بررسی تغییرات سطوح بیانی ژن‌های ATM، POLM، TP53 در بافت معدهٔ بیماران مبتلا به گاستریت و ارتباط آن با عفونت هلیکوباکتر پیلوری

آرمین قامشلو[۱]، علی رشیدی‌نژاد*[۲،۳]، مسعود آل‌بویه*[۴]، عباس شکوری[۳]

۱) گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران
۲) مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳) بخش ژنتیک، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴) مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۶/۱۹ تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۱۱/۱

چکیده

مقدمه: گاستریت یا ورم معده، یکی از رایج‌ترین بیماری‌های درگیرکنندهٔ معده است. عفونت با Helicobacter pylori می‌تواند به آسیب‌های DNA و به دنبال آن، فعال شدن مسیرهای ترمیم DNA مستعد خطا منجر گردد که متعاقب آن، تجمع آسیب‌ها در محل شکست‌های دو رشتهٔ DNA و تشدید بی‌ثباتی ژنوم و تسهیل در روند ایجاد سرطان معده می‌شود. در این مطالعه، بیان ژن‌های ATM، POLM و TP53 که در سیستم ترمیم DNA و توقف چرخهٔ سلولی نقش دارند، در مراحل پیش‌سرطانی معده بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: از ۱۸۰ نمونهٔ بیوپسی جمع‌آوری‌شده، ۳۰ نمونه که گاستریت مزمن متوسط آلوده با هلیکوباکتر پیلوری داشتند، به‌عنوان گروه مورد و ۳۰ نمونه دیگر که گاستریت مزمن خفیف بدون آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری داشتند، به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. پس از استخراج RNA، ساخت cDNA انجام و بیان ژن‌های ATM، POLM و TP53 با روش Real Time PCR در دو گروه سنجیده گردید.

یافته‌های پژوهش: ژن‌های ATM، POLM و TP53 در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، به ترتیب ۴/۰۷، ۳/۳۵ و ۵/۱۳ افزایش بیان در سطح نسخه‌برداری را نشان دادند.

بحث و نتیجه‌گیری: درمجموع، ژن‌های ATM، POLM و TP53 بیان بالاتری را در گروه مورد نسبت به گروه شاهد نشان دادند که ممکن است بیانگر فعال شدن این ژن‌ها پس از عفونت هلیکوباکتر پیلوری و به دنبال آن، فعال شدن مسیر ترمیم DNA مستعد خطا و نوترکیبی غیرهومولوگ شود.

واژه‌های کلیدی: گاستریت، هلیکوباکتر پیلوری، شکست‌های دو رشتهٔ DNA، ATM، POLM، TP53

* نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزاد، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
Email: arashidinezhad@tums.ac.ir

