مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـــی دانشـگاه علـــوم پزشـــکی زنجـــان
دوره‌ی ٢٤، شماره‌ی ١٠٣، خرداد و تیر ١٣٩٥، صفحات ٣٢ تا ٤١

بررسی پلی مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 با احتمال ابتلا به لوسمی میلوییدی حاد

دکتر یوسف مرتضوی[٢و١]، دکتر مریم جامه شورانی[٣]، دکتر حمیدرضا زند[٤]، دکتر شهربانو رستمی[٥]

نویسنده‌ی مسوول: بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان Dr.shirinjameshorani@yahoo.com

دریافت: ۹۴/۹/۴ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: *لوسمی میلوییدی حاد (AML) حاصل تکثیر کلونال پیش سازهای نابالغ سلول‌های خونی میلوییدی است. عوامل متعدد محیطی و ژنتیکی در ایجاد سرطان‌ها از جمله AML دخالت دارند. سیتوکروم‌ها از جمله سیتوکروم P-450 به‌عنوان سم زدا درکاتابولیسم تعـداد زیـادی از داروها و مواد کارسینوژن شرکت دارند. پلی‌مورفیسم G15631T و تغییر ژنتیکی در ژن سیتوکروم P-450 می‌تواند اسـتعداد ابـتلا بـه برخـی از بیماری‌ها از جمله AML را افزایش دهد. هدف از این مطالعه بررسی رابطـه‌ی پلـی مورفیـسم G15631T ژن CYP2B6 و احتمـال ابـتلا بـه لوسمی میلوییدی حاد در تعدادی از بیماران AML می‌باشد.*

روش بررسی: *تعداد ۷۶ بیمار AML و ۸۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل برای بررسی پلـی مورفیـسم G15631 ژن CYP2B6 وارد مطالعـه شدند.پلی مورفیسم G15631T با استفاده از پرایمرهای اختصاصی توسط PCR تکثیر و محصولات PCR توسط آنزیم Bsr I هـضم شـدند و الگوی هضم آنزیمی بر روی ژل آگارز الکتروفورز مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفت.*

یافته‌ها: *فراوانی پلی‌مورفیسم G15631T در گروه بیمار ۵۵ درصد به‌دست آمد که به‌صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل (۳۱ درصـد) بـود و شانس ابتلا به AML (با شاخص اطمینان ۹۵ درصد) در بیماران دارای ژنوتیپ GT ۱/۹۵ برابر افراد دارای ژنوتیـپ GT در گـروه کنتـرل بـود. ژنوتیپ TT در ۴ نفر از افراد گروه بیمار دیده شد اما در گروه کنترل دیده نشد.*

نتیجه‌گیری: *یافته‌های ما نشان می‌دهد که در جمعیت مورد مطالعه بین پلـی‌مورفیـسم G15631T ژن CYP2B6 و ابـتلا بـه بیمـاری لوسـمی میلوییدی حاد ارتباط وجود دارد اما مطالعات دیگر با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود.*

واژگان کلیدی: *CYP2B6، لوکمی میلوییدی حاد، پلیمورفیسم ژنی*

١- دکترای تخصصی هماتولوژی مولکولی، دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
٢ - دکترای تخصصی هماتولوژی مولکولی، دانشیار مرکز تحقیقات ژن درمانی سرطان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
٣- متخصص داخلی، استادیار گروه داخلی، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
٤- پزشک عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان
٥- دکترای تخصصی هماتولوژی، مرکز تحقیقات خون ،انکولوژی و سلول‌های بنیادی بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

لوسمی میلوییدی حاد (AML) تکثیرکلونال پیش سازهای نابالغ سلول‌های رده‌ی میلوییدی مغز استخوان می‌باشد (۱) سلول‌های نابالغ در خون، مغزاستخوان و بافت خارج از مغز استخوان تکثیر می‌یابد (۲). لوسمی میلوییدحاد شایع‌ترین نوع لوسمی حاد در بالغین می‌باشد که درحوالی ۶۵ سالگی به اوج بروز خود می‌رسد (۳). عوامل محیطی مثل سیگار، اشعه، هیدروکربن‌های آروماتیک، عفونت‌های ویروسی و باکتریایی (۸-۴) و عوامل ژنتیکی شامل جهش، حذف کروموزومی، و خصوصا جا به جایی کروموزومی (۱۰و ۹) از دلایل احتمالی ابتلا به این بیماری می‌باشند. پلی‌مورفیسم‌های مختلفی در ژن‌های زیرخانواده‌ی سیتوکروم P450 مانند CYP2ET، CYP2B6 و CYP1A1 به‌عنوان ریسک فاکتور ابتلا به AML شناخته شده است. این ژن ها آنزیم‌هایی را می‌سازند که در کاتابولیسم بسیاری ازسموم ومواد کارسینوژن دخالت دارند (۱۰و ۹).

