

The Relationship between IL-1 -511 Polymorphism and Gastric Cancer in Ardabil Province, Iran

Syedhashemi E¹, Niasti E¹, Farahmand N¹, Mazani M², Yazdanbod A³, Amani F⁴, Akhavan H¹, Hossini-Asl S^{*1,3}

1. Genetic laboratory, Imam Hospital, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

3. Unit of Genomics Research, Digestive Diseases Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

4. Department of Social Medicine, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

* *Corresponding author*. Tel.: +984533262925, Fax: +984533262925, E-mail: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir

Received: Oct 22, 2019 Accepted: Dec 21, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: Gastric cancer has a very wide geographic distribution. Identification of the genetic factors involved in the cancer predisposition is very important. IL-1 as a pro inflammatory cytokine is involved in gastric acid secretion in the *H. pylori* infected individuals. This study was aimed to evaluate the role of IL-1 -511 polymorphism on the susceptibility to gastric cancer in residents of Ardabil province.

Methods: One-hundred patients affected with gastric cancer and 100 normal individuals were selected as case and control groups, respectively. After DNA extraction from peripheral blood samples, the presence of the polymorphism IL-1 -511 was determined via PCR-RFLP assay. The results were evaluated by agarose gel electrophoresis.

Results: Among cases, CC, CT, and TT genotypes were observed in 19%, 60%, and 21% of individuals, respectively. Also, the distribution of genotypes among the participated individuals in control group was 4%, 67%, and 29%, respectively. There was a significant difference ($p < 0.05$) between case and control groups.

Conclusion: According to this study, there was a significant relationship between IL-1 511C allele polymorphism and gastric cancer in patients with gastric cancer in Ardabil province. It is indicated that some of the polymorphisms in IL-1 cytokine are associated with gastric cancer, and this finding would be used as a predictive value.

Keywords: Gastric Cancer; Polymorphism; IL-1 -511

ارتباط میان پلی مورفیسم 511- IL-1 با سرطان معده در استان اردبیل

عفت سیدهاشمی^۱، الهام نیاستی^۱، نیما فرهمند^۱، محمد مازنی^۲، عباس یزدانبد^۳، فیروز امانی^۴، هما اخوان^۱سید سعید حسینی اصل^{۱*}

۱. آزمایشگاه ژنتیک، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۳. بخش تحقیقات ژنومیک، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارشی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۴. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول: تلفن: ۰۴۵۳۳۲۶۲۹۲۵ فاکس: ۰۴۵۳۳۲۶۲۹۲۵ پست الکترونیک: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده شیوع جغرافیایی متنوعی دارد. بررسی عوامل ژنتیکی دخیل در کسب استعداد ابتلا به سرطان دارای اهمیت بالایی می‌باشد. IL-1 یک سایتوکاین پیش التهابی که با تأثیر روی ترشح اسید معده در افرادی که مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند نقش ایفا می‌کند. هدف از این مطالعه بررسی نقش پلی مورفیسم 511- IL-1 و استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل بود.

روش کار: صد فرد مبتلا به سرطان معده و صد فرد فاقد سرطان معده به عنوان گروه کنترل جهت انجام تحقیق انتخاب گردیدند و پس از استخراج DNA از خون محیطی، بررسی وجود پلی مورفیسم با روش PCR-RFLP انجام پذیرفت. نتایج حاصل از مجاورت با آنزیم محدود کننده روی ژل آگارز بررسی گردید.

یافته‌ها: در میان گروه مورد، ژنوتیپ‌های CC، CT و TT در ۱۹، ۶۰ و ۲۱ درصد از افراد مشاهده گردید. توزیع ژنوتیپ‌های در میان گروه کنترل به ترتیب برابر با ۷، ۶۷ و ۲۹ درصد بود. اختلاف معنی‌داری ($p < 0.05$) میان گروه مورد و شاهد مشاهده گردید.

