

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.01.019

· 短篇论著 ·

GATA3 在乳腺癌组织中的表达及其与 ER 表达的关系

Expression of GATA3 in breast cancer tissues and its relationship with ER expression

谢轶群^{1,2}, 施俊义¹, 李曦洲¹, 隋金珂¹, 裔海鹰² (1. 第二军医大学 长海医院 普外科, 上海 200433; 2. 上海市黄浦区中心医院 乳腺外科, 上海 200002)

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌组织中 GATA3 的表达及其与 ER 表达的关系, 以及 GATA3 在乳腺癌发生中的意义。方法: 采用免疫组化方法检测了上海市黄浦区中心医院 2004 年至 2005 年间外科手术切除的 100 例乳腺癌组织和 61 例癌旁乳腺组织中 GATA3 的表达水平, 分析其与 ER 表达和乳腺癌患者临床病理特征间的关系。结果: GATA3 在癌旁乳腺组织中的阳性表达率(82.0%)明显高于乳腺癌组织(60.0%) ($\chi^2 = 8.45, P < 0.01$), 但在不同病理类型乳腺癌中表达无差异($\chi^2 = 0.74, P > 0.05$)。GATA3 的表达和患者年龄、肿瘤大小无关($P > 0.05$), 与乳腺癌组织分级、淋巴结转移相关($P < 0.05$)。乳腺癌组织中 GATA3 的阳性表达与 ER 的阳性表达存在着显著的正相关($r = 0.49, P < 0.01$)。结论: 乳腺癌组织低表达 GATA3, GATA3 表达与 ER 表达正相、与乳腺癌的发生、发展、转移和预后相关。

[关键词] GATA3; 乳腺癌; 雌激素受体

[中图分类号] R737.9; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)01-0089-03

乳腺癌是女性最主要的恶性肿瘤之一, 其发病机制尚不明确, 治疗、预后中仍存在许多待解决的问题。相同组织病理类型、相同分期、相同治疗的患者预后不尽相同, 使得乳腺癌相关分子标记的研究越来越受到重视。乳腺癌依据雌激素受体(estrogen receptor, ER)状态分为阳性和阴性两大类, 不同 ER 状态的乳腺癌其发生、生物学特性、治疗及预后不同^[1]。近期国外研究^[2-5]发现, GATA 转录因子家族中的成员 GATA3 能调节多种细胞的分化, 在乳腺癌的发生、发展中起重要的作用。本实验采用免疫组化方法检测并分析 GATA3 与 ER 表达以及与乳腺癌病理指标间的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集上海市黄浦区中心医院 2004 年至 2005 年间外科手术切除的乳腺癌组织标本共 100 例, 各组织标本均有完整术后病理资料。所有患者术前均未经过放、化疗及内分泌治疗。患者均为女性, 年龄 26~83 岁, 平均为(54.9±10.3)岁。其中导管原位癌 13 例、浸润性导管癌 56 例、浸润性小叶癌 22 例、浸润性神经内分泌癌 2 例、黏液腺癌 4 例、派杰病 3 例。100 例乳腺癌组织标本中 ER 阳性 70 例、伴有腋窝淋巴结转移的 24 例。癌旁乳腺组织标本 61 例, 选自乳腺癌患者标本中距癌组织边缘 5 cm 以上的乳腺组织。

