

Association between Caspase-3 Gene Polymorphism G>A (rs4647603) and Gastric Adenocarcinoma in North of Iran

Marziyeh Khorshidi Pachi¹,
Mohammad Shokrzadeh²

¹MSc Student in Genetic Sciences, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran

² Associate Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 12, 2017 Accepted November 26, 2017)

Abstract

Background and purpose: Gastric cancer is the second most common cause of cancer worldwide. Having a genetic predisposition plays an important role in cancer development. Defects in the apoptosis way may cause accumulation of immortal cells that ultimately lead to numerous disorders, including cancer. In both domestic and foreign apoptosis ways, caspase 3 plays a key role as executive caspase. Hence, polymorphisms in the caspase-3 gene could affect the activity of the gene and also the susceptibility to gastric cancer. The purpose of this study was to determine the polymorphisms of caspase-3 gene.

Materials and methods: This study was performed in 100 patients with gastric cancer and also 100 healthy people as benchmarks. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes. Then genotyping of the caspase-3 gene was carried out based on PCR-RFLP method and statistical analysis was done in MedCalc software V9.

Results: In this research, 200 subjects including 115 males and 85 females were studied. All subject were well matched for geographic area and race. The results showed a relationship between increase in AG genotype and gastric cancer (P=0.02, OR=2.01, 95% CI (1.09-3.69)).

Conclusion: Screening of caspase 3 polymorphism G>A (rs4647603) could be a marker in personal sensitivity to gastric cancer treatment and prevention process.

Keywords: gastric cancer, apoptosis, polymorphism, caspase 3

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 27 (156): 20- 27 (Persian).

بررسی همراهی پلی مورفیسم $G>A(rs4647603)$ ژن کاسپاز ۳ با آدنوکارسینوم معده در جمعیت شمال ایران

مرضیه خورشیدی پاچی^۱
محمد شکرزاده^۲

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده، دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌ها در سراسر جهان می‌باشد. داشتن استعداد ژنتیکی نقش مهمی در بروز سرطان معده دارد. نقص در مسیر آپوپتوز، ممکن است سبب تجمع سلول‌های نامیرا گردد که در نهایت منجر به اختلالات متعددی از جمله سرطان می‌شود. کاسپاز ۳، در هر دو مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز به عنوان کاسپاز اجرایی، نقش کلیدی ایفا می‌کند. بنابراین، پلی مورفیسم ژن کاسپاز ۳، می‌تواند بر فعالیت این ژن و در نتیجه استعداد ابتلا به سرطان معده تاثیر گذار باشد. هدف از این مطالعه، تعیین اثر پلی مورفیسم ژن کاسپاز ۳ بر روی سرطان معده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، مطالعه بر روی ۱۰۰ فرد مبتلا به سرطان معده و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل، انجام شد. در این مطالعه DNA ژنومی از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد. سپس ژنوتایپینگ ژن کاسپاز ۳، با استفاده از روش PCR-RFLP و آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار Medcalc وورژن ۹، صورت پذیرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۰۰ (۱۱۵ مرد و ۸۵ زن) نفر مورد بررسی قرار گرفتند که همگی آن‌ها از نظر ناحیه جغرافیایی و نژاد، یکسان انتخاب شدند. شواهد مبنی بر این بود که افزایش تعداد ژنوتیپ AG منجر به افزایش بروز بیماری سرطان معده شده است. ($p=0/02$, OR=2/01, CI 1/09-3/69).

