Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Volume 21, Issue 2 (Spring 2019), 205- 393

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:
Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

کومش- جلد ۲۱، شماره ۲ (پیاپی ۷۴)، بهار ۱۳۹۸

مقاله مروری

عملکرد نوسانات متیلاسیون و بیان ژن‌های مسیر سونیک هچحاک در آدنوکارسینومای معده

علی‌اکبر صمدانی [۱*](Ph.D)، فریبرز منصور قناعی [۱](M.D)، فرحناز جوکار [۱](Ph.D)، مهسا صفی‌زاده [۲](B.Sc)، سیده الهام نوراللهی [۱](M.Sc)، علی رشیدی پور [۳](Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد گیلان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲ - مرکز تحقیقات غربالگری و پیشگیری از سرطان‌های دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۳۵۳۴۳۹۹ a_a_hormoz@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۲۷

چکیده

سرطان معده یکی از جدی‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌شود و در ایران نیز به‌دلیل عوامل محیطی در مناطق مختلف، دارای فراوانی بالایی می‌باشد. به غیر از عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیک نیز نقش کلیدی در ایجاد کارسینوژنزیز سرطان معده دارد. در همین راستا، بررسی عملکرد مکانیسم‌های مولکولی درگیر در روند سرطان‌زایی و تومورزایی این بدخیمی در مسیرهای مولکولی متفاوت جهت شناسایی بیومارکرهای کاربردی در تشخیص زودهنگام از اهمیت بالایی برخوردار است. بدین‌سان که مسیرهای مولکولی زیادی در ایجاد این نوع سرطان دخالت دارد. در این مقاله مروری تلاش شده است که عملکرد تغییر نوسانات بعضی از این ژن‌های مهم در مسیر سونیک هچحاک (Sonic hedgehog, SHH) مورد بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: آدنوکارسینوم، سرطان‌های معده، پروتئین هچحاک، بیان ژن

مقدمه

سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان مردان و زنان است که تاکنون علت مشخصی برای آن عنوان نشده است. سرطان معده ناشی از رشد خارج از کنترل سلول‌های بدخیم در معده است که طی سالیان و به آرامی رشد می‌کند، ولی متاسفانه در مراحل ابتدایی علائم چندانی ندارد و شاید به همین دلیل به‌سختی تشخیص داده می‌شود. در همین راستا سرطان معده ناشی از تجمع غیر طبیعی گروهی از سلول‌ها در معده است که در نهایت باعث تشکیل توده‌ای در معده می‌شود. سرطان معده پنجمین سرطان شایع در جهان است و از نظر تعداد مرگ و میر در میان سرطان‌ها، سومین سرطان کشنده در سراسر جهان و شایع‌ترین سرطان در بین مردان ایرانی است [۱].

غیر از عوامل محیطی، عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیک در ایجاد این نوع از سرطان نقش به‌سزایی دارند. به‌طوری‌که ژن‌های زیادی در مسیرهای مولکول مختلف مانند NOTCH، WNT، MYC، SHH به‌عنوان عامل کلیدی نقش ایفا می‌نمایند که در این مسیرهای سیگنالینگ، ژن‌های CDX1، CDX2 و KLF5 نیز نقش مهمی دارند [۲].

لذا در این مقاله مروری تلاش شده است که اهمیت این ژن‌ها در مسیر سونیک هچحاک و متیلاسیون آن‌ها بررسی گردد.

CDX1 (Caudal Type Homeobox 1)

CDX1 پروتئینی است که به‌وسیله ژن CDX1 در انسان کد می‌گردد. این ژن جز خانواده ژن عامل رونویسی (TF) می‌باشد [۳].

فرآورده ژن CDX1 می‌تواند نقش بسیار مهمی در تمایز نهایی روده ایفا نماید و از فعالیت عامل رونویسی بتاکاتنین ممانعت به عمل آورد. در تحقیقات مختلف،گاهی این ژن را یک سرکوب‌گر توموری و گاهی یک آنکوژن معرفی نموده است [۴].

در بیش‌تر موجودات زنده ژن CDX1 مسئول تنظیم عملکرد تکامل اپیتلیوم روده می‌باشد.

هومولوگ‌های CDX1 وقتی که بیان می‌گردانند تنظیمات فرآیندهای سلولی بسیار مختلفی را تنظیم می‌نمایند که از آن‌جمله می‌توان به تکثیر، مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و مورفولوژی سلول اشاره نمود و اهمیت بسیار فراوانی از لحاظ کنترل بیان بعضی از ژن‌های روده دارد [۵].

به‌دنبال هدفمندی فرآیندهای سلولی و ژن‌ها، هومولوگ‌های CDX1 به تکمیل فنوتیپ یک سلول روده‌ای بالغ کمک می‌نمایند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

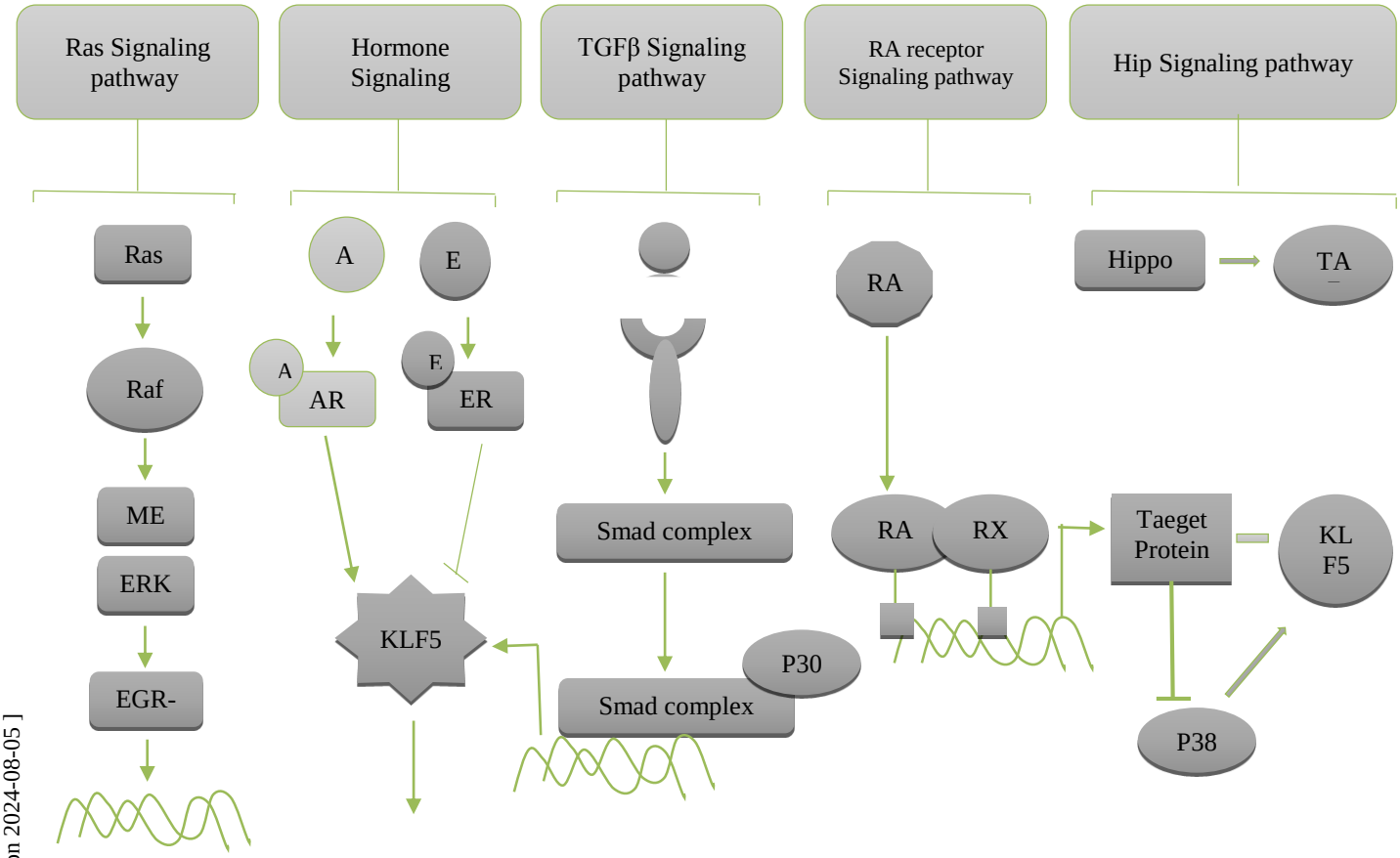
علاوه بر نقش مهم این ژن در تکامل، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این ژن نقش بسیار مهمی در سرطان‌زایی لوله گوارش و بافت‌های نزدیک دیگر هم دارد. نکته جالب این‌که بیان این ژن در بدخیمی‌های مختلف دستگاه گوارش از قبیل معده، روده و مری گزارش شده است [۷،۶].

(Kruppel-Like Factor 5) KLF5

ژن KLF5 جز زیر خانواده پروتئین‌های Zinc finger می‌باشد. از این‌رو این پروتئین در هسته قرار می‌گیرد و به عامل رشد اپیدرمال متصل می‌گردد و این به همان دلیلی است که عامل رونویسی (Transcriptional factor) محسوب می‌گردد [۸].

عامل رونویسی به GC box پروموتور متصل می‌شود و سبب فعال شدن رونویسی ژن می‌گردد. این ژن ارتباط بسیار مهمی در حفظ سلول‌های بنیادی جنینی چند توانی (ESC) دارد و تا آن‌جایی که امکان‌پذیر است، تنظیم تکثیر سلول در اپی‌تلیوم روده را برنامه‌ریزی می‌نماید [۱۰،۹].

از خصوصیات مهم دیگر این ژن می‌توان گفت که در سرطان‌های مختلف انسانی به واسطه‌ی تنظیم بیان ژن‌های زیادی، نقش قابل توجهی دارد. بیان این ژن نیز در سرطان‌های دستگاه گوارش به‌خصوص سرطان معده گزارش شده است. از طرفی ژن KLF5، سلول‌های اپی‌تلیال معده را به سلول پیش‌ساز شبه بنیادی تبدیل می‌نماید (شکل ۱).



شکل ۱. نقش ژن KLF5 وارتباط آن با مکانیسم های مختلف سلولی در مسیر سرطان زایی.

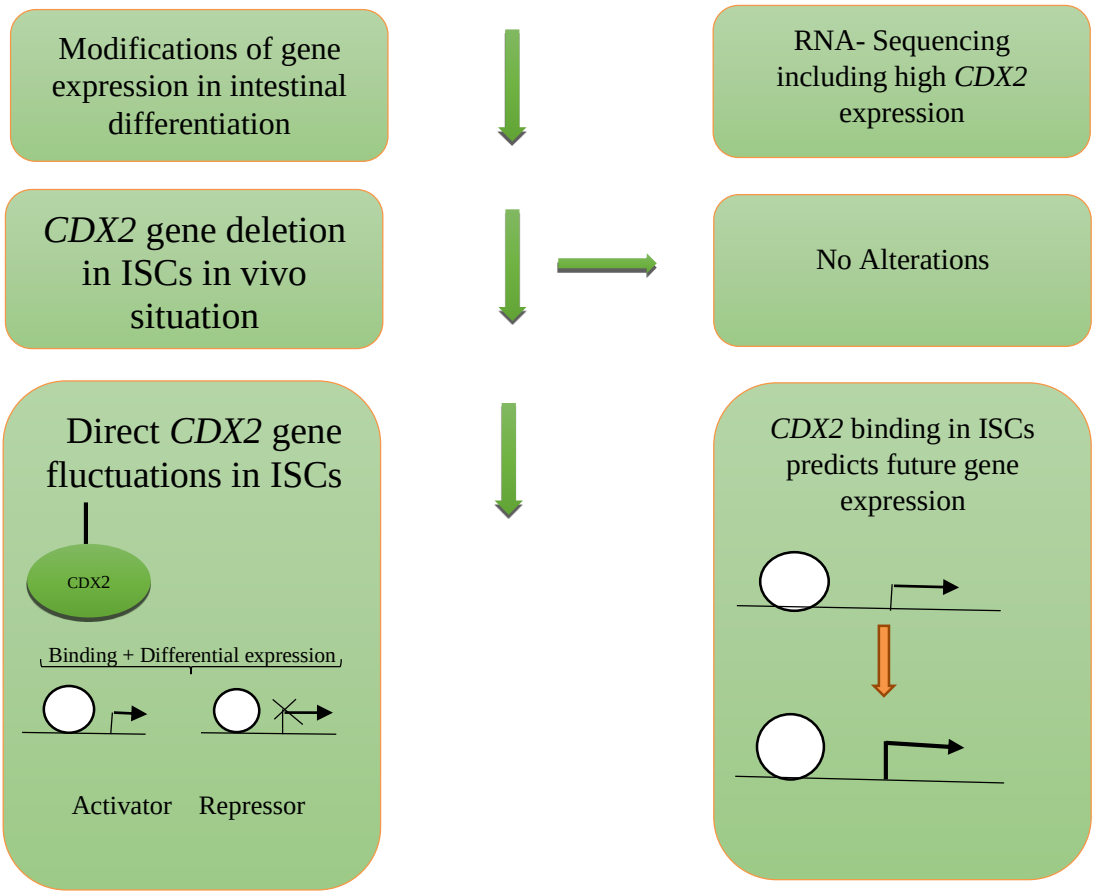
رابطه مستقیمی بین این ژن در تحریک و گسترش عفونت هلیکوباکتر پایلوری و افزایش این عفونت وجود دارد [۱۲،۱۱].

(Caudal Type Homeobox2) CDX2

CDX2 پروتئینی است که به‌وسیله ژن CDX2 کد می‌گردد و جز خانواده ژن عامل رونویسی هومئوباکس (HTF) می‌باشد و هم‌چنین اهمیت فراوانی در دوران اولیه جنینی دارد [۱۳]. بیان ژن CDX2 در بیش از ۸۵٪ از بیماران مبتلا به میلوئید لوسمی حاد گزارش شده است [۱۴]. این ژن هم‌چنین در آسیب‌رسانی به مری نیز بسیار تاثیرگذار است (شکل ۲).

این عامل رونویسی هوموباکس نقش قابل توجهی در تکامل روده دارد. بنابراین بیان این ژن در دستگاه گوارش موجب به‌وجود آمدن انواع بدخیمی‌های گوارش از قبیل روده و معده می‌گردد [۱۵].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]



شکل۲. نقش ژن CDX2 در تغییر مسیر سیگنالینگ سلول در آدنوکارسینومای

متیلاسیون DNA (DNA methylation)

مهم‌ترین تغییرات اپی‌ژنتیک متیلاسیون DNA می‌باشد که یکی از خصوصیات مهره‌داران است که در بعضی از گونه‌ها به صورت فراوان و در بعضی دیگر کم‌تر مشاهده می‌شود که در این حالت یک گروه متیل (CH3) به موقعیت ۵ حلقه سیتوزین اضافه می‌گردد. این تغییر می‌تواند حذف گردد و یا این‌که بدون تغییر در ماهیت ساختاری DNA به نسل‌های بعدی منتقل شود [۱۶]. متیلاسیون DNA بیش‌تر در جزایر CpG اتفاق می‌افتد. موقعیت و جایگاه‌های CpG به صورت هماهنگ شده در ژنوم توزیع شده‌اند که این مناطق دارای CpG فراوان را، جزایر CpG می‌نامند [۱۸،۱۷].

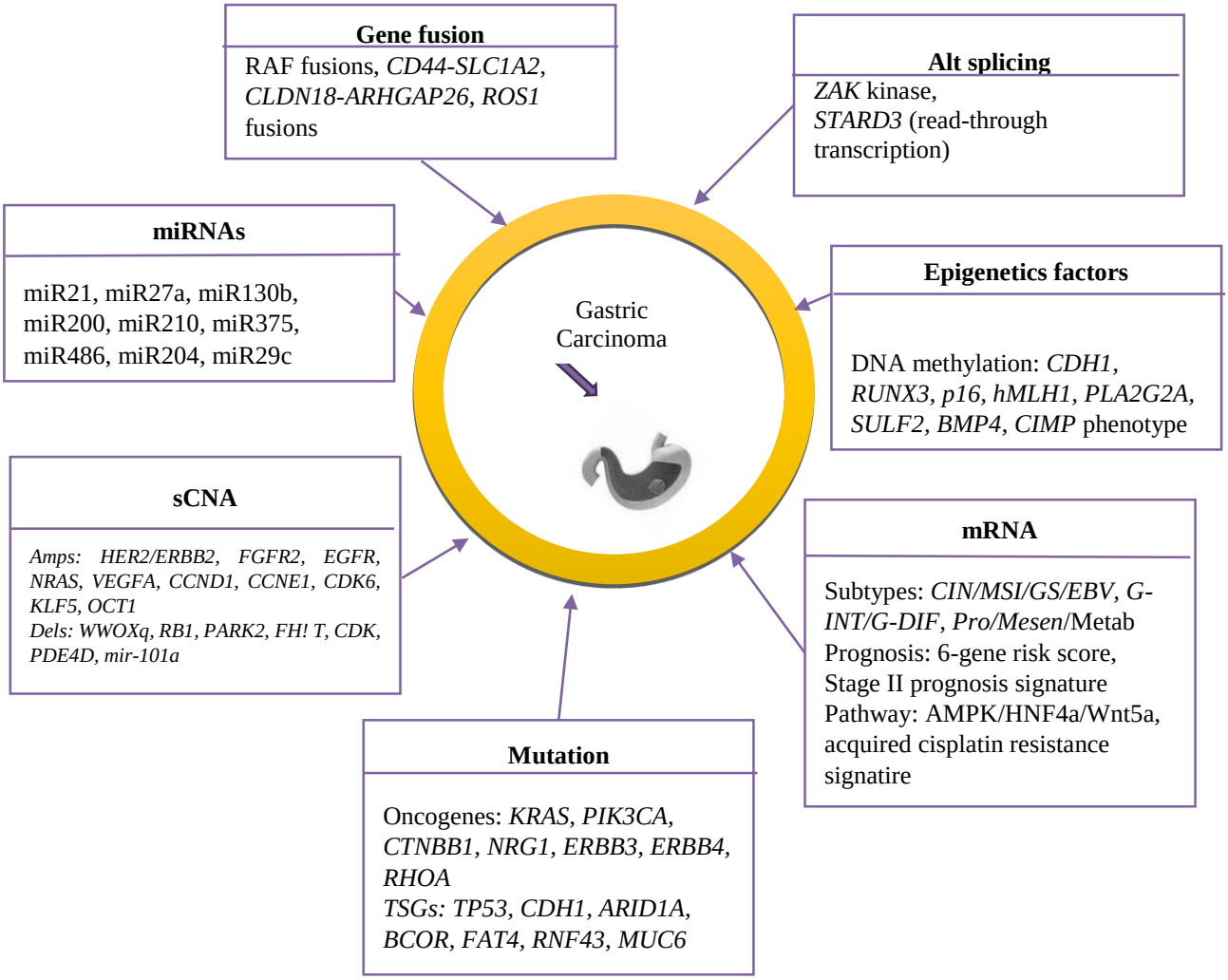
مناطق غیر متیله در جزایر CpG در تمام قسمت‌های ژنوم دچار تغییر می‌گردند [۱۹]. از اهمیت و ویژگی‌های بارز متیلاسیون DNA می‌توان به این نکات اشاره نمود که متیلاسیون DNA در تکامل موجودات از ابتدای تولد تا مرحله‌ی بلوغ و حتی تا پایان حیات، مهار شدن ژنی و سرطان‌زایی، غیر فعال شدن یکی از دو کروموزوم X در پستانداران جنس ماده و همچنین نشانه‌گذاری ژنی (Imprinting) نقش بسیار مهم و تاثیرگذاری دارد [۲۰]. تغییرات متیلاسیون DNA به‌صورت افزایش متیلاسیون (هایپرمتیلاسیون) و کاهش متیلاسیون (هایپومتیلاسیون) بیان می‌شود (شکل۳) [۲۱].

وجود هایپومتیلاسیون DNA در تومورهای سرطانی معمولاً انکوژن‌ها مشاهده می‌شود در حالی که هایپرمتیلاسیون که مهارکننده‌ی بیان ژن است در ژن‌های سرکوب‌گر تومور اتفاق می‌افتد [۲۲].

MicroRNAها نیز توانایی غیر فعال کردن متیلاسیون DNA و تغییر ماهیت آن‌را دارند [۲۳].

نقش آنزیم‌های درگیر در اپی‌ژنتیک نیز از اهمیت فراوانی برخوردار می‌باشد که یکی از آنزیم‌ها DNA (DNMTs) Methyltransfrases است که این موضوع بدان معنی است که متیلاسیون DNA اصولاً در یک برنامه‌ی تنظیم شده که شامل تغییرات شیمیایی که سبب تغییر در ساختار پروتئین‌های هیستونی می‌شوند، اتفاق می‌افتد [۲۴]. این تغییرات نیز نقش بسیار قابل توجهی در اپی‌ژنتیک دارند. هیستون‌ها وظایفی از جمله بسته‌بندی DNA و بیان ژن‌ها دارند. هم‌چنین آن‌ها اطلاعات مربوطه را ذخیره نموده و بعد از انجام ترجمه در اثر متیلاسیون آرژنین و لیزین، استیلاسیون لیزین و فسفریلاسیون سرین دچار نوسانات و تغییرات ساختاری می‌شوند. از طرفی دیگر این تغییرات حاصله تاثیر مستقیمی بر بیان ژن‌ها و ترمیم ساختار DNAدارند و به صورت یک کد هیستونی معرفی شده‌اند. استیلاسیون لیزین باعث فعال شدن عملکرد بیان ژن در هیستون‌ها می‌گردد [۲۶،۲۵].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]



شکل۳. فرایندهای سلولی مشخص در روند کارسینوژنزیز در آدنوکارسینومای معده.

نکته قابل اهمیت در مورد ارتباط وضعیت تومورها با نوسانات متیلاسیون این‌که در سلول‌های توموری مقدار کم‌تری از متیلاسیون در ژن‌های انکوژن قابل انتظار است در صورتی‌که در سلول‌های طبیعی این مقدار بسیار بیش‌تر است [۲۷].

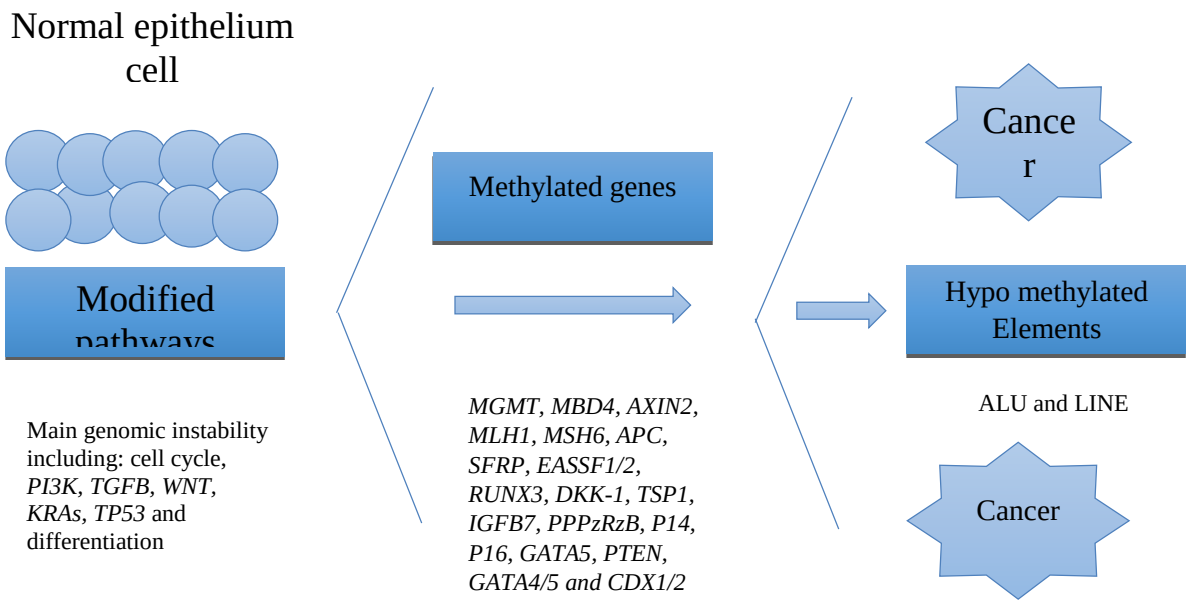
در طی مراحل پیشرفت سلول‌های سرطانی در هایپومتیلاسیون DNA سه مکانیسم از اهمیت قابل توجهی برخوردار است که شامل: ۱- از دست دادن نقش‌پذیری ۲- تولید کروموزوم‌های بی‌ثبات ۳- فعالیت مجدد عناصر ترانسپوزونی در زمانی‌که سلول در حالت نوآرایی میوزی می‌باشد، تولید کروموزوم‌های ناپایدار یا بی‌ثبات می‌تواند سبب حذف و یا جابه‌جایی آن‌ها شود و این آغازی برای گسترش نوآرای‌های کروموزومی و آنیوپلوئیدی می‌باشد. این سیستم در شرایطی که سلول فاقد آنزیم‌های اختصاصی DNA مانند DNMTs هستند می‌تواند اتفاق افتد [۲۹،۲۸].

در مورد فعالیت ترانسپوزون‌ها می‌توان چنین گفت که کاهش متیلاسیون توسط ترانسپوزون‌ها می‌تواند سبب تخریب و آسیب ژنوم گردد و از دست دادن گروه‌های متیل در CH3 نیز می‌تواند موجب نقصان و تخریب نقش‌پذیری در DNA شود [۳۰]. از عوامل مهمی که منشا تعدادی از سرطان‌ها می‌باشند، هایپومتیلاسیون جزایر CpG در مناطق پروموتوری ژن‌هایی که به عنوان مهارکننده‌ی توموری فعالیت می‌کنند، می‌باشد [۳۱]. این بدان معنی است که هایپرمتیلاسیون در مراحل مختلف پیشرفت سرطان می‌تواند ایجاد شود و سبب ارتباط‌هایی مابین ساختار سلول‌ها و صدمات ژنتیکی گردد و این اتفاقات زمانی رخ می‌دهد که هایپرمتیلاسیون جزایر CpG باعث غیرفعال شدن پروموتورها گردند و آن‌گاه دیگر قابلیت ترمیم DNA را از دست خواهند داد [۳۲]. از این رخداد جهت تغییر سلول‌های نئوپلاستیک استفاده می‌نمایند. بدین صورت که خاموش شدن ژن‌هایی که سبب ممانعت از ترمیم DNA و مکانیسم‌های ژنتیکی می‌گردند، روشی است تا بتوان تغییراتی در این سلول‌های نئوپلاستیک ایجاد نمود. نوع خاص و ویژه‌ای از تومورهای سلول‌های سرطانی در ژن‌های مهارکننده‌ی هایپرمتیلاسیون جزایر CpG مشاهده می‌گردد. یعنی این‌که هر نوع تومور می‌تواند دارای ویژگی خاصی باشد و نوع ویژه‌ای از هایپرمتیلوم را در آن پیدا نمود. این الگوهای متیلاسیون

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

که قابلیت تغییر را دارند در هر توموری منحصر به فرد هستند و در سرطان‌های ارثی نیز به وفور مشاهده می‌گردند [۳۵،۳۴،۳۳].

همچنین نواحی از جزایر CpG در منطقه‌ی پروموتوری وجود دارند که همگی آن‌ها متیله شده‌اند و می‌توانند سبب انواع تومورهای سرطانی بدخیم شوند (شکل۴) [۳۶].



شکل۴. ژن های مسیرهای مختلف درگیردر تومورزایی و سرطان زایی و جایگاه آنها در حالت متیله شده

جزایر CpG در بعضی از سرطان‌ها هایپرمتیله می‌گردند. غیرفعال شدن نیز می‌تواند آثار مفیدی برای سلول داشته باشد. به‌صورتی‌که این غیر فعال شدن بخشی از ژن‌ها، به‌وسیله متیله شدن می‌تواند سبب ایجاد سرطان شود [۳۷]. این بدان معنی است که جزایر CpG قابلیت آن را دارند که به آن توالی اجازه فعالیت متیله شدن را بدهند و یا این‌که حتی می‌توانند در منطقه‌ای از کروموزوم قرار گیرند که سبب تغییر و تخریب قسمت قابل توجهی از فاکتورهای اپی‌ژنتیک گردند و حتی می‌توانند مکانیسم‌هایی را که سبب تغییر در هیستون‌ها می‌شوند را توسط ژن‌هایی که هایپر متیله می‌گردند، معلوم نمایند [۳۹،۳۸].

هایپرمتیلاسیون یکی از نشانه‌های مولکولی بسیار مهم است که در درمان و تشخیص سرطان‌ها به کار می‌رود [۴۰]. به‌طوری‌که بررسی هایپرمتیلاسیون جزایر CpG این شرایط را فراهم می‌آورد تا اشخاصی که بیش‌تر در معرض وقوع جهش هستند، بتوان شناسایی نمود [۴۱].

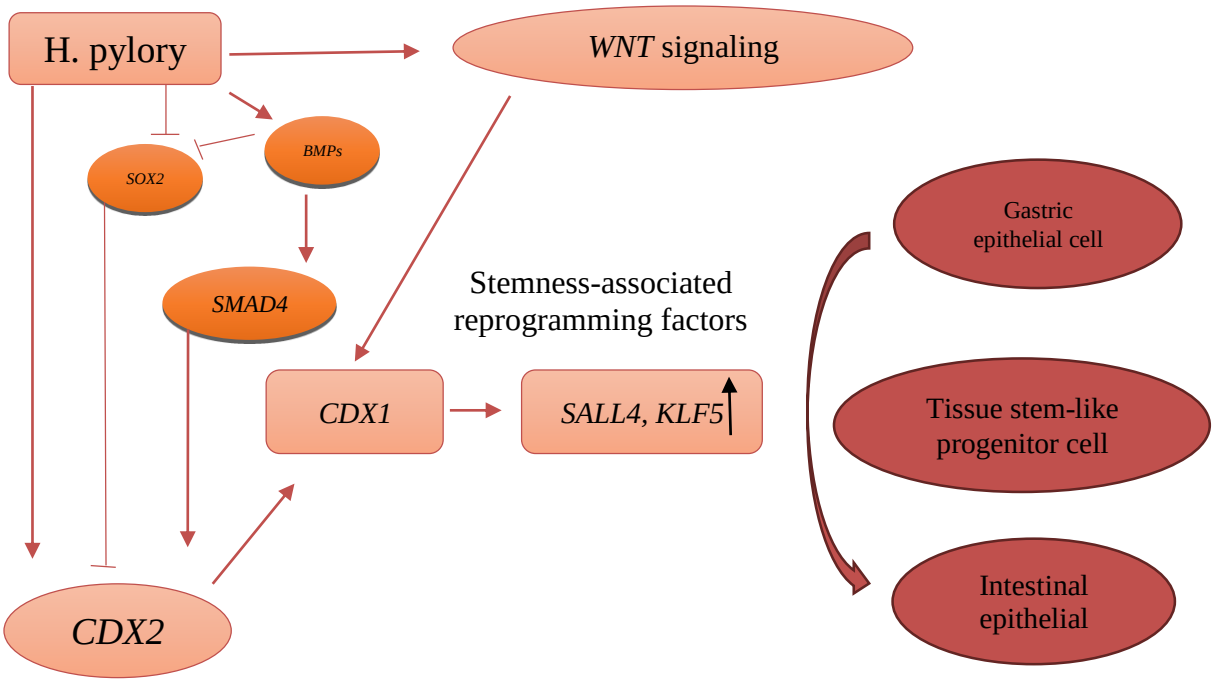
متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون‌ها قابلیت برگشت به موقعیت اولیه خود را دارند، در صورتی‌که در انواع جهش‌ها این ویژگی وجود ندارد. تغییرات اپی‌ژنتیک به سلول‌های سرطانی این ویژگی را می‌دهند تا خود را با کم‌ترین تغییرات محیطی هماهنگ نمایند [۴۲].

ارتباط متیلاسیون و بیان ژن‌های CDX1، CDX2 و KLF5 در سرطان معده

سرطان معده از طریق اختلالات ژنتیکی فراوانی که شامل آنکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب‌گر تومور و ژن‌های ترمیم DNA (Mismatch repairs) می‌باشند، به وجود می‌آید. مطالعات مولکولی وجود مسیرهای سرطان‌زایی معینی را برای سرطان معده نشان می‌دهند. در همن راستا، متیلاسیون DNA از مهم‌ترین تغییرات اپی‌ژنتیک در ایجاد سرطان معده می‌باشد [۴۳] و شناسایی مکانیسم سیگنالینگ و متیلاسیون ژن‌هایی که در بروز سرطان معده وجود دارند (Epigenetic Alterations)، از اهمیت بالایی برخوردار است. به‌طوری‌که می‌تواند حتی در تدوین استراتژی‌های درمانی نیز موثر واقع گردد. از طرفی متیلاسیون DNA سبب غیر فعال شدن نقش‌گذاری ژنومی و اختلال در روند عملکرد کروموزوم X و همچنین موجب خاموش شدن بیان ژن‌ها و ثبات پایداری عملکرد ژنوم در ناحیه هتروکروماتین می‌گردد [۴۴]. بدین صورت که ژنوم سلول‌های سرطانی در ناحیه هتروکروماتینی یا تکراری هایپومتیله هستند و این پدیده‌ی از دست رفتن نقش‌گذاری سبب بیان ژن‌هایی که در فرایندهای رشد سلولی نقش دارند و همچنین فعال شدن آلل‌های خاموش می‌شوند. نکته قابل توجه این‌که این حوادث در مراحل اولیه‌ی سرطان‌زایی مشاهده می‌گردند و رابطه‌ی مستقیمی با شدت و افزایش بیماری دارند. از دست رفتن نقش‌گذاری همچنین ممکن است سبب فعال شدن آنکوژن‌ها و افزایش سرطان‌زایی گردد [۴۵]. هایپرمتیلاسیون ژن‌های سرکوب‌گر توموری نیز باعث

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

ایجاد سرطان می‌گردند و این اتفاقات بیش‌تر در قسمت‌های CpG مشاهده می‌شود و ساختار کروماتین را دست‌خوش تغییرات نموده و باعث خاموش شدن رونویسی این ژن‌ها می‌گردد. از این‌رو بررسی هم‌زمان بیان ژن‌های درگیر در مسیر سرطان‌زایی و مقایسه عملکرد آن‌ها با متیلاسیون DNA می‌تواند نتایج قابل توجهی را حاصل نماید. تغییرات متیلاسیون ژن‌های زیادی در سلول‌های بنیادی در انواع تومورها گزارش گردیده و برخی از این ژن‌ها نقش قابل توجهی در ایجاد سرطان معده دارند [۴۷،۴۶]. از میان آن‌ها ژن‌ها CDX2 و CDX1 و KLF5 نقش قابل توجهی در سرطان‌زایی دارند (شکل۵).



شکل ۵. ارتباط ژن‌های CDX1 و CDX2 و KLF5 همراه با هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان معده. همانطور که مشخص است ژنهای دیگری علاوه بر CDX1 و KLF5 و CDX2 در ایجاد سرطان نقش دارند که عمده آنها شامل BMP و SOX2 و SMAD4 و همچنین ژن SALL4 می باشند.

این ژن‌ها در تنظیم رشد سلول‌های بنیادی عمل تاثیرگذاری دارند و هم‌چنین با توجه به تحقیقات صورت پذیرفته، ثابت شده است که این ژن‌ها در بروز سرطان‌های دیگر دستگاه گوارش و انواع سرطان‌های مختلف مانند پستان، خون و رابدومیوسارکوما مهم هستند و جز Master genes به‌شمار می‌آیند [۴۸،۴۹]. ژن KLF5وظیفه بسیار زیادی در حفاظت از پروتئین‌های zinc fingerدارند و در تکثیر و یا عدم تکثیر سلولی در سرطان‌های متعدد انسانی از طریق تنظیم بیان بسیاری از ژن‌ها، عملکرد موثر خود را نشان می‌دهند. با توجه به این‌که این ژن یک عامل رونویسی است به عناصر پروموتورهای GC متصل می‌گردد. زیر واحد آن با WWP1 برهم کنش دارد و جایگاه سلولی آن در هسته می‌باشد. بیان ژنKLF5 در سرطان معده تحت تاثیر عفونت هلیکوباکترپیلوری مشخص گردیده است. در بیمارانی که عفونت هلیکوباکترپیلوری گسترش یافته، این ژن فعالیت بیش‌تری داشته و باعث افزایش فرایند سرطانی شدن می‌گردد. هم‌چنین مطالعات بسیاری نقش کلیدی این ژن به عنوان عامل موثر در عملکرد سلول‌های بنیادی (stemness associated reprogramming factor) و تحریک بیان آن تحت تاثیر ژنCDX1 به عنوان یکی از مسیرهای ایجاد سرطان معده را نشان داده شده است [۵۱،۵۰]. به‌طوری‌که مطالعه در نمونه‌های توموری انسانی که منجر به Gastrectomyشده است، نشان می‌دهد که رابطه مستقیمی بین کاهش بیان KLF5 و شدت بیماری یا خطر تومورزایی وجود دارد [۵۳،۵۲]. اما علت کاهش بیان هنوز بررسی نشده است. این ژن نقش به‌سزایی در حفظ سلول‌های بنیادی جنینی چندتوانی (Multi potent)و برنامه‌ریزی تنظیم تکثیر سلولی در اپتلیوم روده دارد [۵۵،۵۴]. این ژن، از عوامل موثر در پیشرفت Carcinogenesisدر دستگاه گوارش انسان می‌باشد [۵۷،۵۶]. در مورد ژن‌هایCDX1 و نیز CDX2 باید بیان نمود که پروتئین هموباکسCDX1 ، در انسان به‌وسیله ژن CDX1 کدگذاری می‌گردد که متعلق به خانواده ژن عامل رونویسی هوموباکس می‌باشد [۵۹،۵۸]. هم‌چنین این ژن‌ها نقش تاثیرگذار خود را در رشد سلول‌های بافت اپتلیال روده نشان داده‌اند و بیان آن‌ها در بافت معده سبب سرطان معده و تحریک ژن‌های اختصاصی روده نظیرFurin و Mucin می‌گردد [۶۰]. ژن‌های هموباکس CDX2

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

به ترتیب دارای نقش سرکوب‌گر توموری (CDX2) و نقش تکثیرکننده سلول در اپتلیوم روده (CDX1) نیز هستند. جایگاه سلولی هر دو آن‌ها در هسته است. در تحقیقی که در اثبات تاثیر فراوان این ژن‌ها در ایجاد سرطان معده صورت پذیرفت، ثابت شد که متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی با عملکرد پروموتورهای CDX2 در یکی از سرطان‌های دستگاه گوارش (کولون)، ارتباط مستقیم داشتند و بیان این ژن‌ها سبب ایجاد سرطان معده گردید [۶۱]. همچنین آزمایشات Immunoprecipitation نشان داد که بیان ژن‌های CDX2 و CDX1 با الگوی تغییرات هیستونی ارتباط مستقیمی دارند. همچنین در ارتباط بین ژن‌های KLF5 و CDX1,2 مشخص شد که در محیط کشت در رده‌های سلولی، سرطان معده پس از غیرفعال شدن ژن KLF5، بیان ژن CDX1 نیز کاهش یافته است [۶۳،۶۲]. بنابراین چنین به نظر می‌رسد که کاهش بیان ژن CDX1 منجر به افزایش بیان ژن‌های دیگر در سلول‌های بنیادی می‌گردند و همچنین سبب تبدیل سلول‌های اپتلیال معده به سلول‌های شبه بنیادی و نتیجتاً برنامه‌ریزی مجدد سلول می‌شوند [۶۴].

کاهش یا عدم بیان ژن KLF5 همچنین منجر به ایجاد اختلال در مسیر سیگنالینگ WNT Catenin یکی از مسیرهای مهم در کنترل رشد سلول‌های دستگاه گوارش می‌گردد.

از طرفی دیگر می‌توان چنین بیان داشت نقش تاثیرگذار عوامل اپی‌ژنتیک (متیلاسیون DNA، تغییر هیستون و غیره) به‌ویژه متیلاسیون DNA در سرطان معده در مسیرهای ملکولی مانند SHH، NOTCH، WNT در پدیده‌ی سرطان‌زایی بسیار چشم‌گیر است.

به‌طور قابل توجهی این تغییرات و نوسانات در متیلاسیون DNA به تغییرات هتروژنیسیتی مولکولی در این بیماری کمک می‌کند و یکی از مهم‌ترین و شناخته‌شده‌ترین فاکتورهای تشخیصی اپی‌ژنتیک، اندازه‌گیری مقدار دقیق نواحی متیله شده یا غیرمتیله شده متیلاسیون DNA می‌باشد [۶۵].

همچنین این موضوع به اثبات رسیده است که قسمت فعال یک DNA غیر متیله شده به شرایط فعالیت برنامه‌ریزی سلول بستگی دارد [۶۶].

با توجه به این‌که ژن CDX2 عضوی از فاکتور رونویسی هوموباکس است، لذا پروتئین کد شده یک تنظیم‌کننده مهم از ژن‌های خاص روده می‌باشد که در تمایز و رشد سلول نقش مهمی دارد [۶۷]. به‌طور قابل توجهی، این پروتئین نقش مهمی را در فرایند تکامل جنینی مجاری روده بازی می‌کند [۶۸]. علاوه بر این، بیان این ژن با التهابات دستگاه گوارش و تومورزایی ارتباط مهمی دارد [۷۰،۶۹]. بنابراین بیان ژنCDX2 به‌وسیله‌ی مسیرهای مولکولی ناشناخته نسبت به متیلاسیون در قسمت‌هایی از ژن CDX2 به‌صورت خاموش وجود دارد [۷۱]. از دیدگاه عملکردی و ساختاری می‌توان چنین بیان داشت که ژن‌های CDX1و CDX2 می‌توانند جایگزین هم‌دیگر شوند و در بقا و حفظ سلول‌های معده نقش مهمی از خودشان نشان دهند و فرض بر این است که بیان مشابهی دارند [۷۳،۷۲].

در مورد ژن KLF5 چنین می‌توان گفت که این ژن پروتئین‌های Zinc Finger را کد می‌کند و همچنین یک فعال‌کننده‌ی رونویسی است [۷۴]. نتیجتاً این ژن دارای مکانیسم مولکولی متفاوتی در مسیرهای مولکولی مختلف است.

نکته‌ی قابل توجه این‌که بیان ژن KLF5 ممکن است در سرطان‌های مختلف عملکردی متفاوت داشته باشد به‌ویژه در مورد سرطان معده بسیار صدق می‌کند.

ژن‌های CDX1 و CDX2 در اپی‌تلیوم روده کوچک و کولن دستگاه گوارش بیان می‌شوند و همچنین این ژن‌ها نقش تنظیمی قابل توجهی در تکثیر و تمایز سلول دارند. ژن CDX1 نیز می‌تواند بیان ژن KLF5 را در سلول‌های اپی‌تلیوم معده کنترل نماید [۷۵]. به طور کلی این ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهایی در تشخیص سرطان در نظر گرفته شوند و بررسی ژن‌های درگیر دیگر در مسیرهای مختلف می‌تواند بسیار کارگشا باشد [۷۶-۸۱]. همچنین استخراج اسیدهای نوکلئیک با خلوص بسیار و پرایمرهای اختصاصی می‌تواند نتایج بهتری در این راستا حاصل نماید [۸۲-۸۴].

نتیجه‌گیری

مسیرهای سیگنالینگ (WNT و SHH) در کنترل رشد و حفظ سلول‌های بنیادی و همچنین رابطه این مسیرهای سیگنالینگ با ژن‌های CDX1,2 در سرطان‌های گوارش نقش کلیدی خود را نشان داده‌اند. به‌طور کلی می‌توان چنین نتیجه گرفت که سرطان مکانیسم بسیار پیچیده‌ای دارد و معمولاً از تجمع حداقل ۶ جهش یا نقص عملکردی ژن‌ها در سلول‌ها ایجاد می‌شود و نقش افزایشی تغییرات عملکردی چند ژن موثر در بروز تومور معده، در مسیرهای سیگنالینگ مختلف (WNT, SHH) می‌توانند تاثیرگذار باشند و از دیدگاه اپی‌ژنتیک بسیار مهم هستند. زیرا ممکن است هر کدام از این ژن‌ها به تنهایی نقش محدود یا کمی داشته باشند، اما از کار افتادن یا کاهش بیان همزمان آن‌ها نقش افزایشی در ایجاد بدخیمی داشته و نهایتاً مجموع آن‌ها می‌تواند زمینه را برای بروز سرطان ایجاد کند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام افرادی که در این پژوهش آن‌ها را یاری نمودند تشکر و قدردانی فراوان خود را ابراز می‌نمایند.

منابع

[1] Fattahi S, Nikbakhsh N, Taheri H, Ghadami E, Kosari-Monfared M, Amirbozorgi G, et al. Prevalence of multiple infections and the risk of gastric adenocarcinoma development at earlier age. Diagn Microbiol Infect Dis 2018; 92: 62-68.

[2] Samadani AA, Akhavan-Niaki H. Interaction of sonic hedgehog (SHH) pathway with cancer stem cell genes in gastric cancer. Med Oncol 2015; 32: 48.

[3] Zheng R, Lin S, Guan L, Yuan H, Liu K, Liu C, et al. Biochem biophys res commun. long non-coding RNA XIST inhibited breast cancer cell growth, migration, and invasion via miR-155/CDX1 axis. Biochem Biophys Res Commun 2018; 498: 1002-1008.

[4] Yang L, Li C, Liang F, Fan Y, Zhang S. MiRNA-155 promotes proliferation by targeting caudal-type homeobox 1 (CDX1) in glioma cells. Biomed Pharmacother 2017; 95: 1759-1764.

[5] Brooke-Bisschop T, Savory JG, Foley T, Ringuette R, Lohnes D. Essential roles for Cdx in murine primitive hematopoiesis. Dev Biol 2017; 422: 115-124.

[6] Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Impact of homeobox genes in gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol 2016; 22: 8247-8256.

[7] Zheng H, Yang Y, Wang MC, Yuan SX, Tian T, Han J, et al. Low CDX1 expression predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. Surg Oncol 2016; 25: 171-177.

[8] Zinovyeva MV, Nikolaev LG, Kondratyeva LG, Vinogradova TV, Sverdlov ED. Correlation between Expression of KLF5 and ZEB1 Transcription Factor Genes in Pancreatic Cancer. Dokl Biochem Biophys 2018; 481: 219-221.

[9] Ouyang Y, Yuan W, Qiu S. MicroRNA-153 functions as a tumor suppressor in gastric cancer via targeting Kruppel-like factor 5. Exp Ther Med 2018; 16: 473-482.

[10] Li Y, Sui X, Hu X, Hu Z. Over expression of KLF5 inhibits puromycin induced apoptosis of podocytes. Mol Med Rep 2018; 18: 3843-3849.

[11] Noto JM, Khizanishvili T, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, Delgado AG, et al. Helicobacter pylori promotes the expression of Krüppel-like factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. PLoS One 2013; 8: e54344.

[12] Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, Hsu JD, Yeh KT. Expression of Krűppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. Virchows Arch 2011; 459: 161-166.

[13] Samadani AA, Nikbakhsh N, Pilehchian M, Fattahi S, Akhavan-Niaki H. Epigenetic changes of CDX2 in gastric adenocarcinoma. J Cell Commun Signal 2016; 10: 267-272.

[14] Alsalim H, Jafarpour F, Ghazvini Zadegan F, Nasr-Esfahani MH, Niasari-Naslaji A. Epigenotoxic effect of dimethyl sulfoxide on buffalo somatic cells and buffalo-bovine interspecies somatic cell nuclear transfer embryos. Cell J 2019; 20: 544-551.

[15] Sun X, Yang Q, Rogers CJ, Du M, Zhu MJ. AMPK improves gut epithelial differentiation and barrier function via regulating Cdx2 expression. Cell Death Differ 2017; 24: 819-831.

[16] Akhavan-Niaki H, Samadani AA. DNA methylation and cancer development: molecular mechanism. Cell Biochem Biophys 2103; 67: 501-513.

[17] Deng P, Chang XJ, Gao ZM, Xu XY, Sun AQ, Li K, Dai DQ. Downregulation and DNA methylation of ECRG4 in gastric cancer. Onco Targets Ther 2018; 11: 4019-4028.

[18] Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Yamashita H, et al. DNA methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after Helicobacter pylori eradication. Int J Cancer 2019; 144: 80-88.

[19] Zuo Y, Lv Y, Qian X, Wang S, Chen Z, Jiang Q, Cao C, Song Y. Inhibition of HHIP promoter methylation suppresses human gastric cancer cell proliferation and migration. Cell Physiol Biochem 2018; 45: 1840-1850.

[20] Wang HC, Chen CW, Yang CL, Tsai IM, Hou YC, Chen CJ, Shan YS. Tumor-associated macrophages promote epigenetic silencing of gelsolin through DNAMethyltransferase 1 in gastric cancer cells. Cancer Immunol Res 2017; 5: 885-897.

[21] Xie Y, Zhou JJ, Zhao Y, Zhang T, Mei LZ.H. pylori modifies methylation of global genomic DNA and the gastrin gene promoter in gastricmucosal cells and gastric cancer cells. Microb Pathog 2017; 108: 129-136.

[22] Sánchez-Vega F, Gotea V, Chen YC, Elnitski L. CpG island methylator phenotype in adenocarcinomas from the digestive tract: Methods, conclusions, and controversies. World J Gastrointest Oncol 2017; 9: 105-120.

[23] Norollahi SE, Alipour M, Nikbakhsh N, Taheri H, Hamidian MT, Tabaripour SR, et al. The role of MicroRNAs in cancer progression. J Experimen Clin Oncol 2016; 5. (Persian).

[24] Zhang JK, Li YS, Zhang CD, Dai DQ. Up-regulation of CRKL by microRNA-335 methylation is associated with poor prognosis in gastric cancer. Cancer Cell Int 2017; 17: 28.

[25] Bhat AA, Wani HA, Ishaq S, Waza AA, Malik RA, Shabir I, et al. Promoter hypermethylation and its impact on expression of MGMT gene in the GIT malignant patients of Kashmiri origin. Cancer Invest 2017; 35: 116-121.

[26] FitzGerald LM, Naeem H, Makalic E, Schmidt DF, Dowty JG, Joo JE, et al. Genome-wide measures of peripheral blood dna methylation and prostate cancer risk in a prospective nested case-control study. Prostate 2017; 77: 471-478.

[27] Chen X, Yang Y, Liu J, Li B, Xu Y, Li C, et al. NDRG4 hypermethylation is a potential biomarker for diagnosis and prognosis of gastric cancer in Chinese population. Oncotarget 2017; 8: 8105-8119.

[28] Takeshima H, Niwa T, Toyoda T, Wakabayashi M, Yamashita S, Ushijima T. Degree of methylation burden is determined by the exposure period to carcinogenic factors. Cancer Sci 2017; 108: 316-321.

[29] Guo YL, Zhu TN, Guo W, Dong ZM, Zhou Z, Cui YJ, Zhao RJ. Aberrant CpG island shore region methylation of CAV1 is associated with tumor progression and poor prognosis in gastric cardia adenocarcinoma. Arch Med Res 2016; 47: 460-470.

[30] Liu W, Dong Z, Liang J, Guo X, Guo Y, Shen S, et al. Downregulation of potential tumor suppressor miR-203a by promoter methylation contributes to the invasiveness of gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Invest 2016; 34: 506-516.

[31] Wang LQ, Wong KY, Li ZH, Chim CS. Epigenetic silencing of tumor suppressor long non-coding RNA BM742401 in chronic lymphocytic leukemia. Oncotarget 2016; 7: 82400-82410.

[32] Wang N, Sui F, Ma J, Su X, Liu J, Yao D, et al. Site-specific hypermethylation of RUNX3 predicts poor prognosis in gastric cancer. Arch Med Res 2016; 47: 285-292.

[33] Llorca-Cardeñosa MJ, Fleitas T, Ibarrola-Villava M, Peña-Chilet M, Mongort C, Martinez-Ciarpaglini C, et al. Cervantes Epigenetic changes in localized gastric cancer: the role of RUNX3 in tumor progression and the immune microenvironment. Oncotarget 2016; 7: 63424-63436.

[34] Liu Z, Zhou J, Gu L, Deng D. Significant impact of amount of PCR input templates on various PCR-based DNA methylationanalysis and countermeasure. Oncotarget 2016; 7: 56447-56455.

[35] Tahara T, Shibata T, Okubo M, Kawamura T, Horiguchi N, Ishizuka T, et al. Demonstration of potential link between Helicobacter pylori related promoter CpG island methylation and telomere shortening in human gastric mucosa. Oncotarget 2016; 7: 43989-43996.

[36] Li L, Li C, Mao H, Du Z, Chan WY, Murray P, et al. Epigenetic inactivation of the CpG demethylase TET1 as a DNA methylation feedback loop in human cancers. Sci Rep 2016; 6: 26591.

[37] Deng J, Guo J, Guo X, Hou Y, Xie X, Sun C, et al. Mediation of the malignant biological characteristics of gastric cancer cells by the methylated CpG islands in RNF180 DNA promoter. Oncotarget 2016; 7: 43461-43474.

[38] Zhang Y, Zhang XR, Park JL, Kim JH, Zhang L, Ma JL, Liu WD, et al. Genome-wide DNA methylation profiles altered by Helicobacter pylori in gastric mucosa and blood leukocyte DNA. Oncotarget 2016; 7: 37132-37144.

[39] Han F, Sun LP, Liu S, Xu Q, Liang QY, Zhang Z, et al. Promoter methylation of RNF180 is associated with H. pylori infection and serves as a marker for gastric cancer and atrophic gastritis. Oncotarget 2016; 7: 24800-24809.

[40] Eftang LL, Klajic J, Kristensen VN, Tost J, Esbensen QY, Blom GP, et al. GFRA3 promoter methylation may be associated

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

metaplasia of Cdx2-transgenic mouse stomach. FEBS J 2009; 276: 5821-5831.

[61] Kang JM, Lee BH, Kim N, Lee HS, Lee HE, Park JH, et al. CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. J Korean Med Sci 2011; 26: 647-653.

[62] Yamamichi N, Inada K, Furukawa C, Sakurai K, Tando T, Ishizaka A, et al. Cdx2 and the Brm-type SWI/SNF complex cooperatively regulate villin expression in gastrointestinal cells. Exp Cell Res 2009; 315: 1779-1789.

[63] Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M. Gastric-and-intestinal mixed-type intestinal metaplasia: aberrant expression of transcription factors and stem cell intestinalization. Gastric Cancer 2006; 9: 156-166.

[64] Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, Osawa H, Hakamata Y, Takeuchi T, Sugano K. Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with Cdx2 transgenic mice. Gut 2004; 53: 1416-1423.

[65] Kishino T, Niwa T, Yamashita S, Takahashi T, Nakazato H, Nakajima T, et al. Integrated analysis of DNA methylation and mutations in esophageal squamous cell carcinoma. Mol Carcinog 2016; 55: 2077-2088.

[66] Yin H, Song P, Su R, Yang G, Dong L, Luo M, et al. DNA Methylation mediated down-regulating of MicroRNA-33b and its role in gastric cancer. Sci Rep 2016; 6: 18824.

[67] Guo RJ, Suh ER, Lynch JP. The role of Cdx proteins in intestinal development and cancer. Cancer Biol Ther 2004; 3: 593-601.

[68] Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, Mizoshita T, Mihara M, Ushijima T, et al. Down-regulation of a gastric transcription factor, Sox2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, Cdx1 and Cdx2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 135-145.

[69] Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, Nozaki K, Joh T, Itoh M, et al. Expression of the intestine-specific transcription factors, Cdx1 and Cdx2, correlates shift to an intestinal phenotype in gastric cancer cells. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130: 29-36.

[70] Tatematsu M, Tsukamoto T, Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. Cancer Sci 2003; 94: 135-141.

[71] Almeida R, Silva E, Santos-Silva F, Silberg DG, Wang J, De Bolós C, David L. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. J Pathol 2003; 199: 36-40.

[72] Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, Kodera Y, Yamamura Y, Hirai T, et al. Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa--with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. Gastric Cancer 2001; 4: 185-191.

[73] Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. Cancer Lett 2002 ;176: 47-55.

[74] Bai Y, Akiyama Y, Nagasaki H, Yagi OK, Kikuchi Y, Saito N, et al. Distinct expression of CDX2 and GATA4/5, development-related genes, in human gastric cancercell lines. Mol Carcinog 2000; 28: 184-188.

[75] Kwak MK, Lee HJ, Hur K, Park DJ, Lee HS, Kim WH, et al. Expression of Krüppel-like factor 5 in human gastric carcinomas. Cancer Res Clin Oncol. 2008; 134: 163-167.

[76] Pilehchian Langroudi M, Samadani AA, Fattahi S, Nikbakhsh N, Pilehchian Langroudi R, Akhavan-Niaki H. Methylation mediated repression of FAT4 contributes to gastric adenocarcinoma development. J Cell Commun Signal 2016; 016-0355-5. (Persian).

[77] Norollahi SE, Alipour M, Rashidy-Pour A, Samadani AA, Vahedi Larijani L. Regulatory fluctuation of WNT16 gene expression is associated with human Gastric Adenocarcinoma. J Gastroin Cancer 2107; 1-6. (Persian).

[78] Kosari-Monfared M, Nikbakhsh N, Fattahi S, Ghadami E, Ranaei M, Taheri H, et al. CTNNBIP1 downregulation is associated with tumor grade and viral infections in gastric adenocarcinoma. J Cell Physiol 2018. (Persian).

[79] Ghadami E, Nikbakhsh N, Fattahi S, Kosari Monfared M, Ranaee M, Taheri H, et al. Epigenetic alterations of CYLD promoter modulate its expression in gastric adenocarcinoma: A footprint of infections. J Cell Physiol 2018. (Persian).

with decreased postoperative survival in gastric cancer. BMC Cancer 2016; 16: 225.

[41] Margolin G, Petrykowska HM, Jameel N, Bell DW, Young AC, Elnitski L. Robust detection of DNA hypermethylation of ZNF154 as a pan-cancer locus with in silico modeling for blood-based diagnostic development. J Mol Diagn 2016; 18: 283-298.

[42] Zhang BG, Hu L, Zang MD, Wang HX, Zhao W, Li JF, et al. Helicobacter pylori CagA induces tumor suppressor gene hypermethylation by upregulating DNMT1 via AKT-NFκB pathway in gastric cancer development. Oncotarget 2016; 7: 9788-9800.

[43] Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, et al. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 20584-20589.

[44] Lin YL, Chen HL, Cheng SB, Yeh DC, Huang CC, P'eng FK, et al. Methylation-silencing RCC1 expression is associated with tumorigenesis and depth of invasion in gastric cancer. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8: 14257-14269.

[45] Lim B, Kim JH, Kim M, Kim SY. Genomic and epigenomic heterogeneity in molecular subtypes of gastric cancer. World J Gastroenterol 2016; 22: 1190-1201.

[46] Yoshida S, Yamashita S, Niwa T, Mori A, Ito S, Ichinose M, Ushijima T. Epigenetic inactivation of FAT4 contributes to gastric field cancerization. Gastric Cancer 2017; 20: 136-145.

[47] Sepulveda JL, Gutierrez-Pajares JL, Luna A, Yao Y, Tobias JW, Thomas S, et al. High-definition CpG methylation of novel genes in gastric carcinogenesis identified by next-generation sequencing. Mod Pathol 2016; 29: 182-193.

[48] Rau T. [Pathogenetic aspects in precursor lesions of gastrointestinal tumors]. Pathologe 2016; 37: 186-190.

[49] Sue S, Shibata W, Kameta E, Sato T, Ishii Y, Kaneko H, et al. Intestine-specific homeobox (ISX) induces intestinal metaplasia and cell proliferation to contribute to gastric carcinogenesis. J Gastroenterol 2016; 51: 949-960.

[50] Shin CM, Kim N, Chang H, Kim JS, Lee DH, Jung HC. Follow-Up study on CDX1 and CDX2 mRNA expression in noncancerous gastric mucosae after helicobacter pylori Eradication. Dig Sci 2016; 61: 1051-1059.

[51] Jung DH, Kim JH, Lee YC, Lee SK, Shin SK, Park JC, et al. Helicobacter pylori eradication reduces the metachronous recurrence of gastric neoplasms by attenuating the precancerous process. J Gastric Cancer 2015; 15: 246-255.

[52] Noto JM, Khizanishvili T, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Romero-Gallo J, Delgado AG, et al. Helicobacter pylori promotes the expression of Krüppel-like factor 5, a mediator of carcinogenesis, in vitro and in vivo. PLoS One 2013; 8: e54344.

[53] Fujii Y, Yoshihashi K, Suzuki H, Tsutsumi S, Mutoh H, Maeda S, et al. CDX1 confers intestinal phenotype on gastric epithelial cells via induction of stemness-associated reprogramming factors SALL4 and KLF5. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 20584-20589.

[54] Soon MS, Hsu LS, Chen CJ, Chu PY, Liou JH, Lin SH, et al. Expression of Krűppel-like factor 5 in gastric cancer and its clinical correlation in Taiwan. Virchows Arch 2011; 459: 161-166.

[55] Chen CJ, Lin SE, Lin YM, Lin SH, Chen DR, Chen CL. Association of expression of kruppel-like factor 4 and kruppel-like factor 5 with the clinical manifestations of breast cancer. Pathol Oncol Res 2012; 18: 161-168.

[56] Meyer SE, Hasenstein JR, Baktula A, Velu CS, Xu Y, Wan H, et al. Kruppel-like factor 5 is not required for K-RasG12D lung tumorigenesis, but represses ABCG2 expression and is associated with better disease-specific survival. Am J Pathol 2010; 177: 1503-1513.

[57] Marrero-Rodríguez D, Taniguchi-Ponciano K, Jimenez-Vega F, Romero-Morelos P, Mendoza-Rodríguez M, Mantilla A, et al. Krüppel-like factor 5 as potential molecular marker in cervical cancer and the KLF family profile expression. Tumour Biol 2014; 35: 11399-11407.

[58] Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: an overview of cancer stemness genes. Cell Biochem Biophys 2014; 68: 463-473.

[59] Bornschein J, Tóth K, Selgrad M, Kuester D, Wex T, Molnár B, et al. Dysregulation of CDX1, CDX2 and SOX2 in patients with gastric cancer also affects the non-malignant mucosa. J Clin Pathol 2013; 66: 819-822.

[60] Mutoh H, Hayakawa H, Sakamoto H, Sashikawa M, Sugano K. Transgenic Cdx2 induces endogenous Cdx1 in intestinal

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

[80] Jafarian N, Sheikhha MH, Samadani AA. MTHFR gene at rs A1298C polymorphism in type II diabetes among Iranian population. Electron J Gen Med 2018; 15: 38. (Persian).

[81] Nejadtaghi M, Farrokhi E, Samadani AA, Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M. The fluctuation of BRCA1 gene is associated in pathogenesis of familial colorectal cancer type X. J Clin Anal Med 2017; 8: 496-499. (Persian).

[82] Samadani AA, Nikbakhsh N, Fattahi S, Pourbagher R, Aghajanpour Mir SM, Mousavi Kani N, et al. RNA extraction from animal and human's cancerous tissues: does tissue matter? Int J Mol Cell Med 2015; 4: 54-59.

[83] Norollahi SA, Kokhaee P, Rashidy-Pour A, Hojati V, Norollahi SE, Vahedi Larijani L, Samadani AA. Comparison of RNA extraction methods of breast and gastric cancer tissues. Crescent J Med Biol Sci 2018; 5. (Persian).

[84] Fattahi S, Pilehchian Langroudi M, Samadani AA, Nikbakhsh N, Asouri M, Akhavan-Niaki H. Application of unique sequence index (USI) barcode to gene expression profiling in gastric adenocarcinoma. J Cell Commun Signal 2017; 11: 97-104.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]

Rewive Article

Performance of methylation and expression fluctuations of sonic hedgehog genes in gastric adenocarcinoma

Ali Akbar Samadani (Ph.D)[*1], Fariborz Mansour-Ghanaie (M.D) [1,2], Farahnaz Joukar (Ph.D)[1], Mahsa Safizadeh (B.Sc)[2], Seyedeh Elham Nourollahi (M.Sc)1 , Ali Rashidy-Pour (Ph.D) [3]

1 - Gastrointestinal and Liver Diseases Research Center (GLDRC), Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.

2 - Gastrointestinal Cancer Screening and Prevention Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

* Corresponding author. +98 9113534399 a_a_hormoz@yahoo.com

Received: 4 Sep 2018; Accepted: 18 Sep 2018

Gastric cancer (GC) is considered as one of the most serious cancers, and in Iran, due to environmental factors in different regions, it has a high frequency. Apart from environmental factors, genetic and epigenetic ones also play a key role in the development of carcinogenesis of GC. In this regard, the study of functioning of the molecular mechanisms involved in the carcinogenesis and also tumorigenesis of this malignancy in different molecular pathways to identify applied biomarkers in early diagnosis is of great importance. Thus, molecular pathways like sonic hedgehog (SHH) may interfere with this type of cancer. In this review, it has attempted to investigate the performance of the fluctuations of these important genes in SHH pathway.

Keywords*:* Adenocarcinoma, Gastric cancer, Hedgehog Proteins, Gene Expression

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-05]