بسم الله الرحمن الرحیم

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و

نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه

متعلق به دانشگاه رازی است.

دانشکده علوم پایه

گروه زیست شناسی

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد زیست شناسی گرایش سلولی- مولکولی

عنوان پایان نامه

بررسی میزان بیان ژن *HOTAIR* در سرطان معده

استادان راهنما:

دکتر علی بیدمشکی پور

دکتر پروانه نیک پور

استاد مشاور :

دکتر مجتبی عمادی بایگی

نگارش:

الهه عمادی اندانی

اسفند ماه ۱۳۹۱

پروردگار مهربانم تو را سپاس می‌گویم بخاطر تمام نعمت‌هایی که بر من روا داشتی بی دریغ و بی منت. تو را سپاس می‌گویم بخاطر تمام سختی‌هایی که کشیدم و اشکهایی که ریختم چرا که تمام اینها باعث شد به تو نزدیک‌تر شوم.

و نیز با تشکر و قدردانی از:

پدر دلسوز و فداکار و مادر مهربان و عزیزم که از رفتارشان محبت و از صبرشان ایستادگی آموختم و بدون حمایت‌ها و دعاهایشان رسیدن به این مرحله از تحصیل برایم ناممکن بود.

خواهر، برادر و رضای دلبندم به پاس همدلی،همراهی و مهربانی‌یشان

استاد گرانقدر جناب آقای دکتر علی بیدمشکی پور که راهنمایی این پایان‌نامه را بر عهده داشتند.

استاد فرهیخته و عزیزم سرکار خانم دکتر پروانه نیک پور که با کرامتی چون خورشید، گلشن علم و دانش مرا بارور ساختند و با راهنمایی‌های ارزنده مرا حمایت کردند.

استاد گرامی جناب آقای دکتر مجتبی عمادی بایگی که مشاوره این پایان‌نامه را پذیرفتند.

جناب آقای دکتر علی محمد احدی و دکتر حسن اکرمی که هیچگاه مساعدتشان را از من دریغ نکردند.

اعضای گروه ژنتیک پزشکی و آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که با فراهم آوردن جوی علمی و صمیمی مرا یاری رسانند.

و در پایان جا دارد از خانم‌ها بخشانی، مسعودی پور و مفتاحی وآقایان اصغری و امین زاده که در دفاع از پایان‌نامه دوستانه مرا یاری دادند، صمیمانه قدر دانی کنم.

الهه عمادی

اسفند ۱۳۹۱

تقدیم به:

آن که دوست داشتنی است

مادرم

و آن که ستودنی است

پدرم

چکیده

سرطان معده یکی از سرطان های شایع در ایران و جهان است. در ایران، بیش از ۸۰ درصد بیماران با سرطان معده در مرحله ای از بیماری تشخیص داده می شوند که درمان های متداول تاثیری در افزایش طول عمر بیماران ندارد و تهاجم و متاستاز در نهایت باعث مرگ بیماران می گردد؛ لذا لزوم شناخت مکانیسم های مولکولی درگیر در آغاز، پیشرفت، و به خصوص تهاجم و متاستاز تومورهای معدی جهت معرفی مارکرهای مولکولی برای تشخیص زودرس، پیش آگهی و نهایتاً درمان این سرطان به شدت احساس می شود. بررسی بیان RNA غیر کدشونده بلند *HOTAIR* در سایر سرطان ها نشان داده این انکوژن در بافت های توموری دچار بیان بیش از حد می شود و این بیان بیش از حد با متاستاز ارتباط قوی دارد. در پژوهش حاضر، برای اولین بار، بیان ژن *HOTAIR* در سرطان معده سنجیده شد. ۶۰ نمونه بافت فریز شده انسانی، شامل نمونه‌های توموری و غیرتوموری (جفت شده) معده از بانک تومور ایران تهیه شد. پرایمر اختصاصی برای ژن *HOTAIR* طراحی شد و برای اندازه گیری بیان نسبی آن از تکنیک Quantitative real-time RT-PCR استفاده شد. بررسی نتایج حاصل از بیان ژن *HOTAIR* در نمونه-های توموری و غیرتوموری جفت شده بافت معده نشان داد که سطح بیان *HOTAIR*، در نمونه‌های توموری در مقایسه با نمونه‌های غیرتوموری مجاورش افزایش بیان داشته است (p= ۰/۰۲۸). علاوه بر این، آزمون آماری ANOVA نشان داد که میان بیان نسبی ژن *HOTAIR* در نمونه‌های توموری و متاستاز دور دست رابطه معناداری وجود دارد (p= ۰/۰۵)، به طوری‌که میانگین بیان این ژن در بیماران با متاستاز دور دست نسبت به حالت غیرمتاستازی بالاتر است. نتایج حاصل از این مطالعه ممکن است در آینده مدیریت تشخیصی–درمانی بیماران مبتلا به سرطان معده موثر باشد.

واژگان کلیدی: سرطان معده، بیان ژن، ژن *HOTAIR*، متاستاز

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: کلیات، بیان مسئله و اهمیت پژوهش

۱-۱- معده ۲

۱-۲- سرطان معده ۴

۱-۲-۱- عوامل محیطی مؤثر در بروز سرطان معده ۴

۱-۲-۲- عوامل ژنتیکی مؤثر در بروز سرطان معده ۵

۱-۲-۳- طبقه بندی و بیماری زایی کارسینومای معده ۶

۱-۲-۳-۱- سیستم طبقه بندی لارن ۷

۱-۲-۳-۲- سیستم طبقه بندی WHO ۸

۱-۲-۳-۳- طبقه بندی بر اساس محل ۹

۱-۲-۴- نحوه تعیین مرحله و درجه در سرطان معده ۹

۱-۲-۵- تغییرات ژنتیک مولکولی در سرطان معده ۱۲

۱-۳- RNAهای غیرکدشونده و سرطان ۱۳

۱-۳-۱- ژن *HOTAIR* ۱۶

۱-۴- اهداف ۱۹

۱-۴-۱- هدف کلی ۱۹

۱-۴-۲- اهداف جزئی ۱۹

۱-۴-۳- هدف کاربردی ۲۰

۱-۵- فرضیه ۲۰

۱-۵-۱- سؤالات پژوهشی ۲۰

۱-۵-۲- فرضیه پژوهشی ۲۰

فصل دوم: مواد و روش ها

۲-۱- مواد و وسایل ۲۲

۲-۱-۱- مواد شیمیایی عمومی و اختصاصی ۲۲
۲-۱-۲- دستگاه و وسیله های مورد استفاده ۲۴
۲-۲- نمونه گیری از انسان ۲۵
۲-۳- استخراج *RNA* کل سلولی ۲۶
۲-۳-۱- روش تهیه آب مقطرتیمارشده با DEPC ۰/۱٪ برای تیمار ظروف ۲۷
۲-۳-۲ روش تهیه آب تزریقی تیمارشده با DEPC ۰/۰۱٪ ۲۸
۲-۳-۳- استخراج *RNA* کل سلولی از بافت ۲۹
۲-۳-۴- استخراج *RNA* کل سلولی از رده ی سلولی ۳۱
۲-۴- بررسی کمی و کیفی *RNA* ی استخراج شده ۳۳
۲-۴-۱- Nanodrop ۳۳
۲-۴-۲- بررسی کیفی *RNA* استخراج شده با الکتروفورز ژل آگارز ۳۴
۲-۴-۲-۱- محلول ها وبافرهای مورد نیاز در الکتروفورز ۳۵
۲-۴-۲-۱-۱- محلول EDTA (pH ۸ و M ۰/۵) ۳۵
۲-۴-۲-۱-۲- بافر الکتروفورز(TBE (10X ۳۵
۲-۴-۲-۱-۳- محلول اتیدیوم بروماید (۱۰mg/µl) ۳۶
۲-۵- نسخه برداری معکوس- واکنش زنجیره ای پلیمراز (RT-PCR) ۳۹
۲-۵-۱- واکنش نسخه برداری معکوس ۳۹
۲-۶- واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) ۴۱
۲-۶-۱- طراحی پرایمر برای PCR ۴۲
۲-۶-۲- آماده سازی پرایمرهای PCR ۴۴
۲-۶-۳- واکنش PCR معمولی ۴۴
۲-۶-۴- واکنش PCR در زمان واقعی ۴۷
۲-۷- تجزیه و تحلیل آماری داده ها ۵۰

