

• 临床研究 •

BRCA1 多态性与晚期胃癌铂类化疗敏感性及其预后关系*

余玲玲, 奉林, 张允, 张怀, 许丽华, 赵万[△]

215153 江苏 苏州, 南京医科大学附属苏州科技城医院 肿瘤科

[摘要] 目的: 探讨乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, *BRCA1*) 单核苷酸多态性与晚期胃癌患者化疗反应及预后的关系。方法: 对 2016 年 5 月至 2020 年 3 月苏州科技城医院肿瘤科接受奥沙利铂联合卡培他滨化疗的 153 例初治晚期胃癌患者进行临床疗效评价, 并随访总生存期 (overall survival, OS)。化疗前采用 TaqMan 探针法检测患者 *BRCA1* 基因 rs8176318G/T、rs799917C/T 和 rs1799966T/C 多态性, 用 χ^2 检验比较不同基因型间化疗疗效的差异, Kaplan-Meier 法进行生存分析, 组间比较用 Log-rank 检验, Cox 比例风险模型评估各种因素对生存预后的影响。结果: rs8176318G/T 多态性与晚期胃癌化疗敏感性相关, 随着 T 等位基因数目的增加, 化疗有效率明显升高 (GG: 24.44%、GT: 44.28%、TT: 50.00%), GT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 2.46 倍 (95% CI: 1.074 ~ 5.620, $\chi^2 = 4.534$, $P = 0.033$); TT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 3.09 倍 (95% CI: 1.218 ~ 7.841, $\chi^2 = 5.645$, $P = 0.018$); GT + TT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 2.67 倍 (95% CI: 1.224 ~ 5.801, $\chi^2 = 6.096$, $P = 0.014$)。Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验显示, rs1799966T/C 多态性与患者生存预后相关, 随着 C 等位基因的增加, OS 显著延长, TT、TC 和 CC 基因型患者中位 OS 分别为 9.50、11.80、16.00 个月 ($\chi^2 = 12.719$, $P = 0.002$), TC + CC 基因型患者中位 OS 为 13.90 个月, 与 TT 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.480$, $P = 0.006$)。多因素分析结果显示, rs1799966T/C 多态性仍是影响晚期胃癌患者 OS 的独立预后因素。未发现 rs799917C/T 多态性与化疗反应及预后之间存在统计学关联。结论: *BRCA1* 基因 rs8176318G/T 多态性与晚期胃癌患者化疗敏感性相关, rs1799966T/C 多态性可能影响患者生存预后。

[关键词] 乳腺癌易感基因 1; 多态性; 胃癌; 化疗; 预后

[中图分类号] R735.2; R730.53 **[文献标志码]** A doi: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.04.004

引文格式: Yu LL, Feng L, Zhang Y, et al. Relationship of *BRCA1* polymorphism to platinum sensitivity and prognosis in advanced gastric cancer[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(4): 306-312. [余玲玲, 奉林, 张允, 等. *BRCA1* 多态性与晚期胃癌铂类化疗敏感性及其预后关系[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(4): 306-312.]

Relationship of *BRCA1* Polymorphism to Platinum Sensitivity and Prognosis in Advanced Gastric Cancer

Yu Lingling, Feng Lin, Zhang Yun, Zhang Huai, Xu Lihua, Zhao Wan

Department of Oncology, the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215153, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhao Wan, E-mail: zwleslie@163.com

This study was supported by grants from the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University (No. 2019Y08).

[Abstract] **Objective:** To discuss the relationship of single nucleotide polymorphism (SNP) of breast cancer susceptibility gene 1 (*BRCA1*) to chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** Clinical efficacy of 153 patients with advanced gastric cancer who received oxaliplatin combined with capecitabine in our hospital

from May 2016 to March 2020 was evaluated, and overall survival (OS) was followed up. rs8176318G/T, rs799917C/T and rs1799966T/C polymorphisms were analyzed by TaqMan

[收稿日期] 2020-12-19 **[修回日期]** 2021-02-17

[基金项目] * 苏州科技城医院中青年骨干预研基金 (编号: 2019Y08)