نتیجه گیری: بر اساس این مطالعه ارتباط معنی‌داری میان پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 با سرطان معده در بیماران مبتلا به سرطان معده در استان اردبیل وجود دارد. با توجه به اینکه برخی از پلی مورفیسم‌های موجود در سیتوکین IL-1 با سرطان معده در ارتباط است، می‌توان از این یافته به عنوان یک پیش آگهی استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان معده، پلی مورفیسم، 511- IL-1

دریافت: ۱۳۹۸/۷/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۳۰

مقدمه

سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا است که شیوع جغرافیایی بسیار متفاوتی دارد [۱]. در بین تومورهای بدخیم معده کارسینوم مهمترین و شایع‌ترین نوع است (۹۵-۹۰٪). موارد بعدی به ترتیب شامل لنفوم (۴٪)، کارسینوئید (۳٪) و تومورهای

استروما (۲٪) می‌باشد [۲]. آدنوکارسینوما معده را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: نوع منتشر و نوع روده ای [۳]. اتیولوژی‌های مختلفی برای سرطان معده یافت شده است، از جمله آنها عفونت با *H. pylori*، رژیم غذایی، عوامل محیطی و فاکتورهای ژنتیکی است که نهایتاً همه این عوامل با هم در ارتباط

می‌باشند [۴]. عفونت *H. pylori* قویاً با پیدایش سرطان معده و اولسر دئودنوم در ارتباط است. این دو را به واسطه الگوی ترشح اسید معده می‌توان افتراق داد؛ در اولسر دئودنوم ظرفیت ترش‌خی اسید معده افزایش می‌یابد در حالی که در سرطان معده ظرفیت ترش‌خی اسید معده کاهش و منجر به آتروفی سلول‌های پاریتال معده می‌شود [۵]. فاکتورهای التهابی با ظرفیت ترش‌خی اسید معده در ارتباطند [۶]. IL-1 یک سایتوکاین پیش التهابی با چندین اثر بیولوژیکی می‌باشد. ژن IL-1 روی بازوی بلند کروموزوم ۲ (2q) قرار گرفته است که شامل سه جایگاه با محدوده 430Kb می‌باشد: IL-1A، IL-1RN و IL-1. هر کدام سایتوکاین‌های پیش التهابی IL-1 و IL-1RN، و آنتاگونیست رسپتور آن‌دوژن IL-1RN را به رمز در می‌آورد [۷]. سه پلی مورفیسم در ژن IL-1 گزارش شده است که همگی آنها در محل باز C-T قرار گرفته است؛ در وضعیت ۵۱۱-۳۱، ۳۹۵۴bp. در مطالعه حاضر سعی بر بررسی اهمیت وجود پلی مورفیسم IL-1-511 در بیماران مبتلا به سرطان معده و مقایسه آن با افراد کنترل، جهت به دست آمدن یک ریسک فاکتور ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل می‌باشد [۸].

روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) شهر اردبیل که آدنوکارسینومای معده آنها از نظر پاتولوژی ثابت شده بود و مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری بودند ۵ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد و در لوله‌های CBC حاوی ضد انعقاد EDTA ریخته شد و در شرایط استاندارد (فریزر ۲۰-) نگهداری گردید. جامعه آماری شامل ۱۰۰ بیمار و ۱۰۰ شاهد بود. افراد شاهد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری بودند. جامعه آماری از طریق فرمول $N = (Z_1 - a/2) \times / d^2 S^2$ محاسبه شد. در این

فرمول d برابر ۰/۲ و S برابر ۱ در نظر گرفته شد. تمامی اطلاعات مربوط به بیماران به صورت محرمانه حفظ گردید. در این مطالعه پلی مورفیسم سایتوکاین IL-B1، سن و جنسیت افراد به عنوان متغیر بررسی شدند.

بررسی عفونت *H. pylori*

با استفاده از کیت Diaplus و دستگاه الیزا وجود عفونت *H. pylori* بررسی شد. برای بررسی عفونت هلیکو باکتریلوری مقدار ۲۵ میکرولیتر از استانداردها و نمونه‌ها در داخل چاهک‌های مورد نظر ریخته شد، مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول بایوتین به چاهک‌ها اضافه گردیده و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند، سپس محتویات داخل چاهک‌ها تخلیه و ۳۰۰ میکرولیتر از محلول شستشوی رقیق شده به داخل چاهک‌ها اضافه و تخلیه شدند. سه بار پلیت شستشو داده شد. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول کنژوگه به چاهک‌ها اضافه گردید و پلیت به مدت ۱ دقیقه روی سطح میز لرزش داده شد. سپس پلیت به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. محتویات داخل چاهک‌ها تخلیه و سپس ۳۰۰ میکرولیتر از محلول شستشوی رقیق شده به داخل چاهک‌ها اضافه شد و تخلیه گردید. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از سوبسترای مخلوط شده به چاهک‌ها اضافه شد. پلیت به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. در آخر مقدار ۵۰ میکرولیتر از محلول Stop به چاهک‌ها اضافه گردید و در فیلتر اصلی 450nm و رفرانس 620nm خوانده شد.

استخراج DNA از خون

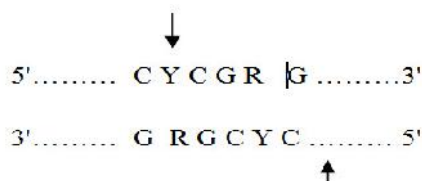
استخراج DNA به روش Salting Out انجام گرفت. در ابتدا بر روی ۸۰۰ میکرولیتر خون، ۶۴۰ میکولیتتر محلول SSC(1X) اضافه شد و بعد از سانتریفیوژ کردن به مدت ۱ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ rcf، ۸۰۰ میکرولیتر از مایع رویی برداشته شد و

¹ Saline-Sodium Citrate

پیکومول) به همراه ۲۰ میلی مول HCL - Tris، ۵ میلی مول kcl، ۲/۵ میلی مول MgCl₂، ۲۰۰ میلی مول dNTP^۵ (Fermentasco)، ۳۰ میکرولیتر آب دیونیزه و یک یونیت Taq polymerase اضافه شد. واکنش PCR با سیکل دمایی (مطابق با جدول ۲) انجام گرفت.

واکنش RFLP

پس از انجام مراحل فوق و اطمینان از وجود محصول PCR مربوط به پرایمر IL-1، آنزیم Fast Digest Ava I از Thermo Scientific به میکروتیوب‌های حاوی محصولات PCR اضافه گردید. به ازای ۱۵ μL از محصولات PCR، ۱۲ μL آب مقطر، ۲ μL بافر آنزیم و ۱/۵ μL آنزیم اضافه شد. سپس به مدت ۱۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد جهت انجام عمل آنزیم و ۵ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتیگراد جهت غیرفعال شدن آنزیم قرار داده شد. بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتو کین IL-1 با سرطان معده با روش RFLP انجام شد. طی این بررسی، آنزیم قطعات واجد ال مورد نظر را به توالی ۱۹۰ bp و ۱۱۵ bp می‌شکند (ال C)، قطعات دست نخورده در سطح ۳۰۵ bp باقی می‌ماند (ال T). توالی نوکلئوتیدی که توسط آنزیم شکسته می‌شود:



(R) نماد نوکلئوتیدهای G, A و Y نماد نوکلئوتیدهای C, T می‌باشد).

میکرولیتر SSC(1x) اضافه گردید. پس از سانتریفیوژ کردن به مدت ۱ دقیقه با دور rcf ۱۰۰۰۰ تمامی محلول‌ها خارج شدند و تنها رسوب باقی ماند. به رسوب موجود ۳۰۰ میکرولیتر سدیم استات ۰/۲ مولار اضافه شد. بعد از حل شدن کامل رسوب، ۲۰ میکرولیتر ۱۰٪ SDS^۱ اضافه گردید و بعد از هم زدن با دست ۱۰ میکرولیتر PR.K^۲ اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در هات پلیت^۳ ۵۵ درجه قرار داده شد. ۱۰۰ میکرولیتر از مخلوط فنول، کلروفرم برای جدا کردن DNA اضافه شد و بعد از هم زدن به مدت ۳۰ ثانیه در ورتکس، در سانتریفیوژ به مدت ۲ دقیقه با سرعت rcf ۱۴۰۰۰ قرار داده شد. مایع رویی حاوی DNA به میکروتیوب دیگر انتقال داده شد و ۱۵۰ میکرولیتر بافر TE^۴ اضافه شد و بعد از ورتکس کردن، ۱۶ میکرولیتر محلول سدیم استات ۲ مولار به همراه ۸۰۰ میکرولیتر ایزوپروپانول خنک اضافه شد و به مدت ۱ دقیقه با دور rcf ۱۴۰۰۰ سانتریفیوژ شد. مایع رویی دور ریخته شد و ۱ میلی لیتر اتانول ۸۰ درصد اضافه شد. بعد از سانتریفیوژ کردن به مدت ۱ دقیقه با دور rcf ۱۰۰۰ مایع رویی خارج شد و بعد از خشک شدن DNA و اضافه کردن بافر TE به حجم ۱۰۰ میکرولیتر به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق قرار داده شد. سپس غلظت و کیفیت DNA با دستگاه Nanodrop Bio Tek Epoch مورد بررسی قرار گرفت.

واکنش PCR

به منظور بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتو کین IL-B با سرطان معده واکنش PCR انجام شد. به منظور انجام این واکنش ابتدا به ۵۰ نانومول DNA، ۲ میکرولیتر پرایمر (۵۰۰

^۱ Sodium Dodecyl Sulfate

^۲ Proteinase K

^۳ Hot Plate

^۴ Tris-EDTA Buffer

^۵ Deoxynucleotide Triphosphates

جدول ۱. توالی الیگونوکلئوتیدهای مورد استفاده در واکنش PCR

IL-1	Primer	Sequence
	Forward	5'-TGG CAT TGA TCT GGT TCA TC -3'
Reverse	5'-GTT TAG GAA TCT TCC CAC TT -3'	

جوان‌ترین فرد مورد مطالعه ۳۷ سال سن داشتند. از نظر جنسیت افراد شرکت‌کننده در این پژوهش ۷۰ درصد را مردان و ۳۰ درصد را زنان تشکیل می‌دادند. با مطالعه پرونده بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش مشخص شد که ۶۴ درصد به نوع روده ای و ۳۶ درصد به نوع منتشر مبتلا هستند. بعد از انجام واکنش PCR، محصول بر روی ژل آگارز ۱٪ حجمی/ وزنی قرار گرفت و پس از الکتروفورز، نمونه‌ها با آنزیم‌های محدودکننده مورد واکنش قرار داده شدند و نتایج مجدد روی ژل آگارز ۱٪ حجمی/ وزنی بررسی شد. داده‌های جمع‌آوری شده (طبق نمودارهای ۱ و ۲)، نوع پلی مورفیسم در دو گروه مورد و شاهد تفاوت داشته و به لحاظ آماری این تفاوت معنی‌دار است ($p=0.0033$). بنابراین می‌توان گفت که تفاوت معنی‌داری بین پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 و سرطان معده در دو گروه مورد و شاهد وجود دارد.

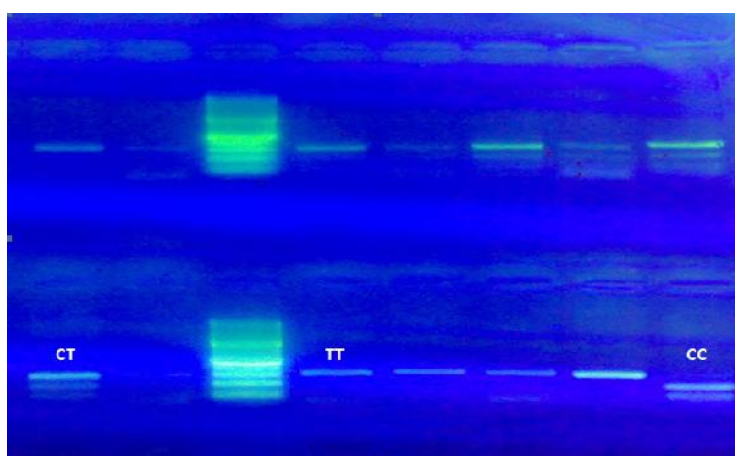
جدول ۲. شرایط دمایی جهت تکثیر ژن

تعداد سیکل	زمان	دما (درجه سانتیگراد)
۱	۵ min	۹۵
۳۵	۴۰ sec	۹۴
	۴۰ sec	۵۸
۱	۳۰ sec	۷۲
	۷ min	۷۲

در نهایت داده‌ها وارد برنامه آماری SPSS-20 شدند و با استفاده از آزمون آماری کای دو ارتباط میان پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 با سرطان معده بین ۲ گروه مورد مطالعه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

بررسی پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 در ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۰۰ فرد فاقد سرطان معده به عنوان گروه کنترل انجام شد. میانگین سنی افراد برابر با $66 \pm 11/3$ سال بود. مسن‌ترین فرد شرکت‌کننده در این مطالعه ۸۷ و



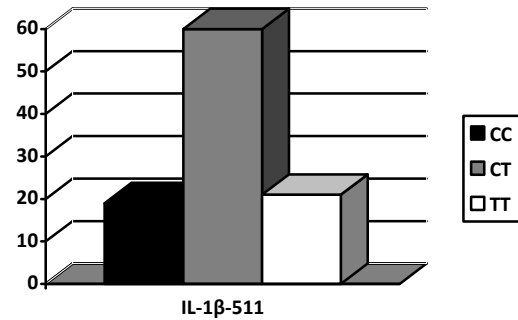
شکل ۱. الکتروفورز محصولات حاصل از RFLP بر روی ژل آگار

دست‌نخورده در سطح ۳۰۵bp باقی ماندند. این توالی‌ها با DNA Ladder که به یکی از چاهک‌های ژل

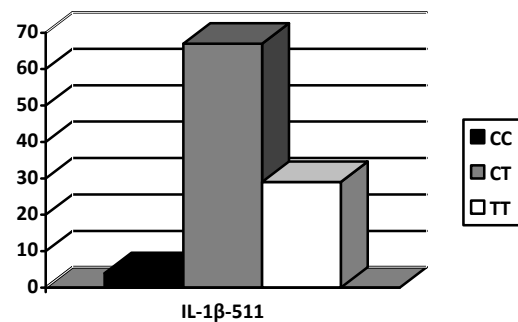
آنزیم محدودکننده قطعات واجد ال مورد نظر را به توالی ۱۹۰bp و ۱۱۵bp شکست و قطعات

است که تفاوت زیادی در میزان مرگ و میر در استان‌های مختلف وجود دارد [۱۰]. بر اساس مطالعات استان اردبیل بالاترین میزان شیوع سرطان معده را در ایران دارا است [۱۱]. هلیکوباکتریپیلوری به عنوان یک باکتری خاص در دستگاه گوارش انسان شناخته می‌شود و باعث بیماری‌های مختلف دستگاه گوارش از جمله گاستریت مزمن، بیماری زخم گوارشی از جمله زخم معده و اثنی عشر می‌باشد. هلیکوباکتریپیلوری با برخی از انواع سرطان‌های دستگاه گوارش در ارتباط است، در بیشتر موارد عفونت هلیکوباکتریپیلوری بدون علامت می‌باشد [۱۲]. شدت بیماری‌زایی با عفونت هلیکوباکتریپیلوری و ایجاد بیماری‌های دستگاه گوارش مربوط به شدت عفونت به هلیکوباکتریپیلوری، حساسیت ژنتیکی فرد مبتلا و عوامل محیطی بستگی دارد [۱۳، ۱۴]. افزایش تحقیقات نشان داد که عوامل ژنتیکی تنظیم کننده تولید سیتوکین می‌توانند بر حساسیت فرد به عفونت هلیکوباکتریپیلوری تأثیر بگذارند. این امر نقش مهمی در روند بیماری‌زایی بیماری‌های مرتبط با هلیکوباکتریپیلوری مانند زخم معده و سرطان دستگاه گوارش دارد [۱۵، ۱۶]. ابتلا به هلیکوباکتریپیلوری و سرطان معده هر دو باعث تغییر در الگوی ترشح اسید معده می‌شوند به طوریکه در عفونت به هلیکوباکتریپیلوری ظرفیت ترش‌چی اسید معده افزایش می‌یابد در حالی که در سرطان معده ظرفیت ترش‌چی اسید معده، کاهش و منجر به آتروفی سلول‌های پاریتال معده می‌شود [۱۷]. بیان IL-1 در حضور عفونت *H. pylori* افزایش می‌یابد [۱۸] و به عنوان یک مانع قوی در برابر ترشح اسید معده عمل می‌کند [۱۹]. برخی از انواع پلی‌مورفیسم‌های سیتوکین IL-1 به شدت باعث کاهش اسید معده بعد از عفونت هلیکوباکتریپیلوری می‌شوند که این حالت باعث ابتلا به سرطان معده می‌شود [۲۰]. در مطالعه ای که توسط العمر^۱ و همکاران انجام گرفت، افزایش ریسک بیش از

منتقل شده بود مقایسه گردیدند. بر اساس وجود هر دو توالی شکسته شده توسط آنزیم (CC)، یک توالی شکسته به همراه توالی دست نخورده (CT) و رؤیت فقط توالی دست نخورده (TT) نامیده شد.



نمودار ۱. فراوانی پلی مورفیسم 511-IL-1 در بیماران



نمودار ۲. فراوانی پلی مورفیسم 511-IL-1 در گروه شاهد

جدول ۳. نتایج آزمون کای دو برای مقایسه پلی مورفیسم 511-IL-1 و سرطان معده در دو گروه مورد و شاهد

پلی مورفیسم IL-1	مورد	شاهد
CC-هموزیگوت	۱۹	۴
CT-هتروزیگوت	۶۰	۶۷
TT-هموزیگوت	۲۱	۲۹

$$p = 0.0033$$

بحث

سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا است که شیوع جغرافیایی بسیار متفاوتی دارد [۹]. بر اساس مطالعات انجام شده در ایران توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، مشخص شده که آدنوکارسینوم معده، کشنده‌ترین سرطان در ایران

¹ El-Omar

فاقد آن بودند که با توجه به تجزیه و تحلیل داده‌ها، این ارتباط معنی‌دار بود ($p=0.0033$) که با تمامی مطالعات انجام گرفته در جهان سازگار بود. محدودیت این مطالعه حذف افراد دریافت‌کننده خون و عدم نمونه‌گیری از افراد بسیار مسن و ناتوان بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای سرطان معده در منطقه و اهمیت درمان در زمان مناسب و مرحله اولیه بیماری وجود هر نوع آزمایشی که بتواند به تشخیص زودهنگام منجر شود بسیار با اهمیت خواهد بود. در این پژوهش تفاوت معنی‌داری در پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 با سرطان معده در بیماران مبتلا به سرطان معده دیده شد. با توجه به تأثیر نوع پلی مورفیسم این سیتوکین در ابتلا به بیماری و با در نظر گرفتن نتایج این تحقیق می‌توان از این آزمایش برای تشخیص زودرس کانسر معده در افراد مستعد سود جست.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی همکاران و پرسنل بیمارستان امام خمینی (ره) اردبیل که محققین را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

۲۰ برابری در ارتباط وجود ۳ یا بیشتر از پلی مورفیسم در سایتوکاین‌های التهابی IL-10, IL-1RN, IL-1 و TNF- و ابتلا به سرطان معده را نشان داد [۲۱]. به‌علاوه آنها پلی مورفیسم IL-1RN, IL-1 را به‌علت واکنش قوی‌تر علیه *H. pylori* عامل مهمتری در ارتباط با آسیب ژنومی در سلول‌های معده، آنرومی مخاطی، هیپوکلریدی ثانویه و رشد بیش از حد باکتری‌ها دانستند [۲۲]. سایر مطالعات انجام شده ارتباط ریسک افزایشی سرطان معده و ژنوتیپ IL-1-31 C-T, IL-1RN2/2 را در جمعیت قفقازی نشان دادند [۲۳]. تاکاگی^۱ و همکاران نشان دادند که پلی مورفیسم IL-1 (IL-1-31, IL-1-511 C-C) باعث افزایش بیان (T-T) نه تنها تولیدات IL-1 بلکه باعث افزایش بیان IL-8 در معده می‌شود [۲۴]. ژنوتیپ‌های ذکر شده به نظر می‌رسد با ضایعات مخاطی معده حاصل از عفونت *H. pylori* در ارتباط باشد [۲۵]. در این مطالعه عفونت *H. pylori* در ۸۱/۶ درصد بیماران و ۵۰ درصد گروه کنترل گزارش شد. در مطالعه حاضر سعی بر بررسی ارتباط میان پلی مورفیسم ال C نوکلئوتید ۵۱۱ سیتوکین IL-1 با سرطان معده در بیماران مبتلا به سرطان معده در استان اردبیل بود که ۱۹ درصد بیماران واجد نوکلئوتید C به صورت هموزیگوت، ۶۰ درصد هتروزیگوت و ۲۱ درصد آنها

^۱ Takagi

References

- 1-Derrien M, van Passel MW, van de Bovenkamp JH, Schipper R, de Vos W, Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut microbes*. 2010 Jul;1(4):254-68.
- 2-Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol res*. 2014 Dec;73(1):15-30.
- 3-Radmard AR. Five common cancers in Iran. *Arch Iranian med*. 2010 Mar;13(2):143-146.
- 4- Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World J of gastroenterol*. 2014 Feb;20(7):1635-40.
- 5-Yamaoka Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. *Nat Rev Gastro Hepat*. 2010 Nov;7(11):629-32.
- 6- Malfertheiner P, Megraud F, O'morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut*. 2017 Jan; 66(1):6-30.

- 7-Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011 Apr;117(14):3720-32.
- 8- Yazdanbod A, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran. *GOVARESH*. 2016 Dec; 5(27&28):67-70.
- 9- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Gen*. 2012 Apr;13(4):260-70.
- 10- Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, et al. Gastric cancer in Ardabil, Iran--a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010 Jan;11(3):595-9.
- 11- Samadi F, Elahizadeh D, Sajadi AR. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iranian Med*. 2007 Dec; 66(1):32-37.
- 12-Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep; 21 (12):1119-31.
- 13-Atherton JC. H. pylori virulence factors. *Br Med Bull*. 2001 Dec;54(2):105–120.
- 14- Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori*-associated disease? *Gastroenterology*. 1997 Dec;113(6):S15-20.
- 15-Wang J, Zhang Q, Liu Y, Han J, Ma X. Association between HLA-gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection in Asian and European population: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2010 Jan;82(2):15–26
- 16-Kulmambetova GN, Imanbekova MK, Logvinenko AA, Sukashev AT, Filipenko ML. Association of cytokine gene polymorphisms with gastritis in a Kazakh population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014 Dec;10(15):7763–68.
- 17-Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, Asano N, Miura A. The polymorphism interleukin 8–251 A/T influences the susceptibility of *Helicobacter pylori* related gastric diseases in the Japanese population. *Gut*. 2005 Apr;54(3):330–35.
- 18- Santtila S, Savinainen K. and Hurme M. Presence of the IL-1RA allele 2 (IL1RN*2) is associated with enhanced IL-1 production in vitro. *Scand J Immunol*. 1998 Jan;47(3):195–198.
- 19-Jeruc J. *Helicobacter pylori* in z njim povezane bolezni. *Med Razgl*. 2010 May; 49(4):433-443
- 20- Chen XZ, Chen H, Castro FA, Hu JK, Brenner H. Epstein–Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine*. 2015 May;94(20) :15–30.
- 21-Martínez-Carrillo DN, Garza-González E, Betancourt-Linares R, Mónico-Manzano T, Antúnez-Rivera C, Román-Román A, et al. Association of IL1B-511C/-31T haplotype and *Helicobacter pylori* vacA genotypes with gastric ulcer and chronic gastritis. *BMC gastroenterology*. 2010 Dec;10(1):126-34.
- 22-Li C, Xia HH, Xie W, Hu Z, Ye M, Li J, et al. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb; 22(2):234-9.
- 23-de Oliveira JG, Silva AE. Polymorphisms of the TLR2 and TLR4 genes are associated with risk of gastric cancer in a Brazilian population. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012 Mar; 18(11):1235-42
- 24- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream J.H, Young HA, et al., Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 404. 2000 Mar;11(5): 398–402.
- 25-Santos JC, Ladeira MS, Pedrazzoli Jr J, Ribeiro ML. Relationship of IL-1 and TNF-polymorphisms with *Helicobacter pylori* in gastric diseases in a Brazilian population. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Sep;45(9):811-7.