

网络出版时间:2022-1-20 14:33 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220119.1137.027.html

滑膜肉瘤中 P300 与 EMT 相关蛋白的表达及临床意义

陈浩^{1,2}, 张贞^{3*}, 王宁^{1,2}, 董双双^{1,2}, 连小娟⁴, 梁伟华^{1,2}, 蒋金芳^{1,2}, 庞丽娟^{1,2}, 齐妍^{1,2,5}

摘要 目的 通过检测滑膜肉瘤(SS)组织中组蛋白乙酰转移酶 P300 及上皮间叶转化(EMT)相关分子的表达,探讨 P300 在 SS 双相分化及 EMT 中的作用及临床意义。**方法** 收集 40 例 SS 石蜡包埋组织样本,运用 RT-PCR 方法检测 SS 的 SYT-SSX 融合基因亚型;免疫组化检测 P300 及 EMT 相关分子的表达。**结果** ① 40 例 SS 中[双相型滑膜肉瘤(BSS) 30 例,单相型滑膜肉瘤(MFSS) 10 例], 37 例存在 SYT-SSX 融合基因(包括 SYT-SSX1、SYT-SSX2),其中 BSS 为 90% (27/30) (SYT-SSX1 66.7%, SYT-SSX2 33.3%); MFSS 为 100% (10/10) (SYT-SSX1 80%, SYT-SSX2 20%), SS 组织学

类型与融合基因类型的差异无统计学意义。② 95% (38/40) 的 SS 病例表达 P300, 包括 93.3% (28/30) 的 BSS 以及 100% (10/10) 的 MFSS, P300 的表达与 SS 组织学类型的差异无统计学意义。③ P300 与 SS 患者临床病理参数间的差异无统计学意义;但 COX 回归分析显示肿瘤转移 ($P = 0.019$) 和 TNM 分期(III ~ IV) ($P = 0.003$) 是患者总体生存时间的独立危险因素。④ BSS 中 P300 阳性的病例与 EMT 相关蛋白 β -catenin 的表达差异有统计学意义 ($P = 0.027$); MFSS 中 P300 阳性的病例与 EMT 相关蛋白 Slug 的表达差异有统计学意义 ($P = 0.048$), 提示 P300 与 EMT 密切相关。**结论** P300 可能参与 SS 的双相分化。P300 可能参与 SS 的 EMT 过程, 提示 P300 在 SS 的侵袭迁移中发挥了一定作用。**关键词** 滑膜肉瘤; P300; SYT-SSX; 上皮间叶转化; 免疫组织化学

中图分类号 R 738.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)02-0315-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.02.029

2021-12-02 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81860471); 石河子大学国际科技合作推进计划(编号:GJHZ201710); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2020-PT330-003)

作者单位: ¹ 石河子大学医学院病理系/第一附属医院病理科, 石河子 832000

² 国家卫健委中亚高发病防治重点实验室, 石河子 832000

³ 郑州市第三人民医院病理科, 郑州 450000

⁴ 重庆市江津区中心医院肿瘤科, 重庆 402260

⁵ 湛江中心人民医院病理科, 湛江 524000

作者简介: 陈浩, 男, 硕士研究生;

齐妍, 女, 教授, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: qiyanyan-2004@126.com

* 对本文具有同等贡献

滑膜肉瘤(synovial sarcoma, SS)是一种较少见的具有双相分化、高侵袭性的软组织肿瘤,约占软组织肉瘤的10%;特征是存在特异性 t(X;18)(p11;q11)易位产生 SYT(18q11.2)-SSX(Xp11.2)融合基因,是 SS 主要致瘤因素且在临床病理诊断中发挥重要作用。SS 的组织形态学主要有 BSS 和 MFSS 两种类型,前者在梭形细胞背景下表现为腺体或巢团

before and after treatment with technetium [⁹⁹Tc] methylenediphosphonate injection (⁹⁹Tc-MDP). **Methods** Thirty-two patients with RA were collected the fresh fecal specimens before and after they treated with ⁹⁹Tc-MDP. The genome DNA of fecal specimens was extracted and the V3-V4 regions of 16S rRNA were sequenced by Illumina Miseq platform. The sequencing results were analyzed by bioinformatics methodology. **Results** The Chao, observed species, Shannon and Simpson index between the two groups in Alpha diversity analysis had no statistical difference ($P > 0.05$), but the value in post-treatment group were increased compared with the pre-treatment group. Compared with the pre-treatment of RA, there was no statistical difference in the higher proportion relative abundance on Phylum level of the intestinal microbes of RA patients, and the relative abundance of *Tenericutes* decreased ($P < 0.05$). At the genus level, the relative abundance of *Ruminococcaceae*, *Butyrivococcus*, *Christensenellaceae_R-7_group*, *Holdemania* decreased after treatment ($P < 0.05$). And the relative abundances of *Pasteurella*, *Lachnoanaerobaculum* and *Stomatobaculum* increased ($P < 0.05$). **Conclusion** The abundance and species of gut microbiota in RA patients have some changes after treatment with ⁹⁹Tc-MDP, and the diversity increases after treatment.

Key words rheumatoid arthritis; gut microbiota; ⁹⁹Tc-MDP; 16S rRNA

上皮样细胞,后者以梭形细胞为主^[1]。课题组前期研究^[2-3]表明,上皮间叶转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)相关因子在SS的上皮和间叶成分中表达水平存在的差异,提示SS与EMT密切相关;通过外显子芯片方法在SS中的上皮和间叶成分筛选出差异基因23个,包括转化生长因子-β(transforming growth factor, TGF-β)通路下游基因P300。该文通过检测SS不同组织成分中P300及EMT相关蛋白的表达,探讨P300在滑膜肉瘤EMT中的作用及临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例材料 收集自1968-2015年石河子大学医学院第一附属医院病理科和新疆医科大学第一附属医院病理科SS石蜡包埋组织40例,根据WHO软组织最新分类标准(第五版)和Enzinger&Weiss软组织肿瘤进行分型和分类,病理组织学分级参照法国癌症中心联盟软组织肉瘤分级系统;TNM分期参照国际抗癌协会与美国癌症联合委员会制定的TNM分期系统。所有病例均进行免疫组化及一步法RT-PCR技术检测SYT-SSX融合基因检测进行最终确诊,其中包括双相型30例,单相纤维型10例。所有样本由资深病理医师复诊。40例SS患者中随访例数为25例,因联系方式或住址更换等原因导致15例失访,随访率为62.5%。

1.2 融合基因检测 提取样本组织中的RNA(石蜡TRIzol法,TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司),用一步法RT-PCR(试剂盒来自QIAGEN公司)扩增融合基因SYT-SSX1和SYT-SSX2(引物由Sangon合成,引物序列及退火温度见表1),经1.5%琼脂糖(BBI)凝胶电泳分析结果。

表1 PCR所用引物序列、引物对、退火温度及扩增片段大小

引物名称	引物序列	基因名称	引物对	退火温度	扩增片段大小(bp)
SYT	5'CCAGCAGAGGCTTATGGATA3'	SYT-SSX1	SYT-F;	58℃	118
SSX1	5'GTGCAGTTGTTCCCATCG3'		SSX1-R		
SYT	5'CCAGCAGAGGCTTATGGATA3'	SYT-SSX2	SYT-F;	58℃	118
SSX2	5'GCACAGCTCTTCCCATCA3'		SSX2-R		

1.3 免疫组织化学及结果判读 实验采用Envision 二步法试剂盒(北京中杉公司),设立空白、阳性及阴性对照。检测P300(1:500,英国Abcam公司)及31例SS中E-cadherin(1:200,丹麦DAKO公司),N-cadherin、β-catenin(1:400)、Snail(1:800)、Slug(1:200)(英国Abcam公司)蛋白表达情

况。判定染色结果采用统一评分标准,由两位高年资病理医师独立双盲阅片,结果取平均值。根据阳性细胞百分比和着色强度评分,结合阳性细胞及着色强度相乘分级,积分0~1分为阴性(-),2~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。

1.4 统计学处理 应用SPSS 26.0分析软件,采用卡方检验或Fisher确切概率法对实验所得P300、SYT-SSX表达情况数据进行统计分析,分析P300与滑膜肉瘤临床与病理资料之间的关系以及P300与E-cadherin、N-cadherin、β-catenin、Snail、Slug的相关性。运用Cox回归模型对SS患者总生存时间进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 P300表达与SS临床病理信息的相关性 在40例SS中P300表达率为95%(38/40)。结果表明P300的表达与患者年龄、性别、肿瘤大小、发生部位、融合基因分型、组织学分级、TNM分期以及有无远处转移均无统计学意义(表2)。

表2 P300与滑膜肉瘤临床病理参数的关系

临床参数	n	P300			χ^2	P值
		-	+	++/+++		
年龄(岁)						
≤39	22	1	13	8	0.611	0.870
>39	18	1	9	8		
性别						
男	22	1	14	7	1.730	0.512
女	18	1	8	9		
最大直径(cm)						
≤5	13	0	7	6	1.281	0.633
>5	19	2	8	9		
肿瘤部位						
四肢	22	0	15	7	4.374	0.077
其他	18	2	7	9		
融合基因分型						
1型	28	2	14	12	0.753	0.861
2型	11	0	5	6		
组织学分级						
II	20	1	12	7	0.693	0.868
III	20	1	10	9		
TNM分期						
I、II	15	0	10	5	1.670	0.478
III、IV	25	2	12	11		
远处转移						
否	23	1	11	11	0.898	0.760
是	17	1	10	6		

对所有患者进行随访,仅获得25例患者随访资料,随访时间约为3~69个月,中位随访时间为26个月,其中10例存活,15例死亡。通过Cox回归模

型探讨 SS 患者临床病理参数对患者总生存时间的影 响显示,肿瘤发生转移 ($P = 0.019$) 和 TNM 分期 III ~ IV 期 ($P = 0.003$) 是患者总生存时间的独立危 险因素(表 3),而患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤部 位、融合基因分型以及组织学分级与患者生存时间 没有明显相关性。

表 3 SS 患者生存时间多因素 Cox 回归分析

临床参数	β	SE	P 值	HR(95% CI)
性别(男/女)	-1.512	0.924	0.102	0.220(0.036~1.349)
年龄(≤ 39 岁/ > 39 岁)	1.169	0.862	0.175	3.219(0.594~17.439)
肿瘤直径(≤ 5 cm/ > 5 cm)	0.123	0.866	0.887	1.130(0.207~6.167)
肿瘤部位(躯干/四肢)	0.469	0.699	0.502	1.598(0.406~6.288)
融合基因分型(MFSS/BSS)	0.854	0.896	0.341	2.349(0.406~13.597)
组织学分级(II级/III级)	1.090	0.672	0.105	2.974(0.797~11.091)
TNM 分期(I~II期/III~IV期)	2.043	0.689	0.003	7.711(1.998~29.765)
转移(否/是)	1.436	0.610	0.019	4.204(1.272~13.897)

2.2 SYT-SSX 融合基因与组织学分型的相关性

40 例 SS 患者中 SYT-SSX 融合基因阳性率为 92.5% (37/40),其中 BSS 和 MFSS 分别为 90% (27/30)、100% (10/10)。用一步法 RT-PCR 分别检测 SYT-SSX1 型和 SYT-SSX2 型,扩增产物为 118 bp (图 1)。30 例 BSS 中,SYT-SSX1 型的阳性率为 66.7% (18/27),SYT-SSX2 型为 33.3% (9/27);10 例 MFSS 中,SYT-SSX1 型为 80% (8/10),SYT-SSX2 型为 20% (2/10)。融合基因类型与 SS 组织学类型间的差异无统计学意义($P = 0.688$),可能与样本数量较少有关。

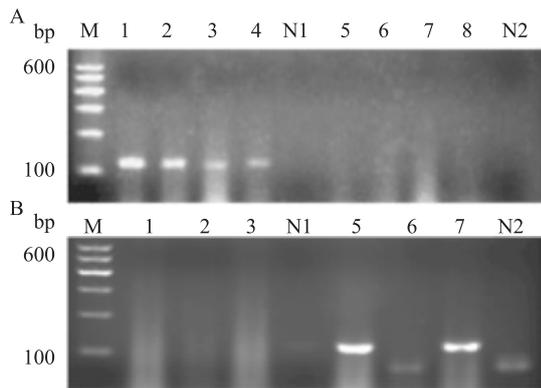


图 1 滑膜肉瘤 SYT-SSX 融合基因 RT-PCR 扩增产物(118bp)电泳图

A:SYT-SSX1;B:SYT-SSX2;1~4:SYT-SSX1 型融合基因 RT-PCR 产物;5~8:SYT-SSX2 型融合基因 RT-PCR 产物;M:DNA 分子量标准;N1:SYT-SSX1 的阴性对照;N2:SYT-SSX2 的阴性对照;泳道 1,5,2,6,3,7,4,8 各为同一病例。

2.3 P300 在 BSS 及 MFSS 中的表达 P300 在肿瘤细胞呈胞核着色。BSS 中 P300 表达率为 93.3%

(28/30),强阳性率为 33.3% (10/30),在上皮样区表达明显高于梭形细胞区(图 2A)。MFSS 中 P300 表达率为 100% (10/10),强阳性率为 60.0% (6/10)(图 2B)。P300 在 MFSS 中的表达阳性强度高于 BSS,两者差异无统计学意义($P < 0.05$)。

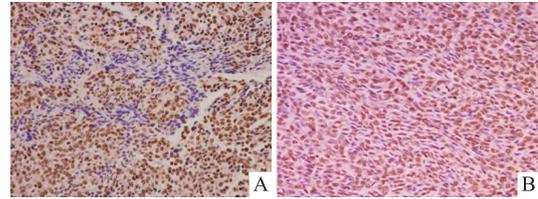


图 2 P300 在滑膜肉瘤不同组织学亚型中的表达

A:P300 在 BSS 上皮细胞成分中呈胞核强阳性,EnVision $\times 100$; B:P300 在 MFSS 胞核弥漫强阳性,EnVision $\times 200$

2.4 P300 与 EMT 相关蛋白在 SS 中表达的相关性

2.4.1 P300 与 EMT 相关蛋白在 SS 不同组织学类型中的表达 分析 P300 阳性表达与 EMT 相关分子表达的相关性(图 3、表 4)。在 BSS 中,P300 的表达与 EMT 相关分子 E-cadherin、N-cadherin、Snail 和 Slug 的表达差异无统计学意义,与 β -catenin 的表达差异有统计学意义($P = 0.027$),P300 高表达的病例中,77.8% (7/9) β -catenin 不表达,反之,P300 低表达的病例中,76.9% (10/13) β -catenin 阳性表达。

表 4 SS 中 P300 与 EMT 相关蛋白表达的关系[n(%)]

相关蛋白	双相型			单相型		
	P300		P 值	P300		P 值
	+/++	+		+/++	+	
E-cadherin			0.609			1.000
+	6(66.7)	11(84.6)		1(20)	0(0)	
-	3(33.3)	2(15.4)		4(80)	4(100)	
N-cadherin			0.178			0.444
+	5(55.6)	11(84.6)		5(100)	3(75)	
-	4(44.4)	2(15.4)		0(0)	1(25)	
β -catenin			0.027			0.444
+	2(22.2)	10(76.9)		0(0)	1(25)	
-	7(77.8)	3(23.1)		5(100)	3(75)	
Snail			1.000			1.000
+	3(33.3)	5(38.5)		4(80)	3(75)	
-	6(66.7)	8(61.5)		1(20)	1(25)	
Slug			0.387			0.048
+	3(33.3)	8(61.5)		1(20)	4(100)	
-	6(66.7)	5(38.5)		4(80)	0(0)	

在 MFSS 中,P300 的表达与 E-cadherin、N-cadherin、 β -catenin 和 Snail 的表达差异无统计学意义,而与 Slug 的表达差异有统计学意义($P = 0.048$),P300 高表达的病例中,80% (4/5) Slug 不表达,P300

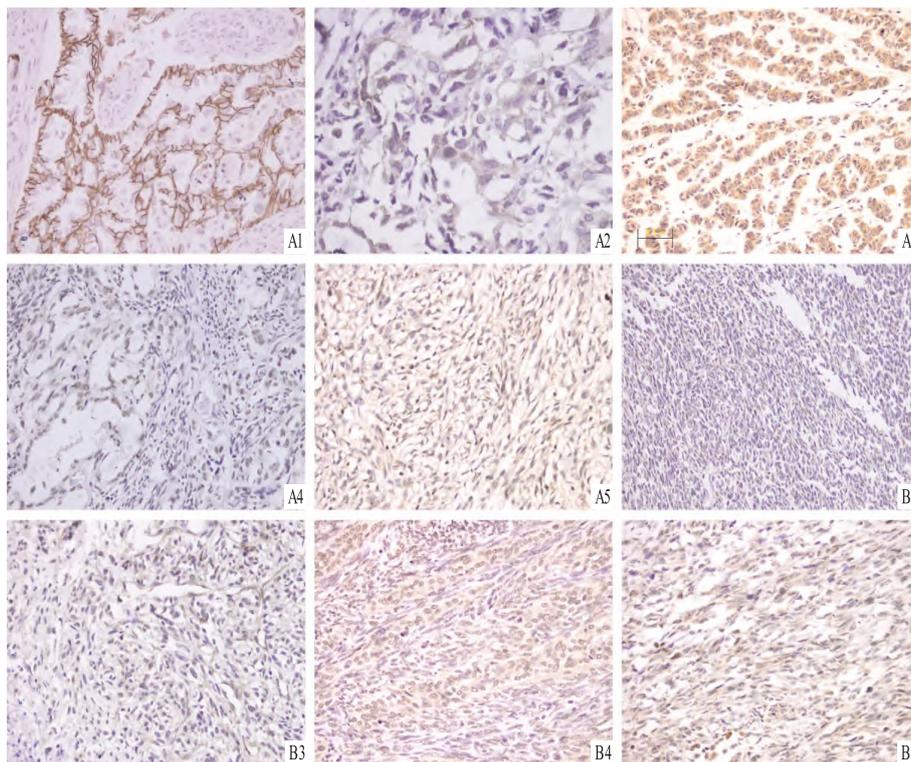


图3 EMT 相关蛋白在 BSS 和 MFSS 中的表达 EnVision ×200

A: 相关蛋白在 BSS 中的表达; B: 相关蛋白在 MFSS 中的表达; 1: E-cadherin (胞膜阳性); 2: N-cadherin (胞膜阳性); 3: β-catenin (胞质阳性); 4: Snail (胞核阳性); 5: Slug (胞核阳性)

低表达的病例中, 100% (4/4) Slug 呈阳性表达。以上结果提示 P300 可能在 SS 的 EMT 过程中发挥一定作用。

2.4.2 P300 与 EMT 相关蛋白在 BSS 不同细胞成分中的表达 分析 BSS 的上皮样细胞成分和梭形细胞成分中 P300 与 EMT 的关系(表 5)。在 BSS 上皮样细胞成分中, P300 的高表达率为 63.3%, 其中 E-cadherin、N-cadherin 和 β-catenin 高表达, Snail 和 Slug 低表达; 而 P300 低表达的病例中 E-cadherin、N-cadherin、β-catenin、Slug 和 Snail 均高表达, 差异无统计学意义。在梭形细胞成分中, P300 的高表达率为 26.7% (8/30)。无论在 P300 高表达还是低表达的病例中, P300 与 EMT 相关蛋白的表达差异均无统计学意义。

3 讨论

几乎所有的 SS 都具有特征性融合基因 SYT-SSX, 其不仅可以作为临床病理诊断有效的检测指标, 而且在致瘤过程中具有重要作用^[4]。SS 的发生发展可能与 EMT 相关, 且融合基因有一定的调控作用。Ladanyi et al^[5] 对 243 例 SS 病例分析发现, 98% 的患者表达 SYT-SSX 基因, 其中 61% 为 SYT-

表 5 BSS 不同细胞成分中 P300 与 EMT 相关蛋白的相关性 [n(%)]

相关蛋白	上皮样细胞成分			梭形细胞成分		
	P300		P 值	P300		P 值
	+/++ (n=19)	+ (n=3)		+/++ (n=8)	+ (n=13)	
E-cadherin			0.205			1.000
+	14(73.7)	3(100.0)		0(0.0)	1(7.7)	
-	5(26.3)	0(0.0)		8(100.0)	12(92.3)	
N-cadherin			0.532			0.673
+	13(68.4)	3(100.0)		4(50.0)	8(61.5)	
-	6(31.6)	0(0.0)		4(50.0)	5(23.1)	
β-catenin			0.221			1.000
+	9(47.4)	3(100.0)		0(0.0)	1(7.7)	
-	10(52.6)	0(0.0)		8(100.0)	12(92.3)	
Snail			0.527			0.631
+	6(31.6)	2(66.7)		3(37.5)	3(23.1)	
-	13(68.4)	1(33.3)		5(62.5)	10(76.9)	
Slug			0.214			0.659
+	8(42.1)	3(100.0)		3(37.5)	7(53.8)	
-	11(57.9)	0(0.0)		5(62.5)	6(46.2)	

SSX1, 37% 为 SYT-SSX2; BSS 中 SYT-SSX1 的表达高于 SYT-SSX2, MFSS 中 SYT-SSX1 的表达低于 SYT-SSX2, 认为 SYT-SSX1 基因可能更容易促进肿瘤细胞上皮分化。Wei et al^[6] 对 37 例 SS 研究发现, SYT-SSX 的表达率为 89.2%, BSS 均为 SYT-SSX1 型, MFSS 均为 SYT-SSX2 型; 表明 SYT-SSX 与 SS 的

组织学分型可能有关。本研究中 66.7% 的 BSS 存在 SYT-SSX1, 33.3% 为 SYT-SSX2, 1 型明显高于 2 型, 与文献报道相符合; 但在 MFSS 中 80.0% 为 SYT-SSX1, 20.0% 为 SYT-SSX2, 和文献报道略有差异, 可能与样本量少有关。

SYT-SSX 可通过干扰 Snail、Slug 对 E-cadherin 的转录抑制作用, 进而影响 EMT 过程^[1]。EMT 与间叶性肿瘤和肉瘤的生物学和临床过程相关, 该过程中上皮细胞溶解细胞间连接, 获得具有增强迁移能力的间充质特性, 促进了肿瘤细胞的浸润和转移。EMT 过程受转录因子、信号通路和 miRNA 等很多因素的影响, 相关的信号通路有 TGF- β 、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、Src、Ras-MAPK 等。TGF- β 作为 EMT 发展中的一个重要的通路, 在肿瘤的发展中发挥重要的促癌作用^[7-8]。课题组前期通过分析 BSS 上皮和间叶两种细胞成分基因组 SNP 的改变, 显示两种成分之间存在 23 个显著差异基因 (包括 P300), 而 P300 是 TGF- β 通路中的一个下游基因^[3, 9]。P300 在 TGF- β 信号通路中起到关键作用, 它作为 Smad3 的转录辅活化因子, 通过与 Smad3 的相互作用或介导组蛋白乙酰化促进了 TGF- β 通路的激活^[10]。

