# استعداد ژنتیکی کدون ۷۲ژن P۵۳ در ایجاد سرطان پستان درسن بعد ازیائسگی در زنان اصفهان

*دکتر معصومه فغانی(Ph.D) [۱]- دکتر ابراهیم نصیری(Ph.D) [۱]- دکتر محمد هادی بهادری(Ph.D) [۱]- دکتر فهیمه محمد قاسمی(Ph.D) [۱]

***نویسنده مسئول:** رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

پست الکترونیک: **mfaghani2001@yahoo.com**

**تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۸۷//۷/۳۰**

## چکیده

**مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان جهان است. ژن سرکوب کننده تومور P۵۳ نقش مهمی در پایداری ژنومی دارد و عملکرد این پروتیین P۵۳ به‌دنبال پلی مورفیسم کدون ۷۲ تغییر می‌کند.**

**هدف : بررسی پلی مورفیسم ژن P۵۳ و تاثیر یائسگی در ایجاد کارسینومای مجرایی مهاجم پستان**

**مواد و روش‌ها: برای تعیین پلی مورفیسم کدون ۷۲، ۹۶ نمونه سرطانی از نوع کارسینومای مجرایی مهاجم و ۹۶ نمونه کنترل در شهر اصفهان در یک مطالعه مورد شاهدی بررسی شد. تعیین ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ ژن P۵۳ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) انجام شد. گروه سرطانی به دو گروه سنی قبل از یائسگی (Premenopausal) و بعد از یائسگی (postmenopausal) تقسیم شدند. ازآزمون آماری کای دو برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.**

**نتایج : فراوانی ژنوتیپ Arg/Arg، Arg/Pro ، Pro/Pro در گروه کنترل به ترتیب ۳۶/۵ ، ۴۵/۸ و ۱۷/۷ درصد بود . در گروه سرطانی ۷۰/۸ درصد از نمونه‌ها دارای ژنوتیپ Arg/Arg, ۲۱/۹درصد از نمونه‌ها Arg/Pro و ۷/۳ درصد از بیماران دارای ژنوتیپ Pro/Pro بودند . تفاوت معنی دار آماری بین توزیع این پلی مورفیسم ژن P۵۳ بین گروه کنترل و سرطانی دیده شد ($P<0.001$) به‌علاوه ۷۶درصد از این بیماران با ژنوتیپ Arg/Arg در گروه سنی بعد از یائسگی قرار داشتند ($P<۰/۰۵$).**

**نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P۵۳ یک عامل ژنتیکی مستعدکننده برای ابتلا به سرطان پستان در اصفهان بوده و بخش اعظمی از این بیماران در گروه سنی بعد از یائسگی قرار دارند.**

**کلیدواژه‌ها: پلی مورفیسم/ کدون ۷۲ ژن P۵۳/ سرطان پستان/ یائسگی**

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هفدهم شماره ۶۷، صفحات:۱۰۰-۹۴

## مقدمه

ژن سرکوب کننده تومور P۵۳ روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ (17P13.1) واقع است و دارای ۱۱ اگزون است (۱). این ژن فسفوپروتیین KD ۵۳ را کد می‌کند که نقش اصلی در کنترل سیکل سلولی دارد. صدمه به DNA سطح P۵۳ را افزایش می‌دهد و در پی آن توقف سیکل سلولی، ترمیم DNA یا آپوپتوز ایجاد می‌شود(۲). موتاسیون‌های سوماتیک در ژن P۵۳ در بیش از نیمی از سرطان‌های انسانی وجود دارد (۳). پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی درکدون ۷۲ این ژن در اثر جابه‌جایی G→C موجب تولید دو پروتیین دارای آرژینین یا پرولین می گردد. فعالیت این دو پروتیین با هم متفاوت است و به طریق متفاوت به اجزای مکانیسم نسخه‌برداری متصل می‌گردند (۴) ولی توانایی اتصال آن به DNA تغییر نـمی‌کند. پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن P۵۳ با خـطر تـوسعه سـرطان‌هـای مـختلف مـانند پستـان، ریه، کولورکتال ارتباط دارد (۹-۵).

