

TAZ蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义

李远航

■背景资料

分子靶向治疗也是近年研究的热点,因此筛选有效的靶向分子及其在胃癌中作用机制的研究就变得尤为重要。已有研究表明TAZ的异常表达在多种肿瘤发生发展起着重要作用。

李远航, 辽宁省肿瘤医院肿瘤内科 辽宁省沈阳市 110001
李远航, 副主任医师, 主要从事各种恶性肿瘤的内科治疗。
作者贡献分布: 本文由李远航独立完成课题设计、实验操作及论文撰写。
通讯作者: 李远航, 副主任医师, 110001, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路44号, 辽宁省肿瘤医院肿瘤内科。li_yuanhang@sohu.com
收稿日期: 2013-03-20 修回日期: 2013-04-20
接受日期: 2013-04-27 在线出版日期: 2013-05-28

Clinical significance of expression of TAZ protein in gastric cancer

Yuan-Hang Li

Yuan-Hang Li, Department of Medical Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yuan-Hang Li, Associate Chief Physician, Department of Medical Oncology, Liaoning Provincial Cancer Hospital, 44 Xiaohayan Road, Dadong District, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. li_yuanhang@sohu.com

Received: 2013-03-20 Revised: 2013-04-20

Accepted: 2013-04-27 Published online: 2013-05-28

Abstract

AIM: To investigate the expression of TAZ and β -catenin in gastric cancer and to analyze their correlation with the clinicopathological features of gastric cancer.

METHODS: Immunohistochemical method was used to detect the expression of TAZ and β -catenin in 129 gastric carcinoma specimens and matched normal colorectal mucosal specimens.

RESULTS: The positive rate of TAZ expression was significantly higher in chronic atrophic gastritis (66.67%), intestinal metaplasia (69.57%), dysplasia (71.88%) and gastric carcinoma (75.19%) than in normal gastric mucosa (20.93%). The positive rates of β -catenin expression was significantly higher in chronic atrophic gastritis (62.96%), intestinal metaplasia (73.91%), dysplasia (65.63%) and gastric carcinoma (65.89%) than in normal gastric mucosa (24.81%). The expression of TAZ was correlated with histological

classification ($P < 0.05$), Lauren's classification ($P < 0.01$), lymph node metastasis ($P < 0.01$), invasion depth ($P < 0.01$), and distant metastasis ($P < 0.05$). The expression of β -catenin was correlated with lymph node metastasis ($P < 0.05$), invasion depth ($P < 0.01$), and distant metastasis ($P < 0.05$). The expression of TAZ protein was significantly positively correlated with that of β -catenin protein ($r = 0.246$, $P < 0.01$).

CONCLUSION: Up-regulated expression of TAZ and β -catenin may be synergistically involved in the growth, invasion and metastasis of gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; TAZ/WWTR1; β -catenin

Li YH. Clinical significance of expression of TAZ protein in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(15): 1428-1431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1428.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i15.1428>

摘要

目的: 观察TAZ蛋白在正常胃黏膜、癌前病变及胃癌组织中的表达,分析其与胃癌临床病理因素的关系及意义。

方法: 应用免疫组织化学方法检测129例胃癌组织及其配对的正常组织中TAZ和 β -catenin蛋白的表达。

结果: TAZ蛋白在慢性萎缩性胃炎(66.67%)、肠上皮化生(69.57%)、异型增生(71.88%)和胃癌组织(75.19%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(20.93%); β -catenin蛋白在慢性萎缩性胃炎(62.96%)、肠上皮化生(73.91%)、异型增生(65.63%)和胃癌组织(65.89%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(24.81%); 胃癌中TAZ蛋白表达上调与管状腺癌分化程度($P < 0.05$)、Lauren分型($P < 0.01$)、浸润深度($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.01$)、远处转移($P < 0.05$)相关; β -catenin表达上调与浸润深度($P < 0.01$)、淋巴结转移($P < 0.05$)、远处转移

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室; 杜雅菊, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科

($P<0.05$)相关; TAZ和 β -catenin蛋白表达成正相关($r=0.246$, $P<0.01$).

结论: 胃癌中TAZ和 β -catenin可能协同参与胃癌的发生发展及侵袭转移过程.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 胃癌; 具有PDZ结合域的转录共刺激因子; β 连环蛋白

核心提示: 本研究中采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中TAZ蛋白与 β -catenin蛋白的表达, 研究其与临床病理资料的关系意义重大.

李远航. TAZ蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2013; 21(15): 1428-1431 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1428.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i15.1428>

0 引言

具有PDZ结合域的转录共刺激因子TAZ/WWTR1 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif/WW-domain containing transcription regulator 1)蛋白作为Hippo通路重要的信号传导效应分子, 其异常表达与肿瘤发生发展密切相关, 研究发现在小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌中, 作为致癌分子参与肿瘤的发生、发展. β -catenin是Wnt信号传导通路的核心分子, 与肿瘤的发生与转移有重要关系. 越来越多的研究发现hippo信号通路与Wnt信号通路, 在肿瘤发生、侵袭及转移过程中协同发挥作用. 本研究中采用免疫组织化学方法检测胃癌组织中TAZ蛋白与 β -catenin蛋白的表达, 研究其与临床病理资料的关系及意义.

1 材料和方法

1.1 材料 收集辽宁省肿瘤医院2007-01/2011-06肿瘤外科手术切除的129例胃癌标本及其配对的正常胃黏膜组织129例, 慢性萎缩性胃炎27例, 肠上皮化生23例, 异型增生32例. 其中男92例, 女37例; 年龄30-75岁, 中位年龄55岁. WHO组织病理学分期: 乳头状腺癌7例, 高分化管状腺癌23, 中分化管状腺癌39例, 低分化腺癌37例, 未分化癌5例, 黏液腺癌10例, 印戒细胞癌8例. 兔抗人 β -catenin多克隆抗体购自美国BD公司; 通用型二部法免疫组织化学检测试剂盒和DAB显色试剂购自北京中杉金桥公司.

1.2 方法 所有病例构建在3个组织芯片蜡块中,

连续切片备用. 兔抗人TAZ抗体工作浓度1:200, 兔抗人 β -catenin多克隆抗体购自美国BD公司, 工作浓度1:500. PV9000通用型二部法免疫组织化学检测按照产品说明书进行, PBS代替一抗作为阴性对照. 结果判定: TAZ定位于细胞浆和细胞核, β -catenin蛋白在细胞浆呈现清晰棕黄色特异性免疫反应颗粒为阳性细胞. 随机选择2个高倍镜视野, 计数200个细胞, 阳性细胞占计数同类细胞百分率 $<10\%$ 为0分, $10\%-25\%$ 为1分, $26\%-50\%$ 为2分, $51\%-75\%$ 为3分, $>75\%$ 为4分. 染色强度以阳性细胞呈色反应为准: 无特异着色为0分, 浅黄色为1分, 棕黄色为2分, 棕褐色为3分; 然后按染色强度和阳性细胞所占的百分比的积分值的乘积将结果分为: 0-4分为阴性(-); 5-12分为阳性(+).

统计学处理 采用 χ^2 检验及Kendall's tau-b相关分析, 采用SPSS17.0统计学软件进行分析处理. $P<0.05$ 视为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 TAZ在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达 TAZ蛋白在慢性萎缩性胃炎(66.67%)、肠上皮化生(69.57%)、异型增生(71.88%)和胃癌组织(75.19%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(20.93%)($P<0.05$). TAZ的阳性表达率在慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌各组之间差异均未见统计学差异($P>0.05$, 表1).

2.2 β -catenin在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达 β -catenin蛋白在慢性萎缩性胃炎(62.96%)、肠上皮化生(73.91%)、异型增生(65.63%)和胃癌组织(65.89%)中表达的阳性率均显著高于正常胃黏膜(24.81%)($P<0.05$). TAZ的阳性表达率在慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌各组之间差异均未见统计学差异(表2).

2.3 TAZ和 β -catenin蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系 胃癌中TAZ蛋白表达与WHO组织学分型, Lauren分型、浸润深度、淋巴结转移、远处转移相关, 其中低分化腺癌(86.48%)高于高中分化管状腺癌(56.52%, 64.10), 弥漫性胃癌(88.00%)高于肠型胃癌(60.87%), 透浆膜组(87.50%)高于未透浆膜(59.65%), 淋巴结转移(81.05%)高于未转移(58.82%), 远处转移(84.44%)高于未转移(70.23%); β -catenin与浸润深度、淋巴结转移、远处转移相关, 透浆膜

■ 相关报道

TAZ在小细胞肺癌、乳腺癌、甲状腺癌、结肠癌中, 作为致癌分子参与肿瘤的发生、发展. TAZ参与肿瘤细胞上皮间质转化及侵袭转移过程.

■ 创新盘点

本研究发现TAZ的异常表达与胃癌临床病理因素的关系, 为分子靶向治疗提供了新靶点.

■应用要点

TAZ蛋白可能是潜在的胃癌治疗靶点。

表 1 TAZ在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达

分组	<i>n</i>	阳性数(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜	129	27	20.93
慢性萎缩性胃炎	27	18 ^b	66.67 ^b
肠上皮化生	23	16 ^b	69.57 ^b
异型增生	32	23 ^b	71.88 ^b
胃癌	129	97 ^b	75.19 ^b

^b*P*<0.01 vs 正常胃黏膜组。

表 3 TAZ和β-catenin蛋白表达与胃癌临床病理因素的关系(*n* (%))

分组	<i>n</i>	TAZ阳性	β-catenin阳性
性别			
女	37	28(75.68)	24(64.86)
男	92	71(77.17)	61(66.30)
年龄(岁)			
≤55	65	48(73.85)	41(63.08)
>55	64	49(76.56)	44(68.75)
WHO's 组织学分型			
乳头状腺癌	7	4(57.14)	4(57.14)
高分化管状腺癌	23	13(56.52)	12(52.17)
中分化管状腺癌	39	25(64.10)	26(66.67)
低分化腺癌	37	32(86.48) ^a	27(72.97)
未分化癌	5	5(100)	4(80.00)
黏液腺癌	10	9(90.00)	7(70.00)
印戒细胞癌	8	7(87.50)	5(62.50)
Lauren分型			
肠型胃癌	69	42(60.87)	42(60.87)
弥漫型胃癌	50	44(88.00) ^b	36(72.00)
混合型胃癌	10	9(90.00)	7(70.00)
浸润深度			
未及浆膜	57	34(59.65)	30(52.63)
透浆膜	72	63(87.50) ^b	55(76.39) ^b
淋巴结转移			
无	34	20(58.82)	17(50.00)
有	95	77(81.05) ^b	68(71.58) ^a
远处转移			
无	84	59(70.23)	50(59.52)
有	45	38(84.44) ^a	35(77.78) ^a

^a*P*<0.05 vs 高分化管状腺癌+中分化管状腺癌; ^b*P*<0.01 vs 肠型胃癌。

组(76.39%)高于未透浆膜(52.63%), 淋巴结转移组(71.58%)高于未转移组(50%), 远处转移组(77.78%)高于未转移组(59.52%), 表3。

2.4 胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达相关性分析 在129例胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达成正相关(*r* = 0.246, *P*<0.01, 表4)。

表 2 β-catenin在正常胃黏膜、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生及胃癌中的表达

分组	<i>n</i>	阳性数(<i>n</i>)	阳性率(%)
正常胃黏膜	129	32	24.81
慢性萎缩性胃炎	27	17 ^b	62.96 ^b
肠上皮化生	23	17 ^b	73.91 ^b
异型增生	32	21 ^b	65.63 ^b
胃癌	129	85 ^b	65.89 ^b

^b*P*<0.01 vs 正常胃黏膜组。

表 4 胃癌组织中TAZ和β-catenin蛋白表达的关系(*n*)

TAZ表达	β-catenin表达		合计
	阴性	阳性	
阴性	21	11	32
阳性	23	74	97
合计	44	85	129

r = 0.246, *P*<0.01

3 讨论

TAZ蛋白也被称作WWTR-1, 首次被证实为14-3-3结合蛋白, 序列分析与YAP蛋白同源, 是Hippo信号传导通路重要的信号传导分子, 参与器官发育、干细胞分化和肿瘤发展等生物学功能^[1,2]。β-catenin是经典Wnt信号通路重要的核效应分子, 参与肿瘤细胞上皮间质转化及侵袭转移过程^[3]。研究^[4]发现, 61例乳头状甲状腺癌中TAZ mRNA表达水平明显高于正常组织, 免疫组织化学亦证实TAZ蛋白的表达增加。RAS/RAF/MEK/ERK信号通路增加TAZ的表达, 甲状腺癌细胞中过表达TAZ, 增加其生长优势, 诱导上皮间质转化。乳腺癌细胞系MCF10A中过表达TAZ改变细胞形态特征, 促进细胞的侵袭转移。在MCF7和Hs578T细胞中RNA干扰敲出TAZ降低细胞迁移侵袭, 还影响细胞克隆形成能力。此外, TAZ在20%乳腺癌标本中表达增加^[5], 可能是TEADs参与介导TAZ的核转录功能, 促进肿瘤恶性转化^[6]。TAZ蛋白在结肠癌细胞系中具有癌基因的功能, 慢病毒siRNA敲出TAZ明显降低其细胞增殖活性和克隆形成能力, 以及移植瘤生长^[7,8]。非小细胞肺癌中TAZ表达率66.8%(121/181), 定位于细胞核和细胞浆。TAZ表达与分化程度, 肿瘤大小, 淋巴结转移, 远处转移相关, 瘤内血管浸润和胸壁浸润相关, 表达降低与总生存率和无病生存期相关。TAZ表达是可切除非小细胞肺癌重要的预后因素^[9]。Zhou等^[10]及周建宏等^[11]

发现TAZ是非小细胞肺癌发生中重要的癌基因。Wei等^[12]发现TAZ过表达与舌鳞状上皮癌肿瘤大小,病理学分级及不良预后相关。我们的实验发现TAZ蛋白在胃癌肿瘤组织中的表达明显升高,与淋巴结转移,浸润深度和远处转移临床病理因素相关,说明TAZ蛋白在胃癌的生长、侵袭转移过程中发挥重要作用。

TAZ的活性和核移位受ZO-1和ZO-2负性调节,影响肿瘤细胞增殖凋亡、上皮间质转化和迁移^[13]。Wnt信号缺失时,APC/Axin/GSK3降解复合体维持TAZ低表达,TAZ的降解依赖于GSK3磷酸化的 β -catenin将泛素蛋白连接酶b-TrCP与TAZ结合,当Wnt信号激活可以稳定TAZ。TAZ的激活参与Wnt信号传导通路,介导Wnt生物效应^[14,15]。还有研究发现^[16]过表达TAZ增加 β -catenin的表达,hippo通路激活通过磷酸化Yap及TAZ,抑制 β -catenin稳定性及核转录活性。本实验中 β -catenin表达与淋巴结转移、浸润深度和远处转移临床病理因素相关,而且 β -catenin与TAZ表达成正相关,两者可能相互协作共同参与胃癌侵袭转移的过程。

4 参考文献

- 1 Kanai F, Marignani PA, Sarbassova D, Yagi R, Hall RA, Donowitz M, Hisaminato A, Fujiwara T, Ito Y, Cantley LC, Yaffe MB. TAZ: a novel transcriptional co-activator regulated by interactions with 14-3-3 and PDZ domain proteins. *EMBO J* 2000; 19: 6778-6791 [PMID: 11118213 DOI: 10.1093/emboj/19.24.6778]
- 2 Sudol M, Bork P, Einbond A, Kastury K, Druck T, Negrini M, Huebner K, Lehman D. Characterization of the mammalian YAP (Yes-associated protein) gene and its role in defining a novel protein module, the WW domain. *J Biol Chem* 1995; 270: 14733-14741 [PMID: 7782338 DOI: 10.1074/jbc.270.24.14733]
- 3 Valenta T, Hausmann G, Basler K. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 2012; 31: 2714-2736 [PMID: 22617422 DOI: 10.1038/emboj.2012.150]
- 4 de Cristofaro T, Di Palma T, Ferraro A, Corrado A, Lucci V, Franco R, Fusco A, Zannini M. TAZ/WWTR1 is overexpressed in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 2011; 47: 926-933 [PMID: 21131195 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.008]
- 5 Chan SW, Lim CJ, Guo K, Ng CP, Lee I, Hunziker W, Zeng Q, Hong W. A role for TAZ in migration, invasion, and tumorigenesis of breast cancer cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2592-2598 [PMID: 18413727 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2696]
- 6 Chan SW, Lim CJ, Loo LS, Chong YF, Huang C, Hong W. TEADs mediate nuclear retention of TAZ to promote oncogenic transformation. *J Biol Chem* 2009; 284: 14347-14358 [PMID: 19324876 DOI: 10.1074/jbc.M901568200]
- 7 Pan J, Li S, Chi P, Xu Z, Lu X, Huang Y. Lentivirus-mediated RNA interference targeting WWTR1 in human colorectal cancer cells inhibits cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo. *Oncol Rep* 2012; 28: 179-185 [PMID: 22470139 DOI: 10.3892/or.2012.1751]
- 8 Yuen HF, McCrudden CM, Huang YH, Tham JM, Zhang X, Zeng Q, Zhang SD, Hong W. TAZ expression as a prognostic indicator in colorectal cancer. *PLoS One* 2013; 8: e54211 [PMID: 23372686 DOI: 10.1371/journal.pone.0054211]
- 9 Xie M, Zhang L, He CS, Hou JH, Lin SX, Hu ZH, Xu F, Zhao HY. Prognostic significance of TAZ expression in resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 799-807 [PMID: 22481233 DOI: 10.1097/JTO.0b013e318248240b]
- 10 Zhou Z, Hao Y, Liu N, Raptis L, Tsao MS, Yang X. TAZ is a novel oncogene in non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2011; 30: 2181-2186 [PMID: 21258416 DOI: 10.1038/ncr.2010.606]
- 11 周建宏, 王平, 朱超男, 沈涛, 陈新隆, 彭俊. TAZ在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义. *中国癌症杂志* 2012; 2: 200-204
- 12 Wei Z, Wang Y, Li Z, Yuan C, Zhang W, Wang D, Ye J, Jiang H, Wu Y, Cheng J. Overexpression of Hippo pathway effector TAZ in tongue squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathological features and patients' prognosis. *J Oral Pathol Med* 2013 Mar 29 [Epub ahead of print] [PMID: 23551691 DOI: 10.1111/jop.12062]
- 13 Remue E, Meerschaert K, Oka T, Boucherie C, Vandekerckhove J, Sudol M, Gettemans J. TAZ interacts with zonula occludens-1 and -2 proteins in a PDZ-1 dependent manner. *FEBS Lett* 2010; 584: 4175-4180 [PMID: 20850437 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.09.020]
- 14 Azzolin L, Zanconato F, Bresolin S, Forcato M, Basso G, Bicciato S, Cordenonsi M, Piccolo S. Role of TAZ as mediator of Wnt signaling. *Cell* 2012; 151: 1443-1456 [PMID: 23245942 DOI: 10.1016/j.cell.2012.11.027]
- 15 Tsai BP, Hoverter NP, Waterman ML. Blending hippo and WNT: sharing messengers and regulation. *Cell* 2012; 151: 1401-1403 [PMID: 23260132 DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.007]
- 16 Imajo M, Miyatake K, Imura A, Miyamoto A, Nishida E. A molecular mechanism that links Hippo signalling to the inhibition of Wnt/ β -catenin signalling. *EMBO J* 2012; 31: 1109-1122 [PMID: 22234184 DOI: 10.1038/emboj.2011.487]

同行评价

本文在寻找胃癌治疗的分子标志物研究具有重要的意义,具有一定指导价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

