

胶质瘤基因多态性的研究进展

黄冠又 综述 甘鸿川 审校

贵阳市第二人民医院神经外科, 贵州 贵阳 550081

摘要: 胶质瘤的发病可能是多基因、多因素相互作用的结果, DNA 损伤修复基因多态性与胶质瘤易感性的关联是目前的研究热点, 许多研究表明 DNA 损伤与胶质瘤的发生密切相关。叶酸代谢基因和凋亡调控基因的多态性也可能影响胶质瘤的易感性, 并在胶质瘤发病过程中起重要作用。现对近年来国内外对上述相关基因多态性与胶质瘤易感性之间的关系进行综述。

关键词: 胶质瘤; DNA 修复基因; 叶酸; 凋亡; 单核苷酸多态性

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.06.025

胶质瘤是颅内最常见的肿瘤, 占原发性神经系统肿瘤的 50%, 患者生存期短, 复发率和病死率高^[1]。大部分胶质瘤患者不能做到早期诊断和治疗, 预后欠佳, 深入探究胶质瘤的病因是提高疗效的重要途径。关于胶质瘤的发病机制目前仍不清楚, 可能由遗传及环境因素相互作用引起, 遗传易感性可能在胶质瘤发病过程中起重要作用。国外报道胶质瘤发病可能与电离辐射、过敏性疾病、感染等因素有关^[2]。关于胶质瘤易感性与相关基因位点多态性的相关性结果仍存在不一致, 现对胶质瘤的基因多态性研究进展综述如下。

1 DNA 损伤修复

细胞在代谢、炎症等内源性因素及物理或化学等外源性因素作用下会产生各种损伤。DNA 损伤修复与肿瘤的发病密切相关, 当 DNA 修复能力下降后, 细胞发生癌变的风险性升高。DNA 修复的主要有四种途径: 碱基切除修复、核苷酸切除修复、错配修复和 DNA 双链断裂修复, 碱基切除修复和核苷酸切除修复是 DNA 损伤修复的主要途径^[3]。研究表明 DNA 损伤修复途径相关基因的单核苷酸多态性 (SNP) 与胶质瘤易感性有关^[4]。

1.1 碱基切除修复基因

碱基切除修复是当 DNA 分子中单个碱基发生损伤时采用的方式, 主要修复由电离辐射、烷化剂等引起的 DNA 碱基损伤。目前与胶质瘤易感性研究较多的碱基切除修复基因是 X 线修复交叉互补基因 1 (XRCC1) 和 DNA 修复酶-O6-甲基鸟嘌呤

DNA 甲基转移酶 (MGMT)。

1.1.1 XRCC1 基因 XRCC1 是 DNA 损伤修复过程中重要的支架蛋白, 是与电离辐射损伤修复相关的哺乳动物基因, 在 DNA 修复中起着重要作用。XRCC1 基因的单核苷酸多态性与多种肿瘤易感性相关^[5], 目前研究较多的三个位点是 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln, 这些位点的碱基突变能使相应蛋白质的氨基酸发生改变, 从而影响个体的肿瘤易感性。国内研究表明 XRCC1 多态位点 Arg399Gln 及 Arg194Trp 与胶质瘤发病存在明显相关性, 而 Arg280His 位点与胶质瘤发病风险无关^[6], 该研究对 3788 例胶质瘤患者和 4026 例对照者进行 Meta 分析, 使用隐性模型、显性模型和共显性模型分析发现 XRCC1 Arg399Gln 与胶质瘤发病之间存在相关, 等位基因 G 突变为 A 将明显增加胶质瘤的发病风险; XRCC1 Arg194Trp (C > T) 的基因多态性也与胶质瘤发病相关, 等位基因 C 突变为 T 将增加胶质瘤发病风险。而 Arg280His (G > A) 的多态位点与胶质瘤发病之间无关联。胡永珍等^[7]对中国东北地区汉族 366 例神经胶质瘤和 377 例对照者进行分析, 结果同样表明 XRCC1 Arg399Gln 多态性与胶质瘤风险增加存在显著关联, 携带等位基因 Gln 的个体胶质瘤患病风险增加 ($OR = 1.36, 95\% CI = 1.09 - 1.69, P = 0.006$)。Lu 等^[8]对 XRCC1 基因 Arg194Trp 多态性与胶质瘤患者的风险进行 Meta 分析, 发现亚洲人群中, XRCC1 Arg194Trp 与胶质瘤的风险增加显著

