

Caspase 基因多态性与恶性肿瘤易感性关系的研究进展

姜侠 陈坤

【关键词】 恶性肿瘤; 天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶; 凋亡; 单核苷酸多态性; 易感性

Review on Caspase gene polymorphism and malignant tumor susceptibility JIANG Xia, CHEN Kun. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding author: CHEN Kun, Email: ck@zju.edu.cn

This work was supported by a grant from the Project of National Nature Science Foundation of China (No. 30872177).

【Key words】 Malignant tumor; Cysteiny l aspartate specific protease; Apoptosis; Single nucleotide polymorphism; Susceptibility

恶性肿瘤是全世界范围内威胁人类健康的一大类疾病。“中国癌症预防与控制规划纲要”(2004—2010)指出,2000年全球新发癌症病例约1000万,死亡620万,现患病例2200万。预计到2020年癌症新发病例将达到1500万,死亡1000万,现患病例3000万。来自欧洲和美国的数据均显示^[1-4],近年来癌症的发病率和死亡率在不同人群中不同程度的增长,极大地增加了社会的疾病负担。癌症的发生是一个多步骤、多阶段、多基因参与的过程,是遗传因素和环境因素共同作用的结果。目前认为,肿瘤发生主要是由细胞增殖失控和凋亡障碍两方面因素引起^[5]。凋亡的主要执行者——天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific protease, Caspase)家族,能介导级联水解活化反应,参与细胞程序性死亡过程^[6]。其编码基因的单核苷酸多态、短小序列的插入缺失多态,均有可能进一步影响该基因的表达水平或蛋白酶功能,从而可能导致细胞凋亡障碍,最终引发肿瘤易感性的改变。本文就Caspase凋亡通路基因多态性与恶性肿瘤易感性的研究进展综述如下。

1. 细胞凋亡与Caspase:细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是细胞在胞内外信号诱导下发生主动自杀死亡的过程。Caspase能够特异地切割靶蛋白天冬氨酸残基后的肽键,是细胞凋亡的主要执行者^[7,8]。在人类,目前已经发现至少11种不同的Caspase^[9]。一般认为,凋亡通路主要有两条,一条为外在或受体介导的通路,由特异性配体如肿瘤坏死因子、Fas配体、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体与细胞表面死

亡受体结合而激活;受体、配体的特异结合引起上游始动子Caspase8和10的活化,活化的始动子随后激活下游的效应子Caspase3。另一条为内在或线粒体介导的通路,其激活主要由细胞色素c介导,是对细胞内遗传毒性信号应答的结果,如DNA损伤、生长因子去除、组织缺氧等。始动子Caspase9的激活同样活化效应子Caspase3,从而引发一系列诸如细胞内环境紊乱、修复功能丧失、细胞周期干扰以及凋亡细胞标记等细胞凋亡相关事件^[10]。

Caspase蛋白酶家族成员众多,各自执行不同功能。如上述提到的Caspase8、9、10作为始动子被优先活化后转导凋亡信号,将细胞膜事件与细胞浆事件联系起来;而Caspase3和7在级联反应下游被催化激活后,剪切多ADP核糖聚合酶(PARP),引发DNA降解;此外,Caspase3还可以活化Caspase6,后者则降解层蛋白B。不仅如此,U1核糖体蛋白70KD亚基(U1-70K)、DNA依赖蛋白(DNA-PK)的催化亚基、微丝相关蛋白Gas-2、 β -actin、PKC δ 、视网膜母细胞瘤蛋白、DNA拓扑异构酶I和II均能作为Caspase3和6的作用底物。在哺乳动物细胞中,Caspase3、6、7完成了大部分剪切底物的作用^[11]。目前的研究主要集中在Caspase3、7、8、9、10上,其相应的编码基因Caspase3、7、8、9、10则分别位于人染色体4q34、10q25、2q33-q34、1p36.21、2q33-q34。另外,Caspase凋亡通路存在大量单核苷酸多态性(SNP)位点,越来越多的报道也发现这些SNP位点与人类多种恶性肿瘤之间的关联。为此本文对目前关注较多的Caspase3、7、8、9、10基因与癌症易感性的关系做一综述。

