بررسی پلی مورفیسم ژن کاتالاز در بیماران دچار زخم پپتیک

سمانه حقیقی(MSc) [۱،۲]-*دکتر زیور صالحی(MD،PhD)[۳]

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: geneticzs@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت مقاله:۹۳/۰٤/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۰/۲۵

چکیده

مقدمه: بیماری زخم پپتیک (PUD)، نماینده گروهی از زخم‌های بخش بالایی دستگاه گوارشی، در معده و دوازدهه است. استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد، از عوامل دخیل در پاتوژنز این بیماری است. سلول‌ها برای از بین بردن گونه‌های فعال اکسیژن از چندین آنزیم با فعالیت آنتی‌اکسیدانی استفاده می‌کنند. یکی از این آنزیم‌های، کاتالاز است که پراکسید هیدروژن را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کند.

هدف: بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن کاتالاز C>T ۲۶۲- با بیماری زخم پپتیک.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۸۴ بیمار دچار زخم پپتیک و ۷۰ فرد سالم، بررسی شدند. پس از استخراج DNA ژنومی از نمونه بیوپسی، ژنوتیپ‌ها و فرکانس‌های آللی در بیماران و افراد کنترل به روش Three Primer ARMS - PCR تعیین شد. آنالیز داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار MedCalc (ویرایش ۱۲) انجام گردید.

نتایج: فراوانی ژنوتیپ های CC، CT، TT در بیماران به ترتیب ۳۵/۷٪؛ ۴۱/۶٪؛ ۲۲/۶٪ و در افراد سالم به ترتیب ۷۱/۴٪، ۲۱/۴٪، ۷/۱٪ بدست آمد. آنالیز آماری نشان دهنده ارتباط معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم ژن کاتالاز و بیماری زخم پپتیک بود.(P=۰/۰۰۰۱)

نتیجه‌گیری: حضور آلل T ژن کاتالاز در موقعیت C>T ۲۶۲- می‌تواند به عنوان عامل خطر در بیماری زخم پپتیک مطرح شود. گرچه بررسی بیشتر پلی مورفیسم‌های کاتالاز (CAT) برای درک نقش ژن CAT در PUD نیاز است.

کلید واژه‌ها: استرس اکسیداتیو/ پلی‌مورفیسم/ زخم پپتیک/ کاتالاز

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و چهارم شماره ۹٤، صفحات: ۱۵-۹

مقدمه

بیماری زخم پپتیک، آسیب مخاطی معده یا دوازدهه است که به دو شکل اصلی زخم‌معده و زخم‌دوازدهه خودنمایی می‌کند. زخم پپتیک هنگامی ایجاد می‌شود که دفاع مخاطی معده و دوازدهه توان حفاظت معده در برابر آثار ویرانگر اسید و پپسین را نداشته‌باشد. این بیماری به علت شیوع زیاد آن در جامعه از مسائل مهم پزشکی در عصر حاضر است، به‌طوری که بروز سالانه خونروی گوارشی فوقانی، دست‌کم ٤٨ و بیشینه ١٦٥ مورد در ۱۰۰۰۰۰ نفر برآورد شده است و نرخ مرگ‌ومیر ناشی از آن بین ۷ تا ١٤ درصد است(۱-۲). پاتوژنز زخم، چند عاملی است و شامل عوامل گوناگون مانند شیوه‌ی زندگی استرس‌زا، مصرف الکل، استفاده از داروهای ضدالتهابی استروئیدی و غیراستروئیدی (NSAIDs) و داروهای تحریک‌کننده‌ی ترشح اسید معده و پپسین، عفونت هلیکوباکترپیلوری، سیگار، وضعیت اجتماعی و اقتصادی پایین و پیشینه خانوادگی است(۳).

گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن(ROS)، در علت‌شناسی و فیزیوپاتولوژی برخی بیماری‌ها مانند اختلال عصبی، التهاب، عفونت ویروسی، آسیب خودایمنی و التهاب و زخم‌معده دخیل‌ند (٤). گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر تولید شده در متابولیسم اسید آراشیدونیک، پلاکت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف، ممکن است به آسیب مخاطی معده کمک کند. بنابراین، مهار رادیکال‌های آزاد، متابولیت‌های اکسیژن واکنش‌پذیر، ممکن است در حفاظت مخاط معده از آسیب اکسیداتیو یا تسریع بهبود زخم معده سودمند باشد(۵).

آنتی‌اکسیدان‌ها، مکانیسم‌های حفاظتی در برابر تاثیر مخرب ROS در بدن ایجاد می‌کنند. با کمک آنتی‌اکسیدان‌ها، ROSها

۱. گروه زیست شناسی- ژنتیک، واحد علوم تحقیقات آذربایجان شرقی، دانشگاه آزاداسلامی، تبریز، ایران

۲. گروه زیست شناسی- ژنتیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

برای پیشگیری از استرس اکسیداتیو مهار می‌شوند. تنش اکسیداتیو زمانی در بدن ایجاد می‌شود که ترازمندی بین آنتی‌اکسیدان‌ها و ROS تولیدی بهم خورده و میزان ROS بیشتر شده‌باشد. آنتی‌اکسیدان‌ها به دو دسته آنزیمی و غیرآنزیمی گروه‌بندی می‌شوند. دسته آنزیمی شامل کاتالاز، سوپراکسیددسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز/ رداکتاز است. دسته‌ی غیرآنزیمی شامل ویتامین A-C-E، پیروات و گلوتاتیون هستند. (٦). کاتالاز آنزیمی شناخته شده و بایسته برای زدودن هیدروژن پراکسید است. سه نوع آنزیم کاتالاز (کاتالاز معمولی یا تک کارکردی مانند کاتالاز پستانداران، کاتالاز- پراکسید از دو عملکردی، و سود و کاتالاز) وجود دارد (۷). در انسان، کاتالاز در همه بافت‌ها بیان می‌شود. فعالیت بالای کاتالاز در پراکسی زوم‌ها رخ می‌دهد اما در سیتوزول اریتروسیت‌ها نیز وجود دارد. ژن کد کننده کاتالاز ۱۳ اگزون داشته و روی کروموزوم ۱۱ در موقعیت 11p13 قرار دارد. ناحیه پروموتر غنی از GC و بدون جعبه TATA است و جایگاه‌های بسیاری برای اتصال عامل‌های رونویسی Spl و AP-2 دارد (۸). پلی‌مورفیسم ژن کاتالاز دربردارنده جانشینی‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه مجاور ژن، بخش‌های غیرکدکننده، اینترون ۱ و اگزون‌های ۱، ۹ و ۱۰ است (۹). پلی‌مورفیسم عملکردی رایجی در ناحیه پروموتر ژن کاتالاز سبب جایگزینی باز C و T در نوکلئوتید ۲٦۲- از جایگاه آغاز رونویسی می‌شود. این تغییر بر اتصال عامل‌های رونویسی اثر می‌گذارد و در نتیجه، بیان ژن کاتالاز و سطح آنزیم خون را تغییر می‌دهد. بررسی‌ها نشان داده‌اند که این دو آلل به عامل‌های رونویسی متفاوتی اتصال می‌یابند. همچنین، آنالیز دیرکرد حرکت بر روی ژل، الگوهای اتصال پروتئین گوناگون را برای این دو متغیر نشان داده است (۱۰). در رده سلولی HepG2 و K562، آلل T فعالیت رونویسی بیشتری نسبت به آلل C دارد. در اندازه‌گیری سطوح کاتالاز در سلول‌های قرمز خون نشان داده شد که افراد حاوی آلل T، غلظت‌های بسیار بالاتری از کاتالاز دارد. مکانیسم ریزبینانه‌ای که سبب تغییر فعالیت پروموتر ژن کاتالاز می‌شود روشن نیست. با این حال جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی نشان می‌دهد که جایگاه‌های احتمالی انبوهی برای اتصال عامل‌های رونویسی Spl و AP-2 نزدیک جایگاه پلی‌مورفیک وجود دارد. بنابراین، ممکن است پلی‌مورفیسم پروموتر ژن کاتالاز بر تمایل اتصال این عامل‌ها و سطوح رونویسی اثر گذارد (۱۱). تاکنون مطالعه‌ای بر روی پلی‌مورفیسم C>T ۲٦۲- ژن کاتالاز در بیماری زخم‌پپتیک صورت نگرفته است اما ارتباط این پلی‌مورفیسم با برخی از بیماری‌ها مانند سرطان پستان، کارسینومای هپاتوسلولار(۱۲) و کولیت اولسراتیو(۱۳) بررسی شده‌است. گرچه علت‌شناسی بیماری زخم پپتیک هنوز به درستی شناخته نشده اما نقش استرس اکسیداتیو در بروز بیماری روشن شده‌است (١٤). چون آنزیم CAT در برقراری تعادل آنتی‌اکسیدانی/ استرس اکسیداتیو معده نقش برجسته‌ای دارد (۱۵)، دور از انتظار نیست که پلی‌مورفیسم ژن کد کننده آنزیم آنتی‌اکسیدانی کاتالاز با برهم زدن تعادل اکسیداتیو، سبب ایجاد بیماری زخم پپتیک شود. لذا این پژوهش، با هدف بررسی ارتباط بین پلی‌مورفیسم عملکردی ژن کاتالاز C>T ۲٦۲- با بیماری زخم پپتیک صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش موردی- شاهدی، ٨٤ بیمار دچار زخم‌پپتیک و ۷۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل، بررسی شدند. نمونه‌های کنترل یا سالم به تشخیص فوق‌تخصص گوارش در حین آندوسکوپی تهیه شد. محدوده سنی افراد بیمار و گروه شاهد، ٤٥-۲۵ سالگی بود. افراد، معاینه کامل شده و از هر فرد در جریان آندوسکوپی، دو بیوپسی از بافت معده و دوازدهه تهیه شد. یک نمونه برای تشخیص قطعی به آزمایشگاه آسیب‌شناسی و نمونه دیگر برای استخراج DNA به آزمایشگاه ژنتیک فرستاده شد. نمونه‌ها تا زمان استخراج DNA در فریزر ۷۰°C- نگهداری شدند.

استخراج DNA با کیت Gpp Solution (شرکت ژن‌پژوهان، ایران) و براساس دستورکار آن انجام شد. DNA استخراج‌شده، توسط اسپکتروفتومتری و الکتروفورز آگارز بررسی شد. تعیین ژنوتیپ پلی‌مورفیسم کاتالاز C>T ۲٦۲- با روش Three Primer ARMS-PCR انجام شد. در این واکنش از آغازگرهای نامبرده در جدول۱ برای تکثیر قطعه‌ای به طول ۳٤۰ جفت باز مربوط به ژن CAT استفاده شد

(جدول۱). حجم کلی هر واکنش PCR، ۲۵µl و متشکل از ۳۰ng DNA ژنومی، ۲pmol از هر پرایمر، ۰/۱mM dNTP، ۱۰µl PCR buffer (۱۰mM Trise HCl، ۵۰ mM KCl، ۰/۱٪ Triton X-100)، ۱/۵ mM $MgCl_2$ و polymerase ۰/۵ U Taq DNA بود.

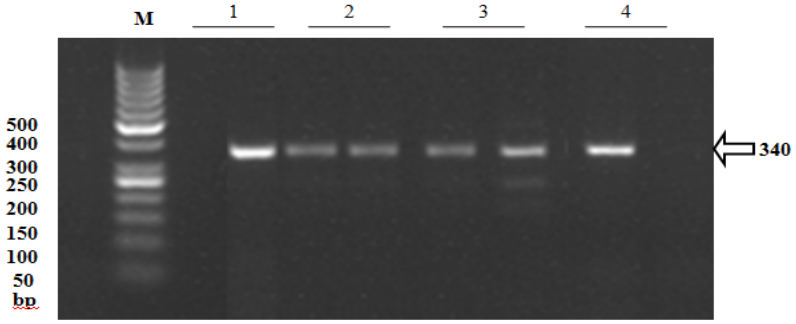
برنامه PCR با واسرشته‌سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹۵°C، ۳٤ سیکل با برنامه ۹۵°C (٤۵ ثانیه)، ۵٦°C (٤۵ ثانیه)، ۷۲°C (٤۵ ثانیه) و سرانجام به مدت ۵ دقیقه در ۷۲°C در دستگاه ترموسایکلر(محصول شرکت BioRad) تنظیم شد. سپس، فرآورده PCR روی ژل آگارز ۲٪، الکتروفورز شد و آشکارسازی باندها در دستگاه Gel Documentation (محصول شرکتBioRad) انجام شد. برای درستی ژنوتایپینگ، ۱۰٪ نمونه‌ها به‌طور تصادفی انتخاب و دوباره تعیین ژنوتیپ شد. در پایان، آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار Med Calc (ویرایش ۱۲) انجام شد.

نتایج

در مجموع ۱۵٤ نفر در این مطالعه بررسی و از همه نمونه‌های بیوپسی افراد سالم و بیمار، DNA ژنومی استخراج شد. در مرحله‌ی پس از آن با استفاده از پرایمرهای $Cat\text{-}F_1$، $Cat\text{-}F_2$ و Cat-R، و در حضور ژن CAT، تکه‌ای به طول ۳٤۰ جفت باز از این ژن تکثیر شد. در این پروژه از روش Three Primer ARMS-PCR برای بررسی مورفیسم تک نوکلئوتیدی 262C>T - ژن کاتالاز و بر هر نمونه دو بار PCR انجام شد. PCR اول مربوط به آغازگر F_1 و R است که در صورت وجود آلل C یک قطعه ۳٤۰ bp تکثیر می‌شود ولی با حضور آلل T، تکثیری انجام نمی‌شود. PCR دوم مربوط به آغازگر F_2 و R است که در صورت وجود آلل T یک قطعه ۳٤۰bp تکثیر می‌شود اما در حضور آلل C تکثیر نخواهد شد. بنابراین، براساس روش فوق سه ژنوتیپ CC, CT, TT قابل تشخیص خواهند بود. همچنین، آلل C، Wild type و آلل T، Mutant است. شکل یک، تصویر حاصل از فرآورده‌های PCR را نشان می‌دهد.

جدول۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در PCR

Primer designation	Primer sequences
Forward (C allele)	5'-GCCCTGGGTTCGGCTATC-3'
Forward (T allele)	5'-GCCCTGGGTTCGGCTATT-3'
Common reverse	5'-GGTTTGCTGTGCAGAACACT-3'



شکل ۱. ژل آگارز ۲٪ مربوط به الکتروفورز محصولات **PCR** برای هر دو آلل در حضور آغازگرهای متفاوت **F1** و **F2** یک قطعه **۳٤۰bp** تکثیر می‌شود. ستون ۱ نمونه هموزیگوت **CC**، ستون ۲ و ۳ نمونه هتروزیگوت**CT** و ستون ٤ نمونه هموزیگوت**TT**

در گروه بیمار، فراوانی آللی C و T به ترتیب ۵٦/۵٪ و ٤۳/٤٪ و در گروه کنترل، فراوانی آللی C و T به ترتیب ۸۲/۱٪ و ۱۷/۸٪ بود. فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT، TT در بیماران به ترتیب ۳۵/۷٪، ٤۱/٦٪، ۲۲/٦٪ و در افراد سالم به ترتیب ۷۱/٤٪، ۲۱/٤٪، ۷/۱٪ بود. در جدول ۲، فراوانی ژنوتیپی و آللی بدست آمده برای پلی‌مورفیسم CAT 262 C>T و میزان اثر آنها بر بیماری زخم‌پپتیک در دو گروه بیمار و کنترل آورده شده‌است. با استفاده از نرم‌افزار MedCalc، مقدار (χ^2) Chi-Square معادل ۲۰/۰٦ بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر میزان ژنوتیپ‌های ژن CAT در

موقعیت 262C>T- وجود داشت (p=۰/۰۰۰۱) آنالیز آماری نشان داد که افراد حامل ژنوتیپ C/T و T/T به ترتیب افزایش ۳/۸۹ و ٦/۳۳ برابری در بروز بیماری زخم پپتیک دارند. همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده‌است، هر دو ژنوتیپ CC و CT ارتباط معنی‌داری با بیماری زخم پپتیک نشان دادند، بنابراین، Odds ratio برای ژنوتیپ ترکیبی CT+CC محاسبه شد(٪۹۵CI= ۲/۲۷-۸/۹۲, P=۰/۰۰۰۱ ،OR= ٤/٥٠). با توجه به P<۰/۰۵، می‌توان نتیجه گرفت که حضور آلل T در پلی‌مورفیسم CAT 262 C>T با بیماری زخم‌پپتیک ارتباط مستقیم دارد.

جدول۲. فراوانی ژنوتیپی و آللی ژن کاتالاز و میزان اثر آنها در زخم پپتیک

ژنوتیپ‌ها	کنترل‌ها(٪)	بیماران (٪)	OR(CI ٪۹۵)	P Value
C/C	۵۰(۷۱/۴)	۳۰(۳۵/۷)	۱/۰۰(Ref)	-
C/T	۱۵(۲۱/۴)	۳۵(۴۱/۶)	۳/۸۹(۱/۸۳-۸/۲۸)	۰/۰۰۰۴
T/T	۵(۷/۱)	۱۹(۲۲/۶)	۶/۳۳(۲/۱۴-۱۸/۷۳)	۰/۰۰۰۸
آلل ها				
C	۰/۸۲	۰/۶	۳۰/۵۳(۲/۰۸-۶/۲۸)	۰/۰۰۰۱
T	۰/۱۸	۰/۴		

بحث و نتیجه‌گیری

دستگاه گوارش یکی از دستگاه‌های پرکار بدن انسان است و در آن، معده اهمیت بالایی در تجزیه مکانیکی و شیمیایی مواد غذایی دارد. یکی از مهم‌ترین آسیب‌های معده که موجب اختلال در کارکرد دستگاه گوارش می‌شود، زخم‌پپتیک است. عوامل محیطی و ژنتیکی در بروز زخم پپتیک دخیل‌اند. از عوامل محیطی موثر در بروز زخم پپتیک می‌توان به استعمال سیگار، مصرف داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی، مصرف زیاد الکل، استرس و ابتلای به عفونت هلیکوباکترپیلوری اشاره کرد. همچنین، عوامل ژنتیکی متعددی در ارتباط با بروز زخم پپتیک، بررسی شده‌اند. با وجود آشکار شدن تاثیر برخی ژن‌ها در بروز زخم پپتیک هنوز این پرسش مطرح است که چه عوامل ژنتیکی دیگری در بروز زخم پپتیک دخیل‌اند(١٦).

در سال‌های اخیر به نقش استرس اکسیداتیو در بیماری PUD توجه زیادی شده‌است. حضور گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS) در علت‌شناسی و فیزیوپاتولوژی اختلال دستگاه گوارش مانند التهاب معده، روده و زخم معده گزارش شده‌است (٤). چه بسا گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر تولید شده در متابولیسم اسید آراشیدونیک، پلاکت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف به آسیب مخاطی معده کمک کنند (۵). آسیب مخاط می‌تواند با تولید اکسیژن فعال درونی/ بیرونی و رادیکال‌های آزاد به راحتی ایجاد شود. طی بر همکنش رادیکال هیدروکسیل با غشای سلولی، پراکسیداسیون لیپیدی صورت می‌گیرد و به دنبال آن رادیکال‌های آزاد مشتق شده از چربی مانند لیپید هیدروپراکساید (lipid hydroperoxid) تولید می‌شوند. این رادیکال بسیار واکنش‌پذیر است و موجب آسیب اکسیداتیو می‌شود (۱۷).

پراکسید هیدروژن پایدارترین اکسیژن واکنش‌گر است که می‌تواند در مقادیر بالا انباشته شود. H_2O_2 عامل اکسیدان ضعیفی بوده اما ویژگی حیاتی آن توانایی گذر از غشاهای سلولی است. بنابراین، هیدروژن پراکسید تولید شده در یک جایگاه، ممکن است به فواصل چشمگیری انتشار یابد و پس از تجزیه به رادیکال هیدروکسیل، اثر زهرآگین خود را درون و بین سلول‌ها انتقال دهد (۱۸). گر چه خود H_2O_2 عامل اصلی استرس اکسیداتیو نیست، اما می‌تواند در واکنش با فلزهای آزاد گذرا، OH°(رادیکال هیدروکسیل) ایجاد کند. رادیکال هیدروکسیل نیمه عمر کوتاهی دارد و زداینده مناسبی برای OH° شناخته شده‌است. این رادیکال بسیار پرکار است، اما زهرآگین بودن آن را می‌توان با کم کردن سطح H_2O_2 و مهم‌تر از آن در دسترس بودن فلزهای گذرای آزاد کاهش داد (۱۹).

کاتالاز نقش مهمی در حفاظت از سلول‌ها در برابر هیدروژن پراکساید بازی می‌کند. ساختار پایدار و استوار تترامری کاتالاز این آنزیم را نسبت به pH و دما و پروتئولیز پایدار می‌کند.

پایداری در برابر پروتئولیز برتری تکاملی محسوب می‌شود بویژه در زمان فاز ساکن رشد سلولی که سطح پروتئاز و همچنین میزان تغییر و تبدیل پروتئین‌ها زیاد است (۷). کاتالاز آنزیمی کارآمد است که می‌تواند در هر ثانیه میلیون‌ها مولکول هیدروژن پراکسید را بدون تولید رادیکال‌های آزاد به اکسیژن مولکولی و آب تجزیه کند (10^{7} M/Sec ~) (۱۸).

ژن کاتالاز توسط GC box و CCAT box تنظیم می‌شود. عامل‌های رونویسی SP1 و NF-Y به این عناصر تنظیمی متصل می‌شوند و با تاثیر هیدروژن پر اکساید میزان اتصال به نواحی تنظیمی تغییر می‌کند(۲۰). بنابراین، می‌توان گفت ژن کاتالاز با سوبسترای خود تنظیم می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های ژن کاتالاز در بردارنده جانشینی‌های تک نوکلئوتیدی در ناحیه مجاور ژن، بخش‌های غیرکدکننده، اینترون ۱ و اگزون‌های ۱، ۹ و ۱۰ است (۹). یک پلی‌مورفیسم کارکردی رایج در ناحیه پروموتر ژن کاتالاز سبب جایگزینی باز C و T در نوکلئوتید ۲۶۲- از جایگاه آغاز رونویسی می‌شود. این تغییر بر اتصال عامل‌های رونویسی اثر می‌گذارد و در نتیجه بیان ژن کاتالاز و سطح آنزیم خون را تغییر می‌دهد (۱۰).

تاکنون هیچ مطالعه‌ای بر پلی‌مورفیسم آنزیم کاتالاز در ارتباط با بیماری زخم پپتیک صورت نگرفته است. با در نظر گرفتن این جستار که پلی‌مورفیسم ژنتیکی سهم زیادی در ایجاد بیماری‌های چند عاملی دارند، در این پژوهش بر آن شدیم پلی‌مورفیسم عملکردی ژن کاتالاز از نوع SNP -262C>T را که موجب تغییر در میزان رونویسی و در نتیجه فعالیت پروموتر و پروتئین حاصله می‌شود، در بیماران دچارPUD ارزیابی کنیم. ۸۴ نمونه بافت پپتیک در افراد دچار زخم پپتیک و ۷۰ نمونه مربوط به افراد کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی و آللی در جایگاه 262C>T- ژن CAT ارزیابی شد. افراد حامل ژنوتیپ C/T و T/T به ترتیب حدود ۳/۸۹ و ۶/۳۳ برابر بیشتر در معرض ابتلای به بیماری زخم پپتیک نسبت به افراد با ژنوتیپ C/C هستند. لذا آلل T در این جایگاه پلی‌مورفیک ژن CAT می‌تواند به‌عنوان عاملی برای استعداد ابتلا به زخم پپتیک مطرح باشد. ارتباط پلی‌مورفیسمCAT 262 C>T با برخی از بیماری‌ها بررسی شده‌است که از آن دسته می‌توان به آلزایمر (۲۱)، دیابت (۲۲)، بدخیمی پستان (۲۳) و بدخیمی پروستات (۲۴) اشاره کرد. در پژوهشی توسط چوی و همکاران در سال ۲۰۰۷ در مورد بدخیمی پروستات نشان داد که در مردان زیر ۶۵ ساله، ژنوتیپ T/T میزان خطر بیماری را افزایش می‌دهد (۲۴). همچنین، پژوهش‌های متعددی درمورد بدخیمی پستان صورت گرفته، که نشان داد آلل T با افزایش خطر و ژنوتیپ CC با کاهش خطر ابتلای به بدخیمی پستان در ارتباط است (۱۲). در مطالعه دیگری توسط خدایاری و همکاران در سال ۲۰۱۳ در کولیت اولسراتیو و ارتباط آن با پلی‌مورفیسم CAT 262 C>T نشان داده‌شد ژنوتیپ CT با افزایش خطر ابتلای به کولیت اولسراتیو ارتباط دارد (۱۳).

به‌طور کلی در این تحقیق ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم ژن کاتالاز با بیماری زخم پپتیک وجود داشت. لذا حضور آلل T ژن کاتالاز در موقعیت پروموتر 262C>T- می‌تواند به عنوان عامل خطر در بیماری زخم پپتیک مطرح باشد گرچه برای درک بهتر نقش این عوامل ژنتیکی به مطالعات گسترده‌تر نیاز است. همچنین، با توجه به این‌که زخم پپتیک بیماری چند عاملی است و عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در ایجاد و گسترش آن موثرند، در مطالعات مربوط به این بیماری باید عوامل مختلف در کنار یکدیگر و تاثیر متقابل آنها بر همدیگر بررسی شود.

تشکر و قدردانی: از واحد تحصیلات تکمیلی دانشگاه آزاد واحد تبریز و دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات آذربایجان شرقی به دلیل پشتیبانی مالی بخشی از پروژه کمال تشکر را داریم. افزون بر آن از همه بیماران و افراد سالم شرکت کننده در این پژوهش سپاسگزاری کنیم.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

منابع

1. Barkun AN BM, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Annals of Internal Medicine 2010; 152: 101-113.

2. Albeldawi M, Qadeer MA, Vargo JJ. Managing

acute upper GI bleeding, preventing recurrences. Cleveland Clinic journal of medicine 2010; 77 131-142.
3. Bandyopadhyay D1, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK. Gastric toxicity and mucosal ulceration induced by oxygen-derived reactive species: protection by melatonin Current Molecular Medicine. 2001; 1: 501-13.
4. Repetto MG, Llesuy SF. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2002; 35: 523-34.
5. Hahm KB, Park IS, Kim YS, Kim JH, Cho SW, Lee SI, et al. Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. Free Radical Biology and Medicine 1997; 22: 711-6.
6. Sikka SC. Andrology Lab Corner: Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Andrology and Assisted Reproductive Technology. Journal of Andrology 2004; 25: 5-18.
7. Goyal MM, Basak A. Human catalase: looking for complete identity. Protein and Cell 2010; 1: 888-897.
8. Quan F, Korneluk R, Tropak M, Gravel R. Isolation and characterization of the human catalase gene. Nucleic Acids Research. 1986; 14: 5321-5335.
9. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. Molecular Diagnosis 2004; 8: 141-149.
10. Ahn J, Nowell S, McCann SE, Yu J, Carter L, Lang NP, Kadlubar FF, Ratnasinghe LD, Ambrosone CB. Associations between catalase phenotype and genotype: modification by epidemiologic factors. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2006; 15: 1217-1222.
11. Forsberg L, Lyrenäs L, Morgenstern R, de Faire U. A common functional CT substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. Free Radical Biology and Medicine 2001; 30 500-505.
12. KOdydKOVá J, VáVROVá L, KOCíK M, ŽáK A. Human Catalase, Its Polymorphisms, Regulation and Changes of Its Activity in Different Diseases. Folia Biologica (Praha) 2014; 60: 153-167.
13. Khodayari S, Salehi Z, Fakhrieh Asl, S, Aminian, K, Mirzaei Gisomi, N, Torabi D alivandan S. Catalase gene C-262T polymorphism: importance in ulcerative colitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28: 819-822.
14. Das SK, Roy C. The Protective Role of Aegle Marmelos on Aspirin–Induced Gastro-Duodenal Ulceration in Albino Rat Model: A Possible Involvement of Antioxidants. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association 2012; 18: 188.
15. Alvarez-Suarez JM, Dekanski D, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Giampieri F, Astolfi P, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, Tulipani S. Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. PloS one 2011; 6: e25878.
16. Shiotani A, Murao T, Sakakibara T, Tarumi K, Manabe N, Kamada T, Kusunoki H, Haruma K. Association of SLCO1B1 1b with peptic ulcer amongst Japanese patients taking low-dose aspirin Digestive and Liver Disease 2012; 44 201-205.
17. Alvarez-Suarez JM, Dekanski D, Ristić S, Radonjić NV, Petronijević ND, Giampieri F, Astolfi P, González-Paramás AM, Santos-Buelga C, Tulipani S. Stress, diet and alcohol-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. Journal of Applied Toxicology 1999; 18: 3-13.
18. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. Journal of clinical pathology 2001; 54: 176-186.
19. Kirkinezos, I. G, C. T. Moraes. Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. Seminars in Cell and developmental biology 2001; 12: 446-457.
20. Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. The FASEB Journal 1996; 10:709-20.
21. Goulas A, Fidani L, Kotsis A, Mirtsou V, Petersen RC, Tangalos E, Hardy J. An association study of a functional catalase gene polymorphism, -262C>T, and patients with Alzheimer's disease. Neuroscience Letters. 2002; 330:210-3.
22. Chistiakov DA, Savost'anov KV, Turakulov RI, Titovich EV, Zilberman LI, Kuraeva TL, Dedov II, Nosikov VV. A new type 1 diabetes susceptibility locus containing the catalase gene (chromosome 11p13) in a Russian population. Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2004; 20:219-24.
23. Ambrosone CB, Ahn J, Singh KK, Rezaishiraz H, Furberg H, Sweeney C, Coles B, Trovato A. Polymorphisms in genes related to oxidative stress (MPO, MnSOD, CAT) and survival after treatment for breast cancer. Cancer Research 2005; 65:1105-11.
24. Choi J-Y, Neuhouser ML, Barnett M, Hudson M, Kristal AR, Thornquist M, King IB, Goodman GE, Ambrosone CB. Polymorphisms in oxidative Stress–Related genes are not associated with prostate cancer risk in heavy smokers. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2007;16: 1115-1120.

Analysis of Catalase Gene Polymorphism in Patients with Peptic Ulcer

Haghighi S (MSc)[1,2] - *Salehi Z (MD,PhD)[3]

*Corresponding Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

Email: geneticzs@yahoo.co.uk

Received: 16 Jul/2014 Accepted : 15 Jan/2015

Abstract

Introduction: Peptic ulcer disease (PUD) is representative of a group of ulcerative disorders of the upper gastrointestinal tract, mainly involving the stomach and duodenum. Free radicals and oxidative stress have been proposed to be involved in the pathogenesis of peptic ulcer. To inactivate reactive oxygen species cells biosynthesize several antioxidant enzymes, one of which is catalase which converts 2H2O2 to H2O and O2.

Objectives: This study aimed to examine an association of Catalase -262C>T polymorphism with PUD.

Materials and Methods: The study included 84 patients with PUD and 70 healthy individuals. Genomic DNA was isolated from bioptic tissues. Genotype and allele frequencies were determined in patients and controls using Tetra-Primer ARMS-PCR. Statistical analysis was performed using the MedCalc program.

Results: The prevalence of genotype frequencies of the CC, CT and TT in patients with PUD were %35.7, %41.6 and %22.6, respectively, while in healthy volunteers were %71.4, %21.4 and %7.1, respectively. Statistical analysis indicated a significant association between the polymorphism of catalase and peptic ulcer disease (P=0.0001).

Conclusion: The presence of the T allele at position -262 C>T catalase gene might be as a risk factor for PUD in the study population. However, further studies of CAT polymorphism are needed to understand the role of CAT gene polymorphisms in the development of PUD.

Conflict of interest: non declared

Key words: Catalase/ Oxidative Stress/ Peptic Ulcer/ Polymorphism

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 94, Pages:9- 15

Please cite this article as: Haghighi S, Salehi Z. Analysis of Catalase Gene Polymorphism in Patients with Peptic Ulcer. J of Guilan University of Med Sci 2015; 24 (94) :9-15[Text in Persian]

1. Department of Biology- Genetic, East Azarbaijan Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

2. Department of Biology- Genetic, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

3. Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran