خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۲ شماره ۱ بهار ۹۴ (۳۱-۲۳)

مقاله پژوهشی

پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد در ایران

مهدی نیکبخت دستجردی[۱]

چکیده

سابقه و هدف

وجود یک پلی‌مورفیسم شایع در کدون شماره ۷۲ ژن *P53* ، با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های ریه، پروستات، سینه و کولورکتال همراه است. در این مطالعه این پلی‌مورفیسم را در نمونه‌های لوسمی میلوئید حاد از بیمارستان الزهرای شهر اصفهان بررسی نمودیم.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد شاهدی، ۵۹ نمونه خون مبتلایان به لوسمی میلوئید حاد و ۵۹ نمونه سالم بررسی شدند. ژنوتیپ‌های کدون ۷۳ ژن *P53* توسط روش Allel specific PCR تعیین شد. برای مقایسه توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ در نمونه‌های سرطانی با توزیع فراوانی این سه ژنوتیپ در نمونه‌های شاهد از آزمون کای‌دو و نرم‌افزار SPSS ۱۱ استفاده شد.

یافته‌ها

محصول PCR برای آلل پرولین bp ۱۷۷ و برای آلل آرژنین bp ۱۴۱ بود. توزیع ژنوتیپ پلی‌مورفیسم P53 برای ژنوتیپ‌های آرژنین/آرژنین، آرژنین/پرولین و پرولین/پرولین در گروه شاهد به ترتیب ۱۱/۹٪ ، ۸۱/۴٪ و ۶/۸٪ و در گروه نمونه‌های لوسمی میلوئید حاد به ترتیب ۳۳/۹٪، ۶۱٪ و ۵/۱٪ بود. اختلاف معناداری بین توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه مشاهده شد(p= ۰/۰۴).

نتیجه گیری

پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* ممکن است یک فاکتور زمینه‌ساز ژنتیکی برای سرطان لوسمی میلوئید حاد در ایران محسوب شود.

کلمات کلیدی: ژن‌های *TP53* ، لوسمی حاد میلوئید، پلی‌مورفیسم(ژنتیک)، ایران

تاریخ دریافت : ۹۳/۲/۲
تاریخ پذیرش : ۹۳/۷/۲

۱- مؤلف مسؤول: PhD آناتومی ـ دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ـ خیابان هزار جریب ـ اصفهان ـ ایران ـ کدپستی: ۸۱۷۴۴۱۷۶

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

مقدمه

سرطان بعد از بیماری‌های قلبی ـ عروقی، دومین علت اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشد(۱). سرطان‌های هماتولوژیک از دو رده اصلی سلول‌های خونی منشاء می‌گیرند که شامل رده سلولی میلوئید و لنفوئید می‌باشد. بر اساس طبقه‌بندی WHO ، اصطلاح میلوئید شامل تمامی سلول‌های متعلق به رده‌های گرانولوسیتی(شامل نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل) منوسیت، ماکروفاژ، اریتروئید، مگاکاریوسیت و ماست سل می‌باشد. طبقه‌بندی WHO برای سرطان‌های میلوئید، به منظور تشخیص اولیه نمونه‌های خون محیطی یا مغز استخوان که مشکوک به سرطان‌های میلوئید هستند، پیش از شروع درمان ،کاربرد دارد. درصد سلولی با فنوتیپ بلاست، معیاری برای طبقه‌بندی سرطان‌های میلوئید و قضاوت در مورد سرعت رشد آن‌ها محسوب می‌شود. از نظر WHO وجود حداقل ۲۰٪ سلول‌های بلاست در خون محیطی یا مغز استخوان به عنوان لوسمی میلوئید حاد(AML) در نظر گرفته می‌شود. با این وجود در برخی از ناهنجاری‌های ژنتیکی، تشخیص AML ممکن است بدون توجه به شمارش بلاست‌های خون محیطی یا مغز استخوان انجام پذیرد(۲).

شیوع سرطان‌های هماتولوژیک در کشورهای غربی رو به فزونی است. این نوع بدخیمی‌ها با توجه به ویژگی‌های بالینی و تغییرات ژنتیکی اکتسابی در آن‌ها، بیماری‌های ناهمگونی محسوب می‌شوند. به نظر می‌رسد عوامل متعددی از قبیل جهش‌های ژنی، تابش اشعه یونیزان و عوامل شیمیائی مثل بنزن در بروز این سرطان‌ها نقش ایفا می‌نمایند. این عوامل تاثیر کارسینوژنیک خود را با آسیب رساندن به DNA پروژنیتورهای خونی اعمال نموده و در نهایت منجر به بدخیمی می‌گردند. با این وجود در اغلب موارد وجود تفاوت‌های ژنتیکی می‌تواند عاملی برای خطر بالای ابتلا به سرطان باشد(۳).

ژن *P53* به عنوان مهم‌ترین ژن مهارکننده تومور، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار دارد(۱۷P۱۳) و از ۱۱ اگزون و۱۰ اینترون تشکیل شده است که حاوی ۲۰ کیلو باز می‌باشد. این ژن پروتئین P53 را کد می‌کند که یک فسفوپروتئین هسته‌ای است و از ۳۹۳ اسید آمینه تشکیل شده است(۵، ۴). ژن *P53* یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های مهاری در رشد سلول‌های طبیعی و تقسیم سلولی می‌باشد. زمانی که DNA آسیب می‌بیند ، ژن *P53* از طریق اتصال به DNA ، تحریک و بیان ژن‌های زیر دست (down stream) که نقش مهاری بر رشد و یا تهاجم سلولی دارند را باعث می‌شود(۶). یکی دیگر از اعمال ژن *P53* در پاسخ به استرس‌هایی که وارد سلول می‌شود، تنظیم چرخه سلولی و القاء آپوپتوزیس است که با فعال کردن مکانیسم‌های بیوشیمیایی، نهایتاً مرگ فیزیولوژیک سلول را به دنبال دارد. اثرات سودمند شیمی درمانی در درمان سرطان‌ها غالباً از طریق القاء آپوپتوزیس و یا اختلال در روند متابولیک چرخه سلولی می‌باشد. بنابراین تومورهایی که آپوپتوزیس را نشان می‌دهند، نسبت به شیمی درمانی حساس‌ترند و پیش‌آگهی بهتری دارند(۷).

اخیراً مطالب زیادی در مورد ارتباط بیماری‌های خاص از جمله سرطان با پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی(SNP = Single Nucleotid Polymorphism) بیان شده است و وجود تفاوت‌های فردی برای مستعد شدن در برابر نئوپلاسم‌های خاص را توضیح می‌دهد. اهمیت ارتباط SNPs با خطر افزایش ابتلا به سرطان‌های مختلف در گروه‌های نژادی متفاوت گزارش شده است(۸). مشخص شده که کدون ۷۲ اگزون شماره ۴ ژن *P53* دارای پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی شایعی است که در نتیجه آن ممکن است دو آلل ایجاد شود، یکی آرژانتین با توالی CGC و دیگری پرولین با توالی CCC . با توجه به امکان وجود این دو آلل، سه ژنوتیپ مختلف ممکن است ایجاد شود که عبارتند از آرژنین/آرژنین، پرولین/آرژنین و پرولین/ پرولین(۶). این دو آلل از لحاظ ساختمانی و عملکرد با هم متفاوت هستند و قابلیت‌های متفاوتی برای ظهور سرطان دارند(۹). گزارش‌های متعددی نشان می‌دهد که میزان بروز سرطان‌های مختلف از جمله سرطان‌های سینه، ریه، پروستات، کولورکتال، پوست، لوسمی و سایر بیماری‌ها مثل اندومتریوز با درصد فراوانی این سه ژنوتیپ ارتباط دارد(۲۳-۸). تنوع در آلل‌های کدکننده اسیدهای آمینه آرژنین و پرولین باعث ایجاد تغییر در ساختمان پروتئین P53 و به دنبال آن تغییر در عملکرد این پروتئین

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

می‌گردد(۱۷). تحقیقات اخیر بیان می‌کنند که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ روی فانکشن ژن *P53* تاثیر دارد و نشان می‌دهد که پروتئین دارای پرولین، توانایی بیشتری در القاء توقف چرخه سلولی و بر عکس قدرت کمتری برای القای آپوپتوز نسبت به پروتئین دارای آرژنین دارد. بر همین اساس پاسخ‌دهی این ژنوتیپ‌ها به داروهای شیمی درمانی متفاوت گزارش شده است(۷).

با توجه به این که این پلی‌مورفیسم وابسته به موقعیت جغرافیایی و نژادی است و فراوانی برخی از سرطان‌های انسانی از جمله سرطان خون با آن مرتبط است، پاسخ‌دهی این ژنوتیپ به داروهای شیمی درمانی متفاوت گزارش شده است. هدف از این مطالعه بررسی این پلی‌مورفیسم در نمونه‌های لوسمی میلوئید حاد و مقایسه آن با نمونه‌های سالم در شهر اصفهان بود.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌ها:

در یک مطالعه مورد ـ شاهدی، نمونه‌های سرطانی بالغ بر ۱۰۰ نمونه بلوک پارافینی به عنوان مورد و نمونه‌های خونی از خون افراد فاقد سرطان از بیمارستان الزهرا به عنوان گروه شاهد جمع‌آوری شد. قبل از نمونه‌گیری، از کلیه افراد فاقد سرطان جهت گرفتن خون رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. نمونه‌های خونی از افرادی گرفته شد که از نظر سن و جنس با نمونه‌های سرطانی match شده بودند.

از بین نمونه‌های سرطانی مربوط به سال‌های قبل که به صورت بلوک‌های پارافینی در آرشیو پاتولوژی بیمارستان موجود بودند، پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک و تایید تشخیص پاتولوژی، ۵۹ نمونه که از کیفیت بهتری برخوردار بودند، برای انجام مراحل بعدی مورد استفاده قرار گرفتند.

استخراج DNA:

الف- بلوک‌های پارافینی:

بعد از تایید تشخیص پاتولوژی، سه تا پنج قطعه از برش‌های بلوک پارافینی مربوط به هریک از نمونه‌های AML به ضخامت ۱۰ تا ۱۵ میکرومتر در میکروتیوپ ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری شدند. به منظور پارافین‌زدایی، به هر یک از تیوب‌ها ۵۰۰ میکرولیتر گزیلن اضافه شد و در بن ماری به مدت ۲ ساعت در درجه حرارت ۵۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد.

سپس سانتریفوژ در Xg ۱۸۰۰۰ به مدت ۵ دقیقه انجام شده و مجدداً با اضافه نمودن ۵۰۰ میکرولیتر گزیلن، مرحله پارافین‌زدایی تکرار گردید. پس از پارافین‌زدایی، آبدهی نمونه‌ها توسط الکل‌های نزولی انجام گرفت. در مرحله بعد با استفاده از(رُوش ـ آلمان) high pure PCR template preparation kit ، DNA از بافت‌ها استخراج گردید. DNA استخراج شده در تیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری شد و به یخچال در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید.

ب- نمونه‌های خونی:

بعد از matching افراد سالم از نظر سن و جنس با نمونه‌های سرطانی، حدود ۱ میلی‌لیتر از خون محیطی آن‌ها جمع آوری شد و ۲۰۰ میکرولیتر از آن جهت استخراج DNA با استفاده از high pure PCR template preparation kit (رُوش، آلمان)، به کار رفت.

تعیین غلظت DNA:

در این مرحله غلظت DNA استخراج شده توسط دستگاه اسپکتروفتومتر یا از طریق load ۵ میکرولیتر از محلول DNA استخراج شده بر روی ژل آگاروز ۰/۵٪ تعیین گردید.

تکثیر توالی پلی‌مورفیک کدون ۷۲ ژن P53 توسط PCR:

PCR از طریق استفاده از ۳۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA ، ۱ واحد تک پلیمراز ، ۱/۵ میلی‌مول $MgCl_2$ و ۲۰۰ میکرومول از هر یک از dATP ، dCTP ، dTTP ، dGTP و ۲ میکرومول از هر یک از زوج آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین و آرژنین در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام گرفت(۲۴).

توالی آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین عبارتند از:

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

F: GCCAGAGGCTGCTCCCCC
R: CGTGCAAGTCACAGACTT

توالی آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنین عبارتند از:

F: TCCCCCTTGCCGTCCCAA
R: CTGGTGCAGGGGCCACGC

تنظیم دستگاه ترموسایکلر برای تکثیر توالی پلی‌مورفیک کدون ۷۲ ژن *P53* به ترتیب زیر انجام گرفت:
مرحله اول: دناتوراسیون ابتدایی با دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه
مرحله دوم: که ۳۵ سیکل و شامل سه بخش زیر بود:
الف- دناتوراسیون با دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه
ب- آنیلینگ با دمای ۵۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه برای تکثیر پرولین و با دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای تکثیر آرژنین
ج- اکستنشن با دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه
مرحله سوم: اکستنشن نهایی با دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه
بعد از اتمام کار محصول PCR تا زمان الکتروفورز در یخچال نگهداری شد.

ژل الکتروفورز:

حدود ۵ میکرولیتر از محصول واکنش همراه با ۱ میکرولیتر loading dye در ژل آگاروز ۲٪ در بافر TBE × ۰/۵ الکتروفورز شده و روی یک UV Transluminator مشاهده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

اطلاعات به دست آمده از طریق نرم‌افزار SPSS ۱۱ ، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ در نمونه‌های سرطانی با توزیع فراوانی این سه ژنوتیپ در نمونه‌های شاهد از کای‌دو استفاده شد. p-value کوچکتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی گردید.

یافته‌ها

نتایج دموگرافیک:

برای انجام این مطالعه ۵۹ نمونه سرطانی و ۵۹ نمونه خونی افراد سالم جمع‌آوری شد(جدول ۱).

جدول ۱: نتایج دموگرافیک ۵۹ نمونه AML

نمونه‌های AML	
جنس	**تعداد (درصد)**
مرد	۳۸ (۶۴)
زن	۲۱ (۳۶)
میانگین سنی(دامنه)	۳۷ (۷۵-۳)

نتایج استخراج DNA از نمونه‌ها:

DNA استخراج شده از نمونه‌های سرطانی و نمونه خونی افراد سالم دارای غلظت و کیفیت مناسب بوده و به طور موفقیت‌آمیزی توسط PCR تکثیر یافتند. ۵۹ نمونه DNA استخراج شده از خون افراد سالم نیز همگی دارای غلظت و کیفیت مناسب بوده و به طور موفقیت‌آمیزی توسط PCR تکثیر یافتند.

نتایج Allele specific PCR :

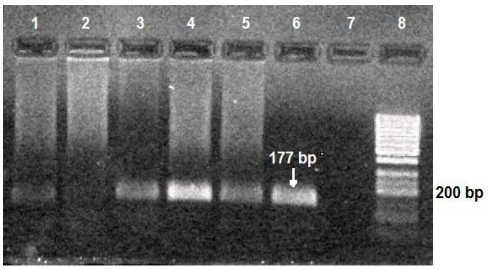
محصول PCR برای آلل پرولین ۱۷۷ bp و برای آلل آرژنین ۱۴۱ bpبود(شکل‌های ۱ و ۲). در نمونه‌های با ژنوتیپ آرژنین/آرژنین فقط با آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنین، باندی با اندازه ۱۴۱ bp و در نمونه‌های با ژنوتیپ پرولین/پرولین فقط با آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین، باندی با اندازه ۱۷۷ bp ایجاد شد. در حالی که در نمونه‌های با ژنوتیپ آرژنین/پرولین با هر دو دسته این آغازگرها باند تشکیل گردید. توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ ژن *P53* در ۵۹ نمونه سرطانی و ۵۹ نمونه خونی افراد فاقد سرطان در جدول ۲ ارایه شده است. اختلاف بین توزیع فراوانی ژنوتیپ آرژنین/آرژنین کدون ۷۲ ژن *P53* در نمونه‌های سرطانی با نمونه‌های خونی افراد فاقد سرطان معنادار بود به طوری که احتمال ابتلای افراد دارای ژنوتیپ آرژنین/ آرژنین، به AML ، بیش از سه برابر سایر افراد بود(p= ۰/۰۴).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

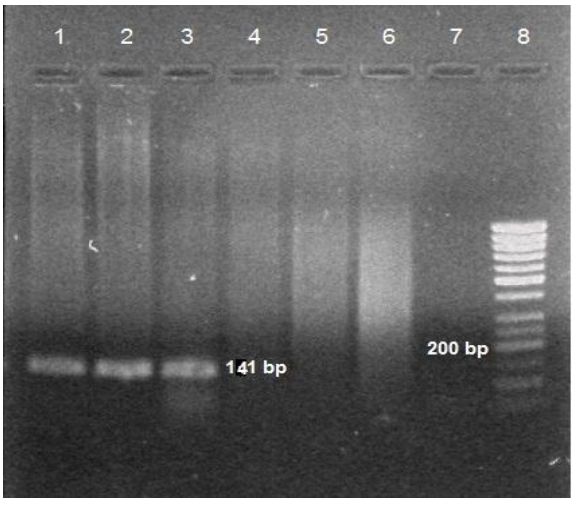
جدول ۲: توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ در ۴۹ نمونه سرطانی و ۴۹ نمونه خونی افراد فاقد سرطان به عنوان گروه شاهد. اختلاف بین توزیع فراوانی ژنوتیپ آرژنین/آرژنین کدون ۷۲ ژن P53 در نمونه‌های سرطانی با نمونه‌های خونی افراد فاقد سرطان معنادار می‌باشد(۰/۰۴ =p). احتمال ابتلای افراد دارای ژنوتیپ آرژنین/آرژنین، با فاصله اطمینان ۹۵٪ به AML ، بیش از سه برابر سایر افراد بود(۳/۸۱ =OR).

ژنوتیپ	گروه بیماران سرطانی	گروه شاهد	OR (CI ٪۹۵)	p-value
	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		
آرژنین/آرژنین	۲۰ (۳۳/۹)	۷ (۱۱/۹)	۳/۸۱ (۱/۶۴–۹/۹۰)	۰/۰۴
آرژنین/پرولین	۳۶ (۶۱)	۴۸ (۸۱/۴)		
پرولین/پرولین	۹ (۵/۱)	۴ (۶/۸)		

OR: Odds Ratio
CI: Confidence Interval



شکل ۱: نمونه‌های با ژنوتیپ پرولین/پرولین فقط با آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین، باندی با اندازه bp ۱۷۷ ایجاد نموده‌اند. نمونه‌های شماره ۱ و ۶–۳ دارای باند؛ نمونه شماره ۲ فاقد باند؛ شماره: ۷ کنترل منفی؛ شماره ۸ : مارکر ۵۰ تایی



شکل ۲: نمونه‌های با ژنوتیپ آرژنین/آرژنین فقط با آغازگرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنین باندی با اندازه bp ۱۴۱ تشکیل داده‌اند. نمونه‌های شماره ۳–۱ دارای باند؛ نمونه های شماره ۶– ۴ فاقد باند; شماره: ۷ کنترل منفی و شماره ۸: مارکر ۵۰ تایی.

بحث

مشخص شده است که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* به عنوان یک فاکتور خطر در برخی از انواع سرطان‌های انسانی نقش ایفا می‌کند. استوری و همکارانش نشان دادند که در سرطان گردن رحم مرتبط با HPV (Human papilloma-virus)، بیان بیش از اندازه پروتئین هموزیگوت آرژنین *P53* وجود دارد و مشخص نمودند که افراد هموزیگوت آرژنین *P53* ، هفت برابر از سایر ژنوتیپ‌ها، برای ابتلا به سرطان گردن رحم مرتبط با HPV، مستعدتر می‌باشند(۲۵). این یافته توسط دو مطالعه دیگر نیز تایید شده است، هر چند که توسط برخی از محققین رد شده است(۳۰–۲۶). تنوع بین آزمایشگاه‌ها در تعیین توالی *P53* ممکن است مسؤول اختلاف در یافته‌ها باشد(۳۱). در مطالعه‌های دیگر احتمال ابتلا به سرطان‌های مثانه و کاردیا در ژنوتیپ هموزیگوت آرژنین*P53* بیش از سایر ژنوتیپ‌ها گزارش شده است(۳۳، ۳۲).

از طرف دیگر نشان داده شده است افرادی که دارای ژنوتیپ هموزیگوت پرولین P53 هستند، احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان، ریه و پروستات دارند(۳۴، ۱۴، ۱۲).

گزارش شده است که فراوانی موتاسیون در ژن *P53* دارای آلل آرژنین بیش از ژن *P53* دارای آلل پرولین است. از طرف دیگر نوع پرولین‌دار باعث القاء توقف چرخه سلولی در مرحله G_1 می‌شود(۳۵). مطالعه‌های دیگر نشان داده است پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* بر روی ظرفیت ترمیم DNA این پروتئین مؤثر است به طوری که سلول‌های بیان‌کننده نوع پرولین‌دار پروتئین *P53* در مقایسه

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

با نوع آرژنین‌دار این پروتئین، به طور مؤثرتری چندین ژن هدف وابسته به *P53* را که در امر ترمیم DNA نقش دارند، فعال می‌نمایند(۳۶). هم چنین گزارش شده است که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* می‌تواند بر روی بیان این ژن تاثیرگذار باشد زیرا جابه‌جایی نوکلئوتید در ناحیه transactivation ژن اتفاق می‌افتد(۳۷). هم چنین کدون ۷۲ ژن *P53* در ناحیه هیدروفوبیک پروتئین واقع و دارای فعالیت‌هایی است که در امر مهار رشد سلولی ضروری می‌باشد(۳۸).

در این مطالعه از طریق تجزیه و تحلیل ۵۹ نمونه سرطانی AML و مقایسه آن با ۵۹ نمونه خونی افراد سالم در شهر اصفهان، ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* و AML مشاهده شد به طوری که افراد دارای ژنوتیپ آرژنین/آرژنین احتمال ابتلای آن‌ها به AML بیش از سه برابر سایر افراد بود. این نتایج ممکن است مبین این مطلب باشد که موتاسیون بالای گزارش شده برای نوع آرژنین‌دار پروتئین ممکن است باعث ناپایداری پروتئین و فقدان فعالین مهارکنندگی آن شده و منجر به ایجاد بدخیمی میلوئید گردد. البته در این مطالعه موتاسیون‌های ژن *P53* بررسی نشده که لازم است در مطالعه‌های آتی مورد توجه قرار گیرد. به علاوه نوع آرژنین‌دار پروتئین نقش کمتری در فعال‌سازی ژن‌های ترمیم‌کننده DNA نسبت به نوع پرولین‌دار، ایفاء می‌نماید(۳۶). در مطالعه‌های مورد – شاهدی انجام گرفته در ایتالیا و چین نیز ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* و خطر ابتلا به لوسمی مشاهده شده در حالی که چنین ارتباطی در کشور برزیل مشاهده نشد(۲۲، ۲۱، ۱۹). در مطالعه انجام شده در هند نیز ارتباط معناداری بین ژنوتیپ آرژنین با ایجاد AML به دست آمد. به علاوه، نشان داده شد که پیش‌آگهی بیماران با ژنوتیپ پرولین ضعیف‌تر است(۳۹).

به نظر می‌رسد که نوع آرژنین‌دار پروتئین، تمایل بیشتری برای داشتن موتاسیون داراست و بنابراین در شروع بیماری AML نقش دارد در حالی که نوع پرولین‌دار آن کارائی کمتری در القاء آپوپتوز داشته و بنابراین باعث پیشرفت بیماری و عدم پاسخ‌دهی به داروهای شیمی درمانی می‌گردد.

فراوانی‌های آللی در جمعیت‌های گوناگون متفاوت گزارش شده است. بر طبق گزارش‌های ارایه شده، جمعیت آمریکای لاتین، ایالات متحده و اروپا میزان بالایی از آلل آرژنین را نسبت به آلل پرولین بروز می‌دهند که در مقایسه با آن در جمعیت‌های آفریقایی و آسیایی فراوانی آلل آرژنین کمتر است(۴۳–۴۰). بنابراین با وجود این یافته‌های متفاوت، بررسی نقش پلی‌مورفیسم ژن *P53* در ایجاد AML نیاز به مطالعه‌های گسترده‌تری دارد. در مطالعه حاضر عوامل زمینه‌ساز بالقوه از قبیل کشیدن سیگار، عادات زندگی و ابتلا به ویروسHPV کنترل نشد. این‌ها موارد مهمی هستند که در مطالعه‌های آینده برای ارزیابی پلی‌مورفیسم P53 بایستی مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر مشخص می‌کند که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *P53* می‌تواند به عنوان یک فاکتور زمینه‌ساز ژنتیکی برای ایجاد سرطان لوسمی میلوئید حاد در ایران محسوب شود. با این وجود مطالعه‌های بیشتر جهت روشن شدن نقش این پلی‌مورفیسم در ایجاد این سرطان لازم است.

تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی به جهت تصویب این طرح پژوهشی و کلیه پرسنل محترم آزمایشگاه مرکزی دانشکده پزشکی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

References :

1- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins Basic Pathology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsvier; 2007. p. 174.
2- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, *et al*. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5): 937-51.
3- Weng Y, Lu L, Yuan G, Guo J, Zhang Z, Xie X, *et al*. *P53* codon 72 polymorphism and hematological cancer risk: an update meta-analysis. PLoS One 2012; 7(9): e45820.
4- Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. *p53*: 25 years after its discovery. Trends Pharmacol Sci 2004; 25(4): 177-81.
5- Wang SP, Wang WL, Chang YL, Wu CT, Chao YC, Kao SH, *et al*. *p53* controls cancer cell invasion by inducing the MDM2-mediated degradation of Slug. Nat Cell Biol 2009; 11(6): 694-704.
6- Cao Z, Song JH, Park YK, Maeng EJ, Nam SW, Lee JY, *et al*. The *p53* codon 72 polymorphism and susceptibility to colorectal cancer in Korean patients. Neoplasma 2009; 56(2): 114-8.
7- Santos AM, Sousa H, Portela C, Pereira D, Pinto D, Catarino R, *et al*. *TP53* and P21 polymorphisms: response to cisplatinum/paclitaxel-based chemotherapy in ovarian cancer. Biochem Biophys Res Commun 2006; 340(1): 256-62.
8- Chang FH, Tzeng DS, Lee TM, Chen TC, Hsu LS, Lung FW. Mutations in the *p53* tumor suppressor gene in colorectal cancer in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2003; 19(4): 151-8.
9- Zhang J, Zhuo WL, Zheng Y, Zhang YS. Polymorphisms of *TP53* codon 72 with prostate carcinoma risk: a meta-analysis. Med Oncol 2009; 27(2): 540-6.
10- Aoki MN, da Silva do Amaral Herrera AC, Amarante MK, do Val Carneiro JL, Fungaro MH, Watanabe MA. CCR5 and *p53* codon 72 gene polymorphisms: implications in breast cancer development. Int J Mol Med 2009; 23(3): 429-35.
11- Faghani M, Nikbahkt M, Salehi M, Rabbani M, Talebi A, Soleimani B, *et al*. Study of *p53* polymorphism at codon 72 in patients of breast cancer in Isfahan. J Isfahan Med 2007; 25(84): 679-85.
12- Mahasneh AA, Abdel-Hafiz SS. Polymorphism of *p53* gene in Jordanian population and possible assosiations with breast cancer and lung adenocarcinoma. Saudi Med J 2004; 25(11): 1568-73.
13- Zhou C, Chen H, Wang A. *P53* codon 72 polymorphism and lung cancer risk: evidence from 27,958 subjects. Tumour Biol 2013; 34(5): 2961-9.
14- Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Nakazato H, *et al*. A *p53* codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese. J Biomed Sci 2003; 10(4): 430-5.
15- Dastjerdi MN. *TP53* codon 72 polymorphism and *P53* protein expression in colorectal cancer specimen in Isfahan. Acta Med Iran 2011; 49(2): 71-7.
16- Nikbahkt Dastjerdi M, Mirmohammad Sadeghi H. *TP53* codon 72 heterozygosity may promote microsatellite instability in sporadic colorectal cancer. Yakhteh 2010; 12(1): 25-32 .
17- Nikbahkt Dastjerdi M, Salehi M, Mohajeri MR, Morsali F, Mirmohammad Sadeghi H, Esfandiary E. Evidence for an association of *TP53* codon 72 polymorphism with sporadic colorectal cancer risk in Isfahan. JRMS 2008; 13(6): 317-23.
18- Nikbakht Dastjerdi M, Hasanzadeh M, Talebi A, Akbari M. Investigation of *p53* codon 72 polymorphism in patients with nonmelanoma skin cancers in Isfahan. J Isfahan Med School 2011; 29(141): 679-84. [Article in Farsi]
19- Xiong X, Wang M, Wang L, Liu J, Zhao X, Tian Z, *et al*. Risk of MDM2 SNP309 alone or in combination with the *p53* codon 72 polymorphism in acute myeloid leukemia. Leuk Res 2009; 33(11): 1454-8.
20- Bergamaschi G, Merante S, Orlandi E, Galli A, Bernasconi P, Cazzola M. *TP53* codon 72 polymorphism in patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2004; 89(7): 868-9.
21- Majid A, Richards T, Dusanjh P, Kennedy DB, Miall F, Gesk S, *et al*. *TP53* codon 72 polymorphism in patients with chronic lymphocytic leukaemia: identification of a subgroup with mutated IGHV genes and poor clinical outcome. Br J Haematol 2011; 153(4): 533-5.
22- Hamú CS, Oliveira MVP, Silva AMTC, Silva CC, Cruz AD. Codon 72 polymorphism of the *TP53* gene in patients suspected to have CML. Rev Bras Hematol Hemoter 2007; 29(4): 346-50. [Article in Portuguese]
23- Nikbakht Dastjerdi M, Eslami B, Abutorabi R. Association of *TP53* gene codon 72 polymorphism with endometriosis risk in Isfahan. Iran J Reprod Med 2013; 11(6): 473-8.
24- Hildesheim A, Schiffman M, Brinton LA, Fraumeni JF Jr, Herrero R, Bratti MC, *et al*. *p53* polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396(6711): 531-2.
25- Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, *et al*. Role of a *p53* polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature 1998; 393(6682): 229-31.
26- Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tommasino M. Codon 72 polymorphism of *p53* and its association with cervical cancer. Lancet 1999; 354(9174): 218-9.
27- Agorastos T, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Kotsis A, Bontis JN. *p53* codon 72 polymorphism and risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia in Greek women. Eur J Cancer Prev 2000; 9(2): 113-8.
28- Helland A, Langerod A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, Borresen-Dale AL. *p53* polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396(6711): 530-1.
29- Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Quarforth-Tubbin P, Ponten J, Adami HO, *et al*. *p53* polymorphism and risk of cervical cancer. Nature 1998; 396(6711): 531.
30- Lanham S, Campbell I, Watt P, Gornall R. *p53* polymorphism and risk of cervical cancer. Lancet 1998; 352(9140): 1631.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

31- Makni H, Franco EL, Kaiano J, Villa LL, Labrecque S, Dudley R, *et al*. *P53* polymorphism in codon 72 and risk of human papillomavirus-induced cervical cancer: effect of inter-laboratory variation. Int J Cancer 2000; 87(4): 528-33.
32- Soulitzis N, Sourvinos G, Dokianakis DN, Spandidos DA. *p53* codon 72 polymorphism and its association with bladder cancer. Cancer Lett 2002; 179(2): 175-83.
33- Zhang ZW, Newcomb P, Hollowood A, Feakins R, Moorghen M, Storey A, *et al*. Age-associated increase of codon 72 Arginine *p53* frequency in gastric cardia and non-cardia adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2003; 9(6): 2151-6.
34- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8(10): 843-54.
35- Marin MC, Jost CA, Brooks LA, Irwin MS, O'Nions J, Tidy JA, *et al*. A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant *p53* behavior. Nat Genet 2000; 25(1): 47-54.
36- Siddique MM, Balram C, Fiszer-Maliszewska L, Aggarwal A, Tan A, Tan P, *et al*. Evidence for selective expression of the p*P53* codon 72 polymorphs: implications in cancer development. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(9): 2245-52.
37- Muller PA, Vousden KH. Mutant *p53* in cancer: new functions and therapeutic opportunities. Cancer Cell 2014; 25(3): 304-17
38- Muller PA, Vousden KH. *p53* mutations in cancer. Nat Cell Biol 2013; 15(1): 2-8.
39- Dunna NR, Vure S, Sailaja K, Surekha D, Raghunadharao D, Rajappa S, *et al*. *TP53* codon 72 polymorphism and risk of acute leukemia. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13(1): 347-50.
40- Beckman G, Birgander R, Själander A, Saha N, Holmberg PA, Kivelä A, *et al*. Is *p53* polymorphism maintained by natural selection? Hum Hered 1994; 44(5): 266-70.
41- Ojeda JM, Ampuero S, Rojas P, Prado R, Allende JE, Barton SA, *et al*. *p53* codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer. Biol Res 2003; 36(2): 279-83.
42- Zhu ZZ, Cong WM, Liu SF, Dong H, Zhu GS, Wu MC. Homozygosity for Pro of *p53* Arg72Pro as a potential risk factor for hepatocellular carcinoma in Chinese population. World J Gastroenterol 2005; 11(2): 289-92.
43- Lu XM, Zhang YM, Lin RY, Liang XH, Zhang YL, Wang X, *et al*. *p53* polymorphism in human papillomavirus-associated Kazakh's esophageal cancer in Xinjiang, China. World J Gastroenterol 2004; 10(19): 2775-8.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(1): 23-31

Original Article

Investigation of *p53* codon 72 polymorphism in patients with acute myeloid leukemia in Iran

Nikbakht Dastjerdi M. [1]

[1]*School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran*

Abstract

Background and Objectives

A common polymorphism at codon 72 in the *p53* gene has been associated with the increased risk for lung, oral, prostate, breast and colorectal cancers. We studied this polymorphism in acute myeloid leukemia specimen from Alzahra Hospital in Isfahan city.

Materials and Methods

In the present case-control study, 59 whole blood specimen from normal people and 59 acutemyeloid leukemia specimen were analyzed. *p53* codon 72 genotypes were identified using allele-specificPCR. Chi-square test was used for the comparison of the frequency distribution of three genotypes of codon 72 in cases and control specimen.

Results

Resulting PCR products were either 177bp for proline allele or 141bp for arginine allele. The genotype distribution for *p53* polymorphism showed 11.9%, 81.4%, and 6.8% for the Arg/Arg, Arg/Pro, and Pro/Pro genotypes in control samples and 33.9%, 61%, and 5.1% in acute myeloid leukemia specimen, respectively. The differences in the distribution of *p53* codon 72 polymorphism between the cases and controls were statistically significant (p = 0.04).

Conclusions

Deferasirox is relatively more effective than deferoxamine in reducing iron content of the liver and heart. Moreover, deferasirox is more effective in reducing cardiac iron content relative to liver iron content.

Key words: *TP53* Genes, Acute Myeloid Leukemia, Polymorphism(Genetic), Iran

Received: 22 Apr 2014
Accepted: 24 Sep 2014

Correspondence: Nikbakht Dastjerdi M., PhD of Anatomy. Associate Professor of School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences.
Postal Code: 81744176, Isfahan, Iran. Tel: (+98311) 37922403; Fax: (+98311) 37922517
E-mail: *nikbakht@med.mui.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]