



Analysis of Cyclooxygenase-1 (COX-1) Expression in Human Gastric Adenocarcinoma Tumors

Samaneh Vahidifar¹, Maryam Eidi^{2*}, Amirnader Emami Razavi³¹MSc, Department of Genetics, Biological Sciences College, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin-Pishva, Iran²Full Professor, Department of Biology, Biological Sciences College, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin-Pishva, Iran³Full Professor, Iran National Tumor Bank, Cancer Institute of Iran, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info

Abstract

Article History:

Recived 2025.01.05

Revised 2025.01.29

Accepted 2025.03.08

KeyWords:

gastrocarcinoma
gene expression
cyclooxygenase-1
RT-PCR method
human

*Corresponding author:

E-mail address:

maryameidi@gmail.com

Introduction: Gastric cancer is one of the most aggressive human malignancies worldwide. The identification of molecular markers that can predict its prognosis is crucial for reducing mortality. Inflammation is a known carcinogenic factor, and cyclooxygenase enzymes, which play a key role in prostaglandin production, contribute to inflammatory processes. This study aimed to investigate the expression of cyclooxygenase-1 (COX-1) in human gastric adenocarcinoma tumors.

Materials and Methods: In this study, 30 gastric adenocarcinoma tumor tissue samples and 30 adjacent healthy tissue samples were collected and pathologically examined. COX-1 expression in both tumor and healthy samples was evaluated using Real-time PCR. Histopathological analysis was also performed. The relationship between gene expression and various factors, including smoking, lymph node involvement, and gender, was assessed.

Results: COX-1 expression in tumor tissues showed a 1.97-fold change compared to healthy tissues, which was not statistically significant ($P > 0.05$). Furthermore, no significant correlation was found between COX-1 expression and various parameters such as smoking, family history, tumor stage, tumor grade, lymph node involvement, age, or tumor location ($P > 0.05$). However, a significant increase in COX-1 expression was observed in males compared to females ($P < 0.05$). Additionally, a significant correlation was found between increased gene expression and larger tumor size ($P < 0.05$).

Conclusion: Based on the present study, COX-1 expression cannot be used as a prognostic marker for diagnosing gastric cancer. However, a definitive conclusion requires a larger sample size. Therefore, further investigation with a larger cohort is recommended.

Cite this article: S Vahidifar, M Eidi, A Emami Razavi. Evaluation of cyclooxygenase-1 expression in human gastro carcinoma cells. Iranian Journal of Biological Sciences. 2024; 19 (4): 55-65



Publisher: Islamic Azad University of Varamin – Pishva branch

Print ISSN: 1735-4226

Online ISSN: 1727-459X

This is an open access article under the: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۱ در سلول های گاستروکارسینومای انسان

سمانه وحیدی فر^۱، مریم عیدی^۲، دکتر امیر نادر امامی رضوی^۳

^۱ کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیست، واحد ورامین - پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران
^۲ استاد تمام، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین - پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران
^۳ استاد تمام، بانک ملی تومور ایران، انستیتو کانسر ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

مقدمه: سرطان معده یکی از بدخیم ترین سرطان های انسان در سراسر جهان است و کشف مولکولی که بتواند پیش آگهی از سرطان معده بدهد، در کاهش مرگ و میر آن موثر است. طبق مطالعات صورت گرفته التهاب یکی از عوامل سرطان را محسوب می شود و آنزیم های سیکلواکسیژناز که در تولید پروستاگلاندین ها نقش دارند در ایجاد التهاب موثرند. هدف از این مطالعه بررسی بیان سیکلواکسیژناز-۱ در تومورهای آدنوکارسینومای معده انسان میباشد

تاریخچه مقاله

ارسال ۱۴۰۳/۱۰/۱۶
 بازنگری ۱۴۰۳/۱۱/۱۰
 پذیرش ۱۴۰۴/۱۲/۱۸

مواد و روش: در این مطالعه تعداد ۳۰ نمونه بافت توموری آدنوکارسینومای معده و ۳۰ نمونه بافت سالم اطراف آن جمع آوری و بررسی پاتولوژیکی انجام شد. بیان سیکلواکسیژناز-۱ در نمونه های تومور و سالم به روش Real time PCR بررسی شد و بافت شناسی نمونه ها انجام شد. سپس ارتباط بین بیان ژن با فاکتورهای مختلف از جمله مصرف سیگار، درگیری غدد لتفاوی و جنسیت مورد بررسی قرار گرفت

کلمات کلیدی

گاستروکارسینوما
 بیان ژن
 سیکلواکسیژناز-۱
 روش RT-PCR
 انسان

یافته ها: بیان سیکلواکسیژناز-۱ در بافت توموری نسبت به بافت های سالم تغییر ۱/۹۷ برابری داشت ($P > 0.05$) که معنی دار نمی باشد. همچنین بین بیان سیکلواکسیژناز-۱ و پارامترهای مختلفی از جمله مصرف سیگار، سابقه خانوادگی، مرحله تومور، درجه تومور، درگیری غدد لتفاوی، سن، محل درگیری تومور ($P > 0.05$) ارتباط معنی داری وجود نداشت، ولی در خصوص جنسیت، افزایش بیان ژن در آقایان بیشتر از خانم ها مشاهده شد که معنی دار ($P < 0.05$) می باشد. و همچنین رابطه بین افزایش بیان ژن و افزایش سایز تومور ارتباط معناداری وجود دارد ($P < 0.05$)

