원저

부인종양 제18권 제2호 2007
Vol. 18, No. 2, June, 2007

자궁경부암에서 FHIT의 이형접합소실과 메틸화에 대한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 산부인과학교실
고옥진 · 최철훈 · 김태중 · 김우영 · 이경미 · 최정주 · 이정원 · 김병기 · 이제호 · 배덕수

목적 : 본 연구는 자궁경부포암에서 염색체 3p 종양억제유전자인 FHIT의 과메틸화와 이형접합소실, 그리고 이들의 상관관계를 분석하고자 하였다.

연구 방법 : 37개의 자궁경부암과 각각의 정상조직에서 FHIT 유전자의 메틸화를 메틸화 특이 중합효소 연쇄반응을 사용하여 분석하였고, 또한 이형접합소실에 대해서도 분석하였다.

결과 : 자궁경부암의 24%에서 FHIT의 과메틸화를 보인 반면에, 정상조직에서는 과메틸화를 관찰할 수 없었다. 이형접합소실은 FHIT 부위에서 10% (3/29) 관찰되었으나, 이형접합소실과 과메틸화 사이에 연관성은 보이지 않았다. 또한 FHIT 과메틸화가 있는 종양은 과메틸화가 없는 종양에 비해 종양의 크기가 작았고(p=0.024), 종양의 크기를 보정하였을 때 림프절 전이가 유의하게 더 흔하게 관찰되었다(44.4% vs. 21.4%, p=0.034).

결론 : FHIT의 promoter 과메틸화와 이형접합소실은 초기 자궁경부암에서 흔히 관찰되었고 암의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 또한 FHIT 과메틸화는 병의 진행정도와 상관관계가 있는 것으로 보이며 이에 대한 추가 연구가 필요하리라고 사료된다.

중심단어 : 과메틸화, 이형접합소실, FHIT, 자궁경부암

서 론

자궁경부암은 여성에서 가장 흔한 암의 하나로 알려져 있다.[1] 전암 상태가 침습적 자궁경부암이 되기 전까지 발견될 수 있는 충분한 기회를 제공하고 초기 진단의 모델이 된다는 사실에도 불구하고 아직 그 발생률이 높은 것은 매우 주목할 만한 일이다. 인유두종 바이러스의 감염이 자궁경부암 발생에 중요한 역할을 하는 것은 사실이지만, 이 바이러스의 감염만으로 모든 자궁경부암의 발생을 설명할 수는 없다. 실제로 인유두종 바이러스에 오랜 기간 노출되었더라도 모두가 암으로 진행하는 것은 아니며, 인유두종 바이러스 감염이 검출되지 않는 자궁경부암도 존재한다. 따라서 자궁경부암의 발생원인을 파악하기 위해서는 인유두종 바이러스 감염 이외에도 발암유전자들의 활성화, 일정한 염색체 부위의 소실, p53 또는 Rb 유전자 등과 같은 항암 유전자들의 변이 및 암화과정에 있어서 개인간의 유전적 감수성을 결정짓는 숙주인자들에 대한 역할의 규명이 필요하다.

정상의 자궁경부 세포가 암세포로 바뀌는 과정에는 다양한 유전학적(genetic) 및 부유전학적(epigenetic)인 변화가 관여하는 다단계의 유전적 변화를 동반한다. 이러한 다단계의 유전적 변화에는 전암성 종양 유전자의 활성화와 종양억제유전자의 불활성화 등이 있다. Saxon 등은 정상 염색체 11번을 자궁경부암 세포주 HeLa에 삽입하여 종양화 과정이 억제되는 현상을 알아냈으며,[2] Yokota 등은 자궁경부암 조직에서 염색체 3번 단완의 결손이 100%, 17번 단완 및 13번 장완의 결손이 30% 정도 있다는 사실을 밝히면서 자궁경부암에서 이들 부위에 존재하는 종양억제유전자의 가능성을 시사하였다.[3] 이 중 염색체 3번 단완(3p)의 결손은 신세포암, 방광암, 폐암 등 여러 종양에서 관찰되었고, 3p12, 3p14, 3p21과

논문접수일 : 2007년 5월 8일 채택일 : 2007년 5월 18일
교신저자 : 김병기, 135-710 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 산부인과
전화 : 02) 3410-3513 · 전송 : 02) 3410-0630
E-mail : bgkim@smc.samsung.co.kr

3p24-25 등을 포함하는 3p 영역이 종양 억제유전자가 상주하는 곳이라 믿어진다.

