فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۳۸، جلد ۱۰، شماره ۳، تابستان۹۶، صفحه ۷۳ تا ۸۱

تاثیر عصاره چای سبز بر میزان بیان ژن HER2 در رده سلول‌های سرطانی معده (AGS)

سپیده درخشان[۱]، زهرا دیلمی خیابانی[۲]
۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، زنجان.ایران.
۲-استادیار،گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان، زنجان. ایران.Deilamiz@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۱ تاریخ پذیرش: ۹۶/٤/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان است. نتایج مطالعات ارتباطی میان ژن HER2 و یکی از علل ایجاد سرطان معده را به اثبات رسانده است. فعالیت کاتچین‌های گیاه چای سبز با خاصیت ضدسرطانی موجب مهار سلول‌های سرطانی می‌شود. با در نظر گرفتن این سه فاکتور ، تغییرات میزان بیان ژن HER2 پس از تیمار سلول‌های سرطانی معده با عصاره چای سبز بررسی گردید

روش کار: غلظت های ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml از عصاره چای سبز در ۲ گروه ٤۸ و ۷۲ ساعت بر سلول‌های AGS تیمار گردید. استخراج RNA، سنتز cDNA و بررسی میزان بیان ژن‌ها توسط Real time PCR انجام شده و تغییرات بیان ژن مذکور با کمک آنالیزهای آماری انجام گردید.

یافته ها: نتایج آنالیز داده‌ها نشان دهنده افزایش میزان بیان ژن HER2 در غلظت ۸۰۰ و کاهش میزان بیان در غلظت ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml بوده و این کاهش متاثر از افزایش غلظت و افزایش زمان می‌باشد. در گروه ۷۲ ساعت و غلظت ۲۰۰۰ µg/ml عصاره چای سبز حداکثر کاهش میزان بیان ژن HER2 مشاهده شده است.

نتیجه گیری: عصاره چای سبز در غلظت‌های بالا(۲۰۰۰ µg/ml)، موجب کاهش میزان بیان ژن HER2 شده که این عامل می-تواند موجب جلوگیری از رشد و پیشروی سلول‌های سرطانی معده شود.

واژه های کلیدی: سرطان معده ، ژن HER2 ، چای سبز.

مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع پس از سرطان ریه و دومین عامل مرگ به واسطه سرطان در جهان است. عوامل مختلفی متشکل از عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن دخیل هستند(۱۹، ۶). مطالعات نشان داده که نقص در عملکرد برخی ژن‌ها موجب بروز سرطان معده می‌شود. به عنوان مثال تکثیر بی‌رویه و اختلال در میزان بیان ژن گیرنده‌های EGFR، می تواند نقش مهمی در بروز سرطان معده داشته باشد. ژن HER2 یکی از اعضای خانواده EGFR بوده و با نام ErbB2 نیز خوانده می‌شود. این خانواده متشکل از چهار عضو(4-1)HER می‌باشد. سطح بالایی از بیان پروتئین‌های EGFR در طیف گسترده‌ای از تومورهای انسانی مشاهده شده است. مطالعات مختلف عنوان می‌کند که افزایش بیان HER2 نقش مهمی در پاتوژنز و تهاجم پذیری سلول‌های توموری ایفا می‌کند و این افزایش میزان بیان مرتبط با سرطان‌های تخمدان، مری، پستان و معده می‌باشد. HER2 به عنوان گیرنده واسط در شبکه پیام رسانی عمل کرده و جزئی از مسیر انتقال بوده که با فعال کردن مسیر سیگنالی درون سلولی، موجب رشد و تکثیر سلول می-شود. هم چنین در فرآیند تمایز، مهاجرت و زنده ماندن سلول‌ها دخالت دارد. اتصال لیگاند EGF به گیرنده HER2 در فسفوریلاسیون تیروزین کیناز و انتقال سیگنال به صورت همو دایمر HER2 و یا هترودایمر HER2 با دیگر اعضاء خانواده EGFR انجام می‌پذیرد(۲۳، ۲۱، ۹).

www.SID.ir

مطالعات مختلف نشان می‌دهد که میزان بیان بالای HER2 یکی از علل ایجاد انواع سرطان است به طوری که در سلول‌های توموری افزایش پاسخ نسبت به مقادیر فاکتورهای رشد باعث افزایش بیان ژن HER2 می‌شود. پروتئین HER2 نقش کلیدی در تغییر به سمت بدخیمی دارد. مطالعات در رابطه با سرطان معده نیز انجام شده است که در این راستا می‌توان به نتایج سودمند مطالعه Gravalos در سال ۲۰۰۸ در زمینه تغییرات بیان ژن‌های درگیر در سرطان معده اشاره کرد که ژن HER2 را یکی از ژن‌های کاندیدا در ایجاد سرطان معده معرفی می-کند(۱۰). هم چنین مطالعه Narikazu Boku درسال ۲۰۱۴ در بررسی بیماران مبتلا به سرطان معده که تست HER2 در آن ها مثبت اعلام شده بود، گامی در تایید نقش کلیدی این ژن در ایجاد سرطان معده می‌باشد(۷). از این‌رو پیش آگهی و بررسی تغییرات بیان آن در تشخیص علت سرطان و انتخاب نوع دارو و روش درمانی می‌تواند موثر واقع شود. هرچند داروهای شیمیایی عملکرد سریع و کارایی چشم گیر دارند اما اثرات و عوارض جانبی و نامطلوب آن ها روند درمان را با مشکل مواجه می‌کند. از این رو، بهره‌گیری از عوامل گیاهی برای درمان بیماری‌ها در جوامع امروزی رو به پیشرفت بوده و مطالعات بر روی بسیاری از منابع طبیعی هم چون میوه‌جات، سبزیجات و عصاره‌های گیاهی در شناخت ترکیبات و فواید آن ها انجام شده است با این حال استفاده از گیاهان دارویی نیاز به اطلاعات دقیق علمی داشته که لازمه تحقیقات جامع و آزمایشات تخصصی در این راستا است و باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد(۱). در سال‌های اخیر تحقیقات به سمت اثرات محافظتی و ضدسرطانی با منشاء طبیعی بیشتر شده می باشد. مطالعه بسیاری بر تاثیر گیاهان دارویی در بهبود سرطان معده انجام گرفته‌است. به طور مثال، اجزاء عصاره زعفران در بررسی ژن‌های کاندیدا در رده سلولی AGS توسط Hoshyar انجام شده و نتیجه آن مهار رشد سلول‌ها توسط گیاه دارویی زعفران بوده است(۱۲). از بین گیاهان دارویی که از گذشته تا به امروز برای درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شد، می‌توان به چای سبز اشاره کرد. چای سبز، یکی از عامه پسندترین نوشیدنی‌ها در سراسر جهان می باشد. چای سبز در درمان بیماری-های سرطان، چاقی، دیابت، تصلب شرایین، بیماری‌های اعصاب، پوسیدگی دندان، هپاتیت، آلرژی و عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مفید است. مطالعات بسیاری در آزمایش‌های مدل حیوانی و رده‌های سلولی، اثرات ضدسرطانی پلی‌فنول‌های چای سبز را نشان داده‌است. پلی فنول‌های مهم در چای سبز، گالوکاتچین(GC)، اپی گالوکاتچین(EGC(Epigallocatechin، اپی کاتچین-۳-گالات(ECG) Epicatechingallate و اپی گالوکاتچین-۳-گالات(EGCG) Epigallocatechin-3-gallate است(۱۵، ۱۱). خاصیت ضدسرطانی چای سبز در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است. در این راستا می‌توان به مطالعه Mepur H. Ravindranath در سال ۲۰۰۶ اشاره کرد که تیمار اجزای چای سبز بر رده-های سلولی سرطان تخمدان و سرطان پروستات را انجام داده و عنوان کرد که اجزای چای سبز در مهار تکثیر سلول سرطانی نقش کلیدی دارد(۱۷). هم چنین Jie qin و همکارانش در سال ۲۰۰۷ با تاثیر اجزای عصاره چای سبز به خصوص EGCG در رده سلول‌های سرطانی مثانه انسان عنوان کردند که درمان EGCG وابسته به دوز و زمان باعث مهار رشد سلولی و زنده ماندن سلول ها و آپوپتوز خواهد شد(۱۶). با توجه به خاصیت ضدسرطانی چای سبز و ویژگی ژن HER2 در ایجاد سرطان، در این مطالعه، سلول های آدنو کارسینومای معده با عصاره آبی چای سبز در غلظت‌های مختلف و در دو بازه زمانی متفاوت تیمار شدند تا تاثیر این عصاره بر روی میزان بیان ژن HER2 در این سلول ها بررسی گردد.

Archive of SID

www.SID.ir

مواد و روش ها

تهیه عصاره چای سبز

گیاه چای سبز در آزمایشگاه زیست شناسی دانشگاه آزاد واحد زنجان شناسایی و صحت آن اعلام شد. عصاره آبی چای سبز، به روش ماسراسیون از طریق محلول به دست آمده از ۵۰g پودر آسیاب شده چای سبز با ۵۰۰میلی لیتر آب مقطر به‌دست آمد. محلول ۱۵ دقیقه در دمای جوش دستگاه بن‌ماری قرار گرفته و پس از گذشت ۲۴ ساعت برای حذف ناخالصی‌ها سانتریفیوژ شد. در نهایت عصاره مذکور توسط دستگاه روتاری تغلیظ و با فیلتر میکروبی استریل گردید(۳).

کشت سلول های آدنوکارسینومای معده

رده سلولی AGS از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران خریداری شده و با محیط کشت کامل حاوی۸۹٪ DMEM، ۱۰٪ FBS و ۱٪ pen/strep در پلیت های مدنظر کشت داده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت، سلول‌ها با عصاره چای سبز در غلظت‌های ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml تیمار گردید(۴). یک چاهک از پلیت حاوی سلول‌ها به عنوان کنترل بدون افزودن عصاره در نظر گرفته‌شد. این مرحله در ۲ گروه ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت آماده گردید. پس از گذشت زمان مشخص شده برای هر گروه سلول ها با تریپسین تیمار شده و جهت استخراج RNA جمع آوری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA

استخراج RNA توسط کیت RNX-Plus(سیناژن) از سلول ها انجام گرفت و کیفیت خلوص و غلظت RNA اندازه‌گیری شد. در ادامه، سنتز cDNA از RNA استخراج شده با استفاده از کیت (AccPower Bioneer CycleScript RT PreMix [dN6]) انجام گرفت.

واکنش Real time PCR

واکنش Real time PCR برای ژن های HER2 با استفاده از پرایمرهای (F)5'ATCTGCCTGACATCCACG3' و (R) 5'GCAATCTGCATACACCAGTTC3' و ژن GAPDH با پرایمرهای (F) 5'ACCCAGAAGACTGTGGATGG3' و (R) 5'TCTAGACGGCAGGTCAGGTC3' به عنوان کنترل داخلی انجام گرفت(۱۸، ۵). بررسی معنی داری نتایج با کمک آزمون t-test انجام شد.

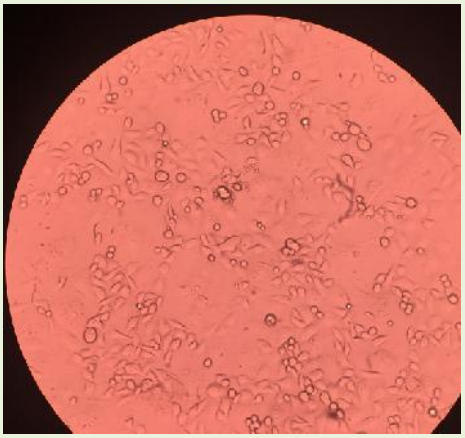
نتایج:

در شکل ۱ تعداد 10^5 سلول AGS در پلیت های ۱۲ چاهکی کشت داده شده و وضعیت سلول‌ها قبل از تیمار بررسی شد. میزان بیان ژن HER2 با استفاده از کنترل داخلی GAPDH و با دستگاه Real time PCR بررسی گردید که نمونه ای از گراف های تکثیر این ژن ها در شکل ۲ آورده شده است. نتایج آنالیز نشان داد در تیمار ۴۸ ساعت، روند تغییرات بیانی ژن HER2 نسبت به گروه کنترل، در غلظت ۸۰۰ µg/ml افزایش معنی‌دار داشته است. در غلظت‌های ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml تغییرات بیان ژن HER2 در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌دار را نشان داده به صورتی که با افزایش غلظت، میزان بیان ژن HER2 کمتر می‌شود و می‌توان گفت در غلظت‌های ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml، کاهش بیان تحت تاثیر دوز بوده به‌طوری که غلظت ۲۰۰۰ µg/ml، بیشترین کاهش بیان ژن HER2 را نشان داده است. درتیمار ۷۲ ساعت تغییرات میزان بیان ژن HER2 نسبت به گروه کنترل از نظر کاهش و افزایش مشابه گروه ۴۸ ساعته بوده است اما این نکته حائز اهمیت است که در آزمایش ۷۲ ساعته با توجه به این که زمان طولانی‌تری پس از تیمار عصاره، سپری شده است، تغییرات میزان بیان HER2 نسبت به تیمار ۴۸ ساعته بیشتر مشاهده شد. هم چنین تغییرات بیانی ژن در غلظت‌های ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ µg/ml وابسته به دوز عصاره بوده از این رو با افزایش غلظت عصاره تغییرات بیانی ژن به سمت کاهش پیش می‌رود. در جدول ۱ تغییرات بیانی ژن HER2 در آزمایش‌های ۴۸ و ۷۲ ساعت

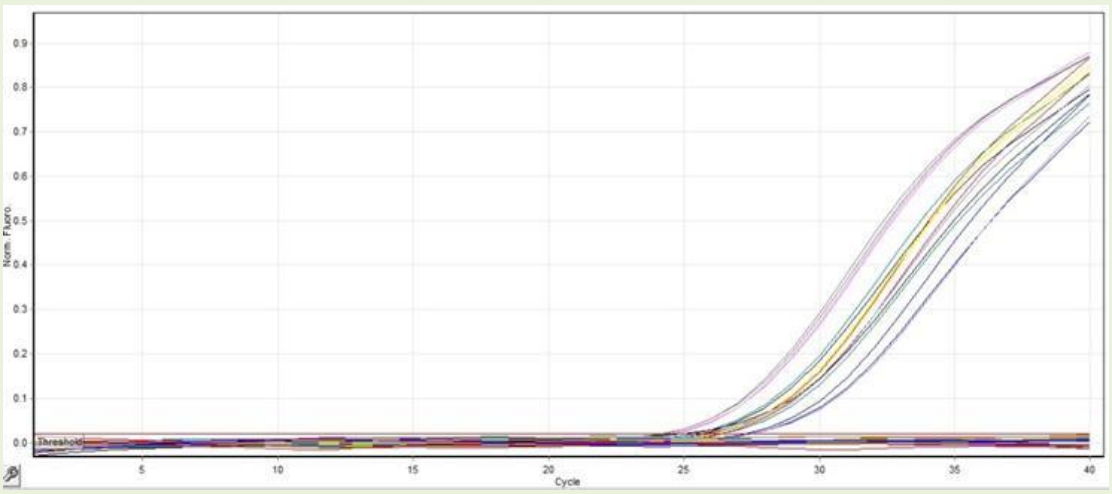
Archive of SID

www.SID.ir

آورده شده که نشان می‌دهد عصاره چای سبز در غلظت‌های بالا و با افزایش زمان موجب کاهش بیان ژن HER2 می‌شود(جدول ۱).



شکل ۱- سلول های AGS به خوبی به پلیت متصل شده اند

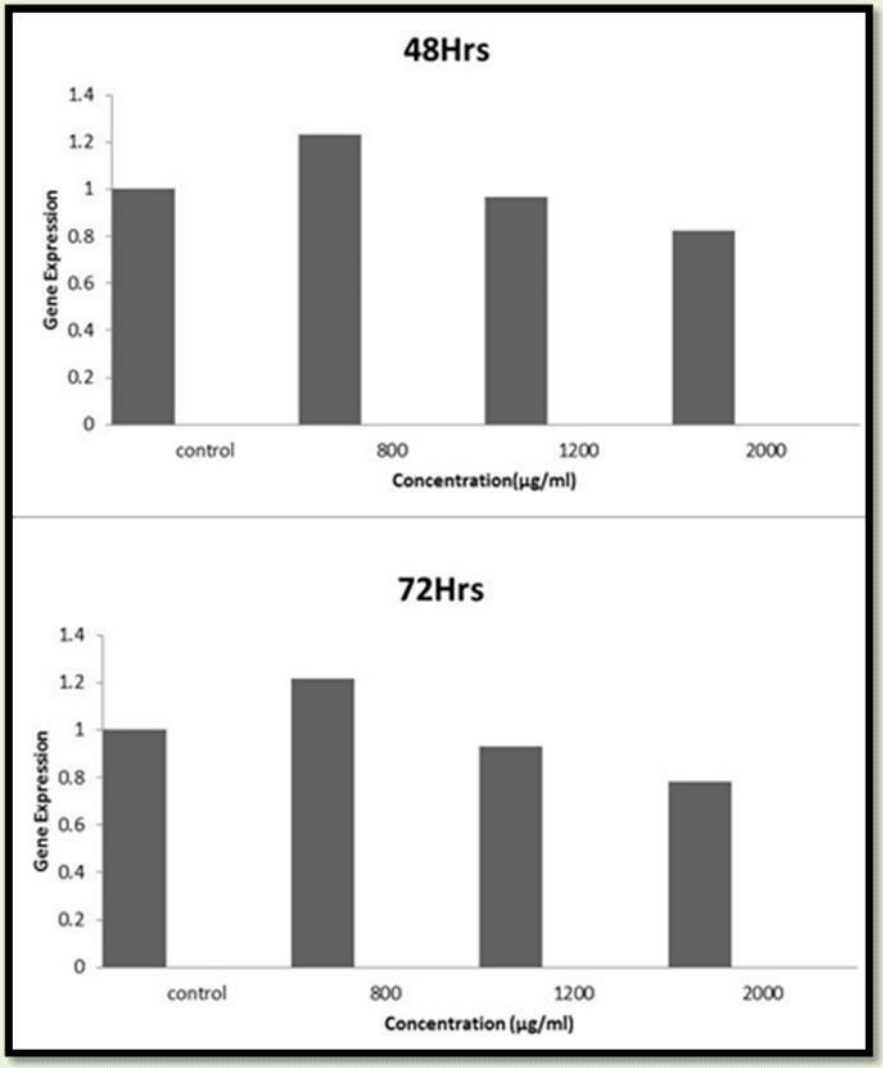


شکل ۲- نمونه ای از گراف های تکثیر ژن های HER-2 و کنترل داخلی GAPDH با استفاده از دستگاه Real time PCR

جدول ۱- نتایج تغییرات بیانی ژن HER2 در آزمایش ۴۸ و ۷۲ ساعت

زمان	غلظت	HER2(Mean ± SD)	P Value
H,48	کنترل	۱±۰	-
	۸۰۰	۱/۲۳±۰/۰۲۸۲۸۴	۰/۰۰۰۱۴۷۵
	۱۲۰۰	۰/۹۶۵±۰/۰۲۱۲۱۳	۰/۰۴۶۰۳
	۲۰۰۰	۰/۸۲۵±۰/۰۳۵۳۵۵	۰/۰۰۱۰۱۷
H,72	کنترل	۱±۰	-
	۸۰۰	۱/۲۱۵±۰/۰۲۱۲۱۳	۰/۰۰۰۶۱۸۳
	۱۲۰۰	۰/۹۳±۰/۰۲۸۲۸۴	۰/۰۱۲۷۸
	۲۰۰۰	۰/۷۸±۰/۰۰۹۸۹۹۵	۰/۰۱۸۳۲

www.SID.ir



نمودار ۱- نمودار ستونی تغییرات بیانی ژن HER2 در آزمایش ۴۸ و ۷۲ ساعت

بحث و نتیجه گیری

سرطان معده یک بیماری چند عاملی است و عوامل محیطی و ژنتیک وراثتی، هر دو در ابتلاء به آن موثر هستند(۲). مطالعات بسیاری در جهت شناخت عملکرد ژن HER2 به عنوان گیرنده واسط جهت پیام رسانی در ایجاد بسیاری از سرطان ها انجام شده است. این تحقیقات در رابطه با سرطان معده نیز انجام گرفته و نتایج آن نشان داده که بیان بالای ژن HER2 در بسیاری از افراد مبتلا، می‌توان به عنوان یک فاکتور شناسایی در علت ایجاد سرطان به کار گرفته شود. به عنوان مثال می‌توان به مطالعه Tomonori Yano در سال ۲۰۰۶ اشاره کرد که در آن فراوانی بیان و تکثیر ژن HER2 و تولید پروتئین HER2 از نمونه‌های جراحی و بیوپسی بیماران مبتلا به سرطان معده بررسی شده و گزارش شد که تغییرات بیان ژن HER2 می‌تواند در ارزیابی علت سرطان معده مورد بررسی قرار گیرد(۲۲). در مطالعه حاضر سلول‌های آدنو کارسینومای معده با عصاره چای سبز در غلظت ها و گروه های زمانی متفاوت تیمار شدند و تاثیر غلظت و زمان تیمار عصاره بر میزان ژن HER2 در این سلول های AGS بررسی گردید. نتایج نشان داد که عصاره چای سبز در غلظت‌های بالا موجب کاهش میزان بیان HER2 می‌شود. هم چنین در بررسی فاکتور زمانی، افزایش زمان نیز موجب افزایش بیان ژن HER2 خواهد شد.

www.SID.ir

نتایج مطالعه پیش‌رو مشابه آزمایش Jun ma و گروه او می‌باشد. آن ها تیمار سلول‌های AGS را با یکی از پلی‌فنول‌های مهم چای سبز به نام EGCG(Epigallocatechin gallate) را انجام داده و تکثیر و مرگ سلولی بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد که EGCG به طور قابل توجهی موجب ارتقا آپوپتوز و مهار تکثیر سلول‌های AGS می‌شود(۱۳). هم چنین Masahito Shimizu در سال ۲۰۰۵ آزمایشی در رابطه با اثرات EGCG چای سبز و پلی فنول E در تیمار با چندین رده سلولی سرطانی کلون انسان را انجام دادند. آن ها گزارش کردند که EGCG و پلی فنول E باعث کاهش فسفریله شدن پروتئین‌های EGFR و HER2 می‌شود(۲۰). به این ترتیب تایید می‌گردد که چای سبز به دلیل داشتن خواص ضدسرطانی با تغییر در میزان بیان ژن‌های دخیل در سرطان از پیشروی سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. Evacuasiany و همکارانش اثرات سایتوتوکسیک و فعالیت‌های آنتی اکسیدانی کاتچین‌ها و پلی فنول‌ها را در چند رده سلول سرطانی بررسی کردند. نتایج آن ها نشان داد که اثرات ضد سرطانی کاتچین‌ها در رده‌های سلولی متفاوت است به طوری‌که فعالیت آنتی اکسیدانی در رده سلولی T47D بیشتر از MCF7 بود(۸). در مطالعه‌ای دیگر Muneyuki Masuda و همکاران او در سال ۲۰۰۳ تیمار EGCG بر سلول‌های کارسینومای سر و گردن و پستان انسان انجام داده و تغییرات فعال شدن ژن HER2 را مورد بررسی قرار دادند. آن ها گزارش کردند که EGCG موجب مهار شدن EGFR در رده سلول‌های سرطانی مورد آزمایش شده است که می‌تواند در بهبود بیماری موثر واقع شود(۱۴). در مطالعه حاضر نیز تاثیر عصاره چای سبز در غلظت µg/ml ۲۰۰۰ کاهش قابل ملاحظه ای در بیان ژن HER2 را نشان داد که این نتیجه هم در تیمار ۴۸ ساعت و هم در ۷۲ ساعت مشاهده گردید. نتایج به دست آمده در تیمار در هر دو بازه زمانی ۴۸ و ۷۲ ساعت تقریباً مشابه بود و در غلظت های µg/ml ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ کاهش معنی دار بیان ژن HER2 مشاهده شد. نتایج آزمایشات ذکر شده هم سو با نتایج آزمایش پیش‌رو بوده با این تفاوت که در تمامی آن ها، با جداسازی اجزاء تشکیل دهنده چای سبز و تاثیر مستقیم آن ها بر سلول‌ها، نتایج به صورت مجزا ارائه گردید. هم چنین آزمایش بر دیگر رده‌های سلولی گویای این مطلب است که اجزاء چای سبز می‌تواند در آن ها تاثیر مفیدی داشته باشد و موجب مهار تکثیر ژن‌های خانواده EGF شود. نتایج این آزمایش علاوه بر تایید آزمایش‌های پیرامون ذکر شده، می‌تواند در شرکت‌های دانش بنیان برای تولید داروهای گیاهی با عصاره چای سبز در دوزهای مناسب جهت بهبود و کنترل پیشرفت بیماران مبتلا به سرطان معده استفاده شود.

تشکرو قدردانی

از ریاست محترم آزمایشگاه علوم و تحقیقات و هم چنین از مدیر محترم گروه ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان سپاس گذاری می‌گردد.

منابع

۱–افشار، م .، ستاری فرد، ه.، شادی، م.، قادری، ر. ۱۳۹۴. اثرات ترمیمی گیاهان دارویی بومی ایران بر بهبود زخم‌های ناشی از بریدگی، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دوره ۲۲، شماره ۱، ص ۱–۱۸.

۲–ایروانی، ش. ۱۳۹۲. سرطان معده به عنوان یک بیماری چند عاملی، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، سال ۱۱، شماره ۲، ص ۱۵۷–۱۶۴.

۳–حسین زادگان، ح.، عزت‌پور، ب.، عبداله پور، ف.، معتمدی، م.، رشیدی پور، م. ۱۳۸۹. بررسی اثرات سیتوتوکسیسیتی عصاره‌های زیتون و چای سبز بر روی رده سلولی سرطانی پستان ، مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دوره ۱۰ ، شماره ۴ ، ص ۲۸۷–۲۹۴.

Archive of SID

www.SID.ir

٤–خسروی، ا.، فرید حسینی، ر.، جباری آزاد، ف.، یوسف زاده.، ح.، مقیمیان، ت.، واعظ طبسی، م. ۱۳۹۲. تاثیرات ممانعت کنندگی عصاره زعفران در جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی آدنوکارسینوم کولون، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، سال ۵۶، شماره ۵، ص ۲۸۳–۲۸۸.

5.Aceto, N., Duss, S., MacDonald, G., Meyer, D.S., Roloff, T-C., Hynes, N.E. (2012). Co-expression of HER2 and HER3 receptor tyrosine kinases enhances invasion of breast cells via stimulation of interleukin-8 autocrine secretion. Breast Cancer Research, 14; R131.

6.Almasi, Z., Rafiemanesh, H., Salehiniya, H. (2015). Epidemiology characteristics and trends of incidence and morphology of stomach cancer in iran. Asian Pac J Cancer Prev, 16(7); 2757-2761.

7.Boku, N. (2013). HER2-positive gastric cancer. Gastric Cancer, 17(1); 1-12.

8.Evacuasiany, E., Ratnawati, H., Liana , L.K., Widowati, W., Maesaroh , M., Mozef , T. (2014). Cytotoxic and antioxidant activities of catechins inhibiting the malignancy of breast cancer. Oxid Antioxid Med Sci, 3(2); 141-146.

9.Garcia, I., Vizoso, F., Martin, A., Sanz, L., Abdel-lah, O., Raigoso, P. (2003). Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer . Annals of Surgical Oncology, 10(3); 234-241.

10. Gravalos, C., Jimeno, A. (2008). HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. Ann Oncol, 19(9); 1523-1529.

11. Hayakawa, S., Saito, K., Miyoshi, N., Ohishi, T., Oishi, Y., Miyoshi, M. (2016). Anti-cancer effects of green tea by either anti- or prooxidative mechanisms**.** Asian Pac J Cancer Prev, 17 (4); 1649-1654.

12. Hoshyar, R., Bathaie, SZ., Sadeghizadeh, M. (2013). Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells. DNA Cell Biol, 32(2); 50-7.

13. Ma, J., Shi, M., Li, G., Wang, N., Wei, J., Wang, T. (2013). Regulation of Id1 expression by epigallocatechin-3-gallate and its effect on the proliferation and apoptosis of poorly differentiated AGS gastric cancer cells. International Journal Of Oncology, 43; 1052-1058.

