

위암에서 Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T의 유전자 다형성

원광대학교 의과대학 외과학교실, ¹유전학교실

서 원 · 박원철 · 이정균 · 김정중¹

목적: 건강을 유지하는 데 비타민, 특히 엽산의 중요성이 근래에 강조되고 있다. 엽산의 결핍은 발달 지연을 일으켜 신생아에서 미성숙 혈관질환이나 신경관 결손 등의 중추 신경계 질환 등을 일으킬 수 있고, 급성 백혈병 같은 혈액학적 질환과도 연관된다. 또한, 과호모시스테인혈증과 연관되어 여러 폐색성 혈관성 질환 등을 유발하고, 출산 결손이나 다른 임신성 합병증을 유발하기도 한다. 특히 최근에는 위장관계 신생 종양의 발생과도 연관된다고 보고되고 있다. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR)는 엽산 대사에서 DNA 합성과 메틸화에 영향을 주는 필수 효소이다. MTHFR의 유전자 다형성은 아미노산의 변화와 효소 활성을 감소시키는 핵산의 유전자 다형성(677C→T/Ala222Val)으로 정의되는데, 이때 효소 자체의 활성을 감소시켜 DNA 합성 저하와 저메틸화로 이어져 생체 내에서 발암성 변이를 일으켜 위장관계 종양과 연관된다. 우리는 MTHFR의 유전자 다형성과 위암의 발생 위험과의 관련성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법: 2003년 7월부터 2004년 6월까지 위암으로 진단 받은 환자군 96명과 건강 검진에서 정상으로 판정 받은 대조군 287명의 혈청 표본으로 PCR-RFLP 방법으로 MTHFR의 유전자 다형성을 구하여 위암에서의 연관성을 비교하였고, 환자군 내에서 암의 발생 위치와 낮은 체내 엽산 농도에 영향을 미치는 흡연력과 음주력에 대해 비교하였다.

결과: 위암 환자 중 남자 69명(72%), 여자 27명(28%)이었고, 위 하부 58예(60%), 위 중부 20예(21%), 위 상부 18예(19%)였다. 위암 환자 중 흡연력이 있는 경우는 56명, 없는 경우는 40명이었고, 음주력이 있는 경우는 45명, 없는 경우는 51명이었다. 환자군에서 MTHFR의 유전자 다형성은 C/C 18 (19%), C/T 59 (61%), T/T 19 (20%)였고, 대조군에서는 C/C 116 (40%), C/T 103 (40%), T/T 68 (24%)이었다(P=0.045). 암의 위치에 따른 MTHFR 유전자형의 분포는 위 하부에서 C/C 16 (28%), C/T & T/T 42 (77%)이었고, 위 중부 및 상부에서 C/C 2 (5%), C/T & T/T 36 (75%)이었다(P=0.006). 환자군 내에서 흡연력 유무에 따른 MTHFR 유전자

형의 분포는 흡연력이 있을 때 C/C 13 (23%), C/T & T/T 43 (77%)이었고, 흡연력이 없을 때 C/C 5 (12%), C/T & T/T 35 (88%)였다(P=0.189). 환자군 내에서 음주력 유무에 따른 MTHFR 유전자형의 분포는 음주력이 있을 때 C/C 12 (26%), C/T & T/T 33 (74%)이었고, 음주력이 없을 때 C/C 6 (12%), C/T & T/T 45 (88%)였다(P=0.063).

결론: 본 연구에서는 MTHFR C/T & T/T 유전자 다형성이 위암의 발생과 그 위치에 대해 관련이 있는 것으로 여겨지고, 흡연력, 음주력과는 관련이 없는 것으로 여겨진다.

중심 단어: Methylene tetrahydrofolate reductase의 single nucleotide polymorphism, 위 신생 종양, 흡연, 음주

서 론

건강을 유지하는 데 비타민, 특히 엽산의 중요성이 근래에 강조되고 있다. 엽산의 결핍은 발달 지연을 일으켜 신생아에서 미성숙 혈관 질환이나 신경관 결손 등의 중추 신경계 질환 등을 일으킬 수 있고,(1,2) 급성 백혈병 같은 혈액학적 질환과도 연관된다.(3) 또한 과호모시스테인 혈증과 연관되어 여러 폐색성 혈관성 질환 등을 유발하고,(4,5) 출산 결손이나 다른 임신성 합병증을 유발하기도 한다.(6) 최근에는 위장관계 신생 종양의 발생과도 연관된다고 보고되고 있다.(7) 엽산의 결핍은 과다 흡연이나 음주, 커피 등 식생활 습관과도 연관되는데,(7) 이때 MTHFR 유전자 다형성도 연관된다.(8)