종양억제유전자의 촉진부에 위치한 CpG island의 과메틸화는 여러 악성종양에서 흔히 관찰되고 있는 부유전학적 변화로,[4-6] 종양에서 유전자의 기능소실에 중요한 기전으로 생각되고 있다. 종양 억제 유전자는 구조적 변화(변이, 결손)뿐만 아니라, 촉진부 과메틸화에 의해서도 억제될 수 있다는 사실로 종양 억제 유전자의 부유전학적 상실이 잘 정립된 종양발생의 과정으로 알려지고 있다.[7] 과메틸화됨으로써 억제되는 것으로 알려진 첫 번째 종양억제유전자는 Rb이며,[8] p16, MLH1, VHL과 E-cadherin 등도 알려져 왔다.[9] 그러나 과메틸화가 종양억제유전자 기능상실의 원인인지 결과인지는 여전히 논란의 여지가 있다. 또한 염색체 3p 내의 대립유전자 소실 역시 자궁경부암을 비롯한 다양한 종류의 암에서 흔하게 보이는 현상이며, VHL (3p25), RAR-β (3p24), RASSF1A (3p21.3), FHIT (3p14.2)를 포함한 여러 종양억제유전자가 염색체 3p에 존재한다고 알려져 있다.[10-13]

이 중 FHIT (Fragile Histidine Triad) 유전자는 1996년 Ohta 등에 의해서 클로닝이 되었으며,[13] 암조직에서 FHIT 유전자의 변이나 비정상적 mRNA 전사체 형성은 소세포폐암, 비소세포폐암, 위암, 메르켈 세포암종, 유방암, 이하선의 다형성선종 등 여러 암에서 보고된 바 있다.[14,15] 자궁경부암에서도 염색체 표지자 연구를 통하여 FHIT 유전자 영역에 이형성 소실(loss of heterozygosity; LOH)이 있음이 관찰되었고 이러한 변화는 자궁경부암 발생의 초기에 일어나는 현상임이 시사되었다.[16]

본 연구는 자궁경부암에서 염색체 3p에 존재하는 종양억제유전자 중 FHIT 유전자의 촉진부 메틸화와 이형접합소실의 빈도, 이들 사이의 상관관계, 그리고 그 임상적인 의미에 대해서 분석하였다.

연구 대상 및 방법

1. 조직 표본과 DNA 추출

자궁경부암으로 삼성서울병원에 입원하여 근치적 자궁절제술을 시행한 37명의 환자에서(평균 연령 48세, 범위 36-73세) 기관윤리위원회 승인 후 암 표본과 정상조직을 각각 수집하였다. 수술 중 얻어진 조직표본은 즉시 -80°C에서 보관하였고 DNA를 추출하였다.[17] FIGO stage IB인 환자가 31명이었고 IIA 환자는 6명이었다. 평균 종양크기는 3.6 cm이었고 골반림프절 전이가 있는 경우가 10명(27%)이었다.

2. 메틸화 특이 중합효소 연쇄반응(methylation-specific PCR)

FHIT[18] promoter 부위의 메틸화는 메틸화 특이 중합효소 연쇄반응에 의해 평가하였다. 각각의 시발체(primer) 서열은 Table 1과 같고 가열온도는 66°C이었다. Genomic DNA는 Easy-spin genomic DNA extraction kit (iNtRon Biotech, Seoul, Korea)를 사용하여 분리하였다. 1μg의 genomic DNA는 EZ DNA methylation kit (Zymo Research, CA)를 사용하여 modify하였고 각각 비메틸화 서열과 메틸화 서열에 대한 primer를 사용하여 증폭하였다. PCR 증폭에는 i-MAX™ II DNA Polymerase kit (iNtRon Biotech, Seoul, Korea)를 사용하였다. 대조군으로는, 생체 외에서 SssI methylase에 처리된 림프구의 DNA를 메틸화의 양성 대조군으로, SssI methylase에 처리되지 않은 림프구의 DNA를 비메틸화의 양성 대조군으로 사용하였다. 이렇게 얻은 PCR 산물은 2-3% agarose gel에 전

Table 1. Primer sequences for MSP and markers for LOH

Gene	MSP	LOH	
	Primer sequence	Region	Marker
FHIT	U: TTGGGGTGTGGGTTTGGGTTTTTATG (sense) CATAAACAACACCAACCCCACTA (antisense) M: TTGGGGCGCGGGTTTGGGTTTTTACGC (sense) CGTAAACGACGCCGACCCCACTA (antisense)	3p14.2	D3S1234 D3S1300

U; unmethylated, M; methylated, FHIT; fragile histidine triad

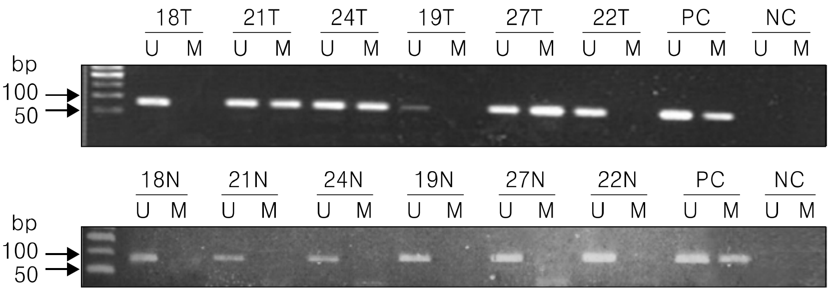

Fig. 1. Representative results of MSP analysis for FHIT gene using primers specific for unmethylated (U) or methylated (M) sequences. PC; positive control, NC; negative control, T; tumor, N; normal tissue, arrow; product size.

기영동하여 각각의 크기(bp)와 증폭여부를 확인하였다.

3. 이형접합소실 분석

정상조직과 종양조직의 DNA 표본에서 2개의 다형성 표지자(polymorphic microsatellite marker)를 이용하여 분석하였다. 그 marker는 Table 1과 같으며 시발체 서열은 Genome Database에서 얻었다. PCR 증폭은 미세위성 표지자(microsatellite primer)에 label된 5'-fluorescent dye (6FAM, NED, HEX)를 사용하여 시행하였다(i-MAX^{TM} II DNA Polymerase kit). PCR 산물을 HiDi formamide로 denature한 후 전기영동에 의해 dye-labeled DNA fragment를 분리하였다. 이형접합소실은 Applied Biosystems Prism Genescan와 Applied Biosystems Prism Genetyper software (PerkinElmer/Applied Biosystems)를 사용하여 분석하였고 peak allele signal이 정상조직의 50% 이하일 때 이형접합소실이 있다고 보았다.

4. 통계학적 분석

통계분석은 Fisher's exact test와 Student's t-test로 시행되었고 SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)를 사용하였다.

결 과

1. 메틸화 분석

자궁경부암과 정상조직에서의 FHIT 유전자의 메틸화 빈도는 Table 2와 같다. FHIT의 과메틸화는 정상 조직에서는 관찰되지 않았고(0/37), 암 표본의 24% (9/37)에서 관찰되었다. 메틸화를 보이는 암조직에서도 unmethylated band를 관찰할 수 있었는데 이는 종양에 존재하는 잔류기질세포(residual stromal cell)에 기인한 것으로 보인다. 각각의 암 조직에서 메틸화 특이 중합효소 연쇄반응의 결과는 Fig. 1, 2와 같다.

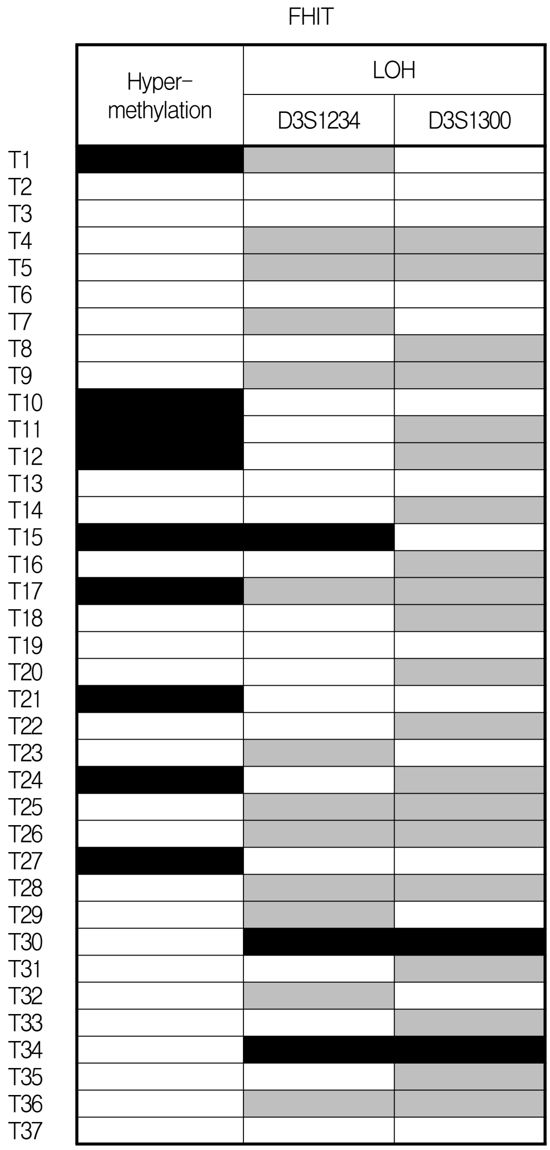

Fig. 2. Summary of hypermethylation and LOH analysis for FHIT gene in cervical squamous cell carcinomas. Black boxes; samples that are methylated or show LOH, white boxes; samples that are not methylated or show retention, gray boxes; samples that are not informative in LOH analysis.

Table 2. The frequency of promoter hypermethylation and LOH of FHIT gene in cervical carcinomas and corresponding nonmalignant cervical tissues (n=37)

	No. of cases	No. of hypermethylation/LOH
Promoter hypermethylation		
Tumor	37	9 (24%)
Nonmalignant tissue	37	0 (0%)
Loss of heterozygosity		
Informative cases	29	3 (10%)

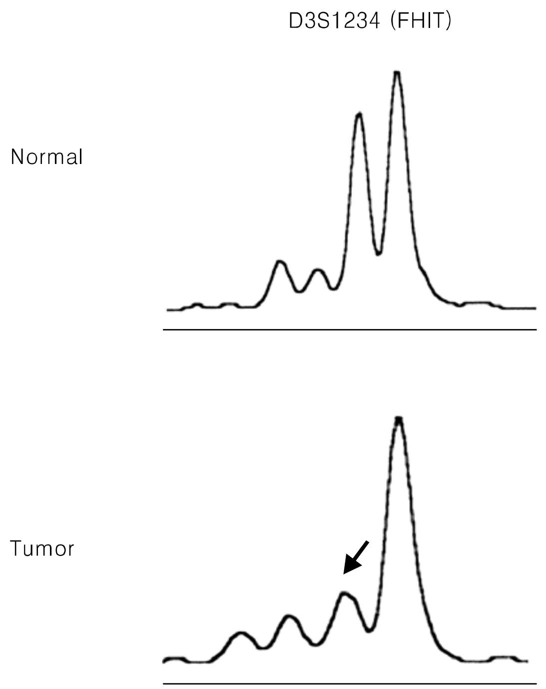

Fig. 3. Representative results of detection of LOH in primary cervical cancer. The marker D3S1234 (flanking 3p14.2 regions for FHIT) were used (T30). Arrows indicate alleles that showed LOH in the tumor samples.

2. 이형접합소실과 메틸화 사이의 상관성

한 가지 이상의 표지자(marker)에서 informative했던 종양조직에서 FHIT 부위의 이형접합소실은 10% (3/29)에서 관찰되었다(Table 2). 이형접합소실의 결과는 Fig. 2, 3과 같다. 이형접합소실과 과메틸화 사이에 연관성은 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Correlation between hypermethylation and LOH of FHIT gene on chromosome 3p*

	No. of gene methylation	
	+	−
LOH+†	1	2
LOH−	7	19
NI	1	7
p‡	0.659	

*+; hypermethylation, −; nonhypermethylation
† +; loss, −; retention, NI; not informative
‡ Fisher's exact test without NI

3. 메틸화/이형접합소실의 임상병리학적 연관성

메틸화/이형접합소실과 임상 변수 사이의 상관관계는 Table 4와 같다. FHIT 과메틸화가 있는 종양은 과메틸화가 없는 종양에 비해 종양의 크기가 작았다($p=0.024$). 또한 FHIT 과메틸화가 있는 환자에서 과메틸화가 없는 경우보다 골반 림프절 전이가 더 흔하게 관찰되었고(44.4% vs. 21.4%, $p=0.215$), 종양의 크기를 보정하였을 때(logistic regression model, as a continuous variable) 통계적으로 유의하였다($p=0.034$). 그러나, 이형접합소실과 임상 변수 사이에서는 의미 있는 연관성이 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 자궁경부 상피세포암에서 염색체 3p에 존재하는 종양억제 유전자인 FHI의 promoter 메틸화와 이형접합소실의 빈도를 조사하였으며, 임상병리학적 변수들과의 상관관계를 보고자 하였다. 자궁경부암에서 FHIT 과메틸화의 빈도는 11-88%로 다양하게 보고되며,[19-21] 환자군의 특성과 연구방법의 차이에 기인할 것으로 보이며, 본 연구에서의 빈도는 이들의 범위에 속하였다.

식도 상피세포암에서 FHIT의 과메틸화가 FHIT 지역의 이형접합소실과 유의한 상관관계가 있다고 보고된 바 있다.[22] 이는 한쪽 대립유전자의 메틸화와 다른 쪽 대립유전자의 이형접합소실에 의한 양쪽 대립유전자의 불활성화(two-hit mechanism)가 식도 상피세포암의 발생에 중요한 역할을 할 것이라는 가설을 제시했다. 자궁경부암에서도 RASSF1A의 과메틸화와 3p21부위의 이형접합

Table 4. Clinicopathological correlations of promoter hypermethylation and LOH of FHIT gene*

	Methylation			LOH		
	+	−	p†	+	−	p†
Mean age (years)	51.7	51.8	0.985	51.7	52.8	0.872
FIGO stage						
IB	9	22	0.302	3	22	1.000
IIA	0	6		0	4	
Tumor size‡ (cm)	2.6	3.9	0.024	3.3	3.6	0.735
Invasion depth§						
<50%	3	4	0.327	1	5	0.515
≥50%	6	24		2	21	
LNs metastasis						
Positive	4	6	0.034	0	8	0.885
Negative	5	22		3	18	

*+; hypermethylation or loss, −; nonhypermethylation or retention
† Mean age and tumor size, Student's t-test; all other comparisons, Fisher's exact test; lymph nodes (LNs) metastasis, logistic regression model with tumor size (continuous variable) and LNs metastasis as covariates
‡ Pathologically determined greatest diameter of tumor
§Cervical stromal invasion depth
FIGO; International Federation of Gynecology and Obstetrics

소실이 동시에 관찰되는 경우가 흔하다고 보고된 바 있다.[23] 그러나 본 연구에서는 이와 같은 two-hit mechanism이 단지 1개의 종양 표본에서만 관찰되어 자궁경부암에서는 흔하지 않는 것으로 보여진다.

FHIT 단백질의 발현소실과 빈번한 림프절 전이 사이의 관계는 자궁경부암을 포함한 여러 암에서 보고된 바 있다.[24-26] 본 연구결과는 FHIT의 과메틸화 또한 종양의 크기나 림프절 전이와 관련될 수 있음을 시사한다. FHIT 전사의 이상은 자궁경부암에서는 흔하지만 전암병변에서는 낮은 빈도로 나타난다고 보고되고,[27,28] 이러한 결과는 메틸화를 포함한 FHIT 유전자의 분자적 변화가 종양형성의 후반에 일어남을 암시한다.

