



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

专科文献

在线投稿 稿件查询 期刊阅读

搜索: 请输入您想要的信息 搜索 高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 血液内科

血液内科

XPD基因遗传多态性与晚期结直肠癌患者对铂类药物敏感性关

发表时间: 2011-11-1 11:40:04 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 郭珺,刘琳,王哲海 作者单位: 山东省肿瘤医院内三科, 山东 济南

【摘要】目的 探讨核苷酸切除修复系统基因XPD遗传多态性与晚期结直肠癌(CRC)患者对铂类药物化疗敏感性的关系。方法 对晚期CRC患者96例进行含奥沙利铂的联合化疗,以影像学方法判定其疗效。在治疗前抽血检测XPD Asp312Asn和XPD Lys751Gln基因多态性,比较不同基因型患者的化疗敏感性。结果 患者化疗后部分缓解(PR)20例,稳定(SD)59例,进展(PD)17例,有效率(RR)为20.8%。多因素分析表明,携带Gln/Gln基因型患者的疾病进展风险是至少携带一个Lys等位基因(Lys/Lys和Lys/Gln基因型)个体的7.8倍(OR=7.813, 95%CI=1.834~33.277, P<0.05),但未观察到XPD Asp312Asn多态与化疗敏感性相关,未发现XPD基因多态在影响铂类药物敏感性中存在联合作用。结论 XPD基因遗传多态与晚期CRC对铂类化疗的敏感性相关。

【关键词】 XPD,遗传多态性,结直肠肿瘤,化学疗法,药物敏感性

奥沙利铂(Oxaliplatin, L OHP)治疗晚期结直肠癌(CRC)的疗效已经得到肯定,其作用机制在于对肿瘤细胞DNA造成损伤,损伤后的DNA如果能够及时修复,则会对铂类药物耐药。核苷酸切除修复系统(nucleotide excision repair, NER)在铂类耐药中起着重要的作用。着色性干皮病基因D(XPD)是核苷酸切除修复系统的重要成员,其第312密码子G→A多态性和第751密码子C→A多态性分别导致Asp312→Asn312和Lys751→Gln751氨基酸替代,与核苷酸切除修复功能改变有关,可能导致不同患者对铂类药物化疗敏感性不同(1),检测XPD基因遗传多态性与晚期CRC患者对铂类药物化疗敏感性的关系国内少有报道。据此,我们研究了不同XPD基因型的晚期CRC患者对以奥沙利铂为主联合方案化疗敏感性的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 经病理确诊的晚期CRC患者96例,均为IV期,男66例,女30例,均为汉族。中位年龄为50(30~73)岁。病理类型包括腺癌72例,黏液腺癌15例,印戒细胞癌7例,类癌2例。所有患者均经CT扫描证实具有可测量的肿瘤病灶,化疗前的功能状态KPS评分均>70分,血常规、肝肾功能在正常范围内,心电图正常。所有患者均在化疗前抽取空腹静脉血2 ml,以枸橼酸钠抗凝,应用大连TaKaRa公司全血DNA提取试剂盒操作说明提取基因组DNA,进行XPD基因型分析。

1.2 化疗方案及疗效评价 所有患者均接受FOLFOX4(L OHP+5 FU+CF)方案化疗。具体用药:L OHP 130 mg/m²,1次/d;5 FU 750 mg/m²持续静脉滴注48 h, 1~2次/d,CF 200 mg/m², 1~3次/d,每2 w重复,所有患者3个周期后按照WHO疗效评价标准进行评价。

1.3 基因型分析 XPD基因多态性以聚合酶链反应 限制性片段长度多态性(PCR RFLP)方法分析。XPDAsp312Asn上游引物5' CTGTTGGTGGGTGCCCGTTATCTGTTGGTCT 3',下游引物5'

特色服务 Serves

- 在线投稿
- 投稿指南
- 绿色通道
- 特色专区
- 服务流程
- 常见问题
- 编辑中心
- 期刊阅读

期刊约稿

- 中国社区医师
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志
- 内蒙古中医药

推荐期刊

吉林医学

- 期刊介绍
- 在线阅读
- 在线订阅
- 在线投稿

职称晋升政策汇总

让您的晋升不留下半点遗憾

我要立即投稿
--最便捷的绿色通道

在线客服...

QQ交谈 1254635326
QQ交谈 4006089123
545493140(重要)
400-6089-123 68590972

TAATATCGGGGCTCACCCCTGCAGCACTTCCT 3';XPD Lys 751Gln上游引物为5' GCCCCGCTCTGGATTATACG 3', 下游引物为5' CTATCATCTCC TGGCCCCC 3', PCR产物大小分别为751和436 bp。 配制成25 μl的PCR反应体系,混合液中含0.1 μg模板DNA, 0.4 μmol/L各引物0.5 μl(上海生工生物技术有限公司合成)、10 μmol/L dNTP 2 μl、25 mmol/L MgCl₂

1.5 μl、5 U/μl Taq聚合酶0.2 μl及10×反应缓冲液2.5 μl。PCR反应条件为:95℃ 预变性5 min后,于94℃ 30 s,56℃ 30 s和72℃ 45 s进行35个循环,最后72℃ 延伸7 min。分别取5 μl Asp312Asn或Lys751Gln的PCR产物与限制性核酸内切酶Sty I 或Pst I (Fermentas公司产品)于37℃温育过夜,用2.0%琼脂糖凝胶电泳分析酶切产物。Sty I 可识别含有Asp312Asn等位基因的PCR产物,该产物有2个酶切位点。Asp/Asp(野生型)经酶切后产生507和244 bp 2个片段;Asp/Asn(杂合突变型)产生507、474、244和33 bp 4个片段;Asn/Asn(纯合突变型)产生474、244和33 bp 3个片段。XPD751Lys/Lys(野生型)有一个Pst I 酶切位点,产生290和146 bp 2个片段;Lys→Gln突变后产生2个酶切位点,所以Lys/Gln(杂合突变型)产生290、227、146和63 bp 4个片段;而Gln/Gln(纯合突变型)产生227、146和63 bp 3个片段。

1.4 统计学分析 采用SPSS10.0软件进行统计学处理。以χ²检验对不同基因型之间的化疗疗效差异进行分析,当出现期望值<5时用Fisher精确概率法进行计算。由Logistic回归模型计算比值比(OR)及其95%可信区间(CI)表示各种基因型及2个多态位点间联合与疗效的相关性。全部检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 基因型分布 96例患者的XPD Asp312Asn多态性基因分布为Asp/Asp 46例(47.9%)、Asp/Asn 39例(40.6%)、Asn/Asn 11例(11.5%), XPD Lys751Gln多态性分布情况为 Lys/Lys 50例(52.1%)、Lys/Gln 37例(38.5%)、Gln/Gln 9例(9.4%)。

2.2 基因型分布与化疗疗效的关系 从表1中可见, XPD Asp312Asn中, Asp/Asp、Asp/Asn、Asn/Asn化疗有效率分别为21.7%、17.9%、27.3%,差异不显著(P>0.05)。而在XPD Lys751Gln中, Lys/Lys、Lys/Gln、Gln/Gln化疗有效率分别为32.0%、9.1%、11.1%,差异显著(P<0.05)。显示携带野生基因型患者对铂类药物敏感性高,携带Gln/Gln基因型患者的疾病进展风险是至少携带一个Lys等位基因(Lys/Lys和Lys/Gln基因型)个体的7.8倍(OR=7.813, 95%CI=1.834~33.277, P<0.05)。表2显示了XPD Asp312Asn和XPD Lys751Gln联合多态性和患者化疗疗效关系,化疗有效率最高的为同时携带Lys/Lys和Asn/Asn基因型的患者,为50.0%,也高于携带Lys/Lys组(32.0%)或Asn/Asn组(27.3%),但差异不显著(P>0.05),尚不能认为Lys/Lys和Asn/Asn之间对提高晚期结肠癌患者化疗有效率存在交互作用。

3 讨论

铂类药物对肿瘤细胞的杀伤作用主要通过DNA结合形成铂-DNA加合物,导致DNA链间交联或链内交联,引起细胞死亡。奥沙利铂为第三代铂类药物,三项欧洲的5-FU/LV±L-OHP治疗转移性大肠癌的III期临床实验奠定了其治疗晚期CRC的一线治疗地位(2~4)。然而,在化疗方案与给药剂量相同的情况下,不同个体对化疗的敏感性有很大的差异,这种差异使传统依靠经验进行化疗面临极大的挑战,因此迫切需要一种能够预测化疗疗效的方法,为对患者进行个体化治疗提供依据。

人类基因组计划完成以后,人们发现DNA损伤修复系统基因中存在的遗传变异可能是导致不同个体DNA损伤修复能力差异的重要原因和分子基础。核苷酸切除修复系统是人体DNA损伤修复系统的重要组成部分,铂类药物引起的DNA损伤主要由这个系统进行修复(5)。XPD基因是该系统的重要成员,它位于19号染色体长臂,编码依赖ATP的5'→3'高度保守的DNA解旋酶,是II型转录因子H(TFIIH)复合体的重要组成部分,具有多重功能,一方面参与核苷酸切除修复(NER),另一方面还参与转录,是RNA聚合酶II介导的转录过程中不可或缺的组成部分。作为核苷酸切除修复系统中的关键酶,可识别与修复基因结构无关的大范围损伤(如大的加合物和胸腺嘧啶二聚体等)清除体内多种DNA损伤。其氨基酸序列的改变,可能影响不同蛋白质间的交互作用,导致个体修复能力的差异(6)。国外已有研究证实XPD基因751密码子C→A多态导致的Lys751→Gln751氨基酸替代,与个体修复能力差异密切相关,可增加肿瘤发病风险,影响肿瘤对抗癌药物的敏感性(7,8)。文献(9)分析了XPD基因多态对奥沙利铂加5-FU治疗晚期70例晚期结肠癌疗效的影响,发现在XPD Lys751Gln中,基因型为Lys/Lys的患者对化疗敏感,携带Gln/Gln基因型患者的疾病进展风险是至少携带一个Lys等位基因(Lys/Lys和Lys/Gln基因型)个体的6~12倍,与本研究结果基本一致。

DNA修复基因和其他功能基因多态性在临床治疗中的预测疗效和估计预后的作用是药物遗传学这一成长中的学科的主题。本研究对XPD基因遗传多态对晚期CRC患者铂类药物敏感性的影响进行了研究,提示XPD基因遗传多态可能会成为晚期CRC患者铂类药物化疗敏感性的预测指标。

【参考文献】

1 Lunn R, Helzlsouer K, Parshad R, et al. XPD polymorphisms: effects on DNA repair proficiency [J]. Carcinogenesis, 2000; 21(4): 551-5.

2 Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2000; 18(6): 2938-47.

3 Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2000; 18(1): 136-47.

4 Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folic acid (FA) (Mayo) vs weekly high dose 24 h 5-FU infusion/FA+oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC) [J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2002; 21

5 Rosell R, Lord RV, Taron M,et al.DNA repair and cisplatin resistance in non small cell lung cancer (J) .Lung Cancer,2002;38(3):217 27.

6 Matullo G, Palli D, Peluso M,et al.XRCC1,XRCC3,XPD gene polymorphisms, smoking and DDP DNA Aadducts in a sample of healthy subjects (J) .Carcinogenesis, 2002;22(9):11437 45.

7 Zarate RN, Arias F, Bandres E,et al.Xeroderma pigmentosum group D 751 polymorphism as a predictive factor in resected gastric cancer treated with chemoradiotherapy (J) .World J Gastroenterol,2006;12(37):6032 6.

8 Ryu JS, Hong YC, Han HS, et al.Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non small cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy (J) .Lung Cancer,2004;44(3): 311 6.

9 David J, Park, Stoehlmacher J,et al.A Xeroderma Pigmentosum Group D Gene Polymorphism Predicts Clinical Outcome to Platinum based Chemotherapy in Patients with Advanced Colorectal Cancer (J) .Cancer Res, 2001;61:8654 8.

最热点击



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶XPD基因遗传多态性与晚期结直肠癌患者对铂类药物敏感性关

2011-11-1

★ 加入收藏夹

👤 复制给朋友

📡 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页