

· 专家论坛 ·

与乳腺癌发病风险相关的基因多态性研究进展

耿翠芝 吴祥德

据统计,全球每年约有 120 万~140 万妇女患乳腺癌,约有 50 万患者死于该病^[1]。近年来,我国妇女乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势,且年轻化趋势越来越明显,已经严重威胁妇女的身心健康。因此,研究和了解乳腺癌的流行因素和遗传规律,并采取相应的干预措施,对降低乳腺癌的发病率具有重要意义。

研究认为,乳腺癌的发生是在一系列基因损伤所致基因突变的诱导效应下,导致原癌基因的激活和抑癌基因的失活,继而引发细胞的过度增殖和/或异常的程序性死亡所致。其中,遗传因素约占发病病因的 1/4^[2]。然而,乳腺癌的遗传生物学标志通常表现为两种形式,即外显率较高的突变基因,如 BRCA1(乳腺癌易感基因, Breast cancer susceptibility gene)/BRCA2 的突变,和外显率较低的多态性基因,即与散发性乳腺癌发生密切相关的基因^[3],如代谢酶基因、DNA 损伤修复基因、细胞因子以及抑癌基因等。这些基因在人群中突变频率超过 1%,其多态性主要是通过改变蛋白质的表达水平、功能以及细胞内外被修饰因素的相互作用,从而产生相应的肿瘤易感性。基因多态性与乳腺癌发病风险的相关性研究有助于探讨相关基因之间及其与环境间的相互作用,以更好地制定肿瘤预防策略并更大范围的保护易感人群。此为乳腺癌的一级预防措施。

目前的研究发现,与肿瘤发生相关的基因主要包括 4 类:(1)代谢酶基因,与外源性化合物体内代谢相关,如细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450)。(2) DNA 损伤修复基因,如 XRCC1 (X-ray repair cross-complementing gene 1, XRCC1) 等。(3)细胞因子,如 TNF- α 、TGF- β 1 等。(4)抑癌基因,如 P53 家族等。上述相关基因中,抑癌基因与乳腺癌发生学关系的研究国内外研究较多,但代谢酶基因、DNA 损伤修复基因以及细胞因子的多态性与乳腺癌患病风险的研究尚需要扩大病例和填补空白。下面就前三类基因多态性与乳腺癌发病风险的国内外研究现状作一综述。

1 代谢酶基因多态性与乳腺癌

研究认为,暴露于相同致癌因素的环境中个体之间存在着患癌差异性。这种差异性被称为肿瘤遗传易感性。不同个体对环境致癌物代谢能力的差异决定了个体对肿瘤的易感性。化学致癌物大多为间接致癌物,需经代谢活化后与细胞生物大分子作用而致癌。CYPP450 是外源性化学物质在体内生物转换第一时相最主要的代谢酶。环境致癌物进入体内后经 CYPP450 催化(包括环氧化、脱环基化、氧化、还原、水解等多种类型的化学过程),转变成亲电子化合物攻击细胞内生物大分子,启动致癌和致突变过程。CYPP450 是一个多基因大家族。研究表明,CYPs 表型和基因型的遗传多态性决定了不同个体对不同致癌物代谢的差异性和肿瘤的易感性。目前研究发现与乳腺癌易感性有关的 CYPP450 主要是 CYP1A1、CYP1B1、CYP17 和 CYP19 等基因多态性。

截至目前,国内外共发表关于 CYP1A1 与乳腺癌易感性的文章 10 篇,其中国内 1 篇,累计病例 3700 余例,对照 5400 余例,结论尚不能肯定两者的相关性,需要增加不同种族和不同地域的对照研究^[4-5]。CYP1B1 是目前 CYP1B 亚家族中的唯一成员,是一种肝外酶,广泛存在于肺、乳腺、子宫、卵巢和前列腺等组织中。CYP1B1 可以介导 17-雌二醇的 C4 羟化,其代谢产物 4-羟化雌激素在动物模型中已经被证实是致癌物。由于雌激素与乳腺癌发生之间的相关性,因此设计编码雌激素的合成和代谢过程中所需酶类的基因多态性与乳腺癌之间的关系显得十分重要。国外极少数文献报告,免疫组化研究表明 CYP1B1 在乳腺癌中表达。国内尚未发现相关文献报道。CYP17 是参与雌激素合成代谢的关键酶,CYP19 编码的芳香化酶是催化雄激素转化为雌激素的限速酶,两者与乳腺癌发病易感性关系的研究正在成为癌发生学中的研究热点。目前国内外关于 CYP17 和 CYP19 的基因多态性与乳腺癌相关性的研究已经积累了一些病例数,但是对于它们之间的关系仍存在争论。部分研究认为该基因的多态性与乳腺癌的发病风险相关^[6-7],但是另外一些研究者在其研究过程中并没有发现相关的证据^[8-9]。因此需要扩大样本例数证实最后的结论。另外尚有已知与其他肿瘤易感性相关的 CYPP450,包括 CYP2D6、CYP2E1、CYP2C19 等基因多态性与乳腺癌易感性关系的研究需要填补空白。

