

· 基础研究 ·

牙源性肿瘤中 NEU 基因产物表达分析

第四军医大学口腔医学院 高玉好 杨连甲 陈海军

摘要 *neu* 基因(又叫做 C-erb B-2 和 HER-2 基因),其表达产物为 150~190 kD 的糖蛋白,与表皮生长因子受体在结构上十分相似。本研究利用抗 *neu* 基因表达产物的单克隆抗体观察了 *neu* 基因蛋白产物在牙源性肿瘤中的分布,借以探索牙源性肿瘤的发生与 *neu* 基因扩增的关系。结果发现,正常人牙胚的造釉细胞和造牙本质细胞呈弱阳性;22 例造釉细胞瘤中 16 例阳性;6 例牙源性腺样瘤中 5 例阳性;3 例牙源性钙化上皮瘤均为阳性。因此,牙源性肿瘤的发生可能与 *neu* 基因的过量表达有关。

关键词 牙源性肿瘤 *neu* 基因 免疫组化

neu 基因(又叫做 C-erb B-2 和 HER-2 基因)是一种原癌基因,其表达产物为 150~190 kD 的糖蛋白,与表皮生长因子受体在结构上十分相似。现有的研究发现,一些腺癌如乳腺癌中有 *neu* 基因扩增现象,*neu* 扩增与其蛋白表达产物的免疫组化结果基本一致,并与肿瘤的预后及恶性程度有关^[1]。牙源性肿瘤中 *neu* 基因的扩增与表达研究还未见报道。本研究观察了造釉细胞瘤、牙源性腺样瘤和牙源性钙化上皮瘤中 *neu* 基因的表达与分布,以探索 *neu* 基因与牙源性肿瘤发生的关系。

1 材料和方法

1.1 标本

本研究共有 1980~1993 年诊断为牙源性肿瘤的标本共 31 例,其中造釉细胞瘤 22 例,牙源性腺样瘤 6 例,牙源性钙化上皮瘤 3 例。同时选 2 例乳腺癌和 2 例钟状期人牙胚作对照。所有标本均为 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋切片。部分标本固定后还经 10% 乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙 3 周。

1.2 抗体

本研究所用抗体为 Dako 公司生产的抗 *neu* 蛋白产物的单克隆抗体,工作浓度为 1:500。ABC 试剂盒购自 Vector 公司,其他常规试剂均为分析纯。

1.3 免疫组化染色

切片经脱蜡至水后,分别经含 0.3% 双氧水的甲醇抑制内源酶 30 min,3 mol/L 脲素消化 30 min,1% 硫酸锌恢复抗原性 10 min(750W,微波炉内)。最后,按常规 ABC 方法进行免疫组化染色,DAB 显色。实验中设替代及空白对照。染色结果按照阳性细胞的多少分 4 级:无阳性细胞为阴性(-);33% 以下阳性细胞为弱阳性(+),33%~66% 阳性细胞为中度阳性(++),66% 以上阳性细胞为强阳性(+++)。

2 结 果

2 例乳腺癌全部为强阳性,阳性部位主要为细胞膜和细胞浆。人牙胚的造牙本质细胞和造釉细胞呈弱阳性,其他结构为阴性。所有替代及空白对照均表现为阴性。

22 例造釉细胞瘤中,16 例阳性,其中 8 例强阳性,5 例中度阳性,3 例弱阳性。阳性部位主要限于肿瘤的上皮成分,滤泡结构的周边柱状细胞和中央的星形细胞均为阳性,但以周边柱状细胞较为明显。阳性与否与造釉细胞瘤的组织类型无明显关系(图 1)。

6 例牙源性腺样瘤中,5 例阳性,其中 4 例强阳性,1 例弱阳性。腺管样结构和花瓣样上皮细胞团均为阳性,而钙化结构为阴性(图 2)。

3 例牙源性钙化上皮瘤均为阳性,其中强阳性 2 例,中度阳性 1 例。钙化小体周围的肿瘤细胞呈现阳性反应,但钙化小体和影细胞则为阴性(图 3)。

3 讨 论

肿瘤基因包括原癌基因与抗癌基因,正常的细胞有赖于这两种基因的相互平衡制约,一旦原癌基因被激活或抗癌基因失活,均可导致细胞的癌变。*neu* 基因是原癌基因的一种,最初是从鼠的神经胶质母细胞瘤中分离的。人类与 *neu* 相应的基因是 C-erb B-2,位于 17 号染色体上,其编码的蛋白质与表皮生长因子受体在结构上具有相似之处。女性乳腺癌中 *neu* 基因明显扩增,免疫组化表明其阳性率达 30%,但男性乳腺癌均为阴性。而消化道肿瘤(包括唾液腺肿瘤)中 *neu* 基因的扩增与表达,不同的研究者的结果差异较大。这可能与所用抗体不同以及肿瘤自身的异质性有关^[2~4]。本研究表明,牙源性肿瘤中造釉细胞瘤、牙源性腺样瘤和牙源性钙化上皮瘤的 *neu* 基因表达率分别为 73%, 83%和 66%,这提示,牙源性肿瘤的发生可能与 *neu* 基因的表达有关。

本研究发现,正常牙胚的造釉细胞、造牙本质细胞呈弱阳性,表明 *neu* 基因在正常牙胚中表达较低,而牙源性肿瘤中表达较高,提示牙源性肿瘤中存在着 *neu* 基因的过量表达。*neu* 基因过量表达与牙源性上皮的分化程度有关,肿瘤性牙源性上皮的 *neu* 基因表达较高。

乳腺癌中 *neu* 基因扩增研究表明,*neu* 基因扩增与否与肿瘤的预后和恶性程度有关^[1]。唾液腺肿瘤中,恶性肿瘤以细胞膜阳性为主,而良性肿瘤以细胞浆阳性为主。本研究中 *neu* 基因在牙源性肿瘤中的表达均表现为细胞浆阳性,这与本研究的牙源性肿瘤均为良性肿瘤的特征是一致的。至于 *neu* 基因与牙源性肿瘤的预后关系,由于本文没有涉及到随访资料,还需进一步研究。

(本文图见中心插页 9)

4 参考文献

- 1 Somro S, Shousha S, Taylor T. C-erb B-2 expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol*, 1991;44 : 211
- 2 Hilton DA, Wert KP. C-erb B-2 oncogene product expression and prognosis in gastric carcinoma. *J Clin Pathol*, 1992;45 : 454
- 3 Arnaout AH, Pouson PM, Soomro S, et al. HER2 (c-erb B-2) oncoprotein expression in colorectal adenocarcinoma; an immunohistological study using three different antibodies. *J Clin Pathol*, 1992;45 : 726
- 4 Gutman M, Ravia T, Assaf D, et al. Amplification of c-myc and c-erb B-2 proto-oncogene in human solid tumors. Frequency and clinical significance. *Int J Cancer*, 1989;44 : 802

(1993-09-23 收稿)

Overexpression of Neu Gene in Odontogenic Tumors

Gao Yuhao, Yang Lianjia, Chen Haijun

Department of Oral Pathology, Stomatological College,

The Fourth Military Medical University

Abstract

Neu gene (C-erb B-2 or HER-2 gene) was a kind of proto-oncogene, its expression product was 150-190 kD protein, and its structure was similar to that of epithelial growth factor receptor. In this study, the expression of *neu* gene in odontogenic tumors, including ameloblastomas (22 cases), odontogenic adenomatoid tumor (OAT, 6 cases), and calcifying epithelial odontogenic tumor (CEOT, 3 cases), was observed using immunohistochemistry in order to study the relationship between the development of odontogenic tumors and the expression of *neu* gene. The results showed that, of 22 cases of ameloblastomas, 16 were positive; of 6 cases of OAT, 5 positive; all 3 cases of CEAT were positive for *neu*. So the development of odontogenic tumors might be associated with the overexpression of the *neu* gene.