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که غربالگری پلی مورفیسم کاسپاز ۳ ($G>A(rs4647603)$) می‌تواند به عنوان یک نشانگر مفید در تعیین حساسیت فردی به سرطان معده و کمک به راهکارهای پیشگیری و درمانی در افراد مستعد، مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: سرطان معده، آپوپتوز، پلی مورفیسم، کاسپاز ۳

مقدمه

پس از جراحی، دارای بقاء پایین حدود پنج سال بوده و فوت می‌کنند (۱، ۲). طی بررسی‌های انجام شده، میزان بقای پنج ساله در ایران، طی سال‌های گذشته (۱۵ درصد) افزایش یافته است ولی هم‌چنان، این میزان از کشورهایمانند چین، ایالات متحده،

در حال حاضر سرطان معده، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و دومین دلیل مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان می‌باشد. به دلیل پیش آگاهی ضعیف، این سرطان در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود و هم‌چنین به دلیل نا کارآمدی درمان‌های متداول، اکثر بیماران حتی

Email: mslamuk@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمد شکرزاده - ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۲. دانشیار، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۹/۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۹/۵

بگذارند (۱۲). هم‌چنین پلی مورفیسم ژن کاسپاز ۳ می‌تواند بر فعالیت این ژن و در نهایت استعداد ابتلا به سرطان معده تاثیر گذار باشد. مطالعات متعددی ارتباط بین بیان کاسپاز ۳ و سرطان‌های دستگاه گوارش را نشان داده‌اند. به هر حال ارزش پیش‌آگهی بیان کاسپاز ۳ تاکنون شناخته نشده است. ژن کاسپاز ۳ بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۴ در موقعیت 4q34 قرار دارد و دارای ۸ اگزون می‌باشد. (rs4647603) > A این ژن بر روی اگزون شماره دو قرار دارد. اگر چه اگزون شماره یک و دو از کاسپاز ۳ برای آمینواسیدها کد نمی‌شوند، اما این دو اگزون ابتدایی و اولین اینترون در رونویسی فعال کاسپاز ۳ شرکت می‌کنند و در نتیجه می‌توانند در بیان ژن تاثیر گذار باشند (۱۳).

با توجه به شیوع بالای آدنوکارسینوم‌های پیشرفته غیر قابل جراحی معده و پاسخ پایین بیماران به درمان‌های رایج (جراحی، رادیو تراپی و کموتراپی) در مازندران، این مطالعه برای اولین بار در کشور با هدف بررسی هم‌راهی پلی مورفیسم (rs4647603) > A ژن کاسپاز ۳ با بیماری سرطان معده، با استفاده از DNA ژنومیک استخراج شده از لوکوسیت‌های خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به کلینیک طبوبی ساری طراحی گردیده است.

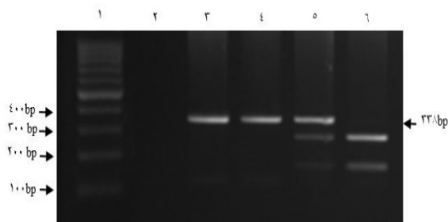
مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی، بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان معده، شناسایی شده بر اساس نتایج آندوسکوپی و پاتولوژی در کلینیک طبوبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، از شهریور ۱۳۹۳ تا بهمن ۱۳۹۴ و ۱۰۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل، که توسط پزشک متخصص تأیید گردیده و هیچ گونه علائم و سابقه خانوادگی بیماری نداشته‌اند، و بر اساس سن، جنس و محل زندگی (مازندران) همسان سازی شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا مقدار ۵ میلی لیتر خون محیطی از بیماران و گروه شاهد، پس از کسب