2 DNA 损伤修复基因多态性与乳腺癌

DNA 分子是生命体的遗传物质基础,环境致癌物及/或其代谢产物攻击机体细胞引起 DNA 损伤,修复系统对其进行修复,以保证基因组的完整性和稳定性。当 DNA 损伤不能及时有效的修复,积累到一定程度导致基因组不稳定性升高,引起细胞增殖和分化失控,导致肿瘤的发生。研究资料表明,DNA 修复能力的个体差异是决定肿瘤易感性的重要因素。目前,已经发现几十种修复基因存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP),基因序列中碱基的变异可引起编码氨基酸的改变,或导致转录 mRNA 剪接的改变,从而影响所表达的蛋白质的功能。因此,DNA 修复基因 SNP 是导致 DNA 修复能力个体差异的重要原因。国外研究显示,与乳腺癌发病风险有关的 DNA 修复基因有 XRCC1 Arg399Gln, XPD Lys751Gln, RAD51 G135C 和 XRCC3 Thr241Met。无乳腺癌家族史的 XRCC1 携带者对乳腺癌的发生有保护作用,无乳腺癌家族史的 XRCC3 携带者增加了罹患乳腺癌的危险性;RAD51 和 XRCC3 基因多态性与家族性乳腺癌的发生相关^[10]。但是 Dufloth 等^[11]研究结果与上不同。国内尚未见相关研究结果的报告。总之,DNA 损伤修复相关基因多态性与肿瘤易感性的研究目前还处于起步阶段,研究的数量还比较少,而且研究结果存在分歧,故无法明确 XRCC1, XPD, RAD51 和 XRCC3 等基因单核苷酸多态性与个体乳腺肿瘤易感性的关系。需要扩大样本进行以下几方面的完善:(1)需要大样本的自然人群基因组流行病学研究;(2)需要前瞻性的人群干预研究;(3)需进一步明确是否存在基因-环境交互作用以及其作用机制;(4)需要明确 DNA 修复过程中存在的基因-基因交互作用机制。

3 细胞因子多态性与乳腺癌

细胞因子是一种由造血、免疫系统或炎症反应中的活化细胞产生的,能调节细胞分化增殖和诱导细胞发挥功能的多肽、蛋白质或糖蛋白。细胞因子也是体内细胞之间相互作用的主要介质,在机体的免疫应答、炎症反应、造血功能,乃至胚胎发生、生长发育等各个方面都起着关键的作用。细胞因子的产生和相互作用对机体防御疾病和维持生理恒定有重要意义,细胞因子或其受体的异常增多、减少、异常分布或网络失衡等常常与疾病相关。因此,研究某些细胞因子的作用机制,细胞因子之间的关系,细胞因子与细胞的相互作用,细胞因子在生理过程中的地位和对疾病发生发展和转归的影响,以及研究和开发细胞因子在诊断和治疗肿瘤

方面的应用等等具有重要意义。细胞因子基因中非转录区域的一些单核苷酸多态性,如 TNF- α 中的 -308G/A,由 -1117G/A 组成的 IL-10 启动子区单倍体, -819C/T, -627C/A 单核苷酸多态性, IFN- γ 基因内部的 +874T/A 单核苷酸多态性,可能影响了一个细胞因子差异性的产生,而 TGF- β 1 修饰了蛋白质序列中关键序列,就像所谓的 TGF- β 1 信号肽一样,影响了细胞因子的生长。许多研究小组研究了这些多型性现象,认为细胞因子的遗传调节可能在肿瘤的易感性上起了一定作用。

IL-10 是一种重要的抗炎性细胞因子,近年发现在树突状细胞的免疫调控中具有重要作用。IL-10 可抑制树突状细胞的成熟及产生 IL-12,有助于树突状细胞诱导 Th2 反应。内源性或外源性 IL-10 在树突状细胞诱导无能/调节 T 细胞中具有重要作用。许多因素影响树突状细胞分泌 IL-10,从而对疾病的发生发展产生影响。关于乳腺癌患者 IL-10 产生的遗传调节的研究表明,在患者组和对照组人群中的 IL-10 -1117G/A 单核苷酸多态性均呈各异的不同分布。Scola 等^[12]研究该细胞因子和乳腺癌的易感性无明显关系,但来自意大利 Giordani 等的研究结果与之相反。

TNF- α 受体广泛地分布于多种肿瘤细胞和血细胞,根据 TNF- α 与相应靶细胞结合后引起不同的生物学效应,建立了多种检测 TNF- α 生物学活性的方法。某些肿瘤细胞膜表面的 TNF- α 受体与 TNF- α 结合后,可导致这些肿瘤细胞的死亡。研究发现,TNF- α 对乳腺癌的易感性存在正反两方面的作用,由于有限的实验样本,导致结果的不一致性。在得出结论之前,尚需要大量的病例进行证实。

