

نشانه‌های زیستی باکتریایی و بافتی سرطان معده: یافته‌های جدید و دیدگاه‌های آینده: مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۶/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۶/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۷ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۶/۲۷

سرطان معده دومین علت مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را در جهان شامل می‌شود. ژنوتیپ‌های خاصی از هلیکوباکتریپیلوری در ایجاد آتروفی و سرطان معده نقش دارند. بیومارکر *c1* هلیکوباکتریپیلوری واقع در انتهای ۳ ژن *vacA*، (در مقایسه با ژنوتیپ‌های نواحی *d i a m* و یا *cagA*) قویا با آنوکارسینوما معده مرتبط است. درمان آنتی‌هلیکوباکتریپیلوری می‌تواند یک روش موثر برای ممانعت از سرطان معده باشد. ارتباط بیان سایتوکین‌ها و ایجاد پاسخ‌های التهابی نشان داده شده است. وجود پلی‌مورفیسم در ژن‌های سایتوکین‌ها از جمله *IL-1B*، *IL-8*، *IL-10* و *TNF-α* ممکن است به‌عنوان فاکتور خطر برای سرطان معده محسوب شود. میانگش ژنتیک باکتریایی و میزبان، نقش مهمی در بروز سرطان معده ایفا می‌کند. *Micro-RNA* ها ریبونوکلیک اسیدهای غیرکدکننده‌ای به‌طول ۲۵-۱۸ نوکلئوتید می‌باشند که نقش مهمی را در تنظیم بیان ژن ایفا می‌کنند. سلول‌های سرطانی الگوی بیانی متفاوتی را در مقایسه با نوع نرمال نشان می‌دهند. میکروRNAها به دو گروه پیش برنده آپوپتوز و ضدآپوپتوز طبقه‌بندی می‌شوند و می‌توانند به‌عنوان آنکوژن و یا مهارکننده‌های توموری عمل نمایند. انواع گوناگونی از این مولکول‌ها در مراحل مختلف سرطان از جمله تومورزایی، متاستاز و رگ‌زایی درگیر هستند. با توجه به اینکه بیش از ۵۰٪ سرطان‌هایی که در مراحل اول تشخیص داده می‌شوند، قابل درمان هستند، بنابراین شناسایی نشانه‌های زیستی سرطان معده می‌تواند نقش موثری را در پیشگیری، تشخیص زودرس و معالجه سریع بیماری داشته باشد. مقاله حاضر به بررسی و مرور جدیدترین یافته‌ها در مورد نشانه‌های زیستی باکتریایی و بافتی سرطان معده خواهد پرداخت.

کلمات کلیدی: نشانه‌گر زیستی، سرطان معده، *Micro-RNA* و پلی‌مورفیسم.

عصمت عبدی^۱، سعید لطیفی نوید^{۱*}

حمید لطیفی نوید^۲، صابر زهری^۱

عباس یزدانید^۳

۱- گروه زیست‌شناسی، بخش بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

۲- گروه پزشکی مولکولی، پژوهشکده زیست فناوری پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.

* نویسنده مسئول: اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی،

دانشکده علوم، بخش زیست‌شناسی، گروه بیولوژی سلولی و مولکولی.

کد پستی: ۵۱۱۹۹-۱۱۳۶۷

تلفن: ۰۴۵-۳۳۵۱۴۷۰۱

E-mail: s_latifi@uma.ac.ir

cagA+ ممکن است منجر به بروز سرطان معده شوند.^۵ سویه‌های دارای ژنوتیپ *s1*، *m1* و *il* ژن *vacA* دارای فعالیت سیتوتوکسینی هستند.^۶ به‌تازگی یک حذف (۸۱bp) بین ناحیه *m* و *i* گزارش شده است و ناحیه *d* نامیده شده است.^۷ ژنوتیپ *d1* قویا با آنوکارسینوما معده مرتبط می‌باشد.^۸ مطالعه متآنالیز *Abdi* و همکاران نشان داد که ژنوتیپ‌های *s1* و *m1* ارتباط معناداری با خطر ابتلا به ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده دارند.^۹ مطالعه *Bakhti* و همکاران مارکر جدیدی از ژن بیماری‌زای *vacA* را در ایزوله‌های هلیکوباکتریپیلوری

سرطان رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها می‌باشد که در نتیجه اختلالات ژنتیکی و اثرات عوامل محیطی به وجود می‌آید.^۱ این بیماری دومین علت مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را در جهان شامل می‌شود.^۲ در این مطالعه ما به بخشی از جدیدترین یافته‌ها در مورد نشانه‌های زیستی باکتریایی و بافتی سرطان معده خواهیم پرداخت. هلیکوباکتریپیلوری دارای ژن‌های بیماری‌زای متعددی از جمله *cagA*، *babA2* و *vacA* می‌باشد.^۳ هلیکوباکتریپیلوری به‌عنوان یک فاکتور خطر مهم برای آتروفی و سرطان معده شناخته شده است.^۴ سویه‌های

بروز ضایعات پیش‌سرطانی و سرطان معده دارد.^{۲۵} Leung و همکاران نشان دادند که حضور هر دو فاکتور میزبانی (IL-1B-511*T) و باکتریایی (vacAml) خطر ابتلا به متابلازی روده ای را حدود ۵/۷ برابر افزایش می‌دهد.^{۲۶} در جدول ۱، ارتباط ژنتیک باکتریایی و میزبانی با سرطان معده گزارش شده است.