基金项目: 贵阳市卫生系统高层次创新型青年卫生人才培养计划项目 (2014 筑卫计科技合同 009 号)

收稿日期: 2017-08-23; **修回日期:** 2017-10-20

作者简介: 黄冠又 (1982-), 男, 主治医师, 硕士学位, 研究方向: 脑膜瘤和脑血管疾病研究。

通信作者: 甘鸿川 (1970-), 男, 主任医师, 硕士学位, 研究方向: 颅脑肿瘤及脑血管疾病研究。

相关,而高加索人群中,Arg194Trp与胶质瘤发病风险无关联。上述研究表明,XRCC1基因多态性对胶质瘤的影响不同,基因-环境交互作用可能参与胶质瘤发病机制,在不同种群、环境地域及不同样本量的差异可能会改变易感基因位点对胶质瘤的影响^[9]。

1.1.2 MGMT 基因 MGMT基因是一种重要的DNA损伤修复基因,定位于染色体10q24.33,长度为170kb,含5个外显子和4个内含子,编码207个氨基酸的蛋白质^[10]。MGMT作为一种普遍存在的DNA修复酶,可以保护染色体免受烷化剂的致癌和致突变作用,当MGMT表达缺失后可能与胶质瘤的发生有关^[11]。研究表明MGMT基因甲基化状态与其他肿瘤(如弥漫性大B细胞淋巴瘤、结直肠癌、肺癌、非小细胞肺癌、头颈鳞癌等)的发生密切相关^[12]。

基因多态性在MGMT中普遍存在,MGMT基因的保守序列区有3个位点,分别是Leu84Phe、Ile143Val、Lys178Arg,是人类常见的多态位点,可导致其蛋白质相应氨基酸的改变。文献报道MGMT多态性可能与胶质瘤、头颈部鳞癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌等肿瘤易感性有关^[13]。国内外文献报道Leu84Phe多态位点与胶质瘤易感性有关,与Leu/Leu基因型比较,携带基因型Leu/Phe的个体胶质瘤患病风险增加^[7,14]。Wiencke等^[14]研究表明,MGMT Leu84Phe基因型在TP50基因突变过表达的胶质瘤中显著减少,与胶质瘤发病风险有一定关联。Zawlikl等^[15]研究发现胶质母细胞瘤中MGMT 143Val等位基因频率分布显著低于欧洲健康高加索人群,并且与143Ile等位基因相比,患者预后相对较好。胡永珍等^[7]研究发现,MGMT Leu84Phe基因多态性与胶质瘤的遗传易感性有关,与Leu/Leu基因型比较,携带Phe等位基因的基因型可显著增加胶质瘤的发病风险,而MGMT Ile143Val位点基因多态性与胶质瘤易感性无关。

1.2 核苷酸切除修复基因

核苷酸切除修复是重要的DNA修复系统,可识别并修复多种DNA损伤,研究最多的与胶质瘤耐药相关的是核苷酸切除修复交叉互补基因1(ERCC1)和核苷酸切除修复交叉互补基因2(XPD/ERCC2),其他与肿瘤发病相关的核苷酸切除修复基因还有XPA、XPC基因等^[16]。关于核苷酸切除修复基因多态性与胶质瘤相关研究报道结

论不同。Adel等^[17]对DNA损伤修复基因多态性与胶质瘤发病风险进行Meta分析,研究包括27篇文献,涉及42种DNA损伤修复基因,共计105个SNPs,结果显示ERCC1多态位点rs3212986与胶质瘤发病风险增加有关($OR = 1.35, 95\% CI = 1.08 - 1.68, P = 0.008$),XPD(ERCC2)多态位点rs13181同样能增加胶质瘤发病风险($OR = 1.18, 95\% CI = 1.06 - 1.31, P = 0.002$)。Huang等^[18]对ERCC2基因多态性与胶质瘤易感性进行Meta分析,显性模型和隐性模型分析均发现ERCC2位点rs13181与胶质瘤风险增加相关,而ERCC2位点rs238406、rs1799793和rs1052555与胶质瘤的风险无关。Rodriguez-Hernandez等^[19]研究115例胶质母细胞瘤患者和200例对照,分析7种DNA修复基因多态性,结果表明ERCC2 rs13118位点中,携带Gln/Gln基因型与胶质瘤风险降低存在关联,单体型分析表明ERCC1 rs11615位点T等位基因和ERCC2 rs13181位点C等位基因可降低胶质母细胞瘤患病风险,是保护性位点。

1.3 DNA双链断裂修复基因

DNA双链断裂是DNA损伤最严重的形式,若DNA双链不能正常修复,可致使染色体断裂和细胞死亡,使肿瘤的发生几率升高。DNA双链断裂修复与胶质瘤关系的研究多集中在XRCC3、XRCC4、XRCC5、LIG4和Rad-51等基因。XRCC3是重要的DNA修复基因,是Rad-51蛋白家族成员,参与同源重组,从而保护基因组稳定性。目前对XRCC3与胶质瘤易感性的关系研究位点多为Thr241Met。Feng等^[20]对包含3455例胶质瘤患者和4435例对照者进行Meta研究,未能得出XRCC3 Thr241Met基因与胶质瘤有关联的结论,但是隐性模型、共显性模型及等位基因模型分析表明Thr241Met与亚洲人群胶质瘤风险增加关联,而高加索人群中未发现相关。Custódio等^[21]在巴西人群中的研究(80例星形细胞瘤及胶质母细胞瘤患者和100例健康对照者)表明,携带241Met等位基因的人群患胶质瘤的风险较野生型等位基因患者增大3倍以上。

XRCC4通常与DNA连接酶IV(LIG4)组成复合体,是非同源末端重组修复过程中的重要因子。Zhao等^[22]研究表明,XRCC4多态位点rs1805377基因型GG增加了胶质瘤的患病风险,在显性模型下,与携带野生型CC未吸烟者相比,吸烟人群中

LIG4 的 rs1805388 位点杂合基因型携带者患胶质瘤的风险增加了 0.67 倍,交互作用分析提示 LIG4 rs1805388 位点的变异基因型与吸烟状态之间存在交互作用。

Rad-51 基因是 DNA 双链断裂修复的重要成员之一,在 DNA 损伤后的修复过程中起关键作用,其基因突变可引起多种肿瘤发生。有学者分析了 85 例意大利胶质母细胞瘤患者和 70 例对照者的 DNA 损伤修复基因 Rad-51 rs1801320 多态位点,发现携带 GC 基因型人群与胶质母细胞瘤风险增加存在关联,并且基因交互作用分析显示该位点 C 等位基因可增加胶质母细胞瘤发病风险^[23]。

1.4 DNA 错配修复基因

DNA 错配修复也是一种重要的 DNA 修复方式,在维持基因组稳定方面发挥重要作用,当出现修复缺陷可使基因组不稳定,最终导致肿瘤发生。人类的 DNA 错配修复系统主要包括: hMSH2、hMSH6、hMSH4、hMSH5、hMLH1 等 9 种特异修复蛋白^[24],其中 hMLH1 和 hMSH2 基因是人类错配修复基因家族中最重要的两个基因,在维持 DNA 复制和控制基因突变方面起重要作用,研究表明这两种基因多态位点与散发性结直肠癌易感性相关^[25],但与胶质瘤相关研究鲜有报道。西班牙学者研究表明,hMLH1 基因 rs1800734 中 AA 基因型在胶质母细胞瘤发生中的风险较 GG 基因型高 ($OR = 3.14, 95\% CI = 1.09 - 9.06, P = 0.034$)^[19]。Wibom 等^[26]研究发现,在 138 例胶质母细胞瘤患者中,hMSH2 基因(rs2042649)位点 CT、TT 基因型个体患胶质母细胞瘤的风险高于 CC 基因型,生存分析发现携带纯合子 TT 患者的中位生存期较携带杂合子 CT 者长(13.3 月比 10.6 月)。hMSH6 基因定位于 2p16.3,含 10 个外显子,其多态性可使修复错配碱基功能降低,导致微卫星不稳定性形成,最终导致肿瘤易感性增加^[27]。Pei 等^[28]对 74 例胶质母细胞瘤患者的研究发现,胶质瘤患者携带的 hMSH6 基因多态 G268A (rs1042821) 频率高达 50%,但该多态位点不影响患者的生存期。

2 叶酸代谢基因多态性

叶酸代谢是连接表观遗传及 DNA 合成的重要通路,叶酸代谢通路上的酶活性改变可能会影响 DNA 合成,与肿瘤易感性相关^[29]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢过程中的关键酶,其位点的多态性可使酶活性降低导致代谢障碍,使

某些疾病(如先天性疾病、妊娠并发症、白血病等)发病风险升高,甚至与缺血性脑血管病相关^[30]。有关叶酸代谢与胶质瘤的关联研究较少。Xu 等^[31]进行 Meta 分析,纳入 8 项病例对照研究,包括 3059 例脑肿瘤患者和 3324 例对照者,研究表明 MTHFR C677T 多态性与胶质瘤没有相关性,但人群中携带 CT 基因型与脑膜瘤风险增加相关(CT 比 CC: $OR = 1.38, 95\% CI = 1.15 - 1.65, P < 0.001$)。最新一项荟萃分析中,Chen 等^[32]发现在高加索人群,MTHFR A1298C 与胶质瘤及脑膜瘤的风险增加相关;在亚洲人群,MTRR A66GA 与胶质瘤及脑膜瘤发病风险相关。相关研究表明叶酸代谢的多态现象在脑肿瘤的发生过程中可能发挥重要作用,深入研究叶酸代谢基因多态性与胶质瘤相关性,为胶质瘤的防治提供新的线索^[29]。

3 凋亡调控基因多态性

细胞凋亡是生物体维持组织内环境稳定的主要调节机制,凋亡机制异常可使基因发生遗传学改变,导致肿瘤发生。细胞凋亡主要依赖对天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶(caspases)产生的级联反应。Caspase 通过内源性和外源性线粒体途径导致细胞凋亡,其中 Caspase-8 基因位于染色体 2q33,是死亡受体介导的凋亡途径过程的起始 caspase。两条凋亡途径最终要激活下游的 Caspase-3、Caspase-6 和 Caspase-7,其中 Caspase-3 是最重要的凋亡效应子,在人体多种肿瘤中表达,表达水平也与疾病的预后相关。Cacina 等^[33]学者在非亚洲人群中进行相关研究,表明 CASP-8 基因多态 D302H 与胶质瘤发病风险增加相关联,这与 Bethke 等^[34]研究结果一致。

胶质瘤的分子遗传学研究已取得很大进展,但其表观遗传学及发病机制仍需进一步研究和探索。目前单个基因单核苷酸多态性与胶质瘤易感性的关联研究已很普遍,但研究结果仍有差异,今后需采用多基因多位点的联合检测方法用于筛查胶质瘤易感人群,为胶质瘤人群早期诊断和治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] 陈正和,陈忠平. 胶质瘤治疗的现状与思考[J]. 广东医学, 2017, 38(1): 1-2.
- [2] Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma [J]. Cancer Genetics, 205, 2012, 613-621.
- [3] Kelley MR, Logsdon D, Fishel ML. Targeting DNA repair pathways for cancer treatment: what's new? [J]. Future

- Oncol, 2014, 10(7):1215-1237.
- [4] Liu K, Jiang Y. Polymorphisms in DNA repair gene and susceptibility to glioma: a systematic review and meta-analysis based on 33 studies with 15 SNPs in 9 genes [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(2):263-274.
- [5] 王芹, 刘强, 樊赛军, 等. XRCC1 基因单核苷酸多态性与肿瘤易感性 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2014, 8(6):1123-1127.
- [6] 李继强, 陈谦学, 刘宝辉, 等. X 射线损伤修复基因 1 单核苷酸多态性与脑胶质瘤易感性的关系 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(3):670-674.
- [7] 胡永珍, 王殿洪, 龚海东, 等. XRCC1 和 MGMT 基因多态性与东北地区汉族人群胶质瘤易感性相关性研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(21):1629-1633.
- [8] Lu JT, Deng AP, Song J, et al. Reappraisal of XRCC1 Arg194Trp polymorphism and glioma risk: a cumulative meta-analysis [J]. Oncotarget, 2017, 8(13):21599-21608.
- [9] 敖日格勒, 刘海波. DNA 修复基因 SNPs 与脑胶质瘤易感性研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(4):370-373.
- [10] 于宏杰, 付朝伟, 徐飏, 等. DNA 损伤修复基因 MGMT 在肿瘤发生与预后中的作用 [J]. 中华疾病控制杂志, 2010, 14(8):791-793.
- [11] 孙翠云, 于士柱. 胶质瘤 MGMT 基因启动子甲基化研究及应用进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(7):638-642.
- [12] Gao D, Herman JG, Guo M. The clinical value of aberrant epigenetic changes of DNA damage repair genes in human cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(24):37331-37346.
- [13] Bugni JM, Han J, Tsai MS, et al. Genetic association and functional studies of major polymorphic variants of MGMT. DNA Repair (Amst), 2007, 6(8):1116-1126.
- [14] Wiencke JK, Aldape K, McMillan A, et al. Molecular features of adult glioma associated with patient race/ethnicity, age, and a polymorphism in O6-methylguanine -DNA-methyltransferase. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(7):1774-1783.
- [15] Zawlikl, Vaccarella S, Kita D, et al. Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. Neuroepidemiology, 2009, 32(1):21-29.
- [16] 金珊珊, 陈小岚, 刘惠, 等. 核苷酸切除修复基因多态性与肺癌发生风险的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(11):2128-2131.
- [17] Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumento P, et al. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: a systematic review and meta-analysis [J]. Neuro Oncol, 2014, 16(6):807-814.
- [18] Huang LM, Shi X, Yan DF, et al. Association between ERCC2 polymorphisms and glioma risk: a meta-analysis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11):4417-4422.
- [19] Rodriguez-Hernandez I, Perdomo S, Santos-Briz A, et al. Analysis of DNA repair gene polymorphisms in glioblastoma [J]. Gene, 2014, 536(1):79-83.
- [20] Feng Y, Zeng M, Xu Q. Association between XRCC3 T241M polymorphism and glioma risk: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(6):5589-5592.
- [21] Custódio AC, Almeida LO, Pinto GR, et al. Variation in DNA repair gene XRCC3 affects susceptibility to astrocytomas and glioblastomas [J]. Genet Mol Res, 2012, 11(1):332-339.
- [22] Zhao P, Zou P, Zhao L, et al. Genetic polymorphisms of DNA double-strand break repair pathway genes and glioma susceptibility [J]. BMC Cancer, 2013, 13:234.
- [23] Franceschi S, Tomei S, Mazzanti CM, et al. Association between RAD 51 rs1801320 and susceptibility to glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2016, 126(2):265-270.
- [24] 高继英, 石代乐, 张西林, 等. 错配修复基因在消化道肿瘤中作用的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2017, 30(1):136-138.
- [25] Wang Y, Li G, Hu F, et al. The prognostic significance of polymorphisms in hMLH1/hMSH2 for colorectal cancer [J]. Med Oncol, 2014, 31(6):975.
- [26] Wibom C, Sjöström S, Henriksson R, et al. DNA-repair gene variants are associated with glioblastoma survival [J]. Acta Oncol, 2012, 51(3):325-332.
- [27] 刘玮, 凌志强, 毛伟敏. hMSH6 基因多态与肿瘤易感性 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(4):243-245.
- [28] Pei C, Chen H, Jia X, et al. A high frequency of MSH6 G286A polymorphism and survival association in glioblastoma [J]. Int J Neurosci, 2013, 123(2):114-120.
- [29] 宫安静, 孟庆海. 胶质瘤 DNA 甲基化与叶酸代谢 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2010, 37(6):570-573.
- [30] 李婧, 李爱松, 任长虹, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性与缺血性脑血管病的关系 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38(6):527-531.
- [31] Xu C, Yuan L, Tian H, et al. Association of the MTHFR C677T polymorphism with primary brain tumor risk [J]. Tumour Biol, 2013, 34(6):3457-3464.
- [32] Chen D, Dong J, Huang Y, et al. Folate metabolism genetic polymorphisms and meningioma and glioma susceptibility in adults [J]. Oncotarget, 2017, 8(34):57265-57277.
- [33] Cacina C, Pence S, Turan S, et al. Analysis of CASP8 D302H gene variants in patients with primary brain tumors [J]. In Vivo, 2015, 29(5):601-604.
- [34] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. The common D302H variant of CASP8 is associated with risk of glioma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(4):987-989.