مقاله پژوهشی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و پنجم/شماره ۸٤/بهار ۱۳۸۶

بررسی پلی مورفیسم کدون شماره ۷۲ ژن P53 در نمونه‌های سرطان پستان در شهر اصفهان

معصومه فغانی*، دکتر مهدی نیکبخت دستجردی، دکتر منصور صالحی***، دکتر محمد ربانی****، دکتر اردشیر طالبی*****، دکتر مهری فقیهی******، دکتر بهرام سلیمانی*******

* دانشجوی PhD گروه آناتومی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
** استادیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** استادیار گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
**** دانشیار گروه بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
***** استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
****** استادیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت: ۱۳۸۵/۹/۱۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۰/۷

چکیده

مقدمه: ژن p53 به عنوان سرکوب کننده تومور، نقش مهمی در پایداری ژنومیک دارد. پلی مورفیسم G-to-C در کدون ۷۲ از ژن p53 با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های ریه، نازوفارنکس، دهان، پروستات و کولورکتال ارتباط دارد و شاید بتوان آن را به عنوان مارکر استعداد ابتلا به سرطان پستان در نظر گرفت. این پژوهش، تأثیر این پلی مورفیسم ژن p53 بر کارسینومای مجرایی مهاجم پستان را بررسی نمود.

روش‌ها: این مطالعه مورد–شاهدی با بررسی ۵۱ نمونه سرطانی از نوع کارسینومای مجرایی مهاجم و ۵۱ نمونه کنترل در شهر اصفهان انجام شد. ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ از ژن p53، با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) تعیین شد.

یافته‌ها: در گروه کنترل توزیع ژنوتیپی این پلی مورفیسم ژن p53 برای ژنوتیپ های Arg/Arg، Arg/Pro و Pro/Pro به ترتیب ۴۳/۲٪، ۵۲/۹٪ و ۳/۹٪ بود. توزیع ژنوتیپ در گروه سرطانی در ۸۶/۲٪ نمونه ها Arg/Arg، در ۱۱/۸٪ نمونه ها Arg/Pro و در ۲٪ نمونه ها Pro/Pro بود. تفاوت معنی دار آماری بین توزیع این پلی مورفیسم ژن p53 در گروه کنترل و سرطانی دیده شد ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: پژوهش حاضر نشان می‌دهد که پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 یک عامل ژنتیکی مستعد کننده برای ابتلا به سرطان پستان در اصفهان می باشد؛ ولی برای تعیین نقش این پلی مورفیسم ژن p53 در رشد سرطان پستان لازم است مطالعات بیشتری صورت پذیرد.

واژگان کلیدی: پلی مورفیسم، کدون ۷۲ ژن p53، سرطان پستان

تعداد صفحات: ۷
تعداد جدول‌ها: ۱
تعداد نمودارها: ۳
تعداد منابع: ۲۹

آدرس نویسندهٔ مسئول: معصومه فغانی، دانشجوی PhD گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
E-mail: faghani@resident.mui.ac.ir

