

The Research Progression of Susceptibility Gene on Esophageal Cancer

Dongyun Zhang¹, Jianwei Ku²

¹Department of Basic Medicine, Nanyang Medical College, Nanyang Henan

²Department of Medical Oncology, The Second Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang Henan
Email: zhangdy79@126.com

Received: Sep. 9th, 2019; accepted: Sep. 22nd, 2019; published: Sep. 29th, 2019

Abstract

Genome-wide association study (GWAS) is a method of searching for the relationship between the visible traits of common genetic variation through the whole human genome. Researchers have discovered the new susceptibility genes and mutations of SNPs on esophageal cancer in large sample size of Chinese population by GWAS since 2010. Not only are these genetic variations cumulative, but some of them increase the risk of esophageal cancer in a gene-environment interaction.

Keywords

Esophageal Cancer, Genome Wide Association Study, Susceptibility Gene, Genetic Variation

食管癌易感基因研究进展

张冬云¹, 库建伟²

¹南阳医学高等专科学校基础医学部, 河南 南阳

²南阳医专二附院肿瘤内科, 河南 南阳

Email: zhangdy79@126.com

收稿日期: 2019年9月9日; 录用日期: 2019年9月22日; 发布日期: 2019年9月29日

摘要

全基因组关联分析是通过整个人类基因组来寻找常见遗传变异的可见性状间关系的研究方法。2010年来, 通过对大样本量中国人群食管癌进行GWAS研究, 研究者们相继发现了食管癌患者新的易感基因及变异SNPs。这些遗传变异不但存在累积作用而且其中一些变异以基因-环境交互作用方式共同增加食管癌发

病风险。

关键词

食管癌, 全基因组关联分析, 易感基因, 遗传变异

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)是通过整个人类基因组来寻找常见遗传变异的可见性状间关系的研究方法[1] [2]。有关食管癌发病风险的分子基础研究已有许多报道, 并发现许多基因多态变异与食管癌高风险有关[3] [4] [5]。但是, 这些研究检测的单核苷酸多态(single nucleotide polymorphism, SNP)位点太少, 多数是以单个或数个 SNP 变异与食管癌关系分析, 研究样本量较小(多数只有几百例), 人群也比较单一, 很难得出重要的结论。直到 GWAS 技术应用于食管癌研究, 才一改以往的小样本、单基因的研究思路, 而一跃成为一次检测 100 万个 SNPs, 大样本、多层验证并配以强大的统计分析, 从而发现与我国汉族人群相关的食管癌易感基因。

2010 年来, 通过对中国人群食管癌进行大样本 GWAS 研究, 研究者们相继发现了食管癌患者新的易感基因及变异 SNPs。这些遗传变异不但存在累积作用而且其中一些变异以基因 - 环境交互作用方式共同增加了食管癌发病风险。

2. PLCE1、C20orf54

河南王立东教授领衔的研究小组在 2010 年对 2.5 万例中国汉族、哈萨克族、维族食管癌实验组和对照组进行 GWAS 初筛(1077 例食管癌和 1733 例对照, 506,666 个 SNPs)和验证(17,673 例汉族食管癌和 11,013 例对照, 2303 例哈萨克族食管癌和 537 例对照, 18 个 SNPs)基础上, 发现 2 个中国人群食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)重要易感位点 rs2274223、rs13042395 [6], 分别定位于 10q23 的磷脂酶 CE1 (phospholipase C epsilon 1, PLCE1)和 20p13 的核黄素转运基因(chromosome 20 open reading frame 54, C20orf54, 又称: human riboflavin transporter 2, hRFT2)上。rs2274223 是一位于 PLCE1 基因第 26 个内含子处的一非同义 SNP, 可使组氨酸改变为精氨酸, 从而改变其所编码蛋白质序列, 增加食管癌发病风险。PLCE1 在调节细胞的增生、分化、凋亡和血管增生中起重要作用; 研究报告食管癌组织 PLCE1 基因突变频率较高(62%) [7], 来自美国的研究也证明 PLCE1 基因变异与头颈鳞状细胞癌有关[8]。RFT2 是核黄素转运蛋白编码基因, 其编码蛋白可将核黄素由细胞外转运入细胞内。核黄素有助于细胞自稳态的维持, 其缺乏可增加食管癌发病风险, 膳食补充核黄素可有效降低其发病风险[9]。

3. PDE4D、RUNX1

林东昕教授领衔研究团队在 2011 年通过对 2031 例 ESCC 患者和 2044 例对照的外周血 DNA 进行 GWAS, 该研究团队对发现的相关 666,141 个 SNP 在 6276 例 ESCC 患者和 6165 例对照进行验证, 结果

显示位于 5q11、6p21、10q23、12q24 和 21q22 的 7 个 SNP 与食管癌易感性相关[10]。其中 rs10052657 定位于 5q11 上的 PDE4D 基因的第 5 内含子上, 是一 C-AMP 磷酸二酯酶成员, 可控制 CAMP 水平, 调节细胞周期分化、代谢, 影响其基因的表达。相关研究曾报道肿瘤中 PDE4D 纯合子缺失, 提示其可作为一潜在的肿瘤抑制因子[11]。PDE4D 基因多态性增加了食管癌易感性。rs2014300 位于 RUNX1 基因第 2 内含子上, 其可与周围环境相互作用演变为一致癌基因[12]。研究显示 RUNX1 功能异常可导致某些自身免疫性疾病发生, 提示其在维持免疫系统稳态方面发挥重要作用。

4. ADH1B、ALDH2

上述该研究团队在 2012 年通过对 2031 例中国 ESCC, 2044 例对照进行 GWAS 初筛基础上, 又对 8092 例 ESCC 和 8620 例对照验证, 发现了 9 个新的食管癌易感位点[13]。其中位于 4q23, 16q12.1, 17q21, 22q12, 3q27, 17p13 和 18p11 染色体上的 7 个 SNPs 有重要边缘效应。我们知道, 4q23 染色体上有一个编码乙醛脱氢酶(ADH)家族(ADH7, ADH1C, ADH1B, ADH1A, ADH6, ADH4, ADH5)的基因富集区。ADH 能氧化酒精为乙醛, 参与与酒精代谢相关肿瘤的发生发展[14]。ADH 变异导致饮酒者食管癌发病风险增加。定位于 12q24 号染色体上的 ALDH2 与食管癌发病风险相关, 其编码乙醛脱氢酶-2, 可使乙醛快速分解为乙酸。联合基因型分析发现携带 ADH1B 基因多态性位点 rs1042026 GA、GG 基因型和携带 ALDH2 基因多态性位点 rs11066015GA、GG 基因型饮酒者与无其等为基因的饮酒者和有其等位基因的非饮酒者相比, 食管癌发病风险增加。

5. SLC39A6

该研究团队在 2013 年在对 1331 例中国 ESCC 患者初筛和 1962 例 ESCC 进行 GWAS 验证基础上, 使发现的 669,802 个 SNP 进入最后的生存关联分析。生存分析结果显示位于 SLC39A6 基因的 rs1050631 变异与 ESCC 患者预后相关[15], SLC39A6 基因 5'-UTR 的 rs7242481 是具有生物学功能改变的遗传变异, 其 G > A 变异改变了 5'-UTR 与未知核蛋白的结合能力, 从而影响 SLC39A6 表达, 这可能是该 SNP 与 ESCC 患者生存时间显著相关的生物学基础。

6. TMEM173、ATP1B2

2014 年由上述两研究团队与美国 Tailyor 研究团队三方合作, 通过对 5337 例 ESCC 和 5787 例健康对照初筛和 9654 例 ESCC 和 10,058 例对照验证的 GWAS 研究基础上, 鉴定出两个变异 SNPs 位点 rs7447927 和 rs1642764, 分别位于 TMEM173 和 ATP1B2 基因上[16]。研究发现定位于 TMEM173 上的 rs7447927 变异增加了食管癌发病风险。TMEM173 能促进机体通过产生 I 型干扰素对抗细菌或病毒的初始化免疫反应[17]。ATP1B2 为 Na⁺, K⁺-ATP 酶 β 2 亚基, 广泛存在于组织细胞的细胞膜上, 负责细胞膜内、外 Na⁺、K⁺的被动转运, 参与维持静息状态下细胞膜内外 Na⁺、K⁺的不均衡分布。rs1642764 为一 17p13.1 上的 ATP1B2 基因上的内含子 SNP, 该变异存在于包括 TP53 3'区的一连锁不平衡区。rs1642764 变异可增加食管癌发病风险。

7. 展望

GWAS 研究发现的 SNPs 效应相互联系, 其对机体产生影响的方式可能是多个基因变异体相互作用或者与环境的相互作用。通过找寻中国人群食管癌遗传易感基因位点, 进一步阐明食管上皮细胞癌变的演进机制以及 SNP 变异造成的体内蛋白水平的改变等, 可为临床食管癌患者的个体化分子药物靶向治疗奠定基础, 并有望建立食管癌个体化防控新策略。

基金项目

河南省教育厅高等学校重点科研项目(17B320012, 20B320011); 南阳医专博士基金项目(2015NYYZBSJJ01)。

参考文献

- [1] Reich, D.E. and Lander, E.S. (2001) On the Allelic Spectrum of Human Disease. *Trends in Genetics*, **17**, 502-510. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(01\)02410-6](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(01)02410-6)
- [2] Collins, A., Lonjou, C. and Morton, N.E. (1999) Genetic Epidemiology of Single-Nucleotide Polymorphisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 15173-15177. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15173>
- [3] Nimura, Y., Yokoyama, S., Aoki, T., et al. (1997) Genotyping of the *CYP1A1* and *GSTM1* Genes in Esophageal Carcinoma Patients with Special Reference to Smoking. *Cancer*, **80**, 852-857. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19970901\)80:5<852::AID-CNCR4>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19970901)80:5<852::AID-CNCR4>3.0.CO;2-N)
- [4] Hiyama, T., Yoshihara, M., Tanaka, S. and Chayama, K. (2007) Genetic Polymorphisms and Esophageal Cancer Risk. *International Journal of Cancer*, **121**, 1643-1658. <https://doi.org/10.1002/ijc.23044>
- [5] 王立东, 申芳芳. Meta 分析: 基因多态变异与食管癌发病风险预测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011(46): 43-47.
- [6] Wang, L.D., Zhou, F.Y., Li, X.M., et al. (2010) Genome-Wide Association Study of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Chinese Subjects Identifies Susceptibility Loci at *PLCE1* and *C20orf54*. *Nature Genetics*, **42**, 759-763. <https://doi.org/10.1038/ng.648>
- [7] Wang, L.D., Bi, X., Song, X., et al. (2013) A Sequence Variant in the Phospholipase C Epsilon C2 Domain Is Associated with Esophageal Carcinoma and Esophagitis. *Molecular Carcinogenesis*, **52**, 80-86. <https://doi.org/10.1002/mc.22016>
- [8] Ma, J.X., Wang, L.E., Liu, Z., Sturgis, E.M. and Wei, Q. (2011) Association between Novel *PLCE1* Variants Identified in Published Esophageal Cancer Genome-Wide Association Studies and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *BMC Cancer*, **11**, 258-269. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-258>
- [9] He, Y., Ye, L., Shan, B., et al. (2009) Effect of Riboflavin-Fortified Salt Nutrition Intervention on Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High Incidence Area, China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **10**, 619-622.
- [10] Wu, C., Hu, Z.B., Lin, D.X., et al. (2011) Genome-Wide Association Study Identifies Three New Susceptibility Loci for Esophageal Squamous-Cell Carcinoma in Chinese Populations. *Nature Genetics*, **43**, 679-684. <https://doi.org/10.1038/ng.849>
- [11] Blyth, K., Cameron, E.R. and Neil, J.C. (2005) The *RUNX* Genes: Gain or Loss of Function in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 376-387. <https://doi.org/10.1038/nrc1607>
- [12] Planagumà, J., Dian-Fuertes, M., Gil-Moreno, A., et al. (2004) A Differential Gene Expression Profile Reveals Overexpression of *RUNX1/AML1* in Invasive Endometrioid Carcinoma. *Cancer Research*, **64**, 8846-8853. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2066>
- [13] Wu, C., Kraft, P., Zhai, K., et al. (2012) Genome-Wide Association Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Chinese Identifies Multiple Susceptibility Loci and Gene-Environment Interaction. *Nature Genetics*, **44**, 1090-1097. <https://doi.org/10.1038/ng.2411>
- [14] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. AICR, Washington DC.
- [15] Wu, C., Li, D., Lin, D.X., et al. (2013) Genome-Wide Association Study Identifies Common Variants in *SLC39A6* Associated with Length of Survival in Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *Nature Genetics*, **45**, 632-638. <https://doi.org/10.1038/ng.2638>
- [16] Wu, C., Wang, Z.M., Wang, L.D., et al. (2014) Joint Analysis of Three Genome-Wide Association Studies of Esophageal Squamous-Cell Carcinoma in Chinese Populations. *Nature Genetics*, **132**, 1406-1424. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-2204>
- [17] Ishikawa, H. and Barber, G.N. (2008) *STING* Is an Endoplasmic Reticulum Adaptor that Facilitates Innate Immune Signaling. *Nature*, **455**, 674-678. <https://doi.org/10.1038/nature07317>