恶性肿瘤的诊断与治疗 文章编号：0253-3626（2011）05-0535-04

GATA6、ROR2 和 STAT3 在膀胱移行细胞癌的表达及其意义

张龙波，苟 欣，何卫阳，周青松
（重庆医科大学第一附属医院泌尿外科，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨核转录因子 GATA6、发育调节激酶 ROR2 和信号转导因子 STAT3 在膀胱移行细胞癌中的表达及其临床意义。方法：采用免疫组织化学 SP 法检测 72 例膀胱移行细胞癌（Bladder transitional cell carcinoma，BTCC）组织中 GATA6、ROR2 和 STAT3 的表达，并将结果与病理分级、临床分期、肿瘤复发等临床病理资料进行统计学分析。结果：GATA6、ROR2 和 STAT3 在 BTCC 的表达分别为：22.2%、61.1%、79.2%。不同病理分级和临床分期组间 GATA6 的表达差异无统计学意义（$P>0.05$），但复发组与未复发组间其表达差异有统计学意义（$P<0.05$）；不同病理分级、临床分期，复发组与未复发组间 ROR2 的表达差异有统计学意义（$P<0.05$）；不同病理分级组间 STAT3 表达差异有统计学意义（$P<0.05$），不同临床分期、复发与未复发组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。（2）ROR2、STAT3 在 BTCC 中的表达具有统计学相关性（$r_s=0.443$，$P<0.05$）；GATA6 在 BTCC 中的表达与 ROR2、STAT3 无统计学相关。结论：STAT3、ROR2 和 GATA6 可能都参与了 BTCC 的进展；ROR2 与 STAT3 可能存在共同的信号通路；检测 GATA6、ROR2 和 STAT3 可能对判断 BTCC 的进展和预后有一定价值。

【关键词】膀胱移行细胞癌；GATA6；ROR2；STAT3
【中国图书分类法分类号】R737.14 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-12-05

Expression and significance of GATA6, ROR2 and STAT3 in bladder cell carcinoma

ZHANG Long-bo, GOU Xin, HE Wei-yang, ZHOU Qing-song
(*Department of Urology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the expression and clinical significance of GATA6, ROR2, and STAT3 in bladder transitional cell carcinoma (BTCC). *Methods*: Expression of GATA6, ROR2, and STAT3 in 72 cases of BTCC detected by immunohistochemical SP method, and the results were analyzed statistically. *Results*: (1) The positive expression rate of GATA6 was significantly higher in recurrence group than in unrecurrence group ($P<0.05$), while the expression of GATA6 did not increase with the ascended differentiation grade and pathology staging ($P>0.05$). (2) Positive expression rate of ROR2 in BTCC increased with the increase of differentiation grade and pathology staging ($P<0.05$), and the expression rate of ROR2 was higher in recurrence group. (3) Positive rate of STAT3 in BTCC was significantly different among the different differentiation grade group ($P<0.05$), and was of no significant difference in pathology staging group and recurrences group ($P>0.05$). (4) There was a highly significant positive correlation between the expression of ROR2 and STAT3 ($rs=0.443$, $P<0.05$), but there was no significant positive correlation between ROR2 and GATA6, or between STAT3 and GATA6 ($P>0.05$). *Conclusion*: GATA6, ROR2 and STAT3 might contribute to the development and recurrence of bladder transitional cell carcinoma.

【Key words】bladder transitional cell carcinoma; GATA6; ROR2; STAT3

膀胱癌是常见的恶性肿瘤之一，其发病率和病死率均居泌尿外科肿瘤首位，其绝大部分来自上皮组织，90%为移行细胞癌。GATA6 是一种进化保守的转录调节因子，在正常心脏和血管系统特异分化和器官形成期起着重要调控作用，是个体早期发育重要的调节基因。现已有研究发现，其异常表达于肺癌、卵巢癌、胰腺和胃肠道肿瘤中。ROR2 是一种发育调节激酶，能调节神经和骨骼系统的发育。Li C[1]和 Enomoto 等[2]分别发现 ROR2 表达于肺癌和骨肉瘤中，其活化后失去对许多信号通路的限制性调节。ROR2 可作为 wnt5a 的受体，参与 JAK-STAT3 信号通路与 wnt/JNK 信号通路的信息传递[3]。STAT3 是重要的信号传递因子，广泛参与正常和肿瘤细胞信号的传递。现有研究发现三者在不同的细胞中参与 wnt 信号通路调节，与肿瘤的发生、发展存在密切的相关性。但国内对

作者介绍：张龙波（1981-），男，硕士，
研究方向：泌尿系肿瘤。
通信作者：苟 欣，男，教授，Email：cymnk@163.com。

表 1 GATA6 在 BTCC 中的表达

GATA6		阳性表达				阳性率(%)	χ^2/P 值*
		-	+	++	+++		
病理分级	Ⅰ	17	3	0	0	15.0%	
	Ⅱ	31	7	2	0	22.5%	3.699/0.299
	Ⅲ	8	2	1	1	33.3%	
病理分期	≤T1	44	7	1	0	15.4%	6.406/0.093
	≥T2	12	6	1	1	40.0%	
复发	未复发	46	6	1	1	14.8%	8.635/0.035
	复发	10	6	2	0	44.4%	

*：均为组间比较；病理分级组间两两比较 $P>0.05$

表 2 ROR2 在 BTCC 中的表达

ROR2		阳性表达				阳性率(%)	χ^2/P 值
		-	+	++	+++		
病理分级	Ⅰ	12	6	1	1	40.0%	
	Ⅱ	13	13	9	5	53.6%	8.747/<0.05*
	Ⅲ	3	2	3	4	75%	
病理分期	≤T1	23	17	9	3	55.8%	11.116/0.011
	≥T2	5	4	4	7	75%	
复发	未复发	24	20	6	4	55.6%	18.604/<0.05
	复发	4	1	7	6	77.8%	

*：Ⅰ组和Ⅲ组比较 $\chi^2=8.747$，$P=0.033$；Ⅰ组和Ⅱ组，Ⅱ组和Ⅲ组比较 χ^2 分别为 5.646 和 3.311，P 值分别为 0.130 和 0.346。3 个组间比较 $\chi^2=11.213$，$P=0.082$

表 3 STAT3 在 BTCC 中的表达

STAT3		阳性表达				阳性率(%)	χ^2/P 值
		-	+	++	+++		
病理分级	Ⅰ	8	7	3	2	60.0%	
	Ⅱ	6	5	9	20	85.0%	16.653/0.011
	Ⅲ	1	1	4	6	91.7%	
病理分期	≤T1	10	13	10	19	80.8%	6.251/0.100
	≥T2	5	0	6	9	75.0%	
复发	未复发	13	11	11	19	75.9%	2.825/0.419
	复发	2	2	5	9	88.9%	

BTCC Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级组间，≤T1、≥T2 组间差异无统计学意义（$P>0.05$）；复发组和未复发组间差异有统计学意义（$P<0.05$）。ROR2 的表达在Ⅰ级组和Ⅱ级组、Ⅱ级组和Ⅲ级组组间差异无统计学意义（$P>0.05$），Ⅰ级与Ⅲ级组间、≤T1、≥T2 组间以及复发组和未复发组间差异有统计学意义（$P<0.05$）；STAT3 的表达在病理分级组间差异有统计学意义（$P<0.05$）；复发组与未复发组、临床分期组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。

Spearman 相关系数分析显示：STAT3 和 ROR2 在 BTCC 中的表达具有相关性（$r_s=0.433$，$P<0.05$）；GATA6 与 ROR2、STAT3 无统计学相关性。

3 讨 论

GATA6 是 GATA 结合家族的主要成员之一，定位于 18q11.1-q11.2，其含有 2 个锌指结构，能结合特定的核苷酸序列(A/T)GATA(A/T)。GATA6 可直接结合于心肌肌钙蛋白转录增强子，调节肌钙蛋白的表达；同时还接受 wnt/β-catenin 信号通路的调节，调控 Wnt11 的表达和激活，联系经典 wnt/β-catenin 和非经典 wnt/JNK 信号通路，参与心脏发育的调节[4]。近年来研究则更多关注 GATA6 在肿瘤中发生、发展中的作用[5-8]。在本实验中，GATA6 阳性表达率较低，但在复发组中的表达高于未复发组，提示 GATA6 在 BTCC 中可能起着癌基因的作用，其阳性表达可能与复发有关。Kevin[7]和 Baojin[8]等发现在胰腺癌中，GATA6 在 mRNA 和蛋白质水平均存在过表达；抑制其表达后，癌细胞增殖、克隆形成、细胞周期进程均被抑制。Young Ah Goo 等[9]在 BTCC 中，检测到 GATA6 的 mRNA 表达水平较低，与本研究结果相似。但是，Capo-chichi CD[5]和 Kamnasaran D[6]等的研究分别证实，GATA6 在卵巢癌和胶质瘤中表现为肿瘤抑制基因。这可能与 GATA6 作用多样，且具有细胞间差异有关。Shureiqi I 等[10]发现在直肠癌中 GATA6 下调非甾体类消炎药介导的 15- 脂肪氧化酶的表达，从而逃避凋亡；Yuzhen Zhang 等[11]发现在肺泡支气管上皮干

细胞中，GATA6 通过调节 Fzd2 的表达，调节典型和非典型 Wnt 信号通路的激活，维持干细胞数量及干细胞的分化；同时，Shapira M 等[12]则证实在成熟个体中，GATA6 参与固有免疫的调节。本实验结果显示，GATA6 的表达与 STAT3 和 ROR2 无统计学相关性，提示其可能作用于 ROR2、STAT3 所介导的 JAK/STAT3-wnt/JNK 信号通路以外的其他信号通路在 BTCC 中发挥作用。

ROR2 属于受体酪氨酸激酶孤儿受体一类。受体酪氨酸激酶 RTKs 在进化上相当保守，其孤儿受体在人类主要包含 ROR1 和 ROR2 两个相关蛋白。ROR2 蛋白分子量为 135 kD，属于Ⅰ型跨膜蛋白；其细胞外结构域包括类免疫球蛋白结构域和类 Frizzled 的胱氨酸结构域；细胞质结构域含有保守的酪氨酸激酶区和富含丝氨酸和苏氨酸以及脯氨酸的 C 端结构域。ROR2 通过类 Frizzled 的胱氨酸结构域与 wnt1、wnt3 和 wnt5a 结合通过调节经典和非经典的 wnt 信号通路；同时，其细胞质内富含丝氨酸和苏氨酸的 C 端和 CKIc 结合，使 C 端区域发生丝氨酸、苏氨酸磷酸化，激活 Wnt 信号通路。Wnt 信号通路广泛参与正常和肿瘤细胞生理的调节。ROR2 在肿瘤中作用的报道逐渐增多，已分别在骨肉瘤、结肠癌、肾透明细胞癌、口腔鳞癌、黑色素瘤等肿瘤中发现其异常表达，且ROR2 的异常表达常与肿瘤恶性程度和转移有关。本实验中，ROR2 表达在不同肿瘤病理分级、临床分期中有统计学差异，复发组中高于未复发组，提示 ROR2 可能与 BTCC 恶性程度、浸润转移及复发有关。这与 SHEN 等[13]的观点一致；他们认为 ROR2 结合 wnt5a 后，激活 wnt/JNK 信号通路，抑制经典 wnt 信号通路，参与肿瘤细胞极性、浸润和转移能力的调节。

