مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۳۷/هفته اول تیر ماه ۱۳۹۰
مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۲۷

ارتباط سیستم ترمیم نوترکیبی هومولوگ توسط مطالعه‌ی پلی‌مورفیسم در ژن Xrcc3 با شروع و فعالیت متاستازی سرطان کولورکتال

دکتر مجید متولی‌باشی[۱]، جعفر ملکی[۲]، دکتر سیمین همتی[۳]، دکتر حسن کربکندی[۴]

خلاصه

مقدمه: سرطان کولورکتال، سومین سرطان منجر به مرگ در کشورهای غربی است. سن بالا، رژیم غذایی نامناسب، چاقی، بی تحرکی و تغییرات ژنتیکی از جمله فاکتورهای خطر این سرطان می‌باشد. بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی در سیستم‌های ترمیمی DNA با سرطان زمینه‌ی بسیاری از تحقیقات اخیر است. در این مطالعه به بررسی ارتباط موارد پلی‌مورفیسم T241 M در ژن Xrcc3 با سرطان کولورکتال پرداختیم.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مورد- شاهدی پس از جمع‌آوری نمونه‌های خون و استخراج DNA از آن‌ها، توزیع ژنوتیپی در محل پلی‌مورفیسم با استفاده‌ی از تکنیک Restriction fragment lengh-polymerase-Polymerase chain reaction (RFLP-PCR) مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط پلی‌مورفیسم با شروع و متاستاز سرطان کولورکتال محاسبه گردید.

یافته‌ها: نتیجه‌ی تحقیق حاضر نشان‌دهنده‌ی ارتباط پلی‌مورفیسم T241 M با سرطان کولورکتال بود. همچنین سن بالا و سابقه‌ی فامیلی سرطان با ایجاد سرطان مرتبط بودند. هر چند مصرف سیگار با سرطان کولون ارتباطی نداشت ولی با سرطان رکتوم مرتبط بود. از طرفی د سرطان رکتوم فراوانی بیشتری در ایجاد متاستاز داشت.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه‌ی حاضر پلی‌مورفیسم T241 M در ژن Xrcc3 از سیستم ترمیم نوترکیبی هومولوگ می‌تواند فاکتور مناسبی جهت تشخیص زود هنگام سرطان کولورکتال بالاخص رکتوم و ارتباط آن با استعمال دخانیات باشد.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، سیستم ترمیم نوترکیبی هومولوگ، ژن Xrcc3، RFLP-PCR.

مقدمه

سرطان کولورکتال (Colorectal cancer) به بروز سرطان در ناحیه‌ی کولون، رکتوم و زایده‌ی آپاندیس اطلاق می‌شود. با مرگ و میر بالغ بر ۶۵۵۰۰ نفر در سال، این سرطان از نظر فراوانی چهارمین سرطان در ایالات متحده و سومین سرطان منجر به مرگ در کشورهای غربی است (۱). سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در مردان و چهارمین سرطان شایع در زنان ایرانی است. بر طبق تحقیقات صورت گرفته، شمار تقریبی افراد جدید مبتلا به سرطان کولورکتال در ایران در هر سال حدود ۳۶۴۱ نفر می‌باشد که سالیانه در حدود ۲۲۶۲ نفر از آن‌ها در اثر ابتلا به این سرطان جان خود را از دست می‌دهند. این رقم در برگیرنده‌ی ۶/۳ درصد کل مرگ و میر ناشی از سرطان در ایران می‌باشد (۲). سن بالا، رژیم غذایی غنی از چربی و کم فیبر، مصرف بالای الکل، چاقی و بی‌تحرکی، قرارگیری در معرض پرتوها و مصرف سیگار از جمله عوامل خطر ایجاد سرطان کولورکتال است (۳). در

[۱] استادیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] استادیار، گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۴] استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید متولی‌باشی
Email: mbashi@sci.ui.ac.ir

www.mui.ac.ir

مقابل مصرف زیاد فیبر و سبزیجات در رژیم غذایی به خصوص زمانی که همراه با انجام دادن فعالیت‌های بدنی و ورزش باشد به نظر می‌رسد که خطر بیماری را کاهش می‌دهد (۶-۴). شیوع بالای این سرطان بیشتر در کشورهایی مشاهده شده است که دارای رژیم غذایی مشابه کشورهای غربی هستند که شامل غذاهای پرکالری غنی از چربی‌های جانوری، گوشت قرمز زیاد به همراه فعالیت بدنی کم و مصرف کم سبزیجات است (۷). رژیم غذایی غنی از چربی و دارای میزان کم فیبرهای غذایی به همراه میزان کم فعالیت بدنی سبب طولانی شدن زمان انتقال مواد در روده می‌شود و در نتیجه سلول‌های اپیتلیال کولون و رکتوم مدت زمان بیشتری در معرض اثر ترکیبات جهش‌زا قرار می‌گیرند (۸).

ایجاد تغییراتی در عادات و رفتارهای گوارشی، اختلال در عملکرد گوارشی و مشاهده‌ی خون‌ریزی در مدفوع از نشانه‌های اصلی سرطان کولورکتال هستند. اگر تومور در بخش رکتوم باشد، به دلیل وجود رنگ قرمز خون تازه، تغییر رنگ مدفوع ایجاد می‌شود. تغییر تعداد دفعات اجابت مزاج و یا تغییر در زمان و طولانی‌تر شدن عمل دفع مدفوع از جمله تغییرات ایجاد شده در دستگاه گوارش هستند. اسهال، یبوست، افزایش میزان نفخ و باد شکم از دیگر نشانه‌های این بیماری هستند. سایر نشانه‌ها از جمله درد در ناحیه‌ی شکم، کم‌خونی و کاهش وزن می‌تواند نشانگر گسترش بیماری و فرم پیشرفته‌ی تومور باشد (۹). بیماری ابتدا به صورت پولیپ‌های آدنومای خوش‌خیم شروع می‌شود که می‌تواند به یک آدنومای پیشرفته با درجه‌ی دیسپلازی بالا، و سپس به شکل تهاجمی سرطان تکامل یابد (۱۰). این سرطان می‌تواند به گره‌های لنفی، کبد، ریه، پرده‌ی صفاق، تخمدان‌ها و مغز گسترش و متاستاز داشته باشد (۹). سرطان‌های تهاجمی که محدود به درون دیواره‌ی کولون هستند (گره‌های متاستازی تومور، مراحل اول و دوم) قابل درمان هستند، اما در صورت عدم درمان به گره‌های لنفاوی انتشار می‌یابند (مرحله‌ی ۳) و سپس به محل‌های دورتر متاستاز می‌یابند (۱۲-۱۱). تومورهای مرحله‌ی اول و دوم توسط برداشتن با عمل جراحی قابل درمان هستند، و بالغ بر ۷۳ درصد از موارد مرحله‌ی ۳ بیماری نیز توسط عمل جراحی همراه با مصرف داروهای کمکی شیمی‌درمانی قابل درمان هستند (۱۴-۱۳، ۱۱). پیشرفت های اخیر در شیمی‌درمانی سبب بهبود شانس بقای بیماران گشته است، اما بیماری در مرحله‌ی ۴ به طور معمول غیر قابل درمان است (۱۴، ۱۱). تشخیص افراد بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، وابسته به مرحله‌ی بیماری در هنگام تشخیص بیماری است. عمق تهاجم سلول‌های سرطانی به دیواره‌ی لوله‌ی گوارش و حضور آن‌ها در گره‌های لنفی و متاستاز آن‌ها به فواصل دورتر، فاکتورهای مهمی در تشخیص بیماری هستند. تشخیص بیماری قبل از گسترش و متاستاز سلول‌های بدخیم به خارج لوله‌ی گوارش و قبل از متاستاز آن‌ها به گره‌های لنفی، یک تشخیص مناسب به شمار می‌رود و وسعت منطقه‌ی جراحی را محدود می‌کند (۱۶-۱۵). در نزدیک به ۵۰ درصد بیمارانی که سرطان کولون به تازگی در آن‌ها تشخیص داده شده است بیماری در مرحله‌ی ۱ و ۲ است و درمان آن‌ها تنها انجام عمل جراحی و حذف قطعه‌ای از لوله‌ی گوارش که تومور در آن واقع شده است، می‌باشد (۱۷).

در واقع سرطان کولورکتال در نتیجه‌ی تجمع پیشرونده‌ی تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک است که منجر به تغییر اپیتلیوم طبیعی کولون به آدنوما و سرانجام از آدنوما به کارسینوما می‌شود (۱۹-۱۸). حداقل دو مسیر

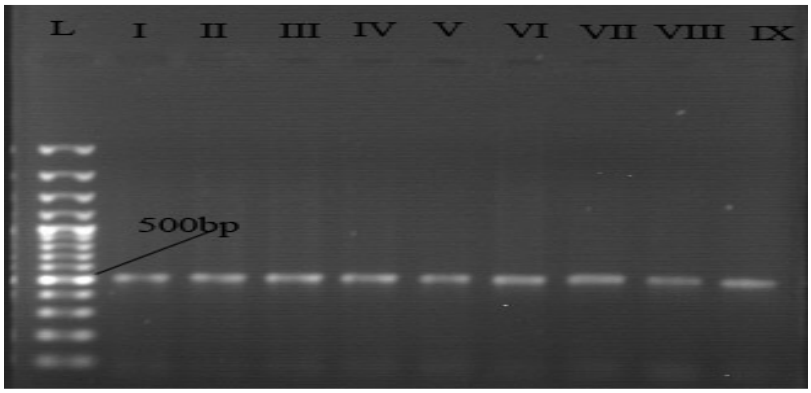
www.mui.ac.ir

عمده وجود دارد که می‌تواند رخدادهای مولکولی منجر به سرطان کولورکتال را سبب شود. حدود ۸۵ درصد از نمونه‌های سرطان کولورکتال به دلیل رخدادهایی که منجر به ایجاد ناپایداری کروموزومی و در نتیجه آنیوپلوئیدی و غیرفعال شدن زود هنگام ژن APC یا Adenomatous polyposis coli به همان شکلی که پولیپ آدنومایی فامیلی (Familial adenomatous polipsis یا FAP) رخ می‌دهد، بروز می‌کنند و حدود ۱۵ درصد باقی مانده در اثر رویدادهایی است که سبب ایجاد ناپایداری میکروساتلایت‌ها و نقص در عملکرد ژن‌های ترمیم عدم تطابق می‌شود. این اتفاق مشابه سرطان کولورکتال غیر پولیپی (Hereditary non polyposis cholorectal cancer یا HNPCC) است (۲۱-۱۹). بر طبق بعضی از تحقیقات، برخی از ژن‌های با نفوذ پایین به صورت ترکیب با گروهی از فاکتورهای رژیم غذایی و یا سبک زندگی در به وجود آوردن سرطان کولورکتال مشارکت دارند (۲۳-۲۲). ارتباط برخی از پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های با نفوذ پایین با سرطان از جمله سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفته است. یکی از این ژن‌ها X-ray repair compelementing defective repair in chinese hamster cells 3 (Xrcc3) است که ژن شرکت کننده در مسیر ترمیم نوترکیبی هومولوگ است (۲۴). Xrcc3 یک پروتئین ضروری برای پایداری کروموزومی و ایجاد مقاومت سلولی در برابر پرتوها و برخی از عوامل شیمیایی است. به جز اهمیت احتمالی آن در ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNA از طریق مسیر ترمیم نوترکیبی هومولوگ، دانسته‌های کمی درباره‌ی خصوصیات بیوشیمیایی و نیز عملکرد ویژه‌ی آن وجود دارد (۲۶-۲۵). اصلی‌ترین پلی‌مورفیسم در این ژن، جابجایی باز آلی تیمین (T) به جای سیتوزین (C)، شامل تغییر اسید آمینه‌ی ترئونین به اسید آمینه‌ی متیونین در کدون ۲۴۱ در اگزون ۷ می‌باشد (۲۸-۲۷). در سالیان اخیر، تحقیقاتی در مورد ارتباط این پلی‌مورفیسم با سرطان‌های مختلف از جمله سرطان کولورکتال صورت گرفته است. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط این پلی‌مورفیسم با ایجاد متاستاز سرطان کولورکتال و میانکنش آن با سایر عوامل، نظیر سن، جنسیت و مصرف سیگار در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در بیمارستان سید الشهدای اصفهان، مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

در این مطالعه یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود نمونه‌های خون ۹۰ نفر بیمار، از بخش مردان و زنان سرطانی بیمارستان سیدالشهدای اصفهان و افراد مبتلا به سرطان کولورکتال جمع‌آوری گردید. ۸۳ نفر فرد سالم نیز به نحوی انتخاب شدند که توزیع سن آن‌ها تا حدودی با افراد مبتلا به سرطان کولورکتال مطابقت داشته باشد. جهت استخراج DNA از خون تام حاوی مواد ضد انعقاد خون، از روش نمکی میلر با مقداری دست‌کاری و تغییرات استفاده گردید (۲۹). برای بررسی و تکثیر قطعه‌ی حاوی پلی‌مورفیسم T241 M در ژن Xrcc3، یک جفت پرایمر با استفاده‌ی از سایت مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI یا National center for biotechnology information) و موتورهای جستجوگر به نحوی طراحی شد که قطعه‌ای از DNA به طول ۵۰۳ جفت باز در اطراف محل پلی‌مورفیسم، در فرایند Polymerase chain reaction یا PCR تکثیر گردد. شکل باند تکثیر شده و مورد الکتروفورز قرار گرفته در شکل ۱ نشان داده شده است.

www.mui.ac.ir



شکل ۱. ژل آگارز الکتروفورز از محصولات PCR. این شکل نشان‌دهنده‌ی ۹ باند حدود ۵۰۳ bp تکثیر شده توسط پرایمرهای رفت و برگشت از ۹ نمونه‌ی DNA ژنومی است که به طور تصادفی از افراد سالم و بیمار انتخاب شدند. نمونه‌های I تا V مربوط به افراد بیمار و نمونه‌های VI تا IX مربوط به افراد سالم هستند. L: DNA مارکر ۱۰۰ bp. ژل آگارز ۱ درصد و شرایط الکترفورز تحت ولتاژ ثابت ۶۵ ولت به مدت ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه می‌باشد.

جهت تعیین ژنوتیپ افراد سالم و بیمار، از تکنیک Restriction fragment lengh-polymerase-Polymerase chain reaction یا RFLP-PCR استفاده شد و محصولات PCR تحت تأثیر هضم آنزیمی، با آنزیم محدود کننده‌ی NlaIII قرار گرفتند. جایگاه شناسایی و برش این آنزیم یک توالی ۴ نوکلئوتیدی (5'- CATG-3') است که در محل پلی‌مورفیسم مورد بررسی در این تحقیق، افرادی که دارای الل T هستند، شناسایی و برش انجام گرفت. در حالی که در افراد واجد الل C جایگاه شناسایی وجود نداشت و بنابراین برش انجام نمی‌پذیرفت. بنابراین با توجه به انجام برش آنزیمی در تنها یکی از الل‌های پلی‌مورفیسم می‌توان به راحتی ژنوتیپ فرد مورد مطالعه را مشخص نمود. همچنین برای بررسی فاکتورهای دیگر و میانکنش آن‌ها با این پلی‌مورفیسم، اطلاعات مربوطه از طریق پرسش‌نامه‌ی ارائه شده به بیماران و نیز با استفاده‌ی از پرونده‌ی پزشکی آن‌ها گردآوری شد. برای انجام آنالیز آماری نتایج به دست آمده در این تحقیق از آزمون χ^2، برای بررسی تفاوت موجود بین گروه‌های بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد سالم از نظر توزیع ژنوتیپی استفاده شد. در تمامی این محاسبات سطح احتمال $P < ۰/۰۵$، از نظر آماری معنی‌دار فرض شد.

یافته‌ها

افراد مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد سالم در این تحقیق در یک محدوده‌ی سنی نزدیک به هم انتخاب شدند. میانگین سنی گروه شاهد ۵۳/۳۲ سال و میانگین سنی افراد بیمار ۵۳/۱۶ سال بود. پس از تعیین ژنوتیپ افراد بیمار و گروه شاهد توزیع ژنوتیپی هر سه نوع ژنوتیپ در بیماران و گروه شاهد با هم مقایسه شد که نتایج نشان‌دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار بین دو گروه در توزیع ژنوتیپ‌های مختلف بود. از بین ۹۰ بیمار تعداد افراد دارای ژنوتیپ‌های TT، CT و CC به ترتیب ۱۰، ۴۵ و ۳۵ نفر بود، در حالی که تعداد افراد شاهد دارای این ۳ نوع ژنوتیپ به ترتیب ۲۱، ۳۷ و ۲۵ نفر از ۸۳ نفر بود.

تعداد افرادی که یک و یا ۲ الل C داشتند، در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم بود. در بررسی دقیق‌تر وقتی که توزیع ژنوتیپی دو ژنوتیپ CC و TT در بیماران و

www.mui.ac.ir

افراد سالم با هم مقایسه شد، که OR = ۲/۹۴۰ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (۷/۲۲–۱/۱۹۴) به دست آمد که نشان‌دهنده‌ی این بود که فراوانی ژنوتیپ CC در مقایسه‌ی با TT در افراد بیمار حدود سه برابر گروه سالم بود (P = ۰/۰۱۸). بنابراین دارا بودن ژنوتیپ CC نسبت بهTT خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را سه برابر می‌کند. همچنین وقتی ژنوتیپ CT با TT در دو گروه مقایسه شد، OR = ۲/۵۵۴ با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد (۶/۰۰۹–۱/۰۸۳) و P = ۰/۰۳۲ به دست آمد که نشان دهنده‌ی این بود که دارا بودن حتی یک الل C خطر ابتلا به بیماری را بیش از ۲/۵ برابر می‌کند.

تنها ۶ نفر از ۸۳ فرد سالم سابقه‌ی ابتلا به سرطان در یکی از بستگان نزدیک خود را داشتند، در حالی که ۳۸ نفر از ۹۰ بیمار دارای سابقه‌ی فامیلی ابتلا به سرطان بودند (OR = ۹/۳۷۸)، این نتیجه نشان‌دهنده‌ی این بود که داشتن سابقه‌ی فامیلی، خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را بیش از ۹ برابر می‌کند. از بین ۸۳ نفر گروه سالم، ۱۱ نفر سابقه‌ی استعمال سیگار داشتند، در حالی که در بین ۹۰ نفر گروه بیماران، ۲۱ نفر سابقه‌ی مصرف سیگار داشتند. با وجود بیش‌تر بودن فراوانی افراد سیگاری در بیماران و افزایش ۲ برابری خطر بیماری (OR = ۱/۹۹۲) با مصرف سیگار، تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۰۸۸). اما نکته‌ی جالب توجه در بررسی ارتباط مصرف سیگار با این سرطان وقتی مشاهده شد که افراد دارای سرطان در بخش کولون و افراد دارای سرطان در بخش رکتوم به طور جداگانه بررسی شدند. تنها ۳ نفر از ۲۱ فرد بیمار سیگاری مبتلا به سرطان کولون بودند و ۱۸ نفر از آن‌ها سرطان رکتوم داشتند که نشان دهنده‌ی این است که با وجود عدم ارتباط سرطان کولون با مصرف سیگار، خطر ابتلا به سرطان رکتوم در افرادی که سیگار مصرف می‌کردند حدود سه برابر افراد دیگر بود (OR = ۲/۹۴۵، P = ۰/۰۱۰).

۵۰ نفر از بیماران مرد و ۴۰ نفر زن بودند و در گروه سالم نیز ۵۴ نفر مرد و ۲۹ نفر زن بودند (P = ۰/۲۰۲). در بین ۹۰ نفر بیمار در ۹ نفر (۱۰ درصد) متاستاز تومور به بافت‌های دیگر رخ داده بود که ۷ نفر از آن‌ها از کسانی بودند که سرطان در ناحیه‌ی رکتوم داشتند و تنها ۲ نفر سرطان اولیه در کولون داشتند که بیان‌گر احتمال وقوع متاستاز بیش از ۲ برابر سرطان رکتوم در مقایسه‌ی با سرطان کولون می‌باشد. همچنین ۶ نفر از ۹ نفر دارای ژنوتیپ CC و ۳ نفر دارای ژنوتیپ TT بودند، که با توجه به توزیع ژنوتیپی بیماران، و کمتر بودن ژنوتیپ TT در مقایسه‌ی با CC، تفاوت معنی‌داری بین این دو ژنوتیپ از نظر افزایش خطر بیماری مشاهده نشد (P = ۰/۸۳۵).

بحث

نتایج تحقیق حاضر گویای ارتباط الل ترئونین (الل C) از پلی‌مورفیسم T241 M با ایجاد سرطان کولورکتال و افزایش خطر ابتلا به میزان تقریبی ۳ برابر برای افراد با ژنوتیپ CC و بیش از ۲/۵ برابر برای افراد واجد ژنوتیپ CT می‌باشد، هر چند بین متاستاز تومور با این پلی‌مورفیسم ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید. با وجود این که بین مصرف سیگار و سرطان در ناحیه‌ی کولون ارتباط معنی‌داری وجود نداشت، در مقابل مصرف سیگار خطر ابتلا به سرطان در ناحیه‌ی رکتوم را تا میزان ۳ برابر افزایش می‌دهد. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که بین جنسیت بیماران با ایجاد و

www.mui.ac.ir

متاستاز سرطان کولورکتال ارتباط چندانی وجود ندارد.

اما بررسی سابقه‌ی فامیلی، این عامل را به عنوان یک عامل خطر اصلی برای ایجاد سرطان کولورکتال معرفی می‌کند به طوری که وجود فرد مبتلا به سرطان در بین بستگان نزدیک خطر ابتلا به بیماری را تا بیش از ۹ برابر افزایش می‌دهد. بررسی و نتایج قطعی این تحقیق نیازمند ارزیابی آن در جمعیت‌های بسیار بزرگ‌تر می‌باشد و در تحقیقات آینده، باید ارتباط عوامل مهم دیگری نیز مانند رژیم غذایی، عادت به مواد و داروهای خاص، فاکتورهای محیطی و همچنین میانکنش بین ژن‌های مختلف دخیل در ایجاد این بیماری با ژن Xrcc3 مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت‌های محترم پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر حمایت‌هایشان در راستای اجرای تحقیق حاضر، بیمارستان سید الشهدای اصفهان به خاطر در اختیار قرار دادن اطلاعات پزشکی و نمونه‌ی خون بیماران و همچنین سازمان انتقال خون اصفهان بابت نمونه‌ی خون افراد سالم و شاهد تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361(25): 2449-60.
2. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in iran: a review. Arch Iran Med 2009; 12(2): 161-9.
3. Vogelstein B, Kinzler KW. The genetic basis of human cancer. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2002.
4. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M, Norell SE. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87. Int J Cancer 1990; 45(6): 1006-11.
5. Kune GA, Kune S, Watson LF. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. Nutr Cancer 1990; 13(1-2): 9-17.
6. Klurfeld DM. Dietary fiber-mediated mechanisms in carcinogenesis. Cancer Res 1992; 52(7 Suppl): 2055s-9s.
7. Khuhaprema T, Srivatanakul P. Colon and rectum cancer in Thailand: an overview. Jpn J Clin Oncol 2008; 38(4): 237-43.
8. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999; 340(3): 169-76.
9. Blomqvist L, Holm T, Rubio C, Hindmarsh T. Rectal tumours--MR imaging with endorectal and/or phased-array coils, and histopathological staging on giant sections. A comparative study. Acta Radiol 1997; 38(3): 437-44.
10. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365(9454): 153-65.
11. Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Colon cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, Weinberg RA, DePinho RA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1232-84.
12. Markowitz SD, Dawson DM, Willis J, Willson JK. Focus on colon cancer. Cancer Cell 2002; 1(3): 233-6.
13. Compton C, Hawk ET, Grochow L, Lee F, Ritter M, Niederhuber JE. Colon cancer. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, editors. Abeloff's clinical oncology.London: Churchill Livingstone/Elsevier, 2008. p. 1477-534.
14. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2343-51.
15. Gazelle GS, Gaa J, Saini S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. J Comput Assist Tomogr 1995; 19(1): 87-91.
16. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am J Roentgenol 1988; 150(2): 301-6.
17. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg 1998; 133(8): 894-9.

www.mui.ac.ir

18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61(5): 759-67.
19. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. Nature 1998; 396(6712): 643-9.
20. Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. Science 1998; 280(5366): 1036-7.
21. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. Curr Opin Oncol 2001; 13(1): 63-9.
22. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, de Vries EG, Sijmons RH, et al. Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(11): 1332-52.
23. Houlston RS, Tomlinson IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. Gastroenterology 2001; 121(2): 282-301.
24. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, Yang D, Groshen S, Zahedy S, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. Br J Cancer 2004; 91(2): 344-54.
25. Liu N, Lamerdin JE, Tebbs RS, Schild D, Tucker JD, Shen MR, et al. XRCC2 and XRCC3, new human Rad51-family members, promote chromosome stability and protect against DNA cross-links and other damages. Mol Cell 1998; 1(6): 783-93.
26. Takata M, Sasaki MS, Tachiiri S, Fukushima T, Sonoda E, Schild D, et al. Chromosome instability and defective recombinational repair in knockout mutants of the five Rad51 paralogs. Mol Cell Biol 2001; 21(8): 2858-66.
27. Ladiges W, Wiley J, MacAuley A. Polymorphisms in the DNA repair gene XRCC1 and age-related disease. Mech Ageing Dev 2003; 124(1): 27-32.
28. Au WW, Salama SA, Sierra-Torres CH. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. Environ Health Perspect 2003; 111(15): 1843-50.
29. Gustincich S, Manfioletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. Biotechniques 1991; 11(3): 298-300, 302.

Journal of Isfahan Medical School **Original Article**

Vol 29. No 137. 1st week. Julv 2011 Received: 10.1.2011 Accepted: 16.4.2011

Corelation of Homologous Recombination Repair System by Studying a Single-nucleotide Polymorphism in Xrcc3 Gene with Initiation and Progression of Colorectal Cancer

Majid Motovali-Bashi PhD[1], Jafar Maleki MSc[2], Simin Hemmati MD[3], Hassan Korbekandi PhD[4]

Abstract

Background: Colorectal cancer is the third cause of cancer death in western countries. Age, inadequate diet, obesity, inactivity and genetic changes are some of the risk factors of colorectal cancer. Corelation of genetic diversity in homologous recombination repair system with cancer was evaluated in many recent studies. This study was done to investigate the correlation of T241M polymorphism in Xrcc3 gene and colorectal cancers.

Methods: In this cross-sectional study after collecting blood samples and extraction genomic DNA, genotype distribution of the polymorphism was determined by RFLP-PCR (Restriction fragment lengh-polymerase-Polymerase chain reaction) method.

Findings: A significant corelation between T241M polymorphism with colorectal cancer was seen. Age and family history were also corelated with this cancer. Although, there was no statistically relationship between smoking status and colon cancer, but it showed correlation with rectum cancer and it has been also observed that the most occurance of metastatic activity is in the rectum.

Conclusion: According to our study T241M polymorphism in Xrcc3 gene from homologous recombination repair systm could be a suitable factor for early diagnosis of colorectal cancer especially rectum and its co-operation with smoking status.

Keywords: Colorectal cancer, Homologous recombination repair system, Xrcc3 gene, RFLP-PCR.

[1] Assistant Professor, Division of Genetics, Department of Biology, School of Sciences, The University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[2] Department of Biology, School of Sciences, The University of Isfahan, Isfahan, Iran.
[3] Assistant Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[4] Assistant Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Majid Motovali-Bashi PhD, Email: mbashi@sci.ui.ac.ir

www.mui.ac.ir