MTHFR 유전자 다형성은 MTHFR 자체의 효소 활성을 감소시켜 DNA의 생합성 과정에 영향을 주고, DNA의 메틸화에 정도를 감소시켜 결국 DNA의 손상과 저메틸화를 일으켜 생체 내에서 발암성 변이를 일으키게 되는데(9,10), 특히 대장, 직장암과 연관이 있다고 알려져 있다.(11)

MTHFR 유전자 다형성은 아미노산의 변화와 효소 활성을 감소시키는 single nucleotide polymorphisms (SNPs)의 변화(677C→T/Ala222Val)로 정의되는데, 이는 열의 비활성에 민감한 것으로 알려져 있다.(12) 이때 효소 활성이 감소되

책임 저자 : 이정균, 전북 익산시 신용동 344-2
원광대학교 의과대학 외과학교실, 570-711
Tel: 063-850-1205, Fax: 063-855-2386
E-mail: rjk@wonkwang.ac.kr

접수일 : 2004년 10월 14일, 게재승인일 : 2004년 12월 6일
이 논문의 요지는 대한 위암학회 춘계학술대회에서 구연 발표한 내용임.

고, 열성 불완전성이 증가되어 대장, 직장, 종양의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다.(13)

본 연구에서 우리는 현재까지 잘 보고되지 않는 위암 환자에서의 MTHFR의 유전자 다형성에 대해 일반인과 비교하였고, 환자군 내에서 엽산 결핍에 영향을 미치는 식생활 습관인 흡연력과 음주력에서 다형성과의 관계, 종양의 위치와 다형성과의 관계에 대하여 비교하였다.

방 법

1) 대상 환자

2003년 8월부터 2004년 7월까지 본원 의과에서 위암으로 진단받은 96명의 환자와 본원에서 시행한 건강 검진상 정상으로 판정된 일반인 287명의 말초 혈액을 추출하여 PCR-RFLP 방법을 통하여 MTHFR 유전자의 C677T 유전자

Table 1. Clinical features of gastric cancer group and control group

	Control (n=287)	Cancer (n=96)
Mean age (years)	42.8	54.3
Gender		
Male	169	69
Female	118	27
Tumor site		
Lower		58
Mid		20
Upper		18

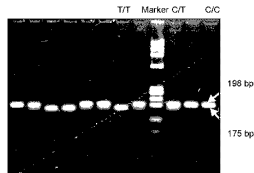


Fig. 1. Genotypes of MTHFR C677T polymorphism. The polymorphism affects *Hinf*I digestion of the MTHFR wild type; Lane C/C, homozygote; Lane C/T, heterozygotes; Lane T/T, homozygote mutant type. The amplified alleles were analyzed on 3.5% agarose gel. The alleles were visualized by ethidium bromide staining. *Hinf*I digests DNA segment from C/C individuals into 198 bp; C/T heterozygous individuals into 198, 175 and 23 bp; T/T homozygous mutant individuals into 175 and 23 bp fragments.

다형성을 구하였다.

환자군에서 나이는 31세에서 79세 사이였고(Mean Age: 54.3 years), 남/여 수는 남자 69명, 여자 27명이었고, 대조군에서 나이는 29세에서 70세 사이였고(Mean Age: 42.8 years), 남/여 수는 남자 169명, 여자 118명이었다.

위암 환자에서 종양의 위치는 위 전정부, 윗부분 및 하부 58예, 위 중부 20예, 위 분정부, 지부 및 상부 18예였다(Table 1).

2) Genotyping (PCR-RFLP method)

각각의 혈액 샘플에서 추출한 DNA를 100 ng으로 정량하여 2 pmol의 프라이머와 0.5 mM의 dNTPs, 1.5 mM의 MgCl₂, Taq DNA polymerase 1단위를 20μl reaction fluid에 같이 섞어 PCR (polymerase chain reaction)을 시행하였다.

(MTHFR gene의 primer의 염기서열: Forward: 5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3', Backward: 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3')

PCR cycling condition은 95°C에서 1분 동안 1 cycle (pre-denaturation) 후, 94°C에서 30초 동안(denaturation), 62°C에서 30초 동안(annealing), 72°C에서 30초 동안(extension)을 35 cycle 반복 후에 마지막으로 72°C에서 10분 동안 1 cycle (end filling)을 시행하였다.

PCR cycling 후에 PCR 산물은 198 bp 절편으로 나와 이를 제한 효소인 *Hinf*I 3단위와 반응성 완충액과 같이 섞어 37°C에서 5시간 동안 3.5% 아가로스 겔에 인공 부화시켜 절편을 얻었다. *Hinf*I은 C/C 유전자형은 198 bp 절편으로 남게 하고, T/T 유전자형은 175 bp와 23 bp 절편으로 나누게 된다. C/T 유전자형은 175 bp, 23 bp, 198 bp 절편으로 나뉘게 된다. 이를 ethidium bromide로 염색하여 전기 영동법으로 확인하여 MTHFR 다형성 변이를 세 군으로 나누었다(Fig. 1).

3) 통계 분석

MTHFR 다형성 변이의 유전자형과 위암의 위험성의 관계와, 각각의 대위 형질들과 위암의 위험성의 관계, 위암의 발생 위치와 MTHFR 유전자형과의 관계, 위암 환자군 내에서 흡연력, 음주력과 MTHFR 유전자형과의 관계분 각 군별로 개체 수와 분포 비율을 구하였고, 유의성을 구하기 위해 카이제곱 검정법을 이용하였다. 흡연량과 음주량은 평균 섭취량과 기간을 곱하여 T형 분석을 시행하였다.

통계분 위하여 SPSS 통계프로그램(version 10.0. SPSS Inc.)을 이용하였다.

결 과

1) 위암과 MTHFR 유전자 다형성

환자군과 대조군의 MTHFR 다형성을 비교한 결과, C/C,

T/T 유전자형에서는 의미 있는 차이가 있었고(P=0.045), odds ratio도 정상 형질인 C/C형을 1로 보았을 때, C/T형이 3.69 (2.05~6.66), T/T형이 1.80 (0.89~3.67)이었다.

환자군과 대조군의 C, T 대립 형질의 분포를 비교한 결과, 의미 있는 차이는 없었고(P=0.151), odds ratio도 1.42 (0.95~2.16)였다.

Table 2. Genotype frequencies of the MTHFR polymorphism in the gastric cancer group and control group

	Control (n=287)	Cancer (n=96)	P-value	OR* (95% CL [†])
C/C	116 (40%)	18 (19%)	0.045	1.00
C/T	103 (36%)	59 (61%)		3.69 (2.05~6.66)
T/T	68 (24%)	19 (20%)		1.80 (0.89~3.67)
C/T & T/T	171 (60%)	78 (81%)	<0.001	2.94 (1.67~5.17)
C alleles	334 (58%)	95 (49%)	0.151	1.00
T alleles	240 (42%)	97 (51%)		1.42 (0.75~1.98)

*OR = odds ratio; [†]CL= confidence limits.

Table 3. Genotype frequencies of the MTHFR polymorphism according to tumor site

	Lower (n=58)	Upper-mid (n=38)	P-value	OR* (95% CL [†])
C/C	16 (28%)	2 (5%)	0.260	1.00
C/T	30 (52%)	29 (76%)		7.73 (1.63~36.66)
T/T	12 (20%)	7 (19%)		4.67 (0.82~26.60)
C/T & T/T	42 (72%)	36 (95%)	0.006	6.86 (1.48~31.86)

*OR = odds ratio; [†]CL= confidence limits.

Table 4. Genotype frequencies of the MTHFR polymorphism according to smoking and alcohol drinking

		M [‡]	No	Yes	P-value	OR* (95% CL [†])
Smoking	C/C	31.11	5 (12%)	13 (23%)	0.236	1.00
	C/T	21.86	26 (65%)	33 (59%)		
	T/T	16.05	9 (23%)	10 (18%)		
	C/T & T/T	20.45	35 (88%)	43 (77%)		
Alcohol	C/C	105.56	6 (12%)	12 (26%)	0.073	1.00
	C/T	53.56	33 (65%)	26 (58%)		
	T/T	42.63	12 (23%)	7 (16%)		
	C/T & T/T	50.50	45 (88%)	33 (74%)		

*OR = odds ratio; [†]CL= confidence limits; [‡]M= mean of smoking amount (pack per day) or alcoholic amount (bottle per week) square duration (years).

MTHFR 다형성 유무에 따라 C/C type과 C/T & T/T type을 구분하여 비교했을 때, 의미 있는 차이가 있었고(P<0.001), odd ratio는 2.94 (1.67~5.17)였다(Table 2).

2) 위암 발생 부위와 MTHFR 유전자 다형성

환자군 내에서 종양 발생 부위에 따라 MTHFR 다형성의 분포를 비교한 결과, C/C, C/T, T/T 유전자형에서는 의미 있는 차이가 없었으나(P=0.260), odds ratio는 C/C형을 1로 보았을 때, C/T형이 7.73 (1.63~36.66), T/T형이 4.67 (0.82~26.60)이었다.

MTHFR 다형성 유무에 따라 C/C형과 C/T & T/T형을 구분하여 비교했을 때, 다형성 유무에 따른 위암 발생 부위는 의미 있는 차이가 있었고(P=0.006), odds ratio는 6.86 (1.48~31.86)이었다(Table 3).

3) 식생활 습관과 MTHFR 유전자 다형성

환자군 내에서 흡연 여부에 따라 MTHFR 다형성의 분포를 비교한 결과, C/C, C/T, T/T 유전자형에서는 의미 있는 차이가 없었고(P=0.236), odds ratio도 C/C형을 1로 보았을 때, C/T형이 0.49 (0.15~1.54), T/T형이 0.43 (0.11~1.68)이었다. MTHFR 다형성 유무에 따라 C/C형과 C/T & T/T형을 구분하여 비교했을 때, 다형성 유무에 따른 위암 발생 부위는 의미 있는 차이가 없었고(P=0.189), odds ratio는 0.47 (0.15~1.45)이었다. 또한, C/C, C/T, T/T 유전자형 각각의 흡연 측정량의 평균도 의미 있는 차이가 없었다(Table 4).

환자군 내에서 음주 여부에 따라 MTHFR 다형성 분포를 비교한 결과, C/C, C/T, T/T 유전자형에서는 의미 있는 차이가 없었고(P=0.073), odds ratio는 C/C형을 1로 보았을 때, C/T형이 0.39 (0.13~1.19), T/T형이 0.29 (0.08~1.13)로 의미가 없었다. MTHFR 다형성 유무에 따라 C/C형과 C/T & T/T형을 구분하여 비교했을 때, 다형성 분포에 따른 위암 발생 부위는 의미 있는 차이가 없었고(P=0.063), odds ratio는 0.37

(0.13~1.08)이었다. 그러나, C/C, C/T, T/T 유전자형에 따른 각각의 음주 축적량의 평균은 의미 있는 차이가 있었다 (T-test에서 P=0.03)(Table 4).

고 찰

인간의 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 유전자는 엽산 대사에서 필수 효소로서 염색체 1p36.3에 위치해 있는데(14), MTHFR은 호모시스테인을 메티오닌으로 메틸화시키는 5-methyl-tetrahydrofolate에 methyl-donor 형성에 관여한다.(15)

호모시스테인은 methionine synthase의 촉매 작용으로 S-adenosyl-homo cysteine (SAH)이 메티오닌으로 메틸화되어 형성되는데, 이때 코발라민이 보조 인자로 작용하고, 5-methyl-tetrahydrofolate (CH₃THF)가 기질로 쓰인다. CH₃THF는 flavine adenine dinucleotide (FAD)에 의존효소인 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)의 작용에 의해 형성되는데, 이는 엽산이 DNA와 RNA의 생합성에 사용될 때와 호모시스테인이 메틸화하여 단백질 생산에 이용될 때, 엽산의 공급원으로 쓰이는 중요한 대사산물이다. 이때, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)의 C677→T 다형성 변이(polymorphism)는 DNA와 RNA의 합성과 호모시스테인의 메틸화로 인한 단백질합성에 필요한 엽산 대사 과정에 영향을 미친다.(16)

Ueland 등(17)의 연구에 따르면 서양인의 평균 MTHFR 유전자 다형성의 발현 정도는 C/C형이 약 50%, C/T형이 약 40%, T/T형이 약 10% 정도로 보고하였는데, 본 연구의 정상인의 발현 정도의 결과와 큰 차이는 없었다.

Frosst 등(18)의 연구에 따르면 정상인 C/C형인 경우에 효소 활성도가 100%, C/T형인 경우에 약 65%, T/T형인 경우에 약 35%를 보인다고 보고하였다. MTHFR의 유전자 다형성 변이가 일어나면, 효소 활성도가 감소되어 methylene tetrahydrofolate를 증가시켜 우라실을 감소시킨다. 이는 DNA의 생합성 중에 우라실의 mis-incorporation을 일으켜 DNA double strand breaks를 일으키고, S-adenosyl-methionine (SAM)을 감소시켜 DNA 메틸화의 정도가 감소되어 DNA 손상과 저메틸화 등의 영향을 줘서 생체 내에서 발암성 변형을 일으키게 된다.(8,9)

Sharp 등(19)의 연구에 의하면 위장관계 종양과 유방암에서 MTHFR 유전자 다형성이 암 발생에 영향을 준다고 알려져 있고, Barbara 등(20)의 연구에 따르면 특히 대장, 직장에서의 신생 종양 발생에 영향을 준다고 알려져 있다. 본 연구에서는 MTHFR 유전자의 다형성 변이가 대장, 직장암뿐만 아니라 위암과도 연관이 있음을 보여 준다.

Shannon 등(21)의 연구에 의하면 T/T형에서 암의 발생이 더 증가한다고 보고되었는데, 본 연구의 결과에 의하면, T/T형보다 C/T형에서 위암과 관련성이 높았다.

Siewert(22)와 Hermanek(23)의 연구에 의하면, 근위부 위암에서의 예후와 합병증이 더 좋지 않다고 알려져 있는데, 이 연구에 의하면 MTHFR의 유전자 다형성이 위암의 발생 부위와도 연관이 있음을 보여 준다. Song 등(24)의 연구에 의하면 식도암과 MTHFR의 유전자 다형성이 연관이 있다고 알려져 있는데, 이는 근위부 위암과도 연관이 있을 것으로 여겨지고, 본 연구에서도 위암의 위치와 MTHFR의 유전자 다형성이 관련이 있었다.

Ulrich(25)와 Guttormsen 등(8)의 연구에 의하면 과호모시스테인 혈증과 엽산 결핍을 일으키는 흡연, 음주, 커피 등의 다양한 식생활 습관이 유전자와 환경의 상호 작용을 일으켜 MTHFR의 유전자 다형성과 연관이 있다고 알려져 있으나, 이 연구에서는 MTHFR의 유전자 다형성과 흡연력, 음주력은 특별한 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 음주 축적 양과 MTHFR의 유전자 다형성은 의미 있는 차이가 있었는데, 이는 alcohol에 대한 유전자 수준에서의 내성과 연관된다고 생각된다.

결 론

결론적으로 MTHFR 유전자 다형성 변이는 위암의 발생과 관련이 있고, 위암의 발생 위치와도 관련이 있다. 위암 환자에서 MTHFR 유전자 다형성 변이와 흡연력, 음주력과 의 연관성은 낮다고 할 수 있다.

REFERENCES

1. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, et al. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. BJOG 2002;109:784-791.
2. Finnell R, Barber R, Shalat S, et al. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes. Crit Rev Oral Biol Med 1998;9:38-53.
3. Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:12810-12815.
4. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PW, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. Circulation 1993;88:1463-1469.
5. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998;49:31-62.
6. Ray JC, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. Placenta 1999;20:519-529.
7. Gescher AJ, Sharma RA, Steward WP. Cancer Chemoprevention by dietary constituents: a tale of failure and promise.