نتیجه گیری: با توجه به مطالعه حاضر از مقایسه بیان این ژن در تشخیص سرطان معده به عنوان یک پیش آگهی نمی توان استفاده کرد. هر چند نظر قطعی را در جامعه آماری بزرگتر می توان ارائه نمود. لذا پیشنهاد می شود در حجم نمونه بالاتر بررسی نمایند

* مسئول مکاتبات:

maryameidi@gmail.com

شیوه آدرس دهی این مقاله: شیوه آدرس دهی این مقاله: س وحیدی فر، م عیدی، ا ن امامی رضوی. بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۱ در سلول های گاستروکارسینومای انسان. مجله دانش زیستی ایران. ۱۹:۱۴۰۳ (۴): ۶۵-۵۵



مقدمه

سرطان یکی از بزرگترین چالش‌های بهداشت عمومی در سراسر جهان است و هنوز رویکردهای مکملی برای افزایش قابلیت‌توجه اثربخشی درمان‌های استاندارد ضدسرطان در دسترس نیست (۱). سرطان معده پنجمین سرطان شایع و سومین عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان می باشد (۲). هر ساله در سراسر جهان حدود ۹۹۰ هزار نفر مبتلا به سرطان معده میشوند که به‌طور تقریبی از این تعداد ۷۳۸ هزار نفر آنها می‌میرند. شیوع سرطان معده در مردان دو تا سه برابر بیشتر از زنان است (۳). سرطان معده در ایران با شیوع سالانه ۷۳۰۰ نفر، یکی از پنج سرطان شایع در مردان و زنان ایرانی است که اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در هر دو جنس در ایران می‌باشد، زیرا اکثر بیماران در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده میشوند. همچنین، میزان بقا پنج ساله در ایران کمتر از ۲۵ درصد برآورد شده است (۴). طبقه‌بندی جدید سرطان‌های معده که بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی، ژنوتیپ و فنوتیپ‌های مولکولی تقسیم شده است؛ به درک بهتری از ویژگی‌های هر زیرگروه از این بیماری کمک میکند و تشخیص، پیشگیری و درمان به موقع را آسانتر مینماید (۵). ترکیبی از عوامل محیطی و ژنتیکی از جمله کم خونی شدید، گروه خونی A، رژیم غذایی پرچرب، نمک زیاد و پر ازت، سابقه عفونت با هلیکوباکتر پیلوری، ویروس EBV، عوامل ژنتیکی، ضایعات پیش از بدخیمی معده و مصرف دخانیات از موارد ایجاد کننده سرطان معده به حساب می آیند (۵). اصولاً سرطان یک بیماری ژنتیکی است و فاکتورهای محیطی با اثر بر بیان ژن‌های غیرطبیعی یا اختلال در بیان ژن‌های طبیعی سبب بروز آن میشوند. هر چند تغییرات ژنتیکی هنوز به خوبی مشخص نیست، اما عوامل ژنتیکی و اپیژنتیکی مختلفی برای آن در نظر گرفته شده است (۶). در اواخر قرن ۲۰ تعداد زیادی از تحقیقات منجر به پیشنهاد التهاب مزمن به‌عنوان یکی از ویژگی‌های امکان‌پذیر برای توسعه سرطان مطرح شد. سرطان ممکن است در شرایط التهاب مزمن مرتبط با عفونتهای مداوم، آسیب ناشی از ایمنی یا قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض تحریک‌کننده‌ها ایجاد شود. فرایند سلول‌های التهابی و واسطه‌ها را میتوان در اکثر بافتهای تومور تشخیص داد، جایی که آنها بر سلول‌های توموری و استرومایی تأثیر می‌گذارند. پروستاگلاندینها و

ترومبوسان‌ها مولکول‌های سیگنالینگ لیپیدی هستند که از طریق عمل ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز COX و COX₂ از اسید آراشیدونیک بدست می‌آیند. COX₁ در چندین سرطان انسانی افزایش می‌یابد و از طریق مدل‌های تجربی با نقش پاتوژنتیک ظاهر میشود (۷). ژن COX₁ در ناحیه کروموزومی ۹q۳۲-۳۳q۳۳، دارای ۱۱ اگزون، وزن مولکولی ۲۲ kb و فاقد بخش TATA BOX است. تفاوت اصلی ژن‌های COX₁ و COX₂ این است که ژن COX₂ دارای نواحی تنظیمی بزرگتری نسبت به ژن COX₁ است. القاءکننده‌های ژن COX₂ نیتریک اکسید سنتاز (iNos)، روغن دانه های چرب (HFCO)، انکوژن‌های Scr.ras، اینترلوکین-آلفا، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد تغییرشکل بتا (TGFB)، فاکتور توموری نکروز-آلفا، اشعه ماوراء بنفش (UVB)، بنزو، پیرن و آندوژن‌ها می باشند (۸)

آنزیم COX₁ باعث تولید پروستاگلاندین‌هایی میشود که در عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی مثل نگهداری موکوس معده و تنظیم جریان خون کلیوی دخیل می‌باشند (۹). داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نظیر ایندومتاسین، ایبوپروفن و آسپرین جزء مهارکننده های برگشتناپذیر آنزیم هستند. سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با اسید آراشیدونیک برای اتصال به جایگاه فعال رقابت کرده و باعث مهار برگشتپذیر دو ایزوژیم میشوند (۹). لذا با توجه به اینکه کشف مولکولی که بتواند پیش آگهی از سرطان معده بدهد، در کاهش مرگ و میر موثر خواهد. از آنجایی که آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ در تولید پروستاگلاندین های دخیل در نگهداری موکوس معده و ایجاد التهاب نقش دارند و در چندین سرطان افزایش بیان داشته است، احتمال دارد در ایجاد سرطان معده نیز نقش داشته باشند. هدف از مطالعه حاضر بررسی بیان COX-۱ در سلول‌های گاستروکارسینوما ی انسان میباشد

