

The role of p53 codon 72 genotype in ductal breast carcinoma

Golmohammadi R^{1*}, Namazi MJ²

1- Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.

2- Department of Immunology, Microbiology and Parasitology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.

Received June 1, 2013; Accepted July 6, 2013

Abstract:

Background: Breast cancer is the second most common cause of cancer death in women worldwide. Different epigenetic and genetic factors are associated with the development of breast cancer. Controversial results have been reported for oncogenic role of allelic polymorphism of the codon 72 of the p53 gene. Therefore, this study aimed to detect genotypic polymorphisms of p53 codon 72 in women with invasive ductal carcinoma in Sabzevar, Iran.

Materials and Methods: This case-control study was conducted on 160 samples, 80 cancerous patients and 80 matched healthy controls. DNA was amplified using the two pairs of specific primers of p53 codon 72. The genotype of the p53 gene was determined using electrophoresis.

Results: The mean age of the patients and healthy controls were 47.22 ± 12.95 and 48.02 ± 12.48 , respectively. The frequencies of the heterozygote arginine/proline in the cancerous samples and controls were 49 (30.6%) and 51(31.9%), respectively. The frequencies of the homozygote arginine/arginine genotype in the cancerous and healthy ones were 29 (18.1%) and 15 (9.4%), respectively. The frequencies of the homozygote proline/proline genotype in the patients and controls were 2 (1.3%) and 14 (8.8%), respectively which showed a significant difference in this genotype between the two groups.

Conclusion: Results indicate that carcinogenesis of breast cancer can be affected by different genotypes of codon 72 of the p53 gene. Hence, the detection of the allelic polymorphisms of codon 72 of the p53 gene is a valuable tool for predicting progress, prognosis and treatment purposes.

Keywords: Breast cancer, P53 codon 72, Genotype

*** Corresponding Author**

Email: rahimgolmohammadi@yahoo.com

Tel: 0098 571 444 6070

Fax: 0098 571 444 5648

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences September, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 387-393

Please cite this article as: Golmohammadi R, Namazi MJ. The role of p53 codon 72 genotype in carcinogenesis of ductal breast carcinoma. *Feyz* 2013; 17(4): 387-93.

بررسی نقش سرطان زایی ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان

رحیم گل محمدی^{*} ، محمد جواد نمازی^۲

خلاصه:

سابقه و هدف: سرطان پستان دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در خانم‌ها می‌باشد. در چگونگی این سرطان مجموعه‌ای از عوامل اپیژنتیکی و ژنتیکی نقش دارند. در مورد نقش سرطان زایی پلی‌مرفیسم آلل کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان پستان اطلاعات ضد و نقیضی گزارش شده است. لذا، هدف از این مطالعه مشخص کردن ژنوتیپ، هموژیگوستی یا هتروژیگوستی کدون ۷۲ ژن P53 و ارتباط آن با کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان در سبزوار می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد شاهدی بر روی ۱۶۰ نمونه که شامل ۸۰ مورد کارسینومای مهاجم مجرایی و ۸۰ نمونه‌ی سالم بود، انجام شد. DNA نمونه‌ها با استفاده از دو زوج پرایم اختصاصی کدون ۷۲ ژن P53 تکثیر گردید. و ژنوتیپ محصول واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مراز با الکتروفورز تعیین شد.

نتایج: میانگین سن بیماران سرطانی و سالم به ترتیب $47/22 \pm 12/95$ و $48/48 \pm 12/05$ سال بود. فراوانی ژنوتیپ هتروژیگوستی آرژینین/پروولین در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۴۹ (۳۰/۶ درصد) و ۵۱ (۳۱/۹ درصد) بود، در حالی که فراوانی ژنوتیپ هموژیگوستی آرژینین/آرژینین در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۲۹ (۱۸/۱ درصد) و ۱۵ (۹/۴ درصد) بود. فراوانی هموژیگوستی ژنوتیپ پروولین/پروولین نیز در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۲ (۱/۳ درصد) و ۱۴ (۸/۸ درصد) بود که از نظر آماری بین این نوع ژنوتیپ در گروه‌های شاهد (سالم) و مورد (متلاً به سرطان) تفاوت معنی دار مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان زایی نقش دارد و مشخص کردن این ژنوتیپ می‌تواند در تعیین چگونگی پیشرفت، پیش‌آگهی و نوع درمان بیماری ارزشمند باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، کدون ۷۲ ژن P53، ژنوتیپ

