

综述

肝癌家族聚集性发病的分子遗传学研究进展

张存圳^{1,2} 程玉强³ 郭卫星² 程树群^{2*}(¹苏州大学研究生院, 苏州 215006; ²第二军医大学东方肝胆外科医院, 上海 200438; ³解放军234医院, 朝阳 122000)

摘要 许多研究表明, 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)呈家族聚集性发病的倾向比较明显, 肝癌家族史阳性的人群罹患肝癌的风险远超阴性人群。但关于肝癌聚集性发病的机制并未得到全面的阐释。该文对近几年来与肝癌家族聚集性发病相关的研究作出综述, 以期对肝癌家族聚集性发病的研究提供一定的理论依据。

关键词 肝癌; 家族聚集性; 分子遗传

Advances in Familial Aggregation of Hepatocellular Carcinoma in Molecular Genetics

Zhang Cunzhen^{1,2}, Cheng Yuqiang³, Guo Weixing², Cheng Shuqun^{2*}

(¹Graduate College, Soochow University, Suzhou 215006, China; ²Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China; ³234th Hospital of PLA, Chaoyang 122000, China)

Abstract Many studies have shown that the incidence of cancer and heredity are closely related. For hepatocellular carcinoma (HCC), the incidence of familial aggregation tendency is also obvious, and studies have shown that the people having a positive family history of HCC suffered from HCC far more than the chance of the negative ones, but the mechanism of HCC clusters of disease has not been fully explained. This paper reviewed the published papers about the familial aggregation of HCC to provide a theoretical basis for the research of the incidence of HCC.

Key words hepatocellular carcinoma; familial aggregation; molecular genetics

肝癌是严重威胁人类健康的常见恶性肿瘤之一, 全世界每年肝癌的新发病例超过26万人之多, 其中43.7%分布在我国^[1-2]。我国的肝癌死亡率为20.4/10万(高发地区达30/10万以上), 占全部恶性肿瘤死亡的18.8%, 在男性中占癌症病死率的第2位, 女性中为第3位。据流行病学调查研究显示, 肝癌的家族聚集性发病倾向也很明显, 阳性肝癌家族史人群可能发生肝癌的的机率要远高于阴性人群, 而相关的分子流行病学研究也认为遗传易感基因在肝癌的

发病危险因素中有重要作用^[1-5]。本文主要就肝癌家族聚集性发病研究进展作一综述。

1 肝癌的家族聚集性发病

家族聚集性(familial aggregation)是指一个家族中的各级亲属都呈现某种共同的特性。自1913年Warthin首次对胃癌的家族聚集现象开始描述以来, 许多研究均表明多数肿瘤与遗传因素有着高度密切的关系^[6-10]。近年来研究者发现, 肝癌的发生也有家

收稿日期: 2013-11-26 接受日期: 2014-03-11

国家传染病重大专项(批准号: 2012zx10002016016003)、国家杰出青年基金(批准号: 81125018)、上海市新百人计划(批准号: XBR2011025)和上海市优秀学科带头人基金(批准号: 10XD1405800)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-81875251, Fax: 021-65562400, E-mail: chengshuqun@aliyun.com

Received: November 26, 2013 Accepted: March 11, 2014

This work was supported by the State Key Project on Infections Diseases of China (Grant No.2012zx10002016016003), China National Funds for the Distinguished Young Scientists (Grant No.81125018), New Excellent Talents Program of Shanghai Municipal Health Bureau (Grant No.XBR2011025) and New Excellent Talents Program of Shanghai Science and Technology Committee (Grant No.10XD1405800)

*Corresponding author. Tel: +86-21-81875251, Fax: +86-21-65562400, E-mail: chengshuqun@aliyun.com

网络出版时间: 2014-06-17 10:06 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.07.0392.html>

族聚集倾向。一般认为, 满足肝癌家族聚集性的条件有: (1)患者亲属患病率高于对照组; (2)家族史阳性的家庭成员经统计学验证患病的危险性高于阴性人员; (3)发病率随亲缘关系密切程度的不同而不同^[1]。