TGF- β 信号途径在发育和生长过程中的重要作用与肿瘤发生和发展有密切关系。在 TGF- β 信号转导通路中,任何一个环节的变化,都会导致信号转导通路的异常。Smad 蛋白异常表达使 TGF- β 诱导凋亡能力的提高与肿瘤的转移密切相关。TGF- β /Smads 途径能够诱导细胞生长抑制和凋亡反应,这一途径的组分失活将会导致肿瘤的发生。在肿瘤发生的始动阶段,肿瘤细胞中 TGF- β 受体的瞬时下调或 Smad 蛋白的功能失活可导致细胞对 TGF- β 诱导的生长抑制和凋亡失调,结果细胞生长失去控制,诱发细胞突变,促进肿瘤的恶化;后期 TGF- β /Smads 信号恢复,TGF- β 信号增强促进肿瘤细胞的浸润和转移。研究 TGF- β 信号转导与肿瘤发生发展的相关性,对肿瘤转移的防治,肿瘤治疗的预后有重要意义。两项对比研究显示,TGF- β 基因多态性可以使罹患乳腺癌的危险性上升 21% 或下

降 64%^[12]。这是不确定的研究结果,可能与种族、地域的差异有关,需要大样本的病例证实。

IFN- γ 是 Th1 细胞分泌的主要细胞因子,主要来源于活化的 T 细胞和 NK 细胞,通过直接抑制肿瘤细胞增殖,增加细胞表面 MHC 抗原和肿瘤坏死因子的表达,抗肿瘤血管生成,诱发肿瘤细胞的凋亡等发挥抗肿瘤作用^[13]。IFN- γ 基因第一内含子 + 874 位点多态性与某些自身免疫性疾病和肿瘤等疾病的发生相关。Kamali sarvestani 等^[14]在一伊朗妇女人群中发现乳腺癌患者中的 IFN- γ + 874 位点 T/T 基因型品率显著高于正常人群,说明携带 T/T 基因型的妇女患乳腺癌的风险增大。但是,另一项研究则得出相反性结论^[12]。

总之,基因多态性与乳腺癌患病风险的研究尚处于初步阶段,作者相信,随着人类基因组计划的实现及肿瘤专业研究人员的不懈努力,终究会发现与乳腺癌罹患风险相关的易感基因。

【关键词】 乳腺癌; 基因多态性

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] McPherson K, Steel C M, Dixon J M. ABC of breast diseases, breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. BMJ, 2000,321:624-628.
- [2] Lichtenstein P, Holm N V, Verkasalo P K, *et al*. Environment and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med,2000,343:78-83.
- [3] Forsti A, Jin R, Altieri A, *et al*. Polymorphisms in the KDR and POSTN Genes; Association with Breast Cancer Susceptibility and Prognosis. Breast Cancer Res Treat,2007,101:83-93.
- [4] 徐小乐,靳雅丽,沈月平. CYP1A1 基因多态性与乳腺癌关系的 Meta 分析. 苏州大学学报(医学版),2005,25:1078-1080.
- [5] Chacko P, Joseph T, Mathew B S, *et al*. Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome. Mutat Res,2005,581:153-163.
- [6] Wu A H, Seow A, Arakawa K, *et al*. HSD17B1 and CYP17 polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. Int J Cancer,2003,104:450-457.
- [7] Baxter S W, Choong D Y H, Eccles D M, *et al*. Polymorphic variation in CYP19 and the risk of breast cancer. Carcinogenesis, 2001,22:347-349.
- [8] Thyagarajan B, Brott M, Mink P, *et al*. CYP1B1 and CYP19 gene polymorphisms and breast cancer incidence: no association in the ARIC study. Cancer Lett,2004,207:183-189.
- [9] Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, *et al*. Genetic polymorphism in CYP17 and breast cancer risk in Japanese women. Eur J Cancer, 2000,36:2375-2379.
- [10] Costa S, Pinto D, Pereira D, *et al*. DNA repair polymorphisms might contribute differentially on familial and sporadic breast

- cancer susceptibility: a study on a Portuguese population. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 103:209 – 217.
- [11] Dufloth R M, Costa S, Schmitt F, *et al* . DNA repair gene polymorphisms and susceptibility to familial breast cancer in a group of patients from Campinas, Brazil. *Genet Mol Res*, 2005, 4:771 – 82.
- [12] Scola L, Vaglica M, Crivello A, *et al* . Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089:104 – 109.
- [13] Matsushita K, Takenouchi T, Shimada H, *et al* . Strong HLA-DR antigen expression on cancer cells relates to better prognosis of colorectal cancer patients: Possible involvement of c-myc suppression by interferon-gamma in situ. *Cancer Sci*, 2006, 97:57 – 63.
- [14] Kamali sarvestani E, Merat A, Talei A R. Polymorphism in the genes of alpha and beta tumor necrosis factors and gamma interferon among Iranian women with breast cancer. *Cancer Lett*, 2005, 223:113 – 119.

(收稿日期:2007-05-08)

(本文编辑:范林军)