دو ماهنامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۹۳-۴۸۷

مقدمه

هم‌چنین، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فرم طبیعی این ژن نقش پیشگیری در تقسیم سلولی دارد [۹۸]. علاوه بر جهش در ژن P53 بعضی از پلی‌مرفیسم‌های ژن P53 نیز در تغییرات بدخیمی سرطان‌های رحم، مثانه و سرطان پستان نقش دارند [۱۰-۱۲]. چندین پلی‌مرفیسم ژنی در این ژن وجود دارد که یکی از آنها در اگزون ۴ ژن P53 بر روی کدون ۷۲ قرار دارد. این کدون دو آلل متفاوت دارد که به ترتیب منجر به تولید اسید آمینه‌ی آرژینین (CGC) یا پروولین (CCC) در سنتز پروتئین P53 می‌شود [۱۳]. و همکارانش در برزیل نشان داده‌اند که از نظر آماری ژنوتیپ آرژینین/آرژینین (ژنوتیپ هموژیگوستی) کدون ۷۲ ژن P53 در اگزون ۴ ژن P53 با خطر سرطان پستان همراه است [۱۴]. هم‌چنین، در تحقیق دیگری که توسط Papadakis و همکارانش در یونان انجام شده است، نشان داده شد که بیان ژنوتیپ هموژیگوستی آرژینین در کدون ۷۲ در افراد خطر ابتلا به سرطان پستان را بیشتر می‌کند [۱۵]. اگرچه برخی مطالعات دیگر از کشورهای روسیه، تانزانیا و آلمان نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند که در آنها ارتباطی بین پلی‌مرفیسم کدون ۷۲ و خطر سرطان پستان تایید نشده است [۱۶-۱۸]. گزارش Tommiska و همکارانش از

سرطان پستان یکی از مهمترین تومورهای بدخیم در دنیا است و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در خانم‌ها می‌باشد [۱]. شیوع سرطان پستان در سال‌های اخیر در آسیا رو به افزایش می‌باشد [۲]. در بیش از ۹۰ درصد سرطان‌های که گرفتار متابستاز شده‌اند، مقاومت در برابر شبیه درمانی نشان داده شده است [۳]. احتمال داده می‌شود این مقاومت به فاکتورهای مختلفی از جمله تغییرات ژنتیکی یا اپیژنتیکی مرتبط باشد [۴] برای مثال مهار آپوپتوز و نقص ترمیم DNA در این فرایند مقاومت می‌تواند موثر باشد [۶-۱۰]. ژن P53 که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (17p13) قرار دارد، دارای ۱۱ اگزون است که در اعمال مختلف سلولی مانند آپوپتوز، senescence و transcription نقش دارد [۷].

^۱ دانشیار، گروه علوم تشریعی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

^۲ استادیار، گروه ایمunoولوژی، میکروب و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

***نشان نویسنده مسئله:**

سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریعی
تلفن: ۰۵۷۱ ۴۴۴۵۶۴۸ - ۰۵۷۱ ۴۴۴۶۰۷۰ - دوبلویس: Tommiska@ yahoo.com

پست الکترونیک: rahimgolmohammadi@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۱۱/۱ - تاریخ دریافت: ۹۱/۰۴/۱۵

شد و اگزون ۴ ژن P53 که حاوی کدون ۷۲ است با دستگاه ترموسایکلر (Astech, Japan) با ۳۵ چرخه تکثیر گردید. الکتروفورز: ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱ میکرولیتر از رنگ بارگذاری محلوط گردید و سپس در چاهکهای ۱/۵ درصد آگارز قرار داده شد و برای رنگ آمیزی DNA از اتیدیوم بروماید Gel Document P-53 از ژل عکس گرفته شد. در ضمن تکثیر کدون ۷۲ ژن P53 های فوق بهجز موارد ذکر شده در مطالعه فوق برای تمام نمونهها با شرایط یکسان انجام شد. ژنوتیپ محصول واکنش زنجیرهای پلیمراز بر روی ژل آگارز الکتروفورز و تعیین شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱/۵ و آزمون مجدور کای تجزیه و تحلیل شدند. برای همه آزمون‌ها سطح $P < 0.05$ و کمتر معنی‌دار فرض شد.

