تحقیقی

افزایش خطر ابتلا به سرطان معده با ژنوتیپ CC در چندشکلی 31C/G- پروموتر ژن *Survivin*

زهرا باقری اصلی چوبری[1]، دکتر پریسا محمدی نژاد*[2]، دکتر محمدمهدی مغنی باشی منصوریه[3]

۱- کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران. ۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران. ۳- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان است. ژن Survivin با کدکردن یک پروتئین مهارکننده آپوپتوز، نقش مهمی در حفظ یکپارچگی مخاط معده داشته و برای عملکرد طبیعی معده لازم است. در سرطان معده بیان این ژن به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. با توجه به نقش چندشکلی‌های ناحیه پروموتری در بیان ژن‌ها، این مطالعه به منظور تعیین چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی 31C/G- (rs9904341) در پروموتر ژن Survivin با خطر ابتلا به سرطان معده انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه مورد - شاهدی ژنوتیپ چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی 31C/G- در ۱۰۱ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۰۱ فرد سالم به روش PCR-RFLP تعیین شد.*

یافته‌ها : *بیشترین فراوانی ژنوتیپی مربوط به ژنوتیپ GG با فراوانی ۴۷/۵ درصد در گروه شاهد و ژنوتیپ GC با فراوانی ۴۱/۶ درصد در گروه مورد بود. ژنوتیپ CC چندشکلی 31C/G- خطر ابتلا به سرطان معده (P=۰/۰۴، OR=۲/۴، 95% CI=۱/۰۳-۵/۶۱) و آلل C به عنوان آلل خطر، استعداد ابتلا به سرطان معده (P=۰/۰۳، OR=۱/۵۳، 95% CI=۱/۰۲-۲/۳۰) را به‌طور معنی‌داری افزایش داده است. همچنین ژنوتیپ‌های CC+GC در این جایگاه خطر ابتلا به سرطان معده نوع منتشر را ۴/۴ برابر افزایش داده است (P=۰/۰۱، OR=۴/۴، 95% CI=۱/۳۰-۱۵/۱۰).*

نتیجه‌گیری : *ژنوتیپ CC چندشکلی 31G/C- پروموتر ژن Survivin و آلل C به‌طور معنی‌داری سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان معده می‌گردد.*

کلید واژه‌ها : *سرطان معده ، چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی ، rs9904341 ، ژن Survivin*

* نویسنده مسؤول : دکتر پریسا محمدی نژاد ، پست الکترونیکی parisamohamadynejad@yahoo.com

نشانی: شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، گروه زیست شناسی، تلفن و نمابر ۰۷۲۱-۲۲۳۰۵۰۸

وصول مقاله : ۱۳۹۵/۲/۲۸ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹۶/۳/۶ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹۶/۳/۱۰

مقدمه

سرطان معده یکی از سرطان‌های شایع دستگاه گوارش است. این سرطان چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ و میر به دلیل سرطان در سراسر جهان است (۱و۲). بروز سرطان معده در نواحی مختلف ایران متفاوت است. به‌طوری که بروز این بیماری در اردبیل در هر صدهزار نفر ۴۹/۱ در مردان و ۲۵/۴ در زنان (بالاترین میزان سرطان معده در ایران) گزارش شده است (۳).

مکانیسم مولکولی دقیق سرطان معده همچنان نامشخص است و به همین علت به عنوان یک فرایند پیچیده چندمرحله‌ای ناشی از کنش بین ژن‌ها و محیط در نظر گرفته می‌شود (۴). آلودگی با هلیکوباکترپیلوری، رژیم غذایی و سیگار کشیدن از عوامل اصلی محیطی مؤثر در ابتلا به سرطان معده هستند (۷-۵). عوامل ژنتیکی مانند نژاد، سابقه خانوادگی، سندرم‌های ارثی و گروه خونی نیز نقش مهمی در بروز سرطان معده دارند (۴و۸).