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان جهان است؛ در هر سال، بیش از ۱ ۰۰۰ ۰۰۰ مورد جدید از این بیماری تشخیص داده می‌شود(۱). در مجموع ۹۵٪ سرطان‌های پستان از بافت اپی تلیالی آن (کارسینوما) منشأ می‌گیرند. کارسینومای پستان به دو گروه درجا (in situ) و مهاجم (invasive) تقسیم می‌شود(۲). در نوع درجا سلول‌های توموری فقط در مجاری یا لوبول‌ها وجود دارند و تهاجم به استرومای اطراف با میکروسکپ نوری دیده نمی‌شود. در نوع مهاجم سلول های توموری به استرومای اطراف هجوم می‌برند که متاستاز و به دنبال آن مرگ بیمار رخ می‌دهد(۳). کارسینومای مهاجم پستان به چند زیر گروه تقسیم می‌شود که شایع‌ترین نوع آن (۷۶٪) کارسینومای مجرایی مهاجم (Invasive ductal carcinoma) است. کارسینومای مجرایی مهاجم بر اساس ویژگی‌های ساختمانی و سیتولوژی به سه درجه تمایز خوب یا درجه یک، تمایز متوسط یا درجه دو و تمایز ضعیف یا درجه سه تقسیم می‌شود(٤). شیوع و میزان مرگ و میر در اثر سرطان در نژادها و موقعیت های جغرافیایی مختلف بسیارمتفاوت است، به طوری که حداقل در آسیا به میزان چهار برابرکمتر ازآمریکای شمالی می‌باشد(۵). سرطان پستان با تغییرات سوماتیک ژنتیکی مانند موتاسیون در انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور مرتبط است(٦). ژن p53 به عنوان مهم‌ترین ژن سرکوب کننده تومور، روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ (17P13.1) واقع است و دارای ۱۱ اگزون می‌باشد(۷). این ژن، فسفوپروتئین هسته‌ای ۳۹۳ آمینواسیدی را کد می‌کند که عملکرد طبیعی آن محافظت از ژنوم در مقابل صدمات وارده است؛ این فرایند منجربه ترمیم ژنوم و یا آپوپتوز می‌شود و از این طریق سلول‌های کارسینوژنیک را حذف می‌شوند(۸). موتاسیون ژن p53 در ٤٦-۱٦٪ از سرطان‌های پستان دیده می‌شود(۹). علاوه بر موتاسیون، پلی مورفیسم‌های p53 به عنوان عامل خطرساز برای ایجاد سرطان در نظر گرفته شده است. پلی مورفیسم ژنتیکی ژن p53 ممکن است تعیین کننده حساسیت افراد در سرطان‌هایی مانند پستان، کولورکتال، ریه و نازوفارنژیال باشد(۱۲-۱۰). پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 اولین پلی مورفیسم شناخته شده این ژن است و پیشنهاد شده است که دو آلل کدون ۷۲ ویژگی‌های سرطان زایی متفاوتی دارند(۱۳). در این پلی مورفیسم، تبدیل آرژینین به پرولین در توالی پروتئین رخ می دهد. گزارش شده است که آلل آرژینین (R72) با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده و مثانه ارتباط دارد(١٤)، در حالی که آلل پرولین (P72) با افزایش خطر ابتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی سر و گردن(۱۵)، سرطان تیروئید (١٦)، ریه(۱۷) و پروستات(۱۸) ارتباط دارد. بدین جهت شاید بتوان پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 را به عنوان مارکری جهت استعداد ابتلا به سرطان پستان در نظر گرفت. از این رو در مطالعه حاضر، تأثیر این پلی مورفیسم روی کارسینومای مجرایی مهاجم پستان بررسی شد.

روش‌ها

از طریق نمونه گیری آسان، ۵۱ نمونه از بخش جراحی بیمارستان‌های شهر اصفهان (الزهرا (س)، سیدالشهدا (ع)، سینا و ...) به صورت تازه و یا نمونه‌های از قبل

Archive of SID
www.SID.ir

نگهداری شده در داخل بلوک‌های پارافینی، جمع‌آوری گردید.

۱- استخراج DNA

الف- نمونه های تازه: بافت تومـوری از بخش‌های جراحـی دریافـت شـد و بعـد از تـشخیص پاتولوژی، به قطعات کوچکی تقسیم و با روش هـضم با پروتئیناز K و استخراج با فنل کلروفورم جداسـازی گردید؛ سپس با اضافه نمودن اتانول رسوب داده شد و در نهایت DNA آن در تیوب ۱/۵ میلی لیتـری جمـع آوری گردید(۲۰-۱۹).

ب- بلوک‌هـای پـارافینی: سـه یـا پـنج قطعـه از بـرش‌هـای بـافتی بـه ضـخامت ۵-٤ میکرومتـر در میکروتیوپ ۱/۵ میلی لیتـری جمـع‌آوری گردیـد و بـا اضافه نمودن گزیلل سانتریفوز انجـام و سـپس گزیلـل دور ریخته شـد. در نهایـت بـا اسـتفاده از روش فـوق الذکر استخراج DNA انجام گردید(۲۰-۱۹).

ج- نمونه‌های خونی افراد سالم: بعد از همسان‌سازی افراد سالم حدود ۱ میلی لیتر از خون محیطی آن‌ها نمونه گیری شد و با اضافه نمودن بافر لیز سلولی و سانتریفوز، گلبول های قرمز لیز گردید؛ سپس با استفاده از روش فوق از گلبول‌های سفید استخراج DNA انجام شد.

۲- تعیین غلظت DNA از طریق ژل الکتروفورز

حدود ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده به همراه با ۱ میکرولیتر loading dye در ژل آگاروز ۱٪ در بافر TBE×۱ الکتروفورز شد. سپس با استفاده از UV Transluminator مشاهده و میزان DNA بر حسب نانوگرم محاسبه گردید.

۳- تکثیر توالی پلی مورفیک کدون ۷۲ از ژن p53 توسط PCR

الف- PCR: این عمل با استفاده از ۳۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA، ۱ واحد تک پلی مراز، ۱/۵ میلی‌مول $MgCl_2$، ۲۰ میکرومول از هر یک از dATP، dCTP، dTTP و dGTP و ۲ میکرومول از هر یک از زوج پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین و آرژینین انجام گرفت.

توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین عبارتند از(۱۹):

F: 5′- GCCAGAGGCTGCTCCCCC
R: 5'- CGTGCAAGTCACAGACTT

توالی پرایمرهای اختصاصی بـرای تکثیـر آرژینـین عبارتند از(۱۹):

F: 5'- TCCCCCTTGCCGTCCCAA
R: 5'-CTGGTGCAGGGGCCACGC

تنظیم دستگاه ترموسایکلر برای تکثیـر تـوالی پلـی مورفیک کدون ۷۲ از ژن p53 بـه ترتیـب زیـر انجـام گرفت:

مرحلـه اول: Denaturation ابتـدایی بـا دمـای ۹٤°c به مدت ۳ دقیقه

مرحله دوم: شامل ۳۵ سیکل است و از سه بخش زیر تشکیل می‌شود:

الف- denaturation با دمای ۹٤°c به مـدت ۳۰ ثانیه

ب- annealing با دمای ٥٤°c به مدت ۳۰ ثانیه، بـرای تکثیـر پـرولین و بـا دمـای ٦۰°c، بـرای تکثیـر آرژینین

ج- extension با دمای ۷۲°c به مدت ۳۰ ثانیه

مرحله سوم: extension نهایی با دمای ۷۲ °c بـه مدت ۵ دقیقه

بعـد از اتمـام کـار محـصول PCR تـا زمـان الکتروفورز در یخچال نگهداری شد.

Archive of SID
www.SID.ir

ب- ژل الکتروفورز: حدود ۵ میکرولیتر از محصول واکنش همراه با ۱ میکرولیتر loading dye در ژل آگاروز ۲٪ در بافر TBE×۱ الکتروفورز شد و با استفاده از UV Transluminator مشاهده گردید (۲۱،۱۹).

شیوه تجزیه و تحلیل داده ها: اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS (SPSS, Inc. Chcago, IL)، مورد 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 آزمون مجذور کای استفاده شد و $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نسبت شانس و سطح اطمینان ۹۵٪ برای تعیین رابطه بین متغیر وابسته و مستقل محاسبه شد.

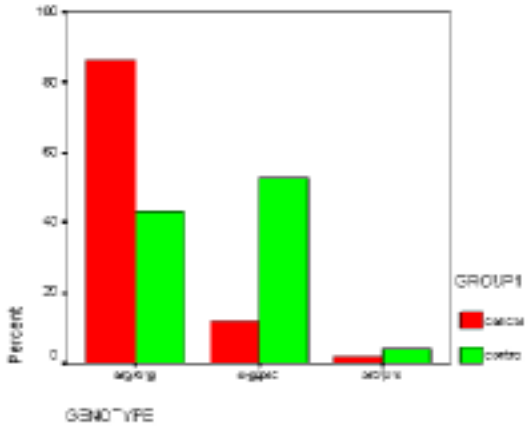
یافته‌ها

در این پژوهش، تعداد ٦٠ نمونه جمع آوری گردید که ٦ نمونه به دلیل نداشتن شرایط مناسب حذف شدند و عملیات استخراج DNA روی ٥٤ نمونه انجام شد. از این تعداد DNA استخراج شده، ٥١ مورد کیفیت مناسب برای PCR داشتند. در نهایت ٥١ نمونه سرطانی و ٥١ نمونه شاهد در شهر اصفهان مورد بررسی قرار گرفت. سن نمونه‌ها بین ۷۹-۲۳ سال و نمونه‌های توموری از نوع کارسینومای مهاجم مجرایی (invasive ductal carcinoma) انتخاب شد. برای مشخص نمودن پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)، آلل پرولین با اندازه ۱۷۷ جفت باز (شکل ۱) و آلل آرژینین با اندازه ۱٤۱ جفت باز (شکل ۲) به طور اختصاصی مشخص گردید. توزیع ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ در اگزون ٤ در گروه کنترل و بیمار در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. تفاوت در توزیع ژنوتیپی در دو گروه مورد بررسی دیده شد.

جدول ۱. توزیع فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل و سرطانی

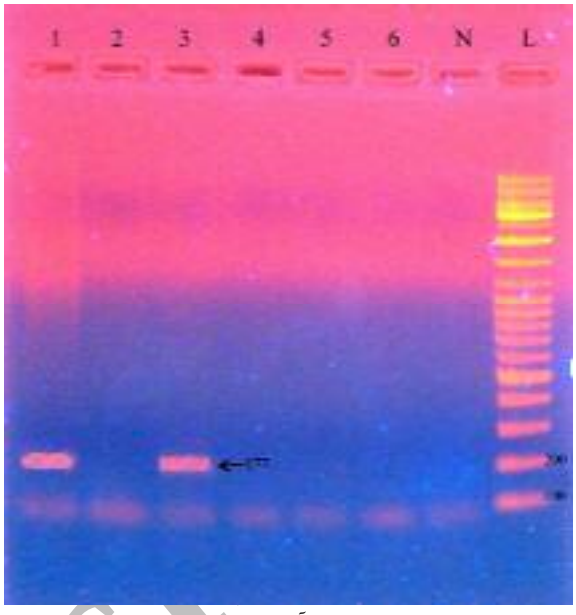
ژنوتیپ	سرطان پستان		شاهد		OR	P-value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
Arg/Arg	۴۴	٪۸۶/۲	۲۲	٪۴۳/ ۲	۸/۲۶	<۰/۰۰۱
Arg/Pro	۶	٪۱۱/۸	۲۷	٪۵۲/۹	۰/۱۱	<۰/۰۰۱
Pro/Pro	۱	٪۲	۲	٪۳/۹	۰/۴۹	>۰/۰۰۵

فراوانی ژنوتیپ Arg/Arg در نمونه‌های سرطانی ٨٦/٢٪ و د ر نمونه‌های سالم ٤٣/٢٪ بود. تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه شاهد و مورد در این گروه ژنوتیپی دیده شد ($P < ۰/۰۰۱$، CI=٪۹۵ و OR=٨/٢٦). فراوانی افراد هتروزیگوت Arg/Pro در گروه سرطانی ۱۱/۸٪ در مقایسه با ۵۲/۹٪ در گروه شاهد دیده شد. آزمون مجذور کای تفاوت معنی‌دار آماری بین این دو گروه نشان داد ($P < ۰/۰۰۱$، CI=٪۹۵ و OR=۰/۱۱). اختلاف بین فراوانی ژنوتیپ Pro/Pro در نمونه های سرطانی و نمونه‌های طبیعی گروه کنترل معنی‌دار نبود ($P > ۰/۰۵$، CI=٪۹۵ و OR=۰/٤۹).

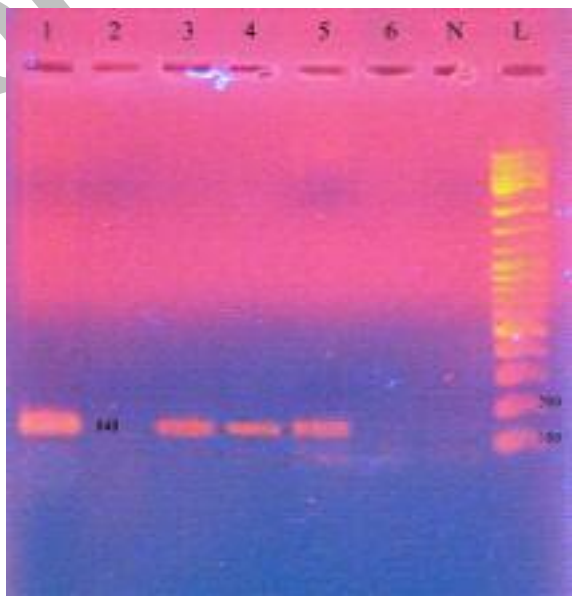


نمودار ۱. توزیع فراوانی نمونه‌های سرطانی و کنترل بر حسب ژنوتیپ

www.SID.ir



تصویر ۱. ژل الکتروفورز برای آلل پرولین: نمونه‌های شماره ۱ و ۳ دارای باند، نمونه‌های شماره ۲، ۴، ۵ و ۶ فاقد باند، نمونه شماره ۷ کنترل منفی و نمونه شماره ۸ مارکر است. باندهای موجود در انتهای شکل، پرایمر دایمر می‌باشد.



تصویر ۲. ژل الکتروفورز برای آلل آرژینین: نمونه‌های شماره ۱، ۳، ۴ و ۵ دارای باند، نمونه‌های شماره ۲ و ۶ فاقد باند، نمونه شماره ۷ کنترل منفی و نمونه شماره ۸ مارکر است.

بحث

مطالعات انجام شده پیشنهاد می‌کنند که عواملی مانند پلی مورفیسم ژنتیکی ممکن است بیان کننده تفاوت‌های فردی در میزان بروز سرطان باشند. سرطان پستان عامل اصلی مرگ و میر زنان در کشورهای غربی است(٦) و تغییرات مولکولی از جمله پلی مورفیسم ژن p53 با رشد و توسعه این بیماری ارتباط دارد. وقوع اشکال مختلف آللی در یک ژن پلی مورفیسم نامیده می‌شود. پلی مورفیسم اشکال متفاوتی دارد که یکی از انواع آن تغییر در کدون و به دنبال آن تغییر در پروتئین ایجاد شده است؛ این تغییر منجر به ایجاد تفاوت در عملکرد پروتئین اصلی می‌شود. عملکرد طبیعی پروتئین p53 محافظت از ژنوم در مقابل صدمات وارده است که منجر به ترمیم ژنوم و یا آپوپتوز می‌شود و از این طریق سلول‌های کارسینوژنیک را حذف می‌نماید(۸). پلی مورفیسم شایع G-to-C در ژن p53 موجب تبدیل آرژینین به پرولین در ساختمان پروتئین می‌شود. نقش پلی مورفیسم آرژینین/ پرولین در استعداد ابتلا به سرطان در چند تحقیق بررسی و نتایج ضد و نقیضی ارائه گردیده است.

در ژاپن نتایج مطالعه انجام شده نشان داد که ژنوتیپ Arg/Arg در مقایسه با ژنوتیپ Arg/Pro و Pro/Pro با افزایش خطر ابتلا به سرطان اندومتر ارتباط دارد(۲۲). Storey و همکارانش نشان دادند که در سرطان گردن رحم مرتبط با ویروس HPV (Human papilloma virus) بیان بیش از اندازه پروتئین آرژینین p53 وجود دارد و مشخص نمودند که افراد هموزیگوس آرژینین p53 هفت برابر مستعدتر از افراد هتروزیگوت، برای ابتلا به سرطان گردن رحم مرتبط با HPV، می‌باشند(۱۹). در مطالعه حاضر نیز وجود OR=۸/۲۸ نشان می‌دهد که شانس ابتلا به بیماری در افراد دارای ژنوتیپ Arg/Arg هشت برابر بیشتر است. البته در این مطالعه عوامل

Archive of SID
www.SID.ir

زمینه ساز بالقوه از قبیل کشیدن سیگار، عادات زندگی و ابتلا به ویروس HPV کنترل نشد. این‌ها موارد مهمی هستند که در مطالعات آینده برای ارزیابی پلی مورفیسم p53 بایستی مورد بررسی قرار گیرند. به‌ویژه ابتلا به ویروس HPV، زیرا نشان داده شده است که نوع آرژینین دار پروتئین در برابر این ویروس ضعیف تر بوده، راحت‌تر تخریب می‌شود(۱۹).

