

ACTL6A蛋白在乳腺癌组织中的表达及其临床意义

陈建丽¹, 陈晓文^{2*}, 张永喜¹ (1. 河南省新乡医学院第三附属医院肿瘤内三科, 河南新乡 453000; 2. 广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心, 广东湛江 524000)

摘要:目的 研究ACTL6A(actin-like protein 6A)在乳腺癌及癌旁正常组织中的蛋白表达特点, 及其与乳腺癌患者临床病理特征的相关性。方法 采用免疫组织化学法检测ACTL6A蛋白在乳腺浸润性导管癌组织(IDC)以及与其对应的癌旁正常组织(ANBT)中的表达, 并分析其与患者的年龄、组织学分级、TNM分期、淋巴结转移、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(Her-2)的关系。结果 ACTL6A在IDC和ANBT中存在差异性表达($H_c=27.746$, $P<0.01$), 在IDC中的表达率(63.5%)显著高于ANBT(27.0%), 差异有统计学意义($\chi^2=19.881$, $P<0.01$)。ACTL6A蛋白高表达与乳腺癌患者的淋巴结转移、ER表达有关($P<0.05$ 或 0.01), 但与TNM分期、年龄、组织学分级、PR和Her-2无关($P>0.05$)。结论 ACTL6A或可作为乳腺癌早期诊断的分子标志物, 其高表达可影响乳腺癌患者的预后。

关键词: ACTL6A; 乳腺癌; 乳腺浸润性导管癌组织; 癌旁正常组织

中图分类号: R 73

文献标识码: A

文章编号: 2096-3610(2017)06-0625-03

Expression of ACTL6A protein in breast cancer tissues and its clinical significance

CHEN Jian-li¹, CHEN Xiao-wen^{2*}, ZHANG Yong-xi¹ (1. The Third Department of Medical Oncology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China; 2. Oncology Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, 524000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of actin-like protein 6A (ACTL6A) in breast cancer and adjacent normal tissues and its correlation with clinicopathological features of breast cancer patients. Methods Immunohistochemical method is used to detect the expression of ACTL6A protein in breast invasive ductal carcinoma (IDC) and corresponding adjacent normal breast tissues (ANBT). The relationship between the expression and the age, histological grading, TNM staging, lymph node metastasis, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (Her-2) is analyzed. Results There was significant difference in the expression of ACTL6A protein in IDC and ANBT ($\chi^2=27.746$, $P<0.001$). The expression of ACTL6A protein in IDC (63.5%) was significantly higher than that in ANBT (27.0%), and the difference was statistically significant ($\chi^2=19.881$, $P<0.001$). The high expression of ACTL6A was positively correlated to the lymphatic metastasis and ER expression in breast cancer patients ($\chi^2=5.805$, $P=0.016$; $\chi^2=12.746$, $P<0.001$); but uncorrelated to the TNM staging, age, histological grading, PR and Her-2. Conclusion ACTL6A may be used as a new molecular marker for the early diagnosis of breast cancer. The high expression of ACTL6A protein may affect the prognosis of breast cancer patients due to the promotion of lymphatic metastasis and inactivation of ER signaling pathway in breast cancer.

Key word: ACTL6A; mammary cancer; clinicopathological parameters

乳腺癌是全球女性最易发的恶性肿瘤, 占女性恶性肿瘤致死的首位, 其最常见的类型为浸润性导管癌^[1]。早期通过检测特定的分子标记对乳腺癌的识别显得尤为重要。ACTL6A(actin-like protein 6A)是SWI/SNF染色质重塑复合物的亚基之一, 在哺乳

动物的神经系统发育、基因转录调控及干细胞分化维持等方面发挥着重要的生物学功能^[2-4]。研究发现, ACTL6A在多种肿瘤中表达^[5-9], 可能是乳腺癌潜在的分子标记物之一。本研究应用免疫组化法检测乳腺浸润性导管癌组织(invasive ductal carcinoma, IDC)以及与其对应的癌旁正常组织(adjacent normal breast tissue, ANBT)中ACTL6A蛋白的表达, 分析其表达差异及其与临床病理参数之间的关系, 以期对乳腺癌的诊断及预后判断提供依据。

1 材料和方法

基金项目: 河南省教育厅人文社会科学研究项目(No. 2016-gh-205)

