Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

ORIGINAL ARTICLE

Increased Risk of Gastric Cancer with VNTR Polymorphism of SIRT3 Gene

Saghar Mohammadi[1],
Parisa Mohamadynejad[2],
Mehdi Moghanibashi[3]

[1] MSc in Genetics, Faculty of Science, Islamic Azad University, Ashkezar Branch, Yazd, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Sciences, Islamic Azad university, Kazerun Branch, Kazerun, Iran

(Received october 17, 2016 Accepted may 29, 2017)

Abstract

Background and purpose: Gastric cancer is the most common cancer associated with high mortality worldwide. One of the genes that is down-regulated in gastric cancer, is the SIRT3 that encodes the histone deacetylase enzyme. There is a variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism in the intron 5 of SIRT3 gene and evidence shows that expression of SIRT3 gene increases by increase in the number of repeats. According to the deregulation of SIRT3 gene expression in gastric cancer and the effect of intron 5 VNTR polymorphism in the transcription, we investigated the association between intron 5 VNTR polymorphism of SIRT3 gene and the risk of developing gastric cancer.

Materials and methods: A case-control study was performed in 116 patients with gastric cancer (attending Isfahan Omid Hospital, Iran) and healthy controls (n= 116). After DNA extraction, all samples were genotyped using PCR and electrophoresis techniques and the results were analyzed applying logistic regression and Chi-square tests.

Results: In addition to the alleles that have been reported so far, alleles with 8 and 9 repeats were observed too, in this study. The results showed that genotype 4-1 increases significantly the risk of gastric cancer (P=0.028, OR= 13.00).

Conclusion: Some variants of intron 5 VNTR polymorphism SIRT3 gene is associated with risk of developing gastric cancer.

Keywords: Gastric Cancer, Polymorphism, SIRT3 Gene, Intron, VNTR.

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (152): 23- 30 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 152 شهریور سال 1396 (30 -23)

SIRT3 ژن VNTR افزایش خطر ابتلا به سرطان معده با چند شکلی

ساغر محمدی[1]
پریسا محمدی نژاد[2]
مهدی مغنی باشی[3]

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

چکیده

سابقه و هدف: در سراسر جهان، سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها است که با مرگ و میر بالا همراه است. یکی از ژن‌هایی که در سرطان معده کاهش بیان دارد، ژن SIRT3 می‌باشد که کدکننده آنزیم هیستون داستیلاز است. در اینترون 5 ژن SIRT3 یک چند شکلی (Variable Number Tandem Repeat) VNTR است و مطالعات نشان داده است که با افزایش تعداد تکرارها بیان ژن SIRT3 افزایش می‌یابد. با توجه به تغییر بیان ژن SIRT3 در سرطان معده و نقش VNTR اینترون 5 این ژن در میزان رونویسی، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط چند شکلی VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان معده انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد - شاهدی 116 بیمار مبتلا به سرطان معده مراجعه‌کننده به بیمارستان امید اصفهان و 116 فرد سالم طی سال‌های 1392 تا 1394 شرکت داشتند که پس از استخراج DNA با تکنیک PCR و الکتروفورز ژنوتیپ تمامی افراد تعیین گردید و نتایج حاصل با آزمون‌های آماری رگرسیون لجستیک و X2 آنالیز شد.

یافته‌ها: در این مطالعه علاوه بر آلل‌هایی که تاکنون گزارش شده بود، آلل‌های با 8 و 9 تکرار نیز مشاهده گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ 4-1، با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط معنی‌داری نشان می‌دهد (P= 0/028 و 13 =OR)

استنتاج: بعضی از واریانت‌های چند شکلی VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 با خطر سرطان معده ارتباط آماری معنی‌داری نشان می‌دهد.

واژه های کلیدی: سرطان معده، چندشکلی ، ژن SIRT3، اینترون 5، VNTR

مقدمه

سرطان معده یکی از سرطان‌های شایع دستگاه گوارش در سراسر جهان می‌باشد و به تنهایی نزدیک به 10 درصد کل سرطان‌ها در جهان را تشکیل می‌دهد. سرطان معده چهارمین سرطان شایع پس از سرطان ریه، سینه و روده بزرگ و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان بعد از سرطان ریه در سراسر جهان است(1). مطالعات نشان می‌دهدکه بروز سرطان معده در نقاط مختلف جهان متفاوت است به‌طوری‌که در شرق آسیا، اروپا و جنوب آمریکا بیش‌ترین و شمال آمریکا و آفریقا کم‌ترین فراوانی را نشان می‌دهد(2).

مولف مسئول: مهدی مغنی باشی - شهرکرد، رحمتیه، دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد، دانشکده علوم پایه ، گروه ژنتیک Email: parisa_mohamadynejad@yahoo.com
1. کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران
2. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
3. استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران
تاریخ دریافت : 1395/7/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1395/8/1 تاریخ تصویب : 1396/3/8

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

سرطان معده در چین، ژاپن، آمریکای جنوبی و اروپای شرقی شایع‌تر است و مهم‌ترین بدخیمی در این نواحی محسوب می‌شود(2).

در ایران 50 درصد سرطان‌های شایع کشور مربوط به دستگاه گوارش است و از بین سرطان‌های دستگاه گوارش، سرطان معده از همه شایع‌تر است و میزان مرگ و میر بسیار بالایی را به خصوص در ناحیه شمال غرب کشور نشان می‌دهد و هر چه از شمال به سمت جنوب کشور می‌رویم، میزان مرگ و میر سرطان معده کاهش می یابد(3).

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که حدود 80 تا 90 درصد سرطان‌های معده تک‌گیر (Sporadic) و 10 تا 20 درصد خانوادگی (Familial) و حدود 1 تا 3 درصد موارد سرطان معده ارثی می‌باشد. عوامل محیطی و ارثی در سرطان معده دخیل است. مهم‌ترین عوامل خطر سرطان معده شامل باکتری هلیکوباکترپیلوری، رژیم غذایی سرشار از نمک، چربی و عدم مصرف کافی میوه‌جات و سبزیجات، سیگار کشیدن و فاکتورهای ژنتیکی می‌باشد(1، 2).

هنگامی که عوامل ژنتیکی ایجاد کننده سرطان مطالعه می‌گردد، بیش‌ترین توجه معطوف به جهش‌ها می‌باشد ولی تاکنون جهش‌های مشخصی که تعیین کننده حتمی ایجاد سرطان باشند برای همه انواع سرطان شناخته نشده است(4). امروزه مطالعات گسترده و متعددی در مورد تغییرات ژنتیکی مانند پلی‌مورفیسم‌ها و خطر ابتلاء به انواع سرطان‌ها صورت می‌گیرد(5). پلی‌مورفیسم‌ها به دو دسته کلی مارکرهای دو آللی (SNP) و (RFLP و مارکرهای چند آللی VNTR) و (STRتقسیم می‌شوند. وجود میلیون‌ها پلی‌مورفیسم ژنی در ژنوم انسان، باعث تنوع ژنتیکی وسیعی بین انسان‌ها شده است. تاکنون ارتباط چندین پلی‌مورفیسم VNTR در ژن‌های مختلف با سرطان معده گزارش شده است(6، 8).

یکی از ژن‌هایی که در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان معده نقش دارد، ژن SIRT3 می‌باشد(9) که جزء خانواده ژنی سیرتوئین‌ها است که در میتوکندری یافت می‌شوند(10). این ژن یک آنزیم هیستون داستیلاز وابسته به NAD کد می کند که یک پروتئین 44 کیلو دالتونی است. به‌طورکلی سیرتوئین‌ها در متابولیسم سلولی، چرخه سلولی، تقسیم سلولی و تنظیم رونویسی نقش دارند و اختلال در آن‌ها در پاتوژنز چندین بیماری از جمله بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های قلبی و عروقی، فرآیند پیری و سرطان‌ها نقش دارد. آنزیمSIRT3 در اکسیداسیون چربی‌ها، متابولیسم اسیدآمینه‌ها و انتقال الکترون نقش دارد(11). هم‌چنین تنظیم‌کننده اصلی داستیلاسیون پروتئین‌های میتوکندریایی می‌باشد(10) و از این طریق چندین مسیر متابولیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی در شرایط استرس و فقر مواد غذایی نقش مهمی دارد(11).

در سال‌های اخیر نشان داده شده است که SIRT3 هم‌چنین در سم‌زدایی ROS ها نقش دارد(12، 13). مطالعات اخیر انجام گرفته در موش نشان می‌دهد که عدم بیان SIRT3 یا کاهش بیانSIRT3 ، استعداد ابتلا به انواع تومورها را افزایش می‌دهد(14، 15).

در بعضی از سرطان‌ها مثل کارسینومای مری SIRT3 نقش انکوژنی دارد(16) اما در بعضی از سرطان‌ها به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کنند. کاهش بیان این ژن در سرطان معده نیز گزارش شده است و به نظر می‌رسد در سرطان معده به‌عنوان ژن مهارکننده تومور عمل می‌کند(9).

ژن SIRT3 روی کروموزوم 11p15.5 می‌باشد و حاوی 7 اگزون است که در اینترون 5 ژن SIRT3 یک چندشکلی VNTR[1] گزارش شده است که حاوی توالی 72 جفت بازی با 6 آلل یک تا شش تکرار می‌باشد. این VNTRحاوی توالی تنظیمی رونویسی می‌باشد و با افزایش تعداد تکرارها، بیان ژن SIRT3 افزایش می‌یابد (17). هم‌چنین نشان داده شده است که پروتئین SIRT3

[1] Variable number tandem repeat

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

می‌تواند با داستیله کردن p53 باعث مهار آپوپتوز شود(18).

از آن‌جا که اکثر سرطان‌ها از جمله سرطان معده در مراحل ابتدایی شناسایی نمی‌شوند، تاکنون استراتژی‌های درمانی سرطان‌ها به‌خصوص سرطان معده که جزء سرطان‌های با درجه‌کشندگی بالا می‌باشد، ناموفق بوده است. بنابراین شناسایی و غربالگری افراد مستعد سرطان معده (چندشکلی‌ها می‌تواند افراد را مستعد بیماری‌های چند عاملی از جمله سرطان‌ها نماید) می‌تواند راه‌کاری مناسب در آگاهی دادن به این افراد باشد. با توجه به تغییر بیان ژن SIRT3 در سرطان معده و نقش VNTR اینترون 5 این ژن در میزان رونویسی، در این مطالعه ارتباط چندشکلی VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان معده بررسی شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مورد_شاهدی (case-control) بوده است و بیماران و افراد گروه کنترل بر اساس جنس و سن (5 ± سال) همسان سازی شدند به‌طوری‌که طی سال‌های 1392 تا 1394 به‌طورتصادفی از 116 بیمار مبتلا به سرطان معده (32 زن و 84 مرد) مراجعه‌کننده به بیمارستان امید اصفهان که بیماری آن‌ها توسط پزشک متخصص تایید شده بود و 116 نفر فرد سالم که سابقه هیچ‌گونه بیماری گوارشی (به خصوص زخم معده) نداشتند به میزان 3 سی سی خون وریدی گرفته شد و در لوله¬های حاوی EDTA جمع‌آوری و تا زمان استخراج DNAدر دمای 20- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. تمامی افراد فرم رضایت‌نامه را تکمیل کرده و سپس از آن‌ها نمونه‌گیری شد.

برای استخراج DNA از کیت ATP (آرش طب پیشرو پارس، ایران) استفاده شد که اساس آن روش Salting outاست. سپس با طراحی پرایمرهای مناسب قسمتی از اینترون 5 ژن SIRT3 که حاوی VNTR مورد نظر بود با تکنیک PCR تکثیر شد. توالی پرایمر رفت 5´ -3´-TTCCTGAAGCTGGGTACA و پرایمر برگشت5´ -3´-CATTCACCTTCCCAAAGTGG بود که با نرم افزار الیگو طراحی گردید. مواد مورد استفاده در واکنش PCR به صورت 2 µl AMS buffer، 1.2 µl MgCl2، 0.6 µl dNTP، 0.6 µl Primer R،Primer F، 0.6 µl Taq DNA Polymerase، 2 µl Sample(DNA)، و 12,84 µl از آب مقطر استریل با حجم نهایی µl20 بود. برنامه PCR در 27 سیکل به صورت 1 دقیقه در 95 درجه، 1 دقیقه در 58 درجه و 1 دقیقه در 72 درجه سانتی گراد انجام شد. علاوه بر این 5 دقیقه در دمای 95 درجه به‌عنوان دناتوراسیون اولیه و 5 دقیقه در دمای 72 درجه به‌عنوان طویل‌سازی نهایی نیز جزء برنامه بود. برای تعیین ژنوتیپ افراد، محصولات PCR روی ژل آگارز 2/5 درصد به مدت 40 دقیقه الکتروفورز شد.

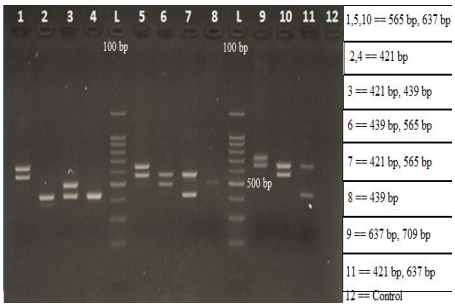
در نهایت با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 21، آزمون‌های آماریX2 و رگرسیون لجستیک ارتباط سرطان معده با چندشکلی VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 بررسی شد. قابل ذکر است که سطح معنی‌داری 0/05 در نظر گرفته شده است.

یافته ها

سن بیماران مورد مطالعه در دامنه سنی 91-2626 تا 91 سال و گروه شاهد 89-2121 تا 89 سال و میانگین سنی بیماران و افراد سالم به ترتیب 12/791 ± 58/54 و 12/644 ± 56/48 سال می‌باشد بود و با آزمون t نشان داده شد که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین میانگین سنی دو گروه وجود ندارد. 62%درصد بیماران را افراد مبتلا به نوع سرطان معده Intestinal و 30%درصد نوع سرطان معده Diffiuse و 8 %درصد ناشناخته تشکیل می‌دادند. هم‌چنین در 50%درصد بیماران سابقه ابتلا به زخم معده گزارش شده بود.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

پس از انجام PCR و الکتروفورز حضور باند 421 bpنمایان گر آلل با 1، باند bp493 آلل با 2، باند 565 bpآلل با 3، باند bp 637 آلل با 4، باند bp 709 آلل با 5 و باند bp 781 آلل با 6 تکرار می‌باشد (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگارز 2/5 درصد. چاهک‌های1، 5، 10، bp565 و bp 637 به ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های 3 و4 (ژنوتیپ 4/3) چاهک‌های 2 و 4، تک باند bp 421 نشان‌دهنده آلل 1 تکرار (ژنوتیپ 1/1) - چاهک 3، دو باند bp421 و bp 493 به ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های 1و2 تکرار (ژنوتیپ 2/1) - چاهک 6، دو باند bp493 و bp 565 به‌ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های2و3 تکرار (ژنوتیپ 3/2) - چاهک 7، دو باند bp421 و bp 565 به ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های1و3 تکرار (ژنوتیپ 3/1) - چاهک 8، دو تک باند bp 493 نشان‌دهنده آلل 2 تکرار (ژنوتیپ 2/2) - چاهک 9، دو باند bp637 و bp 709 به ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های 4و5 تکرار (ژنوتیپ 5/4) - چاهک 11، دو باند bp421 و bp637 به ترتیب نشان‌دهنده آلل‌های1و4 تکرار (ژنوتیپ4/1) - چاهک 12، کنترل منفی است. L نشان دهنده مارکر bp100 است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی آلل‌های 1 تا 4 تکرار شایع و دو آلل 5 و 6 تکرار نادر است. هم‌چنین در این مطالعه در بعضی افراد قطعاتی تکثیر شد که طول باند آن‌ها به‌ترتیب bp 853 و bp 925 بود که به نظر می‌رسد آن‌ها نمایان گر آلل‌های با 8 و 9 تکرار باشند.

بیش‌ترین فراوانی ژنوتیپی در بیماران مبتلا به سرطان معده به ترتیب ژنوتیپ‌های 1-1 (17%درصد) و 4-3 با (17%درصد) و کم‌ترین فراوانی ژنوتیپ‌های 2-2 (0/8%درصد) و 6-4 با (0/8%درصد) می‌باشد. هم‌چنین بیش‌ترین فراوانی ژنوتیپی در افراد سالم ژنوتیپ‌های 1-1 (16%درصد)و 3-1 (15%درصد) و کم‌ترین فراوانی ژنوتیپ‌های 6-4 (0/8%درصد) و 5-1 (0/8%درصد) می‌باشد (جدول شماره 1).

جدول شماره 1: فراوانی ژنوتیپی پلی‌مورفیسم VNTRاینترون 5 ژن SIRT3 افراد بیمار و سالم

ژنوتیپ	گروه کنترل (درصد)	گروه بیمار (درصد)
1-1	19 (16/4)	20 (17/2)
2-2	7 (6)	1 (0/9)
3-3	12 (10/3)	13 (11/2)
4-4	7 (6)	6 (5/2)
2-1	10 (8/6)	8 (6/9)
3-1	18 (15/5)	17 (14/7)
4-1	7 (6)	13 (11/2)
3-2	12 (10/3)	15 (12/9)
4-2	6 (5/2)	2 (1/7)
4-3	16 (13/8)	20 (17/2)
6-4	1 (0/9)	1 (0/9)
5-1	1 (0/9)	0
کل جمعیت	116	116

توزیع ژنوتیپی در جمعیت بیمار (P=0/048) و سالم (P=0/013) از تعادل هاردی‌واینبرگ تبعیت می‌کند و با توجه به آنالیزهای متعددی که انجام شد، نشان داده شد که ژنوتیپ‌های 4-1 و 4-3 نسبت به ژنوتیپ 2-2 خطر ابتلا به سرطان معده را به‌طور معنی‌داری به ترتیب 13 (128/10- CI = 1/31، OR = 13/00، P= 0/028)و 8/75 (78/65- CI = 0/97، OR = 8/75، P= 0/053)برابر افزایش می‌دهند (جدول شماره 2). قابل ذکر است که ژنوتیپ 4-3 به طور مرزی معنی‌دار شده است.

جدول شماره 2: ارتباط پلی‌مورفیسم VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 با بیماری سرطان معده

ژنوتیپ	فراوانی در گروه کنترل	فراوانی در گروه بیمار	P	OR (95% CI)
2-2	7	1	-	1
1-1	19	20	0/074	7/36 (0/82-65/66)
3-3	12	13	0/076	7/58 (0/80-71/04)
4-4	7	6	0/137	6/00 (0/56-63/67)
2-1	10	8	0/141	5/60 (0/56-55/42)
3-1	18	17	0/092	6/61 (0/73-59/25)
4-1	7	13	0/028	13/0 (1/31-12/10)
3-2	12	15	0/056	8/75 (0/94-81/25)
4-2	6	2	0/529	2/33 (0/16-32/58)
4-3	16	20	0/053	8/75 (0/97-78/65)
6-4	1	1	0/272	7/00 (21-226/00)
5-1	1	0	1	00/0

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

بحث

سیرتوئین‌ها آنزیم‌های هیستون داستیلاز وابسته به NADمی‌باشند که اولین بار در مخمرها شناسایی شدند و در انسان به هفت نوع تقسیم می‌شوند و از نظر جایگاه درون سلولی SIRT1 ,SIRT6 و SIRT7در داخل هسته و بقیه در سیتوپلاسم و میتوکندری قرار دارند. یکی از انواع آن‌ها که در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان معده نقش دارد، SIRT3 است که ژن کدکننده آن یک آنزیم هیستون داستیلاز 44 کیلو دالتونی کد می‌کند و به میتوکندری انتقال می‌یابد. بیان این آنزیم در بافت‌های نرمال پستانداران که فعالیت متابولیکی زیادی دارند، به وفور دیده می‌شود(9). این آنزیم از طریق مسیرهای مختلف مثل متابولیسم انرژیو حفظ ژنوم می‌تواند در فرآیند سرطان‌زایی نقش داشته باشد(11). در اینترون 5 ژن SIRT3 یک چندشکلی VNTR گزارش شده است که حاوی توالی تنظیمی رونویسی می‌باشد(17). با توجه به نقش تعداد تکرارها در بیان ژنSIRT3 ، در این مطالعه برای اولین بار به بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم VNTRاینترون 5 ژن SIRT3 با خطر ابتلا به سرطان معده پرداخته شد.

در ارتباط با بررسی تعداد تکرارهای VNTR اینترون 5 ژن SIRT3 تاکنون فقط یک مطالعه وجود دارد که Belizzi و همکاران در ارتباط با فرآیند پیری انجام داده¬اند(17). در مطالعه حاضر علاوه بر آلل¬هایی که در مطالعه مورد اشاره گزارش شده است، قطعاتی تکثیر شد که طول باند آن‌ها به ترتیب 853 bp و 925 bpبود که به نظر می‌رسد نمایان‌گر آلل‌های با 8 و 9 تکرار باشند که تاکنون گزارش نشده است. نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی آلل‌های 1 تا 4 تکرار شایع و دو آلل 5 و 6 تکرار نادر است که با مطالعه قبلی (17) هم راستا می‌باشد.

