Original Article

The role of p53 codon 72 genotype in ductal breast carcinoma

Golmohammadi R[1*], Namazi MJ[2]

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 argenine/proline in the cancerous samples and controls were 49 (30.6%) and 51(31.9%), respectively. The frequencies of the homozygote argenine/argenine 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 Septamber, 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

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

رحیم گل‌محمدی [۱*]، 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 سرطان‌زایی پلی‌مورفیسم آلل کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان پستان اطلاعات ضد و نقیضی گزارش شده است. لذا، هدف از این مطالعه مشخص کردن ژنوتیپ، هموزایگوسیتی یا هتروزایگوسیتی 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 پرایمر اختصاصی کدون ۷۲ ژن P53 تکثیر گردید. و ژنوتیپ محصول واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مراز با الکتروفورز تعیین شد.

نتایج: میانگین سن بیماران سرطانی و سالم به‌ترتیب ۱۲/۹۵±۴۷/۲۲ و ۱۲/۴۸±۴۸/۰۵ سال بود. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوتی آرژینین/پرولین در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ۴۹ (۳۰/۶ درصد) و ۵۱ (۳۱/۹ درصد) بود، در حالی‌که فراوانی ژنوتیپ هموزیگوتی آرژینین/آرژینین در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ۲۹ (۱۸/۱ درصد) و ۱۵ (۹/۴ درصد) بود. فراوانی هموزیگوتی ژنوتیپ پرولین/ پرولین نیز در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ۲ (۱/۳ درصد) و ۱۴ (۸/۸ درصد) بود که از نظر آماری بین این نوع ژنوتیپ در گروه‌های شاهد (سالم) و مورد (مبتلا به سرطان) تفاوت معنی‌دار مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان‌زایی 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 ٤، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۹۳-۳۸۷

مقدمه

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 سرطانی‌ها که گرفتار متاستاز شده‌اند، مقاومت در برابر شیمی درمانی نشان داده شده است [۳]. احتمال داده می‌شود این مقاومت به فاکتورهای مختلفی از جمله تغییرات ژنتیکی یا اپی‌ژنتیکی مرتبط باشد [٤]. برای مثال مهار آپوپتوز و نقص ترمیم DNA در این فرایند مقامت می‌توانند موثر باشند [٦،٥]. ژن P53 که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ (17p13) قرار دارد، دارای ۱۱ اگزون است که در اعمال مختلف سلولی مانند آپوپتوز، transcription و senescence نقش دارد [۷].

[۱] دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

[۲] استادیار، گروه ایمونولوژی، میکروب و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

*** نشانی نویسنده مسئول:**

سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

تلفن: ۰۵۷۱ ۴۴۴۶۰۷۰ **دورنویس:** ۰۵۷۱ ۴۴۴۵۶۴۸

پست الکترونیک: rahimgolmohammadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۱/۱۱/۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۴/۱۵

همچنین، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فرم طبیعی این ژن نقش پیشگیری در تقسیم سلولی دارد [۹،۸]. علاوه بر جهش در ژن P53 بعضی از پلی‌مرفیسم‌های ژن P53 نیز در تغییرات بدخیمی سرطان‌های رحم، مثانه و سرطان پستان نقش دارند [۱۲-۱۰]. چندین پلی‌مرفیسم ژنی در این ژن وجود دارد که یکی از آنها در اگزون ٤ ژنP53 بر روی کدون ۷۲ قرار دارد. این کدون دو آلل متفاوت دارد که به‌ترتیب منجر به تولید اسید آمینه‌ی آرژینین (CGC) یا پرولین (CCC) در سنتز پروتئین P53 می‌شود [۱۳]. Andrea و همکارانش در برزیل نشان داده‌اند که از نظر آماری فنوتیپ آرژینین/آرژینین (ژنوتیپ هموزیگوسیتی کدون (CGC) در اگزون ٤ ژن P53 با خطر سرطان پستان همراه است [۱٤]. همچنین، در تحقیق دیگری که توسط Papadakis و همکارانش در یونان انجام شده است، نشان داده شد که بیان ژنوتیپ هموزیگوسیتی 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 [۱۸-۱۶]. گزارش Tommiska و همکارانش از

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

فنلاند در سال ۲۰۰۵ نشان داد که هموزیگوسیتی کدون پرولین (CCC) در اگزون ٤ ژن P53 با پیش آگهی ضعیف در سرطان پستان همراه است [۱۹]. به‌هر حال این گزارشات ضد و نقیض از نواحی مختلف جهان در مورد نقش سرطان‌زایی پلی‌مرفیسم کدون ۷۲ نشان می‌دهد که این پلی‌مورفیسم می‌تواند با ناحیه جغرافیایی و نژاد مرتبط باشد. مطالعه حاضر بدین منظور طراحی شده است که مشخص کند آیا ژنوتیپ هموزیگوسیتی (CGC) که اسید آمینه آرژنیین/ آرژنیین را کد می‌کند، خطر تومور زایی را افزایش می‌دهد و یا بالعکس ژنوتیپ هموزیگوسیتی (CCC) که اسید آمینه پرولین/ پرولین را کد می‌کند، خطر سرطان‌زایی 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 ۱٦۰ نمونه‌ی سرطانی و سالم که شامل ۸۰ مورد کارسینومای مهاجم مجرایی و ۸۰ نمونه‌ی سالم بود، انجام شد. با استفاده از میکروتوم ۵ مقطع ۵ 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]. DNA 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 به‌صورت لیوفیلیزه بوده و طبق پروتکل شرکت سازنده هر زوج از پرایمر پس از محاسبه لازم و حل کردن آنها با آب مقطر دیونیزه استریل به حجم مورد نظر رسانده شدند. *dNTP* خریداری شده به‌صورت ۱۰ میلی مولار بود که از آن محلول کار ۵ میلی‌مولار با استفاده از رقیق کردن در آب مقطر دیونیزه استریل تهیه واستفاده شد. توالی پرایمرها برای تکثیر پرولین با *PCR* عبارت بودند از:

Forward: 5'GCCAGAGGCTGCTCCCCC3'
Reverse: 5'CGTGCAAGTCACAGACTT3'

و توالی پرایمرها برای تکثیر آرژنین نیز عبارت بودند از [۲۱]:

Forward: 5' TCCCCCTTGCCGTCCCAA3'
Reverse: 5' CTGGTGCAGGGGCCACGC3'

متعاقب بهینه کردن شرایط مطلوب برای PCR از نظر گرادیانت درجهٔ حرارتی دمای ۵۹ درجه، به‌مدت ۵۰ ثانیه برای تکثیر پرولین و آرژنین استفاده شد. DNA به مقدار ۵ میلی لیتر، پرایمرها (نیم میلی لیتر) و کلرید منیزیم (Pro 1ml و Arg 2ml) در نظر گرفته شد و اگزون ٤ ژن P53 که حاوی کدون ۷۲ است با دستگاه ترموسایکلر (Astech, Japan) با ۳۵ چرخه تکثیر گردید.

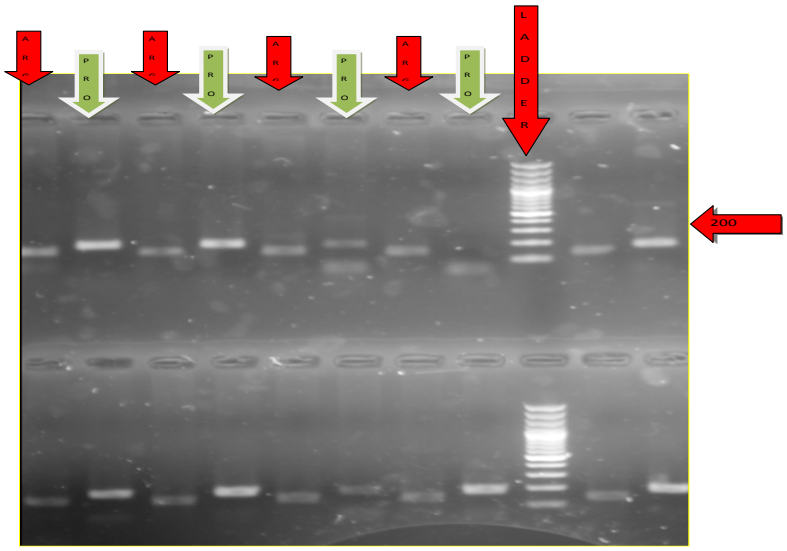
الکتروفورز: ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱ میکرولیتر از رنگ بارگذاری مخلوط گردید و سپس در چاهک‌های ژل ۱/۵ درصد آگارز قرار داده شد و برای رنگ آمیزی DNA از اتیدیوم بروماید استفاده گردید. بعد از الکتروفورز با دستگاه Gel Document از ژل عکس گرفته شد. در ضمن تکثیر کردن کدون ۷۲ ژن P53-های فوق به‌جز موارد ذکر 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 مجذور کای تجزیه و تحلیل شدند. برای همه‌ی آزمون‌ها سطح $P<۰/۰۵$ و کمتر معنی‌دار فرض شد.

نتایج

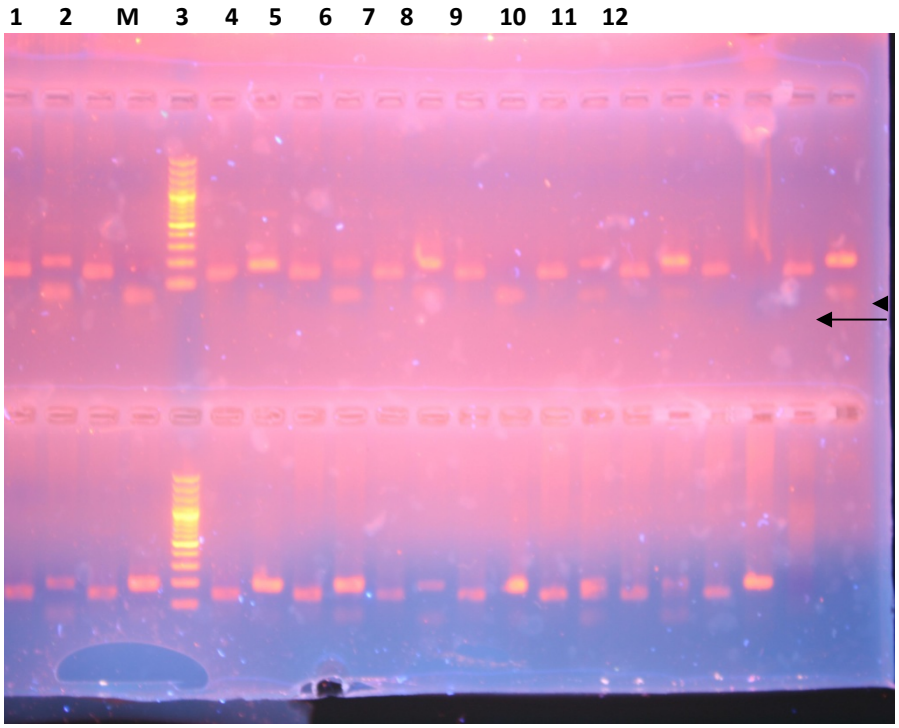
در تحقیق حاضر تومورهای مورد مطالعه (نمونه‌های سرطانی) از نوع کارسینومای مهاجم مجرایی (Invasive ductal carcinoma) بودند. حداقل و حداکثر سن در بیماران سرطانی به‌ترتیب ۲۰ و ۸٦ سال و در افراد سالم ۲۳ و ۸۰ سال بود. میانگین سن بیماران مبتلا به سرطان و سالم به‌ترتیب ۱۲/۹۵±٤۷/۲۲ و ۱۲/٤۸±٤۸/۰۵ سال بود. فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوتی آرژنین/-پرولین در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ٤۹ (۳۰/٦ درصد) و۵۱ (۳۱/۹ درصد) بود، در حالی‌که فراوانی ژنوتیپ هموزیگوتی آرژنین/آرژنین در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ۲۹ (۱۸/۱ درصد) و ۱۵ (۹/٤ درصد) بود. فراوانی هموزیگوتی ژنوتیپ پرولین/ پرولین نیز در نمونه‌های سرطانی و سالم به‌ترتیب ۲ (۱/۳ درصد) و ۱٤ (۸/۸ درصد) بود که در این مورد اختلاف بین نوع ژنوتیپ در گروه‌های شاهد (سالم) و مورد (مبتلا به سرطان) معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۱$). توزیع ژنوتیپ هر یک از آلل‌ها در نمونه‌های سالم و سرطانی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است؛ توضیح این‌که آلل پرولین از ۱۷۷ زوج باز وآلل آرژنین از۱٤۱ جفت باز تشکیل شده است. باندهای محصول آلل پرولین و آرژنین نیز در تصاویر شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. در مطالعه حاضر ژنوتیپ هتروزیگوتی (آرژنین/پرولین) در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی و سالم تفاوتی را نشان نداد، در حالی‌که که فرم هموزیگوتی آرژنین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان بیشتر (غالب) بود و بالعکس فرم هموزیگوتی پرولین در نمونه‌های سالم به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. آزمون

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

آماری مجذور کای ارتباط معنی‌دار آماری را بین گروه شاهد (سالم) و مورد (سرطانی) نشان داد ($P<۰/۰۰۱$).



شکل شماره۱- محصول PCR کدون ۷۲ ژن P53 بعد از بهینه کردن شرایط در آگاروز ۱/۵ درصد.M: مارکر استاندار وزن مولکولی.
نمونه‌های هتروزیگوت (آرژینین و پرولین) و هموزیگوت آرژینین یا پرولین کدون ۷۲. پیکان سبز باند آلل پرولین (bp=۱۷۷) و پیکان قرمز باند آلل آرژینین را نشان می‌دهد (bp=۱٤۱).



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 پرولین) و هموزیگوت آرژینین یا پرولین کدون ۷۲ (هر دوچاهک مجاور مربوط به یک بیمار است).
پیکان کوتاه باند آلل پرولین (bp=۱۷۷) و پیکان بلند باند آلل آرژینین را نشان می‌دهد (bp=۱٤۱).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

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

ژنوتیپ	سرطانی	درصد	سالم	درصد	تعداد	کل
آرژینین/پرولین	٤٩	٣٠/٦	٥١	٣١/ ٩	١٠٠	٦٢/٥
آرژینین/آرژینین	٢٩	١٨/١	١٥	٩/٤	٤٤	٢٧/٥
پرولین/ پرولین	٢	١/٣	١٤	٨/٨	١٦	١٠

بحث

در مطالعه حاضر ژنوتیپ هموزایگوتی آرژینین/-آرژنین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان بیشتر از نمونه‌های سالم و بالعکس فرم هموزیگوتی پرولین 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 ٤ ژن P53 قرار دارد، این کدون دو آلل متفاوت دارد که اسید آمینه‌ی آرژینین و یا پرولین را در پروتئین P53 تولید می‌کنند [۲۲]. گزارش Andrea و همکارانش از برزیل نشان می‌دهد که از نظر آماری فنوتیپ آرژینین/ آرژینین (ژنوتیپ هموزیگوسیتی کدون (CGC) در اگزون ٤ ژن P53 با خطر سرطان پستان همرا ه است [١٤]. هم‌چنین، تحقیق دیگری که توسط Papadakis و همکارانش در یونان انجام شده است، نشان داد که افرادی که کدون ۷۲ ژن P53 ژنوتیپ هموزیگوسیتی آرژینین دارند بیشتر از گروه کنترل مستعد خطر سرطان پستان هستند [۱۵]. نتایج این تحقیقات با نتایج ما در این پژوهش هم‌خوانی دارد. گزارشی‌که توسط Vijayraman و همکارانش از نواحی جنوبی Maduria در مورد پلی‌مورفیسم اگزون ٤ ژن P53 داده شده، نشان می‌دهد که بین ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ (آرژینین/آرژینین، آرژینین/پرولین و پرولین/ پرولین) و خطر ابتلا به‌سرطان پستان ارتباط معنی‌داری وجود ندارد [۲۳]. معنی‌دار نبودن اختلاف در مطالعه مذکور می‌تواند مربوط به حجم کمتر نمونه آنها باشد. در گزارشی که در سال ۲۰۱۲ میلادی توسط Proestling و همکاران از اتریش ارائه شد، ارتباط بین پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین کدون ۷۲ اگزون ٤ ژن P53 و خطر سرطان پستان نشان داده شد؛ به‌طوری‌که وجود ژنوتیپ آرژینین/پرولین روی محصول ژن P53 که پروتئین TP53 است، اختلال عملکردی کمتری به‌جا گذارد [٢٤]. تحقیق فوق با مطالعه حاضر از این جهت که فرم هتروزیگوتی در نمونه‌های سرطانی و سالم برابری می‌کند، مطابقت دارد، ولی از این جهت که ژنوتیپ پرولین در ناحیه‌ی فوق نقش سرطانی دارد با نتایج مطالعه ما تفاوت دارد. در گزارش دیگری که در مورد پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ اگزون ٤ 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 حالی‌که ژنوتیپ آرژینین/پرولین‌نقش محافظتی را می‌تواند نشان دهد [۲۵]. یافته‌های این مطالعه با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی دیگری که در ژاپن در مورد سرطان پستان انجام شد، نشان داده شد که طول بقاء در بیمارانی که ژنوتیپ کدون ۷۲ در ژن P53 آنها به‌صورت پرولین/ پرولین باشد، کمتر از سایر افرادی است که دارای ژنوتیپ‌های آرژینین/پرولین و یا آرژینین/آرژینین می‌باشند [٢٦]. مطالعات فوق با نتایج پژوهش حاضرتفاوت دارد و نشان دهنده این احتمال است که ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 می‌تواند عملکرد متفاوت اپی‌ژنتیکی در نواحی مختلف جغرافیایی داشته باشد و یا عوامل دیگری در نحوه‌ی تاثیر آن نقش داشته باشند. به‌عنوان مثال احتمالا این نقش اپی‌ژنتیکی از طریق تغییر در ساختمان سه بعدی پروتئین می‌تواند اعمال گردد و یا از طریق اثر مهاری یا تحریکی بر روی پروموتور ژن‌های دیگر انجام شود که روشن نمودن آن مسلما پژوهش‌های بیشتری را می‌طلبد. در هر صورت این نتایج نشان دهنده نقش متفاوت پلی‌مورفیسم این کدون از یک ناحیه به ناحیه دیگر می‌باشد. همین گزارشات ضد و نقیض از دلایل مطالعات جدید روی کدون ۷۲ ژن P53 می‌باشد. در گزارش دیگری در زمینه سرطان پستان Gochhait و همکارانش نشان دادند که ژنوتیپ آرژینین/آرژینین در نمونه‌های سرطانی از نمونه-های کنترل بیشتر است که این نتیجه شبیه نتیجه مطالعه ما می‌باشد [۲۷]. در پژوهش دیگری Szkandera و همکارانش نشان دادند که پاسخ‌های درمانی سرطان پستان با anthracyline علاوه بر شاخص‌های بالینی، فاکتورهای پاتولوژی به پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53 نیز بستگی دارد [۲۸]. در پژوهش Wegam و همکارانش که در سوئد بر روی بیماران سرطان پستان گزارش شده است، بیماران دارای گیرنده استروژن و آلل پرولین در کدون ۷۲ ژن P53

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

به داروی تاموکسیفن در مقایسه با ژنوتیپ دیگر این کدون پاسخ بهتری می‌دهند و بیمارانی که ژنوتیپ هموزیگوتی آرژینین/آرژینین دارند به داروی مذکور و غیر از آن پاسخ درمانی یکسانی می‌دهند. لذا، این نتایج پیشنهاد می‌کند بیمارانی که فاقد آلل پرولین هستند با درمان غیرتاموکسیفن نتیجه درمانی بهتری می‌گیرند [۲۹]. از دیدگاه Schneider و همکارانش اهمیت پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53 به‌خاطر نقش آن در فرآیند آپوپتوز سلول‌های بدخیم می‌باشد. مطالعه آنان که بر روی تومورهای سر و گردن انجام شد، نشان داد که تومورهای هموزیگوتی آرژینین/آرژینین کدون ۷۲ ژن P53 در مقابل آپوپتوز مقاوم هستند؛ به‌عبارت دیگر فرآیند مرگ سلولی در آنها دچار اختلال می‌شود، در حالی‌که تومورهایی که هتروزیگوتی پرولین/آرژینین دارند به آپوپتوز حساس‌می‌باشند [۳۰]. نتایج مطالعه آنان از این جهت که ژنوتیپ آرژینین/آرژینین در سرطان‌زایی تومورهای سر و گردن نقش بیشتری را نشان می‌دهند، با تحقیق حاضر هم‌خوانی 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 پروتئین می‌شود، پیشنهاد می‌شود برای 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 هتروزیگوتی (آرژینین/پرولین) در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی و افراد سالم تفاوتی را نشان نداد، در حالی‌که فرم هموزیگوتی آرژینین/ آرژینین کدون ۷۲ در کارسینومای مهاجم مجرایی‌سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود و بالعکس فرم هموزیگوتی پرولین/پرولین در نمونه‌های سالم در مقایسه با بیماران نیز بیشتر بود.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P53 در سرطان‌زایی سرطان پستان نقش دارد و مشخص کردن آن می‌تواند در تعیین پیشرفت، پیش آگهی و درمان، راهنما و کمک‌کننده 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 به‌خاطر 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 نویسندگان مقاله همکاری نمودند.

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, Bisanzi 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 Vitrol*** 2013; 85(1): 83-90.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

[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, Askmalm MS, 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.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]