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

مقدمه

گاستریت مزمن یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن و ناتوان‌کننده در انسان است که بیش از نیمی از جمعیت جهان، تا حدی این بیماری را دارند (۱). گاستریت، تحریک یا آسیب در مخاط معده است که به دنبال استقرار H. pylori در مخاط معده رخ می‌دهد و از طریق تشخیص التهاب در سلول‌های مخاط معده شناسایی می‌شود (۲). بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک و کلاسیک نشان داده‌اند که عفونت H. pylori (هلیکوباکتر پیلوری) عامل اصلی خطر ابتلا به سرطان معده است (۴، ۳). H. pylori یک باکتری گرم منفی است که از سال ۱۹۹۴، توسط سازمان بهداشت جهانی به‌عنوان یک کارسینوژن کلاس ۱ سرطان معده شناخته شد (۵). برخی از سویه‌های H. pylori با فاکتورهای بیماری‌زایی cagA (مانند ژن cytotoxin-associated gene A)، به‌احتمال بسیار خطر سرطان معده را افزایش می‌دهند. ژن vacA یک توکسین باکتریایی ترشحی (VacA) را کد می‌کند و تغییرات ساختاری و عملکردی متعددی را در سلول‌های اپیتلیال معده ایجاد می‌نماید (۶). سویه‌های H. pylori با cagA یا vacA، با افزایش خطر گسترش پاسخ شدید بافتی و ضایعات بدخیم در بخش انتهایی معده، از طریق ترشح یک سیتوتوکسین کاربردی همراه هستند (۸، ۷). سرطان معده یکی از شایع‌ترین و کشنده‌ترین سرطان‌ها در سراسر جهان، به‌ویژه در میان مردان مسن است. بر اساس داده‌های GLOBOCAN 2018، سرطان معده پنجمین سرطان شایع و سومین سرطان کشنده است که با تخمین حدود ۷۸۳۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۱۸ است (۹). بر اساس مطالعات انجام‌شده، سرطان معده در جمعیت ایران شیوع بالایی دارد و این سرطان، اولین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان شایع در زنان ایرانی است (۱۰). علائم بالینی سرطان معده در مراحل اولیه آشکار نیست و به علت مبهم و غیراختصاصی بودن علائم و نشانه‌ها، تشخیص آن دشوار است (۱۱). مراجعات بیماران در پی وقوع سرطان معده، معمولاً در مراحل پایانی و پیشرفتهٔ این بیماری صورت می‌گیرد؛ بنابراین، سرطان معده نرخ پیش‌آگهی پایینی دارد؛ به همین سبب، تشخیص زودرس در سرطان معده از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۲). با پیشرفت در ژنتیک مولکولی سرطان مشخص‌شده است که سرطان‌زایی، فرایندی چندمرحله‌ای است که شامل تغییرات چندین ژن، ازجمله جهش نقطه‌ای، نوترکیبی، تکثیر و یا حذف است. با وجود افزایش دانش دربارهٔ سازوکارهای مولکولی سرطان‌زایی معده، نمای کلی دربارهٔ آسیب‌شناسی مولکولی سرطان معده ناقص باقی می‌ماند (۱۳). شکست‌های دو رشتهٔ (Double-Strand DNA Breaks:DSBs) به‌طور خودبه‌خودی، در طول سیکل سلولی اتفاق می‌افتد و به‌وسیلهٔ عوامل برون‌زا می‌تواند القا شود. DSBs آسیب‌های عمده‌ای هستند که مولکول DNA سالم را تخریب می‌کنند. برای مبارزه با این آسیب احتمالی کشنده، دو مسیر ترمیم مرتبط یعنی Homologous recombination (HR) و non-homologous DNA end joining (NHEJ) تکامل‌یافته‌اند. HR الگویی هدایت‌شده و مسیر بدون خطا است، درحالی‌که مسیر NHEJ، مسیری مستعد خطا است که می‌تواند به از میان رفتن چند نوکلئوتید در انتهای شکست منجر شود. شکست‌های رشتهٔ DNA ترمیم‌نشده ممکن است به ناپایداری ژنتیکی منجر گردد و درنهایت ممکن است سرعت پیشرفت سرطان را افزایش دهد. نواقص NHEJ می‌تواند به افزایش ناپایداری ژنوم و افزایش تومورزایی بینجامد (۱۹-۱۴). شکست‌های دو رشتهٔ DNA (DSBs) منشأ ناپایداری ژنوم، جابه‌جایی کروموزومی و سرطان هستند (۲۰).

ازآنجاکه اطلاعات اندکی در رابطه با نقش عفونت H. pylori در القای شکست‌های دورشته‌ای DNA و سازوکارهای ترمیم NHEJ در بیماران وجود دارد، در این پژوهش، به بررسی نقش H. pylori در تغییر میزان بیان ژن‌های Tumor protein p53 (TP53) و Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) که در توقف چرخهٔ سلولی و DNA polymerase mu (POLM) که در فعال‌سازی مسیر NHEJ نقش ایفا می‌کنند، پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ حاضر به‌صورت مورد-شاهدی بود و تعداد ۱۸۰ نمونهٔ بیوپسی از بافت معدهٔ بیماران مبتلا به ضایعات مختلف هیستوپاتولوژیک مراجعه‌کننده به

بیمارستان فیروزگر، با هماهنگی‌های انجام‌گرفته با واحد آندوسکوپی این مرکز، پس از اخذ فرم رضایت‌نامهٔ کتبی (کد اخلاق ۹۸-۰۲-۲۷-۴۳۳۹۲) از بیماران جمع‌آوری گردید. افراد دارای گاستریت حاد، تحت درمان آنتی‌بیوتیک در چند هفتهٔ اخیر، بیماران دارای سابقهٔ جراحی‌های دستگاه گوارش و افراد دارای متاپلازی روده‌ای و دیسپلازی از مطالعه کنار گذاشته شدند و درنهایت، ۶۰ بیمار مبتلا به گاستریت مزمن متوسط و خفیف با آلودگی یا عدم آلودگی باکتری پیلوری (H. pylori) بررسی گردیدند. آنالیزهای پاتولوژی و ویژگی‌های کلینیکی نمونه‌ها توسط بخش پاتولوژی بیمارستان فیروزگر تعیین شد و بررسی کشت میکروبی نمونه‌های تهیه‌شده، در دانشکدهٔ بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت و همچنین تعیین درجهٔ التهاب نمونه‌ها بر اساس سیستم سیدنی درجه‌بندی گردید (۲۱). نمونه‌های بیوپسی انتخاب‌شده در تانک ازت قرار داده شد تا در مرحلهٔ بعد، RNA آن‌ها استخراج گردد. استخراج RNA کامل با استفاده از کیت شرکت Parstous Biotechnology (شمارهٔ کاتالوگ: A101231)، بر اساس پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. مقدار و خلوص RNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه نانودراپ تعیین شد؛ سپس ساخت cDNA توسط کیت شرکت Parstous Biotechnology (شمارهٔ کاتالوگ: A101161)، طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گردید. برای همسان‌سازی غلظت cDNA های تولیدشده، پیش از انجام واکنش تولید Cdna، رقیق‌سازی RNA ها توسط آب مقطر به غلظت تقریبی ۲۵۰ ng/µl صورت پذیرفت.

در این مطالعه، طراحی پرایمرهای اختصاصی برای ژن‌های ATM، POLM، TP53 و B2M با استفاده از نرم‌افزار تحت وب Primer3 انجام گردید و با استفاده از سرورهای آنلاین Blast و Oligo Analyzer از یکتا بودن محل جفت پرایمرها اطمینان حاصل شد. ساخت و تولید پرایمرها توسط شرکت متابیون آلمان صورت گرفت (جدول شمارهٔ ۱).

جدول شمارهٔ ۱. توالی پرایمرهای اختصاصی طراحی‌شده به تفکیک ژن‌ها

ژن	پرایمر	دما	اندازهٔ محصول (bp)
ATM	F: TTGCTGACAATCATCACCAAGTTC	۶۱/۶۷°C	۱۸۱
	R: GCACTATGGGACATTTCTCTCATTC	۵۹/۷۶°C	
POLM	F: TGTGAGGAGGTGGAGAGAGTTC	۶۰/۸۲°C	۱۳۲
	R: GAGGTCATCTAAGGTTCGCAGTC	۶۰/۷۴°C	
TP53	F: TGGAGTATTTGGATGACAGAAACAC	۵۹/۲۹°C	۱۸۷
	R: AGTAGATTACCACTGGAGTCTTCC	۵۹/۰۴°C	
B2M	F: TGAATCTTTGGAGTACGCTGG	۵۸/۰۸°C	۸۵
	R: TGAATCTTTGGAGTACGCTGG	۵۸/۰۳°C	

سطوح بیان همهٔ ژن‌ها توسط Real time PCR، در دستگاه Rotor-Gene Q انجام شد. واکنش‌ها در حجم ۲۰ µL، شامل ۵ میکرولیتر SYBR Green Master Mix 2X (BioFACT)، ۱ میکرولیتر cDNA، ۱ میکرولیتر پرایمر Forward و Reverse (۵ pmol/µL) و ۳ میکرولیتر ddH_2O صورت گرفت. برنامهٔ زمانی– گرمایی دستگاه Real time PCR برای تکثیر هر ۴ ژن، یکسان و بر اساس جدول شمارهٔ ۲ بود.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

جدول شمارهٔ ۲. برنامهٔ حرارتی تکثیر ژن‌های B2M، ATM، POLM و TP53

تعداد چرخه	زمان	دما (°C)
۱	۱۵ دقیقه	۹۵
۴۰	۱۰ ثانیه	۹۵
	۵ ثانیه	۶۲
	۵ ثانیه	۵۸
	۵ ثانیه	۵۵
	۱۵ ثانیه	۷۲

پس از انجام واکنش Real time PCR، داده‌های خام به‌صورت Ct (Cycle Threshold) از دستگاه استخراج شد و در نـــرم‌افزار Microsoft Excel vol.2019 وارد گردید و توسط فرمول $RQ = 2^{-\Delta\Delta CT}$ تغییرات بیان ژن‌ها محاسبه گردید. درنهایت، آنالیز آماری داده‌ها، توسط نرم‌افزار SPSS vol.23 صورت گرفت. برای بررسی ارتباط میان متغیرهای کیفی، از تست Chi-square و برای مقایسهٔ اطلاعات کمی و کیفی میان دو گروه، از Independent-Samples T test استفاده گردید. میزان $P \leq 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

در این پژوهش، ۳۰ نفر دارای گاستریت مزمن متوسط با حضور عفونت هلیکوباکتر پیلوری تحت عنوان گروه مورد و ۳۰ نفر دیگر دارای گاستریت مزمن خفیف بدون عفونت هلیکوباکتر پیلوری به‌عنوان گروه شاهد مطالعه شدند. توزیع فراوانی جنسیت بیماران بررسی‌شده در جدول شمارهٔ ۳ آمده است.

جدول شمارهٔ ۳. توزیع فراوانی جنسیت در گروه‌های مورد و شاهد

جنسیت	مورد (درصد) تعداد	شاهد (درصد) تعداد	مجموع (درصد) تعداد
مذکر	(۲۶/۷ درصد) ۱۶	(۱۸/۳ درصد) ۱۱	(۴۵/۸ درصد) ۲۷
مؤنث	(۲۳/۳ درصد) ۱۴	(۳۱/۷ درصد) ۱۹	(۵۵/۲ درصد) ۳۳
مجموع	(۵۰/۰ درصد) ۳۰	(۵۰/۰ درصد) ۳۰	(۱۰۰ درصد) ۶۰

تغییرات بیان ژن‌های ATM، POLM و TP53 نشان دادند که هر ۳ ژن در گروه مورد نسبت به گروه شاهد، افزایش بیان داشتند. ژن‌های ATM، POLM و TP53، به ترتیب ۴/۰۷، ۳/۳۵ و ۵/۱۳ برابر افزایش بیان در گروه مورد نسبت به گروه شاهد را نشان دادند (جدول شمارهٔ ۴).

جدول شمارهٔ ۴. میانگین تغییرات بیان ژن‌های ATM، POLM و TP53 در گروه افراد مورد نسبت به گروه شاهد

تغییرات بیان ژن	تعداد بیماران	کمینه	بیشینه	میانگین نسبی تغییرات (RQ)	وضعیت سطح بیان	انحراف معیار *(SD)
ATM	۳۰	۰/۰	۱۸/۶۰	۴/۰۷۶	افزایش	۵/۸۱۴
POLM	۳۰	۰/۰۳	۳۴/۲۰	۳/۳۵۷	افزایش	۶/۴۱۱
TP53	۳۰	۰/۰	۴۳/۴۰	۵/۱۳۷	افزایش	۱۰/۳۰۰

RQ; Relative quantification of gene expression among the H. pylori infected vs non-infected patients with gastritis; * SD, Standard deviation

بحث و نتیجه‌گیری

H. pylori بزرگ‌ترین عامل خطر برای ایجاد سرطان معده است. مطالعات نشان داده‌اند که ریشه‌کن کردن عفونت H. pylori، پیشرفت سرطان معده در بیماران بدون تومورهای پیش بدخیم را کاهش می‌دهد و در بیماران مبتلا به تومورهای پیش بدخیم نیز، از تبـــدیل این تومورها به تومورهای بدخیم جلوگیری می‌کند (۲۴، ۲۳). این شواهد ارتباط میان عفونت هلیکوباکتر و سرطان معده را تقویت می‌نماید؛ همچنین برخی مطالعات، تسریع شکست دورشته‌ای DNA در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

مرحلهٔ G1 چرخهٔ سلولی پس از عفونت H. pylori را نشان داده‌اند (۲۵). ازآنجاکه مطالعهٔ سازوکارهای سرطان‌زایی به دنبال عفونت هلیکوباکتر، برای توسعهٔ روش‌های درمانی و ایجاد درمان احتمالی که می‌تواند مسیرهای خاص تغییریافته توسط H. pylori را هدف قرار می‌دهند، بسیار مهم است، در این پژوهش، با توجه به نقش سیستم ترمیمی مستعد خطا NHEJ در ترمیم آسیب‌های دورشته‌ای DNA، تغییرات بیان ژن‌های ATM، POLM، TP53 در بیماران مبتلا به گاستریت معده در سطوح پیش‌سرطانی (گاستریت‌های مزمن خفیف و متوسط)، با توجه به حضور داشتن یا نداشتن عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی و آنالیز شد. این ۳ ژن از آن جهت اهمیت دارند که در مراحل گوناگون فعال‌سازی سازوکارهای ترمیمی، نقش اساسی بازی می‌کنند.

ژن‌های ATM و TP53 در توقف چرخهٔ سلولی و شروع سازوکارهای ترمیمی، نقش مؤثری دارند. این ژن‌ها به ترتیب در نمونه‌های مورد نسبت به شاهد، به‌طور میانگین ۵/۸۱ و ۱۰/۳ برابر افزایش بیان را نشان دادند. این افزایش بیان می‌تواند نشان‌دهندهٔ این موضوع باشد که در گروه مورد که مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند، نسبت به گروه شاهد که عفونت نداشتند، توقف چرخهٔ سلولی افزایش پیدا کرده است. این امر ممکن است بیانگر آن باشد که عفونت با H. pylori سبب آسیب به DNA و متعاقب آن، توقف چرخهٔ سلولی باشد. این توقف چرخهٔ سلولی فرصتی را در اختیار سلول قرار می‌دهد که بتواند با کمک پروتئین‌های ترمیمی، در محل آسیب حاضر شود و نسبت به ترمیم شکست DNA یا آپوپتوز اقدام کند.

در پژوهش Koeppel و همکاران در سال ۲۰۱۵، تغییرات بیان ژن‌های درگیر در ترمیم شکست‌های دورشته‌ای در ردهٔ سلولی Human gastric primary cell بررسی شد، بدین‌صورت که سلول‌های Human gastric primary به دو گروه آلوده به H. pylori و بدون آلودگی با H. pylori توسط آنالیز RNA-seq انجام گردید و پروتئین‌های درگیر در DDR بررسی شد. در این پژوهش، با وجود آنکه بیشتر ژن‌ها کاهش بیان را بروز دادند؛ اما ۱۱ ژن افزایش بیان را نشان دادند که ازجملهٔ آن‌ها می‌توان به ژن‌های ATM و POLM اشاره کرد که ۲ برابر افزایش سطح بیان را نشان دادند. این یافته هم‌راستا با نتایج مطالعهٔ حاضر است.

در پژوهش Koeppel و همکاران، سلول‌ها پس از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، ۲ برابر کاهش بیان ژن TP53 را نشان دادند. تفاوت یافته‌های این پژوهش با پژوهش ما می‌تواند به علت تفاوت در نمونه‌های بررسی‌شده باشد. در مطالعهٔ Koepple و همکاران، ردهٔ سلولی Human gastric primary cell استفاده‌شده بود، درصورتی‌که در مطالعه ما، از بیوپسی ۶۰ بیمار با گاستریت مزمن استفاده گردید.

اهمیت ATM در سرطان معده، در مطالعهٔ Tan و همکاران در سال ۲۰۱۵ بررسی شد که بر روی بیومارکرهای مولکولی در مراحل مختلف سرطان معده انجام گردید. در آن مطالعه نشان داده شد که میزان پروتئین ATM در سرطان معده ۶۰ درصد کاهش نشان می‌دهد که نشان‌دهندهٔ اهمیت این پروتئین در پیشگیری از بروز سرطان معده است (۲۶()).

در نتایج پژوهش دیگری که Nianshuang و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام دادند، به نقش پروتئین p53 در عفونت H. pylori و ارتباط آن با سرطان معده پرداخته‌شده است. نتایج این مطالعه، به شیوع بالای جهش P53 مربوط به عفونت H. pylori اشاره دارد؛ همچنین H. pylori تخریب p53 توسط اختلال MDM2-P53 حلقهٔ بازخورد را تسریع می‌کند.

