

عدم ارتباط چند ریختی P53 Arg72Pro با استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل

سید سعید حسینی اصل^۱، محمد مازنی^۲، اباذر برزگر^۳، الهام نیاستی^۴، نیما فرهنگند^۴، هما اخوان^۵

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۲ دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۳ کارشناس ارشد بیوشیمی، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۴ پژوهشگر، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
^۵ کارشناس ارشد ژنتیک، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

سرطان معده دارای رتبه چهارمین فراوانی بدخیمی در سراسر جهان است و در استان اردبیل فراوان ترین بدخیمی گزارش شده است. پروتئین P53 محصول یک ژن سرکوبگر تومور است که با تنظیم چرخه سلولی در ممانعت از سرطان نقشی حائز اهمیت ایفا می نماید. چند ریختی P53 Arg72Pro(rs1042522) با بسیاری از سرطان های شناخته شده مرتبط می باشد. بنابراین مطالعه این چند ریختی در جمعیت بیماران و افراد سالم ساکن استان اردبیل در دستور کار قرار گرفت.

روش بررسی:

با استفاده از روش PCR-RFLP، چند ریختی مورد نظر بر روی ۸۷ فرد مبتلا به سرطان معده و ۹۲ فرد سالم داوطلب به عنوان گروه شاهد مورد ارزیابی قرار گرفت. از روش های آماری مناسب جهت بررسی وجود ارتباط معنی دار میان گروه مورد و شاهد و نیز اطلاعات هیستوپاتولوژیکی بیماران استفاده گردید.

یافته ها:

میانگین سنی بیماران و گروه شاهد به ترتیب برابر با ۶۴/۲ و ۶۱/۹ سال بود. فراوانی ژنوتیپ های مورد مطالعه برای گروه بیماران معادل ۱۶/۳٪ برای ژنوتیپ Pro/Pro، ۴۱/۹٪ برای ژنوتیپ Arg/Pro و ۴۱/۹٪ برای ژنوتیپ Arg/Arg بود و این فراوانی در گروه شاهد معادل ۱۸/۵٪ برای ژنوتیپ Pro/Pro، ۴۰/۲٪ برای ژنوتیپ Arg/Pro و ۴۱/۳٪ برای ژنوتیپ Arg/Arg بود. هیچ گونه ارتباط معنی داری میان این چند ریختی و ابتلا به سرطان مشاهده نگردید.

نتیجه گیری:

عدم اعطای استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل توسط چند ریختی مورد مطالعه می تواند به عواملی چون قرابت ژنتیکی استان اردبیل با جمعیت های قفقازی، که نسبت به جمعیت های آسیایی تاثیر پذیری کمتری را نسبت به وجود این چند ریختی نشان داده اند و نیز مزیت انتخابی ال Arg در جمعیت های ساکن مناطق سردسیر مرتبط دانست. از سوی دیگر با توجه به مطالعات پیشین در مورد عوامل سرطانزای گوارش در استان اردبیل، عوامل محیطی همچون نیترات نقش بسیار پر رنگتری در اعطای استعداد ابتلا به سرطان داشته اند و عدم یافتن ارتباط معنی دار میان متغیر ژنتیکی مورد بررسی و سرطانزایی معده در استان اردبیل مؤید این امر است که تغییر در سبک زندگی و عوامل محیطی و مغذی می تواند تاثیر بسزاتری در کاهش نرخ ابتلا به سرطان معده در این منطقه جغرافیایی داشته باشد.

کلید واژه: سرطان معده، چند ریختی، P53، Arg72Pro، ایران

گوارش/ دوره ۱۹، شماره ۴/ زمستان ۱۳۹۳/ ۲۳۰-۲۲۳

زمینه و هدف:

سرطان معده به عنوان چهارمین سرطان از نظر فراوانی در جهان شناخته شده است نیز دومین عامل مرگ ناشی از سرطان می باشد. (۲ و ۱) در کشور ایران تنوع گسترده ای از میزان بروز سرطان معده در مناطق مختلف گزارش گردیده است. بر طبق گزارش های متعدد، استان اردبیل دارای بالاترین نرخ بروز در ایران می باشد و ASR^۱ معادل ۴۹/۱ و ۲۵/۴، به ترتیب در مردان و زنان دارد. (۳ و ۴) نوع کاردایی سرطان معده در ۳۶

1. Age-standardized incidence rate

نویسنده مسئول: سید سعید حسینی اصل

آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، مرکز آموزشی و درمانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات گوارش، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران، کد پستی ۵۳۱۴۱-۵۶۱۸۹
 تلفن و نامبر: ۰۴۵۱-۲۲۵۰۳۲۴

پست الکترونیک: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۳/۸/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۲۰

عنوان rs1042522، یک چند ریختی تک نوکلئوتیدی^۶ در کدون ۷۲ است (جابجایی CGC با CCC در اگزون ۴) که منجر به تغییر عملکرد در P53 می‌گردد. تبدیل نوکلئوتید C به G منجر به جایگزینی اسید آمینه پرولین (Pro) با آرژینین (Arg) در منطقه غنی از پرولین پروتئین می‌شود. وجود این منطقه برای انجام صحیح عمل مرگ برنامه ریزی شده سلولی ضروری است. (۳۷ و ۳۸) واریانت واجد Pro فعالیت‌های رونویسی بالاتری را بدست آورده و منجر به القاء سطوح بالاتری از توقف چرخه سلولی در فاز G₁ می‌گردد. در حالی که ال آرژینین با القاء مرگ برنامه ریزی شده و سرکوب تغییر شکل^۷ سلولی، از طریق اتصال موثرتر به راه اندازهای^۸ ژن‌های پیش مرگ برنامه ریزی شده سلولی^۹ نظیر Bax مرتبط است. علاوه بر این، آرژینین موجب افزایش توانایی جایگیری پروتئین P53 را در میتوکندری (و به موجب آن افزایش میزان کارایی) فراهم می‌سازد. (۳۷ و ۴۷-۳۹)

مطالعات متعدد جمعیتی در مورد این چند ریختی نشان داده اند که ال پرولین (الل C) در میان اروپایی‌ها نسبت به افریقایی‌ها کمتر شایع است (MAF = 0.23)^{۱۰}. این یافته پیشنهاد دهنده این مسئله است که انتخاب الل Arg یک انتخاب وابسته به دما و یا عرض جغرافیایی بوده و نزدیکی بیشتر به استواء احتمال وجود الل Arg را در آن جمعیت بالاتر می‌برد. (۵۰-۴۸) با توجه به وجود ارتباط معنی دار میان چند ریختی MTHFR C677T و استعداد ابتلا به سرطان معده در استان اردبیل (۵۱)، بررسی نقش چند ریختی P53 Arg72Pro در همان بیماران امری ضروری می‌کند و در مطالعه حاضر به بررسی این ارتباط پرداخته شده است.

روش بررسی:

نمونه گیری

نمونه خون محیطی ۸۶ فرد مبتلا به سرطان معده اولیه و واجد مدارک اثبات کننده آسیب شناسی متولد و مقیم استان اردبیل، مراجعه کننده به مرکز تحقیقات گوارش ارس در بیمارستان امام (ره) اردبیل و ۹۲ فرد سالم فاقد سرطان مراجعه کننده به آزمایشگاه بیمارستان امام (ره) اردبیل که از نظر سن، جنس و محل تولد و اقامت با گروه بیماران یکسان سازی گردیده و فاقد اختلاف معنی داری بودند در لوله های EDTA^{۱۱} جمع آوری گردید.

تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومی توسط کیت QIAamp Blood Mini kit (Qiagen co)

درصد از مبتلایان در استان اردبیل تعیین گردیده است و این میزان بالاترین فراوانی گزارش گردیده در سطح جهان می‌باشد. (۵) از سوی دیگر، سرطان معده مسئول حدود ۳۳٪ از تمام مرگ‌های ناشی از سرطان در این منطقه بوده است. (۷۶)

یافته‌های پیشین بر این نکته دلالت دارند که استعداد ابتلا به سرطان معده با برخی از ژن‌ها نظیر P53، ژن‌های مرتبط با سیستم ترمیم DNA، اینترلوکین‌ها و MTHFR^۱ مرتبط می‌باشد. به دلیل میانگینش موجود میان عوامل ژنتیکی و محیطی در ابتلا به سرطان و نیز تنوع گسترده موجود در عوامل محیطی، اهمیت تنوع ژنتیکی نظیر چند ریختی در میان جمعیت‌های مختلف می‌تواند متفاوت باشد.

پروتئین P53 (محصول ژن P53) یک سرکوبگر تومور و حائز عنوان "محافظ ژنوم"^۲ است که در سال ۱۹۹۳ به عنوان مولکول سال انتخاب گردید. (۸) این پروتئین در سال ۱۹۷۹ کشف و در سال ۱۹۸۴ به صورت اولیه و سال ۱۹۸۵ به طور کامل کلون گردید. (۹ و ۱۰) ژن P53 بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (۱۷p۱۳،۱) قرار دارد و واجد طول حدوداً ۲۰ kb و ۹ اگزون است که اگزون شماره ۱ آن غیر رمزگذار^۳ است. توالی‌های حفاظت شده بسیار بالای اگزون‌های ۲، ۵، ۶، ۷ و ۸ این ژن در میان مهره داران (و به صورت کامل تری در میان پستانداران)، نشان از نقش بسیار مهم این پروتئین در حفظ تمامیت سلولی دارد. (۱۱)

پروتئین P53 که نام خود را از 53KDa (کیلو دالتون) بودن جرم مولکولی‌اش وام گرفته است، نقشی اساسی در مرگ برنامه ریزی شده سلولی^۴، پایش چرخه سلولی، پاسخ به آسیب‌های وارد شده به DNA، مقاومت میزبان به کارسینوژن‌ها و نیز مکانیزم‌های دیگر مقابله با سرطان دارد. در اثر آسیب به DNA که معمولاً ناشی از مواردی چون کارسینوژن‌های شیمیایی، داروهای شیمی درمانی، تشعشعات و استرس‌های درون‌زا می‌باشد، مسیرهای وابسته به P53 سعی در ترمیم آسیب از طریق توقف چرخه سلولی و ترمیم DNA می‌نمایند. (۱۲) در جهت رفع معضل تومورزایی، پروتئین P53 با راه اندازی مرگ برنامه ریزی شده سلولی درونی و یا ممانعت دائمی از پیشرفت چرخه سلولی و نیز القاء پیری سلولی مانع گسترش آسیب می‌گردد. (۱۳) بنابراین، عملکرد نامناسب P53 می‌تواند برای توسعه اکثر سرطان‌های انسانی نقشی مرکزی ایفا کند.

علیرغم این که جهش در ژن P53 در میان حدود ۵۰ درصد از سرطان‌های انسانی مشاهده شده و بنابراین به عنوان شایع‌ترین جهش سوماتیکی در سرطان‌های انسانی گزارش شده است. (۱۴ و ۱۵) شواهد متعددی از وجود نقش‌های عملکردی تنوع چند ریختی^۵ موجود در این ژن در نمو سرطان وجود دارد. (۳۶-۱۶) یکی از چند ریختی‌های شایع در ژن P53 با

6. Single-nucleotide polymorphism (SNP)
7. Transformation
8. Promoter
9. Pre-apoptotic genes
10. Minor allele frequency
11. Ethylenediamine tetra acetic acid

1. Methylenetetrahydrofolate reductase
2. Guardian of the genome
3. Non-coding
4. Apoptosis
5. Polymorphism

جدول ۱: مشخصات عمومی شرکت کنندگان در این پژوهش

| متغیر | گروه بیماران | گروه شاهد | اختلاف معنی دار |
|-------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| تعداد | ۸۶ | ۹۲ | |
| میانگین سنی | ۶۴/۲±۱۱/۲ (۸۷-۳۷) | ۶۱/۹±۱۰/۵ (۸۰-۴۵) | ندارد |
| سن | کمتر یا مساوی ۵۰ سال | ۹ (۱۰/۵٪) | ۱۰ (۱۰/۹٪) |
| | بیشتر از ۵۰ سال | ۷۷ (۸۹/۵٪) | ۸۲ (۸۹/۱٪) |
| جنس | مرد | ۶۳ (۷۳/۳٪) | ۶۸ (۷۵٪) |
| | زن | ۲۳ (۲۶/۷٪) | ۲۴ (۲۵٪) |
| نوع تومور | انتشاری | ۳۳ (۳۸/۴٪) | |
| | روده ای | ۵۳ (۶۱/۶٪) | |

جدول ۲: توزیع ژنوتیپ داوطلبین بیمار و گروه شاهد

| ژنوتیپ | بیماران | گروه شاهد |
|-------------------|------------|------------|
| G / G (Arg / Arg) | ۳۶ (۴۱/۹٪) | ۳۸ (۴۱/۳٪) |
| G / C (Arg / Pro) | ۳۶ (۴۱/۹٪) | ۳۷ (۴۰/۲٪) |
| C / C (Pro / Pro) | ۱۴ (۱۶/۳٪) | ۱۷ (۱۸/۵٪) |

$p > 0.05$

جدول ۳: ارتباط میان توزیع ژنوتیپ چند ریختی P53 Arg72Pro و نوع آدنوکارسینوم

| ژنوتیپ | Diffuse type | Intestinal type |
|-------------------|--------------|-----------------|
| G / G (Arg / Arg) | ۱۳ | ۲۳ |
| G / C (Arg / Pro) | ۱۷ | ۱۹ |
| C / C (Pro / Pro) | ۳ | ۱۱ |

$p > 0.05$

۲). با مد نظر قرار دادن نوع انتشاری^۴ و یا روده ای^۵ تومور مورد بررسی، توزیع فراوانی ژنوتیپ ها در میان دو گروه، اختلاف معنی داری را نشان نمی داد (جدول ۳).

بحث:

سرطان معده در سال ۲۰۰۲ با شیوعی معادل ۹۳۰۰۰۰ مورد مبتلا، چهارمین رتبه شیوع سرطان را به خود اختصاص داده است. (۵۳) این بیماری در مردان حدود دو برابر شایع تر است و این امر در مورد کشورهای در حال توسعه نیز صدق می کند. (۵۳ و ۵۴) با وجود کاهش نسبی در مرگ حاصل از سرطان معده از ۷۷۴۰۰۰ مورد در سال ۱۹۹۰ به حدود

4. Diffuse type
5. Intestinal type

طبق دستورالعمل شرکت از نمونه های خون محیطی استخراج شد. پس از اطمینان از کیفیت بالای استخراج DNA توسط انجام الکتروفورز آگارز و تعیین خلوص توسط دستگاه اسپکتروفتومتر، تعیین ژنوتیپ چند ریختی مورد نظر توسط روش PCR-RFLP^۱ انجام پذیرفت.

آغازگرهای طراحی گردیده برای تکثیر قطعه ژنومی واجد چند ریختی P53 Arg72Pro بر روی اگزون شماره ۴ ژن TP53 شامل قطعات الیگونوکلئوتیدی ۳'-TTGCCGTCCTCAAGCAATGGATGA-۵' و ۳'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-۵' بود. قطعه تکثیر یافته ۱۹۹ جفت بازی توسط آنزیم BstUI (شرکت Fermentas) هضم گردید. قطعه بریده نشده نشان دهنده وجود ال C (رمز گذار اسید آمینه پرولین) بود. حال آنکه در صورت عدم جایگزینی نوکلئوتید G توسط C بایستی قطعه تکثیر یافته توسط آنزیم BstUI بریده شده و به دو قطعه ۱۱۳ و ۸۶ جفت بازی تبدیل می گردید. در حالت هتروزیگوت (G/C) بایستی شاهد هر سه قطعه ۱۹۹، ۱۱۳ و ۸۶ بود. به منظور حذف نتایج کاذب هتروزیگوت، حاصل از هضم ناکافی که می تواند در اثر عواملی همچون کیفیت پایین آنزیم هضم کننده، مدت زمان هضم و میزان کم آنزیم هضم کننده باشد، نمونه های شاهد مثبت (هموزیگوت برش شونده G/G) و شاهد منفی (هموزیگوت برش شونده C/C) که توسط انجام عمل تعیین توالی تایید شده بودند مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها:

گروه بیماران با متوسط سنی ۶۴/۲ سال (واجد ۸۹/۵ درصد بیمار بالای ۵۰ سال)، شامل ۷۳/۳٪ مرد مبتلا بود که از نظر میانگین و توزیع سنی و نیز جنسی با گروه شاهد منتخب اختلاف معنی داری را نمایان نمی کرد. گروه شاهد شامل ۹۲ داوطلب سالم با متوسط سنی ۶۱/۹ سال و توزیع ۸۹/۱ درصدی بالای ۵۰ سال و ۷۵ درصدی جنسیت مذکر بود (جدول ۱). از میان داوطلبان گروه شاهد، ۴ فرد (۴/۳٪) واجد پیشینه خانوادگی ابتلا به سرطان معده و ۶ فرد (۶/۵٪) دارای پیشینه خانوادگی ابتلا به سرطان مری بودند.

جدول ۲ نشان دهنده توزیع ژنوتیپهای G/G، G/C و C/C در جایگاه چند ریختی مورد بررسی در میان گروه بیماران و شاهد است. توزیع چند ریختی در گروه شاهد از تعادل هاردی - واینبرگ^۳ پیروی می کرد. فراوانی ژنوتیپ های Arg/Arg، Arg/Pro و Pro/Pro در بیماران مبتلا به سرطان معده به ترتیب برابر ۴۱/۹٪، ۴۱/۹٪ و ۱۶/۳٪ بود. حال آنکه این فراوانی در مورد گروه شاهد به ترتیب معادل ۴۱/۳٪، ۴۰/۲٪ و ۱۸/۵٪ بود. توزیع فراوانی الی های چند ریختی اختلاف آماری را نشان نمی داد (جدول

1. Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism
2. Primers
3. Hardy – Weinberg equilibrium law

جدول ۴: نرخ ASR جمعیت های مختلف کشور ایران از نظر ثبت ابتلا به سرطان معده در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (۵۷)

| استان | مردان | زنان |
|----------------|-------|------|
| اردبیل | ۴۹/۱ | ۲۵/۴ |
| آذربایجان شرقی | ۲۶/۰ | ۱۱/۶ |
| گلستان | ۲۷/۸ | ۸/۳ |
| گرگان | ۱۰/۲ | ۵/۱ |
| سمنان | ۳۶/۹ | ۱۴/۸ |
| تهران | ۱۹/۸ | ۱۰/۰ |
| ایران | ۲۶/۱ | ۱۱/۱ |

مناطق آب و هوایی سردسیر زندگی می کنند. (۷۳) این امر توانایی بالاتری را در القای توقف چرخه سلولی حاصل از پاسخ دهی به غلظت های پایین گلوکز، در اثر پایین آمدن میزان گلیکولیز اعطا کند. (۷۴ و ۷۵)

نتایج بدست آمده از این مطالعه که بیانگر فراوانی بالاتر ال Arg نسبت به ال Pro (۰/۶۲ در مقابل ۰/۳۸) می باشد را می توان با مبحث ذکر شده مطابقت داد و در نتیجه، مزیت انتخابی موجود برای ال Arg می تواند عاملی برای عدم مشاهده ارتباط میان چند ریختی مورد نظر و سرطان معده در استان اردبیل قلمداد گردد.

مطالعات مبتنی بر عوامل محیطی موثر بر افزایش خطر ابتلا به سرطان معده، موید نقش انکار ناپذیر عوامل تغذیه ای و ابتلا به عفونت هلیکوباکتریلوری بودند. از میان عوامل تغذیه ای، دریافت سبزیجات، میوه ها (به خصوص مرکبات) و ماهی تازه به عنوان عوامل منع کننده سرطان معده و مصرف گوشت قرمز، لبنیات، غذای پر نمک و چای داغ از جمله عوامل بالابرنده خطر ابتلا گزارش شده اند. (۷)

بنابر این می توان نقش عوامل ژنتیکی مانند چند ریختی های ژنی را تنها به عنوان عواملی مستعد کننده در نظر داشت و چنین عنوان داشت که در صورت رعایت شرایط مناسب زندگی، می توان فراوانی سرطان معده را در استانهای نظیر اردبیل تا حد قابل توجهی کاهش داد.

۷۵۵۰۰۰ مورد در سال ۲۰۱۰، این بیماری هنوز به عنوان دومین عامل مرگ ناشی از سرطان، پس از سرطان ریه شناخته می شود. (۵۵) بالاترین میزان ASR گزارش شده برای سرطان معده مربوط به کشور ژاپن با میزان ASR بیش از ۷۹ در ۱۰۰۰۰۰ مرد و بیش از ۳۰ در ۱۰۰۰۰۰ زن بوده است. در حالی که کشور موزامبیک با ۰/۹ در مردان و ۱/۳ در زنان پایین ترین نرخ شیوع را داشته است. (۵۶) ایران با نرخ ASR معادل ۲۶/۱ در مردان و ۱۱/۱ در زنان، در میان کشورهای پر خطر سرطان معده قرار گرفته است (جدول ۴). (۵۷)

شیوع بالای سرطان معده در استان اردبیل، گروه حاضر را ترغیب به بررسی عوامل مستعد کننده نظیر چند ریختی های ژنی کرد. از میان این چند ریختی ها، چند ریختی P53 Arg72Pro یکی از موارد جذاب بود. به نظر می رسد که چند ریختی تک نوکلئوتیدی rs1042522 در ژن P53 با تغییراتی در کارایی و عملکرد پروتئین P53 در ارتباط باشد. از میان این تغییرات می توان به تاثیر وجود اسید آمینه پرولین در افزایش فعالیت های مربوط به رونویسی ژن P53، متعاقب القاء سطوح بالایی از توقف چرخه سلولی در فاز G1 و ارتباط بالای وجود Arg با القاء افزایش یافته مرگ برنامه ریزی شده سلولی اشاره داشت. (۵۸ و ۵۹)

مطالعات پیشین که به جستجوی ارتباط میان وجود این چند ریختی و اعطای استعداد ابتلا به سرطان های گوناگون پرداخته اند، نتایج متناقضی را نمایان ساخته اند. این مساله در مورد مطالعات مربوط به سرطان معده نیز صادق است. مطالعات گوناگون انجام پذیرفته را می توان از نظر جمعیتی به دو دسته آسیایی ها و قفقازی ها طبقه بندی کرد. همانگونه که در جدول ۵ اشاره گردیده است، در میان جمعیت های آسیایی ارتباط معنی دارتری نسبت به جمعیت های قفقازی وجود دارد. البته نمی توان از مسائلی چون محل زندگی، درجه تومور و تفاوت های بافت شناسی تومورها چشم پوشی کرد.

شاید بتوان یکی از دلایل عدم وجود ارتباط میان چند ریختی مورد بررسی و وجود سرطان معده در استان اردبیل را به نزدیکی جغرافیایی و پیشینه جمعیتی این استان به مناطق قفقازی مرتبط دانست. از سوی دیگر پیشنهاد گردیده است که انتخاب ال Arg در یک جمعیت می تواند در اثر یک مزیت انتخابی در جمعیت هایی باشد که در

جدول ۵: نتایج حاصل از مطالعات مختلف متمرکز بر یافتن ارتباط میان وجود چند ریختی rs1042522 و سرطان معده در جمعیت های گوناگون (۶۰)

| جمعیت مورد مطالعه | OR برای Arg/Arg | OR برای Pro/Arg | OR برای Pro/Pro | مرجع |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|-------|
| آسیایی | ۰/۸۴ (۰/۷۲-۰/۹۹) | ۱/۰۴ (۰/۸۹-۱/۲۰) | ۱/۲۰ (۰/۱۸۸-۱/۶۳) | ۶۱-۶۸ |
| قفقازی | ۱/۳۲ (۰/۸۹-۱/۹۷) | ۰/۶۵ (۰/۳۶-۱/۱۷) | ۱/۲۴ (۰/۱۶۶-۲/۲۲) | ۶۹-۷۲ |
| مطالعه حاضر | ۱/۰۲ (۰/۵۶-۱/۸۵) | ۱/۰۷ (۰/۵۸-۱/۹۴) | ۰/۸۵ (۰/۳۹-۱/۸۶) | |

REFERENCES

- Lao-Sirieix P, Caldas C, Fitzgerald RC. Genetic predisposition to gastro-oesophageal cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20:210-7.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraei M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003;107:113-8.
- Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010;13:143-6.
- Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. *Gut* 2004;53:1262-6.
- Ardabil University of Medical Science. Ardabil health branch annual report (in Farsi). *Ardabil University of Medical Science*, 2000.
- Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran—a population based study. *Int J Cancer* 2009;125:1953-60.
- Koshland DE Jr. Molecule of the year. *Science* 1993;262:1953.
- Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, Crawford L, Benchimol S. Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene. *EMBO J* 1984;3:3257-62.
- Zakut-Houri R, Bienz-Tadmor B, Givol D, Oren M. Human p53 cellular tumor antigen: cDNA sequence and expression in COS cells. *EMBO J* 1985;4:1251-5.
- May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene* 1999;18:7621-36.
- Lukas J, Lukas C, Bartek J. Mammalian cell cycle checkpoints: signalling pathways and their organization in space and time. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:997-1007.
- Holton ES, Chen X. p53 modulation of the DNA damage response. *J Cell Biochem* 2007;100:883-96.
- Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991;253:49-53.
- Vousden KH, Lu X. Live or let die: The cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2:594-604.
- Ricks-Santi L, Mason T, Apprey V, Ahaghotu C, McLauchlin A, Josey D, et al. p53 Pro72Arg Polymorphism and Prostate Cancer in Men of African Descent. *Prostate* 2010;70:1739-45.
- Sjalander A, Birgander R, Saha N, Beckman L, Beckman G. p53 polymorphisms and haplotypes show distinct differences between major ethnic groups. *Hum Hered* 1996;46:41-8.
- Weston A, Pan CF, Ksieski HB, Wallenstein S, Berkowitz GS, Tartter PI, et al. p53 haplotype determination in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:105-12.
- Papadakis ED, Soultiz N, Spandidos DA. Association of p53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: The Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes. *Br J Cancer* 2002;87:1013-8.
- Papadakis EN, Dokianakis DN, Spandidos DA. p53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of breast cancer. *Mol Cell Biol Res Commun* 2000;3:389-92.
- Mechanic LE, Bowman ED, Welsh JA, Khan MA, Hagiwara N, Enewold L. Commongenetic variation in TP53 is associated with lung cancer risk and prognosis in African Americans and somatic mutations in lung tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:214-22.
- Klug SJ, Rensing M, Koenig J, Abba MC, Agorastos T, Brenna SM. TP53 codon 72 polymorphism and cervical cancer: A pooled analysis of individual data from 49 studies. *Lancet Oncol* 2009;10:772-84.
- Ashton KA, Proietto A, Otton G, Symonds I, McEvoy M, Attia J, et al. Polymorphisms in TP53 and MDM2 combined are associated with high grade endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113:109-14.
- Mechanic LE, Marrogi AJ, Welsh JA, Bowman ED, Khan MA, Enewold L, et al. Polymorphisms in XPD and TP53 and mutation in human lung cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:597-604.
- Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. TP53 polymorphisms and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Mutagenesis* 2003;18:377-85.
- Liu G, Miller DP, Zhou W, Thurston SW, Fan R, Xu LL, et al. Differential association of the codon 72 p53 and GSTM1 polymorphisms on histological subtype of non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:8718-22.
- Miller DP, Liu G, De Vivo I, Lynch TJ, Wain JC, Su L, et al. Combinations of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1, and p53 are associated with an increased lung cancer risk. *Cancer Res* 2002;62:2819-23.
- Schabath MB, Wu X, Wei Q, Li G, Gu J, Spitz MR. Combined effects of the p53 and p73 polymorphisms on lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:158-61.
- Hong Y, Miao X, Zhang X, Ding F, Luo A, Guo Y, et al. The role of P53 and MDM2 polymorphisms in the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:9582-7.
- Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, et al. The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1037-42.
- Siddique MM, Balram C, Fiszer-Maliszewska L, Aggarwal A, Tan A, Tan P, et al. Evidence for selective expression of the p53 codon 72 polymorphs: Implications in cancer development. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2245-52.
- Tommiska J, Eerola H, Heinonen M, Salonen L, Kaare M, Tallila J, et al. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:5098-103.
- Bonafe M, Ceccarelli C, Farabegoli F, Santini D, Taffurelli M, Barbi C, et al. Retention of the p53 codon 72 arginine allele is associated with a reduction of disease-free and overall survival in arginine/proline heterozygous breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:4860-4.
- Wang NM, Tsai CH, Yeh KT, Chen SJ, Chang JG. P53 codon 72Arg polymorphism is not a risk factor for carcinogenesis in the Chinese. *Int J Mol Med* 1999;4:249-52.

35. Wang YC, Lee HS, Chen SK, Chang YY, Chen CY. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism in lung carcinomas. *Eur J Cancer* 1999;35:226-30.
36. Starinsky S, Figer A, Ben-Asher E, Geva R, Flex D, Fidder HH, et al. Genotype-phenotype correlations in Israeli colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2005;114:58-73.
37. Sullivan A, Syed N, Gasco M, Bergamaschi D, Trigiant G, Attard M, et al. Polymorphism in wild-type p53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo. *Oncogene* 2004;23:3328-37.
38. Sakamuro D, Sabbatini P, White E, Prendergast GC. The polyproline region of p53 is required to activate apoptosis but not growth arrest. *Oncogene* 1997;15:887-98.
39. Bergamaschi G, Merante S, Orlandi E, Galli A, Bernasconi P, Cazzola M. TP53 codon 72 polymorphism in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2004;89:868-9.
40. Murphy ME. Polymorphic variants in the p53 pathway. *Cell Death Differ* 2006;13:916-20.
41. Dumont P, Leu JI, Della PA III, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet* 2003;33:357-65.
42. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol* 1999;19:1092-100.
43. Chipuk JE, Kuwana T, Bouchier-Hayes L, Droin NM, Newmeyer DD, Schuler M, et al. Direct activation of Bax by p53 mediates mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis. *Science* 2004;303:1010-14.
44. Leu JI, Dumont P, Hafey M, Murphy ME, George DL. Mitochondrial p53 activates Bak and causes disruption of a Bak-Mcl1 complex. *Nat Cell Biol* 2004;6:443-50.
45. Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. *Int J Cancer* 2004;108:196-9.
46. Siddique M, Sabapathy K. Trp53-dependent DNA-repair is affected by the codon 72 polymorphism. *Oncogene* 2006;25:3489-500.
47. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: Cancer implications. *Nat Rev Cancer* 2009;9:95-107.
48. Sjalander A, Birgander R, Saha N, Beckman L, Beckman G. p53 polymorphisms and haplotypes show distinct differences between major ethnic groups. *Hum Hered* 1996;46: 41-8.
49. Beckman G, Birgander R, Sjalander A, Saha N, Holmberg PA, Kivela A, et al. Is p53 polymorphism maintained by natural selection? *Hum Hered* 1994;44:266-70.
50. Birgander R, Sjalander A, Saha N, Spitsyn V, Beckman L, Beckman G. The codon 31 polymorphism of the p53-inducible gene p21 shows distinct differences between major ethnic groups. *Hum Hered* 1996;46:148-54.
51. Shi H, Tan SJ, Zhong H, Hu W, Levine A, Xiao CJ, et al. Winter temperature and UV are tightly linked to genetic changes in the p53 tumor suppressor pathway in Eastern Asia. *Am J Hum Genet* 2009;84:534-41.
52. Hosseini-Asl SS, Pourfarzi F, Barzegar A, Mazani M, Farahmand N, Niasti E, et al. Decrease in gastric cancer susceptibility by MTHFR C677T polymorphism in Ardabil Province, Iran. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:117-21.
53. Henner WD, Evans AJ, Hough KM, Harris EL, Lowe BA, Beer TM. Association of codon 72 polymorphism of p53 with lower prostate cancer risk. *Prostate* 2001;49:263-6.
54. 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;10:430-5.
55. Figer A, Friedman T, Manguoglu AE, Flex D, Vazina A, Novikov I, et al. Analysis of polymorphic patterns in candidate genes in Israeli patients with prostate cancer. *Isr Med Assoc J* 2003;5:741-5.
56. Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, Chiniforush MM, Derakhshan MH, Mousavi SM, Samadi F, Rahimi G. Gastric cancer in Ardabil, Iran—a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:595-9.
57. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: Epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12:576-83.
58. Thut CJ, Chen JL, Klemm R, Tjian R. p53 transcriptional activation mediated by coactivators TAFII40 and TAFII60. *Science* 1995;267:100-4.
59. Dumont P, Leu JI, Della PA III, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet* 2003;33:357-65.
60. Zhou Y, Li N, Zhong W, Liu GJ, Wu TX, Yao X, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: A meta-analysis of the literature. *Int J Cancer* 2007;121:1481-6.
61. Hiyama T, Tanaka S, Kitadai Y, Ito M, Sumii M, Yoshihara M, et al. p53 Codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Int J Cancer* 2002;100:304-8.
62. Hamajima N, Matsuo K, Suzuki T, Nakamura T, Matsuura A, Hatooka S, et al. No associations of p73 G4C14-to-A4T14 at exon 2 and p53 Arg72Pro polymorphisms with the risk of digestive tract cancers in Japanese. *Cancer Lett* 2002;181:81-5.
63. Wu MT, Chen MC, Wu DC. Influences of lifestyle habits and p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms on gastric cancer risk in Taiwan. *Cancer Lett* 2004;205:61-8.
64. Shen H, Solari A, Wang X, Zhang Z, Xu Y, Wang L, et al. p53 Codon 72 polymorphism and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Oncol Rep* 2004;11:1115-20.
65. Mu LN, Lu QY, Yu SZ, Jiang QW, Cao W, You NC, et al. Green tea drinking and multigenetic index on the risk of stomach cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 2005;116:972-83.
66. Lai KC, Chen WC, Tsai FJ, Li SY, Jeng LB. Arginine and proline alleles of the p53 gene are associated with different locations of gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52:944-8.
67. Chung WC, Lee KM, Lee BI, Chun JS, Lee SY, Chang UI, et al. p53 genetic polymorphism of gastric cancer in Korea. *Korean J Intern Med* 2006;21:28-32.
68. Yi SY, Lee WJ. A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:6536-9.
69. Zhang ZW, Newcomb P, Hollowood A, Feakins R, Moorghen

- M, Storey A, Farthing MJ, Alderson D, Holly J. Age-associated increase of codon 72 Arginine p53 frequency in gastric cardia and non-cardia adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:2151–6.
70. Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Crosatti ML, Tijerina-Menchaca R, Garza-Gonzalez E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:56–60.
 71. Sul J, Yu GP, Lu QY, Lu ML, Setiawan VW, Wang MR, et al. p53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. *Cancer Lett* 2006;238:210–23.
 72. Belyavskaya VA, Vardosanidze VK, Smirnova OY, Karakin EI, Savkin IV, Gervas PA, et al. Genetic status of p53 in stomach cancer: somatic mutations and polymorphism of codon 72. *Bull Exp Biol Med* 2006;141:243–6.
 73. Hu W, Feng Z, Teresky AK, Levine AJ. p53 regulates maternal reproduction through LIF. *Nature* 2007;450:721–4.
 74. Jones RG, Plas DR, Kubek S, Buzzai M, Mu J, Xu Y, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2005;18:283–93.
 75. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, Nakano K, Bartrons R, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006;126:107–20.

The Polymorphism P53 Arg72Pro Could Not Confer the Susceptibility of Gaining Gastric Cancer in Ardabil Province, Iran

Saied Hosseini-Asl¹, Mohammad Mazani², Abazar Barzegar³, Elham Niasti⁴,
Nima Farahmand⁴, Homa Akhavan⁵

¹ Associate Professor, Gastroenterology Research Center, Department of Genetics, Medical Genetics lab., Imam Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

² Associate Professor, Department of Biochemistry, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

³ M.Sc. in Biochemistry, Department of Biochemistry, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

⁴ Researcher, Department of Genetics, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

⁵ M.Sc. in Genetics, Medical Genetics lab., Imam Hospital, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

ABSTRACT

Background:

Gastric cancer as the fourth most frequent malignancy worldwide was known to have the highest rate among cancer-related disorders in Ardabil province. The product of TP53 gene regulated the cell cycle process and acts as a tumor suppressor factor. The polymorphism P53 Arg72Pro (rs1042522) has been reported to be associated with many type of cancers. The purpose of the present study was investigating about susceptibility of gaining gastric cancer in which probably conferred by the polymorphism P53 Arg72Pro in Ardabil province.

Materials and Methods:

Using PCR-RFLP, the polymorphism was assayed among 87 patients affected with gastric cancer and 92 healthy controls selected. The statistical significance was analyzed by logistic regression test.

Results:

The mean of age for cases and controls were 64.2 and 61.9 years respectively. The frequency of genotypes for cases has been detected as 16.3% for Pro/Pro, 41.9% for Arg/Pro, and 41.9% for Arg/Arg and for controls were 18.5% Pro/Pro, 40.2% Arg/Pro, and 41.3% Arg/Arg respectively. There was not any significant association between this polymorphism and affecting to gastric cancer.

Conclusion:

Finding shows relationship between susceptibility of gaining gastric cancer in our province and the polymorphism rs1042522 could be due to genetic and population relationship between Ardabil population and Caucasians, and the selective advantage of the Arg allele in cold climates, as well. On the other hand, considering to the previous studies on the etiology of gastric cancer in Ardabil province shows, environmental factors such as nitrate have more important role in conferring susceptibility to gain gastric cancer and some genetic changes and affecting to gastric cancer in this study indicates that the role of lifestyle improvement might reduce the huge rate of affected patients in our province.

Keywords: Gastric Cancer, Polymorphism, P53, Arg72Pro, Iran

please cite this paper as:

Hosseini-Asl S, Mazani M, Barzegar A, Niasti E, Farahmand N, Akhavan H. The polymorphism P53 Arg72Pro could not confer the susceptibility of gaining gastric cancer in Ardabil province, Iran. *Govaresh* 2015;19:223-30.

Corresponding author:

Sayyed Saied Hosseini-Asl, MD

Associate Professor in Medical Molecular Genetics,

Medical Genetics lab., Imam Hospital,

Ardabil University of Medical Sciences, Iran

Telefax: +98 451 2250324

E-mail: saied.hosseiniasl@arums.ac.ir

Received: 05 Aug. 2014

Edited: 10 Nov. 2014

Accepted: 11 Nov. 2014