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان جهان و دومین سرطان منجر به مرگ در زنان است(۱۰). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت سالیانه بیش از ۱/۲میلیون نفر مبتلا به سرطان پستان شناسایی می‌شوند(۱۱). تاثیر سن در تشخیص و درمان بیماران دچار کارسینومای پستان هنوز مبهم است. اعتقاد بر این است که با وجود نادر بودن سرطان پستان در بیماران جوان، بیماری بسیار مهاجم و پیش آگهی آن در بیماران جوان‌تر نسبت به بیماران مسن‌تر ضعیف‌تر است(۱۲). اصفهان از حیث ابتلا به سرطان در رتبه‌های نخست کشور جای دارد و در این میان سرطان پستان در میان خانم‌ها جایگاه نخست را به خود اختصاص

۱. رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

داده است، سرطان‌های پوست و روده بزرگ بعد از آن بیشترین فراوانی را دارا هستند. بر اساس آمار موجود در سال ۱۳۸۳، حدود ۱۰درصد از موارد ابتلا به سرطان پستان کشور در اصفهان گزارش شده است (۱۳).

روی سن افراد مبتلا به سرطان در کشورهای دیگر بررسی‌های متعددی انجام شده و نتایج حاصل نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژن‌های مختلف از جمله پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی درکدون ۷۲ ژنP۵۳ شانس ابتلا به این نوع سرطان را در گروه‌های مختلف سنی تحت تاثیر قرار می دهد (۱۸-۱۴). با این وجود تاثیر پلی‌مورفیسم ژن P۵۳ روی سن مبتلایان به سرطان هنوز به‌طور گسترده بررسی نشده است. از سوی دیگر مرحله یائسگی با تغییر در میزان رسپتورهای پروژسترون روی بیان پروتیئن P۵۳ تاثیر می-گذارد (۱۹) و این پروتیین با فعال نمودن آپوپتوز و توقف سیکل سلولی و ترمیم DNA در بروز سرطان دخالت دارد و فعالیت پروآپوپتوتیک درپروتیئن P۵۳ به میزان پرولین آن بستگی دارد. همچنین امکان دارد میزان پرولین یا آرژینین با تاثیر روی فعالیت ژن در بروز سرطان در مرحله یائسگی تاثیرگذار باشد. از این رو بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P۵۳ با در نظر گرفتن مرحله یائسگی در زنان مبتلا به سرطان پستان در اصفهان صورت گرفت.

## مواد و روش‌ها

**روش نمونه‌گیری:** از طریق نمونه‌گیری آسان ۹۶ نمونه $\frac{Z^2_{1-\%/2}p(1-p)}{d^2}$ از بخش جراحی بیمارستان‌های اصفهان به صورت تازه جمع‌آوری شد.

**استخراج DNA:** الف- نمونه‌های تازه: بافت توموری از بخش‌های جراحی دریافت شد و بعد از تشخیص پاتولوژی به قطعات کوچکی تقسیم شده و توسط روش هضم با پروتییناز K و استخراج با فنل کلروفورم جداسازی شده و با اضافه نمودن اتانول رسوب داده شد و در نهایت DNA در تیوب ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری شد (۱۹و۲۰).

**ب- نمونه‌های خونی افراد سالم:** بعد از همسان‌سازی، افراد سالم حدود ۱ میلی‌لیتر از خون محیطی آن‌ها جمع‌آوری شده با اضافه نمودن بافر لیز سلولی و سانتریفوز، گلبول‌های قرمز لیز شده سپس با استفاده از روش فوق‌الذکر از گلبول‌های سفید استخراج DNA انجام شد (۲۰و۲۱).

**تعیین غلظت DNA از طریق ژل الکتروفورز:** حدود ۵ میکرولیتر از DNA استخراج شده به همراه ۱ میکرولیتر loading dye در ژل آگارز ۱درصد در بافر TBE×۱ الکتروفورز شده و با استفاده از UV Transluminator مشاهده و میزان DNA بر حسب نانوگرم محاسبه شد.

**تکثیر توالی پلی مورفیک کدون ۷۲ ژن P۵۳ توسط PCR**

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

توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین عبارتند از (۲۰):
F: 5'- GCCAGAGGCTGCTCCCCC
R: 5'- CGTGCAAGTCACAGACTT

توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژینین عبارتند از (۲۰):
F: 5'- TCCCCCTTGCCGTCCCAA
R: 5'-CTGGTGCAGGGGCCACGC

تنظیم دستگاه ترموسایکلر برای تکثیر توالی پلی مورفیک کدون ۷۲ ژن P۵۳ به ترتیب زیر انجام گرفت:

مرحله اول: دناتوره شدن (Denaturation) ابتدایی با دمای ۹۴°c به مدت ۳ دقیقه

مرحله دوم: که شامل۳۵ سیکل است از سه بخش زیرتشکیل می‌شود:

۱- دناتوره‌شدن(Denaturation) با دمای۹۴°c به‌مدت۳۰ثانیه

۲- آنلینگ (annealing)با دمای ۵۴°c به مدت ۳۰ ثانیه برای تکثیر پرولین و با دمای ۶۰°c برای تکثیر آرژینین

۳- اکستنشن (extension) با دمای ۷۲°c به مدت ۳۰ ثانیه

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

بعد از اتمام کار محصول PCR تا زمان الکتروفورز در یخچال نگهداری شد.

**ب- ژل الکتروفورز:** حدود ۵ میکرولیتر از محصول واکنش همراه با ۱ میکرولیتر loading dye در ژل آگارز ۲درصد در بافر TBE×۱ الکتروفورز شده و با استفاده از UV Transluminator مشاهده شد (۲۰ و۲۲).

**شیوه تجزیه‌وتحلیل داده‌ها:** اطلاعات به‌دست آمده از طریق نرم‌افزار SPSS، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی‌سه ژنوتیپ مختلف‌کدون ۷۲ در نمونه‌های سرطانی با توزیع فراوانی این سه ژنوتیپ در نمونه‌های شاهد از آزمون کای دو (Chi-squared test) استفاده شد. P-Valve کوچکتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. ازOdds ratio (OR) با سطح اطمینان ۹۵ درصد برای تعیین رابطه بین سرطان و ژنوتیپ استفاده شد.

## نتایج

برای تعیین ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ ژن۵۳P، ۹۶ نمونه سرطانی و ۹۶ نمونه کنترل در شهر اصفهان بررسی گردید. برای انجام مطالعه ۱۲۳ نمونه جمع‌آوری شد ۱۴ نمونه به دلیل نداشتن شرایط مناسب حذف شدند و عملیات استخراج DNA روی ۱۰۹ نمونه انجام شد که ۹۶ عدد برای PCR کیفیت مناسبی داشتند. سن نمونه‌ها بین ۷۹-۲۳ سال و نمونه‌های توموری از نوع کارسینومای مهاجم مجرایی (Invasive Ductal Carcinoma) انتخاب شد. برای مشخص نمودن پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P۵۳ با استفاده از پرایمرهای اختصاصی برای آلل آرژینین و پرولین واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) انجام شد و آلل پرولین با اندازه ۱۷۷جفت‌بازوآلل‌آرژینین با ۱۴۱ جفت باز به‌طور اختصاصی مشخص گردید. توزیع ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ در اگزون ۴ در گروه کنترل و بیمار در جدول ۱ نشان داده شده است.

فراوانی ژنوتیپ Arg/Arg در نمونه‌های سرطانی ۷۰/۸ درصد و در نمونه‌های سالم۳۶/۵ درصد بود و تفاوت معنی‌دار آماری در توزیع ژنوتیپی در دو گروه مورد بررسی دیده‌شد.(P<0.001 وOR=4.23). فراوانی افراد هتروزیگوت Arg/Pro در گروه سرطانی ۲۱/۹ درصد در مقایسه با ۴۵/۸ درصد در گروه کنترل دیده شد. آزمون کای‌دو تفاوت معنی‌دار آماری بین این دو گروه را نشان داد (P<0.001). اختلاف بین فراوانی ژنوتیپ Pro/Pro در نمونه‌های سرطانی و نمونه‌های طبیعی گروه کنترل نیز معنی‌دار بود(P<0.05). برای تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن P۵۳ و سن یائسگی افراد گروه سرطانی به دو گروه قبل از یائسگی و بعد ار یائسگی تقسیم شدند. ۶۷/۶درصد افراد مبتلا به سرطان در رده سنی بعد از یائسگی قرار داشتند و ۷۳درصد افراد این گروه دارای ژنونیپ Arg/Arg بودند. آزمون کای دو تفاوت معنی دار آماری بین این دو گروه در ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ ژن P۵۳ را مشخص نمود (جدول ۲).

**جدول ۱: توزیع فراوانی ژنوتیپی در گروه کنترل و سرطانی**

| ژنوتیپ<br>گروه | Arg/Arg<br>تعداد(فراوانی) | Arg/Pro<br>تعدادفراوانی | Pro/Pro<br>تعداد(فراوانی) | OR | 95% confidence interval | P-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | (٪۳۶/۵)۳۵ | (٪۴۵/۸)۴۴ | (٪۱۷/۷)۱۷ | ۱ | مرجع | --- |
| سرطان پستان | (٪۷۰/۸)۶۸ | (٪۲۱/۹)۲۱ | (٪۷/۳)۷ | ۴/۲۳ | ۲/۳۱-۷/۷۵ | P< 0.001 |

۱. رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی

**جدول ۲: توزیع فراوانی سن یائسگی در ژنوتیپ های مختلف گروه سرطانی**

| ژنوتیپ | بعد از یائسگی | | قبل از یائسگی | | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| | تعداد | فراوانی(درصد) | تعداد | فراوانی(درصد) | |
| Arg/Arg | ۵۷ | ٪۷٦ | ۱۱ | ٪۵۲/٤ | P< 0.05 |
| Arg/Pro | ۱۳ | ٪۱۷/۳ | ۸ | ٪۳۸/۱ | P< 0.05 |
| Pro/Pro | ۵ | ٪٦/۷ | ۲ | ٪۹/۵ | P< 0.05 |

## بحث و نتیجه‌گیری

در این بررسی توزیع فراوانی سه ژنوتیپ کدون ۷۲ ژن P۵۳ در نمونه‌های سرطان پستان با در نظر گرفتن سن یائسگی در اصفهان بررسی شد. سرطان پستان عامل اصلی مرگ و میر زنان در کشورهای غربی است(۱۰). از آنجایی که فقدان هتروزیگوتی در ژن TP۵۳ در ٤۲-۳۰ درصد از کارسینوماهای پستان وجود دارد، با تعیین ژنوتیپ می‌توان مستقیماً از بافت توموری، میزان هموزیگوتی T53P را پیش‌بینی نمود(۲۳). تغییرات مولکولی از جمله پلی‌مورفیسم ژن P۵۳ با رشد و توسعه این بیماری ارتباط دارد. تحقیقات اخیر بیان می‌کنند که پلی‌مورفیسم کدون۷۲ روی عملکرد ژنP۵۳ تأثیر دارد و نشان می‌دهند که پروتیین دارای پرولین توانایی کمتری برای القای آپوپتوز در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) نسبت به پروتیین دارای آرژینین دارد (۲٤). پس فعالیت پروآپوپتوتیک درپروتیئن P۵۳ به میزان پرولین آن بستگی دارد. تحقیقات نشان می‌دهند که پلی‌مورفیسم ژن P۵۳ یکی از عوامل خطر در سرطان‌های ریه، معده، مثانه و پستان است (۹و۲۸-۲۵).

ارتباط گزارش شده بین سن و پلی‌مورفیسم برخی از ژن‌ها در مطالعات انجام شده متفاوت است به‌طوری‌که در برخی از آن‌ها سن بالا و در برخی دیگر سنین پایین با خطر ابتلا به سرطان ارتباط دارد. سیلوا (Silva) و همکارانش در تحقیقی روی ۲٤۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان، گزارش کردند که سن یائسگی بالای ۵۵ سال به همراه پلی‌مورفیسم Arg399Gln, Arg194Trp در ژن XRCC در حساسیت افراد به سرطان پستان دخالت دارد (۱٤). مونت گومری (Montgomery) و همکارانش پلی‌مورفیسم HERZ1655V وخطر ابتلا به سرطان در زنان پایین ٤۰ سال را بررسی و بیان کردند که این پلی‌مورفیسم در افراد دارای سرطان پستان شایع است و شانس ابتلا به سرطان پستان در افراد هموزیگوت دارای آلل والین ۲/۸ برابر بیشتر از سایر ژنوتیپ‌ها است (۱۵). بررسی پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی کروموزوم 19q13.2-3 و ژن RAI توسط نکسو (Nexo) و همکارانش (۱٦) مشخص نمود که این پلی مورفیسم خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که قبل از سن ۵۵ سالگی یائسه شده‌اند را افزایش می‌دهد. نتایج تحقیق شانتاکومار (Shantakumar) و همکارانش نشان داد که زمان استفاده از هورمون‌های جایگزینی در زنان مهم است و زنانی که قبل از شروع یائسگی از هورمون استفاده می‌کنند خطر ابتلا به سرطان در آنان بیشتر است (۱۷) و اگر هورمون‌ها بعد از یائسگی شروع شوند آثار زیانبار آن‌ها کاهش می‌یابد. از سوی دیگر پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه پروموتور ژن CYP17 با خطر ابتلا به سرطان پستان در سنین زیر ٤۰ سال ارتباط دارد (۱۸). لو (Lu)و همکارانش ارتباط بین پلی‌مورفیسم پروموتور (-786t>C) در ژن endothelial nitric oxide synthase در افراد دارای سرطان تک‌گیر (Sporadic) پستان با سن کمتر از ۵۵ سال را گزارش نمودند (۲۹). ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن NBS1 و سرطان تک‌گیر پستان در زنان کمتر از ۵۵ سال نیز در تحقیق دیگری از این محققین بیان شده است (۳۰).

در مطالعه حاضر مشخص شد که افراد دارای ژنوتیپ

Arg/Arg در اصفهان با خطر افزایش ابتلا به سرطان پستان روبرو هستند. فراوانی توزیع آلل Arg در گروه سرطانی این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل بیشتر (۷۰/۸ درصد) بود. یافته‌های ما در این بررسی مشابه یافته‌های گزارش شده در زنان یونانی، ترکیه‌ای و ژاپنی است(۲۲،۲۷و۲۸). ٦٧/٦ درصد افراد مبتلا به سرطان در رده سنی بعد از یائسگی قرار داشتند و ۷۳ درصد افراد این گروه دارای ژنوتیپ Arg/Arg بودند. آزمون کای دو تفاوت معنی‌دار آماری بین این دو گروه در ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ ژن P۵۳ را مشخص نمود ($p<0.05$). بنابراین بر اساس نتایج این تحقیق زنان واقع در رده سنی بعد از یائسگی با ژنوتیپ Arg/Arg درمقایسه با سایر ژنوتیپ‌ها شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند. پس مرحله یائسگی با تغییر در میزان گیرنده‌های پروژسترون روی بیان پروتئین P۵۳ تأثیر می‌گذارد چون این پروتئین با فعال نمودن آپوپتوز و توقف سیکل سلولی و ترمیم DNA در بروز سرطان دخالت دارد و فعالیت پروآپوپتوتیک در پروتئین P۵۳ به میزان پرولین آن بستگی دارد، ممکن است میزان بیشتر Arg با تاثیر روی فعالیت این ژن در بروز سرطان در مرحله یائسگی تاثیرگذار باشد. با این وجود بررسی نقش پلی‌مورفیسم ژن P۵۳ در ایجاد سرطان پستان نیاز به مطالعات گسترده‌تری دارد. در مطالعه حاضر عوامل زمینه‌ساز بالقوه از قبیل کشیدن سیگار، عادات زندگی و ابتلا به ویروس HPV کنترل نشد. این‌ها موارد مهمی هستند که باید در مطالعات آینده برای ارزیابی پلی‌مورفیسم P۵۳ بررسی شوند. به‌خصوص ابتلا به ویروس HPV بایستی مدنظر باشد زیرا نشان‌داده‌شده‌است که نوع آرژینین‌دار پروتئین در برابر این ویروس ضعیف‌تر بوده و راحت‌تر تخریب می‌شود (۲۰).

**تشکروقدردانی:** منابع مالی این تحقیق از طریق طرح پژوهشی شماره ۳۸۵۳٥٤ معاونت پژوهشی دانشگـــاه علوم پزشکی اصفهان تامین شده‌است و بدین‌وسیله از همکاری آقایان دکترمهدی‌نیکبخت، دکترمنصور صالحی و دکتر محمد ربانی از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در اجرای این طرح تشکر می‌نماییم.

## منابع

1. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. 53P mutations in human cholangiocarcinoma: a review. Liver Int. 2005; 25:704-716.

2. Rohko E, Blanco G, Bloigu E, Soini Y,

Talvensaari-Mattila A, Jukkola A. Adverse outcome and resistance to adjuvant antiestrogen therapy in node-positive postmenopausal breast cancer patients-The role of 53P. Breast 2006; 15: 69-75

3. Soussi T, Beroud C. Assessing T53P status in human tumors to evaluate clinical outcome. Nat Rev Cancer 2001; 1: 233-240.

4. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type 53P differ biochemically and biologically. Mol Cell Biol 1999; 19: 1092-1100.

5. Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, et al. The 53P codon 72 polymorphism and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 1037-1042.

6. Lee JM, Lee YC, Yang SY, Shi WL, Lee CJ, Luh SP, et al. Genetic polymorphisms of 53P and GSTP1, but not NAT2, are associated with susceptibility to squamous-cell carcinoma of the esophagus. Int J Cancer 2000; 89: 458-464.

7. Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tommasino M. Codon 72 polymorphism of 53P and its association with cervical cancer. Lancet 1999; 354: 218-219.

8. Soulitzis N, Sourvinos G, Dokianakis DN, Spandidos DA. 53P codon 72 polymorphism and its association with bladder cancer. Cancer Lett 2002; 179: 175-183.

9. Buyru N, Tigli H, Dalay N. 53P codon 72 polymorphism in breast cancer. Oncol Rep 2003; 10: 711-714.

10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.

11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun, M J. Cancer statistics. CA Cancer Jclin.2007; 57: 43-66.

12. Zavagno G, Meggiolaro F, Pluchinotta A, Bozza F, Favretti F, Marconato R, et al. Influence of age and menopausal status on pathologic and biologic features of breast cancer. Breast 2000; 9(6): 320-328.

13. Asadpour A. Isfahan: First degree of cancer in Iran. Jame Jam 2006; 1942: 15.

14. Silva SN, Moita R, Azevedo AP, Gouveia R, Manita I, Pina JE, et al. Menopausal age and XRCC1 gene polymorphisms: Role in breast cancer risk. Cancer Detect Prev 2007; 31(4): 303-309.

15. Montgomery KG, Gertig DM, Baxter SW, Milne RL, Dite GS, McCredie MR, et al. The HER2 I655V polymorphism and risk of breast cancer in women < age 40 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12(10): 1109-1111.

16. Nexø BA, Vogel U, Olsen A, Ketelsen T, Bukowy Z, Thomsen BL, et al. A specific haplotype of single nucleotide polymorphisms on chromosome 19q13.2-3 encompassing the gene RAI is indicative of post-menopausal breast cancer before age 55. Carcinogenesis 2003; 24(5): 899-904.

17. Shantakumars, Terry MB/Paykin A/Teitelbaum SL/ Britton JA, et al. Age and Menopausal Effects of Hormonal Birth Control and Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer Risk. Am J Epidemoil 2007; 165(10): 1187-98.

18. Spurdle AB, Hopper JL, Dite GS, Chen X, Cui J, McCredie MR, et al .CYP17 promoter polymorphism and breast cancer in Australian women under age forty years. J Natl Cancer Inst. 2001; 93(7):554-555.

19. Becker KA, Lu S, Dickinson ES, Dunphy KA, Mathews L, Schneider SS, et al. Estrogen and progesterone regulate radiation-induced 53P activity in mammary epithelium through TGF-beta-dependent pathways. Oncogene 2005 Sep 22; 24(42): 6345-6353.

19. Pim D, Banks L. 53P polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression. Int J Cancer 2004; 108: 196–199.

20. Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C. Role of 53P polymorphism in the development of papilloma virus associated cancer. Nature 2000; 393: 229–234.

21. Lung FW , Lee TM, Shu BC, Chang FH. 53P codon 72 polymorphism and susceptibility malignancy of colorectal cancer in Taiwan. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130(12): 728-32.

22. Papadakis E.N , Dokianakis D.N , Spandidos D.A. 53P codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of breast cancer, Mol. Cell Biol. Res. Com. 2000;3: 389–392

23. Damin PS, Frazzon PG, Damin C, Roehe A, Hermes V, Zettler C, Alexandre OP . Evidence for an association of T53P codon 72 polymorphism with breast cancer risk Cancer Detection and Prevention. 2006; 30: 523–529.

24. Noma CC, Miyoshi Y , Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Association of 53P genetic polymorphism (Arg72Pro) with estrogen receptor positive breast cancer risk in Japanese women. Cancer Letters. 2004; 210:197–203.

25. Fan R,Wu MT, Miller D,Wain JC, Kelsey KT,Wiencke JK, et al. The 53P codon 72 polymorphism and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000; 9:1037–42.

26. Soulitzis N, Sourvinos G, Dokianakis DN, Spandidos DA. 53P codon 72 polymorphism and its association with bladder cancer. Cancer Lett. 2002; 179:175–83.

27. Zhang ZW, Laurence NJ, Hollowood A, Newcomb P, Moorghen M, Gupta J, et al. Prognostic value of T53P codon 72 polymorphism in advanced gastric adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2004; 10:131–5.

28. Kalemi TG, Lambropoulos AF, Gueorguiev M, Chrisafi S, Papazisis KT, Kotsis A. The association of 53P mutations and 53P codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. Cancer Letters 2005; 222(1): 57–65.

29. Lu J, Wei Q, Bondy ML, Yu TK, Li D, Brewster A, et al. Promoter polymorphism (-786t>C) in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women age younger than 55 years. Cancer 2006; 107(9): 2245-2253.

30. Lu J, Wei Q, Bondy ML, Li D, Brewster A, Shete S, et al. Polymorphisms and haplotypes of the NBS1 gene are associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women <or=55 years. Carcinogenesis. 2006; 27(11): 2209-2216.

# Genetic Predisposing of P53 Codon 72 on Developing of Breast Cancer in Postmenopausal Women in Isfahan

*Faghani M. (Ph.D) [1]- Nasiri E. (Ph.D) [1]- Bahadori M.H. (Ph.D) [1]- Mohammad Ghasemi F. (Ph.D) [1]
*** Corresponding Author:** Faculty of Midicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN
**E- mail: mfaghani2001@yahoo.com**
**Received: 12/Jul/ 2008 Accepted: 21/Oct/2008**

## Abstract

**Introduction**: Breast cancer is one of the most common cancers among women in worldwide. 53P the suppression gene tumor has a principal role in genomic stability and its function is variated by the codon 72 polymorphism.

**Objective:** Investigate the codon 72 polymorphism of P53 and the effect of menopause on the development of invasive breast ductal carcinoma.

**Materials and Methods:** A case–control study was conducted on 96 patients with invasive breast ductal carcinoma and their 96 matched controls in Isfahan. The different genotypes of the codon 72 of P53 gene were identified by using allele-specific polymerase-chain reaction. Breast cancer patients were divided into two groups: postmenopausal and premenopausal. Statistical analysis was performed by using $\chi^2$-test.

**Results:** In control group, the distribution of Arg/Arg, Arg/Pro and Pro/Pro genotypes were 36.5%, 45.8% and 17.7% respectively. The distributions of Arg/Arg, Arg/Pro and Pro/Pro in case group were 70.8%, 21.9% and 7.3% respectively. There is significant statistical difference in the distribution of P53 codon 72 polymorphism between case and control groups ($P<0.001$). In addition, 76% of patients with Arg/Arg genotype were in post-menopause age group ($P=0.05$).

**Conclusion:** The findings of this study indicated that the polymorphism of codon 72 P53 is a genetic predisposing factor for the development of invasive breast ductal carcinoma in the studied sample in Isfahan and most of the patients were in postmenopausal age group.

**Key words:** Polymorphism/ 53P Codon 72/ Breast cancer/ Menopause

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 67, Pages: 94-100


1. Faculty of Midicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN