

XRCC1 基因单核苷酸多态性与肿瘤易感性

王芹 刘强 樊赛军 樊飞跃

【摘要】 肿瘤的发生是一复杂的生物学过程, 其中及时、有效的 DNA 损伤修复在一定程度上抑制了肿瘤的发生。X 射线修复交叉互补基因(XRCC)是参与 DNA 修复的基因之一, DNA 修复基因单核苷酸多态性导致个体 DNA 修复能力的差异, 是肿瘤易感因素之一。本文对目前研究热点的 XRCC1 基因的单核苷酸多态性与肿瘤的易感性进行了综述。

【关键词】 X 射线交叉互补修复基因; 多态性, 单核苷酸; 肿瘤

Single nucleotide polymorphism of X-ray repair cross complementing gene 1 and tumors' susceptibility

Wang Qin, Liu Qiang, Fan Saijun, Fan Feiyue. Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Fan Feiyue, Email: faithyfan@yahoo.com

【Abstract】 The occurrence of tumor is a complex biological process. Timely and effective DNA damage repair can inhibit the formation of tumor to some extent. X-ray repair cross complementing genes are one of DNA repair genes. Single nucleotide polymorphism of DNA repair genes leads to individual difference in DNA repair capacity, which is one of tumors' susceptibility factors. In this review, an overview of the relationship between XRCC1 single nucleotide polymorphism and tumors' susceptibility was introduced.

【Key words】 X-ray repair cross complementing gene; Polymorphism, single nucleotide; Neoplasms

肿瘤的发生是多基因、多因素共同作用的复杂生物学过程, 迄今为止还不清楚各种肿瘤的确切病因。许多研究表明, DNA 损伤修复的能力在一定程度上决定了肿瘤的发生。及时、有效的 DNA 修复, 有利于维持生物体基因组的完整性和抑制肿瘤的发生。X 射线修复交叉互补基因(X-ray repair cross complementing gene, XRCC)是参与哺乳动物 DNA 修复的上百种基因之一, 在参与 DNA 单链断裂和双链断裂的修复过程中起重要作用^[1]。通过细胞融合和对 X 射线的互补实验, 目前已鉴定出 11 种不同的遗传族群。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是最常见的人类可遗传的一种变异, 由此会引起编码的氨基酸发生改变, 从而影响基因表达和蛋白质功能的异常, 导致不同个体对肿瘤的易感性差异。DNA 修复基因 SNP 导致个体

DNA 修复能力的差异, 是肿瘤易感因素之一。本文就研究较多的 XRCC1 基因的 SNP 与肿瘤的易感性作一综述。

一、XRCC1 基因的结构与功能

人类 XRCC1 基因是第一个被分离的与电离辐射损伤修复有关的哺乳动物基因, 该基因位于染色体 19q13.2~13.3 区, 长 31.9 kb, cDNA 全长 2.2 kb, 含有 17 个外显子^[1]。XRCC1 基因编码产物为 633 个氨基酸组成的 70 kD 的 DNA 修复蛋白, 此蛋白是 BRCT (BRCA1 羧基端) 超家族成员之一, 包含 3 个功能域: XRCC1 C 端的 BRCT-II 域、中间的 BRCT-I 域和 N 端的功能域。XRCC1 蛋白本身没有酶的催化活性, 作为连接蛋白, 将 DNA 连接酶 III 连接于 XRCC1 C 端, 将 DNA 聚合酶连接于 XRCC1 N 端, 将多聚 ADP 核糖聚合酶连接于 DNA 损伤处, 形成复合体, 参与碱基切除修复和 DNA 单链断裂修复^[2]。

XRCC1 基因缺陷细胞的表型为对烷化剂高度敏感, 对其他多种 DNA 损伤剂中度敏感; XRCC1 基因剔除的小鼠表现为胚胎致死。XRCC1 基因参

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.06.028

基金项目: 国家自然科学基金(30870583)

作者单位: 300192 天津, 北京协和医学院 中国医学科学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室

通讯作者: 樊飞跃, Email: faithyfan@yahoo.com

与 DNA 单链断裂的重接, 该基因能纠正 XRCC1 基因功能缺失的仓鼠细胞系 EM9 细胞单链断裂损伤修复的缺陷。对 XRCC1 基因缺陷细胞系辐射诱发单链断裂的修复研究表明, 其快速修复期的损伤修复速率仅是亲本细胞系的 1/3~1/2, 与慢速修复期修复速率相当。

二、XRCC1 基因多态性与肿瘤易感性

目前 XRCC1 多态性与肿瘤易感性关系的研究比较多, 已发现 60 多个人 XRCC1 基因 SNP 位点, 研究最多的 3 个 SNP 位点位于 XRCC1 的编码区第 6、9 和 10 外显子, 分别为 C26304T、G27466A 和 G28152A, 分别导致其相应蛋白质的氨基酸残基发生改变 (Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln)。上述 3 个位点的多态性, 将导致 XRCC1 的修复功能发生改变, 从而影响个体的肿瘤易感性。目前基因多态性与肿瘤易感性关系的研究主要采用病例-对照的分子流行病学方法。下面简述 XRCC1 多态性与临床上常见的大肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌等肿瘤易感性的关系。

1. 大肠癌: Liu 等^[3]对 432 例接受 5-氟尿嘧啶/奥沙利铂化疗的中国结直肠癌患者 XRCC1 多态性与生存进行研究, 表明 XRCC1 Arg399Gln 多态性与结直肠癌的死亡率增加存在关联, 携带 XRCC1 Gln/Gln、Thr/Met 和 Met/Met 基因型结直肠癌的死亡风险分别是 2.78 倍, 2.86 倍和 3.0 倍。XRCC1 399Gln 和 XRCC3 241Met 与结直肠癌的死亡风险呈强相关性 ($OR=3.46$, $95\% CI=1.65\sim 5.48$)。说明 XRCC1 和 XRCC3 多态性可作为接受 5-氟尿嘧啶/奥沙利铂化疗的结直肠癌临床结局的标志物。Lv 等^[4]分析了 XRCC1 Arg399Gln (G→A) 与接受奥沙利铂化疗后 99 例中国结直肠癌患者的反应, 发现与携带 G/A+A/A 基因型的患者相比, 携带 G/G 基因型的患者表现出对化疗的反应增加 ($OR=3.845$, $95\% CI=1.231\sim 12.01$, $P=0.018$), XRCC1 G/G 基因型 OR 值显著增加 ($OR=3.555$, $95\% CI=2.119\sim 5.963$, $P<0.01$)。结果表明 XRCC1 Arg399Gln 与接受奥沙利铂化疗密切相关, 可以作为常规筛查可能受益于奥沙利铂化疗的结直肠癌患者。然而也有与上述结果相反的研究, 有学者分析了 108 例墨西哥结直肠癌患者和 120 例对照者的外周血 XRCC1 多态性, 发现 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln 多态性与结直肠癌没有明显的关联, 而 MLH1-93G>A 和 655A>G 与之有关^[5]。研究结果

不一致的原因是复杂的, 种族因素可能是一个影响因素, 不同的种族遗传背景差别很大, 不同的种族所处的环境也不同; 另外还要考虑样本量的大小, 扩大样本量才能把握结果的准确度。

2. 卵巢癌: Miao 等^[6]分析了 XRCC1 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln 多态性与接受辅助化疗的 195 例中国卵巢癌患者的临床结局, 发现与 Arg/Arg 基因型相比, XRCC1 194Trp/Trp 基因型表现出卵巢癌死亡风险明显增加 ($HR=1.56$, $95\% CI=1.04\sim 3.15$), 与 XRCC1 399Arg/Arg 基因型相比, XRCC1 399Gln/Gln 基因型也表现出卵巢癌死亡风险增加 ($HR=1.98$, $95\% CI=1.09\sim 3.93$)。说明 XRCC1 多态性可作为接受辅助化疗的卵巢癌临床结局的标志物。Li 等^[7]对 XRCC1 多态性与接受铂化疗的 335 例中国卵巢癌患者生存时间进行研究发现, 携带 XRCC1 194Trp/Trp 基因型者比 Arg/Arg 基因型者有较长的生存时间, 携带 XRCC1 399 Gln/Gln 基因型者的死亡风险是 Arg/Arg 基因型的 0.44 倍, XRCC1 194Trp 和 399Gln 组合基因型可以减少卵巢癌的死亡风险。以上研究说明 XRCC1 Arg399Gln 和 XRCC1 Arg194Trp 多态性与卵巢癌的临床结局呈显著相关, 对卵巢癌患者的生存率判断有较强的临床指导意义。

3. 神经胶质瘤: Sun 等^[8]研究了 XRCC1 Arg399Gln、Arg194Trp 和 Arg280His 多态性与神经胶质瘤风险的关系, 研究显示亚洲人群携带 GlnGln 基因型与神经胶质瘤风险增加存在关联 (GlnGln vs. ArgArg, $OR=1.490$, $95\% CI=1.031\sim 2.153$; GlnGln/ArgGln vs. ArgArg, $OR=1.321$, $95\% CI=1.037\sim 1.684$), 而高加索人群携带 GlnGln 基因型表现出与神经胶质瘤风险增加仅存在一点相关性。在纯和基因型比较中, Arg194Trp 多态性与神经胶质瘤有明显关联 (TrpTrp vs. ArgArg, $OR=2.209$, $95\% CI=1.398\sim 2.945$), 以种族为分组的分析中却没有发现 Arg194Trp 多态性与神经胶质瘤有关联, 也没有发现 Arg280His 多态性有这种关联。说明亚洲人群 XRCC1 Arg399Gln 多态性与神经胶质瘤风险明显相关, 而 Arg194Trp 和 Arg280His 没有这种关联。由于研究的限制和潜在的混杂因素, 还需要进一步的研究来证实。有学者对中国东北汉族 624 例神经胶质瘤和 580 例对照者进行分析, 结果同样表明 XRCC1 Arg399Gln 多态性与神经胶质瘤风险增加存在关联 ($OR=1.40$, $95\% CI=1.12\sim 1.76$, $P=$

0.003)^[9]。有研究表明 XRCC1 Arg194Trp 多态性是神经胶质瘤的风险因素,但是也有研究得出相反的结论。Zhang 等^[10]运用病例对照研究观察了 Medline、Embase、Ovid、Sciencedirect 和 CNKI 数据库中 1 440 例神经胶质瘤患者和 2 562 例对照者,研究表明 XRCC1 Arg194Trp 多态性与神经胶质瘤没有相关性 (Trp vs. Arg: $OR=1.01$, 95% $CI=0.77\sim 1.33$; Trp/Trp vs. Arg/Arg: $OR=1.56$, 95% $CI=0.96\sim 2.54$), 调整种族等因素后,也没有发现相关性。XRCC1 基因多态性对神经胶质瘤易感性的影响不一,可能与研究对象的种族、地理环境、样本量大小、对混杂因素的控制等均有关。

4. 宫颈癌:Li 等^[11]对 XRCC1 基因 Arg399Gln、Arg194Trp, Arg280His 多态性与 PubMed、Embase、CNKI 和中国生物医学数据库中宫颈癌患者的风险进行 Meta 分析,发现 XRCC1 Arg194Trp 与宫颈癌的风险增加显著相关 (Trp/Trp vs. Arg/Arg, $OR=2.21$, 95% $CI=1.60\sim 3.06$; Arg/Trp vs. Arg/Arg, $OR=1.23$, 95% $CI=1.02\sim 1.49$), 没有发现 Arg280His 和 Arg399Gln 多态性与宫颈癌的风险有明显相关。调整年龄、种族、吸烟等因素后, XRCC1 Arg399Gln 和 Arg194Trp 的 OR 值没有发生变化。说明 XRCC1 Arg194Trp 多态性可能与宫颈癌的风险相关, Arg399Gln 多态性可能是宫颈癌低风险因子, Arg280His 多态性与宫颈癌的风险没有相关性。Yilmaz 等^[12]对土耳其 35 例宫颈癌患者外周血的 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln 多态性进行分析,研究表明宫颈癌患者 XRCC1 R399Q 多态性频率比对照组明显增加, XRCC1 Arg399Gln 多态性频率显著高于异常宫颈细胞学组。上述研究结果不一致的原因除了种族因素外,可能与研究对象的个体因素有关,即不同的个体患宫颈癌的敏感性不同,这些都会对研究结果产生影响。

5. 肺癌: Liao 等^[13]分析了 XRCC1 Arg399Gln 多态性与接受吉西他滨加铂化疗的台湾 62 例非小细胞肺癌患者的临床结局,研究显示相比 Arg399Gln (G/A+A/A) 基因型者,携带 XRCC1 Arg399Gln (G/G) 野生基因型者中位总生存率减少 (22 个月, 95% $CI=10\sim 34$ 个月, $P=0.005$)。在多因素 Cox 模型中, XRCC1 Arg399Gln 多态性对非小细胞肺癌患者中位总生存率有明显的效应 (G/A+A/A vs. G/G, $HR=0.290$; 95% $CI=0.12\sim 0.705$, $P=0.006$)。Cui 等^[14]研究了 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln

多态性与接受铂化疗的 PubMed、Embase 和 CNKI 数据库中 2 926 例肺癌患者的反应,发现与 C/C 基因型相比,具有 Arg194Trp C/T、T/T 和轻微 T 等位基因变异的肺癌患者更可能对铂化疗产生反应。在所有肺癌患者中 XRCC1 Arg399Gln G/A、A/A 和轻微 A 等位基因变异与化疗反应相关。XRCC1 Arg399Gln G/A 和 A/A 影响肺癌患者的总生存率 (G/A vs. G/G: $HR=1.23$, 95% $CI=1.06\sim 1.44$; A/A vs. G/G: $HR=2.03$, 95% $CI=1.20\sim 3.45$)。交互分析表明,与具有 XRCC1 194 C/T+T/T 基因型和 XRCC1 399 G/G 基因型患者相比,具有 194 C/C 和 399 G/A+A/A 或 194 C/C 和 399 G/G 基因型的患者表现出较差的化疗反应。以上研究结果均说明 XRCC1 Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性可能与接受铂化疗的肺癌患者总生存率相关,对肺癌患者的预后判断有一定的临床指导意义。

6. 乳腺癌:有研究报道 XRCC1 Arg399Gln 与乳腺癌发生有关^[15]。通过对 20 841 例乳腺癌患者和 22 688 例对照者进行 Meta 分析,使用隐性模型和共显性模型分析发现 XRCC1 Arg399Gln 与乳腺癌风险增加相关 ($OR=1.15$, 95% $CI=1.05\sim 1.27$), 使用隐性模型分析表明 Arg399Gln 与亚洲人群乳腺癌风险增加显著关联 ($OR=1.54$, 95% $CI=1.18\sim 2.01$), 使用显性模型分析表明 Arg399Gln 与非洲人群乳腺癌风险增加存在关联 ($OR=1.30$, 95% $CI=1.07\sim 1.60$), 使用共显性模型分析表明 Arg399Gln 与亚洲人群 ($OR=1.50$, 95% $CI=1.15\sim 1.97$) 和非洲人群 ($OR=1.80$, 95% $CI=1.08\sim 3.02$) 乳腺癌风险增加均显著相关。可以推断 XRCC1 Arg399Gln 是乳腺癌发生的一个危险因素,特别是对亚洲和非洲人群。然而也有研究得出相反的结论。有学者对 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg399Gln 多态性与波兰妇女乳腺癌发生风险的研究发现, XRCC1 Arg194Trp 基因型表现出较高的乳腺癌发生风险^[16],而在乳腺癌患者和对照组中 XRCC1 Arg399Gln 分布没有明显差异。与具有 Arg399Gln 和 Arg399Arg 基因型接受辅助治疗的乳腺癌患者相比,具有 Gln399Gln 基因型的患者总生存率和健在率显著增加。以上相互矛盾的研究结果说明, XRCC1 不同的 SNP 对不同种族人群的乳腺癌发生风险和生存率预测可能会得出不同的结论,因此设计严谨的研究是非常必要的。

7. 淋系白血病: Wang 等^[17]对 XRCC1 基因

Arg399Gln 和 Arg194Trp 多态性与 Medline、Embase 和 HuGNet 数据库中儿童急性淋系白血病风险进行 Meta 分析, 发现 XRCC1 Arg399Gln 多态性与儿童急性淋系白血病风险增加有关 (Gln/Arg vs. Arg/Arg, $OR=1.25$, 95% $CI=0.95\sim 1.65$, $P=0.032$; Gln/Gln vs. Arg/Arg, $OR=1.44$, 95% $CI=1.07\sim 1.93$, $P=0.448$), 没有发现 Arg194Trp 与儿童急性淋系白血病存在关联。然而有研究表明, 在高加索、梅索蒂斯和混合人群没有发现 XRCC1 Arg399Gln 多态性与儿童急性淋系白血病风险有关, 也没有发现 XRCC1 Arg194Trp 和 Arg280His 与儿童急性淋系白血病风险相关^[18]。这些人群中的结论差异性除了种族因素外, 可能与患者的个体因素、遗传因素以及样本量的大小等因素有关。

三、结语

基因 SNP 是决定机体肿瘤易感性的一个重要因素。许多研究已表明, XRCC1 基因 Arg194Trp、Arg280His 和 Arg399Gln 这 3 个位点的多态性与个体对肿瘤易感性有关。但是目前 XRCC1 SNP 与肿瘤易感性关系的研究结果尚存在矛盾之处, 主要是因为影响因素比较复杂, 归纳起来包括: (1) 研究对象的个体因素: 比如性别、年龄、生活习惯(饮食习惯、吸烟、饮酒)、营养状况等; (2) 遗传因素: 如同一 DNA 修复基因的不同 SNP 位点之间或不同 DNA 修复基因的 SNP 之间的交互作用等; (3) 种族因素: 不同种族人群的差异; (4) 环境因素: 如接触致癌物的类型、剂量、接触方式、时间等; (5) 肿瘤的组织分型: 肿瘤组织分型应明确, 以避免不同组织分型的肿瘤病例混杂在一起掩盖了基因 SNP 与肿瘤易感性的关系; (6) 研究的设计: 如采用随机抽样等适当的研究设计; (7) 样本量的大小: 大样本的研究可避免小样本的误差, 使得分析结果更加可信, 还有未知的混杂因素都可能影响研究结果。因此, 充分考虑上述影响因素, 进行大量设计严谨的研究, 才能明确 XRCC1 SNP 与肿瘤易感性间的关系, 预防肿瘤的发生并对肿瘤尽早地作出诊断和治疗。同时, XRCC1 基因其他位点的 SNP 是否也影响到个体肿瘤的发病危险性, 这些 SNP 和其他修复基因 SNP 的相互作用等, 都需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 王芹. X 射线修复交叉互补基因功能的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2005, 29(3): 132-136.
- [2] 张占春. 电离辐射损伤与 DNA 修复基因[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2004, 28 (1): 26-29.
- [3] Liu Y, Chen H, Chen L, et al. Prediction of genetic polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XRCC3 in the survival of colorectal cancer receiving chemotherapy in the Chinese population[J]. Hepatogastroenterology, 2012, 59(116): 977-980.
- [4] Lv H, Li Q, Qiu W, et al. Genetic polymorphism of XRCC1 correlated with response to oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2012, 18(4): 1009-1014.
- [5] Muñiz-Mendoza R, Ayala-Madriral ML, Partida-Pérez M, et al. MLH1 and XRCC1 polymorphisms in Mexican patients with colorectal cancer[J]. Genet Mol Res, 2012, 11(3): 2315-2320.
- [6] Miao J, Zhang X, Tang QL, et al. Prediction Value of XRCC1 Gene Polymorphism on the Survival of Ovarian Cancer Treated by Adjuvant Chemotherapy[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(10): 5007-5010.
- [7] Li K, Li W. Association between polymorphisms of XRCC1 and ADPRT genes and ovarian cancer survival with platinum-based chemotherapy in Chinese population[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 372(1-2): 27-33.
- [8] Sun JY, Zhang CY, Zhang ZJ, et al. Association between XRCC1 gene polymorphisms and risk of glioma development: a meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(9): 4783-4788.
- [9] Wang D, Hu Y, Gong H, et al. Genetic polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to glioma in a Han population in northeastern China: a case-control study[J]. Gene, 2012, 509(2): 223-227.
- [10] Zhang L, Wang Y, Qiu Z, et al. The XRCC1 Arg194Trp polymorphism is not a risk factor for glioma: A meta-analysis involving 1, 440 cases and 2, 562 controls[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(6): 1057-1062.
- [11] Li Y, Liu F, Tan SQ, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphisms and cervical cancer risk: a huge systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44441.
- [12] Yilmaz E, Celik O, Celik E, et al. XPD and XRCC1 gene polymorphism in patients with normal and abnormal cervical cytology by pap smear[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(12): 1713-1718.
- [13] Liao WY, Shih JY, Chang GC, et al. Genetic polymorphism of XRCC1 Arg399Gln is associated with survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gemcitabine/platinum[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(6): 973-981.
- [14] Cui Z, Yin Z, Li X, et al. Association between polymorphisms in XRCC1 gene and clinical outcomes of patients with lung cancer: a meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 71.
- [15] Wu K, Su D, Lin K, et al. XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis based on case-control studies[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(9): 2237-2243.
- [16] Przybylowska-Sygut K, Stanczyk M, Kusinska R, et al. Association of the Arg194Trp and the Arg399Gln Polymorphisms of the XRCC1 Gene With Risk Occurrence and the Response to Adjuvant Therapy Among Polish Women With Breast Cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2012, 13(1): 61-68.
- [17] Wang R, Hu X, Zhou Y, et al. XRCC1 Arg399Gln and Arg194Trp polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia risk: a

meta-analysis[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(1): 153-159.

e34897.

- [18] Wang L, Yin F, Xu X, et al. X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1) genetic polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(4):

(收稿日期: 2014-01-14)

(本文编辑: 马超)

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/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (6): 1123-1127.

