

SGSM3 rs56228771 与中国汉族人群结直肠癌遗传易感性的关联

张舒龙¹, 朱 勇¹, 李仕青², 蔡 舒³

[摘要] **目的:**探讨小G 蛋白信号调制因子3 基因(SGSM3) 4 碱基插入/缺失多态 rs56228771 与中国汉族人群结直肠癌遗传易感性之间的相关性。**方法:**采用非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳方法检测 339 例汉族结直肠癌患者和 319 名健康人(对照组)的 SGSM3 rs56228771 多态性的分布频率,以非条件性 logistic 回归模型分别对年龄、性别、吸烟及饮酒状况进行校正后计算优势比(OR)及 95% 置信区间(CI)。**结果:**结直肠癌组 SGSM3 基因型(I/I、I/D、D/D)分布频率分别为 2.36%、24.78% 和 72.86%, 对照组分别为 4.08%、33.86% 和 62.07%, 2 组的频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。携带 SGSM3 I/I 基因型的个体较携带 D/D 基因型的个体患结直肠癌的风险降低($OR = 0.49$; 95% CI 0.20 ~ 1.21; $P < 0.05$)。等位基因分析表明,携带 SGSM3 I 基因的个体较携带 D 基因的个体患结直肠癌的风险降低($OR = 0.65$; 95% CI 0.49 ~ 0.87; $P < 0.01$)。**结论:**SGSM3 rs56228771 位点多态性与中国汉族人群结直肠癌易感性具有相关性。

[关键词] 结直肠肿瘤;基因多态;小G 蛋白信号调制因子3 基因

[中国图书资料分类号] R 735.3 **[文献标志码]** A

The correlation of SGSM3 rs56228771 polymorphisms and susceptibility of colorectal cancer in Han people

ZHANG Shu-long¹, ZHU Yong¹, LI Shi-qing², CAI Shu³

(1. Department of General Surgery, The Jianing Hospital of Laian, Laian Anhui 239200;

2. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

3. Department of Outpatient, The Second People's Hospital of Yancheng, Yancheng Jiangsu 224001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the correlation of SGSM3 rs56228771 polymorphisms and susceptibility of colorectal cancer in Han people. **Methods:** The distribution frequencies of SGSM3 rs56228771 in 339 Han patients with colorectal cancer (colorectal neoplasm group) and 319 healthy people were detected using non-denaturing PAGE. The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) of age, sex, smoking and drinking status after adjustment were calculated using unconditional logistic regression analysis. **Results:** The frequencies of SGSM3 I/I, I/D and D/D genotypes in colorectal cancer group and control group were 2.36%, 24.78% and 72.86%, and 4.08%, 33.86% and 62.07%, respectively, the differences of whose were statistically significant ($P < 0.05$). The risk of colorectal cancer in cases with SGSM3 I/I genotype was lower than that in cases with D/D genotype ($OR = 0.62$, 95% CI 0.20 to 1.21, $P < 0.05$). The risk of colorectal cancer in cases with SGSM3 I gene was lower than that in cases with D gene ($OR = 0.49$, 95% CI 0.49 to 0.87, $P < 0.01$). **Conclusions:** The SGSM3 rs56228771 polymorphism is directly related to the susceptibility of colorectal cancer in Han people.

[Key words] colorectal neoplasm; genetic polymorphism; SGSM3

结直肠癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 2008 年全世界大概有 1.2 亿新发肿瘤病例, 60 多万死于结直肠癌^[1]。近年来, 中国结直肠癌发病率逐渐增加, 在城市中约占所有肿瘤的 6.5%, 农村中约占 4.6%^[2]。结直肠癌的危险因素有性别、高脂和低纤维饮食、体质量指数和遗传因素。对孪生子的研究^[3]发现, 遗传因素在结直肠癌的发病机制中约

占 35%。

小 G 蛋白信号调制因子家族成员 (SGSM1、SGSM2 和 SGSM3) 与小 G 蛋白偶联受体信号转导通路有关^[4]。SGSM3 参与小 G 蛋白功能的正常发挥。已有研究^[4]指出, SGSM3 蛋白能结合 Rap 和 Rab, 表明 SGSM3 在 Ras 介导的信号通路中发挥着重要的作用。同时, 人类的许多疾病包括肿瘤的发生与 Rab 功能失调具有关联^[5], Rab 家族成员在许多肿瘤中有异常表达^[6]。

基因多态是指在一个生物群体中, 存在两种或多种不连续的变异型或基因型, 主要包括单核苷酸多态性、插入/缺失、可变数目串联重复等形式; 若多态性位点位于基因的某些功能区域, 如启动子区、编

[收稿日期] 2013-10-14

[作者单位] 1. 安徽省来安县家宁医院 普外科, 安徽 来安 239200;

2. 蚌埠医学院第一附属医院 胃肠外科, 安徽 蚌埠 233004; 3. 江苏省盐城市第二人民医院 门诊部, 224001

[作者简介] 张舒龙(1976-), 男, 硕士, 主治医师。

码区、5'非翻译区(5' 5'UTR)、3'非翻译区(3'UTR)等,可能会对基因结构产生重要影响,从而改变基因的表达量和功能。本研究旨在通过检测结直肠癌患者和正常人群 SGSM3 基因 3'UTR 内的一个 4bp 的插入/缺失多态性(rs56228771),探讨其与结直肠癌遗传易感性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2013 年 7 月在安徽省来安县家宁医院和蚌埠医学院第一附属医院收治的 339 例结直肠癌患者作为结直肠癌组,其中肿瘤 A + B 阶段 186 例,C + D 阶段 153 例;对照组 319 名为同一时间在来安县家宁医院体检的健康成年人。结直肠癌组与对照组的年龄、吸烟和饮酒状态差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。结直肠癌组患者无血缘关系。2 组民族、籍贯构成相似。纳入标准:汉族;组织病理学诊断为原发性结直肠腺癌;未经放疗、化疗等治疗。排除标准:家族性腺瘤性息肉病和遗传性非腺瘤性结直肠癌及有其他肿瘤病史者。参照 WHO 的统一标准,“吸烟”为每天吸烟 1 支以上,连续 1 年以上;“饮酒”是指每周至少饮 1 次以上乙醇性饮料连续 6 个月以上。以问卷调查和病历记录方法取得所有研究对象的有关资料。

表 1 2 组一般资料比较

分组	n	年龄/岁	男	女	吸烟	非吸烟	饮酒	非饮酒
结直肠癌组	339	57.8 ± 9.7	209	130	107	232	143	196
对照组	319	58.3 ± 10.2	210	109	100	219	130	189
合计	658	—	419	239	207	451	273	385
χ^2	—	0.64*	1.24	0.00	0.14			
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05			

*示 t 值

1.2 方法 DNA 提取与基因分型采用 Chelex-100 法提取外周血 DNA^[6],用引物扩增包含 rs56228771 位点的 DNA 片段,上游引物:5'-GGT CCT TAG GGA TGC TCT-3';下游引物:5'-CAG AAG ACA GGT AGG TGC TT-3'。采用 7% 非变性聚丙烯酰胺凝胶法检测 SGSM3 rs56228771 位点基因型。

1.3 统计学方法 采用 t 检验和 χ^2 检验;应用 logistic 回归分析计算 OR 值和 95% CI 以分析和比较不同基因型与结直肠癌易感性之间的相关性。

2 结果

2.1 SGSM3 rs56228771 基因与基因型的分布频率

及与结直肠癌风险的相关性 结直肠癌组 SGSM3 rs56228771 3 种基因型(I/I、I/D、D/D)分布频率分别为 2.36%、24.78% 和 72.86%,在对照组分别为 4.08%、33.86% 和 62.07%,2 组的频率分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。携带 SGSM3 I/I 基因型的个体较携带 D/D 基因型的个体患结直肠癌的风险降低($OR = 0.49$;95% CI 0.20 ~ 1.21; $P < 0.05$)。携带 SGSM3 I 基因的个体较携带 D 基因的个体患结直肠癌的风险降低($OR = 0.65$;95% CI 0.49 ~ 0.87; $P < 0.01$) (见表 2)。

表 2 2 组基因型和等位基因分布频率比较[n;百分率(%)]

分组	基因型			等位基因			
	n	D/D	I/D	I/I	n	D	I
结直肠癌组	339	247(72.86)	84(24.78)	8(2.36)	678	578(85.25)	100(14.75)
对照组	319	198(62.07)	108(33.86)	13(4.08)	638	504(79.00)	134(21.00)
合计	658	445(67.63)	192(29.18)	21(3.19)	1316	1082(82.22)	234(17.78)
χ^2	—		8.99	—		8.79	
P	—		<0.05	—		<0.01	

2.2 miRNA 结合位点的生物信息学预测 由于靶基因 3'UTR 的遗传变异能潜在影响 miRNA 与 mRNA 的相互作用,从而调控靶基因的表达量。rs56228771 多态位点位于 SGSM3 基因 3'UTR 内,利用生物信息学软件预测该位点是否能够影响 miRNA 结合。结果显示 rs56228771 位于 SGSM3 3'UTR 和 has-miR-151-5p 结合的种子区(miRs 5'端 2-8 个碱基),I 等位基因能阻断 has-miR-151-5p 和 SGSM3 3'UTR 的结合(见图 1)。

3 讨论

人类基因组中遗传多态主要表现为以下几种形式:单核苷酸多态、微小插入/缺失和大型的结构变异,如拷贝数多态、短串联重复序列等。众所周知,基因的多态性可影响基因转录效率、mRNA 稳定性或相应蛋白的表达量与活性^[7]。多态性基因的某等位基因可能与一些疾病的易感性和严重性有关^[8-9]。小 G 蛋白信号调制因子家族包含有 SGSM1、SGSM2 和 SGSM3 三个分子,这些分子与小 G 蛋白偶联受体信号转导通路有关,其中编码 SGSM3 基因位于人类染色体 20q13.1。SGSM3 基因含有 RUN 和 TBC 两个结构域,分别与 Rap 和 Rab 蛋白结合,表明 SGSM3 在 Ras 介导的信号通路中发挥着重要的作用。本研究采用病例对照的研究方法对 SGSM3 rs56228771 多态与结直肠癌易感性



图1 生物信息学分析miRNA结合位点

的关系进行研究,结果表明,SGSM3 rs56228771 I型等位基因携带者较D等位基因携带者患结直肠癌的风险降低($P < 0.05$)。SGSM3 rs56228771 I/I基因型的个体较携带D/D基因型的个体患结直肠癌的风险降低($P < 0.01$)。

miRNA是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA,其大小长约20~25个核苷酸。成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的,随后组装进RNA诱导的沉默复合体,通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA,并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译,因此在肿瘤相关基因miRNA结合位点上的多态可能影响基因的表达。通过生物信息学的预测,我们发现这个具有潜在功能的多态位于人类miR-151-5p结合处。最近研究^[10]表明,人类miR-151-5p在肿瘤组织中异常表达。另外,miR-151-5p能够直接靶向Rho GDP解离抑制因子,从而增加肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[11]。而我们认为SGSM3 rs56228771多态位点上的D等位基因可能是通过阻断人类miR-151-5p的结合来影响个体患结直肠癌的风险。综上所述,这个多态可以作为中国汉族人群结直肠癌易感性的遗传标志。

结直肠癌是多基因疾病,可能不是由单一基因活性改变所致,是基因与基因、基因与环境交互作用产生的结果;不同地区、国家和种族的遗传背景有所不同,从而存在着不同基因多态性与结直肠癌易感性的差异。对此多态在其他人群中的进一步深入研究,将有助于对其机制的理解。

[参 考 文 献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.

- [2] Zhao P, Dai M, Chen W, *et al.* Cancer trends in China[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(4):281-285.
- [3] 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.
- [4] Yang H, Sasaki T, Minoshima S, *et al.* Identification of three novel proteins(SGSM1, 2, 3) which modulate small G protein(RAP and RAB)-mediated signaling pathway[J]. Genomics, 2007, 90(2):249-260.
- [5] Lee IK, Kim KS, Kim H, *et al.* MAP, a protein interacting with a tumor suppressor, merlin, through the run domain[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325(3):774-783.
- [6] Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex-100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material[J]. Bio Tech, 1991, 10(4):506-513.
- [7] Liu G, Gramling S, Munoz D, *et al.* Two novel BRM insertion promoter sequence variants are associated with loss of BRM expression and lung cancer risk[J]. Oncogene, 2011, 30(29):3295-3304.
- [8] Bi J, Zhong C, Li K, *et al.* Association study of single nucleotide polymorphisms in XRCC1 Gene with risk of hepatocellular carcinoma in Chinese Han Population[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:138785.
- [9] Li J, Fu Y, Zhao B, *et al.* Myeloperoxidase G463A polymorphism and risk of lung cancer[J]. Tumour Biol, 2013, 34(5):3035-3039.
- [10] Liu AM, Zhang C, Burchard J, *et al.* Global regulation on microRNA in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. OMICS, 2011, 15(3):187-191.
- [11] Ding J, Huang S, Wu S, *et al.* Gain of miR-151 on chromosome 8q24.3 facilitates tumour cell migration and spreading through downregulating RhoGDI A[J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(4):390-399.

(本 文 编 辑 刘 梦 楠)