خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۱ شماره ۲ تابستان ۹۳ (۱۰۹-۱۰۳)

مقاله پژوهشی

پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد

ندا مخبریان[۱]، فروزنده محجوبی[۲]، راضیه پوراحمد[۳]

چکیده

سابقه و هدف

مهمترین علت مقاومت دارویی، پمپ‌های وابسته به ATP مانند *MDR1* هستند که باعث خروج دارو از سلول‌ها می‌شوند. ژن *MDR1* بسیار پلی‌مورفیک می‌باشد و به نظر می‌رسد این پلی مورفیسم‌ها بر روی بیان ژن و در نتیجه پاسخ به درمان مؤثر است. هدف از این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* و ارتباط آن با پاسخ به درمان درکودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* در ۴۴ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ۴۰ فرد سالم توسط روش ARMS-PCR و هم چنین ارتباط این پلی‌مورفیسم با پاسخ به درمان نیز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

۳۶/۴٪ بیماران ژنوتیپ TT ،۴۱٪ ژنوتیپ GT و ۱۳/۶٪ ژنوتیپ GG ، ۴/۵٪ ژنوتیپ AG ، ۲/۲۵٪ ژنوتیپ AT و ۲/۲۵٪ ژنوتیپ AA داشتند. در حالی که در افراد نرمال ۳۵٪ ژنوتیپ TT، ۳۷/۵٪ ژنوتیپGT، ۴٪ ژنوتیپ GG، ۷/۵٪ ژنوتیپ AG ، ۵٪ ژنوتیپ AT و ۵٪ ژنوتیپ AA دیده شد. گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ تفاوت معناداری با هم نداشتند. هم چنین بین دو گروه ژنوتیپ از نظر پاسخ به درمان نیز تفاوت معناداری دیده نشد.

نتیجه گیری

به نظر می‌رسد که بین پلی‌مورفیسم G2677T/A با پاسخ به درمان ارتباط وجود ندارد و نقش این پلی‌مورفیسم در بیان ژن *MDR1* در لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان و پاسخ به درمان مورد سؤال می‌باشد.

کلمات کلیدی: **لوسمی لنفوبلاستیک حاد، مقاومت دارویی، پروتئین *MDR1***

تاریخ دریافت : ۹۲/۷/۲۰
تاریخ پذیرش : ۹۲/۱۰/۳

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد ژنتیک ـ مربی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود ـ میدان هفت تیر ـ شاهرود ـ ایران ـ کدپستی: ۳۶۱۴۷۷۳۹۵۵
۲- PhD ژنتیک ـ استادیار پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری ـ تهران ـ ایران
۳- PhD ژنتیک ـ استادیار دانشگاه شهرکرد ـ شهرکرد ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

مقدمه

لوسمی لنفوبلاستیک حاد ، شایع‌ترین نوع لوسمی در کودکان است(۱). بروز سالانه این نوع لوسمی بیش از چهل مورد در هر یک میلیون کودک است(۲). طبق تحقیقات انجام شده در ایران، این نوع لوسمی بیشترین درصد را در بین کل سرطان‌های کودکان زیر ۱۵ سال شامل می‌شود(۳). یکی از مشکلات درمان بیماران مبتلا به سرطان، مقاومت دارویی است به طوری که این بیماران نسبت به داروهای مختلف که مکانیسم اثر متفاوتی دارند مقاوم می‌شوند(۴). مکانیسم‌های متعددی در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند که از آن جمله می‌توان به خروج دارو از سلول به کمک پمپ‌های وابسته به ATP ، تغییر در ژن‌ها و پروتئین‌های کنترل‌کننده آپوپتوز(مانند P53)، فعال شدن مسیرهای دخیل در ترمیم DNA ، خنثی شدن داروها در درون سلول و تغییر در توبولین و میکروتوبول‌ها اشاره کرد(۵). پروتئین‌های(ABC transporter = ATP Binding Cassette transporter) به ATP باند شده و با استفاده از انرژی آن بسیاری از مواد را از طریق غشای پلاسمایی و هم چنین غشاهای درون سلولی مانند رتیکولوم اندوپلاسمیک پراکسیزوم و میتوکندری منتقل می‌کنند(۶).

در انسان ۴۸ ژن ABC transporter وجود دارد که این ژن‌ها بر اساس تشابه اسیدهای آمینه و سازماندهی دومین‌هایشان، به هفت زیر گروه تقسیم می‌شوند(۷). p– گلیکوپروتئین(P-glycoprotein) با وزن مولکولی ۱۷۰ کیلو دالتون، عمومی‌ترین ABC transporter روی غشا است که توسط ژن *MDR1* که بر روی کروموزوم ۷ قرار دارد، کد دهی می‌شود. عملکرد اصلی این پروتئین، خروج مواد سمی از سلول و محافظت سلول در برابر مواد سمی است. علاوه بر آن تعدادی مواد هیدروفوبیک و داروهای ضد سرطان مانند اتوپوزاید، داکسوروبیسین و وین بلاستین را نیز به خارج از سلول انتقال می‌دهد(۸). ژن *MDR1* با ۲۸ اگزون و طول ۱۲۰ کیلو باز بر روی کروموزوم شماره ۷ قرار دارد (7q21.12). تاکنون حدود ۵۰ نوع چند شکلی (Polymorphism (SNP)) در این ژن گزارش شده است که از آن میان به نظر می‌رسد پلی‌مورفیسم G2677T/A در اگزون ۲۶ بر بیان ژن *MDR1* و در نتیجه بر مقاومت دارویی و پاسخ به درمان مؤثر می‌باشد(۱۲–۹). چون شیمی درمانی، یکی از درمان‌های مهم و جدی در کنترل لوسمی است، بنابراین بررسی علت‌یابی عدم موفقیت شیمی درمانی و تعیین مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با آن در بیماران مبتلا از اهمیت بالایی برخوردار است. در نهایت می‌توان از این نتایج برای پایه‌گذاری مارکر ژنتیکی جهت ارزیابی بیماران در زمان درمان و پس از درمان استفاده کرد و با استفاده از مولکول‌های دارویی ساده جهت منحرف کردن فعالیت این ژن‌ها در بیمارانی که در معرض مقاومت دارویی هستند، به درمان هر چه بهتر این بیماران در آینده کمک نمود. در این مطالعه فراوانی آلل‌های مختلف پلی‌مورفیسم G2677T/A در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و ارتباط آن با پاسخ به درمان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی تحلیلی، بعد از اخذ رضایت‌نامه کتبی، از ۴۴ کودک مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد(۴۵٪ دختر، ۵۵٪ پسر با میانگین سنی ۶/۷۲ سال) و ۴۰ فرد سالم (۶۵٪ دختر و ۳۵٪ پسر با میانگین سنی ۱۱/۴۶ سال) به عنوان گروه کنترل نمونه خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد. DNA نمونه خون محیطی بیماران و گروه کنترل توسط کیت ژن فناوران استخراج گردید و لوله‌های حاوی DNA تا زمان انجام واکنش PCR در دمای ۲۰– درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بررسی کمی و کیفی DNA استخراج شده با روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵٪ انجام گردید. برای تشخیص پلی‌مورفیسم G2677T/A در اگزون ۲۶ ، از روش ARMS PCR در ۲ مرحله و ۸ آغازگر استفاده شد(جدول ۱). در مرحله اول واکنش PCR ، برای تعیین ژنوتیپ‌های TT ، AT ، AA با حجم نهایی ۲۵ µL شامل DNA حدود ۵۰–۱۵ ng، Taq DNA polymeras به میزان ۰/۵ µL، بافر ۱ x به میزان ۲/۵ µL ، dNTPs به میزان ۰/۴ mM ، $MgCl_2$ به میزان ۱/۵ mM و ۰/۵ µL از هر آغازگر (TG2677R1 ، AG2677F1 ، 2677R1 ، 2677F1) انجام شد. شرایط دمایی ARMS PCR در مرحله اول عبارت بود

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

جدول ۱: توالی آغازگرهای مورد استفاده برای ARMAS-PCR

نام	توالی آغازگر	طول	محصول
2677F1	5'GAAAATAGAAGCATGAGTTGGAAGA3'	۲۵ جفت باز	۴۴۷ جفت باز
2677R1	5'CTGGCTTTGCTACTTTCTGTAAGTTT3'	۲۶ جفت باز	۴۴۷ جفت باز
A2677F1	5'CACTGAAAGATAAGAAAGAACTAGAAGCTA3'	۳۰ جفت باز	۲۱۶ جفت باز
T2677R1	5'TATTTAGTTTGACTCACCTTCCCTGA3'	۲۶ جفت باز	۲۸۷ جفت باز
2677F2	5'TCAGAAAATAGAAGCATGAGTTGTGA3'	۲۶ جفت باز	۴۵۳ جفت باز
2677R2	5'GAACTGGCTTTGCTACTTTCTGTAAG3'	۲۶ جفت باز	۴۵۳ جفت باز
G2677F2	5'CACTGAAAGATAAGAAAGAACTAGAAGATG3'	۳۰ جفت باز	۲۱۹ جفت باز
T2677R2	5'TATTTAGTTTGACTCACCTTCCCGGA3'	۲۶ جفت باز	۲۹۰ جفت باز

از: مرحله واسرشت اولیه(Denaturation) ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه (یک سیکل)، مرحله واسرشت ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال(Annealing) ۵۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله طویل سازی(Extension) ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه(مرحله ۲ تا ۴ ، ۳۵ سیکل تکرار شد)، مرحله طویل‌سازی نهایی۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه (یک سیکل). در مرحله دوم برای تعیین ژنوتیپ‌های TT ، GT ، GG از مخلوط PCR به حجم نهایی ۲۵ µL شامل DNA حدود ۵۰-۱۵۰ ng، Taq DNA polymeras به میزان ۰/۵ µL ، بافر x ۱ به میزان ۲/۵ µL ، dNTPs به میزان ۰/۴ mM ، $MgCl_2$ به میزان ۱/۵ mM و ۰/۵ µL از هر آغازگر(TG2677R2 ، G2677F2 2677R2 ، 2677F2) استفاده شد. شرایط دمایی ARMS PCR در مرحله دوم عبارت بود از: مرحله واسرشت اولیه ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه(یک سیکل)، مرحله واسرشت۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله اتصال ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، مرحله طویل‌سازی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه(مرحله ۲ تا ۴ ،۳۵ سیکل تکرار شد)، مرحله طویل‌سازی نهایی ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه(یک سیکل).

پس از تکثیر قطعات، الکتروفورز محصول PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ انجام شد و سپس با استفاده از اتیدیوم بروماید رنگ‌آمیزی شد.

محصولات حاصل از ARMS-PCR در مرحله اول عبارتند از قطعات ۲۸۷ جفت باز، ۴۴۷ جفت باز برای ژنوتیپTT ، قطعات ۲۱۶ جفت باز، ۴۴۷ جفت باز، ۲۸۷ جفت باز برای ژنوتیپ AT و قطعات ۴۴۷ جفت باز، ۲۱۶ جفت باز برای ژنوتیپ AA و در مرحله دوم قطعات عبارتند از: قطعات ۲۹۰ جفت باز و ۴۵۳ جفت باز برای ژنوتیپ TT ، قطعات ۲۱۹ جفت باز، ۴۵۳ جفت باز و ۲۹۰ جفت باز برای ژنوتیپ GT و قطعات ۴۵۳ جفت باز و ۲۱۹ جفت باز برای ژنوتیپ GG . از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ برای ثبت داده‌ها و آنالیز آماری استفاده شد. برای بررسی فراوانی ژنوتیپ و اختلاف آن در گروه کنترل و بیمار و هم چنین بررسی رابطه ژنوتیپ با پاسخ به درمان از آزمون‌های کای‌دو و دقیق فیشر استفاده گردید. حدود اطمینان در تمامی آزمایش‌ها ۹۵٪ در نظر گرفته شد و $p<$ ۰/۰۵ معنادار محسوب شد.

یافته‌ها

فراوانی آلل و ژنوتیپ در بیماران و گروه کنترل محاسبه و مقایسه گردید. فراوانی آلل T ، A ، G در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد به ترتیب عبارت بود از ۵۸٪ ، ۵/۶٪ و ۳۶/۴٪ و در گروه کنترل این فراوانی برابر با ۵۶/۲۵٪ ، ۱۱/۲۵٪ و ۳۲/۵٪ بود. دو گروه از نظر فراوانی آلل T ، A ، G اختلاف معناداری نشان ندادند. ژنوتیپ TT در ۱۶نفر(۳۶/۴٪)، ژنوتیپ GT در ۱۸

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپ پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و گروه کنترل

ژنوتیپ / گروه	TT تعداد (درصد)	GT تعداد (درصد)	GG تعداد (درصد)	AG تعداد (درصد)	AT تعداد (درصد)	AA تعداد (درصد)
مبتلا به سرطان	۱۶ (۳۶/۴)	۱۸ (۴۱)	۶ (۱۳/۶)	۲ (۴/۵)	۱ (۲/۲۵)	۱ (۲/۲۵)
کنترل	۱۴ (۳۵)	۱۵ (۳۷/۵)	۴ (۱۰)	۳ (۷/۵)	۲ (۵)	۲ (۵)
p-value	۰/۸۹۶	۰/۷۴۹	۰/۴۳۲	۰/۴۵۴	۰/۴۶۴	۰/۴۶۴

جدول ۳: فراوانی ژنوتیپ‌های پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* در بیماران پاسخ‌دهنده به درمان و گروه مقاوم به درمان

ژنوتیپ / گروه	TT تعداد (درصد)	GT تعداد (درصد)	GG تعداد (درصد)	AG تعداد (درصد)	AT تعداد (درصد)	AA تعداد (درصد)
پاسخ‌دهنده	۱۲ (۳۶/۴)	۱۴ (۴۲/۵)	۴ (۱۲/۱)	۱ (۳)	۱ (۳)	۱ (۳)
غیر پاسخ‌دهنده	۴ (۳۶/۴)	۴ (۳۶/۴)	۲ (۱۸/۲)	۱ (۹)	۰ (۰)	۰ (۰)
p-value	۰/۶۳۵	۰/۵۰۴	۰/۴۷۳	۰/۴۴۲	۰/۷۵	۰/۷۵۰

نفر(۴۱٪) ، ژنوتیپ GG در ۶ نفر(۱۳/۶٪)، ژنوتیپ AG در ۲ نفر(۴/۵٪)، ژنوتیپ AT در ۱ نفر(۲/۲۵٪) و ژنوتیپ AA در ۱ نفر(۲/۲۵٪) از بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد مشاهده شد. فراوانی ژنوتیپ C1236T ژن *MDR1* در گروه کنترل عبارت بود از، ژنوتیپ TT در ۱۴نفر(۳۵٪)، ژنوتیپ GT در ۱۵ نفر(۳۷/۵٪)، ژنوتیپ GG در ۴ نفر (۱۰٪)، ژنوتیپ AG در۳ نفر(۷/۵٪)، ژنوتیپ AT در ۲ نفر(۵٪) و ژنوتیپ AA در ۲ نفر(۵٪). بین بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد و گروه کنترل از نظر فراوانی ژنوتیپی اختلاف معناداری دیده نشد(جدول ۲).

شاخص بیماری نشان‌دهنده فاز بیماری از نظر پاسخ به دارو است. بر این اساس بیماران به دو گروه پاسخ‌دهنده به درمان و غیر پاسخ‌دهنده به درمان طبقه‌بندی شدند. گروه پاسخ‌دهنده به درمان به بیمارانی اطلاق می‌شود که پس از دریافت دارو، به مدت ۶ ماه هیچ‌گونه عود بیماری در آن‌ها گزارش نشده باشد. هم چنین تعداد سلول‌های بلاست مغز استخوان در آن‌ها کمتر از ۵٪، تعداد نوتروفیل‌ها بیش از $۱/۵ \times ۱۰^{۹}$ و تعداد پلاکت‌ها بیش از ۱۰۰×۱۰^{۶} بوده و هیچ نشانی از سلول‌های لوسمی در سایر نواحی بدن گزارش نشده باشد. گروه غیر پاسخ دهنده شامل بیمارانی است که در طی ۶ ماه پس از دریافت دارو دچار عود بیماری شده باشند. از ۴۴ بیمار ۱۱ نفر(۲۵٪) به درمان پاسخ نداده بودند و ۳۳ نفر(۷۵٪) پاسخ داده بودند. بین گروه پاسخ‌دهنده به درمان و آن‌هایی که به درمان پاسخ نداده بودند، از نظر فراوانی ژنوتیپ اختلاف آماری معناداری دیده نشد(جدول ۳).

بحث

مقاومت دارویی چند گانه نسبت به داروهای مختلف ضد سرطان یکی از مشکلات اساسی در درمان سرطان‌ها از جمله لوسمی است(۱۴، ۱۳). علی‌رغم پیشرفت در درمان بیماران مبتلا به لوسمی، در بین ۶۰٪ تا ۸۰٪ بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد که تقریباً درمان نسبی می‌یابند، علی‌رغم موفقیت شیمی درمانی در مراحل آغازین فقط در ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران لوسمی لنفوبلاستیک حاد، سرطان کاملاً از بین می‌رود در ما بقی موارد، بعد از کسب یک بهبودی نسبی با شیمی درمانی، سرطان دوباره عود می‌کند(۱۵). چون شیمی درمانی، یکی از درمان‌های مهم و جدی در کنترل لوسمی است، بنابراین بررسی علت‌یابی عدم موفقیت شیمی درمانی و تعیین مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با آن در بیماران مبتلا، از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از مکانیسم‌های مقاومت دارویی، خروج دارو از سلول توسط پمپ‌های وابسته به ATP است و *MDR1* از

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

شناخته شده‌ترین آن‌هاست. ژن *MDR1* بسیار پلی‌مورفیک است و این پلی‌مورفیسم می‌تواند روی بیان ژن و توالی اسیدهای آمینه در پروتئین‌ها و کارکرد آن‌ها اثر بگذارد(۱۰). در تحقیق حاضر هدف بررسی فراوانی پلی‌مورفیسم G2677T/A ژن *MDR1* در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد بود و هم چنین ارتباط این پلی‌مورفیسم و پاسخ به درمان مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق اختلاف آماری معناداری از نظر پلی‌مورفیسم G2677T/A بین گروه کنترل و بیمار مشاهده نشد. بین پلی‌مورفیسم G2677T/A و پاسخ به درمان نیز ارتباط آماری معناداری پیدا نشد. کوین اوریاما و همکاران نیز هیچ اختلاف آماری معناداری از نظر فراوانی پلی‌مورفیسم G2677T/A در دو گروه بیمار و سالم نیافتند(۱۶). وندرهولت و همکاران نشان دادند که واریانت‌های آللی مختلف *MDR1* با عملکرد این پروتئین همراه نبوده و هیچ گونه ارتباطی با مقاومت به درمان ندارد(۱۷). مشابه این یافته‌ها در مطالعه‌های سایر محققین بر روی بیماران مبتلا به سرطان‌های دیگر نیز گزارش شده است(۱۸). در حالی که گرین و همکاران نشان دادند که فراوانی ژنوتیپ G2677T/A با مقاومت به درمان ارتباط داشته به گونه‌ای که بیماران لوسمی با ژنوتیپ 2677G/G بقای کمتری نسبت به دیگر ژنوتیپ‌ها دارند(۱۹). در این رابطه ونگ و همکارانش در یک مطالعه متا آنالیز نشان دادند که این پلی‌مورفیسم با خطر در بروز برخی سرطان‌ها همراه بوده است(۲۰). شایع‌ترین پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی، G2677T است و منجر به تعویض اسید آمینه آلانین (Ala) به سرین (Ser) می‌شود که در ناحیه داخل غشایی قرار دارد. موتاسیون 2677G>T/A ، منجر به یکی از دو تغییر آمینو اسیدی می‌شود که باهم متفاوت هستند. G2677T که در آن اسید آمینه سرین جایگزین آلانین می‌شود و فراوانی بیشتری نسبت به پلی‌مورفیسم G2677A دارد که در آن ترئونین جایگزین آلانین می‌شود. در این نوع پلی‌مورفیسم، تغییر نوکلئوتیدی باعث تبدیل شدن یک اسید آمینه به یک نوع دیگر می‌شود. این تغییر نوکلئوتیدی باعث توقف ریبوزوم، تاخیر در حرکت tRNA و در نتیجه باعث تغییر تاخوردگی پروتئین می‌شود. این جایگاه توقف در ناحیه‌ای قبل از ناحیه بین غشایی دومین نهم و دومین دهم پروتئین P-گلیکوپروتئین رخ می‌دهد. این تغییر در موقعیت ۸۹۳، روی فعالیت آدنوزین تری فسفاتازی ناشی از ورود دارو مؤثر است. تاخوردگی هم زمان دو دومین با فعالیت آدنوزین تری‌فسفاتازی *MDR1* برای عملکرد پروتئین ضروری است. باید توجه داشت که بیان و عملکرد *MDR* علاوه بر پلی‌مورفیسم، به عوامل دیگری مانند تقویت ژنی و دمتیلاسیون پروموتر نیز بستگی دارد. با توجه به نتایج مطالعه‌های انجام شده، نقش این پلی‌مورفیسم در بیان ژن *MDR1* و پاسخ به درمان هنوز مورد سؤال است. لذا به نظر می‌رسد علاوه بر بررسی بیشتر و مطالعه حجم نمونه بیشتر باید جنبه‌های دیگر مانند تقویت ژنی نیز در این بیماران مورد بررسی قرار بگیرد. سؤال‌های زیادی در ارتباط با سازوکارهای مقاومت سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی باید پاسخ داده شود و بررسی‌های بیشتری در مورد شناخت سازوکارهای مقاومت چند دارویی در آزمایش‌های بالینی باید صورت پذیرد. بنابراین واضح است که هنوز درک بهتری از سازوکارهای دخیل در مقاومت دارویی به منظور تکوین استراتژی‌های درمانی جدید لازم می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه بین گروه کنترل و بیماران از نظر فراوانی آلل‌ها و ژنوتیپ تفاوت معناداری وجود نداشت. هم چنین بین بیماران پاسخ دهنده به درمان و بیماران مقاوم به درمان از نظر فراوانی ژنوتیپ تفاوت معناداری دیده نشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل محترم مرکز هماتولوژی و انکولوژی بیمارستان کودکان مفید و پرسنل محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک جهت همکاری صمیمانه در انجام تحقیق قدردانی می‌گردد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

References:

1- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2008/.
2- WHO. Incidence of childhood leukemia; 2009. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/97016/4.1.-Incidence-of-childhood-leukaemia-EDITED_layouted.pdf.
3- Mousavi SM, Pourfeizi AA, Dastgiri S. Childhood cancer in Iran. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32(5): 376-82.
4- Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. J Pathol 2005; 205(2): 275-92.
5- Gpttes,am MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer 2002; 2(1): 48-58.
6- Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance . Annu Rev Med 2002; 53 :615-27.
7- Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. J Lipid Res 2001; 42(7): 1007-17.
8- van der Deen M, de Vries EG, Timens W, Scheper RJ, Timmer-Bosscha H, Postma DS. ATP-binding cassette (ABC) transporters in normal and pathological lung. Respir Res 2005; 6: 59.
9- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV, *et al*. A "silent" polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. Science. 2007; 315(5811): 525-8.
10- Fung KL, Gottesman MM. A synonymous polymorphism in a common *MDR1* (ABCB1) haplotype shapes protein function. Biochim Biophys Acta 2009; 1794(5): 860-71.
11- Xing Q, Gao R, Li H, Feng G, Xu M, Duan S, *et al*. Polymorphisms of the ABCB1 gene are associated with the therapeutic response to risperidone in Chinese schizophrenia patients. Pharmacogenomics 2006; 7(7): 987-93.
12- Gréen H1, Falk IJ, Lotfi K, Paul E, Hermansson M, Rosenquist R, *et al*. Association of ABCB1 polymorphisms with survival and in vitro cytotoxicty in de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype. Pharmacogenomics J 2012; 12(2): 111-8.
13- Stavrovskaya A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. Biochemistry (Mosc) 2000; 65(1): 95-106.
14- Löwenberg B, Sonneveld P. Resistance to chemotherapy in acute leukemia. Curr Opin Oncol 1998; 10(1): 31-5.
15- Schiffer CA. Acute myeloid leukemia in adults. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR. Cancer Medicine. Philadelphia, PA: Lea & Febiger; 1993. p. 1907-17.
16- Urayama KY, Wiencke JK, Buffler PA, Chokkalingam AP, Metayer C, Wiemels JL. *MDR1* Gene variants, indoor insecticide exposure, and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16(6): 1172-7.
17- van der Holt B, Van den Heuvel-Eibrink MM, Van Schaik RH, van der Heiden IP, Wiemer EA, Vossebeld PJ, *et al*. ABCB1 gene polymorphisms are not associated with treatment outcome in elderly acute myeloid leukemia patients. Clin Pharmacol Ther 2006; 80(5): 427-39.
18- Kurzawski M1, Droździk M, Suchy J, Kurzawski G, Białecka M, Górnik W, *et al*. Polymorphism in the P-glycoprotein drug transporter *MDR1* gene in colon cancer patients. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(5-6): 389-94.
19- Green H, Falk J, Lotfi K, Paul E, Hermansson H, Rosenquistz R, *et al*. Association of ABCB1 polymorphisms with survival and in vitro cytotoxicty in de novo acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Pharmacogenomics J* 2010; 12(2): 111-8.
20- Wang LH, Song YB, Zheng WL, Jianq L, Ma WL. The association between polymorphism in the *MDR1* gene and risk of cancer /a systematic review and pooled analysis of 52 casa control studies. Cancer Cell Int 2013; 13(1): 46.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2014; 11(2): 103-109

Original Article

Investigation of G2677T/A polymorphism in *MDR1* gene of childhood acute lymphoblastic leukemia

Mokhberian N.[1], Mahjoubi F.[2], Pourahmad R.[3]

[1]*Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran*
[2]*National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran*
[3]*Shahrekord University, Shahrekord, Iran*

Abstract

Background and Objectives

The important reason of drug resistance is ATP dependent pumps such as *MDR1* that extrudes drugs from the cell. *MDR1* is highly polymorphic. It seems that polymorphisms influence the gene expression and response to treatment. The aim of this study was to investigate G2677T/A polymorphism of the *MDR1* gene and its association with the response of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods

In this descriptive study, G2677T/A polymorphism of *MDR1* was investigated in 44 children with acute lymphoblastic leukemia and 40 healthy individuals by the ARMS-PCR technique. The association of this polymorphism with response to treatment was also investigated.

Results

In the patient group, the frequencies of genotypes were 36.4% for TT, 41% for GT, 13.6% for GG,4.5% for AG, 2.25% for AT and 2.25 % for AA whereas in the control group the frequencies were 35%, 37.5% , 10%, 7.5%, 5% , and 5% for TT, GT, GG, AG, AT, and AA, respectively. There was no significant difference in the frequencies of G2677T/A polymorphism between patients and the healthy group. Neither was there any significant difference between the frequency rates of G2677T/A polymorphism of *MDR1* in the responder and the non responder.

Conclusions

It seems that there is no correlation between G2677T/A polymorphism of *MDR1* gene and response to treatment. So the role of G2677T/A polymorphism in the gene expression of *MDR1* in childhood acute lymphoblastic leukemia and response to treatment is still controversial.

Key words: Acute Lymphoblastic Leukemia, Drug Resistance, Lymphoblastic, *MDR1* Protein

Received: 12 Oct 2013
Accepted: 24 Dec 2013

Correspondence: Mokhberian N., MSc of Genetics. Instructor of Shahroud University of Medical Sciences. Postal Code: 3614773955, Shahroud, Iran. Tel: (+98273) 3394800 ; Fax: (+98273) 3394800
E-mail: *n_mokhberian@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-02]