

ارتباط پلی مورفیسم‌های C465T و C609T در ژن NQO1 با لوسمی میلوئیدی حاد

اکرم صفائی^۱، فرهاد ذاکر^۲، حیدر شرفی^۳، مهرداد هاشمی^۴، پریچهره یغمایی^۵، مریم عبداله‌زاده^۶

چکیده

سابقه و هدف

بسیاری از مطالعه‌ها ثابت کرده‌اند که پلی مورفیسم ژن NQO1، باعث افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد می‌شود. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم‌های C465T و C609T NQO1 در ایران و بررسی نقش این پلی مورفیسم‌ها در افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع مورد - شاهدهی بود. با استفاده از روش PCR-RFLP، به صورت تصادفی برای پلی مورفیسم C609T، ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد در برابر ۸۰ نفر شاهد و برای پلی مورفیسم C465T، ۱۲۴ (از ۱۴۰ بیمار) مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد در برابر ۸۰ نفر گروه شاهد، مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تحلیل آماری از آزمون مجذور کا و نرم‌افزار SPSS ۱۶ استفاده شد.

یافته‌ها

ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم‌های C609T و C465T NQO1 و افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد یافت نشد. در پلی مورفیسم C609T، نسبت شانس برای ژنوتیپ TT در مقابل ژنوتیپ CC، $0/21 (1/13) - 0/04$ = $CI / 95$ و برای ژنوتیپ CT در مقابل ژنوتیپ CC، $0/06 (1/95) - 0/57$ = $CI / 95$ بود. در پلی مورفیسم C465T، نسبت شانس برای ژنوتیپ TT در مقابل ژنوتیپ CC، صفر و برای ژنوتیپ CT در مقابل ژنوتیپ CC، $0/01 (14/32) - 0/63$ = $CI / 95$ بود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که واریانت‌های ژن C609T و C465T NQO1، فاکتور مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم (ژنتیک)، لوسمی میلوئیدی حاد، پروتئین انسانی NQO1

تاریخ دریافت: ۱۹/۱۰/۲۸

تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۶

۱- مؤلف مسئول: کارشناس ارشد ژنتیک - دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران - دانشکده زیست‌شناسی - تهران - بزرگراه اشرفی اصفهانی - کدپستی:

۱۴۵۱۵-۷۷۵

۲- PhD هماتولوژی - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - تهران - ایران

۳- کارشناس ارشد هماتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده پیراپزشکی - تهران - ایران

۴- PhD ژنتیک مولکولی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران - ایران

۵- PhD فیزیولوژی - دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران - دانشکده زیست‌شناسی - تهران - ایران

۶- کارشناس علوم آزمایشگاهی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده پیراپزشکی - تهران - ایران

مقدمه

NQO1 یک آنزیم اکسیدوردوکتاز است که نقش مهمی در سم زدایی از کوئینون و مشتقات آن را بر عهده دارد (۱). هم چنین این آنزیم باعث ثبات و پایداری P53 می شود و از سلول ها در برابر آسیب های اکسیداتیو محافظت می کند (۲). CYP1E1 آنزیمی است که در بدن، بنزن را به هیدروکوئینون تبدیل می کند، این ترکیب توسط میلوپر-اکسیداز به بنزوکوئینون که بسیار سمی است تبدیل می شود. NQO1 بنزوکوئینون را به ترکیبی با سمیت کمتر تبدیل می نماید (۳). عملکرد این آنزیم شامل احیا کردن کوئینون و ترکیبات نیترو- کوئینون و آزو کوئینون و ایجاد فرم های آنتی اکسیدانت از ویتامین E و یوبی کوئینون می باشد (۴). هم چنین این پروتئین، در ثابت کردن پروتئین P53 که یک سرکوبگر تومور است نقش دارد (۵). از آن جایی که NQO1 در سم زدایی از کارسینوژن هایی مثل بنزن و مواد شیمیایی آسیب رسان به سلول های خونی مؤثر است، منطقی است واریانتهایی که باعث کاهش کارکرد آنزیم شوند، با لوسمی مرتبط باشند (۶).

مطالعه های گوناگونی نقص در این ژن را عامل مؤثر در لوسمی میلوئیدی حاد گزارش کرده اند (۷-۱۰). در پلی مورفیسم NQO1C609T در شماره ۶۰۹، اسید نوکلئیک تیمیدین جایگزین سیتوزین شده و در شماره ۱۸۷، اسید آمینه سرین جایگزین پرولین می شود. این جابه جایی، منجر به کاهش عملکرد پروتئین می گردد (۱۱).

در پلی مورفیسم NQO1C465T در شماره ۴۶۵، اسید نوکلئیک تیمیدین جایگزین سیتوزین شده و در شماره ۱۳۹، اسید آمینه سرین جایگزین پرولین می شود. این جابه جایی منجر به ایجاد mRNA با ثبات کم و همین طور ثبات کم پروتئین کد شده می شود (۱۲). به طوری که افراد با ژنوتیپ هتروزیگوت، فعالیت پایین این آنزیم را دارند و افراد با ژنوتیپ هموزیگوت، فقدان فعالیت آنزیم را نشان می دهند (۱).

این مطالعه با هدف ارزیابی میزان شیوع پلی مورفیسم های C465T و C609T NQO1 و بررسی نقش این پلی مورفیسم ها در افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد - شاهدی، جهت بررسی پلی مورفیسم های C609T و C465T در ژن NQO1 انجام شد. پس از اخذ رضایت از ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و ۸۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد که به سازمان انتقال خون بخش فلوسیتومتری و بیمارستان شریعتی بخش خون، مراجعه کرده بودند، نمونه خون گرفته شد و برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت. استخراج DNA با روش فنل - کلروفرم و رسوب گیری با اتانول انجام شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ، به کار گرفته شد. به منظور تکثیر ناحیه ژنتیکی پلی مورفیسم C609T، از آغازگرهای زیر برای ایجاد محصولی به طول ۲۲۹ bp استفاده شد (۱): آغازگر جلو برنده (Forward):

5'CTA GCT TTA CTC GGA CCC ACTC-3
آغازگر معکوس (Reverse):

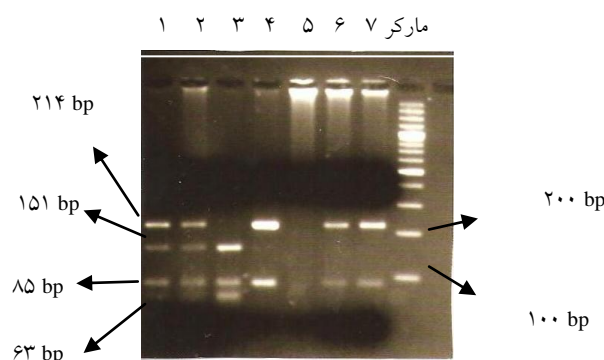
5'GCA ACA AGA GGG AAG CTC CAT C 3'
به منظور تکثیر ناحیه ژنتیکی پلی مورفیسم C465T از آغازگرهای زیر برای ایجاد محصولی به طول ۴۶۴ bp استفاده شد (۱): آغازگر جلو برنده: 5'- CTC TCT GTG
3'- CTT TCT GTA TCC-5' آغازگر معکوس: 5'GAT
3' GGA CTT GCC CAA GTG ATG 3'

جهت PCR، تعداد ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۴ درجه سانتی گراد، ۶۰ ثانیه ۹۴ درجه سانتی گراد، ۴۵ ثانیه ۶۰ درجه سانتی گراد، ۶۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی گراد و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه سانتی گراد مورد استفاده قرار گرفت. بعد از انجام PCR، جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، تمامی نمونه ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شدند، سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم HinF1 و محصولات تکثیر شده برای پلی مورفیسم C465T به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم HpaII قرار گرفتند. پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات مجدداً روی آگارز ۳/۵ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده برای پلی مورفیسم C609T شامل: ۴ باندها ۶۳، ۸۵، ۱۵۱ و ۲۱۴ نشان دهنده نوع هتروزیگوت، دو باندها ۸۵ و ۲۱۴ نشان دهنده هموزیگوت طبیعی و ۳ باندها ۶۳، ۸۵ و ۱۵۱

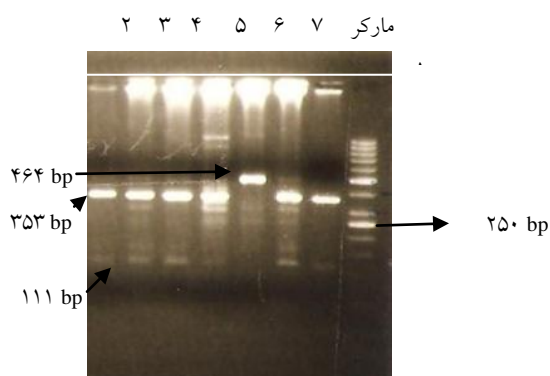
بین گروه‌های بیمار و کنترل استفاده شد. با استفاده از آنالیز آماری، نسبت شانس (OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه گردید و ارتباط بین پلی مورفیسم و بیماری مشخص شد. آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS ۱۶ انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد با میانگین سنی $13/24 \pm 48/25$ سال و ۸۰ فرد گروه شاهد با میانگین سنی $17/89 \pm 44/13$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت مرد به زن در گروه بیمار ۰/۹۳ و در گروه شاهد ۰/۹۶ بود (نسبت مرد به زن در دو جامعه مورد بررسی مساوی بود). نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه کنترل، برای ناحیه ژنی NQO1C609T تکثیر شدند، در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ۵ نفر هموزیگوت موتانت TT (۶/۲٪)، ۲۴ نفر هموزیگوت CT (۳۰/۰٪) و ۵۱ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۶۳/۷۵٪) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۲ نفر هموزیگوت موتانت TT (۱/۴۳٪)، ۴۶ نفر هموزیگوت CT (۳۲/۸۵٪) و ۹۲ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۶۵/۷۲٪) بودند (جدول ۱). میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۱۸٪ و در افراد کنترل ۲۱/۲٪ محاسبه گردید که اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد ($OR = 0/86$ ، $CI \ 95\% = 0/43 - 1/72$). نسبت شانس برای هموزیگوت موتانت در مقابل هموزیگوت طبیعی (CC/TT) $0/21$ ($CI \ 95\% = 0/51 - 1/63$) و برای هموزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی (CC/CT) $1/06$ ($CI \ 95\% = 0/57 - 1/95$) محاسبه گردید. نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه کنترل، برای ناحیه ژنی NQO1C465T تکثیر شدند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ۱ نفر هموزیگوت موتانت TT (۱/۲۵٪)، ۲ نفر هموزیگوت CT (۲/۵٪) و ۷۷ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۹۶/۲۵٪) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۹ نفر هموزیگوت CT (۷/۲۵٪) و ۱۱۵ نفر هموزیگوت طبیعی CC بودند و موردی با هموزیگوت موتانت TT یافت نشد (جدول ۲).



شکل ۱: قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای تعیین ژنوتیپ C609T؛ باندهای چاهک ۱ و ۲ نمایشگر نوع هتروزیگوت است، چاهک ۳ نشانگر هموزیگوت موتانت است و چاهک ۴، ۶ و ۷ نمایانگر هموزیگوت طبیعی است (مارکر ۱۰۰ bp).



شکل ۲: قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای تعیین ژنوتیپ C465T؛ باندهای ۱، ۲، ۳، ۴، ۶، ۷ و ۱ نشانگر هموزیگوت طبیعی و چاهک ۵ نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت است (مارکر ۵۰ bp).

نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت بود (شکل ۱). باندهای چاهک ۱ و ۲ نمایشگر نوع هتروزیگوت، چاهک ۳ نشانگر هموزیگوت موتانت و چاهک ۴، ۶ و ۷ نمایانگر هموزیگوت طبیعی هستند. باندهای مشاهده شده برای پلی مورفیسم C465T شامل: ۳ باند ۴۶۴، ۳۵۳، ۱۱۱ bp نشان‌دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند ۳۵۳ و ۱۱۱ bp نشان‌دهنده هموزیگوت طبیعی و تک باند ۴۶۴ bp نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت بود (شکل ۲). باندهای ۱، ۲، ۳، ۴، ۶، ۷ و ۱ نشانگر هموزیگوت طبیعی و چاهک ۵ نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت است. آزمون مجذور کا، به منظور به دست آوردن اختلاف فراوانی آللی

جدول ۱: نتایج نهایی حاصل از بررسی پلی مورفیسم های NQO1 در دو گروه بیمار و کنترل

واربانت	بیماران (%)	کنترل (%)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
NQO1C609T				
CC	(۶۵/۲)۹۲	(۶۳/۷)۵۱	۱/۰۰*	-
CT	(۳۲/۸)۴۶	(۳۰/۰)۲۴	۱/۰۶	(۰/۵۷-۱/۹۵)
TT	(۱/۴۳)۲	(۶/۲)۵	۰/۲۱	(۰/۰۴-۱/۱۳)
CT/TT	(۳۴/۲)۴۸	(۳۶/۲۵)۲۹	۰/۹۱	(۰/۵۱-۱/۶۳)
فراوانی آلی				
C	(۸۲/۱)۱۱۵	(۷۸/۷)۶۳	۱/۰۰	-
T	(۱۸/۵)۲۶	(۲۱/۲)۱۷	۰/۸۶	(۰/۴۳-۱/۷۲)
NQO1C465T				
CC	(۹۲/۷۵)۱۱۵	(۹۶/۲)۷۷	۱/۰*	-
CT	(۷/۲۵)۹	(۲/۵)۲	۳/۰۱	(۰/۶۳-۱۴/۳)
TT	(۰/۰)۰	(۱/۲۵)۱	۰/۰	-
CT/TT	(۷/۲۵)۹	(۳/۷۵)۳	۲/۰۰	(۰/۵۷-۷/۶۵)
فراوانی آلی				
C	(۹۶/۰)۱۲۰	(۹۷/۵)۷۸	۱/۰۰*	-
T	(۳/۶)۵	(۲/۵)۲	۱/۶۲	(۰/۳-۸/۵۸)

* به عنوان رفرانس در نظر گرفته شده است.

جدول ۲: نتایج حاصل از ترکیب دو پلی مورفیسم C609T و C465T (joint effect) و ارتباط آن با افزایش خطر ابتلا به AML

فرم های ترکیبی	بیماران (%)	کنترل (%)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
CC609/CC465	(۶۲/۰۵)۷۷	(۵۷/۷)۴۱	۱/۰۰*	-
CC609/CT465	(۴/۰۳)۵	(۱/۲۵)۱	۳/۱۸	(۰/۳۶-۲۸/۵۰)
CC609/TT465	(۰/۰)۰	(۱/۲۵)۱	۰/۰	-
CT609/CC465	(۲۹/۸)۳۷	(۳۰/۳)۲۴	۹/۸۱	(۰/۵۲-۱۳/۸)
CT609/CT465	(۲/۴۱)۳	(۰/۰۰)۰	۰/۰	-
CT609/TT465	(۰/۰۰)۰	(۰/۰۰)۰	-	-
TT609/CC465	(۰/۸)۱	(۵/۰)۴	۱/۱۵	(۰/۰۷-۱/۶۵)
TT609/CT465	(۰/۸)۱	(۱/۲۵)۱	۰/۶۳	(۰/۳۰-۱۰/۴۱)
TT609/TT465	(۰/۰۰)۰	(۰/۰۰)۰	-	-

* به عنوان رفرانس در نظر گرفته شده است.

جدول ۲ و میزان نسبت شانس و فاصله اطمینان که برای هر یک از فرم های ترکیبی پلی مورفیسم ها در جدول آمده است، مشخص می شود که هیچ اختلاف معناداری در حالات ترکیبی فرم های هتروزیگوت و یا هموزیگوت

میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۳/۶٪ و در افراد کنترل ۲/۵٪ محاسبه گردید که اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر فراوانی آلی مشاهده نشد (۰/۳۰-۸/۵ = OR = ۱/۶۲، CI ۹۵٪). با توجه به نتایج به دست آمده در

مطالعه‌های مورد - شاهد گاهی منتج به نتیجه‌ای مطلوب می‌شوند و گاهی گیج‌کننده هستند. این اختلاف در مطالعه‌های گوناگون می‌تواند ریشه در اختلاف نژادی داشته باشد، ممکن است عاملی که در یک منطقه و در یک نژاد مشخص عامل مستعد کننده برای ابتلا به بیماری خاص است، در نژاد دیگر و در یک منطقه جغرافیایی متفاوت، تعیین کننده نباشد. ممکن است گوناگونی در آنزیم‌هایی که در مسیر متابولیسمی مشابه NQO1 هستند، در پیشرفت AML کمک کننده باشند یا این که شاید اثر زیان‌بار 2* NQO1 (C609T) و 3* NQO1 (C465T) در افرادی که در معرض کارسینوژن‌ها یا توکسین‌ها هستند، بروز کند (۱۵).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که واریانت‌های آنزیم NQO1 (C609T, C465T)، عامل مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند.

برای مطالعه تاثیر پلی مورفیسم بر ابتلا به لوسمی، لازم است مطالعه‌های آزمایشگاهی با مطالعه‌های اپیدمیولوژی بررسی شود. بهتر است در کنار بررسی پلی مورفیسم ژن‌های سم‌زدا از کارسینوژن‌ها، جزئیات بیشتری از قبیل عوامل لوسمیوژنیک محیطی و مواد شیمیایی خاص مثل بنزن و اشعه رادیواکتیو که می‌تواند در ابتلا به AML دخیل باشد، مورد مطالعه و بررسی قرار گیرند. در این گونه بررسی‌ها بهتر است واریانت‌های دیگر ژن‌های دخیل در مسیر سم‌زدایی از کارسینوژن‌ها از قبیل GSTs, CY1A1, MPO و هم چنین عوامل محیطی در نظر گرفته شوند (۱۷)، (۱۶).

تشکر و قدردانی

در انتها از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و افراد سالمی که در این مطالعه با ما همکاری کردند و هم چنین از مسؤولین گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران که تمامی هزینه‌های این پروژه را بر عهده داشتند، نیز همکاری سازمان انتقال خون ایران و بیمارستان شریعتی کمال تشکر را داریم.

واریانت پلی مورفیسم‌ها وجود ندارد. در مطالعه حاضر وجود هر دو جهش با هم در هیچ فرد بیماری مشاهده نشد اما وجود هتروزیگوسیته برای هر دو پلی مورفیسم در چند بیمار AML دیده شد (جدول ۲).

بحث

این مطالعه نشان داد که واریانت‌های آنزیم NQO1 (C609T, C465T) عامل مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند و فراوانی آلل موتانت، بین دو جامعه بیمار و کنترل، تفاوت معناداری ندارد. هیچ اختلاف معناداری در حالات ترکیبی فرم‌های هتروزیگوت و یا هموزیگوت واریانت پلی مورفیسم‌های C609T و C465T NQO1 مشاهده نشد. اعتقاد بر این است که کوئینون‌ها از طریق سیکل‌های اکسایش و کاهش منجر به تشکیل رادیکال‌های سمی کوئینون می‌شوند. NQO1 این ترکیبات سمی را با واکنش‌های اکسایش و احیا به ترکیبات همی - کوئینون تبدیل می‌کند که سمیت کمتری دارند (۸). بزرگترین مطالعه‌ای که در ارتباط با پلی مورفیسم C609T NQO1 و بیماری AML انجام شد در انگلستان بود؛ در این مطالعه افزایش خطر ابتلا به AML در ارتباط با این پلی مورفیسم گزارش شد (۹).

لارسون و همکارانش در مطالعه‌ای در اروپا، ارتباط معناداری بین AML متعاقب درمان و پلی مورفیسم 2* NQO1 گزارش کردند (مخصوصاً در افرادی که دارای جابه‌جایی بین کروموزوم ۵ و ۷ بودند) (۸). در مطالعه باراگن و همکارانش، رابطه معناداری بین 2* NQO1 با AML بزرگسالان گزارش شد (۱۳) در مطالعه بولفر و همکارانش که در سال ۲۰۰۷ روی رابطه آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو (Drug-metabolizing enzyme) مثل NQO1 و لوسمی حاد انجام شد، ارتباط معناداری بین پلی مورفیسم 2* NQO1 با افزایش خطر ابتلا به AML پیدا نشد (۷). از طرف دیگر مطالعه اپیدمیولوژی روی تاثیرات سمی بنزن در چین، ثابت کرد که افراد با ژنوتیپ سرین/سرین (ژنوتیپ موتانت NQO1)، افزایش خطر ابتلا به سمیت‌های خونی را دارند (۱۴). مطالعه‌ها در زمینه بررسی ارتباط 2* NQO1 C465T با AML بسیار محدود است.

References :

- 1- Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Knight D, Sadakane Y, Isoyama K, *et al.* The association of a distinctive allele of NAD(P)H:quinone oxidoreductase with pediatric acute lymphoblastic leukemias with MLL fusion genes in Japan. *Haematologica* 2005; 90(11): 1511-5.
- 2- Fagerholm R, Hofstetter B, Tommiska J, Aaltonen K, Vrtel R, Syrjäkoski K, *et al.* NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer. *Nat Genet* 2008; 40(7): 844-53.
- 3- Smith MT, Yager JW, Steinmetz KL, Eastmond DA. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1989; 82 : 23-9.
- 4- Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1(NQO1) chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact* 2000; 129(1-2): 77-97.
- 5- Asher G, Lotem J, Cohen B, Sachs L, Shaul Y. Regulation of p53 stability and p53-dependent apoptosis by NADH quinone oxidoreductase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (3): 1188-93.
- 6- Wan J, Shi J, Hui L, Wu D, Jin X, Zhao N, *et al.* Association of genetic polymorphisms in CYP2E1, MPO, NQO1, GSTM1, and GSTT1 genes with benzene poisoning. *Environ Health Perspect* 2002; 110(12): 1213-8.
- 7- Bolufer P, Collado M, Barragán E, Cervera J, Calasanz MJ, Colomer D, *et al.* The potential effect of gender in combination with common genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes on the risk of developing acute leukemia. *Haematologica* 2007; 92(3):308-14.
- 8- Larson RA, Wang Y, Banerjee M, Wiemels J, Hartford C, Le Beau MM, *et al.* Prevalence of the inactivating 609C-->T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94(2): 803-7.
- 9- Smith MT, Wang Y, Kane E, Rollinson S, Wiemels JL, Roman E, *et al.* Low NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 activity is associated with a increased risk of acute leukemia in adults. *Blood*. 2001; 97(5): 1422-6.
- 10- Naoe T, Takeyama K, Yokozawa T, Kiyoi H, Seto M, Uike N, *et al.* Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GST-M1, GST-T1, and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemia/myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6(10): 4091-5.
- 11- Traver RD, Siegel D, Beall HD, Phillips RM, Gibson NW, Franklin WA, *et al.* Characterization of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase). *Br J Cancer* 1997; 75(1): 69-75.
- 12- Malik E, Cohen SB, Sahar D, Dann EJ, Rund D. The frequencies of NAD(P)H quinone oxidoreductase (NQO1) variant allele in Israeli ethnic groups and the relationship of NQO1*2 to adult acute myeloid leukemia in Israeli patients. *Haematologica* 2006; 91(7): 956-9.
- 13- Barragana E, Collado M, Cervera J, Martin G, Bolufer P, Roman J, *et al.* The GST deletions and NQO1*2 polymorphism confers interindividual variability of response to treatment in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2007; 31(7): 947-53.
- 14- Rothman N, Smith MT, Hayes RB, Traver RD, Hoener BA, Campleman S, *et al.* Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C-->T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997; 57(14): 2839-42.
- 15- D'Alò F, Voso MT, Guidi F, Massini G, Scardocci A, Sica S, *et al.* Polymorphisms of CYP1A1 and glutathione S-transferase and susceptibility to adult acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004; 89(6): 664-70.
- 16- Pérez-Morales R, Castro-Hernández C, Gonsebatt ME, Rubio J. polymorphism of CYP1A1*2C, GSTM1*0, and GSTT1*0 in a Mexican Mestizo population: a similitude analysis.. *Hum Biol* 2008; 80(4): 457-65.
- 17- Krajcinovic M, Sinnott H, Richer C, Labuda D, Sinnott D. Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2002; 97(2): 230-6.

*Original Article***Association of C609T and C465T polymorphisms of NQO1 gene with AML**Safaei A.¹, Zaker F.², Sharafi H.², Hashemi M.³, Yaghmaei P.¹, Abdolazadeh M.²¹ Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran² Cellular and Molecular Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran³ Islamic Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran**Abstract****Background and Objectives**

Many studies have demonstrated that polymorphisms of NQO1 including C465T and C609T are associated with increased risk of acute myeloid leukemia(AML). Our aims are to assess incidence of these polymorphisms in Tehran patients and study the influence of low activity of NQO1 in AML.

Materials and Methods

In this case-control study, we used PCR and RFLP analyses to study the prevalence of C609T NQO1 in 140 patients, and C465T NQO1 in 124 patients; there was also a control group of 80 being age-sex matched. We calculated odd ratio with SPSS 16 to examine if these polymorphisms are associated with AML.

Results

No significant association between the two common polymorphisms of NQO1 and risk of AML was observed. C609T odd ratio for TT genotype versus CC was obtained to be 0.91 (CI 95% = 0.51-1.63) and for CT versus CC it was 1.06 (CI 95% = 0.57-1.95). C465T odd ratio for TT genotype versus CC was calculated to be 0.22 (CI 95% = 0.009-5.56) and for CT versus CC it came out to be 3.01(CI 95% = 0.63-14.32).

Conclusions

Our findings suggest that the NQO1 C609T and C465T gene variants do not have a major influence on the susceptibility to adult AML.

Key words: Polymorphism, Genetic, Acute Myeloid Leukemia, NQO1 Protein, human
Sci J Iran Blood Transfus Organ 2011; 8(3): 158-164

Received: 18 Jan 2011

Accepted: 16 May 2011

Correspondence: Safaei A., MS of Genetic. Science and Research Branch of Islamic Azad University, Ashrafi Esfahani Highway
Postal code: 14515-775, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88054375-8; Fax : (+9821) 88054355
E-mail: akramsafaei.134@gmail.com