[通讯作者] [△] 赵万, E-mail: zwleslie@163.com

probe-based method. Chi-square test was used to compare the effects of different genotypes on the response to chemotherapy; Kaplan-Meier method was used for survival analysis; log-rank test was used for the comparison between groups; and Cox proportional hazards model was used to evaluate the influence of various factors on prognosis. **Results:** Rs8176318G/T polymorphism was associated with chemotherapy response in advanced gastric cancer. As the number of T alleles increased, the efficacy of chemotherapy significantly increased (GG: 24.44%, GT: 44.28%, TT: 50.00%); the response rate of GT genotype was 2.46 times that of GG genotype (95% CI: 1.074 ~ 5.620, $\chi^2 = 4.534$, $P = 0.033$); the response rate of TT genotype was 3.09 times that of GG genotype (95% CI: 1.218 ~ 7.841, $\chi^2 = 5.645$, $P = 0.018$); and the response rate of GT + TT genotype was 2.67 times that of GG genotype (95% CI: 1.224 ~ 5.801, $\chi^2 = 6.096$, $P = 0.014$). Kaplan-Meier method and log-rank test showed that rs1799966T/C polymorphism was associated with the prognosis of patients. As the number of C allele increased, the OS was gradually prolonged. The median OS of patients with TT, TC and CC genotypes were 9.50, 11.80 and 16.00 months, respectively ($\chi^2 = 12.719$, $P = 0.002$); and the median OS of patients with TC + CC genotype was 13.90 months, which was significantly different from that of patients with TT genotype ($\chi^2 = 7.480$, $P = 0.006$). Multivariate analysis showed that rs1799966T/C polymorphism was still an independent prognostic factor for OS. No significant correlation was found between neither rs799917C/T polymorphism and chemotherapy response nor the former and prognosis. **Conclusion:** BRCA1 rs8176318G/T SNP is associated with chemotherapy sensitivity in patients with advanced gastric cancer, and rs1799966T/C polymorphism may affect the prognosis of patients.

[Key words] Breast cancer susceptibility gene 1; Polymorphism; Gastric cancer; Chemotherapy; Prognosis

胃癌是全世界第 4 大常见肿瘤,病死率高,在全球肿瘤患者和我国肿瘤患者死亡人数中胃癌分别居第 4 位、第 3 位。尽管近年来我国胃癌发病率呈现下降趋势,但我国仍是胃癌高发国家,每年新发病例约占全球胃癌总数的一半^[1]。我国胃癌在诊断时,多数患者已经处于中晚期。所有胃癌患者中约 30% 伴有远处转移^[2],这部分患者的 5 年生存率不足 10%^[3]。对于晚期转移性胃癌,化疗是主要的治疗手段,但患者对化疗的反应性存在明显差异^[4],总体客观缓解率仅有 30% ~ 40%,肿瘤耐药是导致化疗失败的主要原因。因此,寻找与胃癌化疗疗效相关的分子靶点是临床亟待解决的问题。

乳腺癌易感基因 1 (breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1) 为具有遗传倾向的乳腺癌和卵巢癌的易感基因。该基因编码 BRCA1 蛋白,在细胞周期监控、DNA 损伤修复过程中具有重要作用^[5]。近来的研究显示,BRCA1 在非小细胞肺癌化疗耐药细胞中过度表达,且下调 BRCA1 表达水平能明显抑制肿瘤细胞的增殖,逆转耐药^[6]。同样, Kim 等^[7]对胃癌细胞系进行研究,发现悬浮的胃癌细胞株中 BRCA1 蛋白水平与顺铂抵抗相关性强 ($r^2 = 0.743$, $P = 0.027$),而与奥沙利铂抵抗无显著关联 ($r^2 = 0.080$, $P = 0.586$);在贴壁的胃癌细胞株中 BRCA1 蛋白高表达预示对顺铂 ($r^2 = 0.773$, $P = 0.004$) 和奥沙利铂 ($r^2 = 0.944$, $P < 0.001$) 抵抗性增强,提示 BRCA1 可能是预测胃癌铂类治疗敏感性的标志物。

