خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۸ شماره ۳ پاییز ۹۰ (۱۶۴-۱۵۸)

مقاله پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم‌های C465T و C609T در ژن NQO1 با لوسمی میلوئیدی حاد

اکرم صفائی[۱]، فرهاد ذاکر[۲]، حیدر شرفی[۳]، مهرداد هاشمی[۴]، پریچهره یغمایی[۵]، مریم عبداله‌زاده[۶]

چکیده

سابقه و هدف

بسیاری از مطالعه‌ها ثابت کرده‌اند که پلی‌مورفیسم ژن NQO1 ، باعث افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد می‌شود. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان شیوع پلی‌مورفیسم‌های C465T و NQO1 C609T در ایران و بررسی نقش این پلی‌مورفیسم‌ها در افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع مورد ـ شاهدی بود. با استفاده از روش PCR-RFLP ، به صورت تصادفی برای پلی‌مورفیسم C609T، ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد در برابر ۸۰ نفر شاهد و برای پلی‌مورفیسم C465T ، ۱۲۴ (از ۱۴۰ بیمار) بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد در برابر ۸۰ نفر گروه شاهد، مورد بررسی قرار گرفتند. جهت تحلیل آماری از آزمون مجذور کا و نرم‌افزار SPSS ۱۶ استفاده شد.

یافته‌ها

ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم‌هایC609T و NQO1 C465T و افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد یافت نشد. در پلی‌مورفیسم C609T، نسبت شانس برای ژنوتیپ TT در مقابل ژنوتیپ CC، ۰/۲۱(۱/۱۳-۰/۰۴ = ٪۹۵ CI) و برای ژنوتیپ CT در مقابل ژنوتیپ CC، ۱/۰۶(۱/۹۵- ۰/۵۷= ٪۹۵ CI) بود. در پلی‌مورفیسم C465T نسبت شانس برای ژنوتیپ TT در مقابل ژنوتیپ CC، صفر و برای ژنوتیپ CT در مقابل ژنوتیپ CC، ۳/۰۱(۱۴/۳۲-۰/۶۳= ٪۹۵ CI) بود.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که واریانت‌های ژن C609T و NQO1 C465T ، فاکتور مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند.

کلمات کلیدی: پلی‌مورفیسم(ژنتیک)، لوسمی میلوئیدی حاد، پروتئین انسانی NQO1

تاریخ دریافت : ۸۹/۱۰/۲۸
تاریخ پذیرش : ۹۰/ ۲/۲۶

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد ژنتیک ـ دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران ـ دانشکده زیست‌شناسی ـ تهران ـ بزرگراه اشرفی اصفهانی ـ کدپستی: ۱۴۵۱۵-۷۷۵

۲- PhD هماتولوژی ـ دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی ـ تهران ـ ایران

۳- کارشناس ارشد هماتولوژی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ دانشکده پیراپزشکی ـ تهران ـ ایران

۴- PhD ژنتیک مولکولی ـ دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران ـ ایران

۵- PhD فیزیولوژی ـ دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران ـ دانشکده زیست‌شناسی ـ تهران ـ ایران

۶- کارشناس علوم آزمایشگاهی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ دانشکده پیراپزشکی ـ تهران ـ ایران

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

NQO1 یک آنزیم اکسیدوردوکتاز است که نقش مهمی در سم‌زدایی از کوئینون و مشتقات آن را بر عهده دارد(۱). هم چنین این آنزیم باعث ثبات و پایداری P53 می‌شود و از سلول‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند(۲). CYP1E1 آنزیمی است که در بدن، بنزن را به هیدروکوئینون تبدیل می‌کند، این ترکیب توسط میلوپر- اکسیداز به بنزوکوئینون که بسیار سمی است تبدیل می‌شود. NQO1 بنزوکوئینون را به ترکیبی با سمیت کمتر تبدیل می‌نماید(۳). عملکرد این آنزیم شامل احیا کردن کوئینون و ترکیبات نیترو- کوئینون و آزوکوئینون و ایجاد فرم‌های آنتی اکسیدانت از ویتامین E و یوبی کوئینون می‌باشد(۴). هم چنین این پروتئین، در ثابت کردن پروتئین P53 که یک سرکوبگر تومور است نقش دارد(۵). از آن جایی که NQO1 در سم‌زدایی از کارسینوژن‌هایی مثل بنزن و مواد شیمیایی آسیب‌رسان به سلول‌های خونی مؤثر است، منطقی است واریانت‌هایی که باعث کاهش کارکرد آنزیم شوند، با لوسمی مرتبط باشند(۶).