2. Caspase 基因多态性与恶性肿瘤易感性的相关研究:

(1)肺癌:最先是Tormanen-Napankangas等^[12]发现在非小细胞癌(NSCLC)患者的癌组织中,Caspase3、6、8表达量有所增加,这种上调提示了Caspase与肺癌之间可能存在联系。随后,Jae等在韩国人群中系统地开展了肺癌易感性和Caspase基因多态性的病例对照研究。该小组的研究几乎覆盖所有主要Caspase基因(3、7、8、9、10),但在SNP选择上却没有采用Tag SNP或是全基因组关联研究策略。而是通过文献阅读或者借助数据库,挑选具有潜在功能、处于内含子外显子边界区、3'-UTR区域的SNP作为候选位点开展研究。该小组的研究发现Caspase8 IVS12-19G>A位点,A突变基因对于小细胞癌(SmCC)起到保护作用($OR_{AA}=0.14$, 95% CI: 0.03 ~ 0.64; $OR_{AA+GA}=0.56$, 95% CI: 0.33 ~ 0.96)^[13]。针对Caspase9启动子区的研究则表明,在-1263A>G位点,A等位基因携带者比起野生型个体,罹患肺癌风险降低($OR_{AA}=0.64$, 95% CI: 0.42 ~ 0.98; $OR_{AA+AG}=0.67$, 95% CI: 0.46 ~ 0.97),而-712C>T位点,T突变基因是危险因素

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.05.022

基金项目:国家自然科学基金(30872177)

作者单位:310058 杭州,浙江大学公共卫生学院流行病学与卫生统计教研室

通信作者:陈坤,Email:ck@zju.edu.cn

($OR_{TT+TC}=1.42, 95\%CI: 1.06 \sim 1.89$); 单体型分析结果同样支持-1263G/-712C对肺癌的保护作用^[14]。另外,有关Caspase3的研究发现,-928A>G、77G>A、17532A>C三个位点中,分别携带突变基因的个体相比于野生型个体,其肺癌发病风险降低(OR 值分别为0.79、0.78、0.04; $95\%CI$ 分别为0.62~1.00、0.61~0.99、0.58~0.95); 单体型分析结果与此一致,即GAC个体比起AGA个体,肺癌发病风险降低至66.00%^[15]。而对另一个效应子Caspase7的研究表明,Caspase7 rs2227310C>G突变为危险因素($OR_{GG+GC}=1.38, 95\%CI: 1.05 \sim 1.81; OR_{GG}=1.42, 95\%CI: 1.05 \sim 1.93$)^[16]。随后该小组对于自1997年以来、经其附属医院病理确诊的早期NSCLC患者(所有病例均进行手术切除治疗)进行随访后发现,Caspase7 rs2227310C>G及Caspase9 rs4645981C>T突变等位基因影响患者术后生存时间(GG vs. GC+CC: $HR=1.67, 95\%CI: 1.19 \sim 2.35$; TT vs. CC+CT: $HR=2.00, 95\%CI: 1.04 \sim 3.85$); 且生存时间随其携带风险基因个数的增加而减少^[16]。在以上多项结果中,吸烟与危险基因均存在交互作用,两者协同大大增加了肺癌的发病风险^[13-15,17]。

此外,Sun等^[18]在中国人群中发现,Caspase8 -652 6N ins/del与多种癌症有关,其中6N del是肺癌的保护因素($OR_{del/del}=0.60, 95\%CI: 0.39 \sim 0.90; OR_{ins/del}=0.72, 95\%CI: 0.60 \sim 0.87$)。Ulybina等^[19]在欧洲开展的研究采用“极端个体比较法”,其病例组为平均年龄54岁、不吸烟或仅轻度吸烟的肺癌患者;而对照则为平均年龄79岁、重度吸烟的未患癌老年人。在111例病例和110名对照中得出的结果显示,Caspase5 Val318Leu及Caspase8 His302Asp突变与肺癌有关联(Leu/Leu vs. Leu/Val+Val/Val: $OR=2.47, 95\%CI: 1.07 \sim 5.69$; His携带者: $OR=2.26, 95\%CI: 1.18 \sim 4.31$),然而在随后扩大样本的研究中,却未得出一致结论。

Caspase基因多态性对肺癌易感性影响的机制尚不明确。一般认为,其在小细胞肺癌和非小细胞肺癌中的致病机制不同,前者多发生神经内分泌分化,而后者鲜少具有这种特质。Shivapurkar等^[20]发现,在79%的SCLC细胞系中,均有Caspase8基因表达缺失,RNA水平的基因表达缺失直接导致蛋白酶活力丧失。造成上述情况的原因有多种,可能是纯合性缺失、单一等位基因缺失、点突变或启动子异常甲基化。而在NSCLC细胞系中却并未发现此种基因失活。

(2)乳腺癌:乳腺癌是西方国家女性常见的恶性肿瘤,因此源自欧洲的资料多为多国共同参与的大样本研究,主要集中于Caspase8 6N ins/del及Caspase8 D302H 2个遗传多态性位点上。Sun等^[18]首次报道了Caspase8 6N ins/del突变基因在中国女性乳腺癌中的保护作用($OR_{del/del}=0.50, 95\%CI: 0.34 \sim 0.74; OR_{ins/del}=0.65, 95\%CI: 0.54 \sim 0.78$)。该研究发现,位于Caspase8启动子区的6N缺失突变会引起一种转录激活因子,激动型蛋白1(Sp1)结合位点的破坏,从而导致Caspase8转录下调。而存在6Ndel的T淋巴细胞,由于其Caspase8蛋白酶表达量下降,活化诱导的细胞死亡(AICD)也会大大降低,从而使得T淋巴细胞的清除减少,机体免疫监视能力增强。这为从功能上解释此种缺失突变对多种癌

症的保护效应提供了依据。此后,研究者们把目光投向Caspase8并试图重复Sun等的结果。然而Haiman等^[21]、De Vecchi等^[22]和Frank等^[23]的独立研究均未得出与Sun研究相同的结论(病例/对照样本量分别为2841/3305、580/406、7753/7921; $OR_{del/del}$ 分别为0.96、1.09、0.94, $95\%CI$ 分别为0.80~1.14、0.78~1.18、0.86~1.04; $OR_{ins/del}$ 分别为0.99、1.05、0.96, $95\%CI$ 分别为0.88~1.12、0.74~1.49、0.89~1.04)。这种不一致可能由于实验对象来自不同的人群,有不同的遗传背景之故。而两项Meta分析却都支持Sun等报道的保护效应^[24,25]。

同样位于Caspase8基因,另一个引人注目的突变是D302H(rs1045485)。对于此位点,无论是单个人群报道、多中心联合试验还是Meta分析,结论都较为一致,即HH、DH基因型个体罹患乳腺癌的风险降低。最早的研究结果来自Macpherson等^[26]的报道($OR_{HH}=0.58, 95\%CI: 0.39 \sim 0.88; OR_{DH}=0.83, 95\%CI: 0.74 \sim 0.94$)。此后乳腺癌联合会(BCAC)综合14个中心共计16423名病例、17109名对照的研究同样支持保护效应($OR_{HH}=0.74, 95\%CI: 0.62 \sim 0.87; OR_{DH}=0.89, 95\%CI: 0.85 \sim 0.94$)^[27]。2009年和2010年发表的两项Meta分析也印证了这一结论^[24,25]。此外,Latif等^[28]认为,H突变的保护效应还体现在具有乳腺癌家族史的患者中。Suela等^[29]发现,在已经发生BRCA1或BRCA2突变的女性中,H突变能使其乳腺癌发病年龄延后。携带H等位基因个体乳腺癌的发病年龄平均为58岁(49~66岁),比起DD基因型个体的47岁(44~49岁),延迟了11年。另有一项研究报告Caspase10 V410I与Caspase8 D302H两个位点具有协同保护效应(Caspase10_VI Caspase8_DH vs. Caspase10_VV Caspase8_DD: $OR=0.39, 95\%CI: 0.16 \sim 0.94$)^[30]。然而,并未发现Caspase8 D302H多态性与卵巢癌之间存在任何关联^[31]。目前,基于Caspase8 D302H多态性的研究均来自欧洲人群,主要原因是其等位基因频率在不同人群中变化较大。根据HapMap数据显示,此位点突变型等位基因频率在欧洲人群中为0.255,拉丁美洲人群中为0.044,亚洲人群中则为0,因此几乎没有来自亚洲的报道。另外,尚未见报道对D302H开展进一步功能学研究。目前推测其对乳腺癌易感性产生影响的可能机制是,这种突变不仅影响了Caspase8前体分子的自我剪切过程,也影响了Caspase8蛋白酶与其他抗凋亡分子诸如Caspase8/FADD样凋亡调控因子(CFLAR)之间的交互作用,从而引起机体癌症易感性的改变^[26]。

(3)血液系统肿瘤:相关研究主要由美国国立卫生研究院(NIH)开展。该小组重点关注2种疾病,即多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤^[32-35],采用的实验设计大致相同。首先,挑选Caspase3、8、9、10等4个基因中5个有潜在功能的SNP,结果发现,Caspase3 Ex8+567T>C位点的C等位基因以及Caspase9 Ex5+32G>A位点的A等位基因,在2种疾病中均为保护因素(OR_{CC} 分别为0.2、0.5, $95\%CI$ 分别为0~1.0、0.3~1.0; OR_{AA} 分别为0.5、0.7, $95\%CI$ 分别为0.3~0.9、0.5~1.0)^[32,34]。随后该小组对Caspase9、10、8、3和其他一些凋亡相关基因整个区段的所有Tag SNP进行检测,发现Caspase9 rs751643 A>G位点G突变基因是多发性骨髓瘤的危险因素($OR_{AG}=1.48, 95\%CI:$

0.94 ~ 2.32; $OR_{CG}=2.59$, 95% CI : 1.30 ~ 5.15)^[33]。同样是对 Tag SNP 的研究,在扩大样本量之后,发现 Caspase8 rs6736233 ($OR_{CG}=1.21$, $OR_{CC}=2.13$, 趋势检验 $P=0.011$)、Caspase9 rs4661636 ($OR_{CT}=0.89$, $OR_{TT}=0.77$, 趋势检验 $P=0.011$)、Caspase1 rs1785882 ($OR_{AT}=1.12$, $OR_{AA}=1.30$, 趋势检验 $P=0.0054$)与非霍奇金淋巴瘤之间存在有统计学意义的关联^[35]。另外,在 Enjuanes 等^[36]的报道中,Caspase8 D302H 的保护作用,同样出现在慢性淋巴细胞白血病中($OR_{HH+DH}=0.56$, 95% CI : 0.44 ~ 0.72)。

(4)消化系统肿瘤:Sun 等^[18]在报道 Caspase8 6N ins/del 位点的缺失突变降低结肠发病风险后($OR_{del/del}=0.5$, 95% CI : 0.31 ~ 0.79; $OR_{del/ins}=0.8$, 95% CI : 0.65 ~ 0.99),又发现这种突变在胰腺癌中的保护作用($OR_{del/del}=0.56$, 95% CI : 0.33 ~ 0.98; $OR_{del/ins}=0.65$, 95% CI : 0.50 ~ 0.85)^[37]。然而同样针对中国人群,Liu 等^[38]并未发现其与结肠癌的负相关($OR_{del/del}=1.55$, 95% CI : 0.87 ~ 2.75; $OR_{del/ins}=0.95$, 95% CI : 0.72 ~ 1.23);Haiman 等^[21]在美国人群、Pittman 等^[39]在欧洲人群中的研究也不支持负相关的结论。特别是 Pittman 等的研究,拥有 4016 例病例和 3749 名对照,样本量相对来说较大。最新一项报道来自印度,Srivastava 等^[40]发现 Caspase8 6N del 是胆囊癌的保护因素($OR_{del/del}=0.42$, 95% CI : 0.20 ~ 0.89; $OR_{del/ins}=0.66$, 95% CI : 0.44 ~ 0.98),且在女性人群、发病年龄大、以及有胆结石病史的患者中作用更为明显。另有 Liu 等^[41]报道,Caspase7 rs1327075 突变等位基因 C 及 Caspase9 rs4661636 突变等位基因 T 携带者,比起野生型个体,罹患食道腺癌风险升高($OR=3.52$, 95% CI : 2.12 ~ 5.87)。