收稿日期: 2017-10-17; **修订日期:** 2017-11-15

作者简介: 陈建丽(1985-), 女, 硕士, 住院医师。

***通信作者:** 陈晓文(1984-), 男, 硕士, 主治医师。

1.1 组织样本及实验方法

收集2008年3月至2015年6月新乡医学院第三附属医院病理科乳腺石蜡包埋组织,包括74例IDC以及与其对应的74例ANBT(距乳腺癌组织不小于1 cm)。同时收集患者的年龄、组织学分级、TNM分期、淋巴结转移、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(Her-2)的表达情况。采用免疫组织化学法检测ACTL6A蛋白的表达。

1.2 判定标准

ACTL6A蛋白定位于细胞核,以胞核出现黄色颗粒为阳性染色,参考Sun等^[8]判读标准,综合考虑阳性细胞百分比及着色强度半定量判定结果:(1)每例患者均随机观察5个高倍视野,在无背景着色条件下,细胞核无着色为0分,黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分;(2)阳性细胞所占百分率<1%为0分,1%~24%为1分,25%~49%为2分,50%~74%为

3分,75%~100%为4分。最终结果根据阳性细胞百分比积分与着色强度积分相乘所得总积分判定,总积分0~2分为-,3~4分为+,5~8分为++,9~12分为+++。设定-/+为低表达,++/+++为高表达。

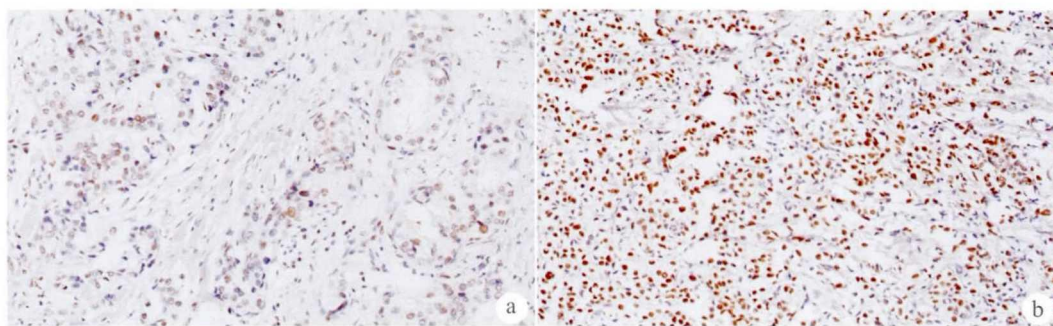
1.3 统计学处理

采用SPSS20.0统计软件进行分析。有序分类资料的比较采用Kruskal-Wallis秩和检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACTL6A蛋白在ANBT及IDC组织中的表达差异

ACTL6A在ANBT和IDC组织中存在差异性的蛋白表达(图1)。两组间不同强度表达差异有统计学意义($H_c=27.746$, $P<0.01$)。ACTL6A蛋白在IDC中的表达率(63.5%)显著高于ANBT(27.0%),差异有统计学意义($\chi^2=19.881$, $P<0.01$)。详见表1。



a 乳腺癌旁正常组织; b 乳腺浸润性导管癌组织

图1 ACTL6A蛋白表达(IHC, $\times 200$)

表1 ACTL6A蛋白在乳腺组织中的表达 例(%)

乳腺组织类型	n	ACTL6A蛋白表达			
		低表达		高表达	
		-	+	++	+++
ANBT	74	45(60.8%)	9(12.2%)	18(24.3%)	2(2.7%)
IDC	74	14(18.9%)	13(17.6%)	36(48.6%)	11(14.8%)

2.2 ACTL6A蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系

ACTL6A蛋白高表达与乳腺癌患者的淋巴结转移、ER表达有关($P<0.05$ 或 0.01),但与TNM分期、年龄、组织学分级、PR和Her-2无关($P>0.05$)。详见表2。

3 讨论

研究发现,ACTL6A基因的高表达与多种肿瘤的发生、发展密切相关^[5-9]。ACTL6A蛋白表达上调

能够促进头颈部鳞状细胞癌的发生^[5]。ACTL6A基因参与调控横纹肌肉瘤的细胞分化^[6],同时还能抑制宫颈癌细胞中人类乳头瘤病毒HPV的E6和E7表达^[7],又可通过促进骨肉瘤及肝癌细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),从而促使肿瘤发生侵袭转移^[8-9]。由此可见,ACTL6A在多种肿瘤中起到促癌基因的作用。本研究通过免疫组化法在两种不同乳腺组织中检测ACTL6A的蛋白表达,发现其在乳腺浸润性导管癌组织中高表达率显著高于乳腺癌旁正常组织,提示ACTL6A基因在乳腺癌中表现为促癌的作用,其编码的蛋白可作为早期诊断乳腺癌的有效分子标记。

本研究还通过分析ACTL6A蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系,发现其高表达与淋巴结转移、ER表达有关,说明ACTL6A蛋白高表达可能促进乳腺癌淋巴转移,且可能抑制ER表达。已有大量研究表明,ER阴性表达的乳腺癌患者行内分泌治

表2 ACTL6A蛋白表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系

临床病理参数		ACTL6A蛋白表达			χ^2 值	P值
		n	低表达	高表达		
年龄	<51岁	40	27	13	0.597	0.440
	≥51岁	34	20	14		
组织学分级	I 或 II 级	44	26	18	0.916	0.339
	III 级	30	21	9		
淋巴结转移	无	33	16	17	5.805	0.016
	有	41	31	10		
TNM分期	I 或 II 期	49	33	16	0.920	0.338
	III 或 IV 期	25	14	11		
ER	+	42	34	8	12.746	<0.001
	-	32	13	19		
PR	+	35	22	13	0.001	0.979
	-	38	24	14		
Her-2	+	60	38	22	0.004	0.947
	-	14	9	5		

疗效果不佳，而ER/PR/Her-2表达均为阴性的三阴性乳腺癌患者预后较其他分型差^[10]。Liao等^[11]在项包含3 353名乳腺癌患者的回顾性研究中发现，即使是ER与PR低表达的患者预后也与三阴性乳腺癌患者类似。因此，ACTL6A蛋白可能通过降低ER表达、增加淋巴结转移等方式影响乳腺癌患者的预后，提示ACTL6A蛋白可能作为判断乳腺癌预后的一个有效指标。

综上所述，ACTL6A蛋白在乳腺癌中起促癌的作用，似可作为乳腺癌诊断以及预后判断的分子标志物。这一结论尚需更大样本量予以证实，其具体分子机制研究有可能成为未来乳腺癌攻关的热点。

参考文献：

[1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Yoo A S, Staahl B T, Chen L, et al. MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development[J]. Nature, 2009, 460(7255): 642-646.

[3] Jeong K W, Lee Y H, Stallcup M R, et al. Recruitment of the SWI/SNF chromatin remodeling complex to steroid hormone-regulated promoters by nuclear receptor coactivator flightless-I[J]. J Biol Chem, 2009, 284(43): 29298-29309.

[4] Lu W, Fang L, Ouyang B, et al. Actl6a protects embryonic stem cells from differentiating into primitive endoderm[J]. Stem Cells, 2015, 33(6): 1782-1793.

[5] Saladi S V, Ross K, Karaayvaz M, et al. ACTL6A is co-amplified with p63 in squamous cell carcinoma to drive YAP activation, regenerative proliferation, and poor prognosis[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1): 35-49.

[6] Taulli R, Foqizzio V, Morena D, et al. Failure to downregulate the BAF53a subunit of the SWI/SNF chromatin remodeling complex contributes to the differentiation block in rhabdomyosarcoma[J]. Oncogene, 2014, 33(18): 2354, 2362.

[7] Lee K, Lee A Y, Kwon Y K, et al. Suppression of HPV E6 and E7 expression by BAF53 depletion in cervical cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 412(2): 328-333.

[8] Sun W, Wang W, Lei J, et al. Actin-like protein 6A is a novel prognostic indicator promoting invasion and metastasis in osteosarcoma[J]. Oncol Rep, 2017, 37(4): 2405-2417.

[9] Xiao S, Chang R M, Yang M Y, et al. Actin-like 6A predicts poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition[J]. Hepatology, 2016, 63(4): 1256-1271.

[10] Ishitha G, Manipadam M T, Backianathan S, et al. Clinico-pathological study of triple negative breast cancers[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(9): EC05-EC09.

[11] Liao G S, Dai M S, Hsu H M, et al. Survival outcome of weak estrogen/ progesterone receptor expression in HER2 negative breast cancer is similar to triple negative breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2017, 43(10): 1855-1861.