محصول ژن سیتوکروم p450 در متابولیسم ۲۵ درصد انواع داروها نقش اساسی بر عهده دارد(۱۱). یکی از خانواده‌های این آنزیم به نام خانواده‌ی شماره‌ی ۲، زیر خانواده‌ی B، پلی‌پپتید شماره‌ی ۶ که تحت عنوان CYP2B6 نامیده می‌شود که در کبد بیان می‌شود و نقش بسیار مهمی را در متابولیزه و غیرفعال کردن برخی متابولیت‌ها و ترکیبات سمی سرطان‌زا بر عهده دارد (۱۲). موادی مثل استیرن (۱۳) ونیکوتین (۱۴) ازجمله موادی هستند که توسط CYP2B6 کاتابولیزه می‌شوند. اگر این ترکیبات خارجی به‌عنوان عوامل پیش سرطانی به شکل زیستی فعال خود تبدیل شوند می‌توانند در ابتلای فرد به AML موثر باشند. از عواملی که سبب کاهش بیان ژنCYP2B6 و کاهش فعالیت آن در کبد می‌شود پلی‌مورفیسم در اگزون شماره‌ی ۴ در جایگاه G15631T است (۱۶و ۱۵). متاسفانه مطالعه‌ی زیادی در این مورد در دنیا انجام نگردیده و تا سال ۲۰۱۴ فقط دو مطالعه در این خصوص انجام شده است. در مطالعه‌ی داراکی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در کشور یونان که بر روی ۴۳۰ نفر سالم و ۵۷۲ بیمار مبتلا به انواع AML انجام شد، ارتباط ژن CYP2B6 با ابتلا بهAML نشان داده شد (۲).

ژونگ یوان و همکاران در سال ۲۰۱۰ در مطالعه‌ای که در کشور چین برروی ۳۴۸ فرد سالم و ۱۶۴ بیمار مبتلا به AML انجام شد، دریافتند که توالی ژنوتیپ GT در بیماران تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه شاهد دارد (۱۷). در مطالعه‌ی انجام شده توسط برکوز و همکاران در سال ۲۰۰۹ در کشور ترکیه به این نتیجه دست یافتند که توالی ژنوتیپ GG در افراد سالم بیشتر از بیماران و ژنوتیپ GT در افراد مبتلا بیشتر از افراد سالم می‌باشد و در ژنوتیپ TT تفاوت خاصی مشاهده نشد. بر اساس این یافته‌ها نشان داده شد که پلی‌مورفیسم GT احتمال ابتلا به AML را افزایش می‌دهد (۱۲). با توجه به تعداد کم مطالعه در این خصوص در سطح جهان و جای خالی این نوع مطالعات در کشور ایران، هدف ما در این مطالعه بررسی رابطه‌ی پلی‌مورفیسمG15631T و احتمال ابتلا به AML بود تا با استفاده از مطالعات قبلی گامی در جهت یافتن ارتباط این پلی‌مورفیسم و استعداد به این بیماری برداشته شود.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مورد- شاهدی (Case-Control) مقطعی بر روی ۷۶ بیمار AML مراجعه کننده به بخش خون و انکولوژی بیمارستان شریعتی تهران که توسط متخصص هماتولوژی- انکولوژی تشخیص داده شده بودند و ۸۰ نفر افراد غیر AML مراجعه کننده به سایر بخش‌های بیمارستان به‌عنوان گروه کنترل، انجام شد. معیار ورود شامل بیمارانی بود که به وسیله آزمایشات ژنتیکی و سیتوشیمی تشخیص AML مسجل شده بود. بیماران هنگام پذیرش از نظر مصرف داروهای تاثیر گذار بر روی آنزیم Cytochrome p450

Archive of SID

www.SID.ir

ارزیابی و در صورت مصرف کنار گذاشته شدند. از کلیه بیماران ۲ میلی‌لیتر خون محیطی در زمان تشخیص بیماری یا پیگیری بیماری و همچنین از افراد گروه کنترل بر روی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته شد. نمونه‌های خون تا زمان استخراج DNA در ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای استخراج DNA از کیت استخراج DNA شرکت یکتا تجهیز آزما و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده استفاده گردید که بر اساس تکنیک Spin Column می‌باشد.

واکنش PCR: برای انجام PCR از DNA الگو، پرایمرهای اختصاصی ناحیه مورد نظر که به این صورت می‌باشد:

F-5′CTGTGTCCTTGACCTGCTGC- 3′
R-٥′TTCAGGAGCAGAATAGACATGAAG-3′

دی اکسی نوکلئوتید تری فسفات‌ها (dNTPs)، یون منیزیوم (MgCl2)، DNA پلیمراز مقاوم به حرارت و آب دیونیزه استفاده گردید. حجم نهایی هر واکنش ۲۵ میکرولیتر بود. در ادامه کار، میکروتیوب‌ها به دستگاه ترموسایکر انتقال داده شد و بعدازانجام ۳۷ سیکل دمایی، تکثیر اختصاصی قطعات ژنی مورد نظر صورت گرفت. برنامه‌ی زمانی و دمایی دستگاه ترموسایکلر در جدول ۱ آورده شده است. طول قطعه PCR ۵۷۸ جفت باز می‌باشد.

جدول ۱: برنامه زمانی و دمایی دستگاه ترموسایکلر جهت انجام واکنش PCR

نام مراحل	تعداد چرخه	دما	زمان
Initial denaturation	۱ سیکل	۹۵°C	۵ دقیقه
Denaturation	۳۷ سیکل	۹۵°C	۴۵ ثانیه
Annealing		۶۴°C	۴۵ ثانیه
Extension		۷۲°C	۶۰ ثانیه
Final Extension	۱ سیکل	۷۲°C	۵ دقیقه

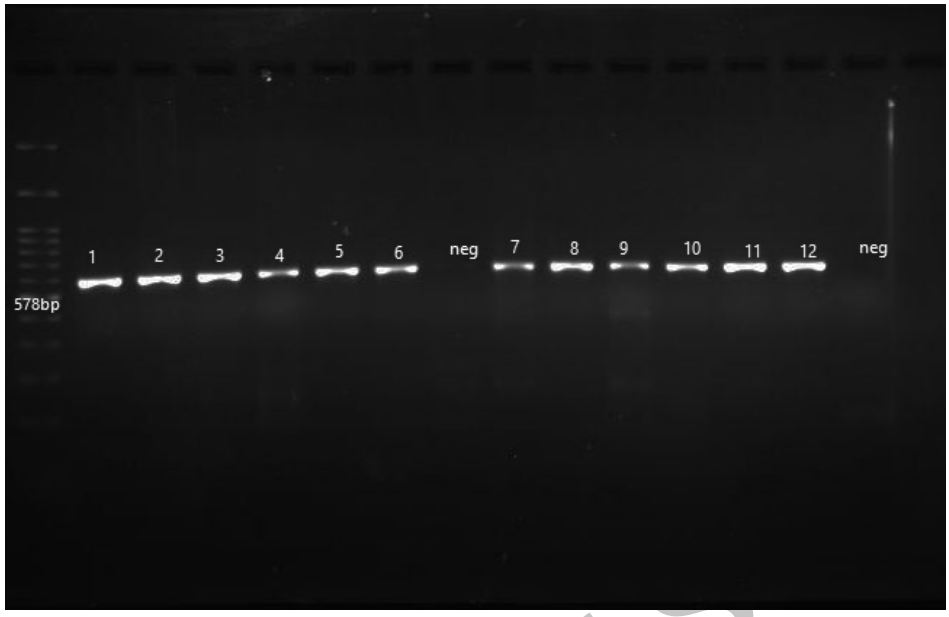
برای هر سری از واکنش‌های PCR از یک کنترل منفی که شامل تمام مواد به جز DNA مورد نظر بود استفاده گردید.

یافته‌ها

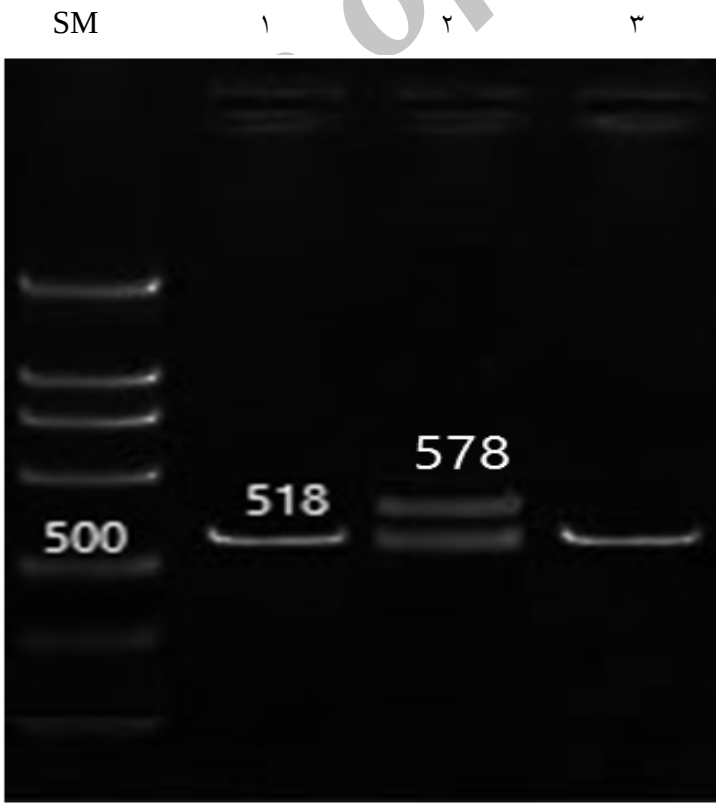
تعداد ۷۶ بیمار مبتلا به AMl و ۸۰ فرد بدون سابقه‌ی بیماری خونی از نظر پلی‌مورفیسم G15631T مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه بیمار ۴۰ درصد مرد (۳۱ نفر) و ۵۹ درصد زن (۴۵ نفر) و در گروه شاهد ۴۵ درصد مرد (۳۶ نفر) و ۵۵ درصد زن (۴۴ نفر) بودند. با استفاده از پرایمرهای اختصاصی قسمت پلی‌مورفیک G15631T ژن CYP2B6 تکثیر گردید و قطعه‌ای به‌طول bp ۵۷۸ به دست آمد (شکل ۱).

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۱ الکتروفورز محصولات PCR مربوط به ژن CYP2B6. چاهک‌های شماره ۱ الی ۶ نمونه‌های بیمار و چاهک‌های شماره ۷ الی ۱۲ نمونه‌های گروه کنترل می‌باشد. SM: شاخص مولکولی (100 bp)، Neg کنترل منفی. در تمام چاهک‌ها باند ۵۷۸جفت باز دلیل تکثیر ژن مورد نظر می‌باشد.



شکل ۲: هضم آنزیمی محصولات PCR برای بررسی پلی‌مورفیسم G15631T: چاهک شماره ۱و ۳ ژنوتیپ هموزیگوت طبیعی (GG)، چاهک شماره ۲ ژنوتیپ جهش یافته هتروزیگوت (GT). SM: شاخص 100bp

www.SID.ir

هضم آنزیمی محصولات PCR: پس از انجام PCR، جهت بررسی الگوی پلی‌مورفیسم ژن CYP2B6، کلیه‌ی نمونه‌ها توسط ۱۰ واحد آنزیم BsrI (سنیاژن- فرمانتاس) مجاور و سپس به مدت ٤ ساعت در حرارت ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه گردیدند و سپس محصولات هضم شده بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردیدند. برای ژنوتیپ هموزیگوت نرمال GG، باند bp ۵۱۸ و برای ژنوتیپ هتروزیگوت GT، باندهای bp ۵۷۸ و bp ۵۱۸ مشاهده گردید. همچنین برای ژنوتیپ هموزیگوت TT باند bp۵۷۸ مشاهده شد. (شکل ۲). همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، ژنوتیپ هموزیگوت نرمال (GG) پس از برش توسط آنزیم Bsr I، قطعه bp ۵۷۸ به دو قطعه bp ۵۱۸ و bp۶۰ تفکیک می‌شود. قطعه‌ی bp ۶۰ به دلیل اندازه‌ی کوچک بر روی این ژل قابل مشاهده نیست. از طرف دیگر، ژنوتیپ هتروزیگوت جهش یافته (GT) به دلیل تغییر محل برش آنزیم Bsr I در یکی از آلل‌ها، آنزیم قادر به برش قطعه‌ی تکثیر یافته نبوده و قطعه‌ی bp ۵۷۸ دست نخورده باقی می‌ماند. اما قطعه تکثیر یافته از آلل دیگر توسط این آنزیم برش خورده است لذا دو قطعه باند بر روی ژل الکتروفورز مشاهده می‌گردد.

نتایج هضم محصولات PCR با آنزیم Bsr I نشان داد که فراوانی ژنوتیپ GT در گروه بیمار ۵۵ درصد (۴۲ بیمار) و ژنوتیپ GG ۴۵ درصد (۳۴ بیمار) بود و در گروه شاهد فراوانی ژنوتیپ GT ۳۸ درصد (۳۱ نفر) و ژنوتیپ GG ۶۱ درصد (۴۹ نفر) می‌باشد. فراوانی پلی‌مورفیسم G15631T ژنCYP2b6 در گروه بیمار به‌صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد (P=۰/۰۲۸) و شانس ابتلا به AML(OR=۱/۹۵) در بیمارانی که ژنوتیپGT دارند، ۱/۹۵ برابر بیشتر از افراد گروه کنترل دارای دارای ژنوتیپ GT می‌باشد (جدول۲).

جدول ۲ فراوانی ژنوتیپ‌های GG و GT ژن CYP2B6 در افراد AML و گروه کنترل

گروه	ژنوتیپ		کل افراد	OR (CI=%95)	P.value
	GG	GT			
بیمار (AML)	۳۴ (۴۵ درصد)	۴۲ (۵۵ درصد)	۷۶	۱/۳۲–۳/۶۹	۰/۰۲۸
کنترل	۴۹ (۶۱ درصد)	۳۱ (۳۸ درصد)	۸۰		

در ادامه‌ی مطالعه، توزیع و فراوانی ژنوتیپ‌های GG و GT ژن CYP2B6 در زنان و مردان شرکت کننده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در مردان ۲۷ نفر (۴۰ درصد) دارای ژنوتیپ GT و ۴۰ نفر (۶۰ درصد) دارای ژنوتیپ GG هستند. در بین زنان نیز ۴۶ نفر (۵۲ درصد) ژنوتیپ GT و ۴۳ نفر (۴۸ درصد) ژنوتیپ GG را داشتند. تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر توزیع ژنوتیپ‌های cyp2b6 وجود نداشت (P=۰/۱) (جدول ۳).

جدول ۳ فراوانی ژنوتیپ‌های GG و GT ژن cyp2b6 در افراد مورد مطالعه برحسب جنسیت

جنس	ژنوتیپ		کل افراد	P.value
	GG	GT		
مرد	۴۰ (۶۰ درصد)	۲۷ (۴۰ درصد)	۶۷	۰/۱۰
زن	۴۳ (۴۸ درصد)	۴۶ (۵۲ درصد)	۸۹	

Archive of SID
www.SID.ir

در آخرین مرحله مطالعه، فراوانی آلل‌های G و T موقعیت ۱۵۶۳۱ ژن CYP2B6 در بیماران AML و افراد گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که در گروه بیمار، ۴۲ الل(۲۷ درصد) آلل T و ۱۱۰ آالل (۷۳ درصد) آلل G وجود دارد. در گروه شاهد نیز ۳۱ آلل (۱۹ درصد) آلل T و ۱۲۹ آلل (۸۱ درصد) آلل G مشاهده شد. لذا تفاوت معناداری بین بیماری‌زایی آلل T در گروه شاهد و بیماران وجود نداشت (P=۰/۰۵۶)(جدول ۴).

جدول ۴: فراوانی آلل‌های G و T موقعیت ۱۵۶۳۱ ژن CYP2B6 در افراد گروه بیمار (AML) و گروه کنترل

گروه	آلل		کل آلل	p.value
	G	T		
بیمار (AML)	۱۱۰ (۷۳ درصد)	۴۲ (۲۷ درصد)	۱۵۲	۰/۰۵۶
کنترل	۱۲۹ (۸۱ درصد)	۳۱ (۱۹ درصد)	۱۶۰	

بحث

لوسمی به‌طور معمول تحت تاثیر استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی به وجود می‌آید. عوامل ژنتیکی از جمله نقایصی در کروموزوم‌ها و انتقال ژن معیوب در نتیجه‌ی عواملی که بر روی DNA تاثیر گذار بوده و باعث جابجایی، وارونگی یا حذف در ماده‌ی ژنتیکی شوند، می‌توانند در رده‌ی سلول‌های خونساز اختلال ایجاد کنند و موجب لوسمی شوند (۱۹و ۱۸). بنابراین لوسمی بیشتر نتیجه‌ی برهمکنش ناسازگار محیط و ژنتیک بوده و با پلی‌مورفیسم ژن‌های مختلف در ارتباط می‌باشد.یکی از مهم‌ترین پلی‌مورفیسم‌های مطرح مرتبط با لوسمی، پلی‌مورفیسم در ژن‌های سیتوکروم p450 است (۱۲). یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها، پلی‌مورفیسم G15631T و ژن CYP2B6 می‌باشد. پلی‌مورفیسم G15631T، جهش تک نوکلئوتیدی از نوع جایگزینی است که منجر به قرار گرفتن باز T به جای باز G در موقعیت ۱۵۶۳۱ و در داخل اگزون شماره‌ی۴ ژن CYP2B6 می‌شود (۲۰). از آن جایی که نقش CYP2B6 در متابولیزه و غیرسمی کردن ترکیبات سمی و سرطان زا ثابت گردیده است، هرگونه تغییر ژنتیکی در این ژن که منجر به تغییر یا تعدیل فعالیت محصول پروتئینی آن شود می‌تواند استعداد ابتلا به برخی بیماری‌ها را افزایش دهد. در این مطالعه رابطه‌ی پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 و احتمال ابتلا به لوسمی میلوبید حاد در بیماران و افراد نرمال مورد بررسی قرار گرفت. هضم آنزیمی محصولاتPCR توسط آنزیمBsr در قسمتی از ژن CYP2B6 نشان دهنده ژنوتیپ هموزیگوت نرمال GG و ژنوتیپ هتروزیگوتGT در افراد مورد بررسی بود. همچنین ژنوتیپ هموزیگوت TT در نمونه‌ها مشاهده نشد. بررسی فراوانی ژنوتیپ‌های CYP2B6 در بیماران AML و گروه کنترل نشان دادکه فراوانی ژنوتیپ GT در گروه بیمار ۵۵ درصد و ژنوتیپGG ۴۵ درصد و در گروه شاهد فراوانی ژنوتیپ GT ۳۸ درصد و ژنوتیپ GG ۶۱ درصد می‌باشد. فراوانی پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 در گروه بیمار به‌صورت معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰/۰ ۲۸)، و شانس ابتلا به AML (با شاخص اطمینان ۹۵ درصد) در بیماران دارای ژنوتیپ GT ۱/۹۵برابر افراد دارای ژنوتیپ GT در گروه کنترل بود. از لحاظ آماری تفاوت معناداری در توزیع جنس در دو گروه بیمار و کنترل (p<۰/۰۵) (جدول ۳)، بین زنان و مردان از نظر توزیع ژنوتیپ‌های CYP2B6 (p=۰/۱۰) مشاهده نشد. تا به امروز تنها سه مطالعه رابطه بین

Archive of SID
www.SID.ir

پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 و احتمال ابتلا به لوسمی میلوئید حاد را مورد بررسی قرار داده‌اند. در مطالعه‌ی انجام شده توسط داراکی و همکاران در سال ۲۰۱۴ در کشور یونان به این نتیجه رسیدند که توالی GT در ژن CYP2B6 در ابتلا به AML نقش دارد. به طوری که توالی GT ۳۸/۸ درصد در بیماران و ۲۶درصد در افراد کنترل، توالی TT ۹/۳ درصد در بیماران و ۵ درصد در افراد کنترل یافت شد. تا سال ۲۰۱۴ تنها دو مطالعه‌ی دیگر در کشورهای چین و ترکیه در این خصوص انجام شده است (۲). ژونگ یوان و همکاران در سال ۲۰۱۰ در کشور چین در یافتند که توالی ژنوتیپ GT در بیماران تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه شاهد دارد به‌طوری که توالی GT ۳۷/۲ درصد در بیماران و ۲۳/۹ درصد در افراد سالم یافت شد و توالی TT۴۰/۹ درصد در افراد بیمار و ۲۵/۹ درصد در افراد کنترل مشاهده گردید (۱۷). برکوز و همکاران در سال ۲۰۰۹ در کشور ترکیه به این نتیجه دست یافتند که توالی ژنوتیپ GG در افراد سالم ۶۷ درصد و در افراد بیمار ۵۰ درصد، ژنوتیپ GT در افراد مبتلا ۵۰ درصد و در افراد سالم ۳۳ درصد بوده است و در ژنوتیپ TT تفاوت خاصی مشاهده نشد. بر اساس این یافته‌ها نشان داده شد که پلی مورفیسم GT احتمال ابتلا به AML را افزایش می‌دهد. (۱۲). نتایج مطالعه‌ی ما مشابه نتایج مطالعات ذکر شده می‌باشد از این نظر که در تمام مطالعات انجام شده ژنوتیپ GT در افراد بیمار بیشتر از افراد گروه کنترل است. مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط الاژاری و همکارانش بر روی ۸۲ بیمار AML انجام شد، نشان داد که در این بیماران فراوانی ژنوتیپ GG ۵۸/۵ درصد، ژنوتیپ GT ۳۴ درصد و فراوانی ژنوتیپ TT ۷/۳ درصد است. نتیجه جالب توجه این مطالعه این بود که پیگیری این بیماران نشان داد پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 هیچ نقشی در پیشرفت بیماری، پیامد درمانی، مرگ در اثر سمیت اولیه و زنده بودن بیماران مبتلا به AML ندارد (۲۱). اما مطالعه‌ی ما اولین مطالعه‌ای است که به بررسی نقش پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 پرداخته و تایید نتایج آن نیازمند انجام مطالعات بیشتر در جمعیت‌های بزرگ دیگری است. با توجه به اینکه فراوانی ژنوتیپ TT در مطالعات انجام شده توسط داراکی، برکوز و الاژاری پایین‌تر از فراوانی ژنوتیپ‌های GG و GT است، عدم شناسایی ژنوتیپ TT در مطالعه‌ی حاضر را می‌توان طبیعی در نظر گرفت. از محدودیت‌های مطالعات انجام شده در زمینه‌ی ارتباط پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 با احتمال ابتلا به بیماری AML می‌توان به عدم بررسی پلی‌مورفیسم‌های دیگر این ژن در کنار این پلی‌مورفیسم اشاره کرد تا بتوان نقش مخدوش کنندگی این پلی‌مورفیسم‌ها را حذف کرد.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌توان چنین نتیجه گرفت که در جمعیت مورد بررسی بین پلی‌مورفیسم G15631T ژن CYP2B6 و ابتلا به بیماری لوسمی میلوئیدی حاد می‌تواند ارتباط مستقیم وجود داشته باشد اما مطالعات دیگر با حجم نمونه‌ی بیشتر توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه‌ی دانشجویی دکترای عمومی می‌باشد که توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان مصوب و تمام هزینه‌های آن پرداخت گردیده است،که بدینوسیله مراتب تشکر و تقدیر خود را اعلام می‌نماییم و از کلیه‌ی بیماران و افرادی که در این طرح مشارکت داشته‌اند سپاسگزاری می‌نماییم.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, 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: 937-51.

2- Daraki A, Zachaki S, Koromila T, et al. The G 516 T CYP2B6 germline polymorphism affects the risk of acute myeloid leukemia and is associated with specific chromosomal abnormalities. *PloS one*. 2014; 9: e88879.

3- Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006; 107: 2099-107.

4- Agúndez JA. Cytochrome P450 gene polymorphism and cancer. *Current Drug Metabolism*. 2004; 5: 211-24.

5- Belitsky G, Yakubovskaya M. Genetic polymorphismand variability of chemical carcinogenesis. *Biochemistry (Moscow)*. 2008; 73: 543-54.

6- Bowen DT, Frew ME, Rollinson S, et al. CYP1A1* 2B (Val) allele is overrepresented in a subgroup of acute myeloid leukemia patients withpoor-risk karyotype associated with NRAS mutation, but not associated withFLT3 internal tandem duplication. *Blood.* 2003; 101: 2770-4.

7- Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *Jama.* 2008; 299: 2423-36.

8 -Krajinovic M, Labuda D, Sinnett D. Childhood acute lymphoblastic leukemia: genetic determinants of susceptibility and disease outcome. *Reviews On Environmental Health*. 2001; 16: 263-80.

9- Eyada TK ,El Ghonemy EG, El Ghoroury EA, El Bassyouni SO, El Masry MK. Study of genetic polymorphism of xenobiotic enzymes in acute leukemia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2007; 18: 489-95.

10- Sinnett D, Krajinovic M, Labuda D. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma.* 2000; 38: 447-62.

11- Ekins S, Wrighton SA. The role of CYP2B6 in human xenobiotic metabolism1. *Drug Metab Rev*. 1999; 31: 719-54.

12- Berköz M, Yalin S. Association of CYP2B6 G15631T polymorphism with acute leukemia susceptibility. *Leuk Res*. 2009; 33: 919-23.

13- Kim H, Wang R, Elovaara E, et al. Cytochrome P450 isozymes responsible for the metabolism of toluene and styrene in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 1997; 27: 657-65.

14- Miksys S, Lerman C, Shields PG, Mash DC, Tyndale RF. Smoking, alcoholism and genetic polymorphisms alter CYP2B6 levels in human brain. *Neuropharmacology*. 2003; 45: 122-32.

15- Lang T, Klein K, Fischer J, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2001; 11: 399-415.

16- Schuetz EG, Strom S, Yasuda K, et al. Disrupted bile acid homeostasis reveals an

Archive of SID

www.SID.ir

unexpected interaction among nuclear hormone receptors, transporters, and cytochrome P450. *J Biol Chem*. 2001; 276: 39411-8.

17- Yuan Z-h, Liu Q, Zhang Y, Liu H-x, Zhao J, Zhu P. CYP2B6 gene single nucleotide polymorphisms and leukemia susceptibility. *Annals of Hematol*. 2011; 90: 293-9.

18- Gilliland DG. Molecular genetics of human leukemia. *Leukemia*. 1998; 12: S7-12.

19- Rowley JD. The role of chromosome translocations in leukemogenesis. Seminars in hematology; 1999.

20- Lamba V, Lamba J, Yasuda K, et al. Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J Pharmacol Exper Therap*. 2003; 307: 906-22.

21- Alazhary N, Shafic R, Kamel M. Prognostic value of a CYP2B6 gene polymorphism in patients with acute myeloid leukemia. *Asian Pacific J Cancer Prev (APJCP*). 2015;16: 4583-7.

Archive of SID

www.SID.ir

Association of G15631T, CYP2B6 Gene Polymorphism with Susceptibility to Acute Myeloid Leukemia

Mortazavi Y[1,2], Jameshorani M[3], Zand H[4], Rostami SH[5]

[1]Dept. of Pathology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

[2]Cancer Gene Therapy Research Center, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

[3]Dept.of Internal Medicine, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

[4]Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

[5]Hematology Oncology and Stem cell Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Jameshorani M, Dept. of Internal Medicine, Vali-e-Asr Hospital, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

E-mail: Dr.shirinjameshorani@yahoo.com

Received: 25 Nov 2015 **Accepted:** 5 Jan 2016

Background and Objective: Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal proliferation of immature myeloid progenitors in the bone marrow. Multiple genetic and environmental factors have been reported to be involved in the pathogenesis of AML. Cytochromes, such as cytochrome P450 are among detoxifying enzymes whose aberrant expression can make individuals susceptible to a variety of cancers and leukemias including AML. The aim of this study was to evaluate the G15631T, CYP2B6 subfamily of cytochrome P450 gene with susceptibility to AML in some AML patients and normal individuals.

Materials and Method: We enrolled 76 AML patients and 80 normal individuals as the control group for the study of G15631 T polymorphism of CYP2B6 gene. This polymorphism was amplified by PCR using specific primers. The PCR products were digested by Bsr I enzyme and Electrophoresed on Agarose gel.

Results: The frequency of G15631T polymorphism was significantly higher in patients (55%) than the control group (31%). The risk of AML (with CI = 95%) in patients with GT genotype was 1.95 fold more than individuals with the same genotype in the control group**.** The TT genotype was found in 4 patients with AML, but in none of the individuals in control group.

Conclusion: The results show that there is a direct relationship between G15631T, CYP2B6 gene polymorphism and susceptibility to acute myeloid leukemia in some patients in our study population. However, further studies on larger populations are recommended.

Keywords: CYP2B6- Acute Myeloid Leukemia- Gene polymorphism

Archive of SID

www.SID.ir