(5)其他恶性肿瘤:研究者们还开展了 Caspase 基因多态性与其他多项癌症关系的研究,结果不尽相同。其中,Caspase8 -652 6N del 降低膀胱癌、肾癌发病风险^[42,43]。这两项报道都来自同一批中国人群。Gangwar 等^[44]在北印度人群中未能发现此种关联。Lubahn 等^[45]认为,Caspase8 D302H 位点的 H 等位基因在美国人群中是侵袭性前列腺癌的保护因素($OR_{HH+HD}=0.65$, 95% CI : 0.52 ~ 0.82);而 Bethke 等^[46]发现其提高神经胶质瘤的发病风险($OR_{HH+DD}=1.37$, 95% CI : 1.10 ~ 1.70);另外,Dong 等^[47]认为具有 Caspase1/5/4/12 单倍型 GGGCTCAGT 的个体,肾癌发病风险较对照增加 40% ($OR=1.40$, 95% CI : 1.10 ~ 1.78)。Li 等^[48]报道 Caspase8 -625 6N ins/del、8 D302H、10 I552L 的单倍型 D-del-I 是皮肤黑色素瘤的保护因素($OR=0.52$, 95% CI : 0.37 ~ 0.74)。Chen 等^[49]则报道 Caspase3 rs4647601 TT 基因型会显著增加头颈癌的发病风险($OR=1.32$, 95% CI : 1.00 ~ 1.73)。此外还有关于皮肤癌、脑癌、脑膜瘤的类似研究^[50-52],结果均为阴性。

3. 结语:纵观上述文献,虽然结论各不相同,却有一些共同特点,揭示了今后肿瘤分子流行病学的研究趋势。目前,基因分型技术的飞速发展,多国合作态势的日益加强,使得大样本、高通量、覆盖基因组所有常见 SNP、在不同人群中反复验证的实验设计方案成为可能。比如 BCAC 和卵巢癌联合协会(OCAC)开展的研究^[27,31,53],均是集结欧洲数十个国家、在不同种族中进行的大型流行病学研究,其病例和对照

样本量分别接近或超过万人。越来越多的研究颠覆了传统的“构建假设、挑选候选基因”策略,转而对于整条基因通路、或者某个基因的所有 SNP 进行分型鉴定^[54,55]。同时,两阶段设计方案也被广泛应用^[56,57]。另外,复杂疾病是多基因联合作用、基因环境相互作用的结果,因此本综述中的不少研究均纳入了交互分析,如肺癌风险基因与吸烟的关系^[58];乳腺癌风险基因与雌激素受体状态、雌激素替代疗法等的关系^[59]。Travis 等^[60]最新发表的文章,就是专门针对 10 种常见环境因素,研究 Caspase8 rs1045485 等 12 个 SNP 与其交互作用及对女性乳腺癌(7610 名病例/10 196 名对照)发病风险的影响。

然而,Caspase 家族基因多态性与肿瘤易感性关系还有待深入挖掘。首先,该家族包含多种基因、众多位点,目前的报道大多缺乏对整个凋亡通路上基因多态性与肿瘤易感性的系统研究,也缺少相关生物学功能的支持与验证;此外,遗传变异形式不仅仅只有 SNP,也包括甲基化、拷贝数变异等。恶性肿瘤的基因组变异是更为弹性的(soft),不能仅凭某一点来解释。相信继续对该方面进行深入挖掘,将为恶性肿瘤的人群预防、干预及临床治疗提供科学的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*, 2007, 18 (3): 581-592.
- [2] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*, 2010, 46(4): 765-781.
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74-108.
- [4] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin*, 2004, 54(1): 8-29.
- [5] Imyanitov EN. Gene polymorphisms, apoptotic capacity and cancer risk. *Hum Genet*, 2009, 125(3): 239-246.
- [6] Ghavami S, Hashemi M, Ande SR, et al. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. *J Med Genet*, 2009, 46 (8): 497-510.
- [7] Grutter MG. Caspases: key players in programmed cell death. *Curr Opin Struct Biol*, 2000, 10(6): 649-655.
- [8] Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ*, 2007, 14(1): 32-43.
- [9] Degtarev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene*, 2003, 22(53): 8543-8567.
- [10] Wang ZB, Liu YQ, Cui YF. Pathways to caspase activation. *Cell Biol Int*, 2005, 29(7): 489-496.
- [11] Zhang J, Cado D, Chen A, et al. Fas-mediated apoptosis and activation-induced T-cell proliferation are defective in mice lacking FADD/Mort1. *Nature*, 1998, 392(6673): 296-300.
- [12] Tormanen-Napan kangas U, Soini Y, Kahlos K, et al. Expression of caspases-3, -6 and -8 and their relation to apoptosis in non-small cell lung carcinoma. *Int J Cancer*, 2001, 93(2): 192-198.
- [13] Son J, Kang H, Chae M, et al. Polymorphisms in the caspase-8 gene and the risk of lung cancer. *Cancer Genetics Cytogenetics*, 2006, 169(2): 121-127.
- [14] Park JY. Caspase 9 promoter polymorphisms and risk of primary lung cancer. *Human Mol Genet*, 2006, 15(12): 1963-1971.
- [15] Jang JS, Kim KM, Choi JE, et al. Identification of polymorphisms in the caspase-3 gene and their association with lung cancer risk. *Mol Carcinog*, 2008, 47(5): 383-390.
- [16] Yoo SS, Choi JE, Lee WK, et al. Polymorphisms in the CASPASE genes and survival in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5823-5829.
- [17] Lee WK, Kim JS, Kang H, et al. Polymorphisms in the caspase-7 gene and the risk of lung cancer. *Lung Cancer*, 2009, 65(1): 19-24.