آنالیز نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ژنوتیپ 4-1، با بیماری سرطان معده ا زلحاظ آماری ارتباط معنی‌داری دارد0/028 =P

Belizziو همکاران نشان دادند که با افزایش تعداد تکرارها در VNTR اینترون 5 ژنSIRT3 ، بیان این ژن افزایش می‌یابد. قابل ذکر است که این افزایش بیان زمانی صورت می‌گیرد که حداقل دو تکرار بین آلل‌ها تفاوت وجود داشته باشد(17). بنابراین با توجه به این مطلب، منطقی به نظر می‌رسد که افرادی که دارای ژنوتیپ 4-1 و 4-3 می‌باشند نسبت به افرادی که دارای ژنوتیپ 2-2 هستند خطر ابتلا به سرطان معده در آن‌ها افزایش یابد چرا که احتمالاً بیان ژن SIRT3 در آن‌ها افزایش می‌یابد و در نتیجه احتمال داستیله شدن P53 بیش‌تر و هم‌چنین مهار آپوپتوز نیز بیش‌تر می‌گردد(18).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که سطح بیان SIRT3 از طریق تأثیر روی فرآیند آپوپتوز می‌تواند در سرطان‌زایی نقش داشته باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق برگرفته از پایان‌نامه دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد و نویسندگان مقاله از پرسنل بخش شیمی‌درمانی بیماستان امید اصفهان و تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه بابت همکاری در اجرای این پژوهش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

1. Saghier A, Kabanja J, Afreen S, Sagar M. Gastric Cancer: Environmental Risk Factors, Treatment and Prevention. J Carcinogene Mutagene. 2013; S14.
2. Inove M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. Postgrad Med J. 2005; 81 (957): 419-424.
3. Zendehdel K, Marzban M, Nahvijou A, Jafari N. Six-fold Difference in the

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018

Stomach Cancer Mortality Rate between Northern and Southern Iran. Arch Iran Med. 2012; 15(12): 741-746.(Persian)

4. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. Curr Genomics. 2010;11(6):387-396.
5. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999;8(10):843-854.
6. Wang X, Tomso DJ, Liu X, Bell DA. Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. Toxicol Appl Pharmacol. 2005; 207(suppl 2): 84-90.
7. Kim BC, Kim WY, Park D, Chung WH, Shin KS, Bhak J. SNP@Promoter: a database of human SNPs (single nucleotide polymorphisms) within the putative promoter regions. BMC Bioinformatics. 2008; 9(1): S2.
8. Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. JAMA. 2008; 299(20):2423-2436.
9. Yang B, Fu X, Shao L, Ding Y, Zeng D. Aberrant expression of SIRT3 is conversely correlated with the progression and prognosis of human gastric cancer. Biochemical and biophysical research communications. 2013;443(1):156-160.
10. Schwer B, Eckersdorff M, Li Y, Silva JC, Fermin D, Kurtev MV, et al. Calorie restriction alters mitochondrial protein acetylation. Aging Cell. 2009;8(5):604-606.
11. Li X, Kazgan N. Mammalian sirtuins and energy metabolism. Int J Biol Sci. 2011;7(5):575-578.
12. Wu YT, Wu SB, Wei YH. Roles of Sirtuins in the Regulation of Antioxidant Defense and Bioenergetic Function of Mitochondria under Oxidative Stress. Free Radical Res. 2014 ; 48(9):10701-1034.
13. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park S-H, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. Mol Cell. 2010;40(6):893-904.
14. Alhazzazi TY, Kamarajan P, Verdin E, Kapila YL. Sirtuin-3 (SIRT3) and the Hallmarks of Cancer. Genes Cancer. 2013;4(3-4):164-171.
15. Zhang CZ, Liu L, Cai M, Pan Y, Fu J, Cao Y, et al. Low SIRT3 expression correlates with poor differentiation and unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma. PloS One. 2012;7(12):e51703.
16. Yan SM1, Han X, Han PJ, Chen HM, Huang LY, Li Y. SIRT3 is a novel prognostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma. Med Oncology. 2014; 31(8):103.
17. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P, Covello G, Dato S, De Rango F, et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. Genomics. 2005;85(2):258-263.

18. Onyango P, Celic I, McCaffery JM, Boeke JD, Feinberg AP. SIRT3, a human SIR2 homologue, is an NAD-dependent deacetylase localized to mitochondria. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99(21): 13653-13658.

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 2:35 +0330 on Sunday January 21st 2018