

بررسی رابطه سرطان مری با برخی نشانگرهای ژنتیکی خون در شمال ایران

صادق رضایور^۱، دکترداریوش فرهود^۲، مهناز مردانی^۱

واژه های کلیدی: سرطان مری، گروه های خونی ABO، هاپتوگلوبولین، استراز D، اسیدفسفاتاز، ایران

چکیده

در این بررسی فراوانی فنوتیپ های مختلف چهار سیستم پلی مورف ABO، هاپتوگلوبولین، استراز D و اسیدفسفاتاز در ۱۰۴ بیمار مبتلا به سرطان مری با گروه گواه مقایسه گردید و نتایج با استفاده از آزمون های مربع کای (X^2) و وولف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

در مجموع یافته های این بررسی نشان می دهند که:

هرچند فراوانی گروه خونی B در بیماران مبتلا به سرطان مری از گروه گواه بیشتر است اما از نظر آماری این تفاوت معنی دار نیست و رابطه سیستم هاپتوگلوبولین یا سرطان مری معنی دار نیست. در سیستم استراز D فراوانی فنوتیپ هتروزیگوت ESD2-1 در بیماران مبتلا به سرطان مری از گروه گواه بیشتر و از نظر آماری معنی دار است ($P < 0/05$). فراوانی فنوتایپ BB از سیستم اسیدفسفاتاز در بیماران مبتلا به سرطان مری به طور معنی داری از گروه گواه بیشتر است ($P < 0/01$).

سرآغاز

سرطان مری بیماری بدخیم و کشنده ای است که سالانه شمار زیادی از مردم گوشه و کنار جهان به آن دچار می شوند. این بیماری ۱/۹ درصد تمام سرطان ها و ۳/۱ درصد مرگ های ناشی از سرطان را به خود اختصاص می دهد. شیوع سرطان مری در مناطق گوناگون جهان متفاوت است. هرچند این بیماری در بیشتر مناطق اروپای غربی و آمریکای شمالی به طور نسبی شیوع کمتری دارد ولی در کل، یکی از شایع ترین سرطان های دنیاست و براساس برآوردهای اخیر از نظر فراوانی هفتمین جایگاه را در بین سرطان ها در جهان داراست (۲۱).

میزان شیوع سرطان مری در ایران ۱۶۵ نفر در صد هزار نفر، در هنگ کنگ ۱۸/۱ و در زیمبابوه ۶۳، در گامبیا ۹، در فرانسه ۲۶، در نروژ ۲/۶ در برزیل ۲۷ و در پرو ۱ درصد هزار

۱- بخش ژنتیک، گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، صندوق پستی ۶۹۸، ایران.

۲- گروه ژنتیک انسانی، دانشکده بهداشت و استیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، صندوق پستی ۶۴۴۶-۱۴۱۵۵، تهران، ایران.

است (۲۰). فراوانی این بیماری در هندوستان بین ۶ تا ۱۱/۴ نفر در صد هزار است (۲).

سرطان مری در ناحیه ای از آسیا بنام کمربند آسیایی، که از سواحل دریای خزر در ایران تا چین شمالی امتداد داشته شیوع فراوانی دارد (۹). افزون بر این سرطان مری در مناطق ناهمگنی مانند فنلاند، ایسلند، آفریقای جنوبی، شمال غربی فرانسه فراوانی بالایی دارد. در آمریکای شمالی و اروپای غربی سرطان مری در سیاهپوستان فراوان تر از سفیدپوستان و در مردها بیش از زن‌هاست و غالباً پس از پنجاه سالگی بروز می‌کند (۲۱).

بایسد یادآور شد که دو دسته ژن در روند سرطانی شدن یک سلول نقش متضادی ایفا می‌کنند. یکی ژن‌های سرکوبگر، که فعالیت طبیعی آنها از تکثیر سلول سرطانی جلوگیری می‌کنند. برای تمایز سلولی لازم هستند و دیگری آنکوژن‌ها که بیان نامناسب آنها در سلول‌های پیکری (سوماتیک) در اثر تجلی بیش از اندازه، موجب سرطانی شدن یک سلول طبیعی می‌شوند (۱۶،۵).

سرطان مری پس از سرطان پوست فراوان‌ترین سرطان در ایران است و براساس آمارهای موجود این بیماری در ایران از دیگر کشورهای جهان شیوع بیشتری دارد. بررسی دودمان‌های سلولی گرفته شده از تومور مری نشان داده است که شمار کروموزوم‌های سلول سرطانی بر حسب درمان، متنوع است.

وجود ناهنجاری‌های شماره ای و ساختاری کروموزوم‌ها از جمله کروموزوم‌های جنسی نشان داده که این ناهنجاری‌ها در مراحل بدخیمی سلول‌ها اتفاق می‌افتد. بررسی‌های سینوزنتیکی نشان داده اند که کروموزوم‌های شماره ۹، ۳، ۱ و ۱۱ بیشتر از دیگر کروموزوم‌ها، در ناهنجاری‌های ساختاری درگیر هستند (۲۵). واکنش آنتی بادی برضد پروتئین P53 در بیش از ۷۰٪ از موارد سرطان مری مشاهده می‌شود (۴).

سرطان مری ممکن است با پاره ای از ناهنجاری‌های کیمیاژنتیکی مانند سندرم فانکونی و سندرم بلوم همراه باشد. همچنین با دیگر سرطان‌های دستگاه گوارش با نقص ایمنی، همراهی نشان داده است (۲۳).

رابطه پلی مرفیسم‌های ژنتیکی با بیماری‌ها از طریق مقایسه فراوانی این شاخص‌ها در نمونه‌های افراد سالم و بیمار، گردآوری شده از یک جمعیت، بدست می‌آید. رابطه پلی مرفیسم‌های ژنتیکی با بیماری‌ها زمانی درخور توجه است که ابتلاء به یک بیماری مرگ و میر و یا کاهش باروری حاصل عملکرد توأم عوامل ژنتیکی و محیطی باشد. بررسی رابطه بیماری‌ها با عوامل ژنتیکی از دیدگاه پزشکی اهمیت ویژه ای دارد؛ زیرا، در صورت وجود چنین رابطه‌ای، می‌توان به ریشه بیماری و حتی فرارگرفتن ژن بر روی کروموزوم پی برد. عارضه اریتروبلاستوزیس فتالیس با بیماری همولیتیک نوزادان که حاصل واکنش پادتن‌های ضد Rh مادر، دربرابر نوزاد است، اولین رابطه اثبات شده یک بیماری با یک گروه خونی ویژه است که در سال ۱۹۴۱ گزارش گردید (۱۵).

سرطان‌های لب، زبان، معده، کولون با گروه خونی A و سرطان‌های حلق و مری با گروه خونی B و سرطان پوست با گروه خونی O، ارتباط معنی داری نشان داده اند (۱۸). همچنین نشان داده است که سرطان معده با فنوتیپ ۲-۲ هاپتوگلوبین و سرطان تخمدان با فنوتیپ ۱-۲۰ هاپتوگلوبین رابطه دارد (۱۰).

مکاتیسیم‌هایی شامل پیوسته بودن ژن نشانگر، با ژن یا ژن‌های بیماری، مشارکت ژن‌های نشانگر با عوامل محیطی، به صورت چند عاملی برای ایجاد بیماری و شباهت بخش‌هایی از مولکول آنتی ژن با آنتی ژن‌های میکروبی بوجود آمدن تحمل در سیستم ایمنی و درنهایت ایجاد بیماری، نقش دارند (۱۳).