STAT3 是一种保守的信号传导因子，可以被许多细胞因子、生长因子和其它刺激所激活，作用于多条信号通路中，在细胞因子－受体相互作用的过程中充当载体，传递特异性细胞信号。STAT3 广泛表达于多种肿瘤细胞中，参与肿瘤发生、进展和免疫逃逸。本实验中，STAT3 表达在不同病理分级间有统计学差异，与 Chun-Liang Chen 等[14]报道一致。Masuko katoh 等[3]报道，活化的 STAT3 能上调胃癌细胞 wnt5a 的表达，后者与 ROR2 结合后激活 wnt/JNK 信号通路。本实验同时也发现 STAT3 的表达与 ROR2 的表达存在统计学相关性，提示在 BTCC 中，二者可能也参与相同的信号通路的调节，但二者具体的作用机制尚需进一步深入研究。

综上所述，STAT3、ROR2 和 GATA6 可能都参与了 BTCC 的进展；ROR2 与 STAT3 可能存在共同的信号通路。检测 GATA6、ROR2 和 STAT3 可能对判断 BTCC 的进展和预后有一定价值。

参 考 文 献

[1] Li C, Chen H, Hul L, et al. Ror2 modulates the canonical Wnt signaling in lung epithelial cells through cooperation with Fzd2[J]. BMC Mol Biol, 2008, 1(9): 11.

[2] Enomoto M, Hayakawa S, Itsukushima S, et al. Autonomous regulation of osteosarcoma cell invasiveness by Wnt5a/Ror2 signaling[J]. Oncogene, 2009, 28(36): 3197-3208.

[3] Masuko K, Masaru K. STAT3-induced WNT5A signaling loop in embryonic stem cells, adult normal tissues, chronic persistent inflammation, rheumatoid arthritis and cancer[J]. Inernational Journal of Molecular Medicine, 2007, 2(19): 273-278.

[4] Bomi A, Jennifer M, Fei L, et al. GATA transcription factors integrate Wnt signaling during heart development[J]. Development, 2008, 135(10): 3185-3190.

[5] Capo-chichi C D, Roland I H, Vanderveer R L, et al. Anomalous expression of epithelial differentiation-determining GATA factors in ovarian tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2003, 63(16): 4967-4977.

[6] Kamnasaran D, Qian B, Hawkins C, et al. GATA6 is an astrocytoma tumor suppressor gene identified by gene trapping of mouse glioma model [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(19): 7737-7738.

[7] Kevin A K, Murali D B, Jessica K, et al. Genomic profiling identifies GATA6 as a candidate oncogene amplified in pancreatobiliary cancer[J]. PLoS Genet, 2008, 5(4): 114-125.

[8] Fu B J, Mingde L, Sindhu L, et al. Frequent genomic copy number gain and overexpression of GATA-6 in pancreatic carcinoma[J]. Cancer Biology & Therapy, 2008, 7(10): 1593-1601.

[9] Young A G, David R G, Laura E P, et al. Stromal mesenchyme cell genes of the human prostate and bladder[J]. BMC Urol, 2005, 5(17): 22-32.

[10] Shureiqi I, Zuo X, Broaddus R, et al. The transcription factor GATA-6 is overexpressed in vivo and contributes to silencing 15-LOX-1 in vitro in human colon cancer[J]. Faseb J, 2007, 3(21): 743-753.

[11] Zeng Y Z, Ashley M G, Ethan D C, et al. A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration[J]. Nat Genet, 2008, 40(7): 862-870.

[12] Shapira M, Hamlin B J, Rong J, et al. A conserved role for a GATA transcription factor in regulating epithelial innate immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 38(103): 14086-14091.

[13] Shi X H, Liu D, Li H Y, et al. Wnt5a signaling-a new and attractive target for specific anticancer therapy[J]. Clin Oncol Cancer Res, 2010, 10(7): 11-16.

[14] Chen C L, Ling C, Jennifer K, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 activation is associated with bladder cancer cell growth and survival[J]. Molecular Cancer, 2008, 7(78): 21-31.

（责任编辑：关蕴良）