

بررسی وجود رابطه احتمالی بین سابقه فامیلی سرطان، جنسیت، مصرف سیگار توسط مطالعه پلی مورفیسم در ژن *Xrcc3* با پیدایش و مناستاز سرطان کولورکتال

دکتر مجید متولی باشی<sup>۱</sup>، جعفر ملکی<sup>۲</sup>، دکتر زهره حجتی<sup>۱</sup>، دکتر سیمین همتی<sup>۳</sup>

دکتر مجید متولی باشی: استادیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

Majid Motovali-Bashi PhD: Assistant Professor, Division of Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

دکتر زهره حجتی: استادیار، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

Zohreh Hojati PhD: Assistant Professor, Division of Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

دکتر سیمین همتی: استادیار، گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Simin Hemmati MD: Assistant Professor, Department of Oncology and Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

جعفر ملکی: کارشناسی ارشد ژنتیک مولکولی، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

Jafar Maleki MSc: Division of Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

مسئول مکاتبات: دکتر مجید متولی باشی

**Corresponding Author:** Majid Motovali-Bashi PhD, Email: mbashi@sci.ui.ac.ir

آدرس مکاتباتی: خیابان هزار جریب، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک

آدرس ایمیل: mbashi@sci.ui.ac.ir mbashi02@yahoo.co.uk

تلفن: ۰۹۱۳۳۲۸۹۱۳۳      تلفن دفتر کار: ۷۹۳۲۴۷۴

## **Investigation of relationship possibility between cancer familiar history, gender, smoking status by studying of a polymorphism in *Xrcc3* gene with initiation and metastatic activity of colorectal cancer**

**Majid Motovali-Bashi PhD<sup>1</sup>, Jafar Maleki MSc<sup>2</sup>, Zohreh Hojati PhD<sup>1</sup>, Simin Hemmati MD<sup>3</sup>**

### **Abstract:**

**Background & Aim:** Colorectal cancer is the third cancer which results in death in western countries. Some of the risk factors of this cancer are age, inadequate diet, obesity, inactivity, genetic changes, etc. Considering the relationship between genetic changes with colorectal cancer is the subject of recent studies and one of the subjects which have been focused is T241M polymorphism in *Xrcc3* gene.

**Methods:** In this study after blood samples collection and extraction of the genomic DNA from them, genotypes distribution in the region of polymorphism were studied within case-control method. By designing of primers, the considered area was amplified and genotyped using RFLP-PCR method.

**Finding:** This study shows the relation between T241M polymorphism with colorectal cancer. Age and family history of cancer were also related to this cancer. Although cigarret consumption had no relation with colon cancer, it had relation with rectum cancer and more percent of occurred metastasis were related to rectum.

**Conclusion:** The positive relation of this polymorphism with increasing the risk of colorectal cancer, family history of cancer, age, inadequate diet, inactivity, obesity and cigarret consumption are as the most important risk factors of this cancer which more studies in the future seems necessary.

**Keywords:** Colorectal cancer, polymorphism, *Xrcc3*, RFLP-PCR.

## بررسی وجود رابطه احتمالی بین سابقه فامیلی سرطان، جنسیت، مصرف سیگار توسط مطالعه پلی مورفیسم در ژن *Xrcc3* با پیدایش و مناستاز سرطان کولورکتال

دکتر مجید متولی باشی<sup>۱</sup>، جعفر ملکی<sup>۲</sup>، دکتر زهره حاجتی<sup>۱</sup>، دکتر سیمین همتی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان کولورکتال، سومین سرطان منجر به مرگ در کشورهای غربی است. سن بالا، رژیم غذایی نامناسب، چاقی و بی تحرکی، تغییرات ژنتیکی از جمله فاکتورهای خطر این سرطان است. بررسی ارتباط تغییرات ژنتیکی با سرطان کولورکتال زمینه بسیاری از تحقیقات اخیر می باشد و از جمله مواردی که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، پلی مورفیسم T۲۴۱ M در ژن *Xrcc3* می باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه پس از جمع آوری نمونه های خون و استخراج DNA، توزیع ژنوتیپی در محل پلی مورفیسم با روش تحقیق بیمار-کنترل مورد بررسی گردید. توسط طراحی پرایمر و تکنیک PCR، منطقه مورد نظر تشدید ژنی شد و با روش RFLP-PCR ژنوتیپ نمونه ها تعیین گردید.

**یافته ها:** نتیجه تحقیق حاضر نشان دهنده ارتباط پلی مورفیسم T۲۴۱ M با سرطان کولورکتال می باشد. همچنین سن بالا و سابقه فامیلی سرطان با ایجاد این سرطان مرتبط بودند. مصرف سیگار هر چند ارتباطی با سرطان کولون نشان نداد ولی با سرطان رکتوم مرتبط بود. علاوه بر این درصد بالایی از مناستاز های رخ داده مربوط به رکتوم بودند.

**نتیجه گیری:** ارتباط مثبت این پلی مورفیسم با افزایش خطر سرطان کولورکتال، سابقه فامیلی سرطان، سن بالا و مصرف سیگار از جمله مهمترین فاکتورهای خطر سرطان کولورکتال به شمار می روند که نیازمند به بررسی و تحقیقات گسترده تری در آینده دارد.

**واژگان کلیدی:** سرطان کولورکتال، پلی مورفیسم، *Xrcc3*، RFLP-PCR.

### مقدمه

سرطان کولورکتال<sup>۱</sup>، ایجاد سرطان در ناحیه کولون، رکتوم و زائده آپاندیس می باشد. با مرگ و میر بالغ بر ۶۵۵۰۰ نفر در سال، 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 می باشد. بر طبق تحقیقات صورت گرفته، شمار تقریبی افراد جدید مبتلا به سرطان کولورکتال در ایران در هر سال حدود ۳۶۴۱ نفر می باشد که سالیانه در حدود ۲۲۶۲ نفر از آن ها در اثر ابتلا به این سرطان جان خود را از دست می دهند که در برگیرنده ۶/۳ درصد کل مرگ و میر ناشی از سرطان در ایران می باشد (۲). سن بالا، رژیم غذایی غنی از چربی و مقدار فیبر پایین، مصرف بالای الکل، چاقی و بی تحرکی، قرار گیری در معرض پرتوها و مصرف سیگار از جمله فاکتور های خطر<sup>۲</sup> ایجاد سرطان کولورکتال است (۳). در مقابل مصرف زیاد فیبر و

1 . Colorectal cancer

2 . Risk factor

سبزیجات در رژیم غذایی خصوصاً زمانی که همراه با انجام دادن فعالیت های بدنی و ورزش باشد به نظر می رسد که خطر بیماری را کاهش می دهد ( ۴ ، ۵ و ۶). شیوع بالای این سرطان در مجموع بیشتر در کشورهای مشاهده شده است که دارای رژیم غذایی مشابه کشورهای غربی هستند که شامل غذاهای پرکالری غنی از چربی های 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 می شود و این مورد خودش باعث می شود که مدت زمانی که سلول های اپیتلیال کولون و رکتوم در معرض اثر ترکیبات جهش زا قرار گیرند افزایش پیدا کند ( ۸). نشانه های اصلی وجود بیماری سرطان کولورکتال، ایجاد تغییراتی در عادت ها و رفتارهای گوارشی و اختلال در عملکرد گوارشی و مشاهده خونریزی در مدفوع می باشد. اگر تومور در بخش رکتوم از لوله گوارش قرار داشته باشد، به دلیل وجود رنگ قرمز خون تازه در مدفوع، مانند حالتی که در بیماری بواسیر مدفوع بسیار تیره رنگ می گردد، در رنگ مدفوع تغییر رنگ ایجاد می شود. تغییرات ایجاد شده در رفتارهای لوله گوارش می تواند شامل انواعی از تغییرات از جمله تعداد دفعات مدفوع کردن و یا تغییر در زمان و طولانی تر شدن عمل دفع مدفوع باشد. اسهال، یبوست، افزایش میزان نفخ و باد شکم از دیگر نشانه های این بیماری می تواند باشد. سایر نشانه ها از جمله درد در ناحیه شکم، کم خونی و کاهش وزن می تواند نشانگر گسترش بیماری و فرم پیشرفته تومور باشد ( ۹). بیماری ابتدا به صورت پولیپ های آدنومای <sup>۱</sup> خوش خیم <sup>۲</sup> شروع می شود که می تواند به یک آدنومای پیشرفته با درجه دیسپلازی <sup>۳</sup> بالا، و سپس به شکل تهاجمی سرطان تکامل یابد ( ۱۰). این سرطان می تواند به گره های لنفی، کبد، ریه، پرده صفاق، تخمدان ها و مغز گسترش و متاستاز <sup>۴</sup> داشته باشد ( ۹). سرطان های تهاجمی که محدود به درون دیواره کولون هستند (گره های متاستازی تومور، stage I و stage II) قابل درمان هستند، اما اگر درمان نشوند، همان طور که در شکل ۱ در پیوست مشاهده می شود، آنها به گره- های لنفی انتشار می یابند ( stage III ) و سپس به محل های دورتر متاستاز می یابند ( ۱۱ و ۱۲). تومورهای stage I و stage II با برداشتن توسط عمل جراحی قابل درمان هستند. بالغ بر ۷۳٪ از موارد stage III بیماری توسط عمل جراحی همراه با مصرف داروهای کمکی شیمی درمانی قابل درمان هستند ( ۱۱ ، ۱۳ و ۱۴). پیشرفت های اخیر در شیمی درمانی سبب بهبود شانس بقای بیماران گشته است، اما بیماری در مرحله stage IV معمولاً غیر قابل درمان است ( ۱۱ و ۱۴). تشخیص افراد بیمار مبتلا به کارسینومای <sup>۵</sup> کولورکتال، وابسته به Stage بیماری در هنگام تشخیص بیماری است. عمق تهاجم سلول های سرطانی به دیواره لوله گوارش، و حضور آن ها در گره های لنفی و متاستاز به فواصل دورتر، فاکتورهای مهمی در تشخیص بیماری هستند. تشخیص بیماری، قبل از گسترش و متاستاز سلول های بدخیم به خارج لوله گوارش و قبل از متاستاز آن ها به گره های لنفی، یک تشخیص مناسب به شمار می رود و وسعت منطقه جراحی شونده را محدود تر می کند ( ۱۵ و ۱۶). در حدود ۵۰ درصد از بیمارانی که سرطان کولون به تازگی در آن ها تشخیص داده شده است و اغلب بیمارانی هستند که بیماری آن ها در Stage I و Stage II می باشد، مراقبت از آن ها تنها شامل انجام عمل جراحی است و حذف قطعه ای از لوله

---

1 . Adenomatous polyp

۲ . Benign

3 . Dysplasia

4 . Metastasis

5 . Carcinoma

گوارش است که تومور در آن واقع شده است ( ۱۷ ). سرطان کولورکتال در نتیجه تجمع پیشرونده تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک است که منجر به تغییر اپیتلیوم طبیعی کولون به آدنوما و سرانجام از آدنوما به کارسینوما می شود ( ۱۸ و ۱۹ ). حداقل دو مسیر عمده وجود دارد که می تواند این رخداد های مولکولی را منجر به ایجاد سرطان کولورکتال کند. در حدود ۸۵٪ از نمونه های سرطان کولورکتال به خاطر رخداد هایی است که نتیجه آن ها در ایجاد ناپایداری کروموزومی و در نتیجه آنیپلوئیدی و غیر فعال شدن زود هنگام ژن *APC*<sup>۱</sup> به همان شکلی که در *FAP*<sup>۲</sup> رخ می دهد، است و حدود ۱۵٪ باقیمانده در اثر رویداد هایی است که سبب ایجاد ناپایداری میکروساتلایت ها می شود که سبب نقص در عملکرد ژن های ترمیم عدم تطابق<sup>۳</sup> می شود، همان گونه که در *HNPCC*<sup>۴</sup> دیده می شود ( ۱۹، ۲۰، ۲۱ ). بر طبق بعضی از تحقیقات اخیر، احتمال این مورد وجود دارد که برخی ژن های کاندید با نفوذ پایین به صورت ترکیب با برخی فاکتور های رژیم غذایی و یا سبک زندگی در بوجود آوردن سرطان کولورکتال مشارکت داشته باشند ( ۲۲ و ۲۳ ). در سال های اخیر برخی از پلی مورفیسم ها در ژن های با نفوذ پایین در رابطه با همراهی آن ها با سرطان از جمله سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفته اند. یکی از این ژن ها، ژن *Xrcc3*<sup>۵</sup>، ژن شرکت کننده در مسیر ترمیم نو ترکیبی 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 شکست های دو رشته ای *DNA* از طریق مسیر ترمیم نو ترکیبی هومولوگ، دانسته های کمی درباره خصوصیات بیوشیمیایی آن و نیز عملکرد ویژه آن وجود دارد ( ۲۵ و ۲۶ ). اصلی ترین پلی مورفیسم در این ژن، جابجایی باز آلی تیمین ( *T* ) به جای سیتوزین ( *C* )، شامل تغییر اسید آمینه ترئونین به اسید آمینه متیونین در کدون ۲۴۱ در آگزون ۷ می باشد ( ۲۷ و ۲۸ ). در سالیان اخیر، تحقیقاتی در مورد ارتباط این پلی مورفیسم با سرطان های مختلف از جمله سرطان کولورکتال صورت گرفته است. در تحقیق حاضر نیز در یک مطالعه بیمار-کنترل، ارتباط پلی مورفیسم با ایجاد و متاستاز سرطان کولورکتال و میانکنش آن با عوامل دیگر، نظیر: سن، جنسیت و مصرف سیگار در بیماران مبتلا به بیماری در بیمارستان سیدالشهداء اصفهان، مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش ها:

نمونه های خون ۹۰ نفر بیمار، از بخش مردان و زنان سرطانی بیمارستان سیدالشهداء و افراد مبتلا به سرطان کولورکتال جمع آوری گردید. ۸۳ نفر فرد سالم نیز به نحوی انتخاب شدند که توزیع سن در آن ها 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 قطعه حاوی پلی مورفیسم *T 241 M* در ژن *Xrcc3*، یک جفت پرایمر با استفاده از بانک های ژنی و نرم افزار *Oligo* نسخه ۷ طراحی شد. توسط پرایمر ها قطعه ای از *DNA* به طول ۵۰۳ جفت باز در اطراف محل پلی مورفیسم، در فرآیند *PCR*<sup>۶</sup> تکثیر گردید که تصویر باند تکثیر شده و مورد الکتروفورز قرار گرفته در شکل

- 
- 1 . Adenomatous polyposis coli
  - 2 . Familial adenomatous polyposis
  - 3 . Mismatch repair
  - 4 . Hereditary non polyposis colorectal cancer
  - 5 . X – ray repair compelementing defective repair in chinese hamster cells 3
  - 1 . Polymerase chain reaction

۲ نشان داده شده است. جهت تعیین ژنوتیپ افراد کنترل و بیمار، از تکنیک RFLP-PCR<sup>۱</sup> استفاده شد و محصولات PCR تحت تاثیر هضم آنزیمی، با آنزیم محدود کننده *NlaIII*<sup>۲</sup> قرار گرفتند. جایگاه شناسایی و برش این آنزیم توالی ۴ نوکلئوتیدی (۳" - CATG - ۵") می باشد. در محل پلی مورفیسم مورد بررسی، افرادی که دارای آلل T هستند، جایگاه شناسایی و برش آنزیم وجود دارد در حالی که در افرادی که دارای آلل C در محل پلی مورفیسم هستند جایگاه برش وجود ندارد. بنا براین با توجه به انجام برش آنزیمی تنها در یکی از آلل های پلی مورفیسم می توان به راحتی ژنوتیپ فرد مورد مطالعه را در محل پلی مورفیسم مشخص نمود. همچنین برای بررسی سایر فاکتورها و میانکنش آن ها با این پلی مورفیسم، اطلاعات مربوطه از طریق پرسش نامه ارائه شده به بیماران و نیز با استفاده از پرونده پزشکی آن ها گردآوری شد. افراد مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد گروه کنترل در این تحقیق در یک محدوده سنی نزدیک به هم انتخاب شدند که میانگین سنی گروه شاهد ۵۳/۳۲ سال و میانگین سنی افراد بیمار ۵۳/۱۶ سال بود که بیان گر سن بالا به عنوان یکی از مهمترین فاکتور های خطر برای همه سرطان ها، از جمله سرطان کولورکتال می باشد. آنالیز آماری نتایج به دست آمده توسط آزمون  $\chi^2$ ، برای بررسی نمودن تفاوت های موجود بین گروه های بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال و افراد سالم از نظر توزیع ژنوتیپی انجام گرفت. نسبت افزایشدهنده با فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای تخمین ارتباط میان پلی مورفیسم مورد نظر و ریسک رشد و تهاجم سرطان کولورکتال محاسبه شد. در تمامی این محاسبات سطح احتمال  $P < 0.05$ ، از نظر آماری معنی دار فرض شده است.

#### یافته ها:

پس از تعیین ژنوتیپ افراد بیمار و گروه کنترل توزیع ژنوتیپی هر سه نوع ژنوتیپ در بیماران و گروه کنترل با هم مقایسه شد که نتایج نشان دهنده تفاوت معنی دار بین دو گروه در توزیع ژنوتیپ های مختلف بود. از ۹۰ نفر فرد بیمار تعداد افراد دارای ژنوتیپ های TT، CT و CC به ترتیب ۱۰، ۴۵ و ۳۵ نفر بود. در حالی که تعداد افراد کنترل واجد این ۳ نوع ژنوتیپ به ترتیب ۱، ۳۷ و ۲۵ نفر از ۸۳ نفر بود. در نگاه اجمالی مشاهده شد که تعداد افرادی که یک یا ۲ آلل C داشتند، در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم بود. سپس در بررسی دقیق تر وقتی که توزیع ژنوتیپی دو ژنوتیپ CC و TT در بیماران و گروه کنترل با هم مقایسه شد، نتایج آماری (OR = ۲/۹۴۰؛ ۹۵٪ CI (۱/۱۹۴ - ۷/۲۲) به دست آمد که نشان دهنده این بود که فراوانی ژنوتیپ CC در مقایسه با TT در افراد بیمار تقریباً سه برابر گروه کنترل است (P = ۰/۰۱۸). بنابراین دارا بودن ژنوتیپ CC نسبت به TT خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را سه برابر می کند. همچنین وقتی ژنوتیپ CT با TT در دو گروه مقایسه شد به دست آمدن نتایج آماری (OR = ۲/۵۵۴؛ ۹۵٪ CI (۱/۰۸۳ - ۶/۰۰۹) با P = ۰/۰۳۲، گویای این بود که دارا بودن حتی یک آلل C خطر ابتلا به بیماری را بیش از ۲/۵ برابر می کند. تنها ۶ نفر از ۸۳ فرد کنترل سابقه ابتلا به سرطان در یکی از بستگان نزدیک خود را داشتند، این در حالی بود که ۳۸ نفر از ۹۰ بیمار دارای سابقه فامیلی ابتلا به سرطان بودند که OR = ۹/۳۷۸ نشان دهنده این است که داشتن سابقه فامیلی، خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را بیش از ۹ برابر می کند. از بین ۸۳ نفر گروه کنترل، ۱۱ نفر سابقه استعمال سیگار

2 . Restriction fragment length polymorphism

3 . Restriction enzyme

4 . Odd ratio

داشتند در حالی که در بین ۹۰ نفر گروه بیماران ۲۱ نفر سابقه مصرف سیگار داشتند. علیرغم بیش تر بودن فراوانی افراد سیگاری در بیماران و افزایش تقریباً ۲ برابری خطر بیماری ( $OR = 1/992$ ) با مصرف سیگار، اما تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = 0/088$ ). اما نکته 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 آن ها سرطان رکتوم داشتند که نشان دهنده این است که علیرغم عدم ارتباط سرطان کولون با مصرف سیگار، خطر ابتلا به سرطان رکتوم در افرادی که سیگار مصرف می کنند تقریباً سه برابر افراد دیگر است ( $OR = 2/945$ ). بنابراین نتایج گویای وجود یک تفاوت معنی دار آماری در مصرف یا عدم مصرف سیگار و خطر ابتلا به سرطان رکتوم می باشد ( $P = 0/010$ ). ۵۰ نفر از بیماران مرد و ۴۰ نفر زن بودند و در گروه کنترل نیز ۵۴ نفر مرد و ۲۹ نفر زن بودند که از نظر جنسیتی تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P = 0/202$ ). در بین ۹۰ نفر بیمار در ۹ نفر یعنی در ۱۰٪ از آن ها، متاستاز تومور به بافت های دیگر رخ داده بود که ۷ نفر از آن ها جزء کسانی بودند که سرطان در ناحیه رکتوم داشتند و تنها در ۲ نفر از آن ها سرطان اولیه در کولون بود که بیان گر احتمال متاستاز بیش از ۲ برابر سرطان رکتوم در مقایسه با سرطان کولون می باشد. 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 مقایسه با C، تفاوت معنی داری بین این دو ژنوتیپ از نظر افزایش خطر بیماری مشاهده نشد ( $P = 0/835$ ).

#### بحث:

نتایج این تحقیق بیان گر ارتباط آلل Thr (آلل C) از پلی مورفیسم Thr ۲۴۱ Met با ایجاد سرطان کولورکتال، با افزایش خطر ابتلا تا میزان تقریبی ۳ برابر برای افراد واجد ژنوتیپ CC و بیش از ۲/۵ برابر برای افراد دارای ژنوتیپ CT در بیماران بررسی شده بیمارستان سیدالشهداء در مقایسه با گروه کنترل می باشد. هرچند بین متاستاز تومور با پلی مورفیسم ارتباط معنی داری مشاهده نگردید. علیرغم اینکه بین مصرف سیگار و سرطان در ناحیه کولون ارتباط معنی داری وجود نداشت، ولی مصرف سیگار خطر ابتلا به سرطان در ناحیه رکتوم را حدوداً تا میزان ۳ برابر افزایش می دهد. نتایج این تحقیق همچنین نشان داد که بین جنسیت بیماران با ایجاد و متاستاز سرطان کولورکتال ارتباط چندانی وجود ندارد. اما بررسی سابقه فامیلی، این عامل را به عنوان یک ریسک فاکتور اصلی برای ایجاد سرطان کولورکتال معرفی می کند به طوری که وجود فرد مبتلا به سرطان در بین بستگان نزدیک خطر ابتلا به بیماری را تا بیش از ۹ برابر افزایش می دهد. بررسی نتایج این تحقیق نیازمند ارزیابی در جمعیت های بسیار بزرگتر می باشد و در تحقیقات آینده باید ارتباط عوامل مهم دیگری نیز مانند رژیم غذایی، مصرف مشروبات الکلی و همچنین میانگین بین ژن های مختلف دخیل در ایجاد بیماری با ژن *Xrcc3* مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

#### تشکر و قدردانی:

از معاونت های پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان به خاطر کمک های مالی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر فراهم کردن تجهیزات و از همکاری های سازمان انتقال خون اصفهان و بیمارستان سید الشهداء برای جمع آوری نمونه ها صمیمانه تشکر میشود.

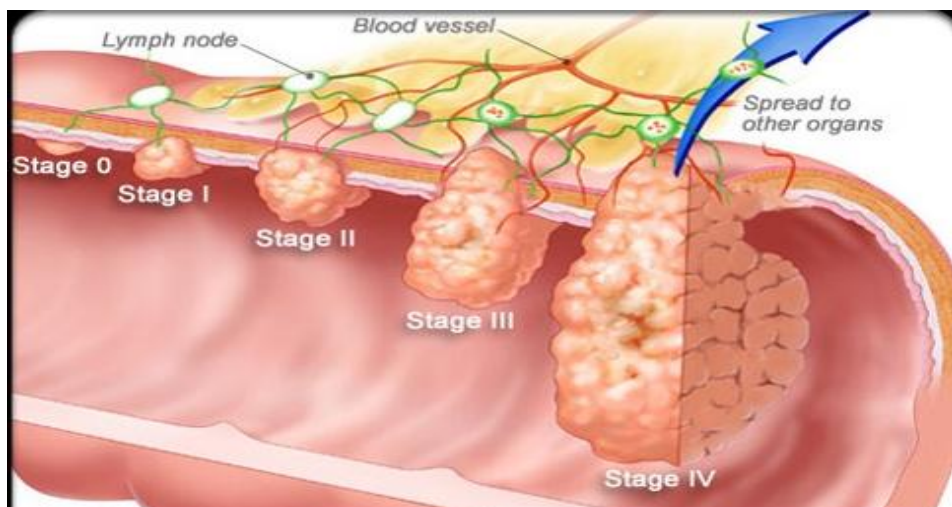
**References:**

1. Markowitz, S. D., Bertagnolli, M. M. Molecular basis of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009. 361 (25): 2449- 60.
2. Malekzadeh, R., Bishehsari, F., Mahdavinia, M. and Ansari, R. Epidemiology and Molecular Genetics of Colorectal Cancer in Iran: A Review. *Arch Iranian Med* 2009; 12 (2): 161 – 169.
3. Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. The genetic basis of human cancer. 2nded. New York: McGraw-Hill, 2002:583-612.
4. Steineck, G., Hagman, U., Gerhardsson, M. and Norell, S.E. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-87. *Int. J. Cancer* 1990; 45(6):1006-1011.
5. Kune, G.A., Kune, S. and Watson, L.F. Body weight and physical activity as predictors of colorectal cancer risk. *Nutr. Cancer* 1990; 13(1-2):9-17.
6. Klurfeld, D.M. Dietary fiber-mediated mechanisms in carcinogenesis. *Cancer Res.* 1992; 52(7):2055-2059.
7. Thiravud, K. and Petcharin, S. Colon and Rectum Cancer in Thailand: An Overview *J. Clinical Oncol.* 2008 . 38 (4 ) , 237-243.
8. Fuchs, C.S., Giovannucci, E.L., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Stampfer, M.J., Rosner, B., Speizer, F.E. and Willett, W.C. 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. and Hindmarsh, T. Rectal tumours--MR imaging with endorectal and/or phasedarray 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, P.R. and Buchler, M.W. Colorectal cancer. *Lancet oncol.* 2005 . 365(9454): 153-165.
11. Libutti, S.K., Saltz, L. B. and Tepper J. E. Colon cancer. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. principles and practice of oncology. 2008 . Vol. 1. ,1232- 84.
12. Markowitz, S. D., Dawson, D. M., Willis, J. and Willson, J. K. Focus on colon cancer. *Cancer Cell* . 2002 . 1, 233-6.



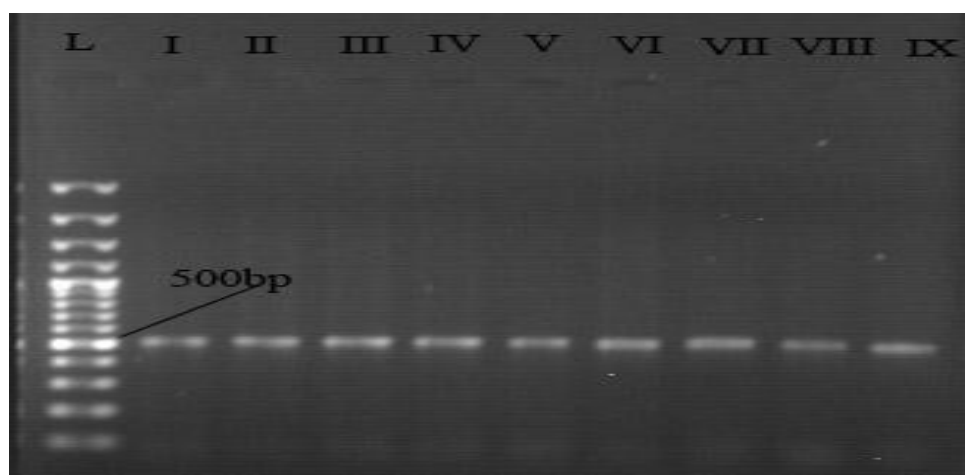
13. Compton, C., Hawk, E.T., Grochow, L., Lee, F., Ritter, M. and Niederhuber, J.E. Colon cancer. In: Abeloff MD, Armitage J, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna GW, eds. *Abeloff's clinical oncology*. 2008, 1477-534.
14. Andre, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Taberero, J., Hichish, T., *et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
15. Gazelle, G.S., Gaa, J., Saini, S. and Shellito, P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr*; 1995. 19:87-91.
16. Balthazar, E.J., Megibow, A.J., Hulnick, D. and Naidich, D.P. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150:301-306.
17. Heald, R.J., Moran, B.J., Ryall, R.D., Sexton, R. and MacFarlane, J.K. Rectal cancer : the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998; 133(8):894-9.
18. Fearon, E.R. and Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990. 61 (5), 759-67.
19. Lengauer, C., Kinzler, K.W. and Vogelstein, B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* . 1998 . 396 (6712): 643-9.
20. Kinzler, K.W. and 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, M.M. , Nolte, I.M. , Te Meerman, G.J. , Van der , G. W. T. , De Vries , E.G. , Sijmons , R.H. , et al . Low-penetrance genes and their involvement in colorectal cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 ( 11 ):1332-52.
23. Houlston, R.S. and Tomlinson, I.P. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterol*. 2001 . 121 ( 2 ), 282-301.
24. Stoehlmacher, J., Park, D. J., Zhang, W., Yang, D., Groshen, S., Zahedy, S. and Lenz, H. J., *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, 344-354.
25. Liu, N., Lamerdin, J. E., Tebbs, R. S., Schild, D., Tucker, J. D., Shen, M. R., *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. 1,783-793.

26. Takata, M., Sasaki, M. S., Tachiiri, S., Fukushima, T., Sonoda, E., Schild, D., Thompson, L. H., and Takeda, S. Chromosome instability and defective recombinational repair in knockout mutants of the five Rad51 paralogs. *Mol. Cell Biol.* 2001. 21, 2858-2866.
27. Ladiges, W., Wiley, J. and MacAuley, A. Polymorphisms in the DNA repair gene *XRCC1* and age-related disease. *Mech. Ageing Dev.* 2003. 124, 27-32.
28. Au, W. W., Salama, S. A. and Sierra-Torres, C. H. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays. *Environ Health Persp* 2003;1: 1843–50.
29. Gustincich, S., Manfioletti, G. M., Sal, G. D. and Claudio, S. A fast method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques.* 1991. 11(3), 298-302.



شکل ۱.  
مراحل

ایجاد و گسترش سرطان کولورکتال. همان طور که در شکل نشان داده شده است در انتها و در Stage IV، با ورود سلول های سرطانی به خون و متاستاز سرطان، گسترش سرطان به سایر بافت ها و اندام ها رخ می دهد (۱۰).



**شکل ۲. آگارز ژل الکتروفورز محصولات PCR.** این شکل نشان دهنده ۹ بانده ۵۰۳ bp تکثیر شده توسط پرایمرهای F و R از ۹ نمونه جداگانه DNA از افراد کنترل و بیمار می باشد. نمونه های I, II, III, IV افراد کنترل و نمونه های V, VI, VII, VIII, IX افراد بیمار می باشند. DNA : L مارکر ۱۰۰ جفت بازی می باشد. تکنیک الکتروفورز در شرایط ۱٪ آگارز و ولتاژ ثابت ۶۰ ولت با شدت جریان متغییر انجام گرفته است.