- Lancet Oncol 2001;2:371-379.
8. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia ($>40\mu\text{mol l}^{-1}$). The Hordaland homocysteine study. *J Clin Invest* 1996;98:2174-2183.
 9. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3290-3295.
 10. Stern LL, Mason JB, Selhub J, Choi SW. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:849-853.
 11. Marugame T, Tsuji E, Inoue H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of colorectal adenomas. *Cancer Lett* 2000;151:181-186.
 12. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalyszyn J, Strokosch G. A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
 13. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1996;56:4862-4864.
 14. Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994;7:195-200.
 15. Bailey LB, Gregory JF III. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *Cancer Res* 1996;56:4862-4864.
 16. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:195-201.
 17. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SEP. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000;72:324-332.
 18. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
 19. Sharp L, Little J, Schofield AC, et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Lett* 2002;181:65-71.
 20. Ryan BM, Weir DG. Relevance of folate metabolism in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Lab Clin Med* 2001;138:164-176.
 21. Shannon B, Gnanasampanthan S, Beilby J, Iacopetta B. A polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predispose to colorectal cancers with microsatellite instability. *Gut* 2002;50:520-524.
 22. Siewert JR, Botcher K, Stein HJ, Roder JD, Busch R. Problem of proximal third gastric carcinoma, *World J Surg* 1995;19:523-531.
 23. Hermanek P. Prognostic factors in stomach cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:241-246.
 24. Song C, Xing D, Tan W, Wei Q, Lin D. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res* 2001;61:3272-3275.
 25. Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, et al. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:659-668.

= Abstract =**Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in Gastric Cancer**Won Seo, M.D., Won Cheol Park, M.D., Jeong Kyun Lee, M.D. and Jeong Jung Kim, M.D.¹Departments of Surgery and ¹Genetics, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

Purpose: Recently the role of vitamins, folate in particular, has been emphasized in the maintenance of health. Folate deficiency is known to give rise to developmental delay, immature vascular disease, neural tube defect, acute leukemia, atherosclerotic vascular disease, delivery defects, breast cancer, and particularly gastrointestinal neoplasia. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is an essential enzyme in folate metabolism, and influences DNA synthesis and DNA methylation. Generally, folate deficiency is associated with gastrointestinal neoplasms. The amino-acid-changing and enzyme-activity-reducing nucleotide polymorphism (766C→T/ Ala222Val) has been described in the MTHFR polymorphism and leads to low enzyme activity that may reduce the capacity of DNA methylation and possibly uracil mis-incorporation into DNA. These processes may be critical in the oncogenic transformation of human cells, especially in colorectal carcinomas. We investigated the relationship between the MTHFR polymorphism in gastric cancer and the tumor site, the smoking history, and the alcoholic history.

Materials and Methods: Ninety-six (96) individuals with gastric cancer and 287 healthy persons were analyzed. Blood sampling was performed, PCR-RFLP was analyzed, and MTHFR polymorphism genotypes of C/C, C/T, and T/T were obtained and analyzed statistically for their correlation.

Results: In the gastric cancer group there were 69 (72%) males and 27 (28%) females. There were also 58 cases (60%) involving the gastric lower body, 20 cases (21%) the gastric mid-body, and 18 cases (19%) the gastric upper body. In the control group there were 169 (59%) males and 118 (41%) females. Among the gastric cancer, 56 (61%) smoking patients, 40 (39%) non-smoking patients, 45(47%) alcoholic patients, 51 (53%) non-alcoholic patients. In the gastric cancer group, MTHFR polymorphisms were C/C in 18 (19%) cases, C/T in 59 (61%) cases, T/T in 19 (20%) cases. In the control group polymorphisms were C/C 116 (40%) cases, C/T 103 (36%) cases, and T/T 68 (24%) cases (P=0.045). In cases of lower gastric body cancer, polymorphisms were C/C in 16 (24%) C/C in 16 (24%) cases and C/T or T/T in 42 (72%) cases. In cases of upper and mid-body cancer, polymorphisms were C/C in 2 (5%) cases and C/T or T/T 36 (95%) cases (P=0.006). In the non-smoking patient group, polymorphisms were C/C in 5 (12%) cases and C/T or T/T in 35 (88%) cases. In the smoking patient group, C/C in 13 (23%) cases and C/T or T/T in 43 (77%) cases (P=0.189). In the non-alcoholic patient group, polymorphisms were C/C in 6 (12%) cases and C/T or T/T in 45 (88%) cases. In the alcoholic patient group, polymorphisms were C/C in 12 (26%) cases and C/T or T/T in 33 (74%) cases (P=0.063)

Conclusion: MTHFR polymorphisms are associated with gastric cancer and tumor site, but not with smoking and alcohol drinking. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2005;5:10-15)

Key Words: MTHFR, Single nucleotide polymorphism, Smoking, Alcohol-drinking