Agorastos گزارش کرد که ارتباط معنی‌داری بین ژنوتیپ های شایع کدون ۷۲ از ژن p53 در گروه کنترل و گروه بیماران سرطان پستان در زنان یونانی وجود ندارد(۲۳). Langerod بیان نمود که موتاسیون‌های p53 در سرطان‌های پستان در افراد هموزیگوت Arg/Arg (۲۸/۵٪) بیشتر از افراد هتروزیگوت Arg/Pro (۲۱٪) و یا هموزیگوت Pro/Pro (٤٪) است(٢٤). البته ممکن است این اختلافات در نتیجه تفاوت در تعداد نمونه‌ها و تفاوت‌های نژادی باشد، چون تفاوت آللیک پلی مورفیسم p53 در گروه‌های نژادی مختلف وجود دارد(۲۵). فراوانی افراد هموزیگوت Arg/Arg در جمعیت نرمال ژاپن ٤٠-۳۰٪ گزارش شده است (٢٦-۲۵). Roh گزارش کرد که ۵۸/۳٪ از افراد سالم در کره دارای ژنوتیپ Arg/Arg می‌باشند(۲۷). در تحقیق حاضر تفاوت در توزیع فراوانی ژنوتیپی بین افراد دارای سرطان پستان و افراد گروه کنترل دیده شد. در افراد مبتلابه سرطان، فراوانی آلل Arg/Arg در p53 (۸٦/۲٪) بیشتر از نمونه‌های طبیعی (٤۳/۲٪) بود. فراوانی افراد هتروزیگوت Arg/Pro در گروه سرطانی ۱۱/۸٪ در مقایسه با ۵۲/۹٪ در گروه سالم دیده شد. نتایج این بررسی نشان داد که احتمالاً آلل Arg/Arg را می‌توان به عنوان یک خطر احتمالی برای ابتلا به سرطان در اصفهان در نظر گرفت؛ این یافته با نتایج ارائه شده توسط Papadakis و Kalemi همخوانی دارد(٦،۲۱). بنا بر نتایج بررسی حاضر، می‌توان گفت که احتمالاً پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 یکی از عوامل زمینه ساز برای ایجاد سرطان پستان در شهر اصفهان محسوب می شود. با این وجود انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه وسیع‌تر برای ارزیابی نقش دقیقتر این پلی مورفیسم در کارسینوژنز پستان همراه با بررسی سایر عوامل زمینه ساز از قبیل کشیدن سیگار و ابتلا به ویروس HPV لازم است.

منابع

1. Ferlay J, Bray F, Pisane P, Parkin DM, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: Globocan IARC Press; 2000.

2. Schnitt SJ, Guidi AJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the breast. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 393.

3. Li Ci, Uribe Dj, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J cancer 2005;93(9):1046-52.

4. Rakha EA, El-Rehim DA, Paish C, Green AR, Lee AH, Robertson JF, et al. Basal phenotype identifies a poor prognostic subgroup of breast cancer of clinical importance. Eur J Cancer 2006;42(18):3149-56.

5. Borresen-Dale A. Tp53 and breast cancer. Hum Mutat 2003;21(3):292-300.

6. Kalemi TG, Lambropoulos AF, Gueorguiev M, Chrisafi S, Papazisis KT, Kotsis A. The association of p53 mutations and p53 codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. Cancer Letters 2005;222(1): 57–65.

7. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. P53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. Liver Int 2005;25(4): 704-16.