根据Turati等^[5]的研究显示, 肝癌家族史是增加罹患肝癌风险的独立危险因素, 且肝癌家族史并有乙肝病毒(HBV)和/或丙肝病毒(HCV)感染者, 其患肝癌的风险比无肝癌家族史者增加70倍。另据Donato等^[4]做的一项包括287例HCC患者和450例对照者(无任何肝脏疾病)的病例对照研究表明, 肝癌家族史与肝癌具有明显的相关性(OR值2.4, 95% CI为1.2~4.7)。而Hassan等^[12]的研究(包括347例HCC病人和1 075例健康受试者为对照)也显示, 相对肝癌家族史阴性人群, 在调整消除了包括年龄、性别、种族、教育、吸烟、饮酒、饮食及病毒性肝炎等众多因素的影响后, 肝癌患者的一级亲属患HCC的相对危险度增加3.9倍(95% CI为1.4~11.5); 并且, 对不伴病毒性肝炎的一级亲属做多因素分析还发现, 有肝癌家族史者患HCC的相对危险增加增加4.1倍(95% CI为1.3~12.9)。类似的结论在Gao等^[2](包括202例HCC家庭和202例对照家庭)和Yu等^[13]的研究(包括553例HCC病人和4 684例对照)也有体现。由此可见, 肝癌的发病有明显的家族聚集倾向, 家族史是肝癌发生的独立危险因素, 而这极可能是由遗传易感性所引起的。

2 肝癌家族聚集性发病的分子遗传学研究

2.1 其他肿瘤分子遗传学研究

与肝癌一样, 其他许多肿瘤的发病也表现有家聚集性。除某些遗传性肿瘤外, 遗传因素在其发生过程中较为明确的被列为危险因素的肿瘤有很多, 常见的主要包括乳腺癌、胃癌、鼻咽癌、肺癌、前列腺癌以及腺瘤性息肉病等。在家族聚集性胃癌的分子遗传学中, Guilford等^[14]找到了一个与家族性胃癌相关的基因——E-Cadherin, 并用SSCP和DNA测序的方法检测到E-Cadherin基因第7外显子的最后一个核苷酸由G→T, 从而影响了mRNA的正常剪接, 导致缩短蛋白的形成。Gayther等^[15]在其他家族的研究中也发现了E-Cadherin基因突变, 从而排除了血统相关性。而在家族聚集性乳腺癌的相关研究中, BRCA1/2基因是研究最深入的。家族性乳腺癌中BRCA1突变的频率在20%~30%, 女性BRCA1突变导致罹患乳腺癌的终生风险为11%~12%, 超过70岁则

可达65%^[16]。此外, Staff等^[17]的研究发现, 11%的散发性乳腺癌中存在BRCA1启动子区域的甲基化, 45%存在BRCA1拷贝数的缺失; Hughes-Davies等^[18]也发现, 13%的散发性乳腺癌中存在EMSY扩增, 而EMSY是和BRCA1/2相结合的。这也间接提示, BRCA1/2基因在乳腺癌的发生中起作用。据此也能说明, 不同的肿瘤可能具有相对较特异的一个或一些基因的改变, 而就是这部分基因的改变才导致了该肿瘤的发生。

2.2 肝癌的分子遗传学研究

很多研究都表明, 肝癌的发生发展是一个多因素、多阶段渐进的过程, 主要涉及到的分子遗传机制包括染色体易位、数目结构的异常、脆性部位的改变、细胞信号转导通路的异常、基因的突变如癌基因的激活及抑癌基因的失活等。这其中, 遗传易感性则主要表现在染色体的不稳定性。据Shen等^[3]的一项研究显示, 家族聚集性发病的HCC人群中存在一个高度易感的外显性染色体阴性基因(该易感等位基因的频率为0.25)。该研究中指出, 当遗传易感性存在时, HBV感染人群中男性患HCC的累积风险从0.09上升到0.85, 女性则从0.01升高到0.46; 年龄超过40岁的男性HBV感染人群中, 具有遗传易感性的人群患HCC的风险是没有者的9倍。Wang等^[19]用比较基因组杂交技术对60对肝癌样本的所有22个常染色体进行对比分析发现, 染色体17p、9p21-23、4q、13q、8p21-p23等存在等位基因缺失, 而1q、17q和8q24等存在基因组扩增(表1)。类似的研究中, Midorikawa等^[20]利用基因芯片技术分析了36例肝癌样本中基因组DNA拷贝数的水平, 发现1q、5p、5q、6p、7q、17q等染色体有扩增, 而1p、4q、6q、8p、16p、16q、17p等有杂合缺失区。Tarleton等^[21]在分析有肿瘤家族史的病例中发现, 8q24的异质性与肝癌的发生有密切的关联(OR值为2.80; 95% CI为1.15~6.80)。

除染色体异常改变之外, 部分基因及蛋白等分子的改变也与肝癌的聚集发病关系密切。Zhong等^[1]的研究显示, 包括多数的载脂蛋白家族(ApoA1、ApoA2、ApoC3和ApoE)和血清淀粉样A蛋白等的9个蛋白在家族聚集性肝癌患者中存在突变, 且有6个蛋白位点(m/z 6432.94、8478.35、9381.91、17284.67、17418.34和18111.04)与肝癌家族聚集性有关。Calvisi等^[24]对6例正常肝组织和30对肝癌和癌旁组织基因组甲基化水平进行检测发现, 肝癌组织DNA甲基化水平明显低于癌旁组织和正常肝组

表1 肝癌家族聚集发病相关的变异分子
Table 1 Molecular variation associated with familial aggregation of HCC

分子类型	名称	参考文献
Type of molecule	Name	References
Chromosome	1p	[20]
	1q	[19-20]
	4q	[19-20]
	5p	[20]
	5q	[20]
	6p	[20]
	6q	[20]
	7q	[20]
	8p	[20]
	8p21-p23	[19]
	8q24	[19,21]
	9p21-23	[19]
	13q	[19]
	16p	[20]
	16q	[20]
	17p	[19-20]
	17q	[19]
Gene	miRNA-34a	[22-23]
	LMNA	[22-23]
	GFAP	[22-23]
	MACF1	[22-23]
Protein	ApoA1、ApoA2、 ApoC3、ApoE	[1]

织。许多研究还表明, DNA低甲基化在致使染色体不稳定、转座软件激活、惰性基因的激活表达等过程中也有重要的作用^[25-27]。另外, 在蛋白表达异常方面的研究中, Cheng等^[28]通过观察转染miRNA-34a的HepG2细胞引起的肝癌细胞整体蛋白表达的改变情况去分析miRNA-34a的生物学作用, 发现了一个蛋白调控网络。这个网络中的15个下调的蛋白可能均是miRNA-34a的靶蛋白; 并且, 与该网络相关的p53信号通路和细胞周期通路包括的许多蛋白如LMNA、GFAP、MACF1等就是通过miR-34a调控的。同时, 也有文献报道, P450-2E1、p53抗体表达异常也与肝癌家族聚集性发病有关^[22-23]。这些研究均明确地显示, HCC家族聚集性发病现象背后所蕴含的染色体改变和相关基因调控作用的密切关系。

3 肝癌家族聚集性发病的其他相关因素研究

除分子水平改变直接与肝癌的家族聚集性发病有关以外, 其他具有家族聚集性发病性质的疾病也与肝癌的家族聚集性有关。目前已经确定与HCC高度相关的危险因素有HBV及HCV慢性感染、酗酒、吸烟、

肥胖和糖尿病等^[29-32]。尽管相关疫苗已经得到了广泛的应用, 慢性HBV及HCV感染仍然是引起HCC的重要原因^[33-35]。据Yu等^[36]针对我国台湾地区的一项研究显示, 在感染乙肝病毒HBV的人群中, 有家族史的群组罹患肝癌的累积风险比无家族史群组更高($P=0.001$), 而在无乙肝病毒HBV感染的情况下, 肝癌家族史与罹患肝癌无明显的相关性。Yang等^[37]的研究还发现, 在一个家族中与HBV感染者亲缘关系的远近与肝硬化及肝癌的发病率呈递减关系, 亲缘关系越远风险越小。而在HCV与肝癌的相关研究中则发现, 感染HCV者第一代亲属罹患肝硬化及肝癌的风险增大^[38]。

4 展望

肝癌的家族聚集发病现象越来越受到研究者的关注, 引起这一表现的遗传易感因素在其发生发展过程中所起到的作用仍有待深入的研究取证。迄今为止报道的与肝癌有关的相关基因虽有很多, 但均无绝对的证据证明某一个或某类基因的作用, 其具体的调控机制仍不清楚。如能将各相关基因在家族聚集性肝癌患者和非家族聚集性肝癌患者之间以及肝癌家族聚集性发病的家族成员之间进行筛选比较, 很有可能发现与肝癌相关的特异性易感基因, 并可作为肝癌易感人群的早期筛查指标, 从而对减少肝癌的发病或对肝癌的早期治疗产生重要的意义。

参考文献 (References)

- Zhong DN, Ning QY, Wu JZ, Zang N, Wu JL, Hu DF, *et al.* Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation. *Cancer Sci* 2012; 103(10): 1833-8.
- Gao Y, Jiang Q, Zhou X, Ding B, Wang R, Zhao G, *et al.* HBV infection and familial aggregation of liver cancer: An analysis of case-control family study. *Cancer Causes Control* 2004; 15(8): 845-50.
- Shen FM, Lee MK, Gong HM, Cai XQ, King MC. Complex segregation analysis of primary hepatocellular carcinoma in Chinese families: Interaction of inherited susceptibility and hepatitis B viral infection. *Am J Hum Genet* 1991; 49(1): 88-93.
- Donato F, Gelatti U, Chiesa R, Albertini A, Bucella E, Boffetta P, *et al.* A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy. *Brescia HCC Study. Cancer Causes Control* 1999; 10(5): 417-21.
- Turati F, Edefonti V, Talamini R, Ferraroni M, Malvezzi M, Bravi F, *et al.* Family history of liver cancer and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012; 55(5): 1416-25.
- Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C, Reis CA, *et al.* First degree relatives and familial aggregation of gastric cancer: Who to choose for control in case-control studies? *Fam Cancer* 2012; 11(1): 137-43.

- 7 Goldin LR, Kristinsson SY, Liang XS, Derolf AR, Landgren O, Bjorkholm M. Familial aggregation of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 179-83.
- 8 de Klerk N, Alfonso H, Olsen N, Reid A, Sleith J, Palmer L, *et al.* Familial aggregation of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2013; 132(6): 1423-8.
- 9 Kicinski M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6(10): e27130.
- 10 Frings A, Geigl JB, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Familial aggregation of urinary tract and bone tumors: Searching for a syndrome. *Case Rep Med* 2012; 2012: 107894.
- 11 Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, *et al.* Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
- 12 Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, Curley SA, Patt YZ, Vauthey JN, *et al.* The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: A case-control study in the United States. *J Hepatol* 2009; 50(2): 334-41.
- 13 Yu MW, Chang HC, Chen PJ, Liu CJ, Liaw YF, Lin SM, *et al.* Increased risk for hepatitis B-related liver cirrhosis in relatives of patients with hepatocellular carcinoma in northern Taiwan. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5): 1008-15.
- 14 Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392(6674): 402-5.
- 15 Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, *et al.* Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58(18): 4086-9.
- 16 Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-30.
- 17 Staff S, Isola J, Tanner M. Haplo-insufficiency of BRCA1 in sporadic breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63(16): 4978-83.
- 18 Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, Fuks F, Bye J, Chin SF, *et al.* EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell* 2003; 115(5): 523-35.
- 19 Wang G, Zhao Y, Liu X, Wang L, Wu C, Zhang W, *et al.* Allelic loss and gain, but not genomic instability, as the major somatic mutation in primary hepatocellular carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 31(3): 221-7.
- 20 Midorikawa Y, Yamamoto S, Ishikawa S, Kamimura N, Igarashi H, Sugimura H, *et al.* Molecular karyotyping of human hepatocellular carcinoma using single-nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* 2006; 25(40): 5581-90.
- 21 Tarleton HP, Chang SC, Park SL, Cai L, Ding B, He N, *et al.* Genetic variation at 8q24, family history of cancer, and upper gastrointestinal cancers in a Chinese population. *Fam Cancer* 2014; 13(1): 45-56.
- 22 庞裕, 李国坚, 吴继周, 吴健林, 陈务卿, 宁秋悦, 等. P53抗体与广西肝癌家族聚集性的相关性研究. *中华医学遗传学杂志* (Pang Yu, Li Guojian, Wu Jizhou, Wu Jianlin, Chen Wuqing, Ning Qiuyue, *et al.* Correlation between serum anti-P53 and familial clustering of hepatocellular carcinoma in Guangxi. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*) 2012; 29(2): 206-9.
- 23 盛鹰, 黄天壬, 张振权, 邓伟, 余家华, 张春燕, 等. 广西壮族人群肝癌家族聚集与细胞色素P450 2E1基因多态性等因素关系的研究. *中华流行病学杂志* (Sheng Ying, Huang Tianren, Zhang Zhenquan, Deng Wei, Yu Jiahua, Zhang Chunyan, *et al.* Study on the relationship between familial clustering of hepatocellular carcinoma and polymorphism of cytochrome P450 2E1 gene in Zhuang population, Guangxi. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*) 2009; 30(2): 151-5.
- 24 Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Lee JS, Conner EA, *et al.* Mechanistic and prognostic significance of aberrant methylation in the molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2713-22.
- 25 Yamada Y, Jackson-Grusby L, Linhart H, Meissner A, Eden A, Lin H, *et al.* Opposing effects of DNA hypomethylation on intestinal and liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(38): 13580-5.
- 26 Takai D, Yagi Y, Habib N, Sugimura T, Ushijima T. Hypomethylation of LINE1 retrotransposon in human hepatocellular carcinomas, but not in surrounding liver cirrhosis. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(7): 306-9.
- 27 Nambu S, Inoue K, Sasaki H. Site-specific hypomethylation of the c-myc oncogene in human hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1987; 78(7): 695-704.
- 28 Cheng J, Zhou L, Xie QF, Xie HY, Wei XY, Gao F, *et al.* The impact of miR-34a on protein output in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Proteomics* 2010; 10(8): 1557-72.
- 29 Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma in a Japanese population: A nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(4): 846-54.
- 30 Ayub A, Ashfaq UA, Haque A. HBV induced HCC: Major risk factors from genetic to molecular level. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 810461.
- 31 Franceschi S, Montella M, Polesel J, La Vecchia C, Crispo A, Dal Maso L, *et al.* Hepatitis viruses, alcohol, and tobacco in the etiology of hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(4): 683-9.
- 32 Hassan MM, Spitz MR, Thomas MB, El-Deeb AS, Glover KY, Nguyen NT, *et al.* Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: Case-control study. *Int J Cancer* 2008; 123(8): 1883-91.
- 33 Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11): 1118-29.
- 34 Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3030-44.
- 35 Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol* 2013; 19(40): 6703-9.
- 36 Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, *et al.* Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(14): 1159-64.
- 37 Yang Y, Jin L, He YL, Wang K, Ma XH, Wang J, *et al.* Hepatitis B virus infection in clustering of infection in families with unfavorable prognoses in northwest China. *J Med Virol* 2013; 85(11): 1893-9.
- 38 Pasta L, Marrone C, D'Amico M, Bevacqua EA, D'Amico G, Pagliaro L. Familial clustering of HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2005; 37(9): 716-7.