1.2 主要试剂

GATA3 兔抗人多克隆抗体购自上海亿欣生物

科技有限公司, En Vision 试剂购自上海蓝创生物科技发展有限公司, 对二甲胺基偶氮苯(DAB)显色试剂盒购自福州迈新生物技术有限公司。

1.3 免疫组化检测乳腺癌组织 GATA3 的表达

免疫组织化学采用 En Vision 法染色。石蜡切片浸入 0.05 mol/L EDTA pH 8.0 的缓冲液, 微波(98℃)加热 10 min, 重复 2 次, 自然冷却 20 min, 进行热诱导抗原修复。滴加一抗抗 GATA3 多克隆抗体(1:100), 4℃孵育过夜。滴加酶标记的抗兔/鼠通用型二抗(En Vision 试剂 A 液, 即用型), 室温湿盒中孵育 60 min。DAB 显色 3 min, 苏木精衬染, 光镜观察结果。以 PBS 代替一抗作阴性对照, 以已知阳性片作阳性对照。GATA3 染色阳性的判定标准: 细胞胞核中出现棕黄色颗粒为 GATA3 阳性。每张切片随机选择 5 个高倍视野, 按阳性细胞数占同类细胞的百分比判定, 阳性细胞数≥20%为 GATA3 表达阳性^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计学软件, χ^2 检验和

[基金项目] 上海市黄浦区卫生事业发展基金资助项目(No. HWY-07156)。Project supported by the Health Care Development Foundation of Huangpu District in Shanghai (No. HWY-07156)

[作者简介] 谢轶群(1977-), 女, 上海市人, 硕士生, 主治医师, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究。E-mail: xieyiqun@yahoo.cn

[通信作者] 施俊义(SHI Jun-yi, corresponding author), E-mail: shijunyi666@126.com

[网络出版] 2011-01-25; <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20110125.1122.026.html>

Spearman 分析检验各指标间的差异和相关性, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织中 GATA3 的表达

在癌旁乳腺组织和乳腺癌组织中均可见有 GATA3 的阳性表达, 为深棕色及棕黄色颗粒, 主要位于细胞核(图 1), 在 61 例癌旁乳腺组织中, GATA3 阳性表达率为 82.0%(50/61); 在 100 例乳腺癌组织中 GATA3 阳性表达率为 60.0%(60/100)。癌旁乳腺组织中表达率较高($\chi^2 = 8.45, P < 0.01$), 且仅表达于导管上皮细胞, 不表达于肌上皮细胞(基底细胞)。但在不同组织病理类型的乳腺癌组织之间, GATA3 的表达差异无统计学意义($\chi^2 = 0.74, P > 0.05$) (表 1)。

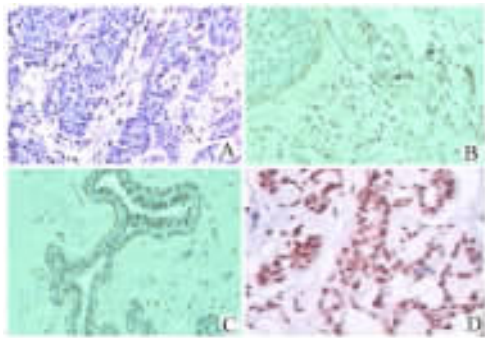


图 1 乳腺癌组织和癌旁乳腺

组织中 GATA3 的表达 (En Vision, $\times 200$)

A: 乳腺癌组织中 GATA3 的阳性表达; B: 乳腺癌组织中 GATA3 的阴性表达; C: 癌旁乳腺组织中 GATA3 的阳性表达; D: 癌旁乳腺组织中 GATA3 的阴性表达

表 1 GATA3 在不同病理类型乳腺癌组织中的表达

| 病理类型 | N | GATA3(n) | | 阳性率(%) |
|--------|----|------------|----|----------|
| | | + | - | |
| 浸润性导管癌 | 56 | 34 | 22 | 60.7 |
| 导管原位癌 | 13 | 9 | 4 | 69.2 |
| 浸润性小叶癌 | 22 | 11 | 11 | 50.0 |
| 神经内分泌癌 | 2 | 1 | 1 | 50.0 |
| 黏液腺癌 | 4 | 3 | 1 | 75.0 |
| 派杰病 | 3 | 2 | 1 | 66.7 |

2.2 乳腺癌组织中 GATA3 与 ER 表达的相关性

100 例乳腺癌组织中 ER 阳性表达率 70%(70/100), GATA3 阳性表达率 60%(60/100)。ER 呈阳性表达的 70 例乳腺癌组织中 GATA3 的阳性表达率

75.7%(53/70), ER 呈阴性表达的 30 例乳腺癌组织中 GATA3 的阳性表达率 23.3%(7/30)。ER 阳性表达与 GATA3 阳性表达存在显著的正相关关系($\chi^2 = 24.00, r = 0.49, P < 0.01$, 表 2)。

表 2 乳腺癌组织中 GATA3 与 ER 表达的相关性

| ER | N | GATA3(n) | | 阳性率(%) |
|----|----|------------|----|----------|
| | | + | - | |
| 阳性 | 70 | 53 | 17 | 75.7 |
| 阴性 | 30 | 7 | 23 | 23.3** |

** $P < 0.01$ vs ER 阳性

2.3 乳腺癌组织中 GATA3 的表达与临床病理指标的关系

本研究结果表明, GATA3 的表达与乳腺癌组织分级、淋巴结转移等指标相关($P < 0.05$), 但与患者年龄、肿瘤大小无关($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 乳腺癌组织中 GATA3 的表达与临床病理指标的关系

| 病理指标 | N | GATA3(n) | | 阳性率(%) | χ^2 | r | P |
|--------------|----|------------|----|----------|----------|-------|-------|
| | | + | - | | | | |
| 组织分级 | | | | | | | |
| II | 36 | 27 | 9 | 75.0 | 8.63 | 0.39 | <0.01 |
| III | 20 | 7 | 13 | 35.0 | | | |
| 肿块大小(L/cm) | | | | | | | |
| ≤ 2 | 28 | 18 | 10 | 64.3 | 0.61 | | >0.05 |
| >2 | 56 | 31 | 25 | 55.4 | | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | |
| + | 24 | 9 | 15 | 37.5 | 6.00 | -0.27 | <0.05 |
| - | 60 | 40 | 20 | 66.7 | | | |
| 年龄(岁) | | | | | | | |
| ≤ 50 | 29 | 15 | 14 | 51.7 | 1.17 | | >0.05 |
| >50 | 71 | 45 | 26 | 63.4 | | | |

3 讨论

GATA3 属于 GATA 转录因子家族(成员包括 GATA1 ~ GATA6), 定位于染色体 10p15, 以高亲和力结合(A/T)GATA(A/G)序列^[2,7]。GATA 家族依据结构特征和表达模式分为两大类: 一类为 GATA1、GATA2 和 GATA3, 主要在造血细胞中表达; 另一类包括 GATA4、GATA5 和 GATA6, 主要在心血管系统及肝、肺等内胚层来源的组织中表达^[8]。其中, GATA3 能调节多种细胞的分化, 包括 T 辅助细胞、脂肪细胞及乳腺导管上皮细胞^[3-5]。

乳腺组织源于共同的多能祖细胞, 由不同途径

各自分化而成,类似 Th1/Th2 系统^[9-10]。本研究显示乳腺癌旁组织 GATA3 表达率较高(82.0%),并仅表达于导管上皮细胞,在肌上皮细胞(基底细胞)中无表达。提示 GATA3 与乳腺导管上皮细胞的发生可能相关。Kouros-Mehr 等^[11]发现,敲除 GATA3 基因的小鼠出现严重的乳腺发育缺陷,且 GATA3 在乳腺导管发生中具有重要的促进延伸和分支的作用。Asselin-Labat^[12]等发现,GATA3 是导管上皮细胞分化的关键调节因子,为成熟导管上皮细胞的标志,与乳腺导管上皮细胞的发生相关。

本研究显示,GATA3 在正常乳腺中表达率高于乳腺癌组织(82.0% vs 60.0%, $P < 0.01$),提示 GATA3 与乳腺癌的发生相关。同时 GATA3 在 ER 阳性和 ER 阴性乳腺癌的发生中所起作用不同,GATA3 的表达可能与 ER(+) 的乳腺癌发生相关;而 GATA3 的表达缺失可能与 ER(-) 的乳腺癌发生相关,但其具体机制尚不明确。Asselin-Labat 等^[12]发现,GATA3 缺失导致乳腺细胞发育障碍,使乳腺细胞出现类似肿瘤细胞的特征。Tlsty 等^[13]发现,GATA3 的缺失可能与 ER(-) 乳腺癌的发生有关,其分子机制并不明确。Pei 等^[14]发现,GATA3 能抑制周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)抑制因子 p18(INK4c)的转录,INK4c 缺陷小鼠伴发自发性 ER(+) 导管上皮细胞癌,但 GATA3 的表达能否直接诱发 ER(+) 乳腺癌的发生有待进一步研究明确。

目前,GATA3 在乳腺癌预后分析中的作用是研究的热点之一,研究结果也存在分歧。Mehra 等^[15]发现,预后差的浸润性癌中 GATA3 低表达;但 Voduc 等^[16]的研究发现,GATA3 不是独立的预后因子;Ciocca 等^[6]发现,ER(+) 并接受内分泌治疗的乳腺癌患者中,GATA3 的表达具有中等强度预后价值;Jacquemier 等^[17]发现,ER(+) 并接受内分泌治疗的乳腺癌患者中 GATA3、血管癌旁浸润、Ki67、P53 的表达与预后相关。本研究显示,GATA3 的表达与乳腺癌组织分级、淋巴结转移、ER 状态等相关,但与患者年龄、肿瘤大小无关。此外,结合本研究中 GATA3 表达与 ER 表达高度相关($r = 0.49$),因此在分析 GATA3 对乳腺癌预后的作用时应充分考虑 ER 的影响,建议首先在 ER(+) 乳腺癌患者中进行 GATA3 预后价值的研究。

[参考文献]

[1] Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.

- [2] Merika M, Orkin SH. DNA-binding specificity of GATA family transcription factors [J]. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(7): 3999-4010.
- [3] Pai SY, Truitt ML, Ho IC. GATA-3 deficiency abrogates the development and maintenance of T helper type 2 cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(7): 1993-1998.
- [4] Kaufman CK, Zhou P, Pasolli HA, et al. GATA-3: An unexpected regulator of cell lineage determination in skin [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(17): 2108-2122.
- [5] Kouros-Mehr H, Werb Z. Candidate regulators of mammary branching morphogenesis identified by genome-wide transcript analysis [J]. *Dev Dyn*, 2006, 235(5): 3404-3412.
- [6] Ciocca V, Daskalakis C, Ciocca RM, et al. The significance of GATA3 expression in breast cancer: A 10-year follow-up study [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(4): 489-495.
- [7] Joulin V, Bories D, Eléouet JF, et al. A T-cell specific TCR delta DNA binding protein is a member of the human GATA family [J]. *EMBO J*, 1991, 10(7): 1809-1816.
- [8] Patient RK, McGhee JD. The GATA family (vertebrates and invertebrates) [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2002, 12(4): 416-422.
- [9] Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell [J]. *Nature*, 2006, 439(7072): 84-88.
- [10] Stingl J, Eirew P, Ricketson I, et al. Purification and unique properties of mammary epithelial stem cells [J]. *Nature*, 2006, 439(7079): 993-997.
- [11] Kouros-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, et al. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland [J]. *Cell*, 2006, 127(5): 1041-1055.
- [12] Asselin-Labat ML, Sutherland KD, Barker H, et al. GATA-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(2): 201-209.
- [13] Tlsty TD. Luminal cells GATA have it [J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(2): 135-136.
- [14] Pei XH, Bai F, Smith MD, et al. CDK inhibitor p18(INK4c) is a downstream target of GATA3 and restrains mammary luminal progenitor cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 389-401.
- [15] Mehra R, Varambally S, Ding L, et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11259-11264.
- [16] Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(2): 365-373.
- [17] Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(2): R23.

[收稿日期] 2010-10-22

[修回日期] 2010-12-15

[本文编辑] 王莹