سوئیس، فرانسه و ژاپن کم‌تر می‌باشد (۳). هر ساله حدود ۷۹۸۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان معده تشخیص داده می‌شود که ۶۲۸۰۰۰ نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. در کشورهای آسیای شرقی مانند چین، مرگ و میر به علت سرطان معده، رتبه اول را در بین تمام سرطان‌های دیگر به خود اختصاص داده و این روند در طی دو دهه گذشته به سرعت رشد کرده است (۴). آپوتوز مرگ سلولی برنامه ریزی شده و کاملاً حفاظت شده می‌باشد که نقش مهمی را در رشد و نمو اندام‌ها، هموستاز سلولی، انهدام سلول‌های فرسوده، سلول‌های از کنترل خارج شده و سرطانی ایفا می‌کند و نقش مهمی در دفاع بر علیه سرطان‌ها دارد (۵). لذا در سال‌های اخیر درمان انتخابی سلول‌های سرطانی به وسیله القا آپوتوزیس هدف اصلی تحقیقات سرطان می‌باشد (۶). نقص در مسیر آپوتوز، نقش مهمی در بیماری زایی سرطان ایفا می‌کند (۷). در انسان آپوتوز دارای مسیر بیرونی (وابسته به رسپتور) و مسیر داخلی (وابسته به میتو کندری) می‌باشد که هر کدام از این مسیرها از کاسپازهای متفاوتی استفاده می‌کنند. کاسپازها جزو خانواده سیستمین-آسپارات پروتازها، و واسطه‌های مهم روند آپوتوز می‌باشند. در مسیر بیرونی از کاسپازهای ۸ و ۱۰ به عنوان کاسپازهای آغازگر استفاده می‌شود در حالی که در مسیر داخلی از کاسپاز ۹ به عنوان کاسپاز آغازگر استفاده می‌گردد هم‌چنین هر دو مسیر همگرا بوده و از کاسپازهای ۳، ۶ و ۷ در مسیر مشترک استفاده می‌شود که نهایتاً منجر به فرایند آپوتوز و انهدام سلول می‌گردد (۸، ۱۰). در این میان، کاسپاز ۳ در مسیر مشترک، که در فعال‌سازی آپوتوز، به عنوان کاسپاز اجرایی مشارکت دارد، مستقیماً توسط کاسپاز ۸، ۹، ۱۰ در سلول‌های آپوتوتیک به وسیله مسیرهای داخلی و خارجی فعال می‌شود، نقش کلیدی در این فرایند ایفا می‌کند (۱۱). پلی مورفیسم‌های ژنتیکی در ژن کاسپازها ممکن است بر ریسک ابتلا به سرطان از طریق تغییر در سطوح بیان و عملکرد این ژن‌ها تاثیر

فرمتناز، ایتالیا) به یک میکروتیوپ ۰/۲ اضافه گردید سپس درب آن را بسته و به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه گردید.

محصول هضم را برای مشاهده بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد برده و سپس الکتروفورز به مدت ۴۵ دقیقه با ولتاژ ۸۰ در دمای اتاق انجام شد و توسط دستگاه Gel Doc آشکارسازی باندها صورت گرفت.



شکل شماره ۱: ژل آگارز ۱/۵ درصد مربوط به RFLP جهت بررسی پلی مورفیسم (۴۶۴۷۶۰۳) ژن کاسپاز ۳

در شکل شماره ۱، ردیف‌های شماره ۴، ۵ و ۶ به ترتیب بیان گر ژنوتیپ‌های GG، AG و AA می‌باشند. نتایج در مقابل محصول PCR فاقد اثر آنزیم (ردیف ۳) و DNA Ladder (ردیف ۱) نشان داده شده‌اند. ردیف شماره ۲، کنترل منفی می‌باشد.

در این مطالعه بررسی‌های آماری از نرم افزار Medcalc (Version.40.1.12)، آزمون‌های آماری Chi-square (χ^2) و در صورت نیاز آزمون odds Ratio (OR) استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۰۰ فرد سالم از نظر پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (G>A(rs4647603) در ژن کاسپاز ۳ مورد بررسی قرار گرفت. در این پلی مورفیسم تبدیل نوکلئوتید گوانین به آدنین صورت می‌گیرد. برای این پلی مورفیسم، سه حالت ژنوتیپی GG، AG و AA وجود دارد. در مجموع از ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان معده، ۵۷

رضایت آگاهانه گرفته شد و سپس DNA ژنومی، توسط کیت استخراج DynaBio بر طبق دستورالعمل شرکت تکاپو زیست، برای نمونه‌های افراد بیمار و استفاده از روش استخراج نمکی (salting out) برای افراد کنترل، از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد و تعیین ژنوتیپ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز، به روش هضم آنزیمی PCR-RFLP انجام گردید. تکثیر، با استفاده از یک جفت پرایمر اختصاصی، صورت گرفت و قطعه‌ای به طول ۳۳۸ جفت باز تولید شد. توالی پرایمرها، در جدول شماره ۱، ذکر شده است. برای آماده سازی نمونه‌ها جهت PCR، ۵ میکرولیتر از DNA ژنومی با ۱۲ میکرو لیتر از mastermix (شرکت تکاپو زیست، ایران) و ۰/۸ میکرو لیتر از پرایمرهای مربوطه در جدول شماره ۱، با هم مخلوط گردید. در نهایت با آب مقطر آن را به حجم ۲۵ میکرو لیتر رساندیم، سپس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز با برنامه دمایی و اسرشته سازی اولیه 94°C به مدت ۵ دقیقه، و اسرشته سازی ثانویه در 94°C به مدت ۳۰ ثانیه، دمای $61/5^{\circ}\text{C}$ برای اتصال آغاز گر ها به مدت ۳۰ ثانیه و دمای 94°C جهت بسط آغاز گر ها، به مدت ۳۰ ثانیه به تعداد ۳۶ سیکل جهت تکثیر و بسط نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای 72°C انجام شد.

جدول شماره ۱: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده و آنزیم

محصول PCR	آنزیم محدود الاثر	توالی پرایمر	محل
G: ۳۳۱ bp+ ۱-۷ bp A: ۳۳۸ bp	PvuII	Forward: CTTCCAGAGAGATAGTTGCAGG Reverse: GATCTGGCAGACATTTACAAGG	G>A Rs (۴۶۴۷۶۰۳)

برای بررسی صحت قطعه به دست آمده محصول PCR، از ژل آگارز ۱/۵ درصد در کنار نشان گر استفاده شد. پس از اطمینان از قطعه به دست آمده، جهت هضم آنزیمی، ۸ میکرو لیتر از محصول PCR جایگاه G>A(rs4647603) را با ۱ میکرو لیتر از بافر به همراه ۰/۲ میکرو لیتر از آنزیم محدود الاثر PVUII (شرکت

جدول شماره ۳: بررسی فراوانی الی کاسپاز ۳

ژن	گروه بیمار		p	κ ²	n (درصد)
	الل	زن			
کاسپاز ۳	G	۷۷/۵	۸۲/۵	۰/۲۶	۱/۲۲
	A	۲۲/۵	۱۷/۵		

بر اساس نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون Chi-Square (p=۰/۲۶, κ²=۱/۲۲)، به دلیل این که P-value کم‌تر از ۰/۰۵ نمی‌باشد، تفاوت معنی‌داری در توزیع الی پلی مورفیسم (۴۶۴۷۶۰۳) ژن کاسپاز ۳، بین دو گروه بیمار و کنترل وجود نداشته است.

بحث

سرطان معده، در حال حاضر به دلیل موارد بالای ابتلا به آن، پیش‌آگهی ضعیف و روش‌های درمانی محدود، از جمله سرطان‌های کشنده در دنیا می‌باشد (۱۴). علت بروز سرطان معده، کاملاً مشخص نیست. عواملی مانند آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری، ژنتیک، عوامل محیطی، تغذیه، الکل، بیماری‌های زمینه‌ای مانند پولیپ خوش‌خیم معده و زخم مزمن، در ایجاد آن شناسایی شده است (۱۶، ۱۵). بهترین روش شناسایی سرطان معده بررسی‌های آندوسکوپی و پاتولوژی می‌باشد و درمان نه چندان کارآمد این بیماری شیمی‌درمانی و برداشت معده است (۱۸، ۱۷). به دلیل شیوع بالای سرطان معده در شمال کشور (مازندران) و بقاء پایین این بیماران حتی پس از عمل جراحی، این مطالعه به منظور بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم (rs4647603) A>G کاسپاز ۳ و حساسیت به سرطان معده، طراحی و اجرا گردیده است. آپوتوز، یک پروسه بیولوژیکی ضروری می‌باشد و نقش مهمی در کنترل تعداد سلول در طول توسعه اولیه دارد. آپوتوز، برای از بین بردن سلول‌های صدمه دیده یا سلول‌هایی که از لحاظ ژنتیکی متحمل تغییر شده‌اند بسیار مهم می‌باشد. آسیب در مکانیزم آپوتوز، اغلب در

نفر (۵۷ درصد) دارای ژنوتیپ GG، ۴۱ نفر (۴۱ درصد) دارای ژنوتیپ AG و دو نفر (۲ درصد) دارای ژنوتیپ AA بودند و این میزان برای گروه کنترل با سه ژنوتیپ GG، AG و AA به ترتیب ۷۰، ۲۵ و ۵ درصد بوده است. جهت بررسی معنی دار بودن نتایج از آزمون Chi-Square استفاده شد. κ²=۶/۴۹۵ با مقدار p=۰/۰۳۸۹ به دست آمد. بر اساس این آزمون، تفاوت معنی‌داری بین ژنوتیپ‌ها، در دو گروه مورد مطالعه مشاهده گردید (p < ۰/۰۵). در ادامه به منظور تعیین CI، OR و p-value از آزمون Odds-Ratio با کمک برنامه نرم افزاری Med calc استفاده گردید. توزیع فراوانی ژنوتیپی در دو گروه بیماران مبتلا به سرطان معده و گروه کنترل در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

جدول شماره ۲: نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده

شده در پلی مورفیسم rs ۴۶۴۷۶۰۳ ژن کاسپاز ۳

ژن	OR (۹۵٪ CI)	گروه کنترل n (درصد)	گروه بیمار (درصد) n	ژنوتیپ	p
کاسپاز ۳	Ref (۱)	۷۰ (۷۰)	۵۷ (۵۷)	GG	۰/۰۳
	(۱/۰۹-۳/۶۹)	۲۵ (۲۵)	۴۱ (۴۱)	AG	۰/۰۲
	(۰/۰۹-۲/۶۲)	۵ (۵)	۲ (۲)	AA	۰/۰۴

همان‌طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد، تفاوت توزیع ژنوتیپ AG در افراد بیمار و کنترل، معنادار بوده است (P = ۰/۰۲). با توجه به میزان OR به دست آمده، احتمالاً این ژنوتیپ خطر ابتلا به آدنوکارسینوما را افزایش می‌دهد و یک فاکتور خطر و منفی محسوب می‌شود. هم‌چنین برای این پلی مورفیسم دو حالت الی A و G وجود دارد. نتایج نشان داد که در جمعیت بیمار، فراوانی الی G برابر ۷۷/۵ درصد و فراوانی الی A برابر ۲۲/۵ درصد و در گروه کنترل، فراوانی الی G برابر با ۸۲/۵ درصد و فراوانی الی A برابر با ۱۷/۵ درصد بوده است. توزیع فراوانی الی در دو گروه بیماران مبتلا به سرطان معده و گروه کنترل در جدول شماره ۳ خلاصه شده است.

رشد نئوپلاستیك دیده می‌شود. كثریت وقوع آپوپتوز در بافت توموری بر روی نتیجه بیماری تأثیر می‌گذارد. بنابراین آگاهی از مسیرهای القایی متفاوت آپوپتوز، در سرطان‌ها و ارتباط آن با پیشرفت بیماری، به توسعه یک روش درمانی خاص كمك می‌کند (۱۹).

کاسپازها جزء خانواده سیستمین پروتئازها هستند که نقش مهمی در تنظیم و اجرا آپوپتوز دارند. در چندین مطالعه مشخص شده است که کاسپازها با سرطان‌های انسانی از جمله سرطان معده، مرتبط هستند و بین سطح بیان آن‌ها و پیش آگهی بیماری رابطه معنا داری وجود دارد (۱۰).

مطالعات متعددی ارتباط بین بیان کاسپاز ۳ و سرطان‌های دستگاه گوارش را نشان داده‌اند. به هر حال ارزش پیش آگهی بیان کاسپاز ۳ تاکنون شناخته نشده است. کاسپاز ۳ یکی از فاکتورهای کلیدی در آپوپتوز است و مستقیماً توسط کاسپاز ۸، ۹، ۱۰ در سلول‌های آپوپتوتیک به وسیله مسیرهای داخلی و خارجی فعال می‌شود تا آپوپتوز را آغاز کنند (۱۱). در این مطالعه به منظور بررسی فراوانی آللی (A, G) و ژنوتیپ‌های کاسپاز ۳ (A/A, A/G, G/G) در جمعیت مورد مطالعه، ۱۰۰ فرد کنترل و ۱۰۰ فرد بیمار، از روش PCR-RFLP استفاده گردید و نتایج نشان داد که، احتمالاً ژنوتیپ

AG خطر ابتلا به بیماری سرطان معده را افزایش می‌دهد و یک فاکتور خطر محسوب می‌شود. در سال ۲۰۱۳، شکرزاده و همکاران پلی مورفیسم $712C>T$ ژن کاسپاز ۹ را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها DNA را از لایه بافی کسوت خون محیطی جدا کردند و از روش PCR-RFLP برای بررسی ژنوتیپی استفاده کردند. نتایج نشان داد که الل T، ریسک ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد (۶). از این مطالعه نتیجه می‌شود که پلی مورفیسم کاسپازها می‌تواند با سرطان معده مرتبط باشد. Xu و همکاران، پلی مورفیسم $C>G$ (rs2705901) ژن کاسپاز ۳ را بر روی ۱۴۴۹ زن چینی مبتلا به سرطان آندومتر که ۳۰ تا ۶۹ سال داشتند،

مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که ژنوتیپ GG در مقایسه با CC، به طور چشمگیری با افزایش ریسک ابتلا به سرطان آندومتر مرتبط است (۴/۹۵- $OR=2/25$ ، $95\%CI=1/03$). در سال ۲۰۱۱، میتال و همکاران با مطالعه بر روی کاسپازهای متفاوت در افراد مبتلا به سرطان پروستات در شمال هند، در رابطه با پلی مورفیسم $G>A$ (rs4647603) کاسپاز ۳، به این نتیجه رسیدند که الل G و ژنوتیپ AG و GG، ریسک ابتلا به سرطان پروستات را افزایش می‌دهد (۲۰). نتایج مطالعات فوق، هم راستا با مطالعه حاضر بوده است.

این مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم کاسپاز ۳ $G>A$ (rs4647603) با ریسک ابتلا به سرطان معده مرتبط می‌باشد. هم‌چنین این مطالعه تأیید می‌کند که، پلی مورفیسم $G>A$ که در UTR^{5'} از کاسپاز ۳ قرار دارد در رونویسی ژن کاسپاز ۳ نقش دارد و در بیان ژن تأثیر می‌گذارد.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، پیشنهاد می‌شود که غربالگری پلی مورفیسم کاسپاز ۳ می‌تواند در پیش آگهی بیماری، پیشگیری از پیشرفت بیماری و هم‌چنین استفاده از راهکارهای درمانی مناسب در جهت افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان معده، كمك کننده باشد. این پژوهش، یک مطالعه تکمیلی بر مطالعات پیشین منتشر شده در بررسی پلی مورفیسم ژن‌های مسیر آپوپتوز در سرطان معده، به عنوان شاخصی برای حساسیت ژنتیکی به سرطان می‌باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان بدین وسیله از تمامی افراد شرکت کننده در این تحقیق نهایت تشکر را دارند. علاوه بر این از زحمات کارکنان بخش آزمایشگاه و آندوسکوپی کلینیک طبوبی ساری نهایت قدردانی را دارند.

References

- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg*. 2005; 241(1):27-39.
- Dragovich T, Campen C. Anti-EGFR Targeted Therapy for Esophageal and Gastric Cancers: An Evolving Concept. *J Oncol*. 2009; 2009:804108.
- Veisani Y, Delpisheh A. Survival rate of gastric cancer in Iran; a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016; 9(2): 78–86.
- Zhang L, Hou YH, Wu K, Zhai JS, Lin N. Proteomic analysis reveals molecular biological details in varioliform gastritis without *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2010. 16(29):3664-3673.
- Israels LG, Israels ED. Apoptosis. *The Oncologist*. 1999; 4(4):332-339.
- Shokrzadeh M, Abediankenari S, hagh aminjan H, Ghasemi M, Hoseini V, Jeivad F, et al. Caspase 9 Promoter Polymorphis in Gastric Cancer, Mazandaran Province . *J Mazand Univ Med Sci*. 2013; 23(98): 2-7 (Persian).
- Hashemi M, Karami-Tehrani F, Farzami B. Caspase dependent apoptosis induced by Cladribine in the estrogen receptor negative breast cancer cell line, MDAMB468. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*. 2003; 14(4):303-310.
- Sadowski-Debbing K, Coy J, Mier W, Hug H, Loss M. Caspases – Their Role in Apoptosis and Other Physiological Processes as Revealed by Knockout Studies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2002; 50(1): 19-34.
- Kaufmann SH, Hengartner MO. Programmed cell death: Alive and well in the new millennium. *Trends Cell Biol*. 2001; 11(12):526-534.
- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature*. 2000; 407(6805):770-760.
- Chen DL, Engle JT, Griffin EA, Miller JP, Chu W, Zhou D, et al. Imaging caspase-3 activation as a marker of apoptosis-targeted treatment response in cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015; 17(3):384-393.
- Xu HL, Xu WH, Cai Q, Min Feng, Jirong Long, Wei Zheng, et al. Polymorphisms and haplotypes in the caspase 3, 7 and 8 genes and risk of endometrial cancer: a population-based case control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(7):2114-2122.
- Chen K, Zhao H, Hu Z, Wang LE, Zhang W, Sturgis EM, et al. Caspase 3 polymorphisms and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19):6343-6349.
- Lin X, Zhao Y, Song W, Zhang B. Molecular classification and prediction in gastric cancer. *Comput Struct Biotechnol J*. 2015; 13: 448-458.
- Selgrad M, Bornschein J, Rokkas T, Malfertheiner P. Clinical aspects of gastric cancer and *Helicobacter pylori*-screening, prevention, and treatment. *Helicobacter*. 2010; 1:40-45.
- Hamajima N, Naito M, Kondo T, Goto Y. Genetic factors involved in the development of *Helicobacter pylori*.

- related gastric cancer. Cancer Sci.2006; 97(11):1129-1138.
17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med. 2001;345(10):725-730.
 18. Hwang J. Resectable esophageal, gastroesophageal and gastric cancers: therapy is distinct for gastric cancer. Am Soc Clin Oncol Book.2008.P 172–176.
 19. Jonges LE, Nagelkerke JF, Ensink NG, Velde EA, Tollenaar RA, Fleuren GJ, et al. Caspase 3 activity as a prognostic factor in colorectal carcinoma. Lab Invest.2001; 81(5):681-688.
 20. Mittal RD, Mittal T, Singh AK, Mandal RK. Association of Caspases with an Increased Prostate Cancer Risk in North Indian Population. DNA Cell Biol. 2012; 31(1):67-73.

Archive of SID