مطالعه‌های گوناگونی نقص در این ژن را عامل مؤثر در لوسمی میلوئیدی حاد گزارش کرده‌اند(۱۰-۷). در پلی‌مورفیسم NQO1C609T در شماره ۶۰۹، اسید نوکلئیک تیمیدین جایگزین سیتوزین شده و در شماره ۱۸۷ ، اسید آمینه سرین جایگزین پرولین می‌شود. این جابه‌جایی، منجر به کاهش عملکرد پروتئین می‌گردد(۱۱).

در پلی‌مورفیسم NQO1C465T در شماره ۴۶۵ ، اسید نوکلئیک تیمیدین جایگزین سیتوزین شده و در شماره ۱۳۹، اسید آمینه سرین جایگزین پرولین می‌شود. این جابه‌جایی منجر به ایجاد mRNA با ثبات کم و همین طور ثبات کم پروتئین کد شده می‌شود(۱۲). به طوری که افراد با ژنوتیپ هتروزیگوت، فعالیت پایین این آنزیم را دارند و افراد با ژنوتیپ هموزیگوت، فقدان فعالیت آنزیم را نشان می‌دهند(۱).

این مطالعه با هدف ارزیابی میزان شیوع پلی‌مورفیسم‌های C465T و C609T NQO1 و بررسی نقش این پلی‌مورفیسم‌ها در افزایش خطر ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد - شاهدی، جهت بررسی پلی‌مورفیسم‌های C609T و C465T در ژن NQO1 انجام شد. پس از اخذ رضایت از ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و ۸۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد که به سازمان انتقال خون بخش فلوسیتومتری و بیمارستان شریعتی بخش خون، مراجعه کرده بودند، نمونه خون گرفته شد و برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت. استخراج DNA با روش فنل ـ کلروفرم و رسوب‌گیری با اتانول انجام شد و روش PCR-RFLP برای تعیین ژنوتیپ، به کار گرفته شد. به منظور تکثیر ناحیه ژنتیکی پلی‌مورفیسم C609T، از آغازگرهای زیر برای ایجاد محصولی به طول ۲۲۹ bp استفاده شد(۱): آغازگر جلوبرنده(Forward):

5′CTA GCT TTA CTC GGA CCC ACTC-3

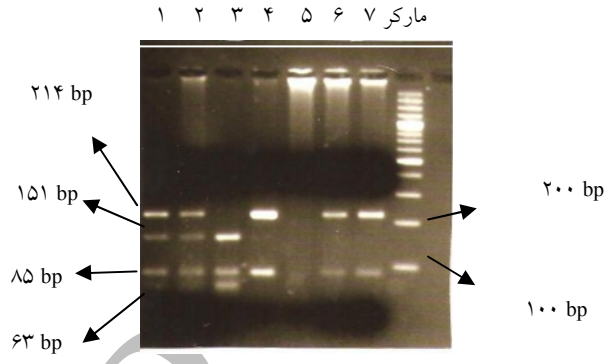
آغازگر معکوس(Reverse):

5′GCA ACA AGA GGG AAG CTC CAT C 3′

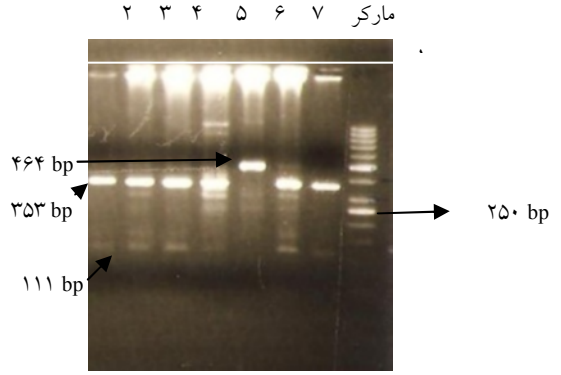
به منظور تکثیر ناحیه ژنتیکی پلی مورفیسم C465T از آغازگرهای زیر برای ایجاد محصولی به طول ۴۶۴ bp استفاده شد(۱): آغازگر جلوبرنده: 5'- CTC TCT GTG CTT TCT GTA TCC-3' و آغازگر معکوس: 5′GAT GGA CTT GCC CAA GTG ATG 3′.

جهت PCR، تعداد ۳۵ سیکل با برنامه ۱۰ دقیقه ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۶۰ ثانیه ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۴۵ ثانیه ۶۰ درجه سانتی‌گراد، ۶۰ ثانیه ۷۲ درجه سانتی‌گراد و ۱۰ دقیقه ۷۲ درجه سانتی‌گراد مورد استفاده قرار گرفت. بعد از انجام PCR ، جهت اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، تمامی نمونه‌ها روی ژل آگارز ۱ درصد الکتروفورز شدند، سپس باقیمانده محصول جهت هضم آنزیمی به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم HinF1 و محصولات تکثیر شده برای پلی‌مورفیسم C465T به مدت ۱۶ ساعت در مجاورت آنزیم HpaII قرار گرفتند. پس از اتمام مدت انکوباسیون، محصولات مجدداً روی آگارز ۳/۵ درصد الکتروفورز شده و مورد بررسی قرار گرفتند. باندهای مشاهده شده برای پلی‌مورفیسم C609T شامل: ۴ باند ۶۳bp، ۸۵، ۱۵۱ و ۲۱۴ نشان‌دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند bp ۸۵ و ۲۱۴ نشان‌دهنده هموزیگوت طبیعی و ۳ باند bp ۶۳، ۸۵ و ۱۵۱

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱: قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای تعیین ژنوتیپ C609T ؛ باندهای چاهک ۱ و ۲ نمایشگر نوع هتروزیگوت است، چاهک ۳ نشانگر هموزیگوت موتانت است و چاهک ۴ ،۶ و۷ نمایانگر هموزیگوت طبیعی است(مارکرbp ۱۰۰).



شکل ۲: قطعات DNA پس از هضم آنزیمی برای تعیین ژنوتیپ C465T؛ باندهای ۷، ۶، ۴، ۳، ۲ و ۱ نشانگر هموزیگوت طبیعی و چاهک ۵ نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت است(مارکر bp ۵۰).

نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت بود(۱)(شکل ۱). باندهای چاهک ۱ و ۲ نمایشگر نوع هتروزیگوت، چاهک ۳ نشانگر هموزیگوت موتانت و چاهک ۷، ۶ و ۴ نمایانگر هموزیگوت طبیعی هستند. باندهای مشاهده شده برای پلی‌مورفیسم C465T شامل: ۳ باند bp ۱۱۱، ۳۵۳ ، ۴۶۴ نشان‌دهنده نوع هتروزیگوت، دو باند bp ۱۱۱ و ۳۵۳ نشان‌دهنده هموزیگوت طبیعی و تک باند bp ۴۶۴ نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت بود(۱)(شکل ۲). باندهای ۷، ۶، ۴، ۳، ۲ و ۱ نشانگر هموزیگوت طبیعی و چاهک ۵ نشان‌دهنده هموزیگوت موتانت است. آزمون مجذور کا، به منظور به دست‌آوردن اختلاف فراوانی آللی بین گروه‌های بیمار و کنترل استفاده شد. با استفاده از آنالیز آماری، نسبت شانس(OR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه گردید و ارتباط بین پلی‌مورفیسم و بیماری مشخص شد. آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS۱۶، انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۰ بیمار مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد با میانگین سنی ۱۳/۲۴ ± ۴۸/۲۵ سال و ۸۰ فرد گروه شاهد با میانگین سنی ۱۷/۸۹ ± ۴۴/۱۳ سال مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت مرد به زن در گروه بیمار ۰/۹۳ و در گروه شاهد ۰/۹۶ بود(نسبت مرد به زن در دو جامعه مورد بررسی مساوی بود). نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه کنترل، برای ناحیه ژنی NQO1C609T تکثیر شدند، در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم، ۵ نفر هموزیگوت موتانت TT (۶/۲٪)، ۲۴ نفر هتروزیگوت CT (۳۰/۰٪) و ۵۱ نفر هموزیگوت طبیعیCC (۶۳/۷۵٪) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۲ نفر هموزیگوت موتانت TT (۱/۴۳٪)، ۴۶ نفر هتروزیگوت CT (۳۲/۸۵٪) و ۹۲ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۶۵/۷۲٪) بودند(جدول ۱). میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۱۸٪ و در افراد کنترل ۲۱/۲٪ محاسبه گردید که اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد(۱/۷۲-۰/۴۳= ۹۵٪ CI ، ۰/۸۶ = OR). نسبت شانس برای هموزیگوت موتانت در مقابل هموزیگوت طبیعی(CC/TT) ۰/۲۱ (۱/۶۳-۰/۵۱= ۹۵٪ CI) و برای هتروزیگوت در مقابل هموزیگوت طبیعی (CC/CT) ۱/۰۶ (۱/۹۵-۰/۵۷ =۹۵٪ CI) محاسبه گردید. نمونه‌های DNA افراد گروه بیمار و افراد گروه کنترل، برای ناحیه ژنی NQO1C465T تکثیر شدند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد سالم،۱نفر هموزیگوت موتانت (۱/۲۵TT٪)، ۲ نفر هتروزیگوت CT (۲/۵٪) و ۷۷ نفر هموزیگوت طبیعی CC (۹۶/۲۵٪) بودند. در توزیع ژنوتیپی برای افراد بیمار، ۹ نفر هتروزیگوت CT (۷/۲۵٪) و ۱۱۵ نفر هموزیگوت طبیعی CC بودند و موردی با هموزیگوت موتانت TT یافت نشد (جدول ۲).

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: نتایج نهایی حاصل از بررسی پلی‌مورفیسم‌های NQO1 در دو گروه بیمار و کنترل

واریانت	بیماران(٪)	کنترل(٪)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
NQO1C609T				
CC	(۶۵/۲)۹۲	(۶۳/۷)۵۱	۱/۰۰ *	–
CT	(۳۲/۸)۴۶	(۳۰/۰)۲۴	۱/۰۶	(۰/۵۷–۱/۹۵)
TT	(۱/۴۳)۲	(۶/۲)۵	۰/۲۱	(۰/۰۴–۱/۱۳)
CT/TT	(۳۴/۲)۴۸	(۳۶/۲۵)۲۹	۰/۹۱	(۰/۵۱–۱/۶۳)
فراوانی آللی				
C	(۸۲/۱)۱۱۵	(۷۸/۷)۶۳	۱/۰۰	
T	(۱۸/۵)۲۶	(۲۱/۲)۱۷	۰/۸۶	(۰/۴۳–۱/۷۲)
NQO1C465T				
CC	(۹۲/۷۵)۱۱۵	(۹۶/۲)۷۷	۱/۰*	–
CT	(۷/۲۵)۹	(۲/۵)۲	۳/۰۱	(۰/۶۳–۱۴/۳)
TT	(۰/۰)۰	(۱/۲۵)۱	۰/۰	–
CT/TT	(۷/۲۵)۹	(۳/۷۵)۳	۲/۰۰	(۰/۵۷–۷/۶۵)
فراوانی آللی				
C	(۹۶/۰)۱۲۰	(۹۷/۵)۷۸	۱/۰۰*	–
T	(۳/۶)۵	(۲/۵)۲	۱/۶۲	(۰/۳–۸/۵۸)

* به عنوان رفرانس در نظر گرفته شده است.

جدول۲: نتایج حاصل از ترکیب دو پلی‌مورفیسم C465T و C609T (joint effect) و ارتباط آن با افزایش خطر ابتلا به AML

فرم‌های ترکیبی	بیماران(٪)	کنترل(٪)	نسبت شانس	فاصله اطمینان ۹۵٪
CC609/CC465	(۶۲/۰۵)۷۷	(۵۷/۷)۴۱	۱/۰۰*	–
CC609/CT465	(۴/۰۳)۵	(۱/۲۵)۱	۳/۱۸	(۰/۳۶–۲۸/۵۰)
CC609/TT465	(۰/۰)۰	(۱/۲۵)۱	۰/۰	–
CT609/CC465	(۲۹/۸)۳۷	(۳۰/۳)۲۴	۹/۸۱	(۰/۵۲–۱/۳۸)
CT609/CT465	(۲/۴۱)۳	(۰/۰۰)۰	۰/۰	–
CT609/TT465	(۰/۰۰)۰	(۰/۰۰)۰	–	–
TT609/CC465	(۰/۸)۱	(۵/۰)۴	۱/۱۵	(۰/۰۷–۱/۶۵)
TT609/CT465	(۰/۸)۱	(۱/۲۵)۱	۰/۶۳	(۰/۳۰–۱۰/۴۱)
TT609/TT465	(۰/۰۰)۰	(۰/۰۰)۰	–	–

* به عنوان رفرانس در نظر گرفته شده است.

میزان شیوع آلل T موتانت در گروه بیمار ۳/۶٪ و در افراد کنترل ۲/۵٪ محاسبه گردید که اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر فراوانی آللی مشاهده نشد(۸/۵–۰/۳۰= ۹۵٪ CI ، ۱/۶۲= OR). با توجه به نتایج به دست آمده در جدول ۲ و میزان نسبت شانس و فاصله اطمینان که برای هر یک از فرم‌های ترکیبی پلی‌مورفیسم‌ها در جدول آمده است، مشخص می‌شود که هیچ اختلاف معناداری در حالات ترکیبی فرم‌های هتروزیگوت و یا هموزیگوت

Archive of SID
www.SID.ir

واریانت پلی‌مورفیسم‌ها وجود ندارد. در مطالعه حاضر وجود هر دو جهش با هم در هیچ فرد بیماری مشاهده نشد اما وجود هتروزیگوسیتی برای هر دو پلی‌مورفیسم در چند بیمار AML دیده شد (جدول ۲).

بحث

این مطالعه نشان داد که واریانت‌های آنزیم NQO1 (C609T ، C465T) عامل مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند و فراوانی آلل موتانت، بین دو جامعه بیمار و کنترل، تفاوت معناداری ندارد. هیچ اختلاف معناداری در حالات ترکیبی فرم‌های هتروزیگوت و یا هموزیگوت واریانت پلی‌مورفیسم‌های C465T و C609T NQO1 مشاهده نشد. اعتقاد بر این است که کوئینون‌ها از طریق سیکل‌های اکسایش و کاهشی منجر به تشکیل رادیکال‌های سمی کوئینون می‌شوند. NQO1 این ترکیبات سمی را با واکنش‌های اکسایش و احیا به ترکیبات همی ـ کوئینون تبدیل می‌کنند که سمیت کمتری دارند(۸). بزرگترین مطالعه‌ای که در ارتباط با پلی‌مورفیسم C609T NQO1 و بیماری AML انجام شد در انگلستان بود؛ در این مطالعه افزایش خطر ابتلا به AML در ارتباط با این پلی‌مورفیسم گزارش شد(۹).

لارسون و همکارانش در مطالعه‌ای در اروپا، ارتباط معناداری بین AML متعاقب درمان و پلی‌مورفیسم NQO1*2 گزارش کردند(مخصوصاً در افرادی که دارای جابه‌جایی بین کروموزوم ۵ و ۷ بودند)(۸). در مطالعه باراگن و همکارانش، رابطه معناداری بین NQO1*2 با AML بزرگسالان گزارش شد(۱۳) در مطالعه بولفر و همکارانش که در سال ۲۰۰۷ روی رابطه آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو (Drug-metabolizing enzyme) مثل NQO1 و لوسمی حاد انجام شد، ارتباط معناداری بین پلی‌مورفیسم NQO1*2 با افزایش خطر ابتلا به AML پیدا نشد(۷). از طرف دیگر مطالعه اپیدمیولوژی روی تاثیرات سمی بنزن در چین، ثابت کرد که افراد با ژنوتیپ سرین/سرین(ژنوتیپ موتانت NQO1)، افزایش خطر ابتلا به سمیت‌های خونی را دارند(۱۴). مطالعه‌ها در زمینه بررسی ارتباط C465T NQO1 با AML بسیار محدود است.

مطالعه‌های مورد ـ شاهد گاهی منتج به نتیجه‌ای مطلوب می‌شوند و گاهی گیج‌کننده هستند. این اختلاف در مطالعه‌های گوناگون می‌تواند ریشه در اختلاف نژادی داشته باشد، ممکن است عاملی که در یک منطقه و در یک نژاد مشخص عامل مستعد کننده برای ابتلا به بیماری خاص است، در نژاد دیگر و در یک منطقه جغرافیایی متفاوت، تعیین کننده نباشد. ممکن است گوناگونی در آنزیم‌هایی که در مسیر متابولیکی مشابه NQO1 هستند، در پیشرفت AML کمک‌کننده باشند یا این که شاید اثر زیانبار NQO1*2 (C609T) و NQO1*3 (C465T) در افرادی که درمعرض کارسینوژن‌ها یا توکسین‌ها هستند، بروز کند(۱۵).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که واریانت‌های آنزیم NQO1 (C609T ، C465T)، عامل مهمی برای ابتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیستند.

برای مطالعه تاثیر پلی‌مورفیسم بر ابتلا به لوسمی، لازم است مطالعه‌های آزمایشگاهی با مطالعه‌های اپیدمیولوژی بررسی شود. بهتر است در کنار بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های سم‌زدا از کارسینوژن‌ها، جزئیات بیشتری از قبیل عوامل لوسمیوژنیک محیطی و مواد شیمیایی خاص مثل بنزن و اشعه رادیواکتیو که می‌تواند در ابتلا به AML دخیل باشد، مورد مطالعه و بررسی قرارگیرند. در این گونه بررسی‌ها بهتر است واریانت‌های دیگر ژن‌های دخیل در مسیر سم‌زدایی ازکارسینوژن‌ها از قبیل CY1A1 ، GSTs ، MPO و هم چنین عوامل محیطی در نظر گرفته شوند(۱۷، ۱۶).

تشکر و قدردانی

در انتها از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و افراد سالمی که در این مطالعه با ما همکاری کردند و هم چنین از مسؤولین گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران که تمامی هزینه‌های این پروژه را بر عهده داشتند، نیز همکاری سازمان انتقال خون ایران و بیمارستان شریعتی کمال تشکر را داریم.

Archive of SID
www.SID.ir

References :

1- Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Ishii E, Knight D, Sadakane Y, Isoyama K, *et al*. The association of a distinctive allele of NAD(P)H:quinone oxidoreductase with pediatric acute lymphoblastic leukemias with MLL fusion genes in Japan. Haematologica 2005; 90(11): 1511-5.
2- Fagerholm R, Hofstetter B, Tommiska J, Aaltonen K, Vrtel R, Syrjäkoski K, *et al*. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 NQO1*2 genotype (P187S) is a strong prognostic and predictive factor in breast cancer. Nat Genet 2008; 40(7): 844-53.
3- Smith MT, Yager JW, Steinmetz KL, Eastmond DA. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. Environ Health Perspect 1989; 82 : 23-9.
4- Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1(NQO1) chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. Chem Biol Interact 2000; 129(1-2): 77-97.
5- Asher G, Lotem J, Cohen B, Sachs L, Shaul Y. Regulation of p53 stability and p53-dependent apoptosis by NADH quinone oxidoreductase 1. Proc Natl Acad Sci U S A 2001; 98 (3): 1188-93.
6- Wan J, Shi J, Hui L, Wu D, Jin X, Zhao N, *et al*. Association of genetic polymorphisms in CYP2E1, MPO, NQO1, GSTM1, and GSTT1 genes with benzene poisoning. Environ Health Perspect 2002; 110(12): 1213-8.
7- Bolufer P, Collado M, Barragán E, Cervera J, Calasanz MJ, Colomer D, *et al*. The potential effect of gender in combination with common genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes on the risk of developing acute leukemia. Haematologica 2007; 92(3):308-14.
8- Larson RA, Wang Y, Banerjee M, Wiemels J, Hartford C, Le Beau MM*, et al*. Prevalence of the inactivating 609C-->T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. Blood 1999; 94(2): 803-7.
9- Smith MT, Wang Y, Kane E, Rollinson S, Wiemels JL, Roman E, *et al*. Low NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 activity is associated with aincreased risk of acute leukemia in adults. Blood. 2001; 97(5): 1422-6.
10- Naoe T, Takeyama K, Yokozawa T, Kiyoi H, Seto M, Uike N, *et al*. Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GST-M1, GST-T1, and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemia/ myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res 2000; 6(10): 4091-5.
11- Traver RD, Siegel D, Beall HD, Phillips RM, Gibson NW, Franklin WA, *et al*. Characterization of a polymorphism in NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase). Br J Cancer 1997; 75(1): 69-75.
12- Malik E, Cohen SB, Sahar D, Dann EJ, Rund D. The frequencies of NAD(P)H quinone oxidoreductase (NQO1) variant allele in Israeli ethnic groups and the relationship of NQO1*2 to adult acute myeloid leukemia in Israeli patients. Haematologica 2006; 91(7): 956-9.
13- Barragana E, Collado M, Cervera J, Martin G, Bolufer P, Roman J, *et al*. The GST deletions and NQO1*2 polymorphism confers interindividual variability of response to treatment in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 2007; 31(7): 947-53.
14- Rothman N, Smith MT, Hayes RB, Traver RD, Hoener BA, Campleman S, *et al*. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C-->T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. Cancer Res 1997; 57(14): 2839-42.
15- D'Alò F, Voso MT, Guidi F, Massini G, Scardocci A, Sica S, *et al*. Polymorphisms of CYP1A1 and glutathione S-transferase and susceptibility to adult acute myeloid leukemia. Haematologica 2004; 89(6): 664-70.
16- Pérez-Morales R, Castro-Hernández C, Gonsebatt ME, Rubio J. polymorphism of CYP1A1*2C, GSTM1*0, and GSTT1*0 in a Mexican Mestizo population: a similitude analysis.. Hum Biol 2008; 80(4): 457-65.
17- Krajinovic M, Sinnett H, Richer C, Labuda D, Sinnett D. Role of NQO1, MPO and CYP2E1 genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 2002; 97(2): 230-6.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Association of C609T and C465T polymorphisms of NQO1 gene with AML

Safaei A.[1], Zaker F.[2], Sharafi H.[2], Hashemi M.[3], Yaghmaei P.[1], Abdolahzadeh M.[2]

[1] *Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2] *Cellular and Molecular Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3] *Islamic Azad University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Many studies have demonstrated that polymorphisms of NQO1 including C465T and C609T are associated with increased risk of acute myeloid leukemia(AML). Our aims are to assess incidence of these polymorphisms in Tehran patients and study the influence of low activity of NQO1 in AML.

Materials and Methods

In this case-control study, we used PCR and RFLP analyses to study the prevalence of C609T NQO1in 140 patients, and C465T NQO1 in 124 patients; there was also a control group of 80 being age-sex matched. We calculated odd ratio with SPSS 16 to examine if these polymorphisms are associated with AML.

Results

No significant association between the two common polymorphisms of NQO1 and risk of AML was observed. C609T odd ratio for TT genotype versus CC was obtained to be 0.91 (CI 95% = 0.51-1.63) and for CT versus CC it was 1.06 (CI 95% = 0.57-1.95). C465T odd ratio for TT genotype versus CC was calculated to be 0.22 (CI 95% = 0.009-5.56) and for CT versus CC it came out to be 3.01(CI 95% = 0.63-14.32).

Conclusions

Our findings suggest that the NQO1 C609T and C465T gene variants do not have a major influence on the susceptibility to adult AML.

Key words: Polymorphism، Genetic, Acute Myeloid Leukemia, NQO1 Protein، human

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2011; 8(3): 158-164

Received: 18 Jan 2011
Accepted: 16 May 2011

Correspondence: Safaei A., MS of Genetic. Science and Research Branch of Islamic Azad University, Ashrafi Esfahani Highway
Postal code: 14515-775, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88054375-8; Fax : (+9821) 88054355
E-mail: *akramsafaei.134@gmail.com*

Archive of SID
www.SID.ir