میکروRNAها مولکول‌های تک‌رشته‌ای غیرکدکننده‌ی کوتاهی به طول ۱۸-۲۵ نوکلئوتید هستند، که ژن‌های آن‌ها بیشتر به شکل خوشه‌ای روی یک کروموزوم قرار گرفته‌اند و از نظر تکاملی حفاظت شده می‌باشند.^{۳۳} این مولکول‌ها در سلول‌های سرطانی و طبیعی الگوی بیانی متفاوتی دارند. میکروRNAها نقش مهمی در آپوپتوز دارند که به دو دسته Pro-apoptotic و Anti-apoptotic دسته‌بندی می‌شوند.^{۳۷} انواع گوناگونی از میکروRNAها در مراحل مختلف سرطان از جمله تومورزایی، متاستاز و رگ‌زایی درگیر هستند. بنابراین این مولکول‌ها می‌توانند به‌عنوان وسیله پیش‌آگاهی‌دهنده و تشخیصی نیز استفاده شوند.^{۳۸} میزان بالای miR-106a با Stage تومور، اندازه تومور، تمایز، متاستاز و تهاجم به نقاط دیگر مرتبط است.^{۳۹} miR-421 در بافت‌های سرطانی در مراحل اولیه سرطان معده بیشتر بیان می‌شود.^{۴۰}

سطح پایینی از miR-31 در سرطان معده در مطالعات مختلف گزارش شده است.^{۴۱} افزایش بیان miR-221، miR-212 و miR-195 با متاستاز گره لفاوی مرتبط است.^{۴۲،۴۳} در پژوهش انجام شده توسط Inoue و همکاران، ارتباط معناداری بین بیان miR-107 با متاستاز، Stage تومور و تهاجم سلول‌های توموری مشاهده شد.^{۴۴} Effatpanah و همکاران با انجام مطالعه‌ای در ایران پیشنهاد کردند که miR-21 و miR-221 می‌توانند به‌عنوان نشانگر زیستی برای تشخیص زود هنگام سرطان معده مورد استفاده قرار گیرند.^{۴۵} کاهش القاء مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های سرطانی با کاهش miR-512-5P در سرطان معده اتفاق می‌افتد.^{۴۶} Babashah و همکاران ارتباطی مثبت بین افزایش بیان miR-106b-25 و کاهش miR-15b و miR-16 در سرطان معده و روده نشان دادند.^{۴۷} هر دو miR-15b و miR-16 با هدف قرار دادن BCL2، باعث تحریک آپوپتوز شده و در مهار رگ‌زایی نقش ایفا می‌کنند.^{۴۸} مطالعه در شرایط In vitro نشان داده است که cagA تولید miR-584 و miR-1290 را به‌ترتیب از طریق مسیر NFκB و Erk1/2 القاء می‌کند.^{۴۹} آلودگی با هلیکوباکتریلوری از طریق تولید

شناسایی کرد. فراوانی ژنوتیپ‌های c1 و c2 واقع در انتهای ۳' ژن، در بیماران سرطانی به ترتیب ۸۰٪ و ۲۰٪ و در بیماران گاستریتی ۲۰٪/۹٪ و ۷۹٪/۱٪ مشاهده شد. نتایج نشان داد که ارتباط c1 با آدنوکارسینومای معده، جدا و قوی‌تر از ارتباط s1، ml، il و d1 و یا وضعیت cagA با آدنوکارسینومای معده می‌باشد.^{۵۰} Mottaghi و همکاران در مطالعه‌ای در استان آذربایجان شرقی، ارتباط معناداری را برای حضور vacA il در خطر بروز سرطان معده گزارش کردند.^{۵۱} Basiri و همکاران نشان دادند که حضور ژنوتیپ vacA d1 به‌طور معناداری خطر سرطان معده را در استان آذربایجان شرقی افزایش می‌دهد.^{۵۱} با این حال مطالعه Abdi و همکاران نشان داد که babA2 می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی خطر در جمعیت استان اردبیل محسوب گردد.^{۵۲} ارتباط بیان سایتوکین‌ها و ایجاد پاسخ‌های التهابی در شرایط In vitro، نشان داده شده است. سایتوکین التهابی TNF-α، در بیماران آلوده به هلیکوباکتریلوری، بیان بیشتری دارد. بنابراین پلی‌مورفیسم ژنتیکی در سایتوکین TNF-α، به‌عنوان فاکتور خطر برای سرطان معده محسوب می‌شود.^{۵۳} وجود پلی‌مورفیسم در ژن‌های IL-10، IL-1B، TNF-A، IFN-G و IL-1RN، در بیان سایتوکین‌ها تاثیرگذار است. پلی‌مورفیسم ژنتیکی در IL-1B، به‌عنوان فاکتور خطر برای سرطان معده محسوب می‌شود.^{۵۴، ۵۵} Xue و همکاران با انجام مطالعه متاآنالیزی بر روی جمعیت آسیا نشان دادند که ژنوتیپ IL-10-819*TT دارای نقش محافظتی در برابر سرطان معده می‌باشد.^{۵۶} Xue و همکاران در مطالعه متاآنالیزی دیگری نقش حفاظتی پلی‌مورفیسم IL-10-592*AA را در افراد آلوده به هلیکوباکتریلوری در مقایسه با کنترل نشان دادند.^{۵۷} IL-8، عامل مهمی برای کموتاکتیک نوتروفیل‌ها محسوب می‌شود که منجر به فعال شدن نوتروفیل‌ها می‌شود و سلول‌های التهابی حاد را به مخاط می‌کشاند.^{۵۸} IL-1B باعث افزایش بیان VEGF و افزایش میزان mRNA IL-8 در سرطان‌های دستگاه گوارش می‌شود.^{۵۹، ۶۰} مطالعه انجام یافته در مکزیک توسط Gonzalez و همکاران ارتباط معناداری را بین حضور IL-1B-31*C و خطر ابتلا به سرطان معده نشان داد.^{۶۱} تولید سایتوکین‌های مختلف از جمله IL-6، IL-8 و MCP-1 در سلول‌های سرطانی در چندین مطالعه گزارش شده است. IL-8 و MCP-1 نقش مهمی را در فرآیند آنژیوژنز ایفا می‌کنند.^{۶۲-۶۴} Rodriguez و همکاران نشان دادند که وجود پلی‌مورفیسم در TNF و HSP70 (HSP70-1*C و TNF-B G/G)، ارتباط معناداری با خطر

جدول ۱: ارتباط نشانه‌های زیستی باکتریایی و میزبانی با سرطان معده

بیومارکر	نوع مطالعه	بیماران سرطانی	افراد سالم	نوع ارتباط	منابع
ژنتیک باکتریایی					
<i>vacA</i>	متآنالیز	۲۶۹۷	۱۴۴۶	مثبت	۹
<i>s1</i>					
<i>m1</i>	متآنالیز	۴۱۶	۲۵۷	مثبت	۲۷
<i>vacA il</i>	متآنالیز	۲۷۷۰	۲۲۸۴	مثبت	۲۸
<i>cagA+</i>					
ژنتیک میزبان					
<i>IL-17A+rs2275913</i>	متآنالیز	۳۲۰۵	۲۳۶۶	مثبت	۲۹
<i>IL-8-251*A>T</i>	متآنالیز	۶۴۶۵	۵۳۲۱	مثبت	۳۰
<i>IL-1B-511*T</i>	متآنالیز	۲۴۴۱	۲۰۴۱	مثبت	۳۱
<i>TNF-A-308*AA</i>	متآنالیز	۶۸۵۵	۴۳۹۹	مثبت	۳۲
<i>TNF-a* 238* G/A</i>	متآنالیز	*	*	مثبت	۳۳
<i>TNF-a*857* C/T</i>	متآنالیز	۳۲۱۹	۱۸۳۵	مثبت	۳۴
<i>IL1-RN*2/*2</i>	متآنالیز	*	*	مثبت	۳۵

* داده‌ها در دسترس نبود.

بافت‌های سرطانی گزارش شد، به طوری که میزان بیان هر دو ریز RNA در بافت‌های سرطانی در مقایسه با بافت‌های مجاور غیرتوموری افزایش یافته بود و یک ارتباط قوی بین بیان هر دو مولکول مشاهده گردید. بیان پایینی از miR-152 با افزایش اندازه و Stage تومور وابسته بود. اما بیان پایینی از miR-148a فقط با افزایش اندازه تومور مرتبط بود.^{۶۱} Kim و همکاران نشان دادند که ژن miR-10b در سلول‌های سرطانی به وسیله متیلاسیون پروموتور در جزایر CPG خاموش می‌شود و متیلاسیون پروموتور در تیپ روده‌ای سرطان معده (۶۴٪) در مقایسه با نوع منتشره (۳۹٪) بیشتر اتفاق می‌افتد. بنابراین miR-10b به عنوان سرکوبگر تومور نقش مهمی را در جلوگیری از پیشرفت سرطان ایفا می‌کند.^{۶۲} در مطالعه Chu و همکاران گزارش شد که بیان کاهش یافته miR-203 دارای رفتار تومورزایی می‌باشد و miR-203 به عنوان یک نشانگر زیستی توموری، رشد سرطان معده را از طریق هدف قرار دادن مسیر پیام رسانی PI3K/Akt، مهار می‌کند.^{۶۳} Hsu و همکاران گزارش کردند که miR-151 به عنوان یک miRNA القاء شده توسط رسپتور Notch در سلول‌های سرطانی معده محسوب می‌شود. سطح miR-151 در نمونه‌های سرطانی معده در مقایسه با نمونه‌های غیرتوموری بالاتر

miR-155 باعث مهار سایتوکین التهابی IL-8 از طریق میانکشی با 3'-UTR کیناز $\kappa\beta$ ، با استفاده از مسیر NF $\kappa\beta$ می‌شود. آلودگی با هلیکوباکتریلوری سبب تولید miR-146a نیز می‌گردد.^{۶۰} ارتباط پلی مورفیسم ژن miR-146a rs2910164 G/C با سرطان معده در مطالعات متآنالیزی گزارش شده است.^{۶۱} Shiotani و همکاران نشان دادند که میزان let7 و miR-204 پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری افزایش می‌یابد. let7 در اکثر سلول‌های سرطانی دچار کاهش بیان می‌شود. پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری، با استفاده از درمان سه دارویی آنتی‌بیوتیک در طی دوره هفت روزه، میزان میکروRNAهای آنکوژنیک (miR-21، miR-25، miR-93) هیچ تغییری نمی‌کند.^{۶۴-۶۲} Wu و همکاران نشان دادند که بیان بالای miR-155 از طریق القای مسیر اتوفاژی، فعالیت ضد هلیکوباکتریلوری را نشان می‌دهد.^{۶۵} Saito و همکاران نشان دادند که miR-155 ژن Pro-apoptotic TP53INP1 را به عنوان هدف خود مهار می‌کند.^{۶۶} بر اساس گزارش‌های مختلف، انواع مختلفی از میکروRNAها، از جمله miR-21، miR-378، miR-146a، miR-370 و miR-72-76 در آلودگی با هلیکوباکتریلوری و در نتیجه سرطان معده درگیر هستند.^{۶۷-۶۶} در مطالعه Chen و همکاران، تغییر بیان miR-148a و miR-152 در

جدول ۲: میکروRNAها و ارتباط آن‌ها با سرطان معده

بیومارکر	بیماران سرطانی	افراد سالم	سطح بیان	منابع
miR-106a	۱۷	۵۳	افزایش	۳۹
miR-221	۹۲	۹۲	افزایش	۴۲
miR-107	۱۶۱	۱۶۱	افزایش	۴۴
miR-148a, miR-152	۱۰۱	۱۰۱	افزایش	۶۱
miR-151	۴۰	۴۰	افزایش	۶۴
miR-17-5p/20a	۱۱۰	۱۱۰	افزایش	۶۷
miR-335	۳۱	۴۳	افزایش	۶۸
miR-421	۶۰	۱۸	افزایش	۶۹
miR-21	۳۷	۳۷	افزایش	۷۰
miR-196a	۷۲	۷۲	افزایش	۷۱
miR-143	۱۳۸	۳۰	افزایش	۷۲
miR-130a	۴۱	۴۱	افزایش	۷۳
miR-145	۱۳۸	۳۰	افزایش	۷۴
miR-181c	۱۰۳	-	افزایش	۷۵
miR-196a-5p	۵۸	۵۸	افزایش	۷۶
miR-199a-5p	۲۸	-	افزایش	۷۷
miR-20b	۱۰۲	۱۰۲	افزایش	۷۸
miR-215	۳۸	۳۸	افزایش	۷۹
miR-23a/b	۱۶۰	۱۶۰	افزایش	۸۰
miR-25	۴۰	۴۰	افزایش	۸۱
miR-375 and miR-142-5p	۲۹	-	افزایش	۸۲
miR-451, miR-199a-3p and miR-195	۴۵	-	افزایش	۸۳
miR-630	۲۳۶	۲۳۶	افزایش	۸۴
miR-92	۹۷	-	افزایش	۸۵
miR-196b	۱۰۹	۲۰	افزایش	۸۶
miR-31	۶۳	۱۰	کاهش	۴۱
miR-146a	۲۰	۲۰	کاهش	۶۰
miR-10b	۱۰۰	۱۰۰	کاهش	۶۲
miR-203	۱۰۰	۴۱	کاهش	۶۳
miR-26	*	*	کاهش	۶۵
miR-19b	*	*	کاهش	۶۶
miR-125a-5p	۸۷	-	کاهش	۸۷
let-7i	۸۴	۸۴	کاهش	۸۸
miR-204	۱۲۳	۱۲۳	کاهش	۸۹
miR-574-3pd	۲۰	۲۰	کاهش	۹۰
miR-148b	۱۰۶	۱۰۶	کاهش	۹۱
miR-1207-5p	۲۳	-	کاهش	۹۲
miR-125a-3p	۷۰	۷۰	کاهش	۹۳
miR-141	۳۶	۳۶	کاهش	۹۴
miR-153	۸۰	۸۰	کاهش	۹۵
miR-193b	۴۸	۴۸	کاهش	۹۶
miR-206	۹۸	۹۸	کاهش	۹۷
miR-217	۸۳	۸۳	کاهش	۹۸
miR-29c	۱۱۵	۱۱۵	کاهش	۹۹
miR-34a	۱۳۷	۱۳۷	کاهش	۱۰۰
miR-520d-3p	۱۲۰	۱۲۰	کاهش	۱۰۱

* اطلاعات در دسترس نبود.

تاکید قرار داده و بیان می‌کنند که درمان آنتی‌هلیکوباکتریپیلوری ممکن است یک روش موثر برای ممانعت از سرطان معده باشد. سلول‌های سرطانی الگوی بیانی متفاوتی را در مقایسه با نوع نرمال نشان می‌دهند و با توجه به نقش آن‌ها در تکثیر و تمایز سلولی، که مختل شدن بیان آن‌ها می‌تواند منجر به بروز سرطان گردد. انواع مختلفی از میکروRNAها در مراحل مختلف سرطان درگیر هستند. بنابراین این مولکول‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگاهی‌دهنده و تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند.

بررسی حضور ترکیبی از این مولکول‌ها به‌منظور تشخیص بیماری می‌تواند در درمان بیماران دارای اهمیت باشد. با توجه به اینکه بیش از ۵۰٪ بیماری‌های سرطانی در مراحل اولیه قابل درمان هستند، بنابراین شناسایی نشانگرهای زیستی سرطان معده می‌تواند نقش موثری در پیشگیری، تشخیص زودرس و معالجه سریع بیماری داشته باشد.

گزارش شده است.^{۶۴} Qiu و همکاران نشان دادند که در سلول‌های MGC-803، بیان بالای miR-26 به‌طور معناداری تکثیر، مهاجرت و تشکیل کلنی را سرکوب می‌کند و آپوپتوز را در سلول‌های MGC-803 القاء می‌کند.^{۶۵} Wang و همکاران نشان دادند که کاهش بیان miR-19b در بافت‌های سرطانی معده اتفاق می‌افتد. به‌طوری‌که این کاهش بیان با درجه تمایز ضعیف، افزایش اندازه تومور و پیشرفت متاستاز گره لفاوی مرتبط است. یافته‌های آنان همچنین نشان داد که miR-19b با هدف‌گیری BCL3 تکثیر سلول‌های سرطانی معده را مهار می‌کند.^{۶۶} در جدول ۲، انواع میکروRNAهای مرتبط با سرطان معده و تغییرات بیانی آن‌ها گزارش شده است.

پژوهش‌های انجام یافته در نقاط مختلف جهان نشان داده است که عوامل محیطی از جمله عوامل رژیم و عفونت هلیکوباکتریپیلوری، در تعیین خطر ابتلا به سرطان معده می‌تواند نقش ایفا کند. بسیاری از مطالعات نقش هلیکوباکتریپیلوری را در پیشرفت سرطان معده مورد

References

- Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF Jr. Solar radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996. P. 355-72.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(4):713-39.
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-86.
- Peek RM, Moss SF, Wang S, Holt PR, Tham KT, Blaser MJ, et al. Helicobacter pylori cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(12):863-68.
- Gonzalez CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, et al. Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol* 2011;106(5):867-74.
- Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of Helicobacter pylori. Association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270(30):17771-7.
- Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Mohammadi S, Zahri S, Bakhti FS, Feizi F, et al. Relevance of helicobacter pylori vacA 3'-end region polymorphism to gastric cancer. *Helicobacter* 2016;21(4):305-16
- Abdi E, Latifi-Navid S, Latifi-Navid H, Safamejad B. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin genotypes and preneoplastic lesions or gastric cancer risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;31(4):734-44.
- Mottaghi B, Safaralizadeh R, Bonyadi M, Latifi-Navid S, et al. Helicobacter pylori vacA i region polymorphism but not babA2 status associated to gastric cancer risk in northwestern Iran. *Clin Exp Med* 2016;1699(1):57-63.
- Basiri Z, Safaralizadeh R, Bonyadi MJ, Somi MH, Mahdavi M, Latifi-Navid S. Helicobacter pylori vacA d1 genotype predicts risk of gastric adenocarcinoma and peptic ulcers in northwestern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1575-9.
- Abdi E, Latifi-Navid S, Yazdanbod A, Zahri S. Helicobacter pylori babA2 positivity predicts risk of gastric cancer in Ardabil, a very high-risk area in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;17(2):733-8.
- Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002;2(1):28-37.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404(6776):398-402.
- Machado JC, Pharoah P, Sousa S, Carvalho R, Oliveira C, Figueiredo C, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121(4):823-9.
- Xue H, Lin B, An J, Zhu Y, Huang G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk. *BMC Cancer* 2012;12:102.
- Xue H, Wang YC, Lin B, An J, Chen L, Chen J, et al. A meta-analysis of interleukin-10-592 promoter polymorphism associated with gastric cancer risk. *PLoS One* 2012;7(7):e39868.
- Montecucco C, Rappuoli R. Living dangerously: how Helicobacter pylori survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2(6):457-66.
- Akagi Y, Liu W, Zebrowski B, Xie K, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon

- cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998;58(17):4008-14.
20. Kitadai Y, Haruma K, Sumii K, Yamamoto S, Ue T, Yokozaki H, et al. Expression of interleukin-8 correlates with vascularity in human gastric carcinomas. *Am J Pathol* 1998;152(1):93-100.
 21. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, Hold G, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2005;114(2):237-41.
 22. Ito R, Kitadai Y, Kyo E, Yokozaki H, Yasui W, Yamashita U, et al. Interleukin 1 alpha acts as an autocrine growth stimulator for human gastric carcinoma cells. *Cancer Res* 1993;53(17):4102-6.
 23. Ohta M, Kitadai Y, Tanaka S, Yoshihara M, Yasui W, Mukaida N, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 2003;22(4):773-8.
 24. Ito R, Yasui W, Kuniyasu H, Yokozaki H, Tahara E. Expression of Interleukin-6 and Its effect on the cell growth of gastric carcinoma cell lines. *Jpn J Cancer Res* 1997;88(10):953-8.
 25. Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, Camorlinga M, Nieves-Ramírez M, Lazcano E, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer* 2010;126(8):1861-8.
 26. Leung WK, Chan MC, To KF, Man EP, Ng EK, Chu ES, et al. H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):714-20.
 27. Mao JRGCB, Pan Q. The vacA i1 genotype of Helicobacter pylori is associated with peptic ulcer and gastric cancer: A meta-analysis. *Chinese-German J Clin Oncol* 2014;1-9.
 28. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125(6):1636-44.
 29. Yu H, Sun S, Liu F, Xu QH. Meta-analysis of associations between interleukin-17 gene polymorphisms and risk of gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(20):8709-13.
 30. Cheng D, Hao Y, Zhou W, Ma Y. Positive association between Interleukin-8-251A> T polymorphism and susceptibility to gastric carcinogenesis: a meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2013;13:100.
 31. Vincenzi B, Patti G, Galluzzo S, Pantano F, Venditti O, Santini D, et al. Interleukin 1β-511T gene (IL1β) polymorphism is correlated with gastric cancer in the Caucasian population: results from a meta-analysis. *Oncol Rep* 2008;20(5):1213-20.
 32. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-α polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98(8):1443-51.
 33. Yu JY, Li L, Ma H, Liu K, Cheng X, Li YL, et al. Tumor necrosis factor-α 238 G/A polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34(6):3859-63.
 34. Cen G, Wu W. Association between tumor necrosis factor-α 857C/T polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34(6):3383-8.
 35. Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk: meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1920-8.
 36. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116(2):281-97.
 37. Noori-Daloi MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2011;21(3):151-61.
 38. Yan W, Qian L, Chen J, Chen W, Shen B. Comparison of Prognostic MicroRNA Biomarkers in Blood and Tissues for Gastric Cancer. *J Cancer* 2016;7(1):95-106.
 39. Xiao B, Guo J, Miao Y, Jiang Z, Huan R, Zhang Y, et al. Detection of miR-106a in gastric carcinoma and its clinical significance. *Clin Chim Acta* 2009;400(1-2):97-102.
 40. Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, et al. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010;45(1):17-23.
 41. Zhang Y, Guo J, Li D, Xiao B, Miao Y, Jiang Z, et al. Down-regulation of miR-31 expression in gastric cancer tissues and its clinical significance. *Med Oncol* 2010;27(3):685-9.
 42. Liu K, Li G, Fan C, Diao Y, Wu B, Li J. Increased Expression of MicroRNA-221 in gastric cancer and its clinical significance. *Int J Med Res* 2012;40(2):467-74.
 43. Wu WY, Xue XY, Chen ZJ, Han SL, Huang YP, Zhang LF, et al. Potentially predictive microRNAs of gastric cancer with metastasis to lymph node. *World J Gastroenterol* 2011;17(31):3645-51.
 44. Inoue T, Iinuma H, Ogawa E, Inaba T, Fukushima R. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. *Oncol Rep* 2012;27(6):1759-64.
 45. Eftatpanah H, Yadegarazari R, Karami M, Majlesi A, Shabab N, Saidijam M. Expression analysis of mir-21 and mir-221 in cancerous tissues from Iranian patients with gastric cancer. *Iran Biomed J* 2015;19(4):188.
 46. Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(8):1273-81.
 47. Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. *Eur J Cancer* 2011;47(8):1127-37.
 48. Krajewski S, Krajewska M, Turner B, Pratt C, Howard B, Zapata J, et al. Prognostic significance of apoptosis regulators in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(1):29-40.
 49. Zhou X, Zhao F, Wang ZN, Song YX, Chang H, Chiang Y, et al. Altered expression of miR-152 and miR-148a in ovarian cancer is related to cell proliferation. *Oncol Rep* 2012;27(2):447-54.
 50. Xiao B, Liu Z, Li BS, Tang B, Li W, Guo G, et al. Induction of microRNA-155 during Helicobacter pylori infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis* 2009;200(6):916-25.
 51. Xie WQ, Tan SY, Wang XF. MiR-146a rs2910164 polymorphism increases risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15440-7.
 52. Ibarra I, Erlich Y, Muthuswamy SK, Sachidanandam R, Hannon GJ. A role for microRNAs in maintenance of mouse mammary epithelial progenitor cells. *Genes Dev* 2007;21(24):3238-43.
 53. Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006;29(5):903-6.
 54. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. *J Gastroenterol* 2012;47(9):988-98.
 55. Wu K, Zhu C, Yao Y, Wang X, Song J, Zhai J. MicroRNA-155-enhanced autophagy in human gastric epithelial cell in response to Helicobacter pylori. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22(1):30-6.
 56. Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, Imaeda H, Matsuzaki J, Hirata K, et al. Overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to Helicobacter pylori eradication. *PLoS One* 2012;7(11):e47396.
 57. Feng Y, Wang L, Zeng J, Shen L, Liang X, Yu H, et al. FoxM1 is overexpressed in Helicobacter pylori-Induced gastric carcinogenesis and is negatively regulated by miR-370. *Mol Cancer Res* 2013;11(8):834-44.
 58. Liu H, Zhu L, Liu B, Yang L, Meng X, Zhang W, et al. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. *Cancer Lett* 2012;316(2):196-203.
 59. Paranjape T, Slack F, Weidhaas J. MicroRNAs: tools for cancer diagnostics. *Gut* 2009;58(11):1546-54.

60. Xiao B, Zhu ED, Li N, Lu DS, Li W, Li BS, et al. Increased miR-146a in gastric cancer directly targets SMAD4 and is involved in modulating cell proliferation and apoptosis. *Oncol Rep* 2012;27(2):559-66.
61. Chen Y, Song Y, Wang Z, Yue Z, Xu H, Xing C, et al. Altered expression of MiR-148a and MiR-152 in gastrointestinal cancers and its clinical significance. *J Gastrointest Surg* 2010;14(7):1170-9.
62. Kim K, Lee HC, Park JL, Kim M, Kim SY, Noh SM, et al. Epigenetic regulation of microRNA-10b and targeting of oncogenic MAPRE1 in gastric cancer. *Epigenetics* 2011;6(6):740-51.
63. Chu SJ, Wang G, Zhang PF, Zhang R, Huang YX, Lu YM, et al. MicroRNA-203 suppresses gastric cancer growth by targeting PIBF1/Akt signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35(47):1-11.
64. Hsu K, Fang W, Huang K, Huang T, Lee H, Hsieh R, et al. Notch1 pathway-mediated microRNA-151-5p promotes gastric cancer progression. *Oncotarget* 2016;7(25):38036-51.
65. Qiu X, Zhu H, Liu S, Tao G, Jin J, Chu H, et al. Expression and prognostic value of microRNA-26a and microRNA-148a in gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(4):819-827.
66. Wang H, Xiong M, Hu Y, Sun Y, Ma Q. MicroRNA-19b inhibits proliferation of gastric cancer cells by targeting B-cell CLL/lymphoma 3. *Oncol Rep* 2016;36(4):2079-86.
67. Wang M, Gu H, Qian H, Zhu W, Zhao C, Zhang X, et al. MiR-17-5p/20a are important markers for gastric cancer and murine double minute 2 participates in their functional regulation. *Eur J Cancer* 2013;49(8):2010-21.
68. Yan Z, Xiong Y, Xu W, Gao J, Cheng Y, Wang Z, et al. Identification of hsa-miR-335 as a prognostic signature in gastric cancer. *PLoS One* 2012;7(7):e40037.
69. Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, et al. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010;45(1):17-23.
70. Chan SH, Wu CW, Li AF, Chi CW, Lin WC. MiR-21 expression in human gastric carcinomas and its clinical association. *Anticancer Res* 2008;28(2A):907-11.
71. Tsai KW, Liao YL, Wu CW, Hu LY, Li SC, Chan WC, et al. Aberrant expression of miR-196a in gastric cancers and correlation with recurrence. *Genes Chromosomes Cancer* 2012;51(4):394-401.
72. Naito Y, Sakamoto N, Oue N, Yashiro M, Sentani K, Yanagihara K, et al. MicroRNA-143 regulates collagen type III expression in stromal fibroblasts of scirrhous type gastric cancer. *Cancer Sci* 2014;105(2):228-35.
73. Jiang H, Yu WW, Wang LL, Peng Y. MiR-130a acts as a potential diagnostic biomarker and promotes gastric cancer migration, invasion and proliferation by targeting RUNX3. *Oncol Rep* 2015;34(3):1153-61.
74. Naito Y, Yasuno K, Tagawa H, Sakamoto N, Oue N, Yashiro M, et al. MicroRNA-145 is a potential prognostic factor of scirrhous type gastric cancer. *Oncol Rep* 2014;32(4):1720-6.
75. Cui M, Yue L, Fu Y, Yu W, Hou X, Zhang X. Association of microRNA-181c expression with the progression and prognosis of human gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2013;60(125):961-4.
76. Li HL, Xie SP, Yang YL, Cheng YX, Zhang Y, Wang J, et al. Clinical significance of upregulation of mir-196a-5p in gastric cancer and enriched KEGG pathway analysis of target genes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(5):1781-7.
77. Zhao X, He L, Li T, Lu Y, Miao Y, Liang S, et al. SRF expedites metastasis and modulates the epithelial to mesenchymal transition by regulating miR-199a-5p expression in human gastric cancer. *Cell Death Differ* 2014;21(12):1900-13.
78. Xue TM, Li de, Tao MZ, Xu GC, Zhang J, Zhang PJ. MiR-20b overexpression is predictive of poor prognosis in gastric cancer. *Onco Target Ther* 2015;8:1871-6.
79. Xu YJ, Fan Y. MiR-215/192 participates in gastric cancer progression. *Clin Transl Oncol* 2015;17(1):34-40.
80. Ma G, Dai W, Sang A, Yang X, Gao C. Upregulation of microRNA-23a/b promotes tumor progression and confers poor prognosis in patients with gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(12):8833-40.
81. Gong J, Cui Z, Li L, Ma Q, Wang Q, Gao Y, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer proliferation, invasion, and migration by directly targeting F-box and WD-40 Domain Protein 7, FBXW7. *Tumour Biol* 2015;36(10):7831-40.
82. Zhang X, Yan Z, Zhang J, Gong L, Li W, Cui J, et al. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection. *Ann Oncol* 2011;22(10):2257-66.
83. Brenner B, Hoshen MB, Purim O, David MB, Ashkenazi K, Marshak G, et al. MicroRNAs as a potential prognostic factor in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17(35):3976-85.
84. Chu D, Zhao Z, Li Y, Li J, Zheng J, Wang W, et al. Increased microRNA-630 expression in gastric cancer is associated with poor overall survival. *PLoS One* 2014;9(3):e90526.
85. Wu Q, Yang Z, Wang F, Hu S, Yang L, Shi Y, et al. MiR-19b/20a/92a regulates the self-renewal and proliferation of gastric cancer stem cells. *J Cell Sci* 2013;126(Pt 18):4220-9.
86. Tsai MM, Wang CS, Tsai CY, Chen CY, Chi HC, Tseng YH, et al. MicroRNA-196a-196b promote cell metastasis via negative regulation of radixin in human gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;351(2):222-31.
87. Nishida N, Mimori K, Fabbri M, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, et al. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. *Clin Cancer Res* 2011;17(9):2725-33.
88. Liu K, Qian T, Tang L, Wang J, Yang H, Ren J. Decreased expression of microRNA let-7i and its association with chemotherapeutic response in human gastric cancer. *World J Surg Oncol* 2012;10:225.
89. Sacconi A, Biagioni F, Canu V, Mori F, Di Benedetto A, Lorenzon L, et al. miR-204 targets Bcl-2 expression and enhances responsiveness of gastric cancer. *Cell Death Dis* 2012;3:e423.
90. Su Y, Ni Z, Wang G, Cui J, Wei C, Wang J, et al. Aberrant expression of microRNAs in gastric cancer and biological significance of miR-574-3p. *Int Immunopharmacol* 2012;13(4):468-75.
91. Song YX, Yue ZY, Wang ZN, Xu YY, Luo Y, Xu HM, et al. MicroRNA-148b is frequently down-regulated in gastric cancer and acts as a tumor suppressor by inhibiting cell proliferation. *Mol Cancer* 2011;10(1):1-11.
92. Huang KH, Lan YT, Fang WL, Chen JH, Lo SS, Li AF-Y, et al. The correlation between miRNA and lymph node metastasis in gastric cancer. *Bio Med Res Int* 2015;ID 543163.
93. Hashiguchi Y, Nishida N, Mimori K, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, et al. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. *Int J Oncol* 2012;40(5):1477-82.
94. Zuo QF, Zhang R, Li BS, Zhao YL, Zhuang Y, Yu T, et al. MicroRNA-141 inhibits tumor growth and metastasis in gastric cancer by directly targeting transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ. *Cell Death Dis* 2015;6:e1623.
95. Zhang Z, Sun J, Bai Z, Li H, He S, Chen R, et al. MicroRNA-153 acts as a prognostic marker in gastric cancer and its role in cell migration and invasion. *Onco Targets Ther* 2015;8:357-64.
96. Mu YP, Tang S, Sun WJ, Gao WM, Wang M, Su XL. Association of miR-193b down-regulation and miR-196a up-regulation with clinicopathological features and prognosis in gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(20):8893-900.
97. Yang Q, Zhang C, Huang B, Li H, Zhang R, Huang Y, et al. Downregulation of microRNA-206 is a potent prognostic marker