P300 是转录共激活因子组蛋白乙酰转移酶家族中的一员, 参与多种细胞过程如增殖, 分化, 凋亡, 细胞周期调控和 DNA 损伤应答的调节^[11]。de Bruijn et al^[12] 研究发现, SS 相关蛋白 SS18 (也称 SYT 或 SSXT) 作为转录共激活因子, 其活性可能是由 P300 等因子介导的。Krubasik et al^[13] 研究发现, 在结肠癌中 P300 的缺乏导致癌细胞的黏附性降低和迁徙能力增加, 暗示 P300 的缺乏可能促进 EMT 过程。在乳腺癌中的研究中^[14], P300 的高表达与病理组织分型、临床分期和复发转移呈正相关, 缩短了患者的生存期及无疾病进展生存期, 提示 P300 的表达是预测和评估乳腺癌预后的重要独立因素。P300 在肉瘤方面的研究甚少, 主要涉及 P300 作为肉瘤癌蛋白的转录辅活化因子^[12], 但关于滑膜肉瘤临床预后及 EMT 方面的研究甚少。本研究表明, BSS 中 P300 的表达与 E-cadherin、N-cadherin、Snail、Slug 的表达均无关, 但其表达强度与 β -catenin 密切相关; 而在 MFSS 中 P300 的表达强度与 Slug 密切相关。在肿瘤中, Smad 依赖性 TGF- β 通路能够诱导 Snail、Slug 等因子的表达, Wnt/ β -catenin 通路会使细胞质和细胞核中的 β -catenin 过度表达, 从而导致 EMT 的发生以及肿瘤的转移^[8], 以上提示 P300 可能参与 SS

的上皮样细胞分化以及 EMT 过程, 具体机制尚待进一步深入研究。

综上所述, P300 作为 TGF- β 信号通路的下游基因可能参与 SS 上皮分化及 EMT 过程, 在其发生发展中发挥重要作用, 从而影响 SS 的侵袭转移。

参考文献

- [1] Saito T, Nagai M, Ladanyi M. SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(14): 6919-27.
- [2] Wang N, Liu Z H, Zou H, et al. Laser capture microdissection for detecting the expression of epithelial-mesenchymal transition-related genes in epithelial and spindle cells of paraffin-embedded formalin-fixed biphasic synovial sarcoma[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(7): 675-82.
- [3] Qi Y, Wang N, Pang L J, et al. Identification of potential mutations and genomic alterations in the epithelial and spindle cell components of biphasic synovial sarcomas using a human exome SNP chip[J]. *BMC Med Genomics*, 2015, 8: 69.
- [4] Fricke A, Ullrich P V, Cimmiak A F V, et al. Synovial sarcoma microvesicles harbor the SYT-SSX fusion gene transcript: comparison of different methods of detection and implications in biomarker research[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 6146047.
- [5] Ladanyi M, Antonescu C R, Leung D H, et al. Impact of SYT-SSX fusion type on the clinical behavior of synovial sarcoma: a multi-institutional retrospective study of 243 patients[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(1): 135-40.
- [6] Wei Y K, Wang J, Zhu X Z, et al. Detection of SYT-SSX fusion transcripts in paraffin-embedded tissues of synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(7): 1043-7.
- [7] Jiang X B, Zhang Z H, Song C Q, et al. Glucocorticoid A reverses EMT and TGF-beta1-induced EMT by inhibiting TGF-beta1/Smad2/3 signaling pathway in osteosarcoma[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307: 158-66.
- [8] 余韬, 吕飒丽, 李岩. 上皮间质转化及相关因子在胚胎形成和肿瘤发生发展中的作用[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(3): 209-12.
- [9] Qi Y, Wang C C, He Y L, et al. The correlation between morphology and the expression of TGF-beta signaling pathway proteins and epithelial-mesenchymal transition-related proteins in synovial sarcomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(12): 2787-99.
- [10] Wang Y G, Tu K S, Liu D L, et al. p300 acetyltransferase is a cytoplasm-to-nucleus shuttle for SMAD2/3 and TAZ nuclear transport in transforming growth factor beta-stimulated hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1409-23.
- [11] Goodman R H, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(13): 1553-77.

(下转第 324 页)

perforation and 3 cases of intraoperative uncontrollable bleeding. The incidence of postoperative complications in the STER group was lower than that in the ESE group. The postoperative pathological examination revealed that in both groups the tumors were mostly stromal tumor and leiomyoma. A few of the patients were suffering from lipomas and schwannomas. There was no significant difference in terms of the pathological composition of the patients between the two groups.

Key words paracardial submucosal tumor; submucosal; submucosal tunnel endoscopic resection; endoscopic submucosal excavation

(上接第 319 页)

- [12] de Bruijn D R H, Peters W J M, de Sousa Lopes S M C, et al. Targeted disruption of the synovial sarcoma-associated SS18 gene causes early embryonic lethality and affects PPARBP expression [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(19):2936-44.
- [13] Krubasik D, Iyer N G, English W R, et al. Absence of p300 induces cellular phenotypic changes characteristic of epithelial to

mesenchyme transition[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(9):1326-32.

- [14] Xiao X S, Cai M Y, Chen J W, et al. High expression of p300 in human breast cancer correlates with tumor recurrence and predicts adverse prognosis[J]. *Chin J Cancer Res*, 2011, 23(3):201-7.

The clinical significance of P300 and EMT-related proteins in synovial sarcoma

Chen Hao^{1,2}, Zhang Zhen³, Wang Ning^{1,2}, Dong Shuangshuang^{1,2}, Lian Xiaojuan⁴,
Liang Weihua^{1,2}, Jiang Jinfang^{1,2}, Pang Lijuan^{1,2}, Qi Yan^{1,2,5}

(¹Dept of Pathology, Shihezi University School of Medicine & The First Affiliated Hospital to Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832000; ²National Health Commission Key Laboratory of Prevention and Treatment of Central High Incidence Disease, Shihezi 832000; ³Dept of Pathology, The Third Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450000; ⁴Dept of Oncology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260; ⁵Dept of Pathology, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang 524000)

Abstract Objective To explore the role and its clinical significance of P300 in biphasic differentiation and epithelial mesenchymal transition (EMT) process in synovial sarcoma (SS) by detecting the expression of histone acetyltransferase P300 and EMT related molecules. **Methods** 40 cases of SS paraffin embedded tissue samples were collected, and the SYT-SSX fusion gene subtype was detected by RT-PCR. Immunohistochemistry was used to detect the expression of P300 and EMT-related molecules. **Results** ①The positivity of SYT-SSX fusion gene was 92.5% (37/40), including 90% (27/30) of BSS (66.7% SYT-SSX1, 33.3% SYT-SSX2) and 100% (10/10) of MFSS (SYT-SSX1 80%, SYT-SSX2 20%), there was no correlation between histological subtype and fusion gene subtype in SS. ②The rate of positive expression of P300 was 95% (38/40), including 93.3% (28/30) of BSS and 100% (10/10) of MFSS, and there was no significance difference between the expression P300 and histological subtype. ③The expression of P300 was not statistically correlated with clinicopathological parameters of SS, however, COX regression analysis showed that tumour metastasis ($P = 0.019$) and TNM stage (III ~ IV) ($P = 0.003$) were independent risk factors for overall survival of patient. ④The expression of P300 was significantly related with EMT-associated protein β -catenin in the BSS ($P = 0.027$) and Slug in the MFSS ($P = 0.048$), which suggested P300 was closely related to EMT. **Conclusion** P300 may be involved in the biphasic differentiation and the EMT process of SS, suggesting that P300 plays a certain role in SS invasion and migration.

Key words synovial sarcoma; P300; SYT-SSX; epithelial mesenchymal transition; immunohistochemistry