14. Masuda, M., Suzui, M., Lim, J.T.E., Weinstein, I.B. (2003). Epigallocatechin-3-gallate inhibits activation of HER-2/neu and downstream signaling pathways in human head and neck and breast carcinoma cells. Clinical Cancer Research, 9; 3486-3491.

15. Paschka, A.G., Butler, R., Young, C.Y.F. (1998). Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. Cancer Letters, 130; 1-7.

16. Qin, J., Xie, L-P., Zheng, X-Y., Wang, Y-B., Bai, Y., Shen, H-F. (2007). A component of green tea, epigallocatechin-3-gallate, promotes apoptosis in T24 human bladder cancer cells via modulation of the PI3K/Akt pathway and Bcl-2 family proteins. BBRC, 354; 852-857.

17. Ravindranath, M.H., Saravanan, T.S., Monteclaro, C.C., Presser, N., Ye, X., Selvan, S.R. (2006). Epicatechins purified from green tea (*Camellia sinensis*) differentially suppress growth of gender-dependent human cancer cell lines. eCAM, 3(2); 237-247.

18. Seigel, G.M., Sharma, S., Hackam, A.S., Shah, D.K. (2016). HER2/ERBB2 immuno reactivity in human retinoblastoma. Tumor Biol, 37(5); 6135-6142.

19. Shen, Y.h., Xie, Z.B., Yue, A.M., Wei, Q.D. , Zhao, H.F., Yin, H.D. (2016). Expression level of micro RNA-195 in the serum of patients with gastric cancer and its relationship with the clinicopathological staging of the cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 20(7); 1283-1287.

20. Shimizu, M., Deguchi, A., Lim, J.T.E, Moriwaki, H., Kopelovich, L., BernardWeinstein, I. (2005). epigallocatechin gallate and polyphenon e inhibit growth and activation of the epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor-2S ignaling pathways in human colon cancer cells. Clin Cancer Res, 11(7); 2735-2746.

21. Spicer, J.F., Rudman, S.M. (2010). EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. Targ Oncol, 5; 245-255.

22. Yano, T., Doi, T., Ohtsu, A., Boku, N., Hashizume, K., Nakanishi, M. (2006). Comparison of *HER2* gene amplification assessed by fluorescence *in situ* hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. Oncol Reports, 15(1); 65-71.

23. Yu, C., Chen, C. (2008). A novel perspective on designing the inhibitor of HER2 receptor.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers, 39; 291-299.

.

Archive of SID

www.SID.ir

Effect of Green Tea Extract on HER2 Gene Expression in Gastric Cancerous Cells Line (AGS)

S. Derakhshan [1], **Z. Deilami Khiabani [2]**

1. MSc of Genetics, Basic Science Faculty, Islamic Azad University, Zanjan Branch, Zanjan, Iran.
2. Assistant Professor, Basic Science Faculty, Islamic Azad University, Zanjan Branch, Zanjan, Iran.

Deilamiz@yahoo.com

Received:2017.1.5 **Accepted: 2017.16. 7**

Abstract

Inroduction & Objective: Gastric cancer is second leading cause of cancer related death in the world. Use of anticancer herbal drugs because of having fewer side effects is of importance. green tea is one of herbal medicines which contain anticancer effect.The aim of this study has been to investigating changes in gene expression of HER-2 in green tea treated human AGS adenocarcinoma cells lines.

Material and Methods: AGS cells were treated with the aqueous extract of green tea in different concentrations including 800,1200 and 2000 µg/ml. After 48 hrs and 72hrs treatment, RNA extraction has been done. Following cDNA synthesis, the rate of expression of HER-2 gene was evaluated using Real time PCR.

Results: The over expression of HER-2 gene has been shown in 800 µg/ml of green tea extract. In dose of 1200 µg/ml and 2000 µg/ml of green tea extract significant reduction in HER-2 gene have been shown and the most reduction has been observed in 72 hours treatment and the concentration of 2000 µg/ml green tea extract.

Conclusion: Green tea extract in high concentrations, is the reason of decreasing the rate of HER2 gene expression and this factor can prevent the development and progression of gastric cancer cells.

Keywords: Gastric cancer, HER2, Green tea.

Archive of SID

www.SID.ir