

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.07.022

STAT5 和 c-myc 在大肠癌中的表达及意义

吴民华¹, 陈小毅², 梁艳清¹

Expression of STAT5 and c-myc in Colorectal Carcinoma and Its Clinical Significance

WU Min-hua¹, CHEN Xiao-yi², LIANG Yan-qing¹

1. Department of Histology and Embryology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China, 2. Department of Pathology

Corresponding Author: CHEN Xiao-yi, E-mail: xychen@gdmc.edu.cn

Abstract: Objective To explore the expression of signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5) and c-myc in colorectal carcinoma(CRC) tissues and its correlation with clinicopathological features. **Methods** Protein levels of STAT5 and c-myc in CRC(56 cases) and colorectal adenoma(16 cases) tissues were detected by immunohistochemistry method. **Results** The positive rate of STAT5 in CRC (34/56, 60.7%) was higher than that in colorectal adenoma(3/16, 18.8%), $P<0.01$. STAT5 expression was related to Dukes stage and lymph node metastasis($P<0.05$). The positive rate of c-myc in CRC (35/56, 62.5%) was also higher than that in colorectal adenoma(4/16, 25.0%), $P<0.01$. However, c-myc expression was not associated with differentiation degree, Dukes stage and lymph node metastasis ($P>0.05$). There was a positive correlation between the expression of STAT5 and c-myc in CRC ($r=0.359, P<0.01$). **Conclusion** STAT5 and c-myc play a role in the oncogenesis and development of CRC. STAT5 can be used to evaluate the biological behavior of CRC. The expression of c-myc is probably regulated by STAT5 in CRC.

Key words: STAT5; c-myc; Colorectal carcinoma; Immunohistochemistry

摘要:目的 探讨大肠癌中 STAT5 和 c-myc 蛋白表达与肿瘤病理特征的关系及两者的相关性。**方法** 采用免疫组织化学 SP 法检测 56 例大肠癌组织 STAT5 和 c-myc 蛋白的表达,同时选取 16 例大肠腺瘤组织作对照。**结果** STAT5 在结肠癌组织中的阳性表达率(34/56,60.7%)明显高于大肠腺瘤组织(3/16,18.8%), $P<0.01$ 。STAT5 表达与肿瘤 Dukes 临床分期及淋巴结转移均呈正相关($P<0.05$)。c-myc 在结肠癌组织中的阳性表达率(35/56,62.5%)明显高于大肠腺瘤组织(4/16,25.0%), $P<0.01$ 。c-myc 表达与肿瘤分化程度、Dukes 临床分期及淋巴结转移等均无明显相关($P>0.05$)。STAT5 和 c-myc 在大肠癌中表达呈正相关($r=0.359, P<0.01$)。**结论** STAT5 和 c-myc 在大肠癌的发生发展中起重要作用;STAT5 检测可作为判断大肠癌恶性程度的指标;大肠癌中 c-myc 表达可能受 STAT5 调控。

关键词: STAT5; c-myc; 大肠癌; 免疫组织化学

中图分类号:R735.3⁺4 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2011)07-0806-03

0 引言

信号转导与转录活化因子 5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)是 STATs 蛋白家族的重要成员,具有信号转导和激活转录双重功能。STAT5 被活化后可与细胞核内特异的 DNA 序列相结合,调控多种靶基因的转录,从而影

响细胞的增殖、分化、运动等多种活动^[1]。研究发现,STAT5 蛋白在人类血液系统恶性肿瘤及多种实体性肿瘤异常表达,有望成为肿瘤生物治疗的新靶点^[2-3,6-7]。我们通过免疫组织化学方法检测 STAT5 和 c-myc 蛋白在大肠癌中的表达,探讨其与大肠癌发生、发展及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

收集广东医学院第一、第二附属医院 2009 年 6 月—2010 年 3 月间手术切除大肠腺癌标本 56 例。患者中男 38 例,女 18 例,年龄 35~85 岁,中位年龄

收稿日期:2010-06-03;修回日期:2011-01-26

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(031963)

作者单位:1. 524023 广东湛江,广东医学院组织学与胚胎学教研室, 2. 病理学教研室

通信作者: 陈小毅, E-mail: xychen@gdmc.edu.cn

作者简介:吴民华(1981-),男,硕士,讲师,主要从事肿瘤分子生物学的研究

65 岁。肿瘤直径 ≥ 5 cm 者 35 例, < 5 cm 者 21 例。组织学分级: 高分化癌 7 例、中分化癌 39 例、低分化癌 10 例。按我国 Dukes 临床分期标准: A + B 期 33 例, C + D 期 23 例; 有淋巴结转移 33 例, 无淋巴结转移 23 例。同时取同期大肠腺瘤组织 16 例作对照。大肠癌患者手术前均未进行放化疗, 病例资料完整。

1.2 主要试剂

兔抗人 STAT5 多克隆抗体购自北京奥博森公司; 鼠抗人 c-myc 单克隆抗体、SP 免疫组织化学试剂盒及 DAB 显色试剂盒均购自北京中杉公司。

1.3 实验方法

采用抗生物素蛋白-过氧化物酶连接(SP)免疫组织化学方法。用已知的阳性标本作阳性对照, PBS 代替一抗作阴性对照。具体操作步骤按常规进行, 一抗稀释度: STAT 5 为 1 : 75, c-myc 为 1 : 150。

1.4 结果判定

参照文献^[4]并稍加修改, 以细胞质或胞核中出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 随机选择 5 个高倍视野, 计数 1 000 个细胞, 阳性细胞数 $\leq 10\%$ 为蛋白表达阴性(-), $> 10\%$ 为蛋白表达阳性(+).