研究发现 BRCA1 基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 能改变 BRCA1 蛋白

的生物学功能^[8-9],进而影响乳腺癌^[10-11]、卵巢癌^[12-13]、前列腺癌^[14]、胶质母细胞瘤^[15]、子宫内膜癌^[16]的发病风险。然而,当前 BRCA1 多态性与肿瘤化疗疗效、预后之间的关系仍不清楚。因此,本研究旨在评估 BRCA1 基因 rs8176318G/T、rs799917C/T 和 rs1799966T/C 多态性对接受奥沙利铂 (oxaliplatin, L-OHP) 联合卡培他滨 (capecitabine, CAPE) 方案化疗的晚期胃癌患者的化疗反应及总生存期 (overall survival, OS) 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 5 月至 2020 年 3 月苏州科技城医院肿瘤科接受 L-OHP 联合 CAPE 化疗的 153 例初治晚期转移性胃癌患者,中位年龄 58 岁,均为汉族人。纳入标准:1) 经病理学确诊的初治胃癌患者,且伴有远处转移;2) CT 扫描具有可测量评价的肿瘤病灶;3) ECOG 评分 < 2 分;4) 化疗前心电图、血常规、生化正常;5) 预期寿命大于 3 个月。排除标准:1) 既往曾接受过抗肿瘤治疗,如手术、放疗、化疗等;2) 存在第二原发肿瘤;3) 有肿瘤家族史。本研究遵循国家人类基因组研究伦理准则进行,所有受试者均自愿参加研究并签署知情同意书,本研究获得苏州科技城医院伦理委员会批准。

1.2 化疗方案及评价标准

以 L-OHP 联合 CAPE 的方案化疗,化疗剂量: L-OHP 130 mg/m²,静滴,第 1 天;CAPE 1 000 mg/m²,口服,一天两次,第 1 ~ 14 天,21 天为 1 个化疗

周期,2 周期化疗后行 CT 评估疗效,根据 RECIST1.1 实体瘤疗效评定标准分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。CR 及 PR 判为化疗敏感,SD 或 PD 为化疗不敏感。所有患者最少接受 2 个周期的化疗,考虑到 L-OHP 的剂量限制毒性,最多给予 6 周期化疗。对于化疗过程中出现 PD 的患者,停止 L-OHP 联合 CAPE 化疗,给予更换方案治疗。OS 定义:从随机化开始至患者因任何原因引起死亡的时间或最后一次随访截至时间(失访者为末次随访时间)。

1.3 DNA 提取和基因型分析

第 1 次化疗前采集患者外周血 5 mL,用苯酚-氯仿法提取基因组 DNA,置于 -20°C 备用。采用 Taq-Man 探针法进行基因型分析,探针及引物由南京骥骛生物技术有限公司制备,PCR 反应预混物(RT-PCR MasterMix TaqMan, LM-0021)由上海联迈生物工程有限公司制备。在 Applied Biosystems7900HT 型实时荧光定量 PCR 仪器上反应,PCR 反应体系共 5 μL ,含 DNA 样本 0.50 μL 、上下游引物各 0.25 μL 、2.50 μL Mix、TaqMan 探针各 0.125 μL 、双蒸水 1.25 μL 。PCR 循环参数如下:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 8 min,随后进入循环:95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 20 s,64 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,共计 55 次循环。仪器自动收集荧光信号,经 SDS 软件分析得出 SNP 分型结果。随机抽取 15% 样本,双盲法重复检测,结果完全一致。各位点引物及探针如下,rs8176318 上游引物:5'-TTCAACCTCTGCATTCATCT-3',下游引物:5'-AGAGTCCAGCTGCTAGATC-3',探针:FAM-CTAGTCTCCTAGCGACCTAGC-MGB, HEX-CTCAGCAGCGGAGGCTCCTG-MGB;rs799917 上游引物:5'-GGTATCACAGCGTCACTCAT-3',下游引物:5'-CACATGCATCATCTGCATATCCT-3',探针:FAM-TGCTCCGTATCAGA-MGB, HEX-TTGCTCTGTACTCAGAT-MGB;rs1799966 上游引物:5'-ATACCATCTTCAGCCTCTGCATTG-3',下游引物:5'-CCCTGCTCACACTGTCTGCTACT-3',探针:FAM-TCTGCCAGAGTCAGCTGCTG-MGB, HEX-CTGCTCAGCATCCAGCTGCT-MGB。

1.4 随访

对 153 例晚期胃癌患者通过电子邮件、电话、微信、查询电子病历系统、登门面访等方式进行随访,截至时间为 2020 年 9 月 30 日。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件统计,用拟合优度 χ^2 检验

基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;Logistic 回归模型分析不同基因型对化疗反应的影响,计算 OR 及 95% CI,并经年龄、性别、分化等因素校正;采用 Kaplan-Meier 法行生存分析,用 log-rank 检验比较不同基因型 OS 的差异;用 Cox 风险比例模型评估多因素对预后的影响。检验取双尾, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者随访 3 ~ 37 个月,使用 Reverse K-M 法计算中位随访时间为 24.30 个月(95% CI:17.59 ~ 31.25)。15 例患者失访,失访者的生存时间按照截尾数据处理。

2.1 化疗效果

153 例晚期胃癌患者化疗 2 周期后行疗效评价,2 例(1.31%) CR,59 例(38.56%) PR,49 例(32.03%) SD,43 例(28.10%) PD,化疗有效率(CR + PR)为 39.87%。不同性别、年龄、饮酒史、吸烟史、肿瘤部位、分化程度与化疗有效率之间无统计学关联($P > 0.05$)。患者临床特征及其与化疗反应的关系详情见表 1。

2.2 基因型分布

rs8176318G/T、rs799917C/T 和 rs1799966T/C 三个多态性在所有患者中均能被明确基因分型,rs8176318GG、GT、TT 基因型分别为 45(29.41%)、70(45.75%) 和 38(24.84%) 例;rs799917CC、CT、TT 基因型分别为 41(26.79%)、66(43.14%) 和 46(30.07%) 例;rs1799966TT、TC、CC 基因型分别为 39(25.49%)、69(45.10%) 和 45(29.41%) 例。以上多态性位点各基因型分布均符合群体遗传学 Hardy-Weinberg 平衡($P > 0.05$)。

2.3 基因多态性与化疗敏感性

rs8176318GG、GT、TT 基因型患者化疗有效率分别为 11/45(24.44%)、31/70(44.28%) 及 19/38(50.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.662, P = 0.036$)。GT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 2.46 倍(95% CI:1.074 ~ 5.620, $\chi^2 = 4.534, P = 0.033$);TT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 3.09 倍(95% CI:1.218 ~ 7.841, $\chi^2 = 5.645, P = 0.018$);GT + TT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 2.67 倍(95% CI:1.224 ~ 5.801, $\chi^2 = 6.096, P = 0.014$)。

rs799917CC、CT、TT 基因型患者化疗有效率分别为 16/41(39.02%)、24/66(36.36%) 和 21/46(45.65%);rs1799966TT、TC、CC 基因型化疗有效

率分别为 12/39 (30.77%)、27/69 (39.13%) 和 22/45 (48.88%), 未发现这 2 个多态性与化疗有效率之间存在统计学关联 ($P > 0.05$)。各位点基因型与化疗反应关系、OR 值及 95% CI 见表 2。

表 1 临床特征分布及其与化疗反应的关系

Table 1. Distribution of Clinical Characteristics and Its Relation to Chemotherapy Response [N (%)]

Characteristic	N (%)	CR + PR (%)	SD + PD (%)	χ^2	P
Sex					
Male	97 (63.39)	43 (44.33)	54 (55.67)	2.200	0.138
Female	56 (36.61)	18 (32.14)	38 (67.86)		
Age (year)					
≤ 60	81 (52.94)	34 (41.97)	47 (58.03)	0.318	0.573
> 60	72 (47.06)	27 (37.50)	45 (62.50)		
Drinking history					
Yes	89 (58.17)	32 (35.95)	57 (64.05)	1.360	0.244
No	64 (41.83)	29 (45.31)	35 (54.69)		
Smoking history					
Yes	85 (55.55)	39 (45.88)	46 (54.12)	2.884	0.089
No	68 (44.45)	22 (32.35)	46 (67.65)		
Degree of differentiation					
Well	16 (10.45)	4 (25.00)	12 (75.00)	4.267	0.118
Moderate	64 (41.83)	22 (34.37)	42 (65.63)		
Poor	73 (47.72)	35 (47.94)	38 (52.06)		
Tumor site					
Proximal gastric cancer	71 (46.40)	27 (38.03)	44 (61.97)	0.187	0.665
Distal gastric cancer	82 (53.60)	34 (41.46)	48 (58.54)		

CR: Complete response; PR: Partial response; SD: Stable disease; PD: Progressive disease.

表 2 153 例患者各多态性位点基因型分布及与化疗反应的关联性分析

Table 2. Distribution of Genotypes in Various Polymorphism Loci in 153 Patients and Its Relation to Chemotherapy Response [N (%)]

Genotype	CR + PR (%)	SD + PD (%)	* OR (95% CI)	χ^2	P
rs8176318					
GG	11 (24.44)	34 (75.56)	1.000		
GT	31 (44.28)	39 (55.72)	2.457 (1.074 ~ 5.620)	4.534	0.033
TT	19 (50.00)	19 (50.00)	3.091 (1.218 ~ 7.841)	5.645	0.018
GT + TT	50 (46.29)	58 (53.71)	2.665 (1.224 ~ 5.801)	6.096	0.014
GT + GG	42 (36.52)	73 (63.48)	1.000		
TT	19 (50.00)	19 (50.00)	1.733 (0.823 ~ 3.647)	2.098	0.148
rs799917					
CC	16 (39.02)	25 (60.98)	1.000		
CT	24 (36.36)	42 (63.64)	0.887 (0.396 ~ 1.986)	0.086	0.770
TT	21 (45.65)	25 (54.35)	1.298 (0.550 ~ 3.065)	0.354	0.552
CT + TT	45 (40.17)	67 (59.83)	1.040 (0.498 ~ 2.170)	0.011	0.917
CT + CC	40 (37.38)	67 (62.62)	1.000		
TT	21 (45.65)	25 (54.35)	1.398 (0.691 ~ 2.825)	0.870	0.351
rs1799966					
TT	12 (30.77)	27 (69.23)	1.000		
TC	27 (39.13)	42 (60.87)	1.467 (0.634 ~ 3.395)	0.802	0.370
CC	22 (48.88)	23 (51.12)	2.153 (0.875 ~ 5.300)	2.784	0.095
TC + CC	49 (42.98)	65 (57.02)	1.712 (0.786 ~ 3.730)	1.834	0.176
TC + TT	39 (36.11)	69 (63.89)	1.000		
CC	22 (48.88)	23 (51.12)	1.678 (0.827 ~ 3.407)	2.056	0.152

* OR (95% CI) was calculated by logistic regression and adjusted by sex, age, smoking history, drinking history, tumor site and differentiation degree.

Abbreviations as indicated in Table 1.

2.4 基因多态性与患者预后

153 例晚期胃癌患者总体中位 OS 为 12.80 个月 (95% CI: 10.566 ~ 15.034)。rs8176318GG、GT、TT 基因型患者中位 OS 分别为 12.10、12.70、13.60 个月 ($\chi^2 = 3.561, P = 0.203$); rs799917CC、CT、TT 基因型患者中位 OS 分别为 12.00、12.60、13.70 个月 ($\chi^2 = 1.235, P = 0.512$)。rs8176318 及 rs799917 多态性与 OS 之间均未见统计学关联。

rs1799966TT、TC 和 CC 基因型患者中位 OS 分

别为 9.50、11.80、16.00 个月 ($\chi^2 = 12.719, P = 0.002$) (图 1A)。TC + CC 基因型患者中位 OS 为 13.90 个月, 与 TT 组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.480, P = 0.006$) (图 1B)。

将年龄、性别、饮酒史、吸烟状态、分化程度、肿瘤部位及各基因多态性纳入 Cox 风险比例模型进行综合分析, 结果显示 rs1799966 多态性仍是影响患者 OS 的独立预后因素 ($\chi^2 = 6.684, P = 0.01, OR: 1.702, 95\% CI: 1.156 \sim 2.506$)。