مواد و روش ها

نمونه گیری

مطالعه حاضر از نوع مطالعه مورد- شاهدهی (Case / Control) میباشد و در مجتمع انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) در سال ۱۳۹۶ انجام گرفته است. نمونه های بیولوژیک مورد استفاده در این تحقیق از بانک بین المللی بافتهای تومورال ایران وابسته به انستیتو کانسر دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شده است. تعداد ۳۰ نمونه بافت توموری و ۳۰ نمونه بافت نرمال (بافت مجاور تومور با فاصله کمتر از پنج سانتیمتر) زیر نظر و تأیید جراح، بعد از اخذ رضایت آگاهانه از بیماران مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده بین سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۴ جمعآوری شده است. نمونههای مذکور بلافاصله پس از جدا شدن در شرایط عاری از RNAase در کرایوتیوب قرار گرفته و در شرایط ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد و بررسی پاتولوژیکی و بافت شناسی انجام شد. افرادی که مبتلا به سایر سرطانها و بیماری التهابی دیگر بودند و یا اینکه قبل از عمل جراحی تحت شیمی درمانی یا پرتودرمانی قرار گرفته بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. اطلاعات دموگرافی مانند مصرف سیگار (Smoking Status)، سابقه خانوادگی (Family History)، مرحله تومور (Stage)، درجه تومور (Grade)، درگیری غدد لنفاوی (Lymph vascular invasion)، سن (Age)، محل درگیری تومور (Site of primary)، جنسیت (Gender) و سایز تومور (Tumor size) ثبت گردید

مطالعات بافت شناسی

تومورهای مورد بررسی در این مطالعه توسط متخصص پاتولوژی بررسی گردید و از نظر درجه و تمایز یافتگی و وجود گره های لنفاوی تقسیم بندی شد، که بدین شرح می باشد: T₁: تومور رشد خود را از دیواره های معده آغاز نموده، T₂: تومور به درون لایه های عضلانی معده نفوذ نموده، T₃: تومور به لایه بیرونی معده راه یافته، T₄: تومور در پوشش بیرونی معده وجود دارد. همچنین، نمونه ها از نظر درجه، مرحله و وجود گره های لنفاوی، نیز مورد بررسی قرار گرفتند و به گروه های II (Moderately differentiated)، III (Poorly differentiated)، IV (Undifferentiated) و X (Unknown) (differentiated) تقسیم گردیدند.

بررسی بیان ژن COX1 به روش Real-time PCR

۵۰ میلی گرم از بافت جدا شد و بعد از تخلیص RNA، کیفیت و کمیت ۶۰ نمونه RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانو درآپ (Thermo scientific-Nanodrop۲۰۰۰) انجام شد. همچنین کیفیت RNA استخراج شده به وسیله الکتروفورز روی ژل آگاروز ۱٪ سنجیده شد که باندهای S₂₈ و S₁₈ و S₀ مربوط به RNA ریپوزومی در ژل آگاروز نشان دهنده عدم تجزیه و خرد شدن RNA است. جهت انجام واکنش Real Time PCR پرایمرهای اختصاصی را با استفاده از نرم افزار ۷،۶ AlleleID و بانک اطلاعاتی NCBI با توجه به پارامترهای مختلف فیزیکی- شیمیایی از جمله طول محصول واکنش، طول پرایمر، دمای ذوب و سایر موارد طراحی پرایمر صورت گرفت (جدول ۱). بعد از ساخت cDNA، با روش RealtimePCR میزان بیان ژن COX1 اندازه گیری گردید. به منظور انجام واکنش Real Time PCR حجم نهایی هر میکروتیوپ ۲۰ میکرولیتر لحاظ شد که حاوی ۱۰ پیکو مول از پرایمرهای جلوبر و برگشتی مربوط به هر ژن، ۴۰ نانوگرم cDNA، ۱۰ میکرولیتر mastermix و ۷ میکرولیتر آب RNase free بود. در این واکنش ژن β -actin به عنوان ژن مرجع در نظر گرفته شدند. در این تحقیق برنامه زمانی دمایی دستگاه PCR (مدل ABI ۷۳۰۰، Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) به صورت ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه، مرحله دوم ۹۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و مرحله آخر دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۸ دقیقه صورت گرفت. به منظور افزایش دقت آزمایش هر مرحله دو بار انجام شد. پس از اتمام کار، CT مربوط به ژن های COX1 و β -actin ثبت شد تا با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ به بررسی تفاوت میزان بیان نسبی ژن در دو گروه توموری و حاشیه سالم پرداخته شود. پس از میانگین گرفتن از میزان بیان ژن COX1 و β -actin، مقدار ΔCT در هر دو گروه شاهد و کنترل از تفاضل این دو عدد محاسبه گردید، در گام بعدی با تفریق نمودن میزان ΔCT تومور از سالم مقدار $\Delta\Delta CT$ محاسبه شد که با قرار دادن در فرمول $Fold\ Change = 2^{-\Delta\Delta CT}$ ، میزان Fold Change برای نمونه های توموری به دست آمد.

جدول ۱. توالی پرایمر های مورد استفاده از واکنش RealtimePCR

ژن	توالی آغازگرها (5'-3')	Product (bp)
<i>COX1 (R)</i>	GCAGGAAATAGCCACTCAGC	141
<i>COX1 (F)</i>	GTGTGTGTGACCTGCTGAAG	
<i>β-actin (R)</i>	TGCTTGCTGATCCACATCTG	151
<i>β-actin (F)</i>	GCACCACACCTTCTACAATG	

آنالیز آماری

از نرم افزار (SPSS version ۲۲) و تست T-Test و تست پارامترها استفاده شد
Correlation برای مقایسه بیان ژن و تعیین ارتباط بین

یافته ها

اطلاعات دموگرافی

یک فرد دریافت شده، مشخصات افراد گروه
کنترل و شاهد یکسان میباشد (جدول ۲)

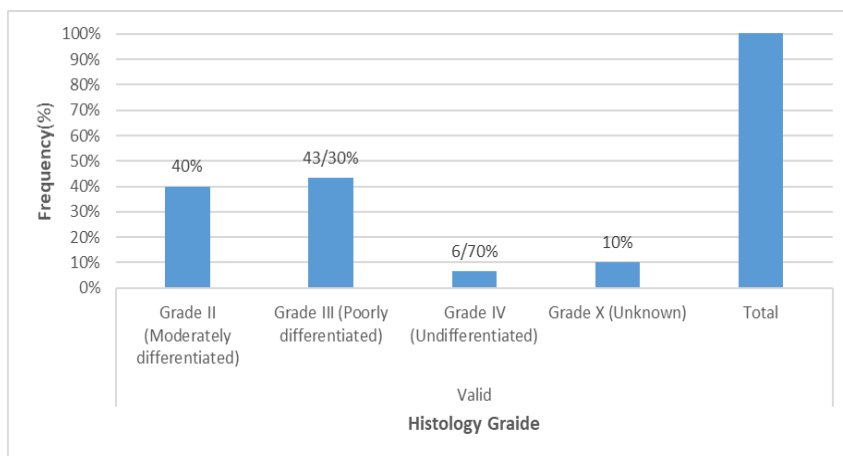
از انجایی که بافت نرمال و سرطانی هر دو از

جدول ۲. اطلاعات دموگرافی افراد شرکت کننده در مطالعه (n=۳۰)

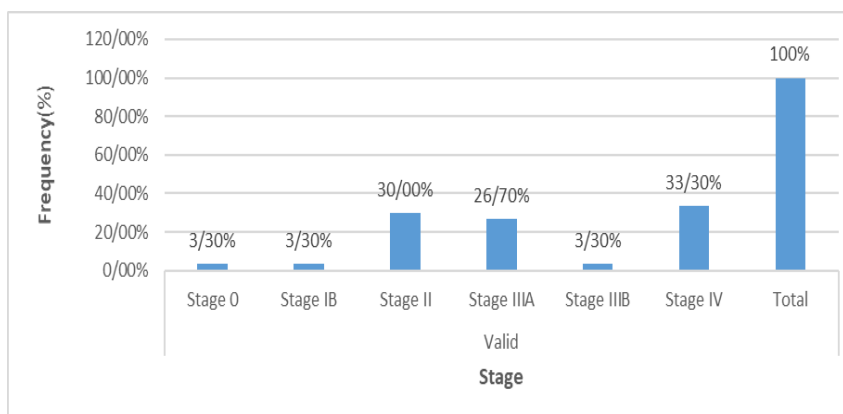
ویژگی ها	(%) تعداد
Age	
≤ 64	12 (40)
> 64	18 (60)
Gender	
Female	9 (30)
Male	21 (70)
Smoking Status	
Present	25(83)
Absent	5(17)

است) بودند و کمترین فراوانی نمونه های تومور (۳/۳٪) مربوط به مراحل IB (تومور به بافت اطراف معده انتشار نیافته است)، IIIB، (تومور به دیواره معده انتشار یافته و در این حالت ممکن است تومور به سایر قسمت های بدن گسترش نیافته باشد) بود (همودار۲). در خصوص سایر تومورها، آنها را به دو گروه <۵ و ≥۵ تقسیم نموده که اندازه ۴۳/۳٪، >۵ و ۵۳/۳٪، در گروه دوم ≤۵ بودند (همودار۳)

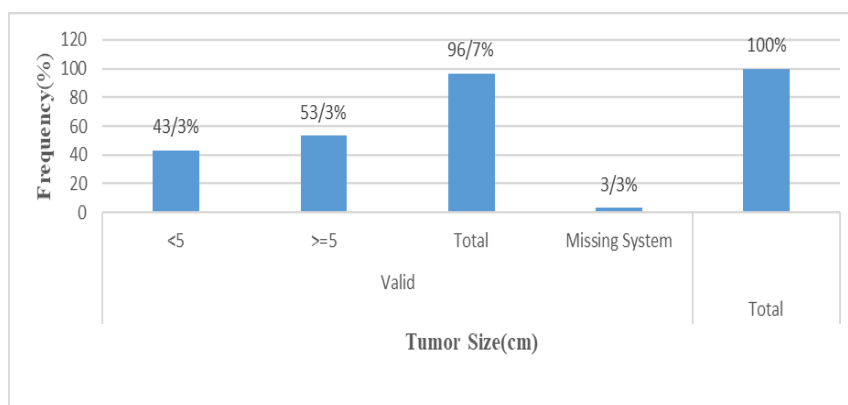
در آنالیز توصیفی مشخص شد، بیشترین فراوانی ۴۳/۳٪ نمونه ها در درجه III و سپس ۴۰٪ در درجه II و کمترین فراوانی ۶/۷٪ در درجه IV بود (همودار۱). در خصوص مراحل مختلف تومور، ۳۳/۳٪ نمونه ها در مرحله IV (تومور به قسمت های دور بدن گسترش یافته)، ۳۰٪ نمونه ها در مرحله های II (سرطان هنوز به مناطق دور انتشار پیدا نکرده است)، و ۳۶/۷٪ نمونه ها در مرحله IIIA (سرطان به سایر قسمت های بدن متاستاز داده



نمودار ۱. فراوانی گرید های مختلف در نمونه های توموری



نمودار ۲. فراوانی استیج های مختلف تمایز در نمونه های توموری



نمودار ۳. سایز نمونه های توموری

خانوادگی، مرحله تومور، درجه تومور، درگیری غدد لنفاوی، سن، محل درگیری تومور و... (جدول ۳) مورد بررسی قرار گرفت ($P < 0.05$) که معنی دار نمی باشد. ولی در خصوص جنسیت، افزایش معنی داری مشاهده شد و همچنین رابطه بین بیان ژن و افزایش سایز تومور، مورد بررسی قرار گرفت که ارتباط معناداری وجود دارد ($P < 0.05$).

میانگین ΔCT در بافت های توموری افراد بیمار $3/40 \pm$ و $7/13$ و در بافت های نرمال $6/32 \pm 4/1$ است بر همین اساس میزان میانگین Fold change در این مطالعه، $1/97$ درصد محاسبه گردید که با در نظر گرفتن میزان ۱ برای Fold change بافت های نرمال افزایش $97/1$ درصدی در بافت های توموری مشاهده می شود ($P < 0.05$) که از نظر آماری معنی دار نمی باشد پارامترهای مختلفی از جمله مصرف سیگار، سابقه

جدول ۳. ارتباط بین ژن $cox1$ و پارامتر های مختلف

Characteristics	N (%)	Mean $\pm$ Std	P value
Age			
≤ 64	12 (40)	$2,2 \pm 3,6$	0.3
> 64	18 (60)	$1,7 \pm 2,6$	
Gender			
Female	9 (30)	$4,41 \pm 4,36$	0.002
Male	21 (70)	$0,92 \pm 1,36$	
Site of primary			
Cardia	9 (30)	$1,24 \pm 1,5$	0.7
Antrum	5 (16.7)	$3,99 \pm 3,8$	
Body	16 (53.3)	$1,74 \pm 3,2$	
Tumor size			
< 5 cm	13 (43.3)	$2,64 \pm 4,16$	0.02
≥ 5 cm	17 (56.7)	$1,46 \pm 1,7$	
Grade			
Low Grade (I&II)	15 (50)	$1,9 \pm 3,3$	0.9
High Grade (III&IV)	15 (50)	$2,04 \pm 2,8$	
Stage			
Low stage (I & II)	20 (67)	$1,59 \pm 2,9$	0,4
High stage (III & IV)	10 (33)	$2,7 \pm 3,1$	
Lymph vascular invasion			
Present	20 (67)	$1,9 \pm 2,5$	0,4
Absent	10 (33)	$2,01 \pm 3,9$	
Perineural invasion			
Present	18 (60)	$2,1 \pm 2,6$	0,8
Absent	12 (40)	$1,7 \pm 3,6$	
Family History			
Present	7 (23)	$1,3 \pm 1,6$	0,1
Absent	23 (76)	$2,17 \pm 3,3$	
Smoking Status			
Present	25 (83)	$2,1 \pm 3,2$	0,1
Absent	5 (17)	$1,1 \pm 1,4$	

بحث

تاکید کرده‌اند (۱۷). Fosslein و همکاران در سال ۲۰۰۰ با بررسی بیان $COX\backslash$, $COX\backslash$ در نمونه بافتی بیماران مبتلا به سرطان کولون مقادیر افزایش یافته ای از $COX\backslash$, $COX\backslash$ را مشاهده کردند (۱۸). Erovic و همکاران در سال ۲۰۰۳ با بررسی ایمونوهیستوشیمیایی نمونه های سرطان دهان دریافتند که بیان $COX\backslash$ در مقایسه با $COX\backslash$ در سلول های تومورال افزایش یافته است (۱۹).

Mazhar و همکاران در سال ۲۰۰۵ تاثیر بازدارندگی داروهای $COX\backslash$, $COX\backslash$ را بر روی سلول های بدخیم به عنوان یک واسطه شیمیایی در ایجاد التهابات، نشان دادند (۲۰). Guo و همکاران در سال ۲۰۰۵ افزایش بیان آنزیم سیکلواکسیژناز را در سلول های سرطانی مغز گزارش داده اند (۲۱). Sushma و همکاران در سال ۲۰۱۵ افزایش غیرمعنی دار میزان بیان $COX\backslash$ را در بیماران دیابتی نوع ۲ گزارش کردند (۲۲). Malerba و همکاران در سال ۲۰۱۹ بیان بیش از حد سیکلواکسیژناز-۱ را در مراحل اولیه و پیشرفت سرطان تخمدان مشاهده کردند (۲۳). Zolfaghari و همکاران در سال ۲۰۲۲ با بررسی بیان سیکلواکسیژناز ۲ در سلول های گاستروکارسینوما انسانی، افزایش غیرمعنی دار بیان آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ را مشاهده کردند (۱۱).

Ganduri و همکاران در سال ۲۰۲۲ با بررسی سرطان کولورکتال افزایش بیان سیکلواکسیژنازها را گزارش کردند (۲۴). Liu و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند، میزان بیان $COX\backslash$ می تواند به عنوان شاخصی برای وضعیت شناسایی اسپرم با کیفیت استفاده شود (۲۵). Prescott و همکاران در سال ۲۰۰۰ دریافتند که غالباً ایجاد تومور با القاء میزان بالا $COX\backslash$ می باشد و $COX\backslash$ بدون تغییر باقی می ماند (۲۶). Vitale و همکاران در سال ۲۰۱۶ بر دخالت $COX\backslash$ در سرطان زایی، پاتوژنز، التهاب عصبی، بیماری های قلبی عروقی و درد تاکید کرده اند (۲۷).

Khan و همکاران در سال ۲۰۲۲ نقش انواع مختلف COX ، به ویژه $COX\backslash$ و $COX\backslash$ را در ایجاد آسیب به اندام هایی مانند مغز، نخاع، قلب، کلیه، کبد و روده بیان کردند (۲۸). Zeng, YI در سال ۲۰۱۸ نقش COX را در پیشرفت سرطان تخمدان و استفاده درمانی از مهارکننده های COX به عنوان یک ابزار درمانی مهم در درمان سرطان مورد بررسی قرار دادند (۲۹). Hashemi و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان دادند، سیکلواکسیژناز-۲ در بسیاری از انواع سرطان ها بیان می شود که مقاومت آپوپتوتیک، تکثیر، رگرایی،

سرطان معده یکی از شایع ترین و بدخیم ترین سرطان های انسان در سراسر جهان است. اثربخشی بالینی درمان های مرسوم محدود است و میانگین بقای کلی برای سرطان معده در مراحل پیشرفته تنها حدود ۸ ماه است (۱۰). تغییرات ژنتیکی درگیر در شروع و پیشرفت سرطان معده، هنوز به خوبی مشخص نیست، اما عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی مختلفی برای آن در نظر گرفته شده است (۱۱). به طور مداوم در سراسر جهان میزان بروز سرطان معده کاهش یافته است که این موضوع ممکن است با بهبود حفظ غذا، مصرف زیاد میوه و سبزیجات تازه، رعایت استانداردهای بهداشتی و پیشرفت در ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری توجیه شود (۱۲). استراتژی های پیشگیری اولیه، با هدف کاهش عوامل خطر منجر به کاهش بروز سرطان معده می شود. متأسفانه، بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده در مراحل آخر که درمان اغلب بی نتیجه است، تشخیص داده می شوند (۱۳). یکی از ژن های موثر در سرطان دستگاه گوارش، سیکلواکسیژناز می باشد. سیکلواکسیژناز آنزیمی کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین ها می باشد و دارای دو ایزوژیم $COX\backslash$, $COX\backslash$ در انسان است (۱۴). نقش سیکلواکسیژنازها (به ویژه $COX\backslash$) و پروستاگلاندین ها (به ویژه PGE_2)، در التهاب مربوط به سرطان به طور گسترده ای بررسی شده است. $COX\backslash$ در چندین سرطان انسانی افزایش می یابد و از طریق مدل های تجربی نقش پاتوژنتیک ظاهر می شود (۷). آنزیم $COX\backslash$ باعث تولید پروستاگلاندین هایی می شود که در عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی مثل نگهداری موکوس معده و تنظیم جریان خون کلیوی دخیل می باشند. در حالی که $COX\backslash$ ساخت پروستاگلاندین ها را در بافت های نئوپلاستیک و التهابی افزایش می دهد و در ساخت پروستاگلاندین ها در رابطه با درد و تب نقش دارد (۹). Adekeye و همکاران در سال ۲۰۲۱ دریافتند که میزان بیان $COX\backslash$, $COX\backslash$ و $PTGES_3$ به طور قابل توجهی در سرطان پستان در سطح پروتئین در مقایسه با بافت های نرمال به صورت معنی دار افزایش داشته است ($P < 0.005$) (۱۵).

Scilimati و همکاران در سال ۲۰۱۹ با بررسی میزان بیان سیکلواکسیژنازها در سرطان تخمدان دریافتند میزان بیان $COX\backslash$ در مقابل $COX\backslash$ بیش تر می باشد (۱۶). Vitale و همکاران در سال ۲۰۱۵ بر دخالت $COX\backslash$ در سرطان زایی، پاتوژنز، التهاب عصبی، بیماری های قلبی عروقی و درد

التهاب، تهاجم و متاستاز سلول های سرطانی را تقویت می کند. انتخاب یک داروی شیمی درمانی مناسب همراه با تنظیم نوع و عملکرد مهارکننده های COX۲ بر اساس نوع سرطان، یک استراتژی کمکی موثر برای هدف قرار دادن سرطان خواهد بود (۳۰)

Dhir در سال ۲۰۱۹ با بررسی التهاب عصبی که نقش مهمی در اختلالات مغزی دارد. با استفاده از داروهای مهار کننده سیکلواکسیژناز جهت کاهش التهاب عصبی مطالعه ای انجام داد که مطالعات نتایج متفاوتی را برای مهارکننده های COX در درمان انواع مدل های حاد و مزمن صرع به دست آورد که اثر مهار کننده های COX بر صرع بی نتیجه است. مطالعات اثرات مفیدی را در مدل های پیش بالینی نشان داده اند. با این حال، اثرات تشنجی با و بدون آن نیز مشاهده شده است. این مولکول ها ممکن است نقشی دو طرفه با اثرات محافظت کننده عصبی اولیه و نوروتوکسیک تاخیری داشته باشند. که مطالعات سیستماتیک بیشتری برای اثبات استفاده از مهارکننده های COX در صرع ضروری می باشد (۳۱). Mirabito و همکاران در سال ۲۰۱۹ مشاهده کردند که COX۲ و COX۱ نقش مهمی در مراحل اولیه رشد نابجای جفت و در مرحله بعدی منجر به سندرم بالینی پره اکلامپسی دارند (۳۲). Hudson و همکاران در سال ۲۰۲۲ دریافتند بیان COX۱ در سلول های اپیتلیال خوش خیم پروستات توسط اختلال عملکرد میتوکندری افزایش می یابد (۳۳). Radi & Render در سال ۲۰۰۷ در مقاله ای مروری نقش COX۲ و COX۱ را در سلامت و بیماری چشم، در مدل های حیوانی ارزیابی نمودند که با استفاده از داروهای ضدالتهابی غیرانتخابی و غیراستروئیدی در حال حاضر قابل مدیریت می باشد (۳۴)

shida و همکاران در سال ۲۰۰۶ یکی از عوامل مهمی که بر رشد و نمو تومورها تأثیرمی گذارد، پشتیبانی عروقی تومور است. فرایند رگزایی یا آنژیوژنز نقش کلیدی در رشد تومور، گسترش و متاستاز آن دارد (۳۵). Paola vitale و همکاران در سال ۲۰۱۶ با مطالعه بر روی بیوسنتز پروستاگلاندین و مهار کننده های COX به کشف های برجسته ای در خصوص COX ۱ دست یافتند از جمله اینکه به طور عمده در سرطان و التهاب نقش دارد که تا به امروز پنج کلاس بازدارنده COX ۱ شناخته شده است، همچنین بیان COX۱ در مراحل اولیه سرطان تخمدان اپی تلیالی دیده شد که به نظر می رسد نقش مهمی در پیشرفت سرطان تخمدان داشته باشد (۳۶). Zhang و همکاران در سال ۲۰۰۸ افزایش بیان آنزیم سیکلواکسیژناز را در سلول های سرطانی پستان گزارش داده اند (۳۷). Hou و همکاران در سال ۲۰۰۷ هیچ شواهد آماری معنی داری که نشان دهد پلی مورفیسم های آزمایش شده در COX۱ و COX۲ با خطر سرطان معده مرتبط هستند، پیدا نکردند، این نتایج نشان می دهد که پلی مورفیسم های بررسی شده در COX۲ و COX۱ بر خطر سرطان معده تأثیری ندارند (۳۸). با توجه به نتیجه حاصل از این مطالعه و مطالعه صورت گرفته در این مقاله افزایش غیر معنی دار بیان ژن COX۱ در سلول های توموری گاستروکارسینومای انسان مشاهده شده است، ولیکن با توجه به نتیجه مطالعات قبلی ایفای نقش ژن COX۱ در بسیاری از سلول ها به ویژه در ایجاد سرطان دیده شده است، بر همین اساس احتمال دارد به دلیل پایین بودن تعداد نمونه ها در مطالعه حاضر و پراکندگی داده ها (Std=۳/۰۳) نتیجه حاصل شده نیاز به بررسی بیشتری در مطالعات آینده داشته باشد

نتیجه گیری

کرد. هر چند نظر قطعی را در جامعه آماری بزرگتر می توان ارائه نمود لذا پیشنهاد می شود که میزان بیان ژن را در نمونه های بالینی مربوط به گاستروکارسینوما، در حجم نمونه بالاتر، در نمونه های متاستاز داده شده، قبل و بعد از شیمی درمانی و همچنین بررسی میزان بیان سایر ژن های دخیل در ایجاد سرطان معده بررسی گردد

در این مطالعه نشان داده شد میزان بیان COX۱ در سلول های گاستروکارسینوما نسبت به بافت های سالم تغییر $1/97 \pm 3/03$ برابری داشته است هرچند از نظر آماری این افزایش معنا دار نبود ($P < 0.05$). بنابراین با توجه به نتیجه این مطالعه از مقایسه بیان این ژن در تشخیص سرطان معده به عنوان یک پیش آگهی نمی توان استفاده

تضاد منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی کنند.

تقدیر و تشکر

تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج).

با تشکر از مشاوره ها و راهنمایی های واحد توسعه

References

1. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020;33:102-21. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.026
2. Recio-Boiles A, Babiker HM. Gastric Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):4012. doi:10.3390/ijms21114012
4. Kalan Farmanfarma K, MahdaviFar N, Hassanipour S, Salehiniya H. Epidemiologic Study of Gastric Cancer in Iran: A Systematic Review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:511-42. doi:10.2147/CEG.S256627
5. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239-48. doi:10.2147/CMAR.S149619
6. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2009;12(3):148-52. doi:10.1007/s10120-009-0515-x
7. Pannunzio A, Coluccia M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 Inhibitors in Cancer: A Review of Oncology and Medicinal Chemistry Literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):101. doi:10.3390/ph11040101
8. Adabi N, Naji T. Investigating cyclooxygenase 2 gene expression in treatment Esophageal squamous cell cancer. *Lab Diagn.* 2014;6(121-122):34-37.
9. Sharifi R, Hedayati M, Rasmi Y, Rahmati Yamchi M, Fatemi Ardestani F, Dadkhah Tehrani A, et al. Cyclooxygenases, cancer prevention and treatment. *Res Med.* 2016;31(3):289-97.
10. Kalan Farmanfarma K, MahdaviFar N, Hassanipour S, Salehiniya H. Epidemiologic Study of Gastric Cancer in Iran: A Systematic Review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:511-42. doi:10.2147/CEG.S256627
11. Zolfaghari Sharifi S, Eidi M, Zare Karizi S. Evaluation of Cox-2 expression in human gastrocancer cells. *Iran J Biol Sci.* 2022;17(1):59-68. doi:10.30495/zisti.2022.1967638.1137
12. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239-48. doi:10.2147/CMAR.S149619
13. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1495-502. doi:10.1111/jgh.15037
14. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
15. Adekeye A, Agarwal D, Nayak A, Tchou J. PTGES3 is a Putative Prognostic Marker in Breast Cancer. *J Surg Res.* 2022;271:154-62. doi:10.1016/j.jss.2021.08.033
16. Scilimati A, Ferorelli S, Iaselli MC, Miciaccia M, Pati ML, Fortuna CG, et al. Targeting COX-1 by mofezolac-based fluorescent probes for ovarian cancer detection. *Eur J Med Chem.* 2019;179:16-25. doi:10.1016/j.ejmech.2019.06.039
17. Vitale P, Scilimati A, Perrone MG. Update on SAR Studies Toward New COX-1 Selective Inhibitors. *Curr Med Chem.* 2015;22(37):4271-92. doi:10.2174/0929867322666151029104717

18. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020;33:102-21. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.026
19. Erovic BM, Pelzmann M, Turhani D, Pammer J, Niederberger V, Neuchrist C, et al. Differential Expression Pattern of Cyclooxygenase-1 and -2 in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(8):950-3. doi:10.1080/00016480310016118
20. Mazhar D, Gillmore R, Waxman J. COX and cancer. *QJM.* 2005;98(10):711-8. doi:10.1093/qjmed/hci119
21. Guo XR, Zhou YW, Ma YL. The expression of COX-1 and COX-2 following brain injuries. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2005;21(3):223-5.
22. Verma S, Chandra H, Banerjee M. Cyclooxygenase 1 (COX1) expression in Type 2 diabetes mellitus: A preliminary study from north India. *Med Humanit.* 2016;17(1):41-5. doi:10.1016/j.ejmhg.2015.07.003
23. Malerba P, Crews BC, Ghebreselasie K, Daniel CK, Jashim E, Aleem AM, et al. Targeted Detection of Cyclooxygenase-1 in Ovarian Cancer. *ACS Med Chem Lett.* 2019;10(10):1837-42. doi:10.1021/acsmchemlett.9b00280
24. Ganduri V, Rajasekaran K, Duraiyaran S, Adefuye MA, Manjunatha N. Colorectal Carcinoma, Cyclooxygenases, and COX Inhibitors. *Cureus.* 2022;14(8):e28579. doi:10.7759/cureus.28579
25. Liu Y, Zhang F, Dai L. Cyclooxygenase 1 (COX1) as an indicator of sperm quality in humans. *Andrologia.* 2020;52(4):e13537. doi:10.1111/and.13537
26. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1470(2):M69-M78. doi:10.1016/s0304-419x(00)00006-8
27. Vitale P, Panella A, Scilimati A, Perrone MG. COX-1 Inhibitors: Beyond Structure Toward Therapy. *Med Res Rev.* 2016;36(4):641-71. doi:10.1002/med.21389
28. Khan H, Sharma K, Kumar A, Kaur A, Singh TG. Therapeutic implications of cyclooxygenase (COX) inhibitors in ischemic injury. *Inflamm Res.* 2022;71(3):277-92. doi:10.1007/s00011-022-01546-6
29. Zeng X, Yi S. Cyclooxygenase Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(6):1085-9. doi:10.1097/IGC.0000000000001269
30. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):5683-99. doi:10.1002/jcp.27411
31. Dhir A. An update of cyclooxygenase (COX)-inhibitors in epilepsy disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(2):191-205. doi:10.1080/13543784.2019.1557147
32. Mirabito Colafella KM, Neuman RI, Visser W, Danser AHJ, Versmissen J. Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020;127(2):132-41. doi:10.1111/bcpt.13308
33. Hudson CN, He K, Pascal LE, Liu T, Myklebust LK, Dhir R, et al. Increased COX-1 expression in benign prostate epithelial cells is triggered by mitochondrial dysfunction. *Am J Clin Exp Urol.* 2022;10(4):234-45.
34. Radi ZA, Render JA. The pathophysiologic role of cyclo-oxygenases in the eye. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(2):141-51. doi:10.1089/jop.2007.0078
35. Shida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213-9. doi:10.2147/vhrm.2006.2.3.213
36. Vitale P, Panella A, Scilimati A, Perrone MG. COX-1 Inhibitors: Beyond Structure Toward Therapy. *Med Res Rev.* 2016;36(4):641-71. doi:10.1002/med.21389
37. Zhang XH, Huang DP, Guo GL, Chen GR, Zhang HX, Wan L, et al. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its associations with lymphangiogenesis in human breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:4. doi:10.1186/1471-2407-8-4
38. Hou L, Grillo P, Zhu ZZ, Lissowska J, Yeager M, Zatonski W, et al. COX1 and COX2 polymorphisms and gastric cancer risk in a Polish population. *Anticancer Res.* 2007;27(6C):4243-7.