

SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌中的表达及临床意义

Expression and Clinical Significance of SETDB1 and SPG20 in Lung Adenocarcinoma

孙龙飞 张乐*

Longfei Sun Le Zhang*

承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: **目的:** 研究 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌和癌旁组织中的表达, 以比较两种生物标志物的表达与临床病理特征之间的关系。**方法:** 通过 SP 免疫组织化学染色检测 60 例肺腺癌及配对癌旁组织中 SETDB1 和 SPG20 蛋白的表达。**结果:** SETDB1 和 SPG20 在细胞质和细胞核中均表达。SETDB1 在肺腺癌组织中表达明显高于癌旁组织 ($P < 0.05$); SETDB1 高表达与淋巴结转移、分期存在相关性 ($P=0.034$, $P=0.023$)。SPG20 在肺腺癌组织中表达显著低于癌旁组织 ($P < 0.05$); SPG20 蛋白低表达与淋巴结转移、分期明显存在相关性 ($P=0.038$, $P=0.002$)。**结论:** SETDB1 和 SPG20 可能参与了肺腺癌的发生、发展, 有可能用作肺腺癌患者治疗的生物标志物和治疗靶点。

Abstract: Objective: To study the expression of SETDB1 and SPG20 in lung adenocarcinoma and adjacent tissues, and to compare the relationship between the expression of two biomarkers and clinicopathological features. **Methods:** The expressions of SETDB1 and SPG20 proteins in 60 cases of lung adenocarcinoma and their paired adjacent tissues were detected by SP immunohistochemical staining. **Results:** Both SETDB1 and SPG20 were expressed in cytoplasm and nucleus. The expression of SETDB1 in lung adenocarcinoma was significantly higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The high expression of SETDB1 was correlated with lymph node metastasis and staging ($P=0.034$, $P=0.023$). The expression of SPG20 in lung adenocarcinoma was significantly lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The low expression of SPG20 protein was significantly correlated with lymph node metastasis and staging ($P=0.038$, $P=0.002$). **Conclusion:** SETDB1 and SPG20 may be involved in the occurrence and development of lung adenocarcinoma, and may be used as biomarkers and therapeutic targets for patients with lung adenocarcinoma.

关键词: 肺腺癌; SETDB1; SPG20; 免疫组化; 临床意义

Keywords: lungadenocarcinoma; SETDB1; SPG20; immunohistochemistry; clinical significance

DOI: 10.12346/pmr.v4i5.7465

1 引言

癌症是中国和发达国家的主要死亡原因, 而在中国所有癌症中, 肺癌的发病率和死亡率居高不下^[1]。据研究显示, 85% 的肺癌患者为非小细胞肺癌, 其中肺腺癌发病率逐年上升, 已成为最常见的肺癌亚型^[2]。尽管现在对于肺腺癌的早期诊断及治疗技术有了很大的提升, 但肺腺癌患者的长期生存率仍然不容乐观^[3]。因此, 对于新的肺腺癌相关分子靶点及内在机制的探索仍迫在眉睫, 这将会为往后肺腺癌的靶向治疗提供理论支撑。SETDB1 和 SPG20 是两个新发现的

癌抗原, 可能对肿瘤的早期诊断和靶向治疗有所帮助。

现研究表明, SETDB1 在头颈部癌、鼻咽癌、乳腺癌、胃肠道癌、卵巢浆液性癌、黑色素瘤中表达升高^[4]。SPG20 基因甲基化与结直肠癌^[5]、肝癌^[6]中的发生发展存在密切关系。目前在中国和其他国家有关 SETDB1 和 SPG20 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义的研究甚少, 而且之前的研究并未单独对 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌中的表达进行分析。因此, 研究 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌中的表达情况, 有利于我们进一步了解二者在肺腺癌中的生物学意义。

【作者简介】孙龙飞 (1995-), 男, 中国河北邯郸人, 在读研究生。从事胸外科研究。

【通讯作者】张乐 (1978-), 男, 中国河北沧州人, 本科, 副主任医师, 从事胸外科研究。

本研究重点在于采用免疫组化法（SP）去研究 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌中的表达情况和其与临床病理特征之间的关系，以期对肺腺癌的早期诊断和靶向治疗有所帮助。

2 资料与方法

2.1 一般资料

本回顾性研究随机选择 2020 年 8 月至 2022 年 3 月在承德医学院附属医院接受肺癌手术切除患者的肺腺癌标本，与邻近的癌旁组织配对。排除标准如下：手术后 1 个月内死亡的患者；有第二原发肿瘤史的患者；接受新辅助放疗化疗的患者。

2.2 免疫组织化学染色及判读

切片 4 μm ，烤箱烤片 60 $^{\circ}\text{C}$ ，2h，按照试剂说明采用 SP 法进行免疫组织化学染色。

免疫组织化学结果采用半定量方法，即：按染色强度分为 0 分（无染色）、1 分（淡黄色）、2 分（棕黄色）、3 分（棕黑色）；按视野中阳性肿瘤细胞的百分比分为 0 分（ $< 5\%$ ）、1 分（5%~25%）、2 分（26%~50%）、3 分（51%~75%）、4 分（76%~100%）。最终评分为染色强度得分和百分比染色得分的乘积。然后将所有得分分为两组：低表达（得分 < 3 分）和高表达（得分 ≥ 3 分）。

2.3 统计学方法

应用 SPSS25.0 统计软件，应用 χ^2 检验进行评估 SETDB1 和 SPG20 蛋白在肺腺癌组织与配对癌旁组织之间的表达差异以及临床病理特征与两种生物标志物表达之间的关系。如果 $P < 0.05$ ，则认为结果具有统计学意义。

3 结果

3.1 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌及癌旁组织的表达情况

本研究通过免疫组织化学染色检测了 60 例肺腺癌组织和配对的癌旁组织，结果显示，SETDB1 在肺腺癌中高表达，SPG20 在肺腺癌中低表达，二者在细胞核和细胞质中均表达（见图 1）。SETDB1 在肺腺癌中的高表达率为 78.33%，与在癌旁组织中的比率相比明显增加（ $P < 0.05$ ）。SPG20 在肺腺癌中的高表达率为 40.00%，与在癌旁组织中的比率相比明显降低（ $P < 0.05$ ）。

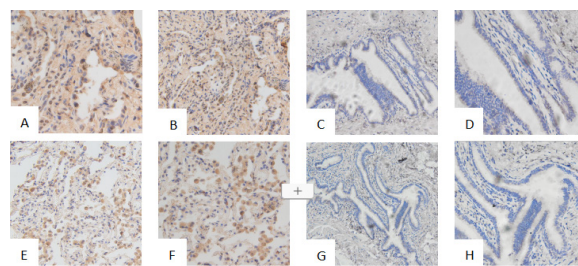


图 1 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌组织及癌旁组织的表达情况
A: SETDB1 在肺腺癌组织中阳性表达 ($\times 200$)；B: SETDB1 在肺腺癌组织中阳性表达 ($\times 400$)；C: SETDB1 在癌旁组织中阴性表达 ($\times 200$)；D: SETDB1 在癌旁组织中阴性表达 ($\times 400$)；E: SPG20 在癌旁组织中阳性表达 ($\times 200$)；F: SPG20 在癌旁组织中阳性表达 ($\times 400$)；G: SPG20 在肺腺癌组织中阴性表达 ($\times 200$)；H: SPG20 在肺腺癌组织中阴性表达 ($\times 400$)

图 1 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌组织及癌旁组织的表达情况

3.2 SETDB1 和 SPG20 表达与临床病理特征的关系

结果表明，SETDB1 和 SPG20 表达与淋巴结转移有关（ $P=0.034$ ， $P=0.038$ ）。此外，与早期病例相比，在晚期病例中能更频繁地观察到 SETDB1 高表达和 SPG20 低表达（ $P=0.023$ ， $P=0.002$ ）。然而，SETDB1 和 SPG20 与性别、年龄、有无吸烟史无显著关联（ $P > 0.05$ ，见表 1）。

表 1 SETDB1 和 SPG20 表达与肺腺癌临床病理特征的关系

临床病理参数	例数	SETDB1		χ^2	P 值	SPG20		χ^2	P 值
		低表达	高表达			低表达	高表达		
性别				0.429	0.512			2.303	0.129
男	23	6	17			11	12		
女	37	7	30			25	12		
年龄				0.023	0.879			1.447	0.229
< 60	22	5	17			11	11		
≥ 60	38	8	30			25	13		
有无吸烟史				0.087	0.767			2.063	1.151
有	21	5	16			10	11		
无	39	8	31			26	13		
有无淋巴结转移				4.512	0.034			4.318	0.038
有	22	1	21			17	5		
无	38	12	26			19	19		
分期				5.137	0.023			9.882	0.002
I 期	23	9	14			8	15		
II 期+ III 期	37	4	33			28	9		

4 讨论

肺腺癌是肺癌中最常见的组织学类型，随着对分子表观遗传学研究的不断进展，肺腺癌的预后较前已经明显好转，但仍有相当一部分的肺腺癌患者无特异的靶向药物可用，预后较差^[7]。所以，寻找肺腺癌新的基因靶点至关重要，对提升肺腺癌的治疗效果及整体生存率有很大帮助。SETDB1 和 SPG20 作为新发现的肿瘤基因，已被证实多个肿瘤中表达异常，在肿瘤的发生、发展中发挥作用。而目前，在国内对二者在肺腺癌中表达水平的研究甚少。本研究旨在研究二者在肺腺癌中的表达水平以及其与临床病理特征之间的关系。

SETDB1 基因是赖氨酸甲基转移酶家族的一员，位于染色体 1q21.3 上，编码由 1291 个氨基酸组成的 SETDB1 蛋白。SETDB1 作为一种甲基转移酶，可以通过介导 H3K9 二甲基化 / 三甲基化来影响多种基因的表达。当涉及肿瘤发生时，SETDB1 通过组蛋白甲基化下调重要的肿瘤抑制基因，主要作为癌基因，但在极少的情况下也作为肿瘤抑制基因^[4]。SPG20 基因位于染色体 13q13.3 上^[8]，其编码 Spartin 蛋白，其是一种多功能蛋白，它参与了细胞表皮生长因子受体的运输和脂质的代谢。也有报道 Spartin 在细胞周期中起着调节细胞分裂的作用^[9]。

通过本次研究表明 SETDB1 在肺腺癌中的表达明显高于癌旁组织 ($P < 0.05$)，而 SPG20 在肺腺癌中的表达明显低于癌旁组织 ($P < 0.05$)。我们的研究还发现，SETDB1 的高表达和 SPG20 的低表达均与淋巴结转移和分期存在密切关系。这些结果与以往的研究一致。论文主要研究 SETDB1 和 SPG20 在肺腺癌中的表达情况及与临床病理特征的关系，对探索二者在肺腺癌发生发展中的作用有所帮助。本研究的局限性在于：①本研究没有对 SETDB1 和 SPG20 在肺鳞癌中的表达水平及与临床病例特征之间的关系进行分析，期望在以后的研究中进一步完善；②本研究的病例数量有限，且为单中心实验，因此实验结论存在一定的局限性，希望能在以后的研究中扩充样本量，且纳入多中心实验。

以往的多项研究中表明，SETDB1 和 SPG20 在肿瘤的发生发展中起重要作用。在乳腺癌中，SETDB1 通过下调 MYC 的下游靶向基因 BMI1，增加了 P21 和 P16 的表达，使细胞周期停滞和衰老^[10]。在胃癌等肿瘤中，也发现了

SETDB1 的表达异常增高。Wang 等人最近在非小细胞肺癌中发现了关于 SETDB1 的一条新通路：SETDB1 促进 AKT K64 甲基化，从而使 AKT 磷酸化激活 AKT 来参与非小细胞肺癌的发生^[11]。而 SPG20 在结直肠癌、肝细胞癌、胃癌中均受表观遗传学调控^[8]。尽管如此，SETDB1 和 SPG20 在非小细胞肺癌中的作用机制仍需更多的实验去证实。

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States,2022:profiles, trends, and determinants[J]. Chinese medical journal,2022,135(5):584-590.
- [2] 肖佳龙,郑莹.全球肺癌的流行及预防进展[J].中国癌症杂志,2020,30(10):721-725.
- [3] Xue C, Hu Z, Jiang W, et al. National survey of the medical t-treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China[J]. Lung Cancer,2012,77(2):371-375.
- [4] Markouli M, Strepkos D, Piperi C. Structure, activity and function of the SETDB1 protein methyltransferase[J]. Life,2021,11(8):817.
- [5] Lind G E. SPG20,a novel biomarker for early detectionof colorectal cancer, encodes a regulator of cytokinesis[J]. Oncogene,2011,30(37):3967-3978.
- [6] He L, Fan X, Li Y, et al. Aberrant methylation status of SPG20promoter in hepatocellular carcinoma: A potential tumor metast-asis biomarker[J]. Cancer Genetics,2019(233):48-55.
- [7] 潘志文,徐笑红.肺癌驱动基因及相关靶向治疗研究进展[J].中国肿瘤,2014(6).
- [8] Cusenza V Y, Braglia L, Frazzi R. Methylation Heterogeneity and Gene Expression of SPG20 in Solid Tumors[J]. Genes, 2022,13(5):861.
- [9] He L, Fan X, Li Y, et al. Aberrant methylation status of SPG20 promoter in hepatocellular carcinoma: A potential tumor metast-asis biomarker[J]. Cancer Genetics,2019(233):48-55.
- [10] Xiao J F, Sun Q Y, Ding L W, et al. The c - MYC-BMI1 axisis essential for SETDB1 - mediated breast tumourigenesis[J]. The Journal of Pathology,2018,246(1):89-102
- [11] Yuan L, Sun B, Xu L, et al. The updating of biological functions of methyltransferase SETDB1 and its relevance in lung cancer and mesothelioma[J]. International Journal of Molecular Sciences,2021,22(14):7416.