1996년에 처음 발견된 FHIT는 종양 억제유전자의 하나로 크게 주목 받고 있으며 세포자살(apoptosis)과 세포주기(cell cycle)의 조절에 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다.[13,29] 지금까지의 연구에 따르면 폐암,[15] 유방암,[14] 소화기암,[30] 등의 종양에서 이상 발현의 빈도가 높게 보고되고 있어 종양억제유전자로서 상피성 종양의 발생에 관여하고 있음이 밝혀지고 있다. 또한 인유두종 바이러스 DNA의 integration 장소로 알려진 3p14.2에 위치하고 있어 자궁경부암과도 밀접한 관계가 있을 것으로 추정된다.[13]

결론적으로 FHIT의 promoter 과메틸화나 이형접합소실은 초기 자궁경부 암에서 흔히 관찰되었고 암의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 그러나 FHIT 유전자에 있어 과메틸화와 이형접합소실이 동시에 일어나는 two-hit mechanism은 자궁경부암에서는 흔하지 않은 것으로 보인다.

참고문헌

1. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer 2002; 97: 72-81.
2. Saxon PJ, Srivatsan ES, Stanbridge EJ. Introduction of human chromosome 11 via microcell transfer controls tumorigenic expression of HeLa cells. Embo J 1986; 5: 3461-6.
3. Yokota J, Tsukada Y, Nakajima T, Gotoh M, Shimosato Y, Mori N, et al. Loss of heterozygosity on the short arm of chromosome 3 in carcinoma of the uterine cervix. Cancer Res 1989; 49: 3598-601.
4. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: A booming present, a brighter future. Oncogene 2002; 21: 5427-40.
5. Jin Z, Tamura G, Tsuchiya T, Sakata K, Kashiwaba M, Osakabe M, et al. Adenomatous polyposis coli (APC) gene

promoter hypermethylation in primary breast cancers. Br J Cancer 2001; 85: 69-73.
6. Soria JC, Lee HY, Lee JI, Wang L, Issa JP, Kemp BL, et al. Lack of PTEN expression in non-small cell lung cancer could be related to promoter methylation. Clin Cancer Res 2002; 8: 1178-84.
7. Laird PW, Jaenisch R. DNA methylation and cancer. Hum Mol Genet 1994; 3: 1487-95.
8. Greger V, Passarge E, Hopping W, Messmer E, Horsthemke B. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. Hum Genet 1989; 83: 155-8.
9. Santini V, Kantarjian HM, Issa JP. Changes in DNA methylation in neoplasia: Pathophysiology and therapeutic implications. Ann Intern Med 2001; 134: 573-86.
10. Dammann R, Li C, Yoon JH, Chin PL, Bates S, Pfeifer GP. Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. Nat Genet 2000; 25: 315-9.
11. de The H, Vivanco-Ruiz MM, Tiollais P, Stunnenberg H, Dejean A. Identification of a retinoic acid responsive element in the retinoic acid receptor beta gene. Nature 1990; 343: 177-80.
12. Latif F, Tory K, Gnarra J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993; 260: 1317-20.
13. Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, Kastury K, Baffa R, Palazzo J, et al. The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. Cell 1996; 84: 587-97.
14. Negrini M, Monaco C, Vorechovsky I, Ohta M, Druck T, Baffa R, et al. The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in breast carcinomas. Cancer Res 1996; 56: 3173-9.
15. Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, Baffa R, Cotticelli MG, Inoue H, et al. The FHIT gene 3p14.2 is abnormal in lung cancer. Cell 1996; 85: 17-26.
16. Wistuba, II, Montellano FD, Milchgrub S, Virmani AK, Behrens C, Chen H, et al. Deletions of chromosome 3p are frequent and early events in the pathogenesis of uterine cervical carcinoma. Cancer Res 1997; 57: 3154-8.
17. Mori M, Shiraishi T, Tanaka S, Yamagata M, Mafune K, Tanaka Y, et al. Lack of DMBT1 expression in oesophageal, gastric and colon cancers. Br J Cancer 1999; 79: 211-3.
18. Zochbauer-Muller S, Fong KM, Maitra A, Lam S, Geradts J, Ashfaq R, et al. 5' CpG island methylation of the FHIT gene is correlated with loss of gene expression in lung and breast cancer. Cancer Res 2001; 61: 3581-5.
19. Dong SM, Kim HS, Rha SH, Sidransky D. Promoter hypermethylation of multiple genes in carcinoma of the uterine cervix. Clin Cancer Res 2001; 7: 1982-6.
20. Narayan G, Arias-Pulido H, Koul S, Vargas H, Zhang FF, Villella J, et al. Frequent promoter methylation of CDH1, DAPK, RARB, and HIC1 genes in carcinoma of cervix uteri: Its relationship to clinical outcome. Mol Cancer 2003; 2: 24.
21. Virmani AK, Muller C, Rathi A, Zoechbauer-Mueller S, Mathis M, Gazdar AF. Aberrant methylation during cervical carcinogenesis. Clin Cancer Res 2001; 7: 584-9.
22. Kuroki T, Trapasso F, Yendamuri S, Matsuyama A, Alder H, Mori M, et al. Allele loss and promoter hypermethylation of VHL, RAR-beta, RASSF1A, and FHIT tumor suppressor genes on chromosome 3p in esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res 2003; 63: 3724-8.
23. Yu MY, Tong JH, Chan PK, Lee TL, Chan MW, Chan AW, et al. Hypermethylation of the tumor suppressor gene RASSFIA and frequent concomitant loss of heterozygosity at 3p21 in cervical cancers. Int J Cancer 2003; 105: 204-9.
24. Mori M, Mimori K, Masuda T, Yoshinaga K, Yamashita K, Matsuyama A, et al. Absence of Msh2 protein expression is associated with alteration in the FHIT locus and Fhit protein expression in colorectal carcinoma. Cancer Res 2001; 61: 7379-82.
25. Bragantini E, Barbi S, Beghelli S, Moore PS, de Manzoni G, Roviello F, et al. Loss of Fhit expression is associated with poorer survival in gastric cancer but is not an independent prognostic marker. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132: 45-50.
26. Huang LW, Chao SL, Chen TJ. Reduced Fhit expression in cervical carcinoma: Correlation with tumor progression and poor prognosis. Gynecol Oncol 2003; 90: 331-7.
27. Muller CY, O'Boyle JD, Fong KM, Wistuba II, Biesterveld E, Ahmadian M, et al. Abnormalities of fragile histidine triad genomic and complementary DNAs in cervical cancer: Association with human papillomavirus type. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 433-9.
28. Yoshino K, Enomoto T, Nakamura T, Sun H, Ozaki K, Nakashima R, et al. FHIT alterations in cancerous and non-cancerous cervical epithelium. Int J Cancer 2000; 85: 6-13.
29. Croce CM, Sozzi G, Huebner K. Role of FHIT in human cancer. J Clin Oncol 1999; 17: 1618-24.
30. Gemma A, Hagiwara K, Ke Y, Burke LM, Khan MA, Nagashima M, et al. FHIT mutations in human primary gastric cancer. Cancer Res 1997; 57: 1435-7.

Promoter hypermethylation and loss of heterozygosity of FHIT genes in squamous cell carcinoma of uterine cervix

Ok Jin Ko, Chel Hun Choi, Tae-Joong Kim, Woo Young Kim, Kyung-Mee Lee, Jung-Joo Choi, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, Je-Ho Lee, Duk-Soo Bae

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective : This study was to investigate the status of hypermethylation and loss of heterozygosity (LOH) in chromosome 3p tumor-suppressor gene for cervical carcinoma.

Methods : We examined the promoter methylation status of the chromosome 3p gene, fragile histidine triad (FHIT), in 37 samples of cervical squamous cell carcinoma and corresponding noncancerous tissues using a methylation-specific polymerase chain reaction. We also analyzed the 37 paired samples for LOH at two loci on chromosome 3p.

Results : Promoter hypermethylation in FHIT was detected in 24% of tumors, whereas no hypermethylation was detected in the corresponding noncancerous tissues. LOH in the regions of FHIT was observed in 10% of informative cases. There were no correlations between LOH and promoter hypermethylation for the gene. FHIT hypermethylation was associated with small tumors and, when adjusted for tumor size, correlated significantly with more frequent lymph node metastasis.

Conclusion : Promoter hypermethylation and LOH of FHIT gene may play a role in cervical carcinogenesis. In addition, hypermethylation of FHIT may be associated with the status (aggressiveness) of cervical carcinoma.

Key Words : Promoter hypermethylation, Loss of heterozygosity, FHIT, Cervical squamous cell carcinoma