نتایج

در تحقیق حاضر تومورهای مورد مطالعه (نمونه‌های سرطانی) از نوع کارسینومای مهاجم مجرایی (Invasive ductal carcinoma) بودند. حداقل و حداکثر سن در بیماران سرطانی به ترتیب ۲۰ و ۸۶ سال و در افراد سالم ۲۳ و ۸۰ سال بود. میانگین سن بیماران مبتلا به سرطان و سالم به ترتیب $47/22 \pm 12/95$ و $48/05 \pm 12/48$ سال بود. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوتوی آرژینین-/پرولین در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۴۹ (۳۰/۶ درصد) و ۵۱ (۳۱/۹ درصد) بود، در حالی که فراوانی ژنوتیپ هموزیگوتوی آرژینین/آرژینین در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۲۹ (۱۸/۱) درصد و ۱۵ (۹/۴ درصد) بود. فراوانی هموزیگوتوی ژنوتیپ پرولین/پرولین نیز در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۲ (۱/۳ درصد) و ۱۴ (۸/۸ درصد) بود که در این مورد اختلاف بین نوع ژنوتیپ در گروههای شاهد (سالم) و مورد (مبتلا به سرطان) معنی‌دار بود ($P < 0.001$). توزع ژنوتیپ هر یک از آلل‌ها در نمونه‌های سالم و سرطانی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است؛ توضیح این که آلل پرولین از ۱۷۷ زوج باز و آلل آرژینین از ۱۴۱ جفت باز تشکیل شده است. باندهای محصول آلل پرولین و آرژینین نیز در تصاویر شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. در مطالعه حاضر ژنوتیپ هتروزیگوتوی آرژینین/پرولین در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی و سالم تفاوتی را نشان نداد، در حالی که فرم هموزیگوتوی آرژینین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان بیشتر (غالب) بود و بالعکس فرم هموزیگوتوی پرولین در نمونه‌های سالم به طور معنی‌داری بیشتر بود. آزمون

فنلاند در سال ۲۰۰۵ نشان داد که هموزیگوستی کدون پرولین (CCC) در اگزون ۴ ژن P53 با پیش آگهی ضعیف در سرطان پستان همراه است [۱۹]. بهر حال این گزارشات ضد و نقیض از نواحی مختلف جهان در مورد نقش سرطان زایی پلیمرفیسم کدون ۷۲ نشان می‌دهد که این پلیمرفیسم می‌تواند با ناحیه جغایایی و نژاد مرتبط باشد. مطالعه حاضر بدین منظور طراحی شده است که مشخص کند آیا ژنوتیپ هموزیگوستی (CGC) که اسید آمینه آرژینین/آرژینین را کد می‌کند، خطر تومور زایی را افزایش می‌دهد و یا بالعکس ژنوتیپ هموزیگوستی (CCC) که اسید آمینه پرولین/پرولین را کد می‌کند، خطر سرطان زایی را موجب می‌شود. بدین منظور برای دریافت بخشی از پاسخ در این مطالعه پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان در مقایسه با نمونه‌های سالم در سبزوار بررسی شد.

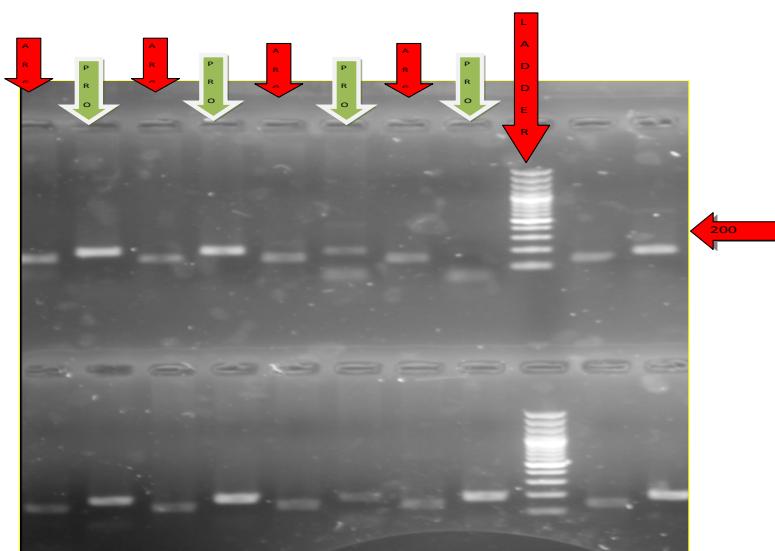
مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد شاهدی بر روی ۱۶۰ نمونه سرطانی و سالم که شامل ۸۰ مورد کارسینومای مهاجم مجرایی و ۸۰ نمونه سالم بود، انجام شد. با استفاده از میکروتوم ۵ مقطع میکرونی از بلوک‌های پارافینی تهیه شد. نمونه‌های کارسینومایی مهاجم مجرایی سرطانی پس از تشخیص پاتولوژی تشخیص داده شدند. پس از همگن‌سازی نمونه‌های سالم و سرطانی با استفاده از ۱/۵ میلی‌لیتر خون محیطی استخراج DNA انجام شد و در داخل لوله‌های محتوی EDTA نیم مولار ریخته شد [۲۰]. نمونه‌ها با استفاده از کیت استاندارد (Genet bio, South Korea) استخراج گردیدند. سپس، با استفاده از دو زوج پرایمر اختصاصی کدون ۷۲ ژن P53 تکثیر شدند. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه بوده و طبق پروتکل شرکت سازنده هر زوج از پرایمر پس از محاسبه لازم و حل کردن آنها با آب مقتدر دیونیزه استریل به حجم مورد نظر رسانده شدند. dNTP خریداری شده به صورت ۱۰ میلی مولار بود که از آن محلول کار ۵ میلی مولار با استفاده از رقیق کردن در آب مقتدر دیونیزه استریل تهیه و استفاده شد. توالی پرایمرها برای تکثیر پرولین با PCR عبارت بودند از:

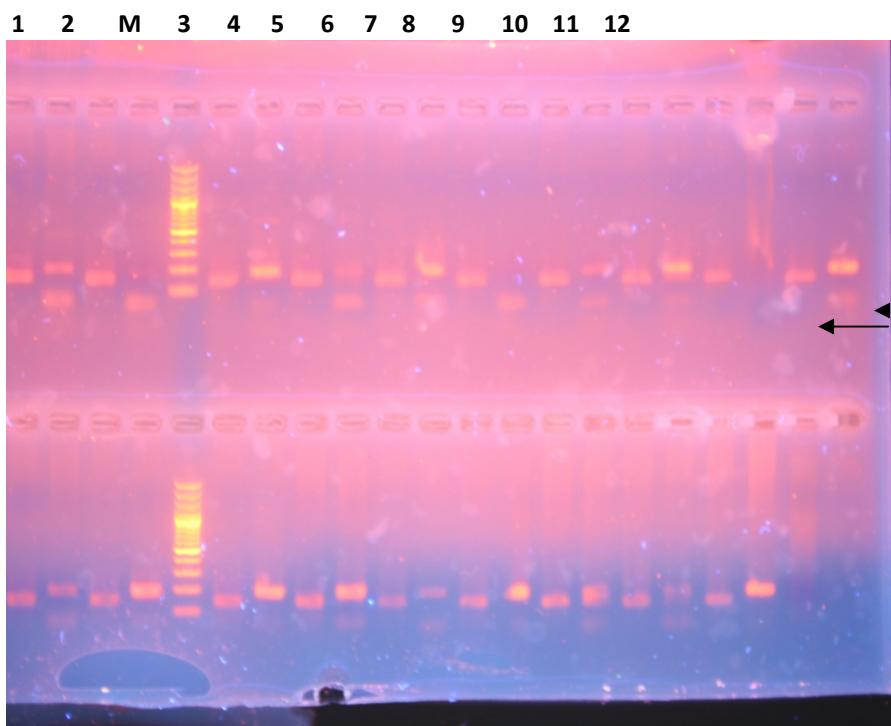
Forward: 5'GCCAGAGGCTGCTCCCC3'
Reverse: 5'CGTGAAGTCACAGACTT3'

و توالی پرایمرها برای تکثیر آرژینین نیز عبارت بودند از [۲۱]:
Forward: 5' TCCCCCTTGCCGTCCAA3'
Reverse: 5' CTGGTGCAGGGGCCACGC3'
متعاقب بهینه کردن شرایط مطلوب برای PCR از نظر گرادیانت درجه حرارتی دمای ۵۹ درجه، به مدت ۵۰ ثانیه برای تکثیر پرولین و آرژینین استفاده شد. DNA به مقدار ۵ میلی لیتر، پرایمرها (نیم میلی لیتر) و کلرید منیزیم (Arg 1ml و Pro 2ml) در نظر گرفته

آماری مجذور کای ارتباط معنی‌دار آماری را بین گروه شاهد (سالم) و مورد (سرطانی) نشان داد ($P<0.001$).



شکل شماره ۱- محصول PCR کدون ۷۲ ژن P53 بعد از بهینه کردن شرایط در آگاروز ۱/۵ درصد. M: مارکر استاندارد وزن مولکولی. نمونه‌های هتروزیگوت (آرژینین و پرولين) و هموزیگوت آرژینین یا پرولين کدون ۷۲. پیکان سیز باند آلل پرولين (bp=۱۷۷) و پیکان قرمز باند آلل آرژینین را نشان می‌دهد (bp=۱۴۱).



شکل شماره ۲- محصول PCR کدون ۷۲ ژن P53 بعد از بهینه کردن شرایط در آگاروز ۱/۵ درصد. M: مارکر استاندارد وزن مولکولی. نمونه‌های هتروزیگوت (آرژینین و پرولين) و هموزیگوت آرژینین یا پرولين کدون ۷۲ (هر دوچاهک مجاور مربوط به یک بیمار است). پیکان کوتاه باند آلل پرولين (bp=۱۷۷) و پیکان بلند باند آلل آرژینین را نشان می‌دهد (bp=۱۴۱).

محصول ژن P53 که پروتئین TP53 است، اختلال عملکردی کمتری به جا گذارد [۲۴]. تحقیق فوق با مطالعه حاضر از این جهت که فرم هتروزیگوتوی در نمونه‌های سرطانی و سالم برابری می‌کند، مطابقت دارد، ولی از این جهت که ژنوتیپ پروولین در ناحیه‌ی فوق نقش سرطانی دارد با نتایج مطالعه‌ی متفاوت دارد. در گزارش دیگری که در مورد پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ اگزون ۴ ژن P53 از عربستان انتشار یافته است، نشان داده شد که ژنوتیپ آرژینین/آرژینین در این کشور نقش اصلی را در شروع سرطان پستان دارد، در حالی که ژنوتیپ آرژینین/پروولین نقش محافظتی را می‌تواند نشان دهد [۲۵]. یافته‌های این مطالعه با نتایج تحقیق حاضر هم خوانی دارد. در مطالعه‌ی دیگری با نتایج مطالعات پستان انجام شد، نشان داده شد که در ژن در مورد سرطان پستان در ژن P53 و چندین پلی‌مورفیسم ژنی در ژن P53 وجود دارد. یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها کدون ۷۲ است که بر روی اگزون ۴ ژن P53 قرار دارد، این کدون دو آلل متفاوت دارد که اسید آمینه‌ی آرژینین و یا پروولین را در پروتئین P53 تولید می‌کنند [۲۶]. گزارش Andrea و همکارانش از بزریل نشان می‌دهد که از نظر آماری فنوتیپ آرژینین/آرژینین (ژنوتیپ هموزیگوستی کدون CGC) در اگزون ۴ ژن P53 با خطر سرطان پستان همراه است [۱۴]. هم‌چنین، تحقیق دیگری که توسط Papadakis و همکارانش در یونان انجام شده است، نشان داد که افرادی که کدون ۷۲ ژن P53 ژنوتیپ هموزیگوستی آرژینین دارند بیشتر از گروه کنترل مستعد خطر سرطان پستان هستند [۱۵]. نتایج این تحقیقات با نتایج ما در این پژوهش هم خوانی دارد. گزارشی که توسط Vijayraman و همکارانش از نواحی جنوبی Maduria در مورد پلی‌مورفیسم اگزون ۴ ژن P53 داده شده، نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ (آرژینین/آرژینین، آرژینین/پروولین و پروولین/پروولین) و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد [۲۳]. معنی‌دار نبودن اختلاف در مطالعه مذکور می‌تواند مربوط به حجم کمتر نمونه‌ی آنها باشد. در گزارشی که در سال ۲۰۱۲ میلادی توسط Proestling و همکاران از اتریش ارائه شد، ارتباط بین پلی‌مورفیسم پروولین/پروولین کدون ۷۲ اگزون ۴ ژن P53 و خطر سرطان پستان نشان داده شد؛ به‌طوری که وجود ژنوتیپ آرژینین/پروولین روی

جدول شماره ۱- فراوانی پلی‌مورفیسم ژنوتیپی کدون ۷۲ ژن P53 در نمونه‌های سرطانی پستان و سالم

ژنوتیپ	سرطانی درصد	سالم درصد	تعداد کل
آرژینین/پروولین	۳۰/۶	۳۱/۹	۱۰۰
آرژینین/آرژینین	۱۸/۱	۹/۴	۴۴
پروولین/پروولین	۱/۳	۸/۸	۱۶

بحث

در مطالعه حاضر ژنوتیپ هموزایگوتوی آرژینین/- آرژینین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان بیشتر از نمونه‌های سالم و بالعکس فرم هموزایگوتوی پروولین در نمونه‌های سالم بیشتر از سرطانی‌ها بود که این مورد دارای اختلاف معنی‌دار بود. مطالعات احتمال می‌دهند که فاکتورهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در میزان مرگ ناشی از سرطان پستان که دومین سرطان کشنده در خانم‌ها می‌باشد، نقش داشته باشند [۱۷]. چندین پلی‌مورفیسم ژنی در ژن P53 وجود دارد. یکی از این پلی‌مورفیسم‌ها کدون ۷۲ است که بر روی اگزون ۴ ژن P53 قرار دارد، این کدون دو آلل متفاوت دارد که اسید آمینه‌ی آرژینین و یا پروولین را در پروتئین P53 تولید می‌کنند [۲۲]. گزارش Andrea و همکارانش از بزریل نشان می‌دهد که از نظر آماری فنوتیپ آرژینین/آرژینین (ژنوتیپ هموزیگوستی کدون CGC) در اگزون ۴ ژن P53 با خطر سرطان پستان همراه است [۱۴]. هم‌چنین، تحقیق دیگری که توسط Papadakis و همکارانش در یونان انجام شده است، نشان داد که افرادی که کدون ۷۲ ژن P53 ژنوتیپ هموزیگوستی آرژینین دارند بیشتر از گروه کنترل مستعد خطر سرطان پستان هستند [۱۵]. نتایج این تحقیقات با نتایج ما در این پژوهش هم خوانی دارد. گزارشی که توسط Vijayraman و همکارانش از نواحی جنوبی Maduria در مورد پلی‌مورفیسم اگزون ۴ ژن P53 داده شده، نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ (آرژینین/آرژینین، آرژینین/پروولین و پروولین/پروولین) و خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد [۲۳]. معنی‌دار نبودن اختلاف در مطالعه مذکور می‌تواند مربوط به حجم کمتر نمونه‌ی آنها باشد. در گزارشی که در سال ۲۰۱۲ میلادی توسط Proestling و همکاران از اتریش ارائه شد، ارتباط بین پلی‌مورفیسم پروولین/پروولین کدون ۷۲ اگزون ۴ ژن P53 و خطر سرطان پستان نشان داده شد؛ به‌طوری که وجود ژنوتیپ آرژینین/پروولین روی

گرفتن پاسخ مناسب شیمی درمانی، غربالگری یا تعیین ژنوتیپ این کدون در سرطان پستان در مناطق با شیوع بالا حداقل انجام شود. در مطالعه ما ژنوتیپ هتروزیگوتوی (آرژینین/پروولین) در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی و افراد سالم تفاوتی را نشان نداد، در حالی که فرم هموزیگوتوی آرژینین/آرژینین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود و بالعکس فرم هموزیگوتوی پروولین/پروولین در نمونه‌های سالم در مقایسه با بیماران نیز بیشتر بود.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان‌زاوی سرطان پستان نقش دارد و مشخص کردن آن می‌تواند در تعیین پیشرفت، پیش آگهی و درمان، راهنمایی و کمک کننده باشد. بر این اساس می‌توان در هنگام شیمی درمانی علاوه بر شاخص‌های هیستوپاتولوژی به پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ نیز توجه ویژه نمود تا انتظار نتیجه بهتری از برنامه‌های درمانی داشت.

تشکر و قدردانی

با تقدیر و تشکر از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به خاطر تصویب و تامین هزینه‌های طرح، همچنین با تشکر از کارشناس ارشد آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی مشهد سرکار خانم ولی‌زاده که در انجام تکنیک‌های مولکولار با نویسنده‌گان مقاله همکاری نمودند.

به داروی تاموکسیفن در مقایسه با ژنوتیپ دیگر این کدون پاسخ بهتری می‌دهند و بیمارانی که ژنوتیپ هموزیگوتوی آرژینین/آرژینین دارند به داروی مذکور و غیر از آن پاسخ درمانی یکسانی می‌دهند. لذا، این نتایج پیشنهاد می‌کند بیمارانی که قادر آلل پروولین هستند با درمان غیرتاموکسیفن Schneider درمانی بهتری می‌گیرند [۲۹]. از دیدگاه P53 به همکارانش اهمیت پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53 خاطر نقش آن در فرآیند آپوپتوز سلول‌های بدخیم می‌باشد. مطالعه آنان که بر روی تومورهای سر و گردن انجام شد، نشان داد که تومورهای هموزیگوتوی آرژینین/آرژینین کدون ۷۲ ژن P53 در مقابل آپوپتوز مقاوم هستند؛ به عبارت دیگر فرآیند مرگ سلولی در آنها دچار اختلال می‌شود، در حالی که تومورهایی که هتروزیگوتوی پروولین/آرژینین دارند به آپوپتوز حساس‌می‌باشند [۳۰]. نتایج مطالعه آنان از این جهت که ژنوتیپ آرژینین/آرژینین در سرطان‌زاوی تومورهای سر و گردن نقش بیشتری را نشان می‌دهند، با تحقیق حاضر هم خوانی دارد. با توجه به نتایج این تحقیق و سایر پژوهش‌های دیگر که در سرطان پستان انجام شده است، این احتمال داده می‌شود که در فرآیند تغییر بافتی که منجر به بدخیمی غده پستان می‌شود، نوع خاصی از ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 تاثیر بیشتری دارد که از یک ناحیه تا ناحیه دیگر می‌تواند متفاوت عمل کند. از آنجا که تغییر ژنوتیپ از طریق تغییر در فنوتیپ و یا بیان اپی‌ژنتیکی منجر به عملکرد متفاوت پرتوئین می‌شود، پیشنهاد می‌شود برای

References:

- [1] Abdulrahman GO Jr, Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa. *J Cancer Epidemiol* 2012; 2012: 915610.
- [2] Lam WW, Fielding R, Ho EY. Predicting psychological morbidity in Chinese women after surgery for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103(3): 637-46.
- [3] Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005; 205(2): 275-92.
- [4] Scotto KW. Transcriptional regulation of ABC drug transporters. *Oncogene* 2003; 22(47): 7496-511.
- [5] Son BH, Ahn SH, Ko CD, Ka IW, Gong GY, Kim JC. Significance of mismatch repair protein expression in the chemotherapeutic response of sporadic invasive ductal carcinoma of the breast. *Breast J* 2004; 10(1): 20-6.
- [6] Michor F, Nowak MA, Iwasa Y. Evolution of resistance to cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12(3): 261-71.
- [7] Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. p53: 25 years after its discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25(4): 177-81.
- [8] Reinhardt HC, Schumacher B. The p53 network: cellular and systemic DNA damage responses in aging and cancer. *Trends Genet* 2012; 28(3): 128-36.
- [9] Reisman D, Takahashi P, Polson A, Boggs K. Transcriptional Regulation of the p53 Tumor Suppressor Gene in S-Phase of the Cell-Cycle and the Cellular Response to DNA Damage. *Biochem Res Int* 2012; 2012: 808934.
- [10] Burroni E, Bisanzio S, Sani C, Puliti D, Carozzi F. Codon 72 polymorphism of p53 and HPV type 16 E6 variants as risk factors for patients with squamous epithelial lesion of the uterine cervix. *J Med Virol* 2013; 85(1): 83-90.

- [11] Xu T, Xu ZC, Zou Q, Yu B, Huang XE. P53 Arg72Pro polymorphism and bladder cancer risk--meta-analysis evidence for a link in Asians but not Caucasians. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(5): 2349-54.
- [12] 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.
- [13] Donehower LA. p53: guardian AND suppressor of longevity? *Exp Gerontol* 2005; 40(1-2): 7-9.
- [14] Damin AP, Frazzon AP, Damin DC, Roehe A, Hermes V, Zettler C, et al. Evidence for an association of TP53 codon 72 polymorphism with breast cancer risk. *Cancer Detect Prev* 2006; 30(6): 523-9.
- [15] 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.
- [16] Suspitsin EN, Buslov KG, Grigoriev MY, Ishutkina JG, Ulibina JM, Gorodinskaya VM, et al. Evidence against involvement of p53 polymorphism in breast cancer predisposition. *Int J Cancer* 2003; 103(3): 431-3.
- [17] Mabrouk I, Baccouche S, El-Abed R, Mokdad-Gargouri R, Mosbah A, Saïd S, et al. No evidence of correlation between p53 codon 72 polymorphism and risk of bladder or breast carcinoma in Tunisian patients. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1010: 764-70.
- [18] Jiang N, Pan J, Wang L, Duan YZ. No significant association between p53 codon 72 Arg/Pro polymorphism and risk of oral cancer. *Tumour Biol* 2013; 34(1): 587-96.
- [19] 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(14): 5098-103.
- [20] Golmohammadi R, Namazi MJ, Nikbakht M, Salehi M, Derakhshan MH. Characterization and Prognostic Value of Mutations in Exons 5 and 6 of the p53 Gene in Patients with Colorectal Cancers in Central Iran. *Gut Liver* 2013; 7(3): 295-302.
- [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] Vietri MT, Riegler G, Ursillo A, Caserta L, Cioffi M, Molinari AM. p53 codon 72 polymorphism in patients affected with ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2007; 42(6): 456-60.
- [23] Vijayaraman KP, Veluchamy M, Murugesan P, Shanmugiah KP, Kasi PD. p53 exon 4 (codon 72) polymorphism and exon 7 (codon 249) mutation in breast cancer patients in southern region (Madurai) of Tamil Nadu. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(2): 511-6.
- [24] Proestling K, Hebar A, Pruckner N, Marton E, Vinatzer U, Schreiber M. The Pro Allele of the p53 Codon 72 Polymorphism Is Associated with Decreased Intratumoral Expression of BAX and p21, and Increased Breast Cancer Risk. *PLoS One* 2012; 7(10): e47325.
- [25] Al-Qasem A, Toulimat M, Tulbah A, Elkum N, Al-Tweigeri T, Aboussekhra A. The p53 codon 72 polymorphism is associated with risk and early onset of breast cancer among Saudi women. *Oncol Lett* 2012; 3(4): 875-8.
- [26] Toyama T, Zhang Z, Nishio M, Hamaguchi M, Kondo N, Iwase H, et al. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3): R34.
- [27] Gochhait S, Bukhari SI, Bairwa N, Vadhera S, Darvishi K, Raish M, et al. Implication of BRCA2 -26G>A 5' untranslated region polymorphism in susceptibility to sporadic breast cancer and its modulation by p53 codon 72 Arg>Pro polymorphism. *Breast Cancer Res* 2007; 9(5): R71.
- [28] Szkandera J, Absenger G, Dandachi N, Regitnig P, Lax S, Stotz M, et al. Analysis of functional germline polymorphisms for prediction of response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Mol Genet Genomics* 2012; 287(9): 755-64.
- [29] Wegman P, Stal O, Askalmal M, Nordenskjöld B, Rutqvist LE, Wingren S. p53 polymorphic variants at codon 72 and the outcome of therapy in randomized breast cancer patients. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(5): 347-51.
- [30] Schneider-Stock R, Mawrin C, Motsch C, Boltze C, Peters B, Hartig R, et al. Retention of the arginine allele in codon 72 of the p53 gene correlates with poor apoptosis in head and neck cancer. *Am J Pathol* 2004; 164(4): 1233-41.