



پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد در رشته‌ی زیست‌شناسی - سلولی و ملکولی

## بررسی ارتباط چند شکلی ژنتیکی *XRCC7* با خطر ابتلاء به سرطان معده

به وسیله‌ی  
ملیحه محجوب

استاد راهنما  
دکتر ایرج سعادت

بهمن ۱۳۹۰



صلى الله عليه وسلم

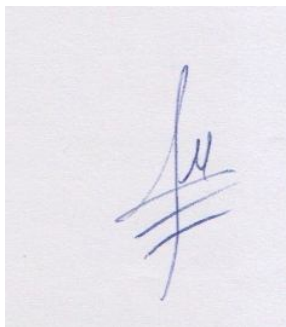
به نام خدا

اظهارنامه

اینجانب ملیحه محبوب دانشجوی رشته ی زیست شناسی گرایش سلولی- مولکولی دانشکده علوم اظهار می کنم که این پایان نامه حاصل پژوهش خودم بوده و در جاهائی که از منابع دیگران استفاده کرده ام، نشانی دقیق و مشخصات کامل آن را نوشته ام. همچنین اظهار می کنم که تحقیق و موضوع پایان نامه ام تکراری نمی باشد و تعهد می نمایم که بدون مجوز دانشگاه دستاورد های آن را منتشر ننموده و یا در اختیار غیر قرار ندهم. کلیه حقوق این اثر مطابق با آیین نامه مالکیت فکری و معنوی متعلق به دانشگاه شیراز است.

نام و نام خانوادگی: ملیحه محبوب

تاریخ و امضاء: ۱۳۹۰/۱۲/۱



به نام خدا

بررسی ارتباط چند شکلی ژنتیکی XRCC7 با خطر ابتلا به سرطان معده

به کوشش:

ملیحه محجوب

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه شیراز به عنوان

بخشی از فعالیت های تحصیلی لازم برای اخذ درجه کارشناسی ارشد

در رشته ی :

زیست شناسی سلولی مولکولی

از دانشگاه شیراز

شیراز

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی شده توسط کمیته پایان نامه با درجه ی: عالی

دکتر ایرج سعادت، استادیار بخش زیست شناسی (رئیس کمیته)

دکتر مصطفی سعادت؛ استاد بخش زیست شناسی

دکتر نوید مقرب، استادیار بخش زیست شناسی

دکتر شاپور امیدواری، دانشیار بخش رادیوتراپی-انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

بهمن ماه ۱۳۹۰

## سپاسگزاری

الهی هر که تو را شناخت و علم مهر تو افراخت هر چه غیر از تو بود بینداخت. سپاس خدای منان را که به من توفیق قدم نهادن در راه پر خیر و برکت کسب علم عطا فرمود. اکنون که به یاری حق این مهم به پایان رسیده بر خود لازم می دانم که از استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر ایرج سعادت و اساتید مشاورم دکتر مصطفی سعادت، دکتر نوید مقرب و دکتر شاپور امیدواری به خاطر کمک ها و رهنمودهای سازنده شان در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی کنم. همچنین جا دارد از پرسنل محترم بخش شیمی درمانی بیمارستان نمازی و پایگاه انتقال خون شیراز که با ما همکاری نمودند قدردانی کنم. در نهایت از خانواده عزیزم به خصوص مادرم و دوستان عزیزم که همیشه با من همراه بودند بی نهایت سپاسگزارم.

## چکیده

### بررسی ارتباط چند شکلی ژنتیکی *XRCC7* با خطر ابتلاء به سرطان معده

به کوشش

ملیحه محبوب

چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی در ژن‌های درگیر در مسیرهای ترمیمی DNA، مسئول تغییرات اساسی در ظرفیت ترمیم می‌باشد. تصور می‌شود که نقص یا چندشکلی در مسیر ترمیمی NHEJ با استعداد ابتلاء با انواع سرطان‌ها مرتبط است. محصولات ژن *XRCC7* در ترمیم شکست‌های دو رشته به وسیله مکانسیم NHEJ شرکت می‌کنند. (G6721T (rs7003908 که در اینترون شماره ۸ ژن *XRCC7* قرار دارد خطر سرطان را زیاد می‌کند. ما فرض کردیم که چندشکلی در ژن‌های ترمیمی DNA ممکن است عامل خطر برای سرطان معده باشد. برای بررسی این فرضیه، نمونه‌های DNA از ۱۴۷ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۲۴۲ فرد سالم به‌وسیله تکنیک PCR-RFLP آنالیز شد تا فراوانی‌ها در *XRCC7* G6721T اینترون ۸ مشخص شود. نمونه‌های سالم و بیمار از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند. آنالیز داده‌ها ما را به این نتایج رساند که ژنوتیپ TT ( $P= 0.037$ ,  $OR= 1.84$ ,  $CI= 1.03- 3.29$ ) در مقایسه با ژنوتیپ‌های GG و GT خطر سرطان معده را زیاد می‌کند. ژنوتیپ‌های TT+GT تا ۱/۶۹ برابر خطر این سرطان را افزایش می‌دهد ( $P= 0.038$ ,  $CI=1.03- 2.78$ ). سابقه خانوادگی برای سرطان در اقوام درجه اول و مصرف دخانیات در نمونه‌های سالم و بیمار اختلاف معناداری دارند و خطر سرطان معده را زیاد می‌کنند.

## فهرست مطالب

عنوان صفحه

### فصل اول: مقدمه

- ۱-۱- مقدمه ای بر سرطان معده..... ۲
- ۲-۱- اپیدمیولوژی سرطان معده..... ۴
- ۳-۱- عوامل خطر سرطان معده..... ۴
- ۱-۳-۱- عوامل ژنتیکی..... ۵
- ۲-۳-۱- عوامل محیطی..... ۶
- ۴-۱- سرطان معده در ایران..... ۸
- ۵-۱- ژن *XRCC7*..... ۹
- ۶-۱- هدف..... ۱۱

### فصل دوم: مروری بر تحقیقات انجام شده

- ۱-۲- تحقیقات پیشین..... ۱۴
- ۲-۲- فرضیه..... ۱۶

### فصل سوم: روش انجام کار

- ۱-۳- نمونه گیری..... ۱۸
- ۲-۳- وسایل مورد نیاز..... ۱۸



۳-۳- مواد مورد نیاز .....	۱۹
۳-۴- تهیه محلول ها .....	۲۰
۳-۵- استخراج DNA از خون محیطی به روش ( Boiling ) .....	۲۱
۳-۶- واکنش زنجیره ای پلی مرز (PCR) .....	۲۲
۳-۷- تعیین ژنوتیپ ژن <i>XRCC7</i> .....	۲۳
۳-۸- الکتروفورز .....	۲۴
۳-۹- رنگ آمیزی ژل .....	۲۵
۳-۱۰- تحلیل آماری .....	۲۵

#### فصل چهارم: نتایج

۴-۱- مشخصات افراد شرکت کننده در مطالعه .....	۲۷
۴-۲- بررسی تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت .....	۲۸
۴-۳- مقایسه فراوانی ژنوتیپی و آللی بین دو گروه شاهد و بیمار .....	۲۹
۴-۴- بررسی عوامل دخیل در سرطانمعهده .....	۳۰
۴-۵- بررسی ارتباط ژنوتیپ های ژن <i>XRCC7</i> و برخی از عوامل خطر سرطان معده .....	۳۱

#### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱- بحث و نتیجه گیری .....	۳۴
۵-۲- پیشنهادات .....	۳۷

فهرست منابع و مآخذ .....	۳۸
--------------------------	----

## فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۳-۱- مواد مورد نیاز برای تهیه مخلوط واکنش PCR.....	۲۲
جدول ۳-۲- برنامه ی تنظیم شده جهت واکنش PCR برای ژنوتیپ.....	۲۳
جدول ۳-۳- باند های حاصل از هضم آنزیمی در ژنوتیپ های <i>XRCC7</i> .....	۲۴
جدول ۴-۱- مشخصات جمعیت مورد مطالعه.....	۲۷
جدول ۴-۲-۱- فراوانی آلی و ژنوتیپی ژن <i>XRCC7</i> در گروه های شاهد و بیمار.....	۲۸
جدول ۴-۲-۲- تعادل هاردی-واینبرگ در جمعیت.....	۲۹
جدول ۴-۳- آنالیز توزیع فراوانی ژنوتیپی و آلی در ژن <i>XRCC7</i> بین دو گروه شاهد و بیمار.....	۲۹
جدول ۴-۴-۱- بررسی عوامل دخیل در سرطان معده.....	۳۰
جدول ۴-۴-۲- بررسی مصرف دخانیات در دو جنس.....	۳۱
جدول ۴-۵-۱- ارتباط ژنوتیپ های ژن <i>XRCC7</i> با سرطان معده پس از تعدیل کردن اثر مصرف دخانیات در مردها.....	۳۱
جدول ۴-۵-۲- ارتباط ژنوتیپ های ژن <i>XRCC7</i> با سرطان معده پس از تعدیل کردن اثر مصرف دخانیات در زن ها.....	۳۲
جدول ۴-۵-۳- ارتباط ژنوتیپ های ژن <i>XRCC7</i> با سرطان معده پس از تعدیل کردن اثر سابقه خانوادگی مثبت.....	۳۲
جدول ۵-۱- فراوانی ژنوتیپی و آلی ژن <i>XRCC7</i> در جمعیت های مختلف.....	۳۵

## فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۲۵.....	شکل ۱-۲- ژنوتیپ چند شکلی ژن <i>XRCC7</i>

# فصل اول

## مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع بعد از سرطان های ریه، سینه و کلورکتال در سراسر جهان به شمار می آید و از نظر مرگ و میر در اثر سرطان نیز دومین سرطان بعد از سرطان ریه محسوب می شود (Zuk et al., 2011). سالانه حدود ۹۰۰۰۰۰ نمونه جدید و ۷۰۰۰۰۰ مرگ در اثر این سرطان در دنیا گزارش شده است (Tepes, 2009).

### ۱-۱- مقدمه ای بر سرطان معده

دو نوع رایج از تومورهای بدخیم که در معده رشد می کند عبارتند از (Kim et al., 2010):

۱) Adenocarcinoma

۲) MALT<sup>1</sup> lymphoma

از نظر بافت شناسی اکثریت بیماران مبتلا به سرطان معده یعنی حدود ۹۰٪ از نوع adenocarcinoma می باشند. آدنوکارسینوما از نظر پاتولوژی به ۲ دسته Intestinal- و Diffuse تقسیم می شود (Tepes, 2009).

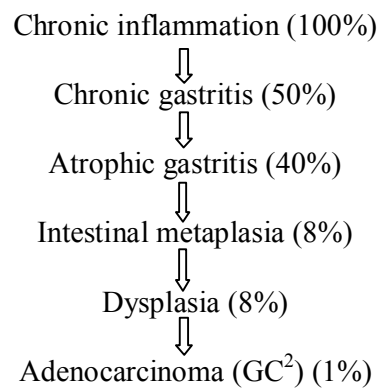
نوع Intestinal معمول تر است و در بیماران پیر رایج است. این نوع از سرطان معده بیشتر با عوامل محیطی مرتبط است. اما نوع diffuse که در جوان ترها بیشتر دیده می شود، یک پس زمینه ژنتیکی قوی دارد (Matysiak-Budnik et al., 2006) تقریباً ۱۰٪ از سرطان های معده

---

۱) Mucosal Associated lymphoid Tissue

ارثی هستند. سرطان های ارثی معده نوع diffuse<sup>۱</sup> (HDGC) یک سندرم ارثی غالب می باشد. این نوع سرطان معده در سنین پایین ایجاد می شود و تقریباً ۳۰٪ از خانواده هایی که HDGC دارند آلل دوم ژن CDH1 (ژنی که E-Cadherin را کد می کند) به وسیله متیلاسیون یا جهش غیرفعال می شود (Zuk et al., 2011).

سرطان معده یک بیماری پیچیده و چندعاملی و فرآیندی چند مرحله ایی است. در حالی که عفونت معمولاً در دوران کودکی شروع می شود اما یک دوره تأخیری برای تشخیص وجود دارد به همین علت معمولاً سرطان معده ۴ دهه یا بیشتر بعد از عفونت تشخیص داده می شود. در طول این دوره یک پروسه پیش سرطانی (precancerous) اتفاق می افتد که مانند یک آبشار، مراحل متوالی و پشت سر هم دارد. در سال ۱۹۷۰ یک مدل چند مرحله ایی از سرطان زایی معده به وسیله Correa پیشنهاد شد (Tepes, 2009):



۱) Hereditary Diffuse Gastric Cancer

۲) Gastric Cancer

## ۱-۲- اپیدمیولوژی سرطان معده

در بین مناطق جغرافیائی شیوع سرطان معده متفاوت است. بالاترین شیوع این سرطان در کشورهای آسیای شرقی مثل کره، ژاپن و چین و کشورهای آمریکای جنوبی مثل شیلی، کاستاریکا و برزیل با<sup>۱</sup> ASR بیش از ۲۰ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و کمترین شیوع در کشورهای آفریقائی مثل کامرون و موزامبیک، با نرخ شیوع (ASR) ۱ بیمار در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. در دهه های گذشته ما یک افت کوچک در شیوع سرطان معده در کشورهای صنعتی و توسعه یافته دیدیم که به دلیل بهبود وضعیت اقتصادی- اجتماعی، اقدامات بهداشتی و کاهش شیوع *H. pylori* می باشد (Pourfarzi et al., 2009).