- [18] Sun T, Gao Y, Tan W, et al. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nature Genetics*, 2007, 39(5): 605–613.
- [19] Ulybina YM, Kuligina ES, Mitiushkina NV, et al. Coding polymorphisms in Casp5, Casp8 and DR4 genes may play a role in predisposition to lung cancer. *Cancer Letters*, 2009, 278(2): 183–191.
- [20] Shivapurkar N, Reddy J, Chaudhary PM, et al. Apoptosis and lung cancer: a review. *J Cell Biochem*, 2003, 88(5): 885–898.
- [21] Haiman CA, Garcia RR, Kolonel LN, et al. A promoter polymorphism in the CASP8 gene is not associated with cancer risk. *Nature Genetics*, 2008, 40(3): 259–261.
- [22] De Vecchi G, Verderio P, Pizzamiglio S, et al. Evidences for association of the CASP8 –652 6N del promoter polymorphism with age at diagnosis in familial breast cancer cases. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 113(3): 607–608.
- [23] Frank B, Rigas SH, Bermejo JL, et al. The CASP8 –652 6N del promoter polymorphism and breast cancer risk: a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 111(1): 139–144.
- [24] Sergentanis TN, Economopoulos KP. Association of two CASP8 polymorphisms with breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 120(1): 229–234.
- [25] Yin M, Yan J, Wei S, et al. CASP8 polymorphisms contribute to cancer susceptibility: evidence from a meta-analysis of 23 publications with 55 individual studies. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5): 850–857.
- [26] Macpherson G, Healey CS, Teare MD, et al. Association of a common variant of the CASP8 gene with reduced risk of Breast cancer. *JNCI J National Cancer Institute*, 2004, 96(24): 1866–1869.
- [27] Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, et al. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nature Genetics*, 2007, 39(3): 352–358.
- [28] Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, et al. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease. *J Med Genet*, 2009, 47(2): 126–131.
- [29] Suela SP, Cardeñosa EE, González EB, et al. CASP8 D302H polymorphism delays the age of onset of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 119(1): 87–93.
- [30] Frank B. Association of the CASP10 V410I variant with reduced familial breast cancer risk and interaction with the CASP8 D302H variant. *Carcinogenesis*, 2005, 27(3): 606–609.
- [31] Ramus SJ, Vierkant RA, Johnatty SE, et al. Consortium analysis of 7 candidate SNPs for ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 380–388.
- [32] Hosgood HD, Baris D, Zhang Y, et al. Caspase polymorphisms and genetic susceptibility to multiple myeloma. *Hematol Oncol*, 2008, 26(3): 148–151.
- [33] Hosgood HD, Baris D, Zhang Y, et al. Genetic variation in cell cycle and apoptosis related genes and multiple myeloma risk. *Leukemia Res*, 2009, 33(12): 1609–1614.
- [34] Lan Q, Zheng T, Chanock S, et al. Genetic variants in caspase genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis*, 2006, 28(4): 823–827.
- [35] Lan Q, Morton LM, Armstrong B, et al. Genetic variation in caspase genes and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 3 population-based case-control studies. *Blood*, 2009, 114(2): 264–267.
- [36] Enjuanes A, Benavente Y, Bosch F, et al. Genetic variants in apoptosis and immunoregulation-related genes are associated with risk of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res*, 2008, 68(24): 10178–10186.
- [37] Yang M, Sun T, Wang L, et al. Functional variants in cell death pathway genes and risk of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(10): 3230–3236.
- [38] Liu B, Zhang Y, Jin M, et al. Association of selected polymorphisms of CCND1, p21, and caspase8 with colorectal cancer risk. *Mol Carcinog*, 2009, 49(1): 75–84.
- [39] Pittman AM, Broderick P, Sullivan K, et al. CASP8 variants D302H and 652 6N ins/del do not influence the risk of colorectal cancer in the United Kingdom population. *British J Cancer*, 2008, 98(8): 1434–1436.
- [40] Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Caspase-8 polymorphisms and risk of gallbladder cancer in a Northern Indian population. *Mol Carcinog*, 2010, 49(7): 684–689.
- [41] Liu CY, Wu MC, Chen F, et al. A large-scale genetic association study of esophageal adenocarcinoma risk. *Carcinogenesis*, 2010, 31(7): 1259–1263.
- [42] Wang M, Zhang Z, Tian Y, et al. A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter associated with risk and progression of Bladder cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2567–2572.
- [43] Zhu J, Qin C, Wang M, et al. Functional polymorphisms in cell death pathway genes and risk of renal cell carcinoma. *Mol Carcinog*, 2010, 49(9): 810–817.
- [44] Gangwar R, Mandhani A, Mittal RD. Caspase 9 and caspase 8 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer in North Indian population. *Ann Surgical Oncol*, 2009, 16(7): 2028–2034.
- [45] Lubahn J, Berndt SI, Jin CH, et al. Association of CASP8 D302H polymorphism with reduced risk of aggressive prostate carcinoma. *Prostate*, 2010, 70(6): 646–653.
- [46] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. The common D302H variant of CASP8 is associated with risk of glioma. *Cancer Letters*, 2008, 17(4): 987–989.
- [47] Dong LM, Brennan P, Karami S, et al. An analysis of growth, differentiation and apoptosis genes with risk of renal cancer. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4895.
- [48] Li C, Zhao H, Hu Z, et al. Genetic variants and haplotypes of the caspase-8 and caspase-10 genes contribute to susceptibility to cutaneous melanoma. *Human Mutation*, 2008, 29(12): 1443–1451.
- [49] Chen K, Zhao H, Hu Z, et al. CASP3 polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6343–6349.
- [50] Han J. Lack of associations of selected variants in genes involved in cell cycle and apoptosis with skin cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(3): 592–593.
- [51] Rajaraman P, Wang SS, Rothman N, et al. Polymorphisms in apoptosis and cell cycle control genes and risk of Brain tumors in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(8): 1655–1661.
- [52] Bethke L, Sullivan K, Webb E, et al. CASP8 D302H and meningioma risk: an analysis of five case-control series. *Cancer Letters*, 2009, 273(2): 312–315.
- [53] Gaudet MM, Milne RL, Cox A, et al. Five polymorphisms and breast cancer risk: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(5): 1610–1616.
- [54] Visscher PM, Montgomery GW. Genome-wide association studies and human disease: from trickle to flood. *JAMA*, 2009, 302(18): 2028–2029.
- [55] Chung CC, Magalhaes WC, Gonzalez-Bosquet J, et al. Genome-wide association studies in cancer—current and future directions. *Carcinogenesis*, 2010, 31(1): 111–120.
- [56] Wang H, Thomas DC, Pe' Er I, et al. Optimal two-stage genotyping designs for genome-wide association scans. *Genet Epidemiol*, 2006, 30(4): 356–368.
- [57] Thomas D, Xie R, Gebregziabher M. Two-stage sampling designs for gene association studies. *Genet Epidemiol*, 2004, 27(4): 401–414.
- [58] Ter-Minassian M, Zhai R, Asomaning K, et al. Apoptosis gene polymorphisms, age, smoking and the risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*, 2008, 29(11): 2147–2152.
- [59] Han S, Lee K, Choi J, et al. CASP8 polymorphisms, estrogen and progesterone receptor status, and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 110(2): 387–393.
- [60] Travis RC, Reeves GK, Green J, et al. Gene-environment interactions in 7610 women with breast cancer: prospective evidence from the Million Women Study. *Lancet*, 2010, 375(9732): 2143–2151.

(收稿日期: 2010-12-22)
(本文编辑: 尹廉)