

遗传差异预测放射性肺炎的易感性及程度

徐唐鹏, 胡伟国, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:放射性肺炎是经过放射治疗的非小细胞肺癌患者严重及常见的并发症, 已知的与个体放射性肺炎易感性相关的基因包括免疫相关基因、代谢酶基因、DNA 修复基因等。本篇综述将论述近年来已有的关于放射性肺炎基因易感性的研究, 总结这一领域存在的缺陷, 以期指导放射性肺炎易感性的研究方向。

关键词:放射性肺炎; 基因多态性; 易感性

中图分类号: R734 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)02-0085-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B002

Prediction of Genetic Differences in the Susceptibility and Severity of Radiation Pneumonitis

XU Tang-peng, HU Wei-guo, SONG Qi-bin

(Centre of Cancer, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract: Radiation pneumonitis after radiotherapy for non-small cell lung cancer patients are severe and common complication. Pneumonia susceptibility genes associated with individual radioactive includes immune related genes, metabolic enzyme genes and DNA repair genes. This review discusses the research on radiation pneumonitis susceptibility in recent years, summarizes the defects existing in this field, directing the research of radiation pneumonitis susceptibility.

Subject words: radiation pneumonitis; genetic polymorphisms; individual susceptibility

肺癌是目前癌症死亡的首要原因。在美国, 估计有 228 190 例癌症新病例和 159 480 例死亡病例 (2013 年)^[1], 其中非小细胞肺癌(NSCLC)占大约 80% 的肺癌病例^[2]。对于不适合手术或不可切除的非小细胞肺癌患者来说, 放射治疗、单独或同步化疗或序贯化疗是标准的治疗方法, 因为这样一个明确的治疗提高了局部控制率和总生存期。然而, 放射性肺炎 (radiation pneumonitis, RP) 作为最常见的一种并发症, 是放射治疗后出现由炎症引发的正常肺组织的损伤。在这些非小细胞肺癌患者中, 大约有 10%~20% 经历过严重的 RP (≥ 3 级), 而且几乎一半的严重 RP 患者死于这种放射引起的并发症^[3]。以前的研究已经证明了 RP 风险与多个治疗和处方因素关联, 如 Karnofsky 性能状态(KPS)、剂量测定的参数、

吸烟和血浆炎症细胞因子水平^[4]。研究表明, 一些基因变异, 比如几个基因的单核苷酸多态性(SNP)可以预测非小细胞癌患者发生严重放射性肺炎的易感性^[5,6], 表明遗传因素可能在 RP 发展中发挥重要作用。

1 放射性肺炎易感基因

1.1 LIN28 家族

LIN28(包括 LIN28A 和 LIN28B 基因)是一个重要的监管机构的 microRNA 和阻止基因^[7,8]。LIN28 不仅与非编码 microRNA 直接绑定而且形成成千上万的阻止。正常翻译的 LIN28 不仅阻止细胞生长和代谢, 而且更重要的是作为 microRNA 的生物起源, 特别是 let-7 家庭 microRNA^[9,10]。let-7 超表达显著降低白介素 6(IL-6)表达, 白介素 6 (IL-6)是组织炎症反应的主要参与者^[11,12]。LIN28 参与了 factor-kB(NF-kB)调节多种基因的表达, 参与炎症和 NF-kB 激活,

基金项目: 国家自然科学基金资助(81372407)

通讯作者: 宋启斌, 教授, 主任医师, 博士; 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北省武汉市武昌区张之洞路 99 号 (430060); E-mail: qibinsong@163.com

收稿日期: 2015-10-06; **修回日期:** 2015-11-13

LIN28B 抑制 let-7microRNA 表达, 导致更高水平的白介素 6(IL-6)和 NF- κ B 的激活。Wen 等^[13]通过 RP 风险和 LIN28A 八个潜在功能的单核苷酸多态性(SNPs)的 Cox 比例风险回归分析证明, LIN28B 的遗传变异可能作为高风险放射性肺炎患者发生放射性肺炎易感性的生物标记。

1.2 ATM 基因

ATM 基因(ataxia telangiectasia mutated gene)^[14-16]介导了 DNA 损伤的检测与修复, 而放射性肺炎的发生发展与被照射细胞的 DNA 损伤密切相关。Xiong 等^[6]检测了 362 例接受放射治疗的非小细胞肺癌患者的 3 种 ATM 基因的多态性, 并采用 Kaplan-Meier 分析计算严重 RP 发生概率, 由两个逻辑回归分析和 Cox 比例风险模型对不同基因型和发生严重 RP 的风险进行分析发现携带 ATM rs189037 AG/GG 或 rs228590 TT/CT 基因型或 rs189037G/rs228590T/rs1801516G(GTG)的单倍型出现严重 RP 的风险更低, 这表明对于非西班牙裔白人来说 ATM 多态性可作为发生严重 RP 的敏感性生物标记。

1.3 P53 家族

有证据表明, P53 和共济失调毛细血管扩张突变蛋白(ATM)的依赖性信号传导应答级联在放射性肺炎中发挥至关重要的作用^[17,18]。Yang 等^[19]分析 253 例受到胸腔照射的肺癌患者的 P53 Arg72Pro 多态性后发现, P53 72Arg/Arg 基因型较 P53 72Pro/Pro 基因型有更高的发生放射性肺炎的风险, 表明 P53 基因的多态性影响放射性肺炎易感性, 并可以通过 P53 基因分型来预测患者发生放射性肺炎的易感性。

1.4 碱基剔除和修复基因 APEX1 和 XRCC1

ADPRT、APEX1 和 XRCC1 是细胞内负责碱基剔除和修复的基因^[20,21]。而放射性肺炎(RP)发生机制中就与细胞内 DNA 断裂密切相关^[22], 从理论上说, ADPRT、APEX1 和 XRCC1 与放射性肺炎的发生有一定的关系。Li 等^[23]分析受到放疗治疗的 168 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者的 APEX1(rs1130409)基因的多态性, 发现 APEX1 的多态性可以预测发生放射性肺炎的风险。Yin 等^[24]通过分析受到明确放化疗治疗的 165 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者的 ADPRT(rs1136410)、XRCC1(rs1799782、rs25489 和 rs25487)和 APEX1(rs1130409)3 个基因的多态性, 发现 XRCC1 A 和 APEX1 T 的等位基因的数量可

以预测发生放射性肺炎的风险, 这一结果表明, 碱基剔除和修复基因 APEX1 和 XRCC1 同样可能预测放射性肺炎的易感性, 但仍需进一步的大规模前瞻性研究来证实这一结果。

1.5 炎症相关基因

放射性肺炎(RP)作为人体一种特殊的炎症反应, 已经证实有炎症相关基因参与其中^[25]。Pu 等^[26]人通过以路径为基础的分析方法分析 201 例 1~3 期受到放射治疗的非小细胞肺癌患者约 11 930 个炎症相关基因的多态性, 并在 201 例非小细胞肺癌患者中去验证, 从中筛选出具有显著性的 19 个单核苷酸多态性, 然后使用 277 淋巴母细胞系来评估放射敏感性和所识别单核苷酸多态性的表达数量性状位点(eQTL)的关系, 发现有三个基因与放射敏感性密切相关, 分别是 PRKCE、DDX58 和 TNFSF7。这表明炎症相关遗传差异有助于放射性肺炎的发展。

2 总结与展望

放射性肺炎对于经过放射治疗的肺癌患者来说, 是一个既常见而又严重的并发症。如何能在基因水平来预测患者经过放疗后发生放射性肺炎的风险将具有重大的临床价值。目前的研究已经发现了一些基因的多态性(SNP)可能用来预测放射性肺炎的发生风险, 这些基因包括 LIN28 家族、ATM 基因、P53 家族、碱基剔除和修复基因 APEX1 和 XRCC1 以及炎症相关基因。虽然以上基因多态性与放射性肺炎易感性的关系在不同研究中得到了证实, 然而确切的结论仍然需要设计严谨、规模更大的多中心临床研究进一步证实。同时, 对于已被研究的大多数基因, 因研究人数少、研究募集人数有限、重复性差等原因, 其与放射性肺炎易感性的关系并不能得出明确结论。其次, 已有大部分研究对基因多态性同放射性肺炎发病风险的关系局限于少数候选基因, 不可排除其他可能基因多态性对鼻咽癌发病的影响。Pu 等^[26]人的研究则有利于潜在基因多态性的发现。最后, 基因往往受到多种因素调节, 仅仅一种基因的多态性很难解释个体放射性肺炎易感性的差异。接下来的研究, 应该更多地集中于多种基因多态性协同作用以及基因与环境因素交互作用的研究。将样本进行合理地分层分析, 如按照年龄、性别、家族史、

肿瘤组织学类型、吸烟史等因素进行分析,这些因素可能参与基因多态性与疾病风险的关系调节。

通过研究这些基因多态性与放射性肺炎发生风险的关系,发现有意义的放射性肺炎生物标志,筛查放射性肺炎易感人群,从而提前进行临床前干预,采取一些措施来降低放射性肺炎的发生机率。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10–29.
- [2] Gandara D, Narayan S, Lara PN, et al. Integration of novel therapeutics into combined modality therapy of locally advanced non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(13 Pt 2): 5057s–5062s.
- [3] Roach M 3rd, Gandara DR, Yuo HS, et al. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer: analysis of prognostic factors [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10): 2606–2612.
- [4] Provatopoulou X, Athanasiou E, Gounaris A. Predictive markers of radiation pneumonitis [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(4C): 2421–2432.
- [5] Yuan X, Liao Z, Liu Z, et al. Single nucleotide polymorphism at rs1982073: T869C of the TGFβ1 gene is associated with the risk of radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(20): 3370–3378.
- [6] Xiong H, Liao Z, Liu Z, et al. ATM polymorphisms predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(4): 1066–1073.
- [7] Huang Y. A mirror of two faces: Lin28 as a master regulator of both miRNA and mRNA [J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews RNA*, 2012, 3(4): 483–494.
- [8] King CE, Cuatrecasas M, Castells A, et al. LIN28B promotes colon cancer progression and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(12): 4260–4268.
- [9] Yang DH, Moss EG. Temporally regulated expression of Lin-28 in diverse tissues of the developing mouse [J]. *Gene Expression Patterns*, 2003, 3(6): 719–726.
- [10] Viswanathan SR, Daley GQ, Gregory RI. Selective blockade of microRNA processing by Lin28 [J]. *Science*, 2008, 320(5872): 97–100.
- [11] Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-κB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation [J]. *Cell*, 2009, 139(4): 693–706.
- [12] Iliopoulos D, Jaeger SA, Hirsch HA, et al. STAT3 activation of miR-21 and miR-181b-1 via PTEN and CYLD are part of the epigenetic switch linking inflammation to cancer [J]. *Molecular Cell*, 2010, 39(4): 493–506.
- [13] Wen J, Liu H, Wang Q, et al. Genetic variants of the LIN28B gene predict severe radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(10): 1706–1716.
- [14] Schiekofer S, Bobak I, Kleber ME, et al. Association between a gene variant near ataxia telangiectasia mutated and coronary artery disease in men [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11(1): 60–63.
- [15] Kim YJ, Ahn KS, Kim M, et al. Targeted disruption of Ataxia-telangiectasia mutated gene in miniature pigs by somatic cell nuclear transfer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(4): 901–905.
- [16] Sullivan KD, Palaniappan VV, Espinosa JM. ATM regulates cell fate choice upon p53 activation by modulating mitochondrial turnover and ROS levels [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(1): 56–63.
- [17] Brazina J, Svadlenka J, Macurek L, et al. DNA damage-induced regulatory interplay between DAXX, p53, ATM kinase and Wip1 phosphatase [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(3): 375–387.
- [18] Yao G, Qi M, Ji X, et al. ATM-p53 pathway causes G2/M arrest, but represses apoptosis in pseudolaric acid B-treated HeLa cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 558: 51–60.
- [19] Yang M, Zhang L, Bi N, et al. Association of P53 and ATM polymorphisms with risk of radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients treated with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1402–1407.
- [20] Fujihara J, Yasuda T, Iwata H, et al. Association of XRCC1 polymorphisms with arsenic methylation [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 3(4): 719–726.
- [21] Wang M, Qin C, Zhu J, et al. Genetic variants of XRCC1, APE1, and ADPRT genes and risk of bladder cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2010, 29(6): 303–311.
- [22] Fujita J, Bandoh S, Ohtsuki Y, et al. The role of anti-epithelial cell antibodies in the pathogenesis of bilateral radiation pneumonitis caused by unilateral thoracic irradiation [J]. *Respir Med*, 2000, 94(9): 875–880.
- [23] Li H, Liu G, Xia L, et al. A polymorphism in the DNA repair domain of APEX1 is associated with the radiation-induced pneumonitis risk among lung cancer patients after radiotherapy [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1040): 20140093.
- [24] Yin M, Liao Z, Yuan X, et al. Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and severe radiation pneumonitis in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(5): 945–950.
- [25] McCurdy M, Bergsma DP, Hyun E, et al. The role of lung lobes in radiation pneumonitis and radiation-induced inflammation in the lung: a retrospective study [J]. *J Radiat Oncol*, 2013, 2(2): 203–208.
- [26] Pu X, Wang L, Chang JY, et al. Inflammation-related genetic variants predict toxicity following definitive radiotherapy for lung cancer [J]. *Clin Pharmacol Therapeut*, 2014, 96(5): 609–615.