1.5 统计学方法

统计分析采用 SPSS 13.0 软件, 计数资料进行 χ^2 检验、Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STAT5 和 c-myc 蛋白在大肠癌和大肠腺瘤中的表达

56 例大肠癌中 26 例表现为 STAT5 和 c-myc 共阳性表达。STAT5 主要表达于癌细胞细胞质中。

c-myc 表达于癌细胞细胞质和(或)细胞核, 肿瘤间质细胞偶有着色; 在大肠腺瘤中多呈阴性表达。与大肠癌组织相比, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 1、图 1。

2.2 STAT5 表达与大肠癌临床病理特征的关系

STAT5 和 c-myc 表达与患者年龄、性别、肿瘤大小及分化程度均无明显相关性($P > 0.05$)。STAT5 表达与 Dukes 临床分期及淋巴结转移相关($P < 0.05$)。c-myc 表达在 Dukes 临床分期较高及有淋巴结转移的患者组织中表达也高于 Dukes 分期较低及无淋巴结转移者, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 大肠癌组织中 STAT5 和 c-myc 表达的相关性

Spearman 相关性分析结果表明, 大肠癌组织中 STAT5 和 c-myc 表达呈正相关($r = 0.359, P < 0.01$)。

3 讨论

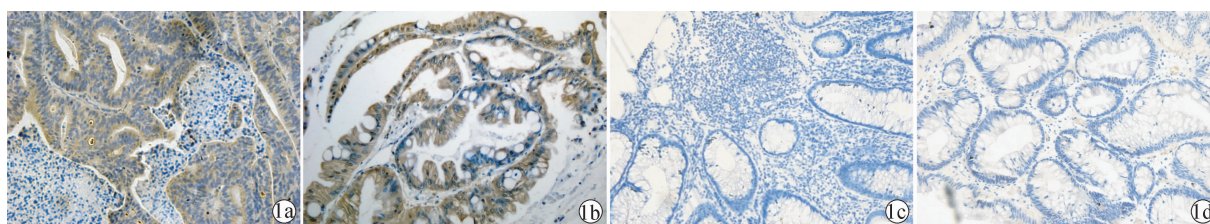
STATs 蛋白家族中, STAT5 和 STAT3 与肿瘤发生关系最为密切。STAT5 是一种细胞质蛋白, 它可被多种细胞因子、生长因子及细胞内酪氨酸蛋白激酶等激活并形成蛋白二聚体转位入核, 与特定的 DNA 序列相结合, 从而诱导 c-myc、cyclinD1、Bcl-2、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等多种与细胞增殖、凋亡、侵袭密切相关的关键基因的高表达。这些效应基因通过促进细胞周期进展、抑制细胞凋亡, 在细胞恶性转化过程中起关键作用^[5]。

马向涛等^[8]发现, STAT5 反义寡核苷酸转染结肠癌细胞 HT29 后, 可阻断其内源性 STAT5 信号

表 1 大肠癌和大肠腺瘤组织中 STAT5 及 c-myc 蛋白的表达情况

Table 1 Expression of STAT5 and c-myc proteins in CRC and colorectal adenoma tissues

Types of tissue	n	STAT5		Positive rate(%)	χ^2	P	c-myc		Positive rate(%)	χ^2	P
		+	-				+	-			
CRC	56	34	22	60.7	8.773	0.003	35	21	62.5	7.049	0.008
Colorectal adenoma	16	3	13	18.8			4	12	25.0		



1a: positive expression of STAT5 in CRC tissue; 1b: positive expression of c-myc in CRC tissue; 1c: negative expression of STAT5 in colorectal adenoma tissue; 1d: negative expression of c-myc in colorectal adenoma tissue

图 1 STAT5 及 c-myc 蛋白在大肠癌和大肠腺瘤中的表达(SP $\times 200$)

Figure 1 Expression of STAT5 and c-myc in CRC and colorectal adenoma tissues(SP $\times 200$)

表 2 大肠癌患者组织 STAT5、c-myc 表达与临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between expressions of STAT5 and c-myc and clinicopathological features of CRC