یکی از اتفاقات مهم در فرایند سرطان‌زایی نقص در فرایند آپوپتوز است. *Survivin* یک پروتئین سیتوپلاسمی ۱۶/۵KD و عضو خانواده پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز (Inhibitor of apoptosis protein: IAP) است که با مهار کاسپاز۳ و کاسپاز۷ از فرایند آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۱۳-۹) و در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد (۱۴و۱۵). *Survivin* در فاز G2/M بیان می‌شود و از طریق کنش با میکروتوبول‌های دوک میتوزی در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد (۹و۱۶).

Survivin در مخاط معده انسان، در سلول‌های اپی‌تلیال سطحی، سلول‌های اصلی و جداری معده بیان شده و نقش مهمی در حفظ یکپارچگی مخاط معده و تجدید سلول‌های تنظیمی در مخاط معده دارد و بیان آن در سرطان معده افزایش پیدا می‌کند (۱۷و۱۸).

از آنجایی که تغییر در بیان ژن‌ها باعث تنوع فنوتیپی بین افراد و استعداد متفاوت افراد در مبتلا شدن به بیماری‌های چندعاملی از جمله سرطان می‌شود؛ شناسایی چندشکلی‌های ژنتیکی که منجر به تغییر بیان ژن‌ها می‌گردد؛ زمینه شناخت و درک بهتر علت بیماری‌ها را در سطح مولکولی فراهم می‌کند (۱۹). یکی از عناصر مهم در تنظیم بیان ژن، توالی پروموتر آن است و مطالعات متعدد حاکی از ارتباط معنی‌دار چندشکلی پروموتر ژن‌های مختلف با انواع سرطان‌ها است (۲۰و۲۱).

چندین چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتر ژن *Survivin* شناسایی شده است (۲۲). یکی از چندشکلی‌های شایع در پروموتر ژن *Survivin*، 31G/C- (rs9904341) است (۹و۱۷و۲۳). فعالیت رونویسی آلل G در این جایگاه نسبت به آلل C کمتر است. مطالعات نشان داده در افراد حامل آلل C، بیان ژن *Survivin* افزایش می‌یابد که با کاهش آپوپتوز همراه است (۲۴). همچنین مشخص شده در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان معده، هم در سطح mRNA و هم در سطح پروتئین بیان ژن *Survivin* افزایش می‌یابد (۹و۱۷و۲۴). با توجه به نقش چندشکلی‌های ناحیه پروموتری در بیان ژن‌ها، این مطالعه به منظور تعیین چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی 31C/G- (rs9904341) در پروموتر ژن *Survivin* با خطر ابتلا به سرطان معده انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدی روی ۱۰۱ بیمار (۶۷ مرد و ۳۴ زن) مبتلا به سرطان معده و ۱۰۱ فرد سالم (۶۷ مرد و ۳۴ زن) در بیمارستان امید اصفهان طی سال ۱۳۹۴ انجام شد.

از افراد رضایت‌نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه اخذ شد.

گروه شاهد به منظور اهداء خون به مرکز انتقال خون مراجعه کرده بودند و بیماری معده‌ای نداشتند. گروه شاهد از لحاظ سن (۵±سال) و جنس با گروه بیمار همسان‌سازی شدند. معیار ورود به مطالعه شامل ابتلا به سرطان معده بود.

براساس طبقه‌بندی بافت‌شناسی که توسط Lauren در سال ۱۹۶۵ پیشنهاد شد؛ سرطان معده در دو زیرگروه نوع روده‌ای (Intestinal) (خوب تمایزیافته) و نوع منتشر (Diffuse) (تمایزنیافته) طبقه‌بندی می‌شود (۲۵).

تعیین ژنوتیپ‌ها: DNA ژنومی از نمونه خون‌هایی که در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد EDTA اخذ شده بود؛ به روش استاندارد رسوب نمکی استخراج گردید (۲۶). تعیین ژنوتیپ با استفاده از روش PCR-RFLP انجام شد.

برای طراحی توالی پرایمر، ابتدا با مراجعه به سایت NCBI (National Central For Biotechnology Information) توالی ژن *Survivin* به‌دست آمد و با استفاده از نرم‌افزار Oligo-5 یک جفت پرایمر رفت و برگشت برای چندشکلی 31C/G- که در برگیرنده ناحیه‌ی پروموتری ژن *Survivin* بود؛ طراحی شد. سپس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بهینه‌سازی گردید. توالی پرایمر رفت، 5´-CTAGGTGTGGGCAGGGAC-3´ و توالی پرایمر برگشت، 5´-CTTGAATGTAGAGATGCGGTG-3´ بود. مواد لازم برای واکنش PCR در حجم ۲۰ میکرولیتر شامل ۱/۲۵ میکرولیتر (۱۰X) AMS buffer (سیناژن، ایران)، ۰/۳۷۵ میکرولیتر (۵۰ mM) MgCl2 (سیناژن، ایران)، ۰/۵ میکرولیتر (۵ mM) dNTP (سیناژن، ایران)، ۰/۳ میکرولیتر از هر جفت پرایمر (۵ pmol)، ۳ میکرولیتر DNA ژنومی، ۰/۱ میکرولیتر آنزیم Taq پلی مراز (۵ Unit) (سیناژن، ایران) و ۱۴/۱۷۵ میکرولیتر آب دو بار تقطیر شده بود. روش PCR طی مراحل دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۳۰ سیکل (۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه) و طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه بهینه شد. صحت انجام PCR با انجام الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل آگاروز یک درصد تایید شد. سپس محصولات PCR با آنزیم محدودگر EcoO109I و مطابق دستورالعمل کیت تیمار گردید. مواد لازم برای تیمار با آنزیم EcoO109I در حجم ۱۶ میکرولیتر شامل ۴ میکرولیتر آب مقطر، یک میکرولیتر بافر تانگو (Tango Buffer)، یک میکرولیتر آنزیم EcoO109I (Thermo Scientific، ژاپن) و ۱۰ میکرولیتر محصول PCR بود. محصول تیمارشده بر روی ژل آگاروز یک درصد الکتروفورز شد و طول قطعات حاصل از هضم آنزیمی مشاهده گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-20 و آزمون‌های آماری رگرسیون لجستیک و کای‌اسکوئر در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

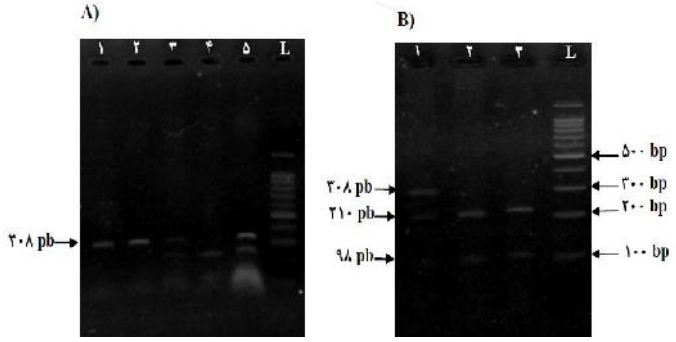
یافته‌ها

دامنه سنی گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب ۸۵-۲۶ سال و ۸۹-۳۳ سال بود. میانگین و انحراف معیار سن گروه مورد ۱۲/۳۰±۵۸/۵۹ سال و گروه شاهد ۱۱/۶۰±۵۸/۳۰ سال بود.

میانگین سنی مردان و زنان گروه مورد به ترتیب ۱۱/۴۲±۵۹/۷۷ سال و ۱۴/۳۵±۵۵/۰۴ سال تعیین شد. میانگین سنی مردان و زنان گروه شاهد به ترتیب ۱۱/۶۱±۵۷/۶۸ سال و ۱۱/۶۷±۵۹/۵۳ سال تعیین شد.

۳۱ نفر (۳۰/۶۹ درصد) از گروه مورد به زخم معده مبتلا بودند. نوع سرطان معده در ۳۷ مورد (۶۸/۵۱ درصد) از نوع روده‌ای (خوب تمایز یافته) و در ۱۷ مورد (۳۱/۴۸ درصد) از نوع منتشر (تمایز نیافته) تعیین شد. همچنین در ۴۷ مورد به عنوان missing نوع سرطان تعیین نگردید.

محصول PCR، ۳۰۸ bp طول داشته و نتایج به‌دست آمده از



شکل ۱ : نتایج الکتروفورز محصولات PCR پس از RFLP برای چندشکلی 31G/C-A) حضور باند ۳۰۸ bp نمایانگر ژنوتیپ CC (چاهک ٤ ،۲ ،۱)؛ B) حضور باندهای ۲۱۰ bp /۹۸ نمایانگر ژنوتیپ GG (چاهک ۲ و ۳)؛ حضور باندهای ۲۱۰/۳۰۸ pb / ۹۸ نمایانگر ژنوتیپ CG (چاهک ۱) است. L: 100bp DNA lader (سیناژن، ایران)

جدول ۱ : ارتباط ژنوتیپی و آللی چندشکلی 31C/G - پروموتر ژن Survivin در جمعیت زنان و مردان با خطر ابتلا به سرطان معده

ژنوتیپ			گروه شاهد (n=۱۰۱) تعداد (درصد)	گروه مورد (n=۱۰۱) تعداد (درصد)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	p-value
		GG	٤۸ (٤۷/۵)	۳۸ (۳۷/٦)	رفرنس		
		GC	٤۲ (٤۱/٦)	٤۲ (٤۱/٦)	۱/۲٦	۰/٦۹-۲/۳۰	۰/٤٤
		CC	۱۱ (۱۰/۹)	۲۱ (۲۰/۸)	۲/٤۱	۱/۰۳–۵/٦۱	۰/۰٤
مدل دوز ژنی (برای آلل C)	مدل مغلوب آلل C	GG+GC	۹۰ (۸۹/۱)	۸۰ (۷۹/۲)	رفرنس		
		CC	۱۱ (۱۰/۹)	۱۱ (۱۰/۹)	۲/۱	۰/۹۷–٤/۷۲	۰/۰۵۸
	مدل غالب آلل C	GG	٤۸ (٤۷/۵)	۳۸ (۳۷/٦)	رفرنس		
		GC+CC	۵۳ (۵۲/۵)	٦۳ (٦۲/٤)	۱/۵۰	۰/۸۵–۲/٦۳	۰/۱۵
	جمعیت زنان	GG	۱٦ (۱۵/۸)	۱٦ (۱۵/۸)	رفرنس		
		GC	۱۵ (۱٤/۸)	۱۰ (۹/۹)	۰/٦٦	۰/۲۳–۱/۹۲	۰/٤۵
		CC	۳ (۳)	۷ (٦/۹)	۲/۳۳	۰/۵۱–۱۰/٦٦	۰/۲۷
	جمعیت مردان	GG	۳۲ (۳۱/۷)	۲۲ (۲۱/۸)	رفرنس		
		GC	۲۷ (۲٦/۷)	۳۲ (۳۱/۷)	۱/۷۲	۰/۸۱–۳/٦۳	۰/۱۵
		CC	۸ (۷/۹)	۱٤ (۱۳/۹)	۲/۵٤	۰/۹۱–۷/۰۹	۰/۰۷
	ارتباط آللی	G	۱۳۸ (٦۸/۳)	۱۱۸ (۵۸/٤)	رفرنس		
		C	٦٤ (۳۱/۹)	۸٤ (٤۱/٦)	۱/۵۳	۱/۰۲–۲/۳۰	۰/۰۳

جدول ۲ : ارتباط ژنوتیپی چندشکلی 31C/G- ژن Survivin با نوع سرطان معده

ژنوتیپ مدل دوز ژنی (برای آلل C)		نوع سرطان معده: روده‌ای (خوب تمایز یافته)	نوع سرطان معده: منتشر (تمایز نیافته)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	p-value
مدل مغلوب آلل C	GG+GC	۱٤	۲۹	رفرنس		
	CC	۳	۸	۱/۲۸	۰/۲۹–۵/٦۱	۰/۷۳
مدل غالب آلل C	GG	۱۰	۹	رفرنس		
	CC+GC	۷	۲۸	٤/٤٤	۱/۳۰–۱۵/۱۰	۰/۰۱

آنالیز PCR-RFLP به وسیله آنزیم EcoO109I ایجاد دو قطعه ۲۱۰bp و ۹۸bp نمود (شکل یک).

بیشترین فراوانی آللی مربوط به آلل G با فراوانی ۵۸/۴ درصد در گروه مورد و ۶۸/۳ درصد در گروه شاهد بود. بیشترین فراوانی ژنوتیپی مربوط به ژنوتیپ GG با فراوانی ۴۷/۵ درصد در گروه شاهد و ژنوتیپ GC با فراوانی ۴۱/۶ درصد در گروه مورد بود (جدول یک). فراوانی ژنوتیپی در گروه‌های مورد و شاهد در تعادل هاردی واینبرگ و غیرمعنی‌دار بود.

ژنوتیپ CC چندشکلی 31C/G- خطر ابتلا به سرطان معده (P=۰/۰۴، OR=۲/۴، 95% CI=۱/۰۳–۵/۶۱) و آلل C به عنوان آلل خطر، استعداد ابتلا به سرطان معده (P=۰/۰۳، OR=۱/۵۳، 95% CI=۱/۰۲–۲/۳۰) را به‌طور معنی‌داری افزایش داده است (جدول یک). همچنین ژنوتیپ‌های CC+GC در این جایگاه خطر ابتلا به سرطان معده نوع منتشر (تمایزنیافته) را ۴/۴ برابر افزایش داده

است (P=۰/۰۱، OR=۴/۴، 95% CI=۱/۳۰–۱۵/۱۰) (جدول ۲).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه ژنوتیپ CC چندشکلی 31G/C- پروموتر ژن *Survivin* به‌طور معنی‌داری خطر ابتلا به سرطان معده را ۲/۴ برابر و آلل C خطر ابتلا به سرطان معده را به‌طور معنی‌داری ۱/۵ برابر افزایش داد.

نتایج متناقضی از مطالعه اپیدمیولوژیکی ارتباط چندشکلی 31G/C- ژن *Survivin* و خطر ابتلا به تعدادی از سرطان‌ها به‌دست آمده است (۲۷). در مطالعه Kawata و همکاران روی سرطان مثانه، ژنوتیپ CC در چندشکلی 31G/C- خطر ابتلا به سرطان مثانه را ۱/۸۵ برابر در مقایسه با ژنوتیپ‌های GG+GC افزایش داد و مشخص شدآلل C یک آلل خطر در ابتلا به سرطان مثانه است (۲۴) که نتایج آن با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه Wang و همکاران ژنوتیپ CC چندشکلی 31G/C- با خطر ابتلا به سرطان مثانه همراه بود (۲۸). در مطالعه Borges و همکاران که روی جمعیت برزیلی انجام شد؛ نتیجه‌گیری گردید حضور آلل C چندشکلی 31G/C- پروموتر *Survivin* به همراه ناپایداری میکروستلایتی D17S250 ممکن است به عنوان عامل خطر برای سرطان معده باشد (۲۳) که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه Yang و همکاران در چین، چندشکلی 31C/G- ژن *Survivin* با خطر ابتلا به سرطان معده ارتباط معنی‌داری نشان نداد. فراوانی آلل G ۴۷/۹ درصد در گروه شاهد مشاهده شد و نتیجه‌گیری گردید که این عدم ارتباط ممکن است به دلیل حجم نمونه نسبتاً کم و از یک قومیت بودن گروه مورد مطالعه باشد (۱۷).

نتایج یک مطالعه متاآنالیز نشان داد افراد آسیایی با ژنوتیپ 31CC- در مقایسه با ژنوتیپ‌های GG یا GG+GCبا افزایش خطر ابتلا به سرطان مواجه بوده‌اند. این در حالی است که این چندشکلی با خطر ابتلا به سرطان در جمعیت اروپایی ارتباط نداشت (۲۷). در مطالعه Zhu و همکاران ارتباط بین چندشکلی31G/C- ژن *Survivin* و خطر ابتلا به سرطان معده بررسی شد و ارتباط معنی‌داری بین خطر ابتلا به سرطان معده و نوع ژنوتیپ به‌دست نیامد؛ ولی ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ، جایگاه و تمایز سرطان معده نشان داده شد (۲۹).

پیشنهاد می‌شود برای بررسی ارتباط چندشکلی 31G/C- در ژن *Survivin* با خطر ابتلا به سرطان معده، از جمعیت وسیع‌تر با حجم نمونه بیشتر استفاده گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ژنوتیپ CC چندشکلی 31G/C- پروموتر ژن *Survivin* و آلل C به‌طور معنی‌داری سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان معده گردید.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۱۳۳۳۰۵۰۳۹۳۲۰۴۱) خانم زهرا باقری برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته زیست‌شناسی سلولی ملکولی - ژنتیک از دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد بود. بدین‌وسیله از کارکنان بیمارستان امید اصفهان که در جمع‌آوری نمونه‌ها ما را یاری نمودند؛ نهایت سپاس خود را اعلام می داریم. همچنین از شرکت‌کنندگان در مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006 Mar-Apr; 56(2): 106-30.

2. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. Arch Iran Med. 2009 Nov; 12(6): 576-83.

3. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. J Clin Pathol. 2004 Jan; 57(1): 37-42.

4. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host–environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and ondevelopment of new approaches to prevent and treat gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(8): 1878-82.

5. Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. Helicobacter pylori and its effects on human health and disease. Arch Iran Med. 2011 May; 14(3): 192-99. doi: 011143/AIM.0010

6. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. Am J Epidemiol. 2007 Jun; 165(12): 1424-33.

7. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 1991 May; 83(9): 640-43.

8. Kwon SJ. Evaluation of the seventh UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. J Gastric Cancer. 2011; 11(2): 78-85. doi: 10.5230/jgc.2011.11.2.78

9. Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Kostakis A, et al. Survivin -31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009 Feb; 24(2): 145-50. doi: 10.1007/s00384-008-0601-2

10. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins--suppressors of apoptosis. Genes Dev. 1999 Feb; 13(3): 239-52.

11. Borbe´ly AA, Murvai M, Szarka K, Ko´nya J, Gergely L, Veress G. Survivin promoter polymorphism and cervical carcinogenesis. J Clin Pathol. 2007; 60(3): 303-36. doi: 10.1136/jcp.2006.037804

12. Wenzel M, Mahotka C, Krieg A, Bachmann A, Schmitt M, Gabbert HE, et al. Novel survivin-related members of the inhibitor of apoptosis (IAP) family. Cell Death and Differentiation. 2000; 7(7): 682-83.

13. Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. Cancer Res. 1998 Dec; 58(23): 5315-20.

14. Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio

PC, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. Nature. 1998 Dec; 396(6711): 580-84.

15. Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. Trends Mol Med. 2001 Dec; 7(12): 542-47.

16. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat Med. 1997 Aug; 3(8): 917-21.

17. Yang L, Zhu H, Zhou B, Gu H, Yan H, Tang N, et al. The association between the survivin C-31G polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese population. Dig Dis Sci. 2009 May; 54(5): 1021-28. doi: 10.1007/s10620-008-0441-5

18. Chiou SK, Moon WS, Jones MK, Tarnawski AS. Survivin expression in the stomach: implications for mucosal integrity and protection. Biochem Biophys Res Commun. 2003 May; 305(2): 374-79.

19. GuhaThakurta D, Xie T, Anand M, Edwards SW, Li G, Wang SS, Schadt EE. Cis-regulatory variations: a study of SNPs around genes showing cis-linkage in segregating mouse populations. BMC Genomics. 2006 Sep; 7: 235. doi: 10.1186/1471-2164-7-235

20. 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 Sep; 207(2 Suppl): 84-90. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.024

21. 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 (Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1471-2105-9-S1-S2

22. Han CH, Wei Q, Lu KK, Liu Z, Mills GB, Wang LE. Polymorphisms in the survivin promoter are associated with age of onset of ovarian cancer. Int J Clin Exp Med. 2009 Oct; 2(4): 289-99.

23. Borges BN, Burbano RR, Harada ML. Survivin -31C/G polymorphism and gastric cancer risk in a Brazilian population. Clin Exp Med. 2011 Sep; 11(3): 189-93. doi: 10.1007/s10238-010-0122-5

24. Kawata N, Tsuchiya N, Horikawa Y, Inoue T, Tsuruta H, Maita S, et al. Two survivin polymorphisms are cooperatively associated with bladder cancer susceptibility. Int J Cancer. 2011 Oct; 129(8): 1872-80. doi: 10.1002/ijc.25850

25. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma:diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at ahisto-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965; 64: 31-49.

26. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res. 1988 Feb; 16(3): 1215.

27. Wang X, Huang L, Xu Y, Shi Zh, Wang Y, Zhang J, et al. Association between survivin -31G/C promoter polymorphism and cancer risk: a meta-analysis. European Journal of Human Genetics. 2012; 20: 790-95.

28. Wang L, Habuchi T, Takahashi T, Mitsumori K, Kamoto T, Kakehi Y, et al. Cyclin D1 gene polymorphism is associated with an increased risk of urinary bladder cancer. Carcinogenesis. 2002 Feb; 23(2): 257-64.

29. Zhu H, Yang L, Zhou B, Yu R, Tang N, Wang B. Myeloperoxidase G-463A polymorphism and the risk of gastric cancer: a case-control study. Carcinogenesis. 2006 Dec; 27(12): 2491-96. doi:10.1093/carcin/bgl121

Original Paper

Increased risk of gastric cancer in the CC genotype -31C/G polymorphism in *Survivin* gene promoter

Bagheri Z (M.Sc)[1], Mohamadynejad P (Ph.D)*[2], Moghanibashi M (Ph.D)[3]

[1]M.Sc in Genetics, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Sharekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. [2]Ph.D in Genetics, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Sharekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. [3]Ph.D in Genetics, Assistant Professor, Department of Genetic, School of Medicine, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Shiraz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Gastric cancer is the most common cancers worldwide. The *survivin* gene which encodes an apoptosis protein inhibitor plays an important role in maintenance and integrity of the gastric mucosa. The gene is necessary for the normal physiologic function of the stomach, but its expression increases in gastric cancer. Regarding with the role of polymorphisms of the promoter region in genes expression, this study was done to determine the association of single-nucleotide polymorphism (rs9904341) -31C/G in promoter *survivin* gene with risk of gastric cancers.

Methods: In this case-control study, 101 patients with gastric cancer and 101 matched age and gender healthy subjects as the control were examined by PCR-RFLP technique.

Results: Genotype CC was significantly increased the risk of gastric cancer up to 2.4 folds (95% CI=1.03–5.61, P<0.04) and allele C, as risk allele, significantly increased the risk of gastric cancer up to 1.5 folds (95% CI=1.02–2.30, P<0.03). Also, CC + GC genotypes significantly increased the risk of diffuse type of gastric cancer by 4.4-fold (95% CI=1.30-15.10, OR=4.4, P<0.01).

Conclusion: This study showed that single- nucleotide polymorphism (rs9904341) -31C/G in promoter *survivin* gene significantly increase the risk of gastric cancers.

Keywords: Gastric cancer, *Survivin* gene, Single nucleotide polymorphism- rs9904341

*** Corresponding Author: Mohamadynejad P (Ph.D), E-mail: parisamohamadynejad@yahoo.com**

Received 17 May 2016 **Revised** 27 May 2017 **Accepted** 31 May 2017

Cite this article as: Bagheri Z, Mohamadynejad P, Moghanibashi M. [Increased risk of gastric cancer in the CC genotype -31C/G polymorphism in Survivin gene promoter]. J Gorgan Univ Med Sci. Autumn 2017; 19(3): 32-37. [Article in Persian]