素,同时多基因遗传也是子宫内膜癌发病的主要因素<sup>[26,27]</sup>。绝大多数子宫内膜癌患者在疾病的早期即可得到诊断和治疗,预后较好,但仍有部分患者预后较差。目前对于子宫内膜癌发生发展的分子生物学机制仍不明确,所以对于该病的特异性治疗方案的选择尚无统一标准。

任淑敏等<sup>[28]</sup>采用免疫组织化学和 RT-PCR 技术检测正常子宫内膜、单纯性增生子宫内膜、不典型增生的子宫内膜、子宫内膜癌标本中 MACC1、HGF、c-Met 蛋白和 mRNA 的表达情况,分析了上述 3 个基因与子宫内膜癌临床病理特征的关系,MACC1、HGF、c-Met 蛋白参与了子宫内膜癌的发生、发展过程,其主要机制是通过异常激活 HGF/c-Met 信号通路来完成的。MACC1 蛋白在核内与原癌基因 *c-Met* 的启动子片段结合,通过调控启动子活性使 c-Met 蛋白的表达增加,导致细胞对 HGF 过度反应,而 HGF 又可以促进 MACC1 蛋白由胞质到胞核的转移,从而形成反馈循环,导致子宫内膜癌的发生、侵袭及转移。这说明 MACC1 具有成为子宫内膜癌诊断、治疗评估的分子标志物的潜在价值。

### 3.4 MACC1 与其他妇科肿瘤

外阴癌占女性恶性肿瘤的 0.5%以下,占女性所有生殖道原发性恶性肿瘤的 3%~5%,以鳞状细胞癌为主,约占外阴恶性肿瘤的 80%,多见于 60 岁以上妇女,近年来其发病率有所增加<sup>[29]</sup>。对于外阴癌的诊断及治疗方面的研究也取得了巨大的进展,但对其癌前病变的诊断及手术方案选择等尚存在较大的争议,目前还无统一标准。恶性滋养细胞肿瘤是由胚胎滋养细胞变化而来,是人类最早能够治愈的实体瘤之一,目前,主要靠动态观察血  $\beta$ -HCG 的变化及临床症状、体征来诊断滋养细胞肿瘤及预测其恶变及预后,但这些临床特点的出现具有滞后性,甚至可能延误治疗<sup>[30]</sup>。因此寻找特异性的分子事件,对于这两种肿瘤的有效防治至关重要。目前仍未见 MACC1 与外阴癌、恶性滋养细胞肿瘤的相关性研究,这也许是未来妇科肿瘤领域研究的方向及热点。因此,寻找

新的治疗药物及有效的预后标志物,以及攻克上述疾病仍需要进一步研究。

## 4 问题与展望

妇科肿瘤严重威胁着女性身心健康,如果能早期发现大多数是可以治愈的。所以,寻找早期诊断及癌前病变的特异性标志物极其重要。在妇科肿瘤中 MACC1 基因表达不尽相同,我们的最新研究也显示:利用 RNA 干扰技术沉默细胞内的 MACC1 基因的表达,可改变肿瘤细胞的生物学行为,这预示着 MACC1 将成为妇科肿瘤早期诊断与预后判断的特异性标志物。但是,MACC1 对具体哪种妇科肿瘤更特异?在肿瘤发生、发展的哪一个阶段起决定性作用?MACC1 的基因治疗如何与手术、放疗、化疗等治疗方法相配合以达到最佳治疗效果?这些问题仍需要我们在未来的临床研究中解决。随着 RNA 干扰技术的发展,siRNA MACC1 的研发将会很有前景,这也对阐明 MACC1 在妇科肿瘤中的表达机制有非常重要的意义。

## 参考文献:

- [1] Stein U, Walther W, Arlt F, et al. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(1):59-67.
- [2] Stein U, Dahlmann M, Walther W. MACC1-more than metastasis? facts and predictions about a novel gene [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(1):11-18.
- [3] Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, et al. Complete sequencing and characterization of 21 243 full-length human cDNAs [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(1):40-45.
- [4] Kokoszyńska K, Kryński J, Rychlewski L, et al. Unexpected domain composition of MACC1 links MET signaling and apoptosis [J]. *Acta Biochim Pol*, 2009, 56(2):317-323.
- [5] Sikorski AF, Hanus-Lorenz B, Jezierski A, et al. Interaction of membrane skeletal proteins with membrane lipid domain[J]. *Acta Biochim Pol*, 2000, 47(3):565-578.
- [6] Yang YP, Qu JH, Chang XJ, et al. High intratumoral metastasis-associated in colon cancer-1 expression predicts poor outcomes of cryoablation therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2013, 11:41.
- [7] Rolle CE, Kanteti R, Surati M, et al. Combined MET inhibition and topoisomerase I inhibition block cell growth of small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(3):

- 576–584.
- [8] Nakamura T, Matsumoto K, Kiritoshi A, et al. Induction of hepatocyte growth factor in fibroblasts by tumor-derived factors affects invasive growth of tumor cells; in vitro analysis of tumor-stromal interactions [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(15):3305–3313.
  - [9] Galimi F, Torti D, Sassi F, et al. Genetic and expression analysis of MET, MACC1, and HGF in metastatic colorectal cancer: response to met inhibition in patient xenografts and pathologic correlations [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10):3146–3156.
  - [10] Li M, Xin X, Wu T, et al. Stromal cells of endometrial carcinoma promotes proliferation of epithelial cells through the HGF/c-Met/Akt signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2015 Mar 18. [Epub ahead of print]
  - [11] Harpaz N, Taboada S, Ko HM, et al. Expression of MACC1 and MET in inflammatory bowel disease-associated colonic neoplasia [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(4):703–711.
  - [12] Cavallaro S. Genomic analysis of transcriptional changes underlying neuronal apoptosis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1254:141–151.
  - [13] Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product [J]. *Science*, 1991, 251(4995):802–804.
  - [14] Ma J, Ma J, Meng Q, et al. Prognostic value and clinical pathology of MACC-1 and c-MET expression in gastric carcinoma [J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(4):821–832.
  - [15] Qiu J, Huang P, Liu Q, et al. Identification of MACC1 as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2011, 9(166):738–746.
  - [16] Zhang R, Shi H, Chen Z, et al. Effects of metastasis-associated in colon cancer 1 inhibition by small hairpin RNA on ovarian carcinoma OVCAR-3 cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30:83.
  - [17] Sirma H, Kumar M, Meena JK, et al. The promoter of human telomerase reverse transcriptase is activated during liver regeneration and hepatocyte proliferation [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1):326–337.
  - [18] Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis [J]. *Cancer*, 1995, 76(S10):1888–1901.
  - [19] Chai RC, Lambie D, Verma M, et al. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers [J]. *Cancer*, 2015, 4(4):596–607.
  - [20] McCormack PL. Quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (gardasil®): a review of its use in the prevention of premalignant anogenital lesions, cervical and anal cancers, and genital warts [J]. *Drugs*, 2014, 74(11):1253–1283.
  - [21] de Sanjosé S, Bruni L, Alemany L. HPV in genital cancers (at the exception of cervical cancer) and anal cancers [J]. *Presse Med*, 2014, 43(12P2):e423–e428.
  - [22] Nelson EJ, Hughes J, Kulasingam SL. Spatial patterns of human papillomavirus-associated cancers within the state of Minnesota, 1998–2007 [J]. *Spat Spatiotemporal Epidemiol*, 2014, 9:13–21.
  - [23] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 5(2):74–108.
  - [24] Lefkowitz ES, Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women [J]. *Int J Epidemiol*, 1994, 23(6):1133–1136.
  - [25] Zhang RT, Shi HR, Huang HL, et al. MACC1, HGF and C-met protein expression and significance in epithelial ovarian cancer [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2011, 31(9):1551–1555. [张瑞涛, 史惠蓉, 黄好亮, 等. MACC1, HGF 和 C-met 蛋白在卵巢上皮性癌中的表达及其意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(9):1551–1555.]
  - [26] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Cancer*, 1987, 60(S8):2035–2041.
  - [27] Amadio G, Masciullo V, Ferrandina MG. Emerging drugs for endometrial cancer [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2014, 19(4):497–509.
  - [28] Ren SM, Shi HR, Zhang RT, et al. MACC1, HGF and C-met expression and its significance in endometrial carcinoma [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2013, 29(4):274–278. [任淑敏, 史惠蓉, 张瑞涛, 等. 结肠癌转移相关基因 1, 肝细胞生长因子和 C-met 在子宫内膜癌中的表达及其意义 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(4):274–278.]
  - [29] Bogani G, Cromi A, Serati M, et al. Predictors and patterns of local, regional, and distant failure in squamous cell carcinoma of the vulva [J]. *Am J Clin Oncol*, 2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
  - [30] Xie L, Jin XY, An RF. Nourish cells hyperplastic lesions and malignant degree of correlation research progress [J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2005, 16(6):417–419. [谢丽, 金晓艳, 安瑞芳. 滋养细胞增生与病变恶性程度相关性研究进展 [J]. *国外医学妇幼保健分册*, 2005, 16(6):417–419.]