

CCND1基因A870G多态与结直肠癌遗传易感性的相关性

荆佳晨, 熊文坚, 金惠, 稽贝纳

荆佳晨, 熊文坚, 金惠, 稽贝纳, 上海市徐汇区中心医院消化内科 上海市 200031

作者贡献分布: 此课题由荆佳晨, 熊文坚, 金惠及稽贝纳设计; 研究过程由荆佳晨及金惠操作完成; 数据分析由荆佳晨与稽贝纳完成; 本论文写作由荆佳晨与熊文坚完成。

通讯作者: 熊文坚, 200031, 上海市淮海中路966号, 徐汇区中心医院消化内科。xiongwenjian@126.com

电话: 021-54037810

收稿日期: 2008-05-05 修回日期: 2008-06-15

接受日期: 2008-06-17 在线出版日期: 2008-08-08

Relationship between CCND1 gene A870G polymorphism and genetic susceptibility to colorectal cancer

Jia-Chen Jing, Wen-Jian Xiong, Hui Jin, Bei-Na Ji

Jia-Chen Jing, Wen-Jian Xiong, Hui Jin, Bei-Na Ji, Department of Gastroenterology, Xuhui District Central Hospital of Shanghai Municipality, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Dr. Wen-Jian Xiong, Department of Gastroenterology, Xuhui District Central Hospital of Shanghai Municipality, 966 Central Huaihai Road, Shanghai 200031, China. xiongwenjian@126.com

Received: 2008-05-05 Revised: 2008-06-15

Accepted: 2008-06-17 Published online: 2008-08-08

Abstract

AIM: To investigate the possible association between CCND1 gene A870G polymorphism and susceptibility to colorectal cancer (CRC) in Shanghai population.

METHODS: CCND1 gene A870G genotypes were determined using real-time PCR technology with TaqMan MGB probes in 104 CRC cases and 205 sex-, age-matched controls.

RESULTS: The frequencies of A and G alleles were 0.601 and 0.399 in CRC cases, and 0.524 and 0.476 in controls, respectively. The A allele was marginally associated with CRC ($P = 0.057$) and had an increased risk for CRC (95%CI = 0.99-1.97) as compared with the G allele. Compared with GG genotype, GA genotype had a 1.99-fold increased risk (95%CI = 0.94-4.20, $P = 0.070$), whereas AA genotype had a 2.46-fold increased risk (95%CI = 1.09-5.56, $P = 0.031$) for CRC. The A-allele carriers (GA or AA geno-

types) had a significantly elevated CRC risk (OR = 2.13, 95%CI = 1.03-4.39, $P = 0.040$) when as compared with GG genotype.

CONCLUSION: The A allele of CCND1 A870G is associated with the occurrence of CRC, which may serve as an index for screening high-risk population in Shanghai.

Key Words: Colorectal cancer; CCND1; Genetic polymorphism; Genetic susceptibility

Jing JC, Xiong WJ, Jin H, Ji BN. Relationship between CCND1 gene A870G polymorphism and genetic susceptibility to colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2553-2556

摘要

目的: 探讨CCND1基因A870G多态与上海地区人群结直肠癌(colorectal cancer, CRC)遗传易感性的关系。

方法: 采用TaqMan MGB探针实时定量PCR法, 检测104例CRC与205名对照人群CCND1 A870G基因型分布及差异。

结果: CRC组和对照组870A等位基因频率分别为60.1%和52.4%, A的CRC发病风险是G的1.40倍(95%CI = 0.99-1.97, $P = 0.057$)。与GG基因型相比, GA基因型的CRC风险增加至1.99倍(95%CI = 0.94-4.20, $P = 0.070$), 而AA基因型的CRC风险显著增加至2.46倍(95%CI = 1.09-5.56, $P = 0.031$)。将GA、AA基因型合并计算, 则其CRC发病风险与GG基因型相比呈相似的显著性增加(OR = 2.13, 95%CI = 1.03-4.39, $P = 0.040$)。

结论: CCND1 870A增加CRC发病风险, 可作为这一地区CRC高危人群的筛选指标。

关键词: 结直肠癌; CCND1; 基因多态; 遗传易感性

荆佳晨, 熊文坚, 金惠, 稽贝纳. CCND1基因A870G多态与结直肠癌遗传易感性的相关性. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2553-2556

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2553.asp>

背景资料

有关CCND1基因与恶性肿瘤关系的研究广泛, 但目前对该基因多态性研究仍处于初步阶段, CCND1基因A870G多态性与结直肠癌相关性的报道缺乏一致性。

同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心; 李淑德, 主任医师, 中国人民解放军第二军医大学长海医院 消化内科

■ 研发前沿

近年来, CCND1 基因多态性与肿瘤相关性日益受到重视, 但其结果存在分歧, 可能与样本量小、种族差异和疾病遗传异质性等有关, 需要进一步扩大样本、统一研究方法及统计标准, 深入研究。

0 引言

CCND1 基因编码产物 Cyclin D1 是一种关键的细胞周期调控蛋白, 促进细胞周期由 G₁ 期向 S 期转化, 其异常表达与肿瘤发生发展密切相关^[1]。研究发现, 人群中 CCND1 基因第 870 位点存在 A 或 G(A870G) 单核苷酸多态性。功能学研究显示, 这种多态性影响 Cyclin D1 mRNA 剪切转录子的种类及特性^[2]。近来有关 CCND1 A870G 与包括结肠癌(colorectal cancer, CRC)在内的肿瘤遗传易感性关系的研究备受关注。本研究初步探讨了 CCND1 A870G 与上海地区人群 CRC 发病风险的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 本院 2003-2006 年 CRC 住院患者 104 例, 均经组织病理学确诊为腺癌。其中男 54 例, 女 50 例, 患者年龄 32-83(平均 60.7±13.3) 岁。CRC 组对象纳入标准包括: 上海籍; 汉族; 年龄>30 岁; 术前未经放疗、化疗等治疗。剔除标准为家族性腺瘤性息肉病和遗传性非腺瘤性结肠癌。205 名对照为同时期同一地区健康无血缘关系的上海籍汉族个体。对照组与 CRC 组在性别和年龄(±2 岁) 方面保持均衡可比。本研究经医院伦理委员会批准, 所有研究对象均同意并填写知情同意书。

1.2 方法 按常规蛋白酶 K、酚/氯仿法提取外周血白细胞基因组 DNA。采用 TaqMan MGB 探针实时定量 PCR 法检测 CCND1 A870G 基因型, 由上海基康生物技术有限公司完成。引物和探针序列: 上游引物 F, 5'-ACG CTT CCT CTC CAG AGT GAT C-3'; 下游引物 R, 5'-AGG CTG CCT GGG ACA TCA-3'; 等位基因 A 特异性 TaqMan 探针, 5'-FAM-TGA CCC AGT AAG TGA G-MGB-3'; 等位基因 G 特异性 TaqMan 探针, 5'-TET-TGA CCC GGT AAG TGA-MGB-3'; 扩增片段长度 63 bp。PCR 扩增体系(25 μL) 中含: 1 × TaqMan PCR master mix(Applied Biosystems, Foster City, CA), 1 μL(50 mg/L) 基因组 DNA, 1 μmol/L 上游引物, 1 μmol/L 下游引物, 0.2 μmol/L FAM-标记探针, 0.2 μmol/L TET-标记探针。扩增参数: 50℃ 预热 2 min, 95℃ 预变性 10 min, 然后 95℃ 变性 15 s, 62℃ 复性 1 min, 共 40 个循环。最后在 ABI 7900 上检测荧光信号。基因型分析结果用 Sequence Detector System 2.0 软件(Applied Biosystems, Foster City, CA) 自动生成(图 1)。

统计学处理 以非条件 Logistic 回归法计算表示相对危险度的比值比(OR) 及其 95% 可信

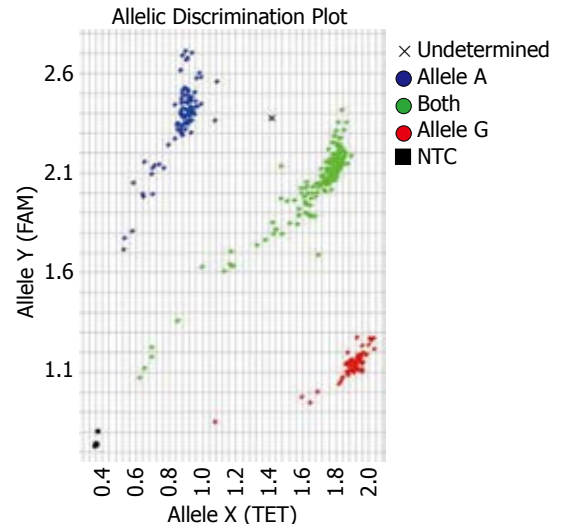


图 1 CCND1 基因 A870G 实时定量 PCR 基因分型图。

区间(CI)。OR 值均经性别、年龄、吸烟、饮酒和 CRC 家族史因素校正。两组人群 CRC 混淆因素比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义的检验水准。数据统计应用统计分析系统 SPSS 10.0 进行。

2 结果

2.1 两组人群 CRC 混淆因素比较 两组人群的性别、年龄、吸烟和饮酒构成差异无显著意义 ($P > 0.05$)。CRC 组和对照组的 CRC 家族史阳性者分别占 10.2% 和 2.9%, 两者比较 $P = 0.022$ (表 1)。

2.2 CCND1 A870G 与 CRC 风险 对照组 GG、GA 和 AA 基因型频率分别为 20.0%、55.1% 和 24.9%, 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 ($P = 0.162$), 而 CRC 组的基因型频率为 GG 10.6%、GA 58.7% 和 AA 30.8%。据此计算, CRC 组中 A 等位基因频率为 60.1%, 高于对照组的 52.4%, A 的 CRC 发病风险是 G 的 1.40 倍 (95% CI = 0.99-1.97, $P = 0.057$)。与 GG 基因型相比, GA 基因型的 CRC 风险增加至 1.99 倍 (95% CI = 0.94-4.20, $P = 0.070$), 而 AA 基因型的 CRC 风险显著增加至 2.46 倍 (95% CI = 1.09-5.56, $P = 0.031$)。将 GA、AA 基因型合并计算, 则其 CRC 发病风险与 GG 基因型相比呈相似的显著性增加 (OR = 2.13, 95% CI = 1.03-4.39, $P = 0.040$, 表 2)。

3 讨论

CCND1 基因 870G→A 多态性位点位于该基因第四外显子的转录剪接供给区, 可导致转录剪接的方式发生改变, 最终产生半衰期更长的 Cyclin D1 蛋白质, 结果核内 Cyclin D1 积聚, 肿瘤发生风险

表 1 两组对象多种混淆因素频率比较 $n(\%)$

分组	n	性别		年龄(岁)		吸烟		饮酒		CRC家族史	
		女	男	≤60	>60	否	是	否	是	无	有
对照	205	98(47.8)	107(52.2)	99(48.3)	106(51.7)	151(73.7)	54(26.3)	168(82.0)	37(18.0)	184(89.8)	21(10.2)
CRC	104	50(48.1)	54(51.9)	50(48.1)	54(51.9)	75(72.1)	29(27.9)	79(76.0)	25(24.0)	101(97.1)	3(2.9)
χ^2		0.002		0.001		0.084		1.543		5.216	
P 值		0.964		0.971		0.772		0.214		0.022	

■应用要点

CCND1基因A870G多态是上海人群患结直肠癌的一个遗传易感分子,可作为该地区人群结直肠癌发病风险的筛选指标。

表 2 CCND1 A870G基因型和等位基因分布及其与CRC风险 $n(\%)$

CCND1 A870G	对照组($n = 205$)	CRC组($n = 104$)	OR(95% CI) ^M	P
基因型				
GG	41(20.0)	11(10.6)	1.00	
GA	113(55.1)	61(58.7)	1.99(0.94-4.20)	0.070
AA	51(24.9)	32(30.8)	2.46(1.09-5.56)	0.031
GA + AA	164(80.0)	93(89.4)	2.13(1.03-4.39)	0.040
等位基因				
G	195(47.6)	83(39.9)	1.00	
A	215(52.4)	125(60.1)	1.40(0.99-1.97)	0.057

^M经性别、年龄、吸烟、饮酒和CRC家族史因素校正。

随之增加^[2]。与此功能学研究相一致,本研究结果显示870A等位基因增加CRC发病风险。检索文献,尚未见以我国大陆人群为对象的CCND1 A870G与CRC遗传易感性关系的研究报道。

有关CCND1 A870G与CRC发病风险关系的研究在其它人群中已有报道,但结果不完全一致,或提示870A增加CRC风险^[3-5],或提示870G增加CRC风险^[6],或提示二者无关^[7-9]。新近Tan *et al*^[7]对CCND1 A870G与CRC风险关系的荟萃分析结果显示,870A显著增加CRC发病风险,这支持我们的研究结果。Le Marchand *et al*^[4]以多种族人群为对象的研究结果显示,870A增加夏威夷本地人和白人、但不增加日本裔夏威夷人的CRC风险,这提示人群差异可能是造成上述研究结果差异的重要原因之一。此外,Huang *et al*^[10]报道870A特异性增加年轻男性CRC风险,与之相反,Schernhammer *et al*^[11]报道870A特异性增加女性CRC风险。Probst-Hensch *et al*^[12]报道,870A特异性增加低异硫氰酸盐饮食/高活性GST基因型者的CRC风险。这些研究结果提示,饮食、遗传和性别等也是影响A870G与CRC发病风险关系的重要因素,可能部分解释了上述研究结果差异的原因。

总之,CCND1基因A870G多态是上海人群

重要的CRC遗传易感分子,可作为CRC高危人群的筛选指标。

4 参考文献

- Knudsen KE, Diehl JA, Haiman CA, Knudsen ES. Cyclin D1: polymorphism, aberrant splicing and cancer risk. *Oncogene* 2006; 25: 1620-1628
- Gautschi O, Ratschiller D, Gugger M, Betticher DC, Heighway J. Cyclin D1 in non-small cell lung cancer: a key driver of malignant transformation. *Lung Cancer* 2007; 55: 1-14
- Kong S, Wei Q, Amos CI, Lynch PM, Levin B, Zong J, Frazier ML. Cyclin D1 polymorphism and increased risk of colorectal cancer at young age. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1106-1108
- Le Marchand L, Seifried A, Lum-Jones A, Donlon T, Wilkens LR. Association of the cyclin D1 A870G polymorphism with advanced colorectal cancer. *JAMA* 2003; 290: 2843-2848
- Jiang J, Wang J, Suzuki S, Gajalakshmi V, Kuriki K, Zhao Y, Nakamura S, Akasaka S, Ishikawa H, Tokudome S. Elevated risk of colorectal cancer associated with the AA genotype of the cyclin D1 A870G polymorphism in an Indian population. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 193-199
- Hong Y, Eu KW, Seow-Choen F, Fook-Chong S, Cheah PY. GG genotype of cyclin D1 G870A polymorphism is associated with increased risk and advanced colorectal cancer in patients in Singapore. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1037-1044
- Tan XL, Nieters A, Kropp S, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. The association of cyclin D1 G870A and E-cadherin C-160A polymorphisms with the risk of colorectal cancer in a case control study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2008; 122:

■同行评价

本文选题为临床亟待解决的临床基础研究课题,有重要临床指导意义,但内容略显单薄.

- 2573-2580
- 8 Grieu F, Malaney S, Ward R, Joseph D, Iacopetta B. Lack of association between CCND1 G870A polymorphism and the risk of breast and colorectal cancers. *Anticancer Res* 2003; 23: 4257-4259
- 9 Grunhage F, Jungck M, Lamberti C, Berg C, Becker U, Schulte-Witte H, Plassmann D, Rahner N, Aretz S, Friedrichs N, Buettner R, Sauerbruch T, Lammert F. Association of familial colorectal cancer with variants in the E-cadherin (CDH1) and cyclin D1 (CCND1) genes. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 147-154
- 10 Huang WS, Tang R, Lin PY, Changchien CR, Chen JS, Chiang JM, Yeh CY, Wang JY, Hsieh LL. Impact of the cyclin D1 A870G polymorphism on susceptibility to sporadic colorectal cancer in Taiwan. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 602-608
- 11 Schernhammer ES, Tranah GJ, Giovannucci E, Chan AT, Ma J, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Fuchs CS. Cyclin D1 A870G polymorphism and the risk of colorectal cancer and adenoma. *Br J Cancer* 2006; 94: 928-934
- 12 Probst-Hensch NM, Sun CL, Van Den Berg D, Ceschi M, Koh WP, Yu MC. The effect of the cyclin D1 (CCND1) A870G polymorphism on colorectal cancer risk is modified by glutathione-S-transferase polymorphisms and isothiocyanate intake in the Singapore Chinese Health Study. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2475-2482

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*)》,是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志,旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章,使其成为一种公众资源,同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文,了解其领域的所有的关键的进展,更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务,为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外,《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾,即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲,包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤,食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学,以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章,为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台,更新知识,为患者康复服务.(常务副总编辑:张海宁 2008-08-08)