Items	n	STAT5	χ^2	P	c-myc	χ^2	P
Age(years)							
<60	18	11(61.1)			12(66.7)		
≥60	38	23(60.5)	0.002	0.967	23(60.5)	0.196	0.658
Gender							
Male	38	24(63.2)			26(68.4)		
Female	18	10(55.6)	0.296	0.586	9(50.0)	1.768	0.184
Tumor size							
<5 cm	21	12(57.1)			13(51.9)		
≥5 cm	35	22(62.9)	0.180	0.672	22(62.9)	0.005	0.943
Differentiation degree							
Moderate and high	46	29(63.0)			29(63.0)		
Low	10	5(50.0)	0.586	0.444	6(60.0)	0.000	1.000
Dukes stage							
A+B	33	19(42.4)			18(54.5)		
C+D	23	3(87.0)	11.269	0.001	17(73.9)	2.169	0.141
Lymph node metastasis							
Negative	33	16(48.5)			19(57.6)		
Positive	23	18(78.3)	5.039	0.025	16(69.6)	0.831	0.362

转导通路,促进细胞凋亡。欧云菘等^[9]研究发现,大肠癌组织中活化 STAT5 在结肠癌组织中表达与细胞凋亡效应蛋白 Caspase-3 表达及肿瘤 TNM 分期晚呈正相关。我们的结果也表明,STAT5 蛋白在大肠癌呈过表达,且与肿瘤 Dukes 临床分期较高及有淋巴结转移呈正相关,提示 STAT5 表达促进了大肠癌细胞的增殖和侵袭转移。其机制可能与 STAT5 可正向调控 VEGF、MMPs 表达,从而促进肿瘤血管生成、降解细胞外基质成份有关。

c-myc 癌基因是重要的细胞周期调控因子之一,它对静息期细胞转入分裂周期有重要作用,在转录和细胞周期调控中起关键作用^[10]。c-myc 表达可促进细胞增殖、参与细胞凋亡,与多种肿瘤发生、发展密切相关^[11]。刘剑仑等^[12]研究发现,大肠正常黏膜、大肠腺瘤及大肠癌组织中 c-myc 表达依次增高,且其表达与肿瘤淋巴结转移正相关。本研究也显示 c-myc 在大肠癌中明显高于大肠腺瘤,这些结果提示 c-myc 是大肠癌发生过程中的早期事件。本研究发现 c-myc 在有淋巴结转移的大肠癌组织中表达水平高于无淋巴结转移者,但差异无统计学意义,与刘剑仑等^[12]结果不一致。这可能是实验方法、结果判断等不统一所致,c-myc 与大肠癌淋巴结转移的关系有待进一步明确。本研究还显示大肠癌组织中 STAT5 和 c-myc 表达呈正相关。c-myc 是 STAT5 信号通路下游的靶基因,大肠癌中 c-myc 可能扮演同样的角色,其表达可能受 STAT5 直接调控。

参考文献:

[1] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(11):798-809.

[2] Hoelbl A, Schuster C, Kovacic B, et al. Stat5 is indispensable for the maintenance of bcr/abl-positive leukaemia [J]. EMBO Mol Med, 2010, 2(3):98-110.

[3] Gu L, Vogiatzi P, Puhf M, et al. Stat5 promotes metastatic behavior of human prostate cancer cells in vitro and in vivo [J]. Endocr Relat Cancer, 2010, 17(2):481-493.

[4] 王琰, 王中彬, 哈敏文. 非小细胞肺癌组织中 stathmin、p53 蛋白表达及其临床意义 [J]. 山东医药, 2009, 49(14):22-24.

[5] Adach A, Ellert-Miklaszewska A, Kaminska B. Molecular characterization of STAT signaling in inflammation and tumorigenesis [J]. Methods Mol Biol, 2009, 512:265-278.

[6] Spiekermann K, Biethahn S, Wilde S, et al. Constitutive activation of STAT transcription factors in acute myelogenous leukemia [J]. Eur J Haematol, 2001, 67(2):63-71.

[7] Xi S, Zhang Q, Gooding WE, et al. Constitutive activation of Stat5b contributes to carcinogenesis in vivo [J]. Cancer Res, 2003, 63(20):6763-6771.

[8] 马向涛, 余力伟, 王杉, 等. Stat5 反义寡核苷酸联合 Jak 激酶抑制剂 AG490 调控结肠癌细胞增殖与凋亡的分子机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2006, 33(12):883-886.

[9] 欧云菘, 马向涛, 余力伟. STAT5 信号转导通路及其靶基因产物与结直肠癌恶性潜能的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15 (11):1306-1309.

[10] 孙迎春, 张晓慧, 张爱荣, 等. c-myc 反义寡核苷酸对卵巢癌细胞 COC1/DDP 顺铂耐药的逆转作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14(3):269-274.

[11] Albiñ A, Johnsen JI, Henriksson MA. MYC in oncogenesis and as a target for cancer therapies [J]. Adv Cancer Res, 2010, 107:163-224.

[12] 刘剑仑, 葛莲英, 张贵年. p53、c-myc、PCNA 在大肠癌过度表达的临床意义 [J]. 大肠肛门病外科杂志, 2004, 10(1):21-23.

[编辑:周永红;校对:安 凤]