بر اساس نتایج آن مطالعه پیشنهاد شد که باکتری H. pylori ممکن است توسط عوامل پاتوژن خودش مانند CagA، با ورود به سلول میزبان، سبب تخریب و کاهش پروتئین P53 و بروز شکست‌های دورشته‌ای در DNA شود که توقف چرخهٔ سلولی را به همراه دارد. سلول در مواجهه با این فرایند سلولی، به علت تجمع جهش در p53 و به دنبال آن تخریب پروتئین p53، با افزایش رونویسی ژن TP53 تلاش می‌کند تخریب افزایش‌یافتهٔ پروتئین P53 را جبران کند که تا حدود بسیاری با یافته‌های ما همخوانی دارد (۲۷).

در مطالعهٔ دیگری که Zaika و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام دادند، نشان داده شد که بعضی از پاتوژن‌های باکتریایی به‌طور فعال، پروتئین p53 را مهار

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

می‌کنند و سبب تخریب آن می‌شوند و درنتیجه، پاسخ‌های آسیب‌زای سلولی را تغییر می‌دهند. این پدیده در ابتدا، در سلول‌های اپیتلیال معدهٔ آلوده به هلیکوباکتر پیلوری مشخص شد و به‌شدت با سرطان معده در ارتباط است. برخی از باکتری‌ها سبب مهار p53 از طریق سازوکارهای مختلف، ازجمله تخریب پروتئین، مهار رونویسی و اصلاحات پس از ترجمه می‌شوند. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که p53 در کنترل عفونت‌های باکتریایی نقش دارد و مهار p53 ممکن است مزایای انتخابی ویژه‌ای را به باکتری‌ها منتقل کند. متأسفانه، این روند ممکن است عواقب مهمی برای میزبانان داشته باشد و خطر ابتلا به تومور را افزایش می‌دهد. این ویژگی به‌ویژه دربارهٔ عفونت‌های مزمن طولانی‌مدت اهمیت دارد.

آزمایش‌های اولیه با مهار تخریب پروتئین p53 نشان می‌دهد که فعالیت p53 در سلول‌های آلوده‌شده، با استفاده از مهارکننده‌های شیمیایی ویژه‌ای می‌تواند احیا شود. این یافته‌ها ممکن است فرصت‌های جدید و مناسبی را برای اهداف درمانی p53 در سلول‌های آلوده ایجاد کند (۲۸).

در پژوهش ما، بیان ژن POLM که در مسیر NHEJ یکی از ژن‌های شاخص به شمار می‌آید، ۶/۴۱ برابر افزایش پیدا کرده است که ممکن است نشان‌دهندهٔ آن باشد که عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، سبب تجمیع شکست‌های DNA در سلول‌های آن ناحیه می‌گردد و سلول‌ها برای ترمیم آن‌ها، ژن‌های مسیر NHEJ را فعال می‌کنند. تنها مطالعه‌ای که به بررسی بیان ژن POLM در سلول‌های معده پرداخته، پـــــژوهش Koeppel و همکاران است که هم‌راستا با نتایج مطالعه ما است.

بر اساس اطلاعات موجود، مطالعات دیگری صورت نگرفته است که به بررسی بیان این ژن‌ها بر روی بافت معده با ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک مشابه با این پژوهش باشد. درمجموع، نتایج مطالعهٔ حاضر ممکن است بیانگر آن باشد که عفونت H. pylori در سلول میزبان، سبب القای شکست‌های دورشته‌ای در DNA و شروع فرایندهای ترمیمی همراه با افزایش بیان ژن‌های ATM TP53 و POLM می‌شود.

به‌عنوان نتیجه‌گیری در این مطالعه، بیان ژن‌های ATM، POLM و TP53 در بیماران مبتلا به گاستریت مزمن متوسط با آلودگی H. pylori (گروه مورد) ، در مقایسه با بیماران گاستریت مزمن خفیف بدون آلودگی با H. pylori (گروه شاهد) افزایش داشت که ممکن است نشانگر توقف چرخهٔ سلولی و فعال شدن ژن‌های مسیرهای ترمیمی غیرهومولوگ به دنبال عفونت با باکتری H. pylori باشد.

سپاس‌گزاری

با تشکر و قدردانی از همهٔ بیماران شرکت‌کننده در پژوهش، پزشکان و کارکنان محترم بخش آندوسکوپی بیمارستان فیروزگر تهران و همچنین آقای دکتر هاشم فخریاسری که در جـــــمع‌آوری نمونه‌ها صمیمانه ما را در اجرای طرح یاری کـــــردند، از زحمات جناب آقای دکتر مجتبی صفاری و سرکار خانم زهره مـــــیرباقری به خـــــاطر کمک‌های فراوانی که در طی این مطالعه به مـــــا داشتـــــــند، کـــــمال تشکر و قدردانی را داریم.

کد اخلاق: ۹۸-۰۲-۲۷-۴۳۳۹۲

References

1.Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol 2015;50:657-67. doi.10.3109/00365521.2015.1019918

2. Wotherspoon AC, Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori associated gastritis and primary Bcell gastric lymphoma. Lancet 1991 9;338:1175-6. doi.10.1016/0140-6736(91)92035-z

3. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, Kato M. What role does H.pylori play in gastric cancer? 1 th ed. WB Saunders Publication. 1997;P.133-8.

4. Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008 a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13:607-15. doi.10.1016/S1470-2045(12)70137-7

5. Ishaq S, Nunn L. H. pylori and gastric cancer a state of the art review. Gastroenterol Hepatol Bed Bench2015;8:6-14.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

6. Gebert B, Fischer W, Haas R. The H.pylori vacuolating cytotoxin from cellular vacuolation to immunosuppressive activities. Rev Physiol Biochem Pharmacol2004;152:205-20. doi.10.1007/s10254-004-0027-3

7. Saadat I, Higashi H, Obuse C, Umeda M, Kamiya N, Saito Y, et al. H.pylori cagA targets par1/mark kinase to disrupt epithelial cell polarity. Nature2007;447:330-3. doi. 10.1038/nature05765

8. Peek RM, Vaezi MF, Falk GW, Goldblum JR, Perez GI, Richter JE, et al. Role of H. pylori cagA strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions in the gastric cardia. Int J Cancer1999;82:520-4. doi.10.1002/(SICI)1097-0215(19990812)82

9. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer global trends risk factors and prevention. Gastroenterol Rev 2019;14:26-38. doi.10.5114/pg.2018.80001

10. Khoshdel AR, Ziaei M, Ghaffari HR, Azadi S, Alimohamadi Y. [The prediction number of new cases and death of gastric cancer among Iranian military community during 2007-19]. Mult Cancer Inv2018;02:14-9. (Persian). doi.10.30699/acadpub.mci.2.2.14

11. Stanley W, Ashley JM. Daly stomatch in seymourI schwartz principle of surg. 7th ed. Sunders Publication.1999;P.1201-6.

12. Hemati S, Rahmatian A, Talee G, Bastani E, Rahmatian A, Shams M, et al. Prevalence of H.pylori and Its seasonality in Ilam Iran. JJBS2021;14:187- 9.

13. Jang BG, Kim WH. Molecular pathology of gastric carcinoma. Pathobiology 2011;78:302-10. doi.10.1159/000321703

14. Gilley D, Tanaka H, Hande MP, Kurimasa A, Li GC, Oshimura M, et al. DNA PKcs is critical for telomere capping. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:15084-8. doi.10.1073/pnas.261574698

15. Difilippantonio MJ, Zhu J, Chen HT, Meffre E, Nussenzweig MC, Max EE, et al. Dna repair protein Ku80 suppresses chromosomal aberrations and malignant transformation. Nature 2000;404:510-4. doi.10.1038/35006670

16. Ferguson DO, Alt FW. DNA double strand break repair and chromosomal translocation lessons from animal models. Oncogene 2001;20: 5572-9. doi.10.1038/sj.onc.1204767

17. Gao Y, Ferguson DO, Xie W, Manis JP, Sekiguchi JA, Frank KM, et al. Interplay of p53 and DNA repair protein XRCC4 in tumorigenesis genomic stability and development. Nature 2000;404:897-900. doi.10.1038/35009138

18. Zhu C, Mills KD, Ferguson DO, Lee C, Manis J, Fleming J, et al. Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations. Cell 2002;109:811-21. doi.10.1016/s0092-8674(02)00770-5

19. Pfeiffer P, Goedecke W, Kuhfittig S, Obe G. Pathways of DNA double strand break repair and their impact on the prevention and formation of chromosomal aberrations. Cyt Gen Res 2004;104:7-13. doi.10.1159/000077460

20. Mills KD, Ferguson DO, Alt FW. The role of DNA breaks in genomic instability and tumorigenesis. Immunol Rev2003;194:77-95. doi.10.1034/j.1600-065x.2003.00060.x

21. Manxhuka S, Telaku S, Devolli E, Ahmetaj H, Sahatciu V, Kerliu A, et al. H.pylori gastritis updated Sydney classification applied in our material. Prilozi2009;30:45-60.

22. Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. H.pylori impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. Gastroenterology2002;123:542-53. doi.10.1053/gast.2002.34751

23. Malfertheiner P, Megraud F, Omorain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of H.pylori infection the maastricht florence consensus report. Gut 2012;61:646-64. doi.10.1136/gutjnl-2012-302084

24. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. H. pylori eradication to prevent gastric cancer in a high risk region of china a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2004;291:187-94. doi.10.3748/wjg.v12.i11.1671

25. Kidane D, Murphy DL, Sweasy JB.

Accumulation of abasic sites induces genomic instability in normal human gastric epithelial cells during H.pylori infection. Oncogenesis 2014;3:24-9. doi.10.1038/oncsis.2014.42

26. Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology 2015;149:1153-62. doi.10.1053/j.gastro.2015.05.059

27. Li N, Xie C, Lu NH. P53 a potential predictor of H.pylori infection associated gastric carcinogenesis? Oncotarget 2016;7:66276-86. doi.10.18632/oncotarget.11414

28. Zaika AI, Wei J, Noto JM, Peek RM. Microbial regulation of p53 tumor suppressor. Plos Pathol 2015;11:1005099. doi.10.1371/journal.ppat.1005099

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]

[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]

Evaluation of Gene Expression Alterations of ATM, TP53, and POLM in Gastric Biopsy Specimens of Patients with Gastritis and its Association with Helicobacter Pylori Infection

*Ghameshlou A[1], Rashidinezhad A[*2,3], Alebouyeh M[*4], Shakouri A[3]*

(Received: September 9, 2020 Accepted: January 30, 2021)

Abstract

Introduction: Gastritis is one of the most common diseases affecting the stomach. Helicobacter pylori infection could lead to DNA damage in gastric epithelial cells, followed by error-prone DNA repair pathways that increase the accumulation of damage at the site of DNA double-stranded breaks, exacerbate genome instability, and facilitate the emergence of gastric cancer. This study aimed to examine the expression level of ATM, POLM, and TP53 genes involving in the DNA Damage Response and the cell cycle arrest in the gastric precancerous stage.

Materials & Methods: Among 180 gastric biopsy specimens, 30 samples taken from patients with moderate chronic gastritis infected by H. Pylori were regarded as the case group, and 30 other samples taken from non-infected patients with mild chronic gastritis were regarded as control. Following that, RNA extraction and cDNA synthesis was performed. Afterward, the expression levels of ATM, POLM, and TP53 genes were evaluated by the Real-Time PCR method.
Ethics code: 98-02-27-43392

Findings: The ATM, POLM, and TP53 genes in the cases showed a 4.07, 3.35, and 5.13 increase in the gene expression at the transcriptional level, compared to the controls.

Discussion & Conclusions: In general, ATM, POLM, and TP53 genes showed a higher increased expression level in the case group, compared to the controls, which might indicate the activation of noted genes after H. pylori infection. This may subsequently activate the error-prone DNA repair and non-homologous recombination pathways.

Keywords: ATM, POLM, TP53 genes, DNA double stranded breaks, Gastritis, H. pylori

1. Dept of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Maternal, Fetal and Neonatal Research Center, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Genetic Ward, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Pediatric Infections Research Center, Research Institute for Children's Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
**Corresponding author Email: arashidinezhad@tums.ac.ir*

Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.1.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.1.9]