## ۱-۳- عوامل خطر سرطان معده

سرطان معده یک بیماری چند عاملی است که مواجهه طولانی مدت با سرطان زاهای مختلف، باعث آسیب سلولی و ایجاد سرطان می شود. برهمکنشی بین فاکتورهای محیطی و ژنتیکی که در جنس ها، افراد و اقوام مختلف متغیر است، در هر فرد یک محیط منحصر به فرد برای رشد یا سرکوب سرطان را فراهم می کند (Malekzadeh et al., 2009). عوامل خطر سرطان معده را می توان در دو دسته کلی جای داد:

### ۱- عوامل ژنتیکی (Nobili et al., 2011):

- چند شکلی های ژنتیکی
- جهش در ژن CDH1
- تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی
- سابقه خانوادگی

---

۱) Age Standardized incidence Rate

۲- عوامل محیطی (Tepes, 2009):

- عفونت ها: عفونت هلیکوباکتری پیلوری، ویروس Epstein-Barr
- تغذیه: مصرف بالای نمک، جذب ناکافی میوه و سبزیجات
- مصرف سیگار

### ۱-۳-۱- عوامل ژنتیکی

- عوامل ژنتیکی میزبان در سرطان زایی مهم هستند. چندشکلی های ژنتیکی میزبان درگیر در پاسخ های التهابی مثل سیتوکین های پیش التهابی یا ضد التهابی ( $IL-1\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ )، متابولیسم سرطان زاها و فرایند سم زدایی (گلوکوتائین S-ترانسفرازها)، فرآیند ترمیم DNA (XRCC1, ..., XRCC7, XPD) و گیرنده های سلولی پاسخ ایمنی ذاتی (Toll Like Receptor) به طور گسترده به عنوان بیومارکر برای پیش بینی خطر سرطان معده مطالعه شده است (Gao et al., 2009).
- یکی دیگر از عوامل ژنتیکی، جهش در ژن E-cadherin (CDH1) می باشد. سرطان معده نوع diffuse که زمینه ارثی دارد به دلیل جهش در ژن E-cadherin (CDH1) است که بر روی کروموزوم ۱۶q۲۲ قرار دارد. عملکرد اساسی این ژن در اتصال سلولی و حفظ صحت اپی تلیال می باشد (Tepes, 2009).
- دو نمونه از ناپایداری های ژنتیکی که در بسیاری از سرطان ها از جمله سرطان معده دیده شده است ناپایداری میکروساتلیت ها و ناپایداری کروموزومی (حذف و اضافه شدن) می باشد. این تغییرات در نهایت منجر به تغییر محتوای ژنتیکی و ایجاد سرطان می شوند (Nobili et al., 2011).
- ناپایداری اپی ژنتیکی مثل متیلاسیون جزایر پاتوژنسیته CpG که در ناحیه پروموتوری رخ می دهد در نهایت می تواند بر بیان ژن اثر گذارد. در واقع این تغییرات می تواند با غیر فعال کردن ژن های سرکوبگر تومور و تأثیر مستقیم بر مسیرهای مهم تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی در ایجاد سرطان نقش داشته باشد (Nobili et al., 2011).



## سابقه خانوادگی

خطر سرطان معده در افرادی که در اقوام درجه اولشان سابقه سرطان وجود داشته، افزایش می‌یابد. این ممکن است به دلیل مواجهه با عوامل محیطی مشترک و سبک زندگی مشترک و هم‌چنین پس‌زمینه ژنتیکی افراد باشد. پس می‌توانیم سابقه سرطان در خانواده را یک عامل خطر برای سرطان معده محسوب کنیم که برهمکنشی از عوامل ژنتیکی و محیطی مسبب آن است (Foschi et al., 2008).

### ۱-۳-۲- عوامل محیطی

#### • *H. pylori*

هلیکوباکترپیلوری تقریباً ۵۰٪ از جمعیت جهان را آلوده می‌کند که سهم کشورهای جهان سوم و در حال توسعه ۷۰٪ و کشورهای صنعتی و پیشرفته ۲۰٪ می‌باشد. این باکتری باعث بیماری‌هایی مثل زخم معده، اثنی عشر، MALT lymphoma و سرطان معده می‌شود. تنها ۱٪ از افراد آلوده شده در نهایت به سرطان معده مبتلا می‌شوند. آژانس بین‌المللی تحقیق بر روی سرطان (IARC<sup>۱</sup>) در سال ۱۹۹۴ *H. pylori* را به عنوان کارسینوژن قوی در گروه ۱ قرار داد (Kim et al., 2011). نتیجه عفونت به عوامل بیماری‌زای باکتری، عوامل ژنتیکی میزبان و عوامل محیطی وابسته است و مجموعه این عوامل ممکن است توضیح دهد که چرا اقلیتی از افراد (کمتر از ۱٪) در نهایت به سرطان معده مبتلا می‌شوند (Matysiak-Budnik et al., 2006).

#### • تغذیه

تغذیه یک عامل شناخته شده در ایجاد یا سرکوب سرطان معده است. جذب کافی میوه و سبزیجات به نظر می‌رسد خطر را به وسیله آسکوربیک اسید، کارتینوئید و توکوفرول که آنتی‌اکسیدان می‌باشند کم می‌کند. مصرف بالای نمک و غذاهای شور، تند، ترشی، گوشت و غذاهای دودی شده نیز به عنوان عامل خطر سرطان معده شناخته شده است (et al., 2009). (Milne).

<sup>۱</sup>) International Agency for Research on Cancer

مکانیسم سرطان زایی القا شده به وسیله نمک هنوز به طور کامل شناخته نشده است. تحریک بیان IL-1 $\beta$  در سلول های اپتلیال عفونی شده با *H. pylori* به وسیله استرس هیپراسموتیک نمک ممکن است مکانیسم خطر افزایش یافته را در افراد آلوده شده با این باکتری که نمک زیاد مصرف می کنند توضیح دهد. در مطالعه ی اخیر پیشنهاد می کنند که رژیم غذایی پرنمک در افرادی که آلوده به *H. pylori* هستند به طور افزایشی، بیان نیتریک اکسید و سیکلواکسیژناز ۲ را در موکوز معده زیاد می کند (Mousavi et al., 2009).

هم چنین غلظت بالای نمک باعث افزایش بیان پروتئین CagA باکتری *H. pylori*، افزایش انتقال CagA به درون سلول های اپی تلیال معده و تشدید توانایی *H. pylori* برای تغییر عملکرد این سلول ها می شود. CagA به طور غیر مستقیم با تشدید ترشح IL-8 که یک سیتوکین پیش التهابی است باعث تشدید التهاب موکوز معده می شود. این پروتئین با به راه انداختن مسیرهای سیگنالی مختلف در ایجاد سرطان معده نقش دارد (T. Loh et al., 2007).

چندین مطالعه اپیدمیولوژیکی، ارتباط معکوس بین سلنیوم و خطر سرطان معده را نشان دادند. اثرات حفاظتی احتمالی سلنیوم علیه سرطان معده ممکن است به وسیله کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش آسیب DNA، پیشبرد ترمیم DNA و آپاپتوزیس از طریق P53 و تحریک آنزیم های کانژوگه فاز II فرآیند سم زدایی باشد (Mousavi et al., 2009).

### • مصرف سیگار

مصرف سیگار خطر سرطان های زیادی از جمله سرطان ریه، حفره دهانی و دستگاه گوارش به خصوص سرطان معده را افزایش می دهد. سیگار رایج ترین مسبب مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان می باشد (Lien et al., 2011).

در یک متآنالیز که اخیرا انجام شده و شامل ۳۳ مطالعه می باشد، نشان داده شده که افراد سیگاری خطر سرطان معده را حدود ۱/۸ برابر نسبت به افراد غیر سیگاری افزایش می دهند (Zhang et al., 2011).

## ۱-۴- سرطان معده در ایران

از دهه ۱۹۳۰ به بعد، سرطان معده در کشورهای دنیا به ویژه کشورهای صنعتی روند رو به کاهش منظمی داشته، اما در برخی کشورها به ویژه کشورهای آسیایی، از جمله ایران، فراوانی بروز این بیماری همچنان پابرجاست.

در ایران نرخ شیوع متفاوت است. مرگ و میر ناشی از سرطان معده در نیمه شمالی کشور بیشتر از نیمه جنوبی است. بر طبق نرخ جهانی شیوع سرطان معده در شمال ایران ۵ برابر جنوب ایران است. شیوع سرطان معده در شمال غرب ایران مشابه شرق آسیا و جنوب ایران مشابه جنوب آسیا یا شمال آفریقا است. این تفاوت می تواند به دلیل تفاوت در شیوع هلیکوباکتریلوری در ایران باشد (Mousavi and somi, 2009).

در نواحی شمال و شمال غرب ایران بالاترین نرخ شیوع سرطان معده را هم در زنان و هم مردان داریم. استان های سمنان، مازندران، گلستان، آذربایجان شرقی، تهران و اردبیل بالاترین نرخ شیوع و استان کرمان پایین ترین نرخ را دارد (Malekzade et al., 2009).

اردبیل استانی که در شمال غربی ایران واقع شده، بالاترین نرخ شیوع را در ایران دارد ( با ASR ۵۱/۸ برای مردها و ۲۴/۷ برای زن ها در سال های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۶). مصرف دانه های نمکی و برشته شده و شیوع بالای هلیکوباکتریلوری در اردبیل گزارش شده است. تصور می شود که فاکتورهای تغذیه ای و باکتریایی خطر این سرطان را در جمعیت اردبیل بالا می برد (Pakseresht et al., 2011) این نوع سرطان در بعضی از نقاط ایران به خصوص در نقاط شمالی به دلیل نوع رژیم غذایی و ژنتیک شیوع بیشتری دارد، با توجه به گستردگی فرهنگ غذایی در ایران و استفاده از غذاهای ادویه دار، غذاهای کنسروی و ترشیجات که همگی محرک دستگاه گوارش هستند، این نوع سرطان شیوع بیشتری دارد، به خصوص در شهرهایی مثل گرگان، گلستان و اردبیل.

نرخ عفونت *H. pylori* در جمعیت ایران بسیار بالاست و سن آلودگی با این باکتری در ایران به نظر می رسد خیلی پایین باشد. متأسفانه با وجود اینکه ۹۰ درصد مردم ایران این باکتری را در معده خود دارند، ولی در ۳۰ تا ۴۰ درصد از این افراد این عفونت علامت دار است و از بین

این افراد هم فقط ۵ تا ۱۰ درصد افراد به پزشک مراجعه می‌کنند، به طوری که سرطان معده در بقیه افراد به علت عدم تشخیص به یک بیماری کهنه و پیشرفته تبدیل خواهد شد.

مصرف سیگار در مردان ایرانی رایج تر است و حداقل ۳۰٪ از مردان ۲۵ سال به بالا سیگاری هستند. همچنین در یک مطالعه که در کشورمان صورت گرفته یک ارتباط قوی بین سیگار و سرطان معده دیده شده است (Malekzade et al., 2009).

جذب بالای نمک به عنوان عامل خطر سرطان معده شناخته می‌شود. در یک مطالعه انجام شده در اردبیل نشان داد که سرطان معده به طور معناداری در افرادی که نمک زیاد مصرف می‌کنند و جذب بالای نمک دارند دیده شده است. در اردبیل، مصرف بالای میوه، پیاز و ماهی تازه خطر سرطان معده را پایین می‌آورد. سابقه فامیلی مثبت برای سرطان به شدت نقش تعیین کننده ای در ایجاد این بیماری دارد.

## ۱-۵- XRCC7

مسیرهای ترمیمی DNA مسئول حفظ ثبات ژنوم در مقابل عوامل محیطی و اشتباهات همانندسازی DNA است و نقش حفاظتی علیه جهش‌هایی که منجر به سرطان می‌شود را بازی می‌کند. از این رو چند شکلی در آنزیم‌های ترمیمی DNA که عملکرد یا اثر ترمیم DNA را تغییر می‌دهد ممکن است در افزایش خطر ایجاد سرطان شرکت کند (Duarte et al., 2005)

چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی که در ژن‌های ترمیمی DNA قرار دارد می‌تواند مسئول تغییرات حیاتی در ظرفیت ترمیم DNA باشد. مسیرهای ترمیمی DNA که اغلب با خطر سرطان مرتبط می‌شود شامل:

- ۱) Direct reversal repair
- ۲) Nucleotide excision repair
- ۳) Base excision repair