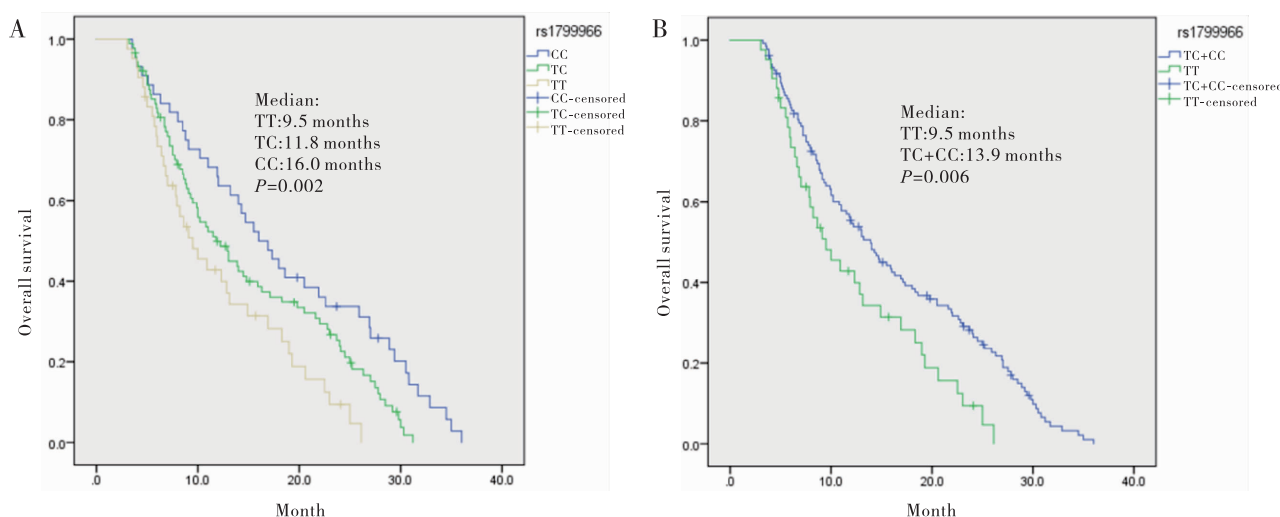


图1 *BRCA1* 基因 rs1799966 位点不同基因型胃癌患者的总生存期曲线对比

Figure 1. Overall Survival of Gastric Cancer Patients with Different rs1799966 Genotypes of *BRCA1*

3 讨论

奥沙利铂是目前临床上治疗晚期胃癌最常用的铂类药物之一, 常与氟尿嘧啶类药物组成两药联合化疗方案。然而晚期胃癌化疗有效率, 且短期内容易出现耐药并导致肿瘤进展。铂类药物进入细胞后主要通过破坏 DNA 的复制和转录, 阻碍细胞周期进展, 并诱导细胞凋亡, 从而造成肿瘤细胞死亡。因此, 这类药物的疗效与 DNA 的修复能力密切相关, 已有研究认为 DNA 修复能力增强是铂类药物耐药的主要原因^[17]。SNP 是基因组水平上最常见的遗传变异, 作为第 3 代遗传标记, SNP 能改变基因的转录活性、调节蛋白表达, 进而影响个体对疾病的易感性^[15]及药物治疗的敏感性^[18]。*BRCA1* 基因定位于人类染色体 17q21, 基因全长约 100kb, 22 个外显子转录出 7.80kb 的 mRNA, 编码蛋白含 1863 个氨基酸残基, 分子量为 220KD; *BRCA1* 蛋白质 N 端为锌指结构域, 富含半胱氨酸和组氨酸, 能与另一环指蛋白作用, 二者均具有泛素连接酶的作用; C 末端为一

酸性结构域, 含有两个长约 95 个氨基酸残基的 *BRCA1* 羧基端 (BRCT carboxyl terminus, BRCT) 的串联重复序列, 对细胞周期监控 DNA 损伤修复起重要作用^[5]。更重要的是, 体外研究已经证实 *BRCA1* 高表达的胃癌细胞对奥沙利铂、顺铂化疗抵抗, 而低表达相对敏感^[7]。因此, 我们推测 *BRCA1* 多态性可能与晚期胃癌患者化疗反应及预后之间存在关联。

rs8176318G/T 多态性位于 *BRCA1* 基因 3'-非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR), 该位点变异影响 microRNA (miRNA) 与 *BRCA1* 的结合, 从而调控其表达^[10]。*BRCA1* 基因 3'UTR 区域基因变异将遗传性乳腺癌和卵巢癌的发病风险提升了 3.70 ~ 15.40 倍^[19]。Dorairaj 等^[20]进行 SNP 功能学研究发现, 与 G 等位基因相比, rs8176318T 等位基因明显下调 *BRCA1* 的表达。在全世界不同人群的研究中, rs8176318G/T 变异与乳腺癌风险增加相关^[10, 21]。本研究首次发现 rs8176318G/T 多态性与胃癌化疗敏感性相关, 随着 T 等位基因数目的增加, 化疗有效率明显升高 (GG: 24.44%、GT: 44.28%、TT:

50.00%), GT + TT 基因型化疗有效率为 GG 基因型的 2.67 倍 (95% CI: 1.224 ~ 5.801, $\chi^2 = 6.096$, $P = 0.014$)。我们推测 rs8176318 变异等位基因(T)可能影响 *BRCA1* 与 miRNA 的结合,抑制转录,下调 *BRCA1* 的表达,进而减弱胃癌细胞 DNA 修复能力,最终提升化疗的敏感性。当然,这些推论需要相关的功能学研究来证实。

rs799917C/T 属于非同义 SNP,碱基 C 变异为 T 后将导致 871 位脯氨酸转换为亮氨酸,可能影响 *BRCA1* 蛋白的结构、功能。研究发现 rs799917C/T 多态性与波兰人群乳腺癌发病风险增加密切相关 ($OR: 1.45$; 95% CI: 1.24 ~ 1.71, $P < 0.0001$)^[11]。此外,该多态性还被证实能影响多形性胶质母细胞瘤^[15]、子宫内膜癌^[16]的易感性。一项荟萃分析回顾了 *BRCA1* 基因多态性与癌症风险之间的关联强度,当进行亚组分析时,发现在亚洲人群中,rs799917 多态性与食管鳞癌、胃癌、宫颈癌和非霍奇金淋巴瘤的风险降低有关^[22]。Shi 等^[23]还发现 rs799917TT 基因型增加中国汉族人群放疗后三阴乳腺癌的复发风险。本研究未发现 rs799917C/T 多态性与晚期胃癌患者化疗反应及 OS 之间存在关联 ($P > 0.05$),且此前无该多态性与肿瘤化疗疗效之间的研究报道,该多态性与肿瘤化疗预后之间的关系仍不清晰,需进一步深入探讨。

rs1799966T/C 是另一个常见的非同义 SNP,位于 *BRCA1* 羧基端结构域编码区,该区也被称为 BRCT,其在 DNA 双链断裂损伤的同源重组修复过程中发挥重要作用。该 SNP 位点核苷酸 T→C 转换引起编码的丝氨酸变成甘氨酸,可能改变 *BRCA1* 的结构,进而影响 DNA 损伤修复能力。已有研究发现 rs1799966CC 基因型能增加中-低分化前列腺癌的发病风险,并与前列腺癌、乳腺癌或卵巢癌家族史无关^[14]。Du 等^[24]研究发现携带 rs1799966 等位基因 C 的晚期非小细胞肺癌患者对化疗的反应更好 (TC + CC vs TT, $OR = 0.402$, 95% CI = 0.204 ~ 0.794, $P = 0.008$),且死亡风险显著下降 ($HR = 0.617$, 95% CI = 0.402 ~ 0.948, $P = 0.028$)。同样,Su 等^[25]也发现 rs1799966CC 基因型与肺癌患者的生存时间延长密切相关。这与我们的研究结果一致,本研究发现 rs1799966C 等位基因与胃癌患者生存时间延长相关,TT、TC 和 CC 基因型患者中位 OS 分别为 9.50、11.80、16.00 个月 ($\chi^2 = 12.719$, $P = 0.002$); TC + CC 基因型患者中位 OS 为 13.90 个月,较 TT 组明显延长 ($\chi^2 = 7.480$, $P = 0.006$)。然而,在胰腺癌的

研究中发现 rs1799966 多态性错义突变与患者生存时间缩短相关,导致预后不良^[26];这与我们的结论相反,可能与种族、瘤种、治疗方案等差异导致不同的研究结果有关。

综上所述,本研究发现 *BRCA1* 多态性与晚期胃癌患者化疗敏感性、预后相关,rs8176318T 等位基因预示更好的化疗反应性,而 rs1799966C 等位基因携带者的 OS 显著延长,本研究结果可能在预测晚期胃癌化疗效果、判断预后方面有一定的指导作用。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Qiu MZ, Wang ZX, Zhou YX, et al. Proposal for a new TNM stage based on the 7(th) and 8(th) American Joint Committee on Cancer pTNM Staging Classification for Gastric Cancer[J]. J Cancer, 2018, 9(19): 3570-3576.
- [3] Wang W, Zheng C, Fang C, et al. Time trends of clinicopathologic features and surgical treatment for gastric cancer: Results from 2 high-volume institutions in southern China[J]. Surgery, 2015, 158(6): 1590-1597.
- [4] Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, et al. Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which regulate DNA recombination repair, in patients with gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): 983-986.
- [5] Atipairin A, Canyuk B, Ratanaphan A. Substitution of aspartic acid with glutamic acid at position 67 of the BRCA1 RING domain retains ubiquitin ligase activity and zinc (II) binding with a reduced transition temperature[J]. J Biol Inorg Chem, 2011, 16(2): 217-226.
- [6] Wang S, Liu F, Zhu JY, et al. DNA repair genes ERCC1 and BRCA1 expression in non-small cell lung cancer chemotherapy drug resistance[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1999-2005.
- [7] Kim G, Kim J, Han SY, et al. The effects of BRCA1 expression on the chemosensitivity of gastric cancer cells to platinum agents

- [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6):5023-5029.
- [8] Yadegari F, Majidzadeh K. In silico analysis for determining the deleterious nonsynonymous single nucleotide polymorphisms of BRCA genes[J]. *Mol Biol Res Commun*, 2019, 8(4):141-150.
- [9] Watters AK, Seltzer ES, MacKenzie D Jr, *et al.* The effects of genetic and epigenetic alterations of BARD1 on the development of non-breast and non-gynecological cancers [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(7):829.
- [10] Ahmad M, Jalil F, Haq M, *et al.* Effect of variation in miRNA-binding site (rs8176318) of the BRCA1 gene in breast cancer patients[J]. *Turk J Med Sci*, 2019, 49(5):1433-1438.
- [11] Smolarz B, Bryś M, Forma E, *et al.* Data on single nucleotide polymorphism of DNA repair genes and breast cancer risk from Poland[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(4):1311-1317.
- [12] Smolarz B, Michalska M, Samulak D, *et al.* Polymorphism of DNA repair genes via homologous recombination (HR) in ovarian cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(4):1607-1614.
- [13] Alyahri N, Abdi S, Khan W, *et al.* Novel associations between BRCA1 variants C.181 T>G (Rs28897672) and ovarian crisk in Saudi females[J]. *J Med Biochem*, 2019, 38(1):13-21.
- [14] Martínez-Nava GA, Gómez R, Burguete-García AI, *et al.* BRCA1 and VDR gene polymorphisms are associated with prostate cancer risk in Mexican men[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(6):629-639.
- [15] Al-Khatib SM, Abdo N, Al-Eitan LN, *et al.* The impact of the genetic polymorphism in DNA repair pathways on increased risk of glioblastoma multiforme in the Arab Jordanian population : A case-control study[J]. *Appl Clin Genet*, 2020, 13:115-126.
- [16] Smolarz B, Romanowicz H. Association between single nucleotide polymorphism of DNA repair genes and endometrial cancer: A case-control study[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(3):1732-1738.
- [17] Wang M, Li E, Lin L, *et al.* Enhanced activity of variant DNA polymerase β (D160G) contributes to cisplatin therapy by impeding the efficiency of NER[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(10):2077-2088.
- [18] Coussy F, EI-Botty R, Chateau-Joubert S, *et al.* BRCA1, SLFN11, and RB1 loss predict response to topoisomerase I inhibitors in triple-negative breast cancers[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(531):eaax 2625.
- [19] Sánchez-Chaparro MM, Garza-Veloz I, Zayas-Villanueva OA, *et al.* Genetic variants in the 3'UTR of BRCA1 and BRCA2 genes and their putative effects on the microRNA mechanism in hereditary breast and ovarian cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(5):298.
- [20] Dorairaj JJ, Salzman DW, Wall D, *et al.* A germline mutation in the BRCA1 3'UTR predicts stage IV breast cancer [J]. *BMC cancer*, 2014, 14(1):421.
- [21] Yang F, Chen F, Xu J, *et al.* Identification and frequency of the rs12516 and rs8176318 BRCA1 gene polymorphisms among different populations[J]. *Oncology Letters*, 2016, 11(4):2481-2486.
- [22] Xu GP, Zhao Q, Wang D, *et al.* The association between BRCA1 gene polymorphism and cancer risk: A meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(9):8681-8694.
- [23] Shi M, Ma F, Liu J, *et al.* A functional BRCA1 coding sequence genetic variant contributes to prognosis of triple-negative breast cancer, especially after radiotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 166(1):109-116.
- [24] Du Y, Su T, Zhao LJ, *et al.* Associations of polymorphisms in DNA repair genes and MDR1 gene with chemotherapy response and survival of non-small cell lung cancer[J]. *PLOS ONE*, 2014, 9(6):e99843.
- [25] Su T, Sun H, Lu XF, *et al.* Genetic polymorphisms and haplotypes of BRCA1 gene associated with quality of life and survival among patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Qual Life Res*, 2020, 29(10):2631-2640.
- [26] Zhu Y, Zhai K, Ke JT, *et al.* BRCA1 missense polymorphisms are associated with poor prognosis of pancreatic cancer patients in a Chinese population[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22):36033-36039.