

8q24 染色体 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险

杨震宇 综述 盛 畅 审校

摘要 最近全基因组关联研究发现染色体 8q24 区的遗传改变与前列腺癌发病风险有关,其中 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险尤其被关注。目前已经在不同人群中进行了研究,包括欧洲人、非洲人、亚洲人以及其后裔。多数研究均证实 8q24 染色体 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险显著相关。本文围绕近年来有关 8q24 染色体中 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险的研究进行综述。

关键词 前列腺癌 8q24 染色体 rs1447295 多态性

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.030

Association between 8q24 rs1447295A/C Polymorphisms and the Risk of Prostate Cancer

Zhenyu YANG, Chang SHENG

Correspondence to: Zhenyu YANG; E-mail: zhenyuyang@live.cn

Department of Urological Surgery, People's Hospital of Pudong (New Area), Shanghai 201200, China

Abstract Genome-wide association studies have revealed a correlation between the hereditary change in the chromosome 8q24 zone and the risk of prostate cancer (PCa). The various single nucleotide polymorphisms are of considerable interest, particularly the rs1447295A/C polymorphism, which has been studied in different populations, including Europeans, Africans, Asians, and their descendants. Large-scale studies have confirmed the remarkably strong association of the rs1447295A/C polymorphism with the risk of PCa. Recent advances in the relationship between the rs1447295A/C polymorphism in chromosome 8q24 and the risk of PCa were reviewed in this paper.

Keywords Prostatic neoplasms; Chromosome 8q24; rs1447295; Polymorphism

前列腺癌是世界第二常见男性恶性肿瘤,在北美、欧洲和非洲部分地区发病更是位居首位^[1]。目前已经确认的危险因素包括老年、家族史和种族因素^[2],而亚洲地区包括中国、日本、韩国等国家,前列腺癌的发病率较低。前列腺癌发病率在种族之间差异的遗传基础是基因序列的差异,即单核苷酸多态性(SNP)。自 2006 年 Amundadottir 等^[3]在冰岛、瑞典等人群中发现在染色体 8q24 区域中多个 SNP 与前列腺癌的发病风险密切相关以后,这种相关性相继在欧洲裔美国人、非洲裔美国人以及夏威夷土著、西班牙、荷兰等多个人群中得到证实^[4-9]。本文围绕染色体 8q24 区域中 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险进行综述。

1 染色体 8q24 区域 SNP 与前列腺癌

染色体 8q24 区域长约 600 kb,位于 128.10~128.70 Mb,并不包含任何现在已知的基因,曾被认为是“基因沙漠”。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)提示染色体 8q24 区的遗传改

变与前列腺、结直肠、乳腺和卵巢的恶性肿瘤发病风险有关。Ghousaini 等^[10]发现利用以 SNP 为基础的标记物绘制出该区域,分析提示 8q24 区可能存在 5 个独立的亚区。每一个亚区都各自与其不同类型的癌症有关。第一个亚区就与前列腺癌发病风险增高有关,但与乳腺癌、直肠癌或卵巢癌无关。第二个亚区只与乳腺癌高风险有关。第三个亚区与前列腺癌、结直肠癌和卵巢癌风险有关,但与乳腺癌无关。而第四亚区和第五亚区均与前列腺癌有关,但与其余三种恶性肿瘤无关。染色体 8q24 中 rs1447295 位点位于第一个亚区,野生型基因型为 CC,其存在 CA 和 AA 两种变异基因型。AA 和 CA 基因型可能增加前列腺癌的发生风险。

2 前列腺癌发病率和死亡率的差异

根据 Parkin 的报告,前列腺癌发病率最高的地区是北美,高达 119.9/10 万人,其中美国最高,为 124.8/10 万人,南非为 47/10 万人;而最低的地区为中国,仅 1.6/10 万人,日本为 12.6/10 万人;死亡率最高的是加

勒比地区,为28/10万人,北美为15.8/10万人,最低仍是中国,为1.0/10万人;非洲裔美国人的前列腺癌的发病和死亡风险分别是欧洲裔美国人的1.6倍和2.4倍^[4]。同样,非洲裔巴西人前列腺癌的发病风险为欧洲裔的1.8倍。而且,欧洲裔人群的前列腺癌发病风险也远高于亚洲裔人^[1]。

3 rs1447295A/C 多态性与欧洲人及其后裔前列腺癌的发病风险

2006年 Amundadottir 等^[3]首先在 Cancer Prostate Sweden 1 研究中进行了 rs1447295A/C 多态性检测,该研究包括了冰岛、瑞典、美国芝加哥和密歇根 4 个人群,囊括了欧洲人、欧洲裔美国人、非洲裔美国人不同人种;在先期的 1 291 例前列腺癌患者和 997 例正常对照的冰岛人群中,研究证实 rs1447295 等位基因 A 能够显著增加前列腺癌发病风险($OR=1.72, P=1.7 \times 10^{-9}$);随后,这一研究结果在瑞典、美国芝加哥和密歇根的欧洲人群、欧洲裔美国人群中同样得到证实。Freedman 等^[5]对夏威夷欧洲裔美国人和夏威夷土著以及夏威夷日裔美国人和夏威夷拉丁人群中 rs1447295 等位基因 A 和其前列腺癌的发病风险进行了研究,共计有 1 614 例前列腺患者和 1 547 例正常对照纳入研究,结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究内所有人群前列腺癌的发病风险均显著相关($P=0.0015 \sim 0.022$);联合上述人群统计总体 $OR=1.36, P=4.2 \times 10^{-9}$ 。Gudmundsson 等^[7]对于西班牙和荷兰人群的研究也证实,rs1447295 等位基因 A 和该研究内所有人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=1.44, P=0.017$)。Yeager 等^[11-15]随后继续在其他前列腺癌研究中对欧洲裔美国人以及澳大利亚人中复制了这一研究,得出相同结果。

4 rs1447295A/C 多态性与非洲人及其后裔前列腺癌的发病风险

对于非洲人群或非洲裔美国人群和欧洲人群的研究结果并不一致。目前有关非洲裔美国人的研究相对较多,Amundadottir 等^[3]在 246 例非洲裔美国前列腺癌患者和 352 例正常非洲裔对照组的研究表明 rs1447295 等位基因 A 和非洲裔美国人前列腺癌的发病风险无关($OR=1.15, P=0.29$)。Gudmundsson 等^[7]对美国 Baltimore 的 373 例非洲裔美国人前列腺癌患者和 372 例正常对照研究结果;研究表明 rs1447295 等位基因 A 和非洲裔美国人前列腺癌的发病风险无关($OR=1.01, P=0.96$)。Schumacher 等^[12]在一项巢式病例对照研究中,对 676 例非洲裔美国人和 643 例正常对照的研究结果表明,在诊断为前列腺癌时年龄 ≤ 65 岁组,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=2.63, P=0.011$);而

诊断为前列腺癌时年龄 > 65 岁组,两者并无相关性($P=0.924$)。Okobia 等^[16]在 Tobago Prostate Cancer Survey 研究中对 Tobago 的 Caribbean 岛 354 例 Afro-Caribbean 土著前列腺癌患者和 438 例正常对照的 rs1447295A/C 多态性进行了检查,结果表明 $OR=0.83, P=0.19$,即 rs1447295 等位基因 A 和非洲人群前列腺癌的发病风险无关。而进一步的分层分析发现,对于诊断为前列腺癌时年龄 ≤ 65 岁组,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险也无相关性($OR=0.80, P=0.29$)。

5 rs1447295A/C 多态性与亚洲人及其后裔前列腺癌的发病风险

亚洲人群前列腺癌的发病率在世界范围内较低,近年的相关研究发现,8q24 染色体片段多态性与亚洲人群的前列腺癌发病风险亦密切相关,其中关于 8q24 染色体 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌的发病风险尤其被关注。Freedman 等^[5]对夏威夷日裔美国人群进行了研究,在 449 例前列腺癌患者和 465 例正常对照组进行比较,统计分析结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=1.48, P=3.4 \times 10^{-4}$)。Terada 等^[17]对日本本土群前列腺癌的发病风险和 rs1447295A/C 多态性进行了研究,在日本 Kyoto 大学医院和 Akita 大学医院治疗的 507 例前列腺癌患者和 387 例正常对照患者中,分析结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=1.28, P=0.041$)。Liu 等^[18]对日本人群前列腺癌的发病风险和 rs1447295A/C 多态性进行了研究,在 Tokyo 大学医院以及其它附属医院就诊的 391 例前列腺癌患者和 323 例正常对照患者中,分析结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=1.34, P=0.04$)。Chen 等^[19]对中国台湾人群前列腺癌的发病风险和 rs1447295A/C 多态性进行了研究,在 340 例前列腺癌患者和 337 例正常对照患者中,分析结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险均显著相关($OR=1.75, P=0.001$)。Tan 等^[20]对于印度北部 Lucknow 前列腺癌的发病风险和 rs1447295A/C 多态性进行了研究,在 227 例前列腺癌患者和 153 例正常对照患者中,分析结果表明,rs1447295 等位基因 A 和该研究人群前列腺癌的发病风险无相关($P=0.18$)。

6 小结

8q24 染色体 rs1447295A/C 多态性与前列腺癌发病风险目前已经在不同人群中进行了研究,虽然部分人群,如非洲人和非洲裔美国人、印度人群的研究结果和欧洲人和亚洲人及其后裔的研究结果并不完

全一致,但是已有的几个Meta分析仍然证实了这一与前列腺癌发病风险高度相关的SNP。Pal等^[21]在通过对涵盖了欧洲、非洲以及亚洲多个人群及其后裔的15篇研究的Meta分析,合并OR值为1.38,95%CI为1.30~1.46, $P<10^{-4}$,表明rs1447295A/C多态性与前列腺癌发病风险高度相关;而Cheng等^[22]对于24个主要涉及欧洲、非洲人群以及少量亚洲人群的研究,总计纳入人数30 939例,其中前列腺癌患者15 625例,正常对照15 314例,Meta分析的结果表明rs1447295A/C多态性与前列腺癌发病风险显著相关,对欧洲裔人群和非洲裔人群分层后的Meta分析所得出的结论依然如此。杨震宇等^[23]对涉及亚洲人群的4篇研究,共计纳入前列腺癌患者1 391例,正常对照1 274例,Meta分析表明前列腺癌组和对照组rs1447295A/C多态性现象中AA+CA基因型频率与常见的纯合子CC基因型频率的合并OR值为1.50,95%CI为1.28~1.77, $P<10^{-4}$,表明8q24染色体rs1447295A/C多态性与亚洲人群前列腺癌发病风险也显著相关。而新近的研究还表明^[24],环境因素,如有机磷杀虫剂可能通过影响染色体8q24区域多个SNP和前列腺癌的相关性而增加前列腺癌的患病风险。

总之,对于8q24染色体rs1447295A/C多态性以及其它SNP的研究对于了解遗传因素在前列腺癌发病风险中的作用机制提供了理论基础,更深入的研究对于前列腺癌发生发展机制、病因学以及疾病的预警、预测、预防乃至靶向治疗等研究都有重要的理论和实际意义。

参考文献

- 1 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108.
- 2 Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer[J]. *Urology*, 2003, 62(6Suppl):3-12.
- 3 Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(6):652-658.
- 4 Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(2):78-85.
- 5 Freedman ML, Haiman CA, Patterson N, et al. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer locus in African-American men[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(38):14068-14073.
- 6 Wang L, McDonnell SK, Slusser JP, et al. Two common chromosome 8q24 variants are associated with increased risk for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):2944-2950.
- 7 Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(5):631-637.
- 8 Haiman CA, Patterson N, Freedman ML, et al. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(5):638-644.
- 9 Robbins C, Torres JB, Hooker S, et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk factor[J]. *Genome Res*, 2007, 17(12):1717-1722.
- 10 Ghousaini M, Song H, Koessler T, et al. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(13):962-966.
- 11 Yeager M, Orr N, Hayes RB, et al. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24[J]. *Nat Genet*, 2007, 39(5):645-649.
- 12 Schumacher FR, Feigelson HS, Cox DG, et al. A common 8q24 variant in prostate and breast cancer from a large nested case-control study[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):2951-2956.
- 13 Wang L, McDonnell SK, Slusser JP, et al. Two common Chromosome 8q24 variants are associated with increased Risk for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):2944-2950.
- 14 Severi G, Hayes VM, Padilla EJ, et al. The common variant rs1447295 on chromosome 8q24 and prostate cancer risk: results from an Australian population-based case-control study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(3):610-612.
- 15 Cheng I, Plummer SJ, Jorgenson E, et al. 8q24 and prostate cancer: association with advanced disease and meta-analysis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(4):496-505.
- 16 Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, et al. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry[J]. *Prostate*, 2011, 71(10):1054-1063.
- 17 Terada N, Tsuchiya N, Ma Z, et al. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population[J]. *Prostate*, 2008, 68(15):1689-1695.
- 18 Liu M, Kurosaki T, Suzuki M, et al. Significance of common variants on human chromosome 8q24 in relation to the risk of prostate cancer in native Japanese men[J]. *BMC Genet*, 2009, 10(37):371-378.
- 19 Chen M, Huang YC, Ko IL, et al. The rs1447295 at 8q24 is a risk variant for prostate cancer in Taiwanese Men[J]. *Urology*, 2009, 74(3):698-701.
- 20 Tan YC, Zeigler-Johnson C, Mittal RD, et al. Common 8q24 sequence variations are associated with Asian Indian advanced prostate cancer risk[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(9):2431-2435.
- 21 Pal P, Xi H, Guha S, et al. Common variants in 8q24 are associated with risk for prostate cancer and tumor aggressiveness in men of European ancestry[J]. *Prostate*, 2009, 69(14):1548-1556.
- 22 Cheng I, Plummer SJ, Jorgenson E, et al. 8q24 and prostate cancer: association with advanced disease and meta-analysis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(4):496-505.
- 23 杨震宇,张旭,盛畅.8q24染色体rs1447295A/C多态性与亚洲人群前列腺癌发病风险的Meta分析[J].*肿瘤防治研究*,2011,38(6):706-708.
- 24 Koutros S, Beane Freeman LE, Berndt SI, et al. Pesticide use modifies the association between genetic variants on chromosome 8q24 and prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22):9224-9233.

(2011-07-19收稿)(2012-01-03修回)

(本文编辑:杨红欣)