نمونه گیری و روش بررسی

در فاصله فروردین تا مرداد ۱۳۷۳ نمونه خون از بیماران مبتلا به سرطان مری بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان امام خمینی تهران، که بیماری آنها با ازوفازوسکوپ، بیوپسی و آزمایش سینولوژی تایید شده بود، برای انجام آزمایش‌های مربوط در آزمایشگاه ژنتیک دانشکده بهداشت، تهیه شد. با استفاده از سرم‌های آنتی A، آنتی B و آنتی D با بکارگیری روش استاندارد، واکنش آنتی ژن / آنتی بادی و ایجاد آگلوتیناسیون، گروه‌های خونی ABO، در نمونه‌های خون گردآوری شده از بیماران مبتلا به سرطان مری تعیین شد. با استفاده از الکتروفوروز در محیط ژل نشاسته، به صورت ضخیم به قطر ۷ میلی متر و بطور افقی، سیستم هاپتوگلوبین و آنزیم‌های اسید فسفاتاز و استراز D بررسی شدند.

تعداد بیماران مورد مطالعه در این بررسی ۱۰۴ مورد بودند که با نتایج آزمایش افراد سالم کشور مقایسه گردید (۲). در این بررسی برای تعیین ارتباط نشانگرهای ژنتیکی با سرطان مری، افزون بر آزمون مربع کای (X^2) از آزمون آماری وولف، استفاده شده است.

فراوانی فنوتیپ‌های سیستم ABO در بیماران مبتلا به سرطان مری و گروه گواه در شترنگ ۱ نشان داده شده است. در میان بیماران فراوانی گروه‌های خونی B، AB بیشتر است درحالی که فراوانی گروه‌های خونی O، A تا حدودی از گروه گواه کمتر بوده که از نظر آماری معنی دار نیست.

فراوانی فنوتیپ‌های ۲-۲ و ۲-۱ سیستم هاپتوگلوبین در میان بیماران مبتلا به سرطان مری نسبت به گروه گواه تا حدودی بیشتر است، درحالی که فراوانی فنوتیپ ۱-۱ کمتر از گروه گواه بوده ولی این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی دار نیستند (شترنگ ۲).

همانطوری که در شترنگ ۳ نشان داده شده است، در میان بیماران فراوانی فنوتیپ ۱-۲ از سیستم استراز (ESD) بیشتر ولی فراوانی فنوتیپ‌های ۱-۱ و ۲-۲ کمتر از گروه گواه بوده و این تفاوت‌ها از نظر آماری معنی دار است.

فراوانی فنوتیپ A-A و B-A از سیستم اسیدسلفاناتز (ACP) در بیماران مبتلا به سرطان مری کمتر است ولی فراوانی فنوتیپ B-B از گروه گواه بطور معنی داری بیشتر است (شترنگ ۴).

گفتگو و بهره گیری پایانی

نشانه‌های ژنتیکی متغیرهای کیفی هستند که در جمعیت‌های انسانی و جانوری، با پلی مرفیسم خود باعث گوناگونی ژنتیکی می‌شوند. اگر فراوانی یکی از آنها در میان بیماران بطور معنی داری بیش از فراوانی آن در گروه گواه سالم، که بطور تصادفی انتخاب می‌شوند باشد، نشان دهنده همبستگی بیماری با نشانگر یاد شده است. افزون بر این، همبستگی حقیقی نشانگر و بیماری در سه حالت زیر نیز وجود دارد (۱۳).

۱- نشانگر ژنتیکی متغیروایسته و علت بیماری باشد.
۲- در صورت نمونه برداری از دو یا چند جمعیت مختلف، فراوانی نشانگر و فراوانی بیماری متفاوت باشند.

۳- جایگاه نشانگر ژنتیکی و جایگاه ژن علت بیماری بر روی یک کروموزوم پیوسته باشند (۱۳).
بررسی‌هایی که تاکنون در مورد رابطه گروه‌های خونی با انواع سرطان‌ها در جمعیت‌های مختلف جهان انجام شده اند نشان می‌دهند که بیماری‌های سرطانی در مجموع با هر دو گروه خونی A و B رابطه آماری معنی دار دارند ولی رابطه آنها با گروه خونی A بسیار بیشتر از گروه خونی B است (۱۸، ۱۹).

در بررسی حاضر گروه خونی A با بروز نسبی $A/O = 0/94$ با بیماری سرطان مری رابطه نشان نمی‌دهد ولی گروه خونی B با بروز نسبی $B/O = 1/25$ رابطه ضعیفی با سرطان مری نشان می‌دهد که احتمالاً به علت شمار اندک نمونه، از نظر آماری معنی دار نیست.

هاپتوگلوبین یکی از پروتئین‌های سرم است که میزان آنها در التهاب‌ها و سرطان‌ها افزایش پیدا می‌کند. در پژوهش‌های انجام شده در جهان، به رابطه فنوتیپ ۱-۱ آن با لوسمی، ۱-۲ با سرطان تخمدان و ۲-۲ با سرطان معده اشاره شده است (۲۴).

در بررسی رابطه سرطان مری با فنوتیپ‌های مختلف سیستم هاپتوگلوبین در یک جمعیت از کشور آلمان رابطه آماری معنی دار پیدا نکردند (۲۱). در بررسی دیگری در جمعیت ترکمن ایران، فراوانی فنوتیپ‌های مختلف سیستم هاپتوگلوبین در بیماران مبتلا به سرطان مری در مقایسه با گروه گواه تفاوت آماری معنی داری یافت نشد (۸). در پژوهش حاضر نیز مانند بررسی‌های یاد شده، رابطه آماری معنی دار بین فنوتیپ‌های مختلف هاپتوگلوبین و سرطان مری مشاهده نشد. استراز D یکی از آنزیم‌های موجود در گلبول‌های قرمز خون است که از نظر ژنتیکی با ژن سرکوبگر سرطان ۱- Rb بستگی نشان داده است. مقدار این آنزیم در X^2 از موارد رتینوبلاستوما به نصف کاهش می‌یابد.

در بررسی حاضر، فراوانی فنوتیپ هتروزیگوت ۱-۲ این آنزیم در بیماران مبتلا به سرطان مری، بطور معنی داری بیش از گروه گواه است ($X^2 = 3/923$ و $P < 0/05$). بروز نسبی فنوتیپ ۱-۲ به فنوتیپ‌های دیگر آن ۱/۵۱ است.

اسیدسلفاناتز یکی از آنزیم‌های مهم گلبول‌های قرمز است که نقش آن، برداشتن گروه فسفات از مولکول‌های مختلف حیاتی است. این آنزیم از نظر ژنتیک جمعیت برای تعیین رابطه با بیماری‌ها کمتر مورد استفاده قرار گرفته است. در بررسی حاضر فراوانی فنوتیپ AA این آنزیم در بیماران مبتلا به سرطان مری بیشتر از گروه گواه است که این تفاوت از نظر آماری بسیار معنی دار است (بروز نسبی $BB/AB+AA = 1/73$ و $X = 7/37$ و $P < 0/01$). شکل فعال فرآورده‌های ژن‌های سرکوبگر سرطان مانند RB-1 و P53 شکل غیرفسفریله آنها است. فسفریله بودن این پروتئین‌ها نقش سرکوبگرانه آنها را از بین برده و سلول را وادار به تقسیم بی‌رویه می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که فنوتیپ BB در فسفریله کردن این پروتئین‌ها در بیماران مبتلا به سرطان مری نقش کمتری داشته باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان از زحمات بی دریغ سرکارخانم دکتر پرویش امیرشاهی در راهنمایی‌های ارزنده ایشان در انجام این مهم و کارکنان گروه ژنتیک انسانی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی نهران برای همکاری‌های صمیمانه ایشان سپاسگزاری می‌نمایند.

شترنگ ۱- فراوانی فنوتیپ‌های سیستم ABO در بیماران مبتلا به سرطان مری و گروه گواه در ایران

جمعیت	تعداد	فنوتیپ‌ها				A/O		B/O	
		O	AB	B	A	نسب	X^2	نسب	X^2
بیماری	۱۰۶	۳۷ (230/9)	۱۰ (23/9)	۲۸ (227/9)	۲۹ (227/9)				
گواه	۲۰۲۳۶	۱۱۵۱۲۷ (276/8)	۲۲۸۱۳ (276/8)	۶۵۹۲۱ (273)	۹۶۱۳۱ (270/8)				

بررسی جمعیت بیمار از نظر قانون هاردی واینبرگ نشان داد که با $X^2 = 0/2777$ و $P = 0/6$ جمعیت در حال موازنه است.

شترنگ ۴- فراوانی فنوتایپ های سیستم اسیدفسفاتاز (ACP) در بیماران مبتلا به سرطان مری و گروه گواه در ایران

جمعیت	تعداد	فنوتایپ ها				
		ACP _{CB}	ACP _{CA}	ACP _{BB}	ACP _{AB}	ACP _{AA}
بیمار	۱۰۴	-	-	۶۱ (Z _{58/7})	۳۶ (Z _{32/6})	۷ (Z _{6/7})
گواه	۲۳۸۲	۵۸ (Z _{2/6})	۳۱ (Z _{7/9})	۱۵۲۲ (Z ₂₅)	۱۳۳۸ (Z _{34/5})	۲۰۶ (Z ₁₂)

بررسی جمعیت بیمار از نظر قانون هاردی واینبرگ نشان داد که با $X^2 = ۰/۷۸$ و $P < ۰/۱۶$ جمعیت در حال موازنه است.

کتابنامه

- 1- Amirshahi, P (1984): A serological Genetics Study of Iranian and Neighbouring population. Ph.D thesis, University of Durham, Durham U.K.
- 2- Amirshahi P, Sunderland E, Farhud DD, Tavakoli Sh, Daneshmand P, Papiha SS (1992): Population Genetics of the people of Iran I. Genetic polymorphisms of blood groups, serum proteins and red cell enzymes, *Int. J. Ant.* **73**:1-10.
- 3- Boynton RF, Blount PL, Yin J, Brown VL, Huang Y, Tong Y, Medaniel T, Meltzer S (1992): Loss of heterozygosity involving the APC and MCC genetic loci occurs in the majority of human oesophageal cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**: 3385-88.
- 4- Chang K, Pastan I, Willingham MC (1992): Isolation and characterization of monoclonal antibody, Ki, reactive with Ovarian Cancers and normal mesothelium. *Int. J. Cancer.* **50**: 373-81.
- 5- Christopher JM (1991): Tumor suppressor genes, cell, **64**: 313-26.
- 6- Connor JM, Ferguson-Smith MA (1991): *Essential Medical Genetics*, third edition, Oxford Blak well Scientific Publication, London.
- 7- Dix D (1989): The role of aging in cancer incidence; an epidemiological study, *J. Gerontol.* **44**:10-18.
- 8- Farhud DD, Aramesh B, Sawhney KS, Amirshahi P, Daneshmand P (1979): HP,TF, CP and C3 phenotype in patients with Oesophageal Cancer and control group, *Iranian J. Publ. Hlth.* **8**(2):111-16.
- 9- Farhud DD, Sadighi H, Azimi C, Mazhari Z, Eftekhari MA, Mahmoudi M, Nikzat N (1997): Study of GC,Cp, C3, IgG, IgA, IgM levels in patients with Esophageal carcinoma in Iran. *Iranian J. Publ. Health.* **26**(3-4): 1-8.

شترنگ ۲- فراوانی فنوتایپ های سیستم هاپتوگلوبین (HP) در بیماران مبتلا به سرطان مری و گروه گواه در ایران

جمعیت	تعداد	فنوتایپ ها			
		HP ₀	HP _{2,2}	HP _{2,1}	HP _{1,1}
بیمار	۱۰۴	-	۵۸ (Z _{55/77})	۴۰ (Z _{38/64})	۶ (Z _{5/77})
گواه	۹۲۸۵	۱۱۳ (Z _{1/22})	۲۸۹۸ (Z _{52/75})	۳۵۱۴ (Z _{37/85})	۷۶۰ (Z _{8/18})

بررسی جمعیت بیمار از نظر قانون هاردی واینبرگ نشان داد که با $X^2 = ۰/۰۷$ و $P = ۰/۲$ جمعیت در حال موازنه است.

شترنگ ۳- فراوانی فنوتایپ های سیستم استراز (ESD)D در بیماران مبتلا به سرطان مری و گروه گواه در ایران

جمعیت	تعداد	فنوتایپ ها		
		ESD _{2,2}	ESD _{2,1}	ESD _{1,1}
بیمار	۱۰۴	۲ (Z _{1/9})	۴۱ (Z _{39/4})	۶۱ (Z _{58/7})
گواه	۱۶۵۵	۶۴ (Z _{2/8})	۲۹۹ (Z _{30/1})	۱۰۹۲ (Z ₆₆)

بررسی جمعیت بیمار از نظر قانون هاردی واینبرگ نشان داد که با $X^2 = ۲/۷$ و $P = ۰/۱$ جمعیت در حال موازنه است.

- 10- Frohlander N, Stendahl U. (1988): Haptoglobin Groups in ovarian carcinoma. *Hum. Hered.* 36: 180-2.
- 11- Furlaro M, Moragino G (1977): Relation between ABO and Rh (D) blood groups and certain diseases of the female. *Genitalia Minerva. Glinicol.* 29: (4): 311-14.
- 12- ICMR (1985): Annual Report National Cancer Registry Project of India (NCRP). Indian Council of Medical New Delhi.
- 13- Kidd KK (1993): Association of Disease with Genetic markers: *American Journal of Medical Genetic (Neuropsychiatric Genetics)* 48: 710-30.
- 14- Kmet J, Mahboubi E (1972): Esophageal Cancer in the Caspian Littoral of Iran: Initial Studies, 175, 846:53.
- 15- Levine P, Katzin EM, Burnham L (1941): Isoimmunization in pregnancy. Its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *J. Amer Med. Ass.* 116: 825-7.
- 16- Malkin D (1992): P53 Tumor suppressor genes, the *New Engl. J. Of Med.* 326 (20): 1309-15.
- 17- Meltzer SJ, Vin J, Huang Y, McDannel TK, Newkirk C, Iseri O, Vogelstin B, Resau JH (1991): Reduaction of homozygosity involving P53 In oesophageal cancer demonstrated by the polymerase chain reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 4980.
- 18- Mourant AE, Kopec AC, Domaniewskasobozak K (1978): Blood groups and disease: A study of association of diseases with blood groups and other polymorphisms. Oxford monographs on medical genetic. Oxford Medical Publications.
- 19- Mourant AE, Kopec AC, Domaniewskasobozak K (1984): The distribution of the human blood groups and other polymorphisms (Supplement 1) Oxford university press, Oxford New York, Toronto.
- 20- Munoz N, Crespi M, Grassi A, Wang G, Shen Q, Liz C (1982): Precursor Lesions of Oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. *Lancet.* 1: 876-9.
- 21- Parkin DM, Muir CS (1984): Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancer. *Bulletion of the World Health Organization.* 62: 163-82.
- 22- Pietrek G, Kindler U (1971): Phenotypes of serum haptoglobins in neoplastic diseases. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* (77): 764-6.
- 23- Schimke RN (1990): Cancer Genetics, Emery *Principles and Practice of Medical Genetics*. Second Edition, churchil livingstone publisher U.K. 1881-1908.
- 24- Theodoropoulos G, Archimadmitris A, Germeis A, Malamas N, Tjivra M and Fertakis A (1992): Serum protein Groups Hp GC, C3 in patients with Gastric Carcinoma *Hum Hered.* 42: 168-71.
- 25- Wong- Peng J, Banks- Schlegel SP, Lee F'C (1990): Cytogenetic Studies of Oesophageal Carcinoma cell lines. *Cancer Genetics Cytogenetics.* 45:10-120.