Archive of SID
www.SID.ir

8. Gomez-Lazaro M, Fernandez-Gomez FJ, Jordan J. p53: twenty five years understanding the mechanism of genome protection. J Physiol Biochem 2004;60(4):287-30.
9. Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, He X, Hoadley KA, Barbier CS, et al. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. BMC Cancer. 2006;6:276.
10. Osorio A, Martinez-Delgado B, Pollan M, Cuadros M, Urioste M, Torrenteras C, et al. A haplotype containing the p53 polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro modifies cancer risk in BRCA2 mutation carriers. Hum Mutat 2006;27(3): 242-8.
11. Mahasneh AA, Abdel-Hafiz SS.Polymorphism of p53 gene in Jordanian population and possible associations with breast cancer and lung adenocarcinoma. Saudi Med J 2004;25(11):1568-73.
12. Sun Y, Keshava C, Sharp DS, Weston A, McCanlies EC. DNA sequence variants of p53 cancer and aging. Am J Hum Genet 1999;65(6): 1779-82.
13. Pim D, Banks L. p53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. Int J Cancer 2004;108(2):196-9.
14. Thomas M, Kalita A, Labreque S, Pim P, Banks L, Matlashewski G. Two Polymorphic Variants of Wild-Type p53 Differ Biochemically and Biologically. Mol Cell Biol 1999;19(2):1092-100.
15. Sullivan A, Syed N, Gasco M, Bergamaschi D, Trigiante G, Attard M, et al. Polymorphism in wild-type p53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo. Oncogene 2004;23(19):3328–37.
16. 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.
17. Shen H, Zheng Y, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q. P53 codon 72 polymorphism and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. Cancer Lett 2002;183(2):123-30.
18. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpcao LV, Ward LS. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. Cancer Lett 2004;210(2):151-7.
19. Wang YC, Chen CY, Chen SK, Chang YY, Lin P. p53 codon 72 polymorphism in Taiwanese lung cancer patients: association with lung cancer susceptibility and prognosis. Clin Cancer Res 1999; 5(1):129-34.
20. 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.
21. 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):229–34.
22. Lung FW, Lee TM, Shu BC, Chang FH. p53 codon 72 polymorphism and susceptibility malignancy of colorectal cancer in Taiwan. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130(12):728-32.
23. 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(6):389–92.
24. Ueda M, Terai Y, Kanda K, Kanemura M, Takehara M, Yamaguchi H, et al. Germline polymorphism of p53 codon 72 in gynecological cancer. Gynecol Oncol 2006;100(1):173-8.
25. Agorastos T, Masouridou S, Lambropoulos AF, Chrisafi S, Miliaras D, Pantazis K, et al. P53 codon 72 polymorphism and correlation with ovarian and endometrial cancer in Greek women. Eur J Cancer Prev 2004;13(4):277-80.
26. Langerod A, Bukholm IRK, Bregard A, Lonning PE, Andersen TI, Rognum TO. The TP53 Codon 72 polymorphism may affect the function of TP53 mutations in breast carcinomas but not in colorectal carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11(12):1684-8.
27. 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.
28. Yamashita T, Yaginuma Y, Saitoh Y, Kawai K, Kurakane T, Hayashi H, et al. Codon 72 polymorphism of p53 as a risk factor for patients with human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions and invasive cancer of the uterine cervix. Carcinogenesis 1999; 20(9):1733-6.
29. Roh JW, Kim JW, Park NH, Song YS, Park IA, Park SY, et al. p53 and p21 genetic polymorphisms and susceptibility to endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004;93(2):499-505.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Journal of Isfahan Medical School
Vol 25, No 84, Spring 2007

Received: 17.1.2007
Accepted: 2.3.2007

Study of p53 polymorphism at codon 72 in patients of breast cancer in Isfahan

M. Faghani*, M. Nikbahkt*, M. Salehi**, M. Rabbani***, A. Talebi****, B. Soleimani*****, M. Faghihi******

*PhD Student of Anatomical Sciences, school of medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
** Assistant Professor of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
***Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
****Associate Professor of Biotechnology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
*****Assistant Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan
******Assistant Professor of Epidemiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan

Abstract

Background: The p53 tumor suppressor gene plays an important role in genomic stability. A common G-to-C polymorphism at codon 72 in the p53 gene has been accompanied with high risk of lung, nasopharyngeal, oral, prostate, and colorectal cancers, and may result in genetic susceptibility to breast cancer. We studied the effect of this p53 polymorphism on breast invasive ductal carcinoma development

Methods: This case–control study was conducted among 51 patients with breast invasive ductal carcinoma and 51 matched controls in Isfahan. P53 codon 72 genotypes were identified using allele-specific polymerase-chain reaction (PCR).

Findings: In control samples, the genotype distribution of p53 polymorphism showed 43.2%, 52.9% and 3.9% for the Arg/Arg, Arg/Pro and Pro/Pro genotypes, respectively. In cancer group the distribution was 86.2% for Arg/Arg, 11.8% for Arg/Pro and 2% for Pro/Pro. Distribution differences in p53 codon 72 polymorphism between the cases and controls were statistically significant (P<0.001).

Conclusion: This study indicates that p53 codon 72 polymorphism is a genetic predisposing factor for breast invasive ductal carcinoma development in samples of Isfahan. However, further studies are needed to determine the role of p53 codon72 polymorphism in breast cancer development.

Key words: **Polymorphism, p53 codon 72, breast cancer**

Page count: 7
Tables: 1
Figures: 3
References: 29

Address of Correspondence: Masoomeh Faghani PhD, Department of Anatomical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
E-mail: faghani@resident.mui.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir