مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره نوزدهم /زمستان۱۳۹۳/۱۱۷-۱۰۹

ارتباط پلی‌مورفیسم مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی اینترون ۳ ی ژن P53 با سرطان تیروئید در شمال غرب ایران

محمد علی حسین پور فیضی[۱]، رقیه دهقان الوار [۲]، ناصر پولادی[۳]، اسماعیل بابائی[۴]، وحید منتظری[۵]، اشرف فخرجو[۶]، ریحانه روانبخش گاوگانی[۲]، پروین آذرفام[۷]

۱. استادگروه علوم جانوری، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۳۳۵۲۱۶۱-۰۴۱۱، pourfeiz@eastp.ir

۲. کارشناس ارشد ژنتیک مولکولی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۳. استادیار گروه بیولوژی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران.

۴. استادیارگروه علوم جانوری، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

۵. جراح توراکس، بیمارستان نور نجات، تبریز، ایران.

۶. استادگروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۷. کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

سابقه و هدف : نقش پلی مورفیسم مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ ی ژن P53 در افزایش احتمال ابتلا به سرطانهای مختلفی همچون کولورکتال، پستان و ریه گزارش شده است. با این حال نتایج متضادی نیز به دست آمده است و نیاز به مطالعات بیشتر برای درک اهمیت و نقش این پلی‌مورفیسم در افزایش خطر ابتلا به سرطان می‌باشد. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در ژن p53 و خطر ابتلا به سرطان تیروئید است.

مواد و روشها: مطالعه‌ی مورد شاهدی حاضر بر روی ۱۰۵ بیمار تیروئید و ۱۷۰ فرد سالم، که از نظر سن، جنسیت و قومیت با افراد بیمار همسان شده بودند، انجام شد. DNA از نمونه‌های خونی و بافتی این افراد استخراج شد و تعیین ژنوتیپ اینترون ۳ ی ژن p53 بر اساس تجزیه و تحلیل طول محصولات PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید صورت گرفت.

یافته ها : در گروه کنترل و بیمار به ترتیب ۶۲/۹٪ و ۵۳/۳٪ از افراد هیچ درج شدگی ۱۶جفت بازی در ژن p53 ی خود نداشتند، ۷/۱٪ و ۸/۶٪ دارای درج در هر دو آلل بودند و۳۰/۰٪ و ۳۸/۱٪ ژنوتیپ هتروزیگوت داشتند. تفاوت معنی داری در فراوانی های ژنوتیپی و همچنین فراوانی‌های آللی بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

نتیجه گیری: بر اساس مطالعه‌ی حاضر نمی‌توان مضاعف شدگی ۱۶جفت بازی در اینترون ۳ ی ژن p53 را به عنوان یک مارکر خطر ابتلا به سرطان تیروئید در شمال غرب ایران در نظر گرفت.

واژه های کلیدی: اینترون ۳، پلی‌مورفیسم، ژن p53، سرطان تیروئید

وصول مقاله :۹۲/۹/۲۳ اصلاحیه نهایی:۹۳/۵/۵ پذیرش:۹۳/۶/۲۹

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

مقدمه

سرطان تیروئید یک بدخیمی شایع نیست و تنها ۰/۶درصد و ۱/۶درصد همه‌ی سرطانها را به ترتیب در مردان و زنان به خود اختصاص می دهد (۱)، اما با این حال شایع‌ترین بدخیمی سیستم اندوکرین محسوب می‌شود (۲). البته میزان رخداد سرطان تیروئید در کشورهای مختلف متفاوت است که تفاوت در شرایط محیطی و تنوع ژنتیکی می توانند از عوامل اصلی بروز متفاوت در مناطق مختلف باشد (۳). یک مطالعه توسط بنیاد سرطان ایران نشان داده است که ۱/۸ درصد همه‌ی سرطان‌ها و ۷۶/۱ درصد سرطان‌های اندوکرین را نئوپلاسمی غده‌ی تیروئید تشکیل می دهد (۴). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دهنده‌ی افزایش پایدار شیوع سرطان تیروئید به ویژه متداول‌ترین نوع آن یعنی پاپیلاری کارسینوما در بسیاری از کشورهای دنیا است. پاپیلاری کارسینوما جزء کارسینوماهای به خوبی تمایز یافته‌ی تیروئید می باشد. دیگر انواع مهم تومورهای تیروئید عبارتند از: کارسینوماهای به طور ضعیف تمایز یافته، کارسینوماهای تمایز نیافته (آناپلاستیک) و آدنوماهای فولیکولار تیروئید (۵و۴).

P53 یک فاکتور رونویسی شناخته شده است که به توالی‌های اختصاصی بر روی DNA متصل شده و بیان بیش از ۲۵۰۰ ژن هدف را تنظیم می‌کند (۶). P53 در پاسخ به استرس‌های متنوع سلولی نظیر هیپوکسی، فعال شدن نابجای انکوژن‌ها و آسیب DNA فعال شده و بسته به شدت و مدت زمان دوام استرس سبب القای توقف چرخه‌ی سلولی یا آپوپتوز می‌شود (۷). این ویژگی‌ها p53 را تبدیل به یک ژن سرکوبگر حیاتی می‌کنند به نحوی که جهش‌های p53 تقریبا در نیمی از سرطان‌ها یافت می‌شود و به نظر می‌رسد که در نیم دیگر تغییرات مسیرهای ترارسانی در بالادست یا پایین دست p53 و یا مسیرهای تنظیمی p53 عامل اصلی باشد (۸). تحقیقات نشان داده‌اند که جهش‌های P53 در کارسینوماهای به خوبی تمایزیافته و آدنوماهای فولیکولار تیروئید نادر هستند و محدود به کارسینوماهای دارای تمایزیافتگی ضعیف و کارسینوماهای آناپلاستیک می‌باشند. به نظر می‌رسد که این جهش‌ها به عنوان رخداد ثانویه منجر به تمایززدایی بیشتر کارسینوماهای به خوبی تمایز یافته و سوق دادن تومورها به سمت سرطان‌های پیشرفته‌تر آناپلاستیک و دارای تمایز یافتگی ضعیف می‌شوند (۱۰و۹). البته تغییر فعالیت P53 همواره ناشی از جهش نیست و می‌تواند به واسطه‌ی پلی‌مورفیسم‌های خاص نیز ایجاد شود (۱۱). از همین رو شناخت تغییرات مولکولی و پلی‌مورفیسم‌های P53 ممکن است در پیش بینی میزان خطر ابتلا به تومورهای تیروئید و در نتیجه پیشگیری و درمان موثر آن مفید باشد.

در میان پلی مورفیسم‌های اینترونی P53 به نظر می رسد که مضاعف شدگی یک ناحیه ی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ و جانشینی G13964C در اینترون ۶ دارای اهمیت عملکردی باشند (۱۱). پلی مورفیسم اینترون ۳ ی ژن P53 می‌تواند بیان ژن را از طریق تغییر در پیرایش رونوشت اولیه‌ی ژن P53 یا تاثیر بر روی برهمکنش DNA با پروتئین تغییر دهد (۱۲و۱۱). در اینترون ۳ی ژن P53 ازدیاد توالی‌های غنی از G وجود دارد و همین، سبب تشکیل یک ساختار جی چهارگانه (G-quadruplex) در رونوشت اولیه‌ی حاصل از ژن می‌شود که در تنظیم پیرایش متناوب اینترون ۲ نقش ایفا می‌کند (۱۳). پیرایش متناوب اینترون ۲ به نوبه‌ی خود منجر به تولید دو رونوشت متفاوت FSP53 و P53I2 می‌شود که اولی با پیرایش طبیعی (از دست دادن اینترون ۲) سبب تولید ایزوفرم طبیعی P53 و دومی با حفظ اینترون ۲ منجر به تولید ایزوفرم Δ40P53 می‌شود (۱۴). مطالعه Marcel و همکاران، نشان داده است که ساختار جی چهارگانه‌ی پایدار سبب افزایش بیان ایزوفرم طبیعی و کاهش بیان ایزوفرم Δ40P53 می‌شود. مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی ممکن است که با تاثیر گذاشتن روی این ساختار و پایداری آن سبب افزایش بیان ایزوفرم Δ40P53 شود که به نظر می‌رسد یک تنظیم کننده‌ی منفی فعالیت P53ی طبیعی است (۱۳). در یک

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

مطالعه این ویترو بر روی سلول های رده‌ی لمفوبلاستوئید نیز ارتباط بین مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی با کاهش سطح mRNAی p53 و متعاقب آن کاهش ظرفیت ترمیم DNA و شاخص های آپوپتوتیک دیده شده است (۱۵).

تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با نقش پلی‌مورفیسم مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در افزایش خطر ابتلا به سرطان تیروئید صورت نگرفته است، اما مطالعات مورد شاهدی بسیاری ارتباط این پلی‌مورفیسم را با بسیاری از سرطان‌های دیگر مورد بررسی قرار داده‌اند. نقش مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ ی ژن P53، در افزایش خطر ابتلا به سرطان های مختلفی همچون ریه (۱۶)، پستان (۱۹-۱۷)، تخمدان (۲۰) و کولورکتال (۲۱و۱۵) گزارش شده است، هرچند مطالعاتی هم وجود دارد که نتوانسته اند چنین نقشی را تایید کنند (۲۵-۲۲). در مطالعه‌ی حاضر با توجه به اهمیت بالای پلی مورفیسم اینترون ۳ی ژن p53 برای اولین بار به مطالعه ارتباط آن با سرطان تیروئید در بین آذری‌های ساکن استان آذربایجان شرقی، واقع در شمال غرب ایران، پرداخته‌ایم.

روش بررسی

در این مطالعه‌ی شاهد- موردی ۱۰۵ بیمار که در بین سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۱ در بیمارستان‌های امام رضا و نور نجات شهر تبریز تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی قرار گرفته بودند مشارکت داشتند. نمونه‌های بافتی و خونی با رضایت بیماران و رعایت مقررات بیمارستان‌های مربوطه تهیه شدند. همچنین نمونه‌های خونی از ۱۷۰ فرد سالم که هیچ نوع سابقه‌ی سرطان در بین خویشاوندان خود نداشتند و از نظر سن، جنسیت با افراد بیمار همسان شده بودند، به دست آمدند. همچنین هم افراد بیمار و هم افرادکنترل از قوم آذری در شمال غرب ایران بودند.

نمونه‌های خونی در فالکون‌های حاوی EDTA به آزمایشگاه منتقل شدند. نمونه‌های بافتی بیماران که بصورت تازه و تحت نظارت جراح متخصص بدست آمده بودند در تیوب‌های استریل عاری از RNase/DNase قرار داده شدند. تیوب‌ها سپس بلافاصله به نیتروژن مایع منتقل شده و تا مرحله‌ی استخراج DNA در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد در فریزر نگهداری شدند. برای استخراج DNA از نمونه‌های خونی مقدار ۲ سی سی از خون افراد سالم و سرطانی را برداشته و با از استفاده از بافر لیز کننده و سانتریفیوژ، گلبولهای قرمز آن‌ها را لیز کردیم. استخراج DNA هم از گلبول‌های سفید و هم از نمونه‌های بافتی با استفاده از روش پروتئیناز K (روش Salting out) انجام شد و DNA ی حاصل تا انجام مراحل بعدی در دمای 20- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

به منظور تعیین ژنوتیپ در افراد سالم و بیمار تکنیک PCR به کار برده شد. در این راستا به منظور تکثیر ناحیه‌ی در برگیرنده‌ی قطعه‌ی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ از پرایمرهای زیر استفاده شد که توالی آنها از مقاله‌ی Wu و همکاران استنباط شده بود (۱۶) :

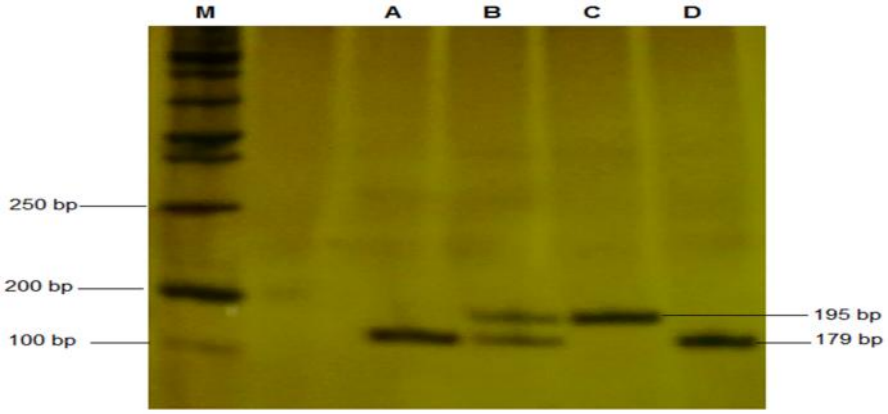
F: 5'-TGGGACTGACTTTCTGCTCTT-3'
R: 5'-TCAAATCATCCATTGCTTGG-3'

هر مخلوط واکنش PCR دارای حجم کلی ۲۵ میکرولیتر و شامل ۱ تا ۲ میکرولیتر DNA (با غلظت متوسط ۲۰۰ نانوگرم)، ۲.۵ میکرولیتر بافر PCR (با غلظت 10X)، ۱ میکرولیتر MgCl2 (با غلظت ۵۰ میلی مولار)، ۰/۵ میکرولیتر dNTP، ۰/۷۵ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رفت و برگشت (با غلظت ۱۰ پیکومول) و ۰/۱۵ میکرولیتر آنزیم Taq DNA polymerase بود. شرایط بهینه‌ی واکنش عبارت بودند از: دناتوراسیون اولیه در دمای $^{\circ}C$ ۹۴ به مدت دو دقیقه و یک چرخه‌ی ۳۲ تایی از دناتوراسیون در دمای $^{\circ}C$ ۹۰ به مدت ۳۰ ثانیه، اتصال پرایمر در دمای $^{\circ}C$ ۵۶ به مدت ۳۰ ثانیه و گسترش در دمای $^{\circ}C$ ۷۲ به مدت ۴۰ ثانیه. در نهایت نیز یک مرحله‌ی گسترش نهایی در دمای $^{\circ}C$ ۷۲ به مدت ۴ دقیقه را داشتیم.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

کلیه مواد آزمایش از شرکت سیناژن – تهران خریداری شدند.

طول قطعه حاصل از واکنش PCR برای آلل‌هایی که فاقد تکرار ناحیه‌ی ۱۶ جفت بازی بودند (A1) ۱۷۹ جفت باز و برای آللهای دارای مضاعف شدگی (A2) ۱۹۵ جفت باز بود. شناسایی آلل‌ها و ژنوتیپ افراد بیمار و سالم با الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل پلی آکریل آمید ۸٪ و رنگ آمیزی با نیترات نقره صورت گرفت (شکل ۱).



شکل۱- الکتروفورز محصولات PCR بر روی ژل پلی اکریل آمید، M: مارکر ۵۰ تایی، A & B: ژنوتیپ فاقد مضاعف شدگی هموزیگوت، B: ژنوتیپ هتروزیگوت، C: ژنوتیپ واجد مضاعف شدگی هموزیگوت

داده های به دست آمده با استفاده از برنامه‌ی SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه‌ی توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف اینترون ۳ در نمونه‌های سرطانی با توزیع فراوانی این سه ژنوتیپ در نمونه‌های شاهد از آزمون مربع کای پیرسون با درجه‌ی آزادی ۲ استفاده شد و P-Value برای هر دو گروه محاسبه گردید (نسبت شانس و سطح اطمینان ۹۵٪ برای تعیین رابطه بین متغیر وابسته و مستقل محاسبه شد و P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد).

یافته ها

مطالعه‌ی حاضر با استفاده از نمونه‌های خونی و بافتی ۱۰۵ بیمار تیروئید و نمونه‌های خونی ۱۷۰ فرد سالم انجام شد. میانگین سنی گروه بیمار۱۳/۲۱±۳۸/۸۰ و گروه کنترل ۱۳/۰۲±۳۸/۳۶ بود. آزمون مربع کای پیرسون برای مقایسه‌ی رده‌ی سنی و توزیع جنسیتی در بین بیماران و افراد سالم انجام شد. نتایج نشان دهنده‌ی عدم اختلاف معنی دار بین دو گروه بیمار و کنترل از نظر سن و جنسیت و در نتیجه همسان سازی تقریبی برای دو این دو متغیر بودند (جدول۱).

بر اساس نتایج آسیب شناختی بیماران مشخص شد که ۸۱ نفر از این ۱۰۵ بیمار به سرطان‌های تیروئید به خوبی تمایز یافته (شامل ۷۵ مورد کارسینومای پاپیلاری، ۴ مورد سرطان فولیکولار و ۲ مورد به سرطان مدولاری) و ۲۴ نفر به آدنومای فولیکولار تیروئید مبتلا بوده اند. اکثر افراد مورد مطالعه سیگار و/یا الکل مصرف نمی‌کردند.

نتایج حاصل نشان دادند که ۵۶ نفر (۵۳/۳٪) از بیماران و ۱۰۷ نفر (۶۲/۹٪) از افراد سالم فاقد مضاعف شدگی ناحیه‌ی ۱۶ جفت بازی در هر دو آلل های اینترون ۳ی ژن p53 بودند، ۴۰ فرد بیمار (۳۸/۱٪) و ۵۱ (۳۰٪) فرد سالم تنها در یک آلل مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی داشتند و ۹ (۸/۶٪) فرد بیمار و ۱۲ (۷/۱٪) فرد سالم دارای مضاعف شدگی در هر دو آلل بودند (شکل۲). بنابراین اختلاف معنی‌داری بین فراوانی‌های ژنوتیپی در دو گروه کنترل و بیمار دیده نشد (P=۰/۲۸۷). به ترتیب در افراد بیمار و سالم فراوانی آلل فاقد مضاعف شدگی ۷۲/۳۸٪ و ۷۷/۹۴٪ و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

فراوانی آلل دارای مضاعف شدگی ۲۷/۶۲٪ و ۲۲/۰۶٪ بود (OR=۱/۳۴۸ ; CI ٪۹۵ (۰/۶۷۴-۰/۰۷۱) (جدول۲). که این نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌داد (P =۰/۳۶۳ ،

جدول ۱- ویژگی‌های سنی، جنسیتی و تومورشناختی افراد مورد مطالعه

	بیمار تعداد (٪)	کنترل تعداد (٪)	ارزش P
سن			
۴۰ سال ≤	۶۹ (٪۶۵/۷)	۱۱۶ (٪۶۸/۲)	۰/۶۶۵
۴۰ سال >	۳۶ (٪۳۴/۳)	۵۴ (٪۳۱/۸)	
جنسیت			
مرد	۲۴ (٪۲۲/۹)	۳۲ (٪۱۸/۸)	۰/۴۲۰
زن	۸۱ (٪۷۷/۱)	۱۳۸ (٪۸۱/۲)	
نوع تومور			
کارسینومای به خوبی تمایز یافته	۸۱	-	
آدنومای فولیکولار	۲۴	-	

جدول ۲ – فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم اینترون ۳ در گروه بیمار و کنترل

ژنوتیپ	بیمار تعداد (٪)	کنترل تعداد (٪)	OR با فاصله‌ی اطمینان ٪۹۵	ارزش P
A1/A1	۵۶ (٪۵۳/۳)	۱۰۷ (٪۶۲/۹)	۰/۶۷۳ (۰/۳۶۸ –۱/۲۳۱)	۰/۱۶۹
A1/A2	۴۰ (٪۳۸/۱)	۵۱ (٪۳۰/۰)	۱/۴۳۶ (۰/۷۶۵ –۰/۶۹۹)	۰/۲۲۷
A2/A2	۹ (٪۸/۶)	۱۲ (٪۷/۱)	۱/۲۳۱ (۰/۳۹۵ – ۳/۸۷۸)	۰/۶۹۳
A1	٪۷۲/۳۸	٪۷۷/۹۴	۰/۷۴۲ (۰/۳۷۱ – ۱/۴۸۳)	۰/۳۶۳
A2	٪۲۷/۶۲	٪۲۲/۰۶	۱/۳۴۸ (۰/۶۷۴–۲/۰۷۱)	

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

بحث

قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان یک فاکتور خطر ثابت شده برای ابتلا به سرطان تیروئید است. به همین دلیل تیروئید به عنوان یک اندام حساس در برابر استرس های سلولیِ منجر شونده به نئوپلازی محسوب می‌شود و در نتیجه وضعیت ژن P53 نیز که در پاسخ به استرس سلولی و آسیب DNA نقش دارد در ابتلا به سرطان تیروئید مهم به نظر می‌رسد (۲۶). حدود ۲۷۵۸۰ جهش سوماتیکی و ۸۵ پلی مورفیسم در ژن TP53 شناخته شده اند (۲۷). یکی از پلی‌مورفیسم‌های مهم مضاعف شدگی یک توالی ۱۶ جفت بازی در اینترون سه است که با توجه به طول کوتاه این اینترون می‌تواند طول آن را تا ۱۵٪ افزایش دهد. به همین دلیل احتمال می‌رود که این مضاعف شدگی بتواند روی بیان ژن از طریق تغییر در پیرایش متناوب یا برهمکنش پروتئین با DNA تاثیر بگذارد و به این ترتیب در افزایش خطر ابتلا به سرطان نقش ایفا کند (۱۲و ۱۱). مطالعه‌ی Marcel و همکاران نشان داده‌اند که در اینترون ۳ ی ژن P53 ازدیاد توالی‌های غنی از G وجود دارد و همین سبب تشکیل یک ساختار جی چهارگانه در رونوشت اولیه‌ی حاصل از ژن می‌شود که می تواند در تنظیم پیرایش متناوب اینترون ۲ نقش ایفا کند. در نتیجه این احتمال وجود دارد که مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی با تاثیر گذاشتن روی ساختار جی چهارگانه و پایداری آن سبب افزایش بیان ایزوفرم Δ40P53 و متعاقبا کاهش فعالیت P53ی طبیعی شود (۱۶و۱۳).

در سال ۲۰۰۲، Wu و همکاران، در یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی نقش مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ را در افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه نشان دادند. آنها همچنین در یک مطالعه‌ی این ویترو بر روی سلولهای رده‌ی لمفوبلاستوئیدی که تحت تاثیر اشعه قرار گرفته بودند به این نتیجه رسیدند که در سلول‌های دارای آلل حاوی مضاعف شدگی سطح mRNAی ژن p53 و نیز ظرفیت ترمیم DNA و شاخص‌های آپوپتوتیک کاهش می‌یابد (۱۶). در همین راستا در سال ۲۰۰۴، Gemignani و همکاران نقش مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی را در افزایش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال و کاهش سطح mRNA ی p53 را در سلول‌های لمفوبلاستوئید نامیرای دارای آلل حاوی مضاعف شدگی نشان دادند (۱۵).

اکثر مطالعات مورد- شاهدی نشان داده‌اند که آلل مضاعف شدگی در میان بیماران در مقایسه با کنترل‌ها فراوانی بالاتری دارد (۱۸و۱۷) ولی در برخی موارد نیز ارتباطی یافت نشده یا آلل مضاعف شده در افراد کنترل فراوانی بیشتری داشته است (۲۵و۲۳). Sagne و همکاران در یک مطالعه‌ی متا آنالیز که دربرگیرنده‌ی ۲۶ مطالعه‌ی مورد- شاهدی در رابطه با سرطان‌های مختلف و بویژه پستان، ریه و روده بود به این نتیجه رسیدند که میزان ارتباط پلی‌مورفیسم مضاعف شدگی در اینترون ۳ با افزایش خطر ابتلا به سرطان از یک تومور به تومور دیگر متغیر است (۲۸). در همین راستا Hu و همکاران نیز بر اساس یک مطالعه‌ی متا آنالیز دیگر که شامل سرطان‌های مختلفی همچون ریه، پستان، تخمدان، کولورکتال و ... بود نشان دادند که پلی‌مورفیسم اینترون ۳ بیشترین ارتباط را با ابتلا به سرطان پستان دارد (۲۹). Sagne و همکاران همچنین در بررسی متا آنالیز خود بیماران را در چهار زیرگروه قرار داده و میزان ارتباط پلی‌مورفیسم اینترون ۳ با افزایش ابتلا به سرطان را در بین آنها مقایسه کردند. در جمعیت‌های هندی و اروپای شمالی ژنوتیپ (A2/A2) و در جمعیت نواحی مدیترانه‌ای هر دو ژنوتیپ هتروزیگوت و هموزیگوت برای آلل مضاعف شده، به طور قابل توجهی در مبتلایان به سرطان در مقایسه با افراد کنترل فراوانی بیشتری داشتند. در زیرگروه ایالات متحده ارتباطی بین هیچ کدام از ژنوتیپ‌ها با افزایش خطر ابتلا به سرطان یافت نشد (۲۸).

در مطالعه‌ی ما فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت A2/A2 و ژنوتیپ هتروزیگوت در میان بیماران بیشتر از فراوانی آنها در افراد سالم بود، بویژه در مورد ژنوتیپ هتروزیگوت اختلاف ۸/۱ درصدی وجود داشت. فراوانی آلل مضاعف

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

شده نیز در میان بیماران تیروئید بیشتر بود، با اینحال اختلاف معناداری وجود نداشت (P=۰/۱۷۹، (۰/۶۷۴-۲/۰۷۱) ۹۵٪ CI ;OR=۱/۳۴۸). عدم تطابق یافته‌های ما با آن دسته از مطالعاتی که ارتباط معناداری را بین مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی با افزایش خطر ابتلا به سرطان گزارش کرده‌اند، می‌تواند ناشی از تفاوت نوع جمعیت و نوع تومور مورد بررسی باشد (۲۹و۲۸).

نتیجه گیری

در این مطالعه که برای اولین بار ارتباط بین پلی مورفیسم مضاعف شدگی ۱۶ جفت بازی در اینترون ۳ی ژن p53 را با افزایش خطر ابتلا به سرطان تیروئید مورد بررسی قرار می‌داد، ارتباط معناداری بین این پلی مورفیسم و افزایش خطر ابتلا به سرطان تیروئید یافت نشد. با این حال در مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی مانند اندازه‌ی کوچک جمعیت مورد مطالعه وجود داشت و برای درک بهتر نقش این پلی‌مورفیسم در پیدایش سرطان، همچنان به مطالعات بیشتر نیاز است، بویژه مطالعه‌ی آن همراه با بررسی پلی مورفیسم‌های دیگر و در قالب هاپلوتایپ می‌تواند مفید باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی مسئولین و پرسنل محترم اتاق‌های عمل بیمارستانهای امام رضا (ع) و نور نجات تبریز که در تهیه‌ی نمونه‌های توموری همکاری داشتند و نیز کارکنان محترم آزمایشگاه رادیوبیولوژی دانشکده‌ی علوم طبیعی دانشگاه تبریز تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Balenović A, Vlasić M, Sonicki Z, Bodor D, Kusić Z. Pregnancy outcome after treatment with radioiodine for differentiated thyroid carcinoma. CollAntropol 2006;4:743-748.
2. Larijani B, Shirzad M, Mohagheghi MA, Haghpanah V, MoosaviJarahi AR, Tavangar SM, et al. Epidemiologic feature of thyroid cancer based on cancer registry data system. Iranian J Publ Health 2005; 34:1-7
3. Sipos JA, Mazzaferri EL.Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. Clinical Oncology 2010;22:395-404.
4. Larijani B, Aghakhani S, Haghpanah V,MoosaviJarahi AR, Bastanhagh MH. Review of thyroid cancer in Iran. Austral - Asian Journal of Cancer 2005;4:199-203.
5. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al .International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002.Cancer Causes Control 2009;20:525-531.
6. Stegh AH. Targeting the p53 signaling pathway in cancer therapy - The promises, challenges, and perils. Expert OpinTher Targets 2012;16:67-83.
7. Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. p53: 25 years after its discovery. Trends in Pharmacological Sciences 2004;25:177-181.
8. Machado-Silva A, Perrier S, Bourdon JC.p53 family members in cancer diagnosis and treatment. Seminars in Cancer Biology 2010;20:57-62.
9. Antico Arciuch VG, Russo MA, Dima M, Kang KS, Dasrath F, Liao XH, et al. Thyrocyte-specific inactivation of P53 and Pten results in anaplastic thyroid carcinomas faithfully recapitulating human tumors. Oncotarget 2011;2:1109-26.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

10. Donghi R, Longoni A, Pilotti S, Michieli P, Della Porta G, Pierotti MA.GeneP53mutations are restricted to poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid gland. The Journal of Clinical Investigation 1993;91:1753-60.
11. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications.Nature Reviews Cancer 2009;9:95-107.
12. Trifa F, Karray-Chouayekh S, Mabrouk I, Baccouche S, Khabir A, Sellami-Boudawara T,et al.Haplotype analysis of P53 polymorphisms: Arg72Pro, Ins16bp and G13964C inTunisian patients with familial or sporadic breast cancer. Cancer Epidemiology 2010;34:184–188.
13. Marcel V, Tran PL, Sagne C, Martel-Planche G, Vaslin L, Teulade-Fichou MP, et al. G-quadruplex structures in TP53 intron 3: role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms. Carcinogenesis 2011;32:271-8.
14. Bourdon JC, Fernandes K, Murray-Zmijewski F, Liu G, Diot A, Xirodimas DP, et al. P53 isoforms can regulate P53 transcriptional activity. Genes Dev 2005;19:2122-2137.
15. Gemignani F, Moreno V, Landi S, Moullan N, Chabrier A, Gutiérrez-Enríquez S, et al.A TP53 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer and with reduced levels of TP53 mRNA. Oncogene 2004;23:1954-1956
16. Wu X, Zhao H, Amos CI, Shete S, Makan N, Hong WK, et al. p53 Genotypes and haplotypes associated with lung cancer susceptibility and ethnicity. J Natl Cancer Inst 2002;94:681-690.
17. Wang-Gohrke S, Becher H, Kreienberg R, Runnebaum IB, Chang-Claude J. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of p53 is associated with an increased risk for breast cancer by the age of50 years. Pharmacogenetics 2002;12:269-272.
18. FaghaniM, GhasemiFM, NikhbakhtM, SalehiM. TP53 PIN3 polymorphism associated with breast cancer risk in Iranian women. Indian Journal of Cancer 2011;48:298-302.
19. Wu D, Zhang Z, Chu H, Xu M, Xue Y, Zhu H, et al. Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. PLoS One 2013;8:e61662.
20. Runnebaum IB, Tong XW, Konig R, Zhao H, Korner K, Atkinson EN, et al. p53- based blood test for p53PIN3 and risk for sporadic ovarian cancer. Lancet 1995;1345:994-994.
21. Perfumo C, Bonelli L, Menichini P, Inga A, Gismondi V, Ciferri E, et al. Increased risk of colorectal adenomas in Italian subjects carrying the p53 PIN3 A2-Pro72 haplotype. Digestion 2006;74:228-235.
22. Osorio A, Pollán M, Pita G, Schmutzler RK, Versmold B, Engel C, et al. An evaluation of the polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro in p53 as breast cancer risk modifiers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Br J Cancer 2008;99:974-7.
23. Alawadi S, Ghabreau L, Alsaleh M, Abdulaziz Z, Rafeek M, Akil N, et al. 53 gene polymorphisms and breast cancer risk in Arab women. Medical Oncology 2011;28:709-715.
24. Lancaster JM, Brownlee HA, Wiseman RW, Taylor J. P53 polymorphism in ovarian and bladder cancer. Lancet 1995;346:182.
25. Buyru N, Altinisik J, Demokan S, Dalay N. P53 genotypes and haplotypes associated with risk of breast cancer. Cancer Detect Prev 2007;31:207-13.
26. Duntas L, Grab-Duntas BM. Risk and prognostic factors for differentiated thyroid cancer. Hell J Nucl Med 2006;9:156-62.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]

27. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P, et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. Hum Mutat 2007;28:622-629.
28. Sagne C, Marcel V, Amadou A, Hainaut P, Olivier M, Hall J.A meta-analysis of cancer risk associated with the TP53 intron 3 duplication polymorphism (rs17878362):geographic and tumor-specific effects. Cell Death Dis 2013;4:e492.
29. Hu Z, Li X, Qu X, He Y, Ring BZ, Song E, et al. Intron 3 16 bp duplication polymorphism of TP53 contributes to cancer susceptibility:a meta-analysis. Carcinogenesis 2010;31:643-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-06-25]