فصل سوم: نتایج

۳-۱- توصیف نمونه های انسانی ۵۲

۳-۲- بررسی کمی و کیفی RNA ی استخراج شده ۵۳
۳-۳- بهینه سازی شرایط واکنش Real-time qRT-PCR ۵۴
۳-۴- الگوی بیان ژن *HOTAIR* در نمونه های بافتی توموری و غیر توموری ۵۸

فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

۴-۱- ضرورت تحقیق، علت انتخاب ژن مورد مطالعه و مروری بر مطالعات ۶۲
۴-۲- چرا روش Real time PCR؟ ۶۵
۴-۳- بررسی الگوی بیان ژن *HOTAIR* در سرطان معده، تفسیر نتایج حاصله ۶۷
۴-۴- پیشنهادات ۶۹

فصل پنجم : منابع و ماخذ

منابع ۷۰

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱ بخش‌های مختلف معده..... ۲

شکل ۱-۲ ساختمان بافتی معده..... ۳

شکل۱-۳ تصویر شماتیک مسیرهای ایجاد سرطان معده..... ۸

شکل ۱-۴ سیستم TNM سرطان معده، نشان دادن عمق تهاجم..... ۱۰

شکل ۱-۵ سیستم TNM سرطان معده، برای درگیری گره‌های لنفاوی ۱۰

شکل۱-۶ مکانیسم پیشنهادی خاموشی جایگاه ۴۰ کیلوبازی *HOXD* توسط *HOTAIR* ۱۷

شکل ۲-۱ مراحل آماده سازی cDNA ۳۹

شکل۳-۱ RNA ی کل سلولی استخراج شده روی ژل آگارز یک درصد..... ۵۴

شکل ۳-۲ نتایج حاصل از ژل الکتروفورز محصولات RT-PCR ژن *TBP* ۵۴

شکل ۳-۳ نتایج حاصل از ژل الکتروفورز محصولات RT-PCR ژن *TBP* با رقت های مختلف از cDNA..... ۵۵

شکل ۳-۴ نتایج حاصل از ژل الکتروفورز محصولات RT-PCR ژن *HOTAIR* نمونه MCF-7 با استفاده از شیب دمایی مرحله Annealing ۵۶

شکل ۳-۵ نتایج حاصل از ژل الکتروفورز محصولات RT-PCR ژن *HOTAIR* با استفاده ازشیب دمایی مرحله Annealing..... ۵۶

شکل ۳-۶ نتیجه حاصل از ژل الکتروفورز محصولات RT-PCR ژن *HOTAIR* در دمای ۵۸ درجه سانتی گراد..... ۵۶

شکل ۳-۷ بهینه سازی شرایط تکثیر ژن مورد مطالعه و کنترل داخلی با استفاده از Real-time PCR ۵۷

شکل ۳-۸ تأیید هویت قطعات تکثیری برخی از محصولات Real-time PCR..... ۵۸

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۱ مرحله‌های مختلف سرطان معده طبق سیستم TNM..... ۱۱

جدول ۱-۲ تغییرات ژنتیک مولکولی شایع در سرطان معده..... ۱۳

جدول ۲-۱ مواد مورد استفاده در این پژوهش..... ۲۲

جدول ۲-۲ وسایل مورد استفاده در آزمایشگاه..... ۲۴

جدول ۲-۳ رابطه ی درصد ژل آگارز با اندازه ی مولکول DNA..... ۳۸

جدول ۲-۴ انواع رونوشت های ژن *HOTAIR* و شماره ی ثبت و تاریخ دریافت توالی آن ها از سایت Ensemble..... ۴۲

جدول ۲-۵ توالی پرایمرهای ژن های مورد بررسی..... ۴۳

جدول ۲-۶ مشخصات پرایمرها برای cDNA های *TBP* و *HOTAIR* انسانی..... ۴۴

جدول ۲-۷: اجزای واکنش PCR..... ۴۶

جدول ۲-۸ مراحل واکنش PCR..... ۴۶

جدول ۲-۹ برنامه دستگاه Light cycler..... ۵۰

جدول ۳-۱ مشخصات بیماران مبتلا به سرطان معده مورد بررسی در این مطالعه..... ۵۲

جدول ۳-۲ مقایسه Tm پرایمرهای *HOTAIR* از منابع مختلف..... ۵۵

جدول ۳-۳ رابطه بیان ژن *HOTAIR* و شاخص‌های کلینیکوپاتولوژیک نمونه‌های سرطان معده..... ۶۰

فهرست فرمول‌ها

عنوان **صفحه**

فرمول ۲-۱ رابطه تعیین غلظت RNA..... ۳۳

فرمول ۳-۱ محاسبه دمای اتصال آغازگر..... ۵۵

فرمول ۴-۱ کمی کردن سطح بیان نسبی ژن..... ۶۷

فهرست نمودارها

عنوان **صفحه**

نمودار ۳-۱ مقایسه ی میانگین بیان نسبی ژن *HOTAIR* در نمونه های توموری و غیر توموری جفت شده.....۵۹

Abbreviation

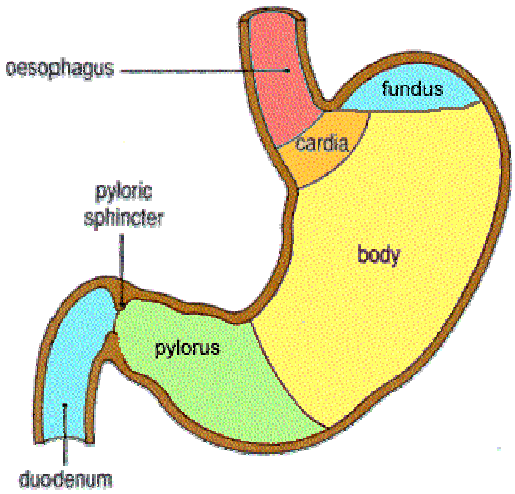
APC	Adenomatous Polyposis Coli
CRC	Colorectal cancer
DEPC	Di Ethyl Pyro Carbonate
eRNA	enhancer RNA
GC	Gastric Cancer
GISTs	Gastrointestinal stromal tumors
HCC	Hepatocellular carcinoma
HDGC	Hereditary Diffuse Gastric Cancer
HNPCC	Hereditary Non- Polyposis Colon Cancer
HOTAIR	HoxTranscript Antisense IntergenicRNA
lncRNA	long non-coding RNA
LOH	Loss Of constitutional Heterozygosity
MSI	Microsatellite Instability
ncRNA	non-coding RNA
PAR	Promoter-Associated RNA
piRNA	Piwi-interacting RNA
PRC2	PolycombRepressive Complex 2
TBP	TATA Binding Protein
TNM	primary Tumour, Regional lymph Nodes, Distant Metatasis
siRNA	small interfering RNA
snoRNA	small nucleolarRNA
snRNA	small nuclear RNA
WHO	World Health Organization

فصل اول

کلیات، بیان مسئله و اهمیت پژوهش

۱-۱- معده[۱]

معده بخش متسع دستگاه گوارش است که اعمال اصلی آن عبارتند از: ادامه هضم کربوهیدارت‌ها (که در دهان شروع شده است)، افزودن مایع اسیدی به غذای هضم شده و تبدیل آن توسط فعالیت عضلانی به یک توده چسبناک به نام کیموس[۲] و کنترل سرعت تحویل کیموس به روده ی باریک به گونه‌ای که هضم و جذب مؤثر امکان پذیر باشد و پیشبرد هضم اولیه پروتئین‌ها توسط آنزیمی به نام پپسین[۳]. معده به چهار قسمت تقسیم می‌شود: کاردیا[۴]، قعر یا فوندوس[۵]، تنه[۶] و پیلور[۷] (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: بخش‌های مختلف معده (Encyclopedia Britannica, lnc 2009)

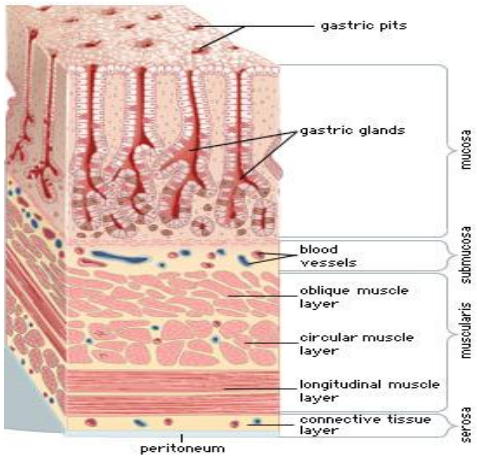
1 Gastric or Stomach
2 Chyme
3 Pepsin
4 Cardia
5 Fundus
6 Body
7 Pylorus

معده یک لوله‌ی توخالی است که دیواره متشکل از چهار لایه سلولی آن را احاطه کرده است: مخاط[1]، زیرمخاط[2]، لایه عضلانی[3] و سروز[4] (شکل ۱-۲).

مخاط معده، یک اپی‌تلیوم سطحی است که به درجات مختلف، درون لامینا پروپای[5] معده (بافت همبند شل غنی از عروق خونی و لنف) فرو می‌رود و تشکیل حفرات معدی[6] را می‌دهند. اپی‌تلیومی که سطح حفرات را می پوشاند، اپی‌تلیوم استوانه‌ای ساده است. غدد شاخه‌دار لوله‌ای به درون این حفرات تخلیه می‌شوند.

زیر مخاط، متشکل از بافت همبند شل با عروق لنفاوی و خونی زیاد و گاهی غدد لنفاوی است.

لایه عضلانی، از سلول‌های عضلانی صاف تشکیل شده است. معده توسط یک سروز نازک پوشیده شده است.



شکل ۱-۲: ساختمان بافتی معده (Encyclopedia Britannica, Inc 2009)

هم تومورهای خوش خیم و هم تومورهای بدخیم، از بسیاری از انواع سلول‌های اپی‌تلیالی مشتق می‌شوند. کارسینوم[7]، یک تومور بدخیم با منشأ اپی‌تلیال است. تومورهای بدخیم که از بافت اپی‌تلیال غده‌ای برمی خیزند، معمولاً آدنوکارسینوم[8] خوانده می‌شوند، این‌ها شایع‌ترین تومورهای بزرگسالان هستند. با توجه به این که مخاط و زیر مخاط معده، غنی از عروق لنفاوی یکپارچه هستند، سلول‌های سرطانی می توانند به نواحی مختلف معده، با فواصل مختلف از محل اولیه، مهاجرت کنند[۱, ۲].

1 Mucosa
2 Submucosa
3 Muscularis
4 Serosa
5 Lamina propria
6 Gastric pits
7Carcinoma
8 Adenocarcinoma

۱-۲- سرطان معده[1]

داده‌های آماری نشان می‌دهند که سرطان معده، رتبه دوم مرگ و میر ناشی از سرطان را بعد از سرطان ریه، در جهان به خود اختصاص داده است و به دلیل بهبودی و پاسخ به درمان نا مناسب وتأثیر جدی این سرطان بر زندگی بیمار یک چالش مهم در حوزه‌ی سلامت جهانی محسوب می‌شود[۳-۷].

مطالعات انجام شده بر روی میزان شیوع سرطان‌های مختلف در ایران در بازه زمانی ۲۰۰۶- ۲۰۰۳ نشان داده اند که سرطان معده بعد از سرطان پوست، شایع‌ترین سرطان در میان مردان ایرانی با تعداد مبتلایانی در حدود ۱۵ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و سومین سرطان شایع در زنان ایرانی با تعداد مبتلایانی در حدود ۷ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است. همچنین مطالعات صورت گرفته بر روی میزان مرگ ومیر ناشی از سرطان در ایران از ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۵ نشان داده اند که سرطان معده با میزان مرگ و میری درحدود ۱۲ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر، رتبه نخست مرگ ومیر ناشی از سرطان را دارد[۸].

۱-۲-۱- عوامل محیطی[2] مؤثر در بروز سرطان معده

سرطان معده یک بیماری چندعاملی[3] است و در نتیجه آسیب‌های پیاپی سلول با عوامل محیطی و تغییرات ژنتیکی شکل می‌گیرد[۹, ۱۰]. شایع‌ترین علت این سرطان، که در سال ۱۹۹۴ از سوی سازمان سلامت جهانی[4] به‌عنوان کارسینوژن کلاس I شناخته‌شد، عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌باشد [۱۰, ۱۱]. حدود ۵۰ درصد جمعیت جهان آلوده به هلیکو باکتر پیلوری هستند؛ اما کم‌تر از ۱۰درصد آن‌ها دچار التهاب و زخم و درصد کم‌تری درنهایت مبتلا به سرطان معده می‌شوند. برهمکشن پیچیده بین میزبان و پاتوژن تعیین کننده‌ی گسترش التهاب مزمن[5] درجهت سرطان معده است. تفاوت‌های جغرافیایی در شیوع این سرطان را می توان به تأثیر سایر عوامل خطر نسبت داد[۷]. این عوامل عبارتند از:

رژیم‌های غذایی پرنمک

فرضیه رژیم‌های غذایی پرنمک و افزایش خطر ابتلا به سرطان معده ابتدا در سال ۱۹۶۵ بیان شد[۶]. نمک باعث القاء التهاب معده، جهش های اندوژن و تحریک تکثیر سلول‌های اپی‌تلیالی می شود و مصرف زیاد آن اغلب همراه چندین عامل دیگر در نهایت منجر به از دست دادن سلول‌های جداری[6] (سلول‌ها در نیمه فوقانی غدد معده) و ایجاد سرطان معده می گردد[۳, ۶].

---

1 Gastric cancer (GC)
2 Environmental factors
3 Multifactorial
4 World Health Organization = WHO
5 Chronic inflammation
6Paritetal

نیتریت ونیترات ترکیبات N- نیتروز (NNC) اثر کارسینوژنی دارند. نیتریت و نیترات موجود در مواد غذایی در معده با اسید معده ترکیب می شوند و ترکیبات نیتروزی ایجاد می‌کنند و خطر سرطانی شدن سلول‌های معده را افزایش می دهند. منابع اصلی نیتریت و نیترات به ترتیب سبزیجات و گوشت‌های پرورده هستند. آب نیز دارای نیترات است؛ اما معمولاً مقدار نیتریت آن بسیارکم است[۳, ۶].

ویروس اپشتن بار[1]

ویروس اپشتن بار در برخی از آدنوکارسینوماهای معده مشاهده شده است. به همین علت، این احتمال وجود دارد که آلودگی با این ویروس در ایجاد آدنوکارسینوما نقش داشته باشد؛ اما اطلاعات دقیق در این زمینه محدود است[۶].

عادت‌های رفتاری مانند سیگارکشیدن و مصرف الکل

سیگارکشیدن میزان پروستاگلاندین‌ها[2]، که تمامیت مخاط معده را حفظ می کنند، را کاهش می دهد و اثر کارسینوژنی آلودگی هلیکو باکتر پیلوری را افزایش می دهد. همچنین در افرادی که به طور مداوم نوشیدنی‌های الکلی مصرف می‌کنند احتمال التهاب معده افزایش می یابد[۳, ۱۰].

پرتوهای یونیزه کننده، کم‌خونی وخیم[3]، رژیم‌های غذایی غنی از نشاسته و برخی از مشاغل مانند کشاورزان، کارگران معدن، ماهی‌گیران و ... احتمال ابتلا به سرطان معده را افزایش می دهند و از سویی دیگر، مصرف میوه جات و سبزیجات تازه با کاهش ریسک ابتلا ارتباط دارد[۳, ۴, ۶].

در چندین دهه‌ی اخیر، شیوع سرطان معده در بسیاری از کشورهای توسعه یافته، به خاطر بهبود شرایط بهداشتی، تغییر رژیم غذایی و کاربرد گسترده‌ی آنتی‌بیوتیک‌ها در آلودگی هلیکو باکتر پیلوری کاهش یافته است[۷].

۱-۲-۲- عوامل ژنتیکی مؤثر در بروز سرطان معده

در اکثریت سرطان های انسان، الگوی واضح وراثتی و محیطی کاملاً تعریف شده ای وجود ندارد. سرطان معده در اکثر موارد تک گیر[4] است و فراوانی موارد ارثی این سرطان بین ۳-۱ درصد است[۱۱]. اولین مورد سرطان معده ارثی در خانواده ناپلئون گزارش شد. با توجه به این‌که اعضای خانواده معمولاً در شرایط محیطی مشابه زندگی می‌کنند، در بسیاری از سرطان‌ها، تمایز بین عامل‌های سبب شناسی[5] ژنتیکی و محیطی همواره مشخص نیست[۳].

1 Epstein- Barr Virus
2 Prostaglandins
3 Pernicious anemia
4 Sporadic
5 Etiology

یک نوع سرطان معده ارثی شناخته شده، کارسینومای ارثی منتشر معده[1] است. در یک سوم مبتلایان این نوع سرطان، جهش‌های غیرفعال کننده در ژن سرکوبگر تومور E- کادهرین[2] (CDH1) در رده‌ی زایا[3] با الگوی اتوزومال غالب شناسایی شده است. این سرطان معمولاً با فقدان هتروزیگوسیتی[4] رخ می‌دهد که هر دو آلل ژن CDH1 غیرفعال می‌شوند. فردی با جهش CDH1 به احتمال ۷۰ درصد در طول حیات خود به این سرطان مبتلا خواهد شد. E- کادهرین، پروتئین بین سلولی است، که تقسیم سلولی را از طریق برهم‌کنش با B- کادهرین تنظیم می‌کند[۱۱-۱۳]. علاوه براین، مبتلایان به سندرم های Lynch II (سرطان وراثتی غیرپولیپوز کولورکتال[5])، پولیپوز کلی آدنوماتوز[6] و سندرم لی- فرامنی[7] و افراد با جهش در ژن سرکوبگر تومور BRCA2 در خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان معده می باشند[۱۱].

گروه خونی هر فرد توسط توسط ژنتیک تعیین می‌شود و بنابراین وابستگی یک گروه خونی ویژه با یک بیماری نقش احتمالی ژنتیکی را در سبب شناسی پیشنهاد می‌کند. مطالعات یک رابطه و وابستگی بین گروه خونی A و سرطان معده را نشان می دهند. افراد با گروه خونی A در مقایسه با سایر گروه های خونی به احتمال بیشتری به این سرطان مبتلا می شوند، زیرا نسبت به سایرین، بیش‌تر مستعد آلودگی با هلیکو باکتر پیلوری هستند[۱۴].

همچنین تقریباً در تمام کشورها مردان دو برابر زنان به سرطان معده مبتلا می‌شوند[۳].

۱-۲-۳- طبقه بندی و بیماری زایی[8] کارسینومای معده

کارسینومای معده یک بیماری هتروژن است و سیستم‌های طبقه بندی زیادی برای پوشش دادن جنبه‌های مختلف این تومورها درنظر گرفته شده است[۱۵]. از نظر بافت شناسی[9] یا محل، تومورهای معده را می توان به زیرگروه‌های متفاوتی تقسیم بندی کرد[۱۰]. از میان سیستم‌های طبقه بندی پیشنهاد شده از نظر بافت شناسی، سیستم طبقه بندی لارن[10] و WHO رایج‌تر از بقیه‌ی سیستم‌ها هستند[۳]. در این بخش ابتدا به شرح سیستم طبقه بندی لارن و WHO می‌پردازیم، سپس طبقه بندی تومورهای معده را از نظر محل مورد بررسی قرار می دهیم.

1 Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC)
2 E- cadherin
3 Germline
4 Loss of constitutional heterozygosity (LOH)
5 Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)
6 Adenomatous polyposis coli (APC)
7 Li- Fraumeni
8 Pathogenesis
9 Histology
10 Lauren