

相毒物代谢酶基因、致癌物代谢及与大肠癌遗传易感性研究近况

张友才综述,邓长生,朱尤庆审校

关键词:肠肿瘤;毒物代谢酶;遗传易感性;基因多态性

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2003)02-0170-03

0 引言

据生物转化反应的类型,毒物代谢酶相应分为相代谢酶和 相代谢酶。相代谢酶主要有细胞色素 P450 (CYP) 超家族; 相代谢酶主要有谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)、N-乙酰化转移酶 (NAT)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UGT)、环氧化物水解酶 (EH) 等。体内的致癌物一般先由 相代谢酶氧化、还原、水解等作用,改变毒物的功能基团,使其降解或转变为亲电子极团而具致癌作用; 相代谢酶则催化毒物或 相代谢酶的代谢产物与其极性基团结合,增加其水溶性,利于排出体外,或被活化亲电子致突变剂或致癌剂。毒物代谢酶对致癌物的代谢反应及其多态性在大肠癌 (CRC) 的发生、发展过程中起重要作用。

1 CRC 的致癌物及其代谢

与 CRC 发生密切相关的外源性致癌物主要有:杂环芳香胺 (HCA) 类、多环芳烃 (PAH) 类及亚硝基混合物 (NOC) 等。

1.1 HCA 类致癌物

HCA 类致癌物主要来自食物蛋白质、氨基酸、肌酸酐等经高热变性、分解产物。该类致癌物及其代谢产物在体内形成 HCA-DNA 加成物、致突变剂,引起染色体错位、姐妹染色体交换、癌相关基因微卫星不稳定性 (或) 多态性 (如 p53、APC、ras 等基因)、连锁突变等,导致 CRC 形成^[1,2]。

人体内约 1% ~ 4% 的 HCA 以未分解形式随尿排出体外,而绝大多数 HCA 类致癌物在肝内经 CYP1A2 氧化、水解形成 N-羟基 HCA,随血流入结肠,在结肠上皮内既可由 NAT2 乙酰化形成氧化芳香胺 (DNA 加成物)^[3],还可经胞液硫基转化酶催化形成酯化氮羟基 HCA,后者能自发水解为芳香氮离子,与 DNA 形成加成物。N-羟基 HCA 随胆汁或经

葡萄糖醛基化作用,排入肠道则被降解。

HCA 类致癌物的另一代谢途径则与前列腺 H 合成物、过氧化物酶、环氧化物 2 (COX-2) 有关^[4]。

1.2 PAH 类致癌物

PAH 类致癌物主要来源于未充分燃烧的矿物燃料、高温食物、香烟的烟雾、工作接触的苯、煤焦油等。该类物质中有高致癌活性的苯并芘 [B (a) P]、双甲基苯并蒽,中度致癌活性的双苯蒽、甲基苯蒽,而蒽、苯蒽、[B (e) P] 等几无致癌作用。

PAH 类致癌物代谢途径有两条^[5]: 经加赖单氧酶 CYP 催化形成环氧化物,然后由 mEH 水解成双羟基酮、苯酚,再经 UGT、硫基转移酶催化,与葡萄糖醛酸、硫酸结合而降解;PAH 环氧化物还可由 GST 催化降解。其代谢中间产物如双羟基环氧化物 (苯并芘 7,8-双羟基酮 9,10-环氧化物) 为强 DNA 加成物。通过氧自由基作用形成苯并芘 3,6-苯并芘酮,苯并芘 1,6 酮、苯并芘 6,12 酮 (均为致突变剂)。

1.3 NOC 类致癌物

NOC 包括内源性 NOC 和外源性 NOC 两类。外源性 NOC 主要有亚硝基胺、亚硝基酰胺,后者能自发分解为羟化物而具致癌作用。外源性 NOC 经 CYP (CYP1A2、CYP2A3、CYP2E1、CYP2D6 等) -C 羟基化作用形成醛、N-亚硝基单羟基胺,后者降解为羟基偶氮离子,最终形成羟基碳离子和分子氮 (前 DNA 加成物),引起 DNA 碱基烷基化 (多见于腺嘌呤 N-1、N-3、N-7; 鸟嘌呤 N-3、N-7、O-6; 胞嘧啶 N-3、O-2; 胸腺嘧啶 N-3、O-4、N-2 等部位) 和氧原子磷酸化^[5]。

NOC 类致癌物可引起胃、食管、膀胱等器官肿瘤。但目前尚无流行病学研究支持外源性 NOC 类致癌物与 CRC 有关联。

2 相毒物代谢酶生物学特征及与 CRC 关联

2.1 GST

GST 几乎在所有的细胞和组织中都有表达,以生殖腺、肝脏、结肠中表达较高。目前已知人 GST 超家族中至少有 μ (GSTM)、(GSTA)、(GSTP)、

收稿日期:2001-11-18; 修回日期:2002-01-29

作者单位:430071 武汉大学中南医院

(GSTT) 四个亚家族。GST 有多种生物学功能。GST 基因多态时,酶活性下降,可增加因暴露于某些致癌物的个体发生肿瘤的危险性^[7];GST 的极性基团还能与多种化疗药物结合,促进其降解,使肿瘤对化疗药物失敏感,化疗失败^[8];GST 对致癌物一般起降解作用,卤代烃如二氯甲烷却可被 GSTT1 活化为致突变物,可引起小鼠肝、肺肿瘤^[7]。

国内尚未见 GST 基因多态与 CRC 遗传易感性关联的报道。Yashioka 等^[9]报道,具 GSTM1 和 GSTP1 野生基因型的个体,患 CRC 的危险性显著降低,而其它基因型或联合基因型与 CRC 的遗传易感性无关。但也有持异议者。Gertig 等^[10]报道,GSTM1、GSTT1 空白基因型均不能增加 CRC 的危险性,患者的发病年龄、肿瘤的发生部位等均无显著差异,且 GSTM1 或 GSTT1 空白基因型的吸烟、不吸烟个体比较,其患 CRC 的危险性也无差异,认为 GSTM1、GSTT1 空白基因型与 CRC 之间缺乏关联。

小剂量非甾醇类抗炎药(NSAID)对 CRC 有预防作用。varLieshout 等^[11]最近研究发现 NSAID 可提高小鼠胃肠道 GSTT1 蛋白含量,GSTT1 的活性增强,后者对肠道致癌物的解毒功能增强,从而预防肿瘤的发生。

部分 CRC 患者对化疗失敏感也可能与 GST(特别是 GSTP1)有关。Ban 等^[8]将 GSTP1 的 DNA 转入培养的人结肠癌细胞株 M7609 内,后者能高表达 GSTP1 蛋白,但该结肠癌细胞株对阿霉素、顺铂、苯丙酸氮芥等抗癌药的敏感性下降。

2.2 UGT

人 UGT 主要存在肝细胞内质网中,在肝外组织也有少量表达。UGT 有 UGT1、UGT2 两种基因型,含 20 余种基因亚型,UGT 对许多疏水性物质如酚基复合物、活性氧、胆红素及其代谢物、芳香胺的 N-氧化代谢物等都有催化降解作用^[12],是机体基因重要的保护酶。惜目前有关 UGT 基因多态和 CRC 关联的研究报道甚少。

2.3 NAT

NAT 广泛存在于肝、肺、结肠等器官的胞液中,血细胞中也有表达。NAT 基因含编码 NAT 蛋白的 NAT1、NAT2 基因(均含快、慢代谢两种表型)型和无功能的 NATP3 基因。NAT 基因在编码区,非编码区的点突变,引起酶活性降低,对致癌物的解毒功能下降。近期研究表明,NAT1 快代谢型与 CRC 遗传易感性有关。Bell 等^[13]报道,NAT1 等位基因 10(快代谢型)在 CRC 患者中分布频率升高,其纯合基因型为 4.0%,杂合基因型为 40.0%,对照组分别为 2.7%、26.8%,差异有显著性,含 NAT1 等位基因 10

的个体患 CRC 的危险性升高了 1.8 倍;CRC 患者中,快代谢型与慢代谢型基因的频率分布有显著性差异($P=0.009$),而且临床分期越晚,NAT1 等位基因 10 的频率越高,NAT2 快代谢型不增加 CRC 的危险性,但同时发现 NAT2 快代谢型的 CRC 患者中,NAT1 等位基因 10 频率升高($P=0.007$)。

但也有学者认为 NAT1 和(或 NAT2)基因多态与 CRC 遗传易感性无关联^[9]。

2.4 EH

参与外源性致癌物代谢的 EH 主要为微粒体 EH (mEH),主要存在于内质网中,在各种组织和器官都有表达。EH 基因中第 3 号外显子 113 个密码子酪氨酸 组氨酸突变,引起酶活性下降 40%,第 4 号外显子 139 位密码子组氨酸 精氨酸突变,酶活性升高 25%^[14]。deKok 等^[5]报道,mEH 参与 CRC 致癌物代谢,mEH 基因多态的个体体内 PAH-DNA 加成物含量升高,认为 mEH 基因多态性与 CRC 密切相关。但同时认为该相关性目前尚缺乏流行病学研究支持。

2.5 基因联合作用

细胞癌变过程十分复杂,同一致癌物在体内可有多种代谢途径、多种代谢酶参与代谢。因此,研究毒物代谢酶基因多态与某肿瘤易感性关系或毒物代谢酶多态对某致癌物影响时,需考虑毒物代谢酶的联合作用。Grzybowska 等^[15]报道,尽管在健康妇女体内 CYP1A1、CYP2D6、GSTM1、GSTP1 等各基因多态的频率差异无统计学意义,但 GSTM1 空白基因型/GST1A1Ile/Val 和 GSTP1-AA 基因型/CYP1A1Ile/Val 联合基因型的个体体内 PAHs-DNA 加成物含量最高,而 GSTP1-AG 和 GG/CYP1A1Ile/Val 联合基因型的个体,其含量最低。

3 展望

毒物代谢酶基因多态与肿瘤遗传易感性关联研究,有助于揭示肿瘤的分子流行病学、发病机制及病因预防,如建议具有高度 CYP1A1 诱导性表型的个体戒烟或调离接触多环芳烃的工作,NAT1 快代谢型的个体少食过熟肉食等有重要意义。

参考文献:

- [1] Sugimura T, Terada M. Experimental chemical carcinogenesis in the stomach and colon [J]. Jpn J Clin Oncol, 1998, 28 (1): 163-167.
- [2] Sasaki YF, Saiga A, Yoshida K, et al. Colon-specific genotoxicity of heterocyclic amines detected by the modified alkaline single-cell gel electrophoresis assay in multi-ple mouse organs [J]. Mutat Res, 1998, 414 (1): 1-4.
- [3] Potter JD, Bigler J, Fosdick L, et al. Adenomatous polyps, red meat, and smoking: the role of N-acetyltransferase [J]. Proc Am Assoc Cancer Res, 1999, 40 (6): 1405-1416.

- [4] Wolz E, Wild D, De gen GH. Prosta glandi - Hs ynthesemediatedmedi -
ated metabolismandmuta genicactivationof2 -amino3 -methylimidazo
(4,5 -f) quinoxaline (IQ) [J]. Arch Toxicol, 1995, 69 (1) :171-179.
- [5] deKok TM, van Maanen JMS. Evaluation of fecal muta genicity and
colorectal cancer risk [J]. Mutat Res, 2000, 463 (1) :53-101.
- [6] Potter JD, Bi gler J, Fosdick L, et al. Colorectal adenomatous and h
yperplastic polyps: smokin gandN -acetyltransferase 2 polymorphisms
[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999, 8 (1) :69-75.
- [7] Landi S. Mammalian class theta GST and differential suscepti
bility to carcinogens [J]. Mut Res, 2000, 463 (3) :247-283.
- [8] Ban N, Takahashi V, Takayama T, et al. Transfection of
glutathione S-transferase (GST) P1 antisense complemen
tary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriam
ycin, cisplatin, melphalan and topotecan [J]. Cancer Res, 1996, 56 (15) :3577-3582.
- [9] Yashioka M, Katoh T, Nakano M, et al. Glutathione S
-transferase (GST) M1, T1, P1, N -acetyltransferase (NAT) 1 and 2
genetic polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer [J]. Sar
gyo Ka Daigaku Zasshi, 1999, 21 (2) :133-147.
- [10] Gertig AL, Sistonen P, Mecklin JP, et al. Genetic polymorphisms in
carcinogen metabolism and their association to hereditary non polypo
sis colon [J]. Gastroenterol, 1998, 115 (6) :1387-1394.
- [11] van Lieshout EM, Bedafer MM, Pieter M, et al. Effect of dietary
carcinogen on rat gastrointestinal glutathione S-transferase theta 1
levels [J]. Carcinogenesis, 1998, 19 (11) :2055-2057.
- [12] Strassburg CP, Strassburg A, Nguyen N, et al. Regulation and func
tion of family 1 and family 2 UDP -glucuronosyltransferase genes
(UGT1A, UGT2B) in human esophagus [J]. Biochem J, 1999,
335:489-498.
- [13] Bell DA, Badawi AF, Lang NP, et al. Polymorphism in the N -acetyl
transferase (NAT1) polyadenylation signal: Association of NAT110
alleles with higher N -acetylation activity in bladder and colon tissue
[J]. Cancer Res, 1995, 55 (12) :5126-5229.
- [14] Seidegard J, Ekstrom G. The role of human glutathione transferase
and epoxide hydrolase in the metabolism of xenobiotics [J]. Environ
Health Perspect, 1997, 105 (3) :791-799.
- [15] Grzybowska E, Butkiewicz D, Motykiewicz G, et al. The effect of the
genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTP1
on aromatic DNA adduct levels in the population of healthy women
[J]. Mutat Res, 2000, 469 (2) :271-277.

(刘红武校对)

2003 年国家级继续医学教育项目——口腔颌面肿瘤

综合治疗研修班招生通知

《口腔颌面肿瘤综合治疗研修班》是卫生部批准的 2003 年继续医学教育项目(编号 2003-08-02-005)。由中山大学颌面外科中心主办。办班地点在中山大学附属第二医院,地址:广州市沿江西路 107 号,邮编 510120,时间 2003 年 9 月 15 日至 18 日。参加的学员将获得二类继教学分 10 分,项目负责人:陈伟良 电话:020-81332429, E-mail: chenwl@gzsums.edu.cn。项目联系人:张幼伦 张丽娜 电话:020-81332689。传真号:020-81332853

中山大学颌面外科中心

2003.3.12