- for patients with gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8):953-7.
98. Chen DL, Zhang DS, Lu YX, Chen LZ, Zeng ZL, He MM, et al. MicroRNA-217 inhibits tumor progression and metastasis by downregulating EZH2 and predicts favorable prognosis in gastric cancer. *Oncotarget* 2015;6(13): 10868-79.
99. Gong J, Li J, Wang Y, Liu C, Jia H, Jiang C, et al. Characterization of microRNA-29 family expression and investigation of their mechanistic roles in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2014;35(2):497-506.
100. Zhang H, Li S, Yang J, Liu S, Gong X, Yu X. The prognostic value of miR-34a expression in completely resected gastric cancer: tumor recurrence and overall survival. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):2635-41.
101. Li R, Yuan W, Mei W, Yang K, Chen Z. MicroRNA 520d-3p inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion by downregulating EphA2 expression. *Mol Cell Biochem* 2014;396(1-2):295-305.

Bacterial and tissue biomarkers of gastric cancer: new findings and future perspectives: review article

Esmat Abdi Ph.D.¹
Saeid Latifi-Navid Ph.D.^{1*}
Hamid Latifi-Navid Ph.D.²
Saber Zahri Ph.D.¹
Abbas Yazdanbod M.D.³

1- Department of Biology, Section of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

2- Department of Molecular Medicine, Medical Biotechnology Research Center, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

3- Digestive Diseases Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* Corresponding author: Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. Postal Code: 56199-11367
Tel: +98- 45- 33514701
E-mail: s_latifi@uma.ac.ir

Abstract

Received: 02 Sep. 2017 Revised: 09 Sep. 2017 Accepted: 08 Sep. 2018 Available online: 18 Sep. 2018

Gastric cancer (GC) is the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. It has been proposed that the specific genotypes of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) are the causative agents in the development of gastroduodenal diseases, such as chronic atrophic gastritis, peptic ulcerations, and GC. However, disease progression to GC occurs in only a small proportion of infected patients. Recently, we identified a novel polymorphic site in the 3'-end region of *H. pylori vacA* gene. The *vacA c1* genotype increased the risk of GC. This association was independent of and larger than the associations of the m-, i-, and d-type of *vacA* or *cagA* status with GC. Therefore, treatment of *H. pylori* infection may be an effective way to prevent GC. Expression of cytokines and their associations with inflammatory responses has been shown. Several cytokine polymorphisms, such as IL-1B, IL-8, IL-10, and TNF- α have been considered as risk factors for GC. It has been shown that the interaction of bacterial genotypes and host factors plays an essential role in developing GC. Several altered molecular pathways are involved in the pathogenesis of GC. Micro-RNAs are small, non-coding RNAs of 18-25 nucleotides in length that regulate the expression of target mRNAs. Expression pattern of cancer cells is different compared with the normal cells. Micro-RNAs plays a critical role in apoptosis and classified in two groups: pro- and anti-apoptotic agents. Recent studies have confirmed the oncogenic or tumor suppression role of micro-RNAs in cancer cells. They play a significant role in the GC cell physiology and tumor progression, by translational suppression of target genes. These small RNAs have therefore emerged as a new type of GC biomarker with immeasurable clinical potential. Generally, a variety of micro-RNAs involved in different stages of cancer, including tumorigenesis, angiogenesis, and metastasis. Considering to this issue more than 50% of cancers can be cured, if they were diagnosed in the early stages. Hence, identifying the biomarkers of GC could play an important role in prevention, early diagnosis and rapid treatment of patients. In this review article, we have reviewed the latest findings about bacterial and tissue biomarkers of GC.

Keywords: biomarker, gastric cancer, micro-RNA, polymorphisms.