مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال بیست و نهم/شماره ۱۵۷/هفته اول آذر ماه ۱۳۹۰

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۲۰

بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن TP۵۳ در بیماران مبتلا به آندومتریوزیسدر شهر اصفهان

دکتر مهدی نیکبخت دستجردی[۱]، بهرام اسلامی فارسانی[۲]، دکتر روشنک ابوترابی[۱]، دکتر رسول صالحی[۱]، دکتر محمد حسین صانعی[۳]

خلاصه

مقدمه: آندومتریوزیس یک بیماری شایع در زنان می‌باشد که توسط رشد بافت آندومتر در خارج از حفره‌ی رحم ایجاد می‌شود و علت آن همچنان نامعلوم است. کدون ۷۲ اگزون شماره‌ی ۴ ژن P۵۳ دارای پلی‌مورفیسم شایعی است که زمینه‌ی ابتلا به بیماری‌های متعددی از جمله آندومتریوزیس را فراهم می‌نماید.

روش‌ها: در این تحقیق، بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن TP۵۳ در ۹۰ بیمار مبتلا به آندومتریوزیس و ۹۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد در شهر اصفهان انجام شد. ژنوتیپ‌های مختلف کدون ۷۲ ژن TP۵۳ با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase chain reaction یا PCR) مشخص شد.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپ Arg/Arg (Arginine/Arginine) و Pro/Pro (Proline/Proline) به ترتیب در نمونه‌های آندومتریوزیس ۲۸/۹ و ۱۵/۶ درصد و در نمونه‌های سالم ۴۲/۲ و ۳/۳ درصد بود. فراوانی افراد هتروزیگوت Arg/Pro در گروه آندومتریوزیس ۵۵/۶ درصد و در گروه سالم ۵۴/۴ درصد بود. در مقایسه بین فراوانی ژنوتیپ Pro/Pro با دو ژنوتیپ دیگر در دو گروه تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه شاهد و آندومتریوزیس دیده شد.

نتیجه‌گیری: تحقیق حاضر نشان داد که ژنوتیپ Pro/Pro کدون ۷۲ ژن TP۵۳ یک عامل ژنتیکی مستعد کننده برای ابتلا به آندومتریوزیس در شهر اصفهان می‌باشد.

واژگان کلیدی: پلی‌مورفیسم، کدون ۷۲ ژن p۵۳، آندومتریوزیس.

مقدمه

آندومتریوزیس یک بیماری شایع در زنان می‌باشد و خصوصیاتی مشابه تومورهای بدخیم را دارا می‌باشد که علت آن کماکان نامشخص است. این بیماری حدود ۱۰ درصد جمعیت زنان را شامل می‌گردد (۱) و حدود ۱۸ درصد زنان در سن حاملگی به این بیماری مبتلا هستند (۲) که این نسبت در جمعیت زنان نابارور به حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌رسد (۳). آندومتریوزیس توسط رشد بافت آندومتر در خارج از حفره‌ی رحمی ایجاد می‌شود و باعث ایجاد اختلالاتی مانند مقاربت دردناک، قاعدگی دردناک و درد لگنی و نازایی می‌شود (۴). برای توضیح علت این بیماری، تئوری رفلاکس قاعدگی به طور گسترده مطرح شده است. این نظریه می‌گوید ماکروفاژهای صفاق بیماران مبتلا به آندومتریوزیس به طور مؤثر قادر به فاگوسیت کردن بافت آندومتر که از طریق لوله‌های رحمی به صفاق وارد شده‌اند نیستند و سلول‌های آندومتر که زنده می‌مانند رشد موضعی یافته، طی مراحل قاعدگی بعدی

[۱] دانشیار، گروه علوم تشریحی و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه علوم تشریحی و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] دانشیار، گروه پاتولوژی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهدی نیکبخت دستجردی
Email: nikbakht@med.mui.ac.ir

www.mui.ac.ir

بر تجمع آن‌ها افزوده می‌شود (۵).

برخی از نقایص ژنتیکی قابل توارث ممکن است در ایجاد این بیماری نقش داشته باشند (۶). مشخص شده است که کروموزوم شماره‌ی ۱۷ در این بیماری دچار نقص می‌گردد (۷). چون ژن TP۵۳ که یکی از معروف‌ترین ژن‌های مهارکننده‌ی تومور می‌باشد، روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره‌ی ۱۷ واقع است (۸)، آناپلوییدی کروموزوم شماره‌ی ۱۷ ممکن است عملکرد ژن TP۵۳ را مختل ساخته و بنابراین باعث پیشرفت آندومتریوزیس گردد. محصول این ژن یعنی پروتئین TP۵۳ دارای نقش محوری در تعدیل رشد، تقسیم و آپوپتوز سلولی می‌باشد (۹). این ژن در حدود ۶۰ درصد از سرطان‌های انسانی درگیر می‌باشد. موتاسیون ژن TP۵۳ باعث افزایش تزاید سلولی، از دست رفتن آپوپتوز سلولی و افزایش بی‌ثباتی ژنتیکی می‌گردد (۱۰). افرادی که دچار کمبود و یا فقدان این ژن هستند در معرض خطر پیشرفت تومور قرار دارند (۱۱). این ژن دارای ۱۱ اگزون (Exon) می‌باشد (۱۲).

به تازگی مشخص شده است که کدون ۷۲ اگزون شماره‌ی ۴ ژن TP۵۳ دارای پلی‌مورفیسم شایعی است که در نتیجه‌ی آن ممکن است دو آلل ایجاد شود یکی آرژنین (Arg) با توالی CGC (اجتماع سه نوکلئوتید سیتوزین، گوانین، سیتوزین که سه رمز نوکلئوتیدی می‌باشد) و دیگری پرولین (Pro) با توالی CCC (اجتماع سه نوکلئوتید سیتوزین، سیتوزین، سیتوزین). با توجه به امکان وجود این دو آلل سه ژنوتیپ مختلف Arg/Arg، Arg/Pro و Pro/Pro ممکن است ایجاد شوند (۱۳).

این ژنوتیپ‌ها در جمعیت‌های مختلف جغرافیایی و نژادی اثرات متفاوتی در ابتلا به این بیماری دارد و با توجه به این که این پلی‌مورفیسم وابسته به موقعیت جغرافیایی و نژادی است (۱۴) و فراوانی آندومتریوزیس با آن مرتبط است، هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی این پلی‌مورفیسم در زنان مبتلا به آندومتریوزیس و مقایسه‌ی آن با نمونه‌های سالم در شهر اصفهان بود.

روش‌ها

در این مطالعه از ۹۰ نمونه‌ی آندومتریوزیس به عنوان گروه مورد و ۹۰ نمونه‌ی خونی افراد سالم به عنوان شاهد استفاده شد. پس از جمع‌آوری نمونه‌ها، توسط روش‌های استاندارد، DNA استخراج گردید. در مرحله‌ی بعدی توالی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن TP۵۳ توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (Polymerase chain reaction یا PCR) و با استفاده از جفت پرایمرهای اختصاصی برای پرولین و آرژنین تکثیر یافت. سپس محصول PCR روی ژل آگاروز الکتروفورز شده و باندهای تشکیل شده توسط رنگ‌آمیزی Ethidiume bromide قابل مشاهده شد. پس از انجام PCR، ژنوتیپ نمونه‌های آندومتریوزیس و نمونه‌های سالم مشخص گردید.

برای استخراج DNA از نمونه‌های تازه استفاده شد. بافت آندومتریوزیس از بخش‌های جراحی دریافت شد و بعد از تشخیص پاتولوژی به قطعات کوچکی تقسیم گردید و در مرحله‌ی بعد توسط پروتئیناز K هضم گردید. سپس با اضافه نمودن اتانول سانتریفوز انجام شد و در نهایت DNA در لوله‌ی ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری گردید (۱۵، ۳).

سپس سه یا پنج قطعه از برش‌های بافتی به ضخامت ۵-۴ میکرومتر در میکروتیوپ ۱/۵ میلی‌لیتری

www.mui.ac.ir

جمع‌آوری شد و با اضافه نمودن گزیلل سانتریفوز انجام گرفت و پس از آن گزیلل دور ریخته شد. در مرحله‌ی بعد با اضافه نمودن اتانول سانتریفوز انجام شد و در نهایت با استفاده از روش استاندارد، استخراج DNA انجام گرفت (۱۵، ۳)

برای جمع‌آوری نمونه‌های خونی افراد سالم، بعد از همسان کردن افراد سالم با بیماران، حدود ۱ میلی‌لیتر از خون محیطی آن‌ها جمع‌آوری شد و با اضافه نمودن بافر لیز سلولی و سانتریفوز، گلبول‌های سفید و قرمز لیز شدند. سپس با استفاده از روش استاندارد، استخراج DNA انجام گردید (۱۶، ۳).

DNA نمونه‌ها پس از استخراج از بافت‌های آندومتریوزیس و نمونه‌های خونی با روش اسپکتروفتومتری مورد ارزیابی قرار گرفتند.

اندازه‌گیری DNA با اسپکتروفتومتر روشی ساده و در عین حال دقیق است. در این روش، ارزیابی DNA در طول موج ۲۶۰ تا ۲۸۰ نانومتر انجام می‌شود. جذب نوری (OD) در ۲۶۰ نانومتر غلظت DNA را نشان می‌دهد. با تعیین نسبت OD در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر (نسبت $A_{۲۶۰}/A_{۲۸۰}$) می‌توان درجه‌ی خلوص DNA را محاسبه کرد. اگر این عدد بین ۱/۶ تا ۲ باشد، میزان خلوص DNA استخراج شده مطلوب خواهد بود. آلودگی با پروتئین و فنل موجب کاهش چشمگیر در این نسبت می‌شوند. این نسبت میزان صحیح اسیدنوکلئیک را مشخص نمی‌کند بلکه نشان‌دهنده‌ی کیفیت پایین DNA استخراج شده است که استخراج DNA و Purification مجدد را می‌طلبد، در غیر این صورت مراحل بعدی کار با مشکل روبه‌رو خواهد شد.

برای تکثیر توالی پلی‌مورفیک کدون ۷۲ ژن TP53 از PCR استفاده شد. تکثیر پرولین و آرژینین توسط PCR از طریق استفاده از ۳۰۰-۱۰۰ نانوگرم DNA، ۱ واحد تک پلی‌مراز، ۱/۵ میلی‌مول $MgCl_2$ و ۲۰۰ میکرومول از هر یک از dATP، dCTP، dTTP، dGTP و ۲ میکروگرم از هر یک از زوج پرایمرهای اختصاصی انجام گرفت (۱۳).

توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین عبارت از F: GCCAGAGGCTGCTCCCCC و R: CGTGCAAGTCACAGACTT بود؛ توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنین نیز عبارت از F: TCCCCCTTGCCGTCCCAA و R: CTGGTGCAGGGGCCACGC بود.

تنظیم دستگاه ترموسایکلر برای تکثیر توالی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ از ژن TP۵۳ به ترتیب زیر انجام گرفت:

مرحله‌ی اول: Denaturation ابتدایی با دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه.

مرحله‌ی دوم شامل ۳۵ سیکل بود که خود از سه بخش تشکیل شد: Denaturation با دمای ۹۴ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، Annealing با دمای ۵۴ درجه‌ی سانتی‌گراد برای تکثیر پرولین و با دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد برای تکثیر آرژینین و Extension با دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه.

مرحله‌ی سوم: Extension نهایی با دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه.

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

سپس حدود ۲۰ میکرولیتر از محصول واکنش همراه با ۴ میکرولیتر Loading buffer در ژل آگاروز ۲ درصد در بافر TBE × ۰/۵ الکتروفورز شد و روی یک

www.mui.ac.ir

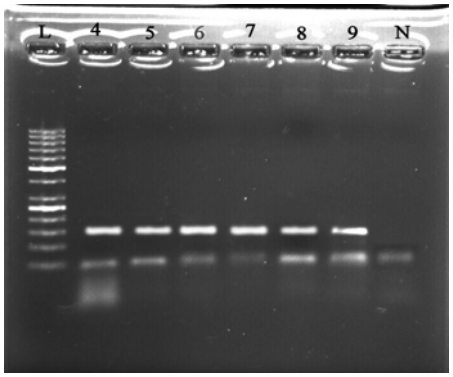
UV Transluminator مشاهده گردید (۲۱، ۳). پس ازالکتروفورز اندازه‌ی محصول PCR برای الل آرژینین ۱۴۱ bp و برای الل پرولین ۱۷۷bp بود.

اطلاعات به دست آمده از طریق نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه‌ی توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ در نمونه‌های آندومتریوزیس با توزیع فراوانی این سه ژنوتیپ در نمونه‌های شاهد از آزمون χ^2 استفاده شد. مقدار P کوچک‌تر از ۰۵/ معنی‌دار تلقی گردید.

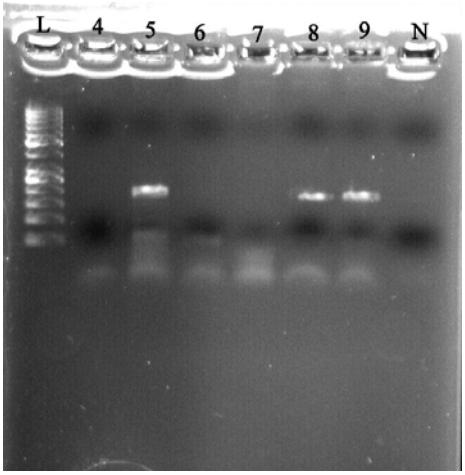
یافته‌ها

در این مطالعه، ۹۰ نمونه‌ی آندومتریوزیس به عنوان گروه مورد و ۹۰ نمونه‌ی خونی از افراد سالم به عنوان گروه شاهد در شهر اصفهان جمع‌آوری و DNA آن‌ها با روش‌های استاندارد استخراج شد. در مرحله‌ی بعد PCR انجام شد. سن نمونه‌ها بین ۲۳ تا ۵۰ سال بود.

برای مشخص نمودن پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ از ژن P۵۳ با استفاده از PCR، آلل آرژینین با اندازه‌ی ۱۴۱ جفت باز (شکل ۱) و آلل پرولین با اندازه‌ی ۱۷۷ جفت باز (شکل ۲) به طور اختصاصی مشخص شد.



شکل ۱. ژن الکتروفورز برای آلل آرژنین
نمونه‌های ۴ تا ۹ دارای باند هستند. L مارکر و N کنترل منفی است. باندهای موجود در انتهای شکل پرایمر دایمر می‌باشند.



شکل ۲. الکتروفورز برای آلل پرولین
نمونه‌های شماره ۵، ۸ و ۹ دارای باند و نمونه‌های ۴، ۶ و ۷ فاقد باند می‌باشند. L مارکر و N کنترل منفی می‌باشد.

توزیع ژنوتیپ‌های کدون ۷۲ در اگزون ۴ در گروه شاهد و بیمار در جدول ۱ نشان داده شده است. تفاوت در توزیع ژنوتیپی در دو گروه مورد بررسی دیده شد.

جدول ۱. توزیع فراوانی ژنوتیپی در گروه شاهد و آندومتریوزیس

ژنوتیپ	آندومتریوزیس	شاهد
Arg/Arg	۲۶ (۲۸/۹)	۳۸ (۴۲/۲)
Pro/Pro	۱۴ (۱۵/۶)	۳ (۳/۳)
Arg/Pro	۵۰ (۵۵/۶)	۴۹ (۵۴/۴)

تفاوت معنی‌دار آماری بین گروه شاهد و آندومتریوزیس از نظر فراوانی ژنوتیپی Pro/Pro دیده شد و این ژنوتیپ در بروز آندومتریوز مؤثر بود (OR = ۵/۳۴، CI : ۱/۴۷–۱۹/۲۹، P < ۰/۰۵).

بحث

تحقیقات نشان داد که عواملی مانند پلی‌مورفیسم ژنتیکی می‌تواند بیان کننده‌ی تفاوت افراد در میزان بروز سرطان باشد. آندومتریوزیس خصوصیاتی مشابه

www.mui.ac.ir

تومورهای بدخیم را دارا می‌باشد که علت آن کماکان نامعلوم است (۱). تغییرات مولکولی از جمله پلی‌مورفیسم ژن TP۵۳ با رشد و توسعه این بیماری ارتباط دارد. پلی‌مورفیسم اشکال متفاوتی دارد که یکی از انواع آن تغییر در کدون و به دنبال آن تغییر در پروتئین ایجاد شده است. این تغییر منجر به ایجاد تفاوت در عملکرد پروتئین اصلی می‌شود. عملکرد طبیعی پروتئین TP۵۳ محافظت از ژنوم در مقابل صدمات وارده است که منجر به ترمیم ژنوم و یا آپوپتوز می‌شود و از این طریق سلول‌های کارسینوژینک را حذف می‌نماید (۱۷). پلی‌مورفیسم شایع G-to-C در ژن TP۵۳ موجب تبدیل آرژینین به پرولین در ساختمان پروتئین می‌شود. نقش پلی‌مورفیسم آرژنین/پرولین در استعداد ابتلا به آندومتریوزیس در چند تحقیق بررسی و نتایج ضد و نقیضی ارائه گردیده است.

Chang و همکاران گزارش نمودند که در یک جمعیت چینی رابطه‌ای بین آلل پرولین و آندومتریوزیس وجود دارد. به گفته‌ی آن‌ها یک نقش حفاظتی از طرف ژنوتیپ هوموزیگوتی Arg/Arg در مقابل بیماری وجود داشت (۸). این رابطه در یک جمعیت تایوان نیز تصدیق شده است (۱۸). طبق نظر این محققان، ژنوتیپ هوموزیگوتی Arg/Arg در کدون ۷۲ استعداد و قابلیت پایینی برای ابتلا به آندومتریوزیس داشت، در حالی که الل هوموزیگوتی یا هتروزیگوتی پرولین استعداد بالاتری برای ابتلا به این بیماری داشت (۱۸). اما این موضوع در یک جمعیت ژاپنی تأیید نشد (۱۹). نتایج مطالعه‌ی Omori و همکاران بر روی یک جمعیت ژاپنی نشان داد که ژنوتیپ Arg/Arg در مقایسه با ژنوتیپ Arg/Pro و Pro/Pro با افزایش خطر ابتلا به آندومتریوزیس ارتباط دارد (۱۹).

در یک بررسی که به تازگی بر روی جمعیتی از شهر میلان در کشور ایتالیا انجام شد، Lattuada و همکاران چنین رابطه‌ای را مشاهده نکردند، بلکه فراوانی بیشتر آلل پرولین در انواع وخیم‌تر این بیماری دیده شد (۲۰). همچنین Ammendola و همکاران در مورد زنان شهر رم در ایتالیا نیز به چنین نتیجه‌ای دست یافتند (۲۱).

در مطالعه‌ای در کشور برزیل، تفاوت معنی‌داری در توزیع پلی‌مورفیسم ۷۲ کدون TP۵۳ بین گروه‌ها مشاهده نشد. با این وجود آلل پرولین در موارد شدیدتر بیماری شیوع بیشتری داشت.

همچنین نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به آندومتریوزیس که در آن‌ها نازایی وجود داشته است، آلل پرولین شیوع بیشتری دارد (۲۲).

بر خلاف این نتایج، Omori و همکاران رابطه‌ای بین آندومتریوزیس و پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ Pro پیدا نکردند (۱۹).

در تحقیق حاضر تفاوت در توزیع فراوانی ژنوتیپی بین افراد گروه شاهد و افراد مبتلا به آندمتریوزیس دیده شد. نتایج این بررسی نشان داد که شاید آلل Pro/Pro را بتوان به عنوان یک خطر احتمالی برای ابتلا به آندومتریوزیس در شهر اصفهان در نظر گرفت. این یافته با نتایج ارائه شده توسط Change بر روی یک جمعیت چینی (۸) و نیز Lattuada بر روی جمعیت شهر میلان ایتالیا (۲۰) همخوانی داشت.

بنا بر نتایج بررسی حاضر می‌توان گفت که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن TP۵۳ یکی از عوامل زمینه‌ساز برای ایجاد آندومتریوزیس در شهر اصفهان محسوب می‌شود و حداقل می‌توان گفت کسانی که این ژنوتیپ را دارند بیشتر مستعد ابتلا به آندومتریوزیس

www.mui.ac.ir

هستند و یا برعکس (یعنی کسانی که مبتلا به آندومتروزیس می‌باشند احتمال این که ژنوتیپ آن ها Pro/Pro باشد بیشتر از بقیه ژنوتیپ‌های Arg/Arg و یا Pro/Arg می‌باشد). به عبارتی ساده‌تر ژنوتیپ Pro/Pro می‌تواند به عنوان یک مارکر برای شناسایی افراد مبتلا به آندومتروزیس در شهر اصفهان باشد. با داشتن این اطلاعات و شناخت این ژنوتیپ غالب می‌توان افراد حاوی این ژنوتیپ را بهتر و زودتر درمان کرد و حتی پیش‌گیری قبل از درمان را به کار برد.

به عنوان مثال موادی مانند چای سبز، هویج و حبوبات و غلات که سیستم ایمنی را قوی می‌کند، برای پیش‌گیری از ابتلا به آندومتریوزیس توصیه شده است و یا برعکس لبنیات کمتر مصرف شود. می‌توان موادی مانند روغن ماهی که باعث افزایش سطح فعالیت آنزیم‌های کبدی شده، سطح استروژن را کاهش می‌دهند را نیز استفاده کرد. با این وجود انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌ی بیشتر همراه با بررسی سایر عوامل زمینه‌ساز که سیستم ایمنی را تضعیف می‌کنند مانند کشیدن سیگار و رژیم غذایی و یا ابتلا به برخی بیماری‌ها لازم است.

تشکر و قدردانی

در پایان از استاد محترم گروه آمار، آقای دکتر سید محسن حسینی، پرسنل محترم گروه پاتولوژی بیمارستان‌های الزهرا (س)، شهید بهشتی و مهرگان و خانم زهرا صفی‌زاده، که ما را در جمع‌آوری بلوک‌های آندومتریوزیس یاری کردند، کمال تقدیر و تشکر را اعلام می‌داریم.

References

1. Chadha DR, Buttram VC, Editor. Current concepts in endometriosis. Proceedings of the Second International Symposium on Endometriosis. Houston, Texas, May 1-3, 1989. New York: John Wiley & Sons. p. 17-23.
2. Wieser F, Schneeberger C, Tong D, Tempfer C, Huber JC, Wenzl R. PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. Fertil Steril 2002; 77(2): 309-12.
3. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ, III. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. Fertil Steril 1982; 38(6): 667-72.
4. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. Hum Reprod Update 2000; 6(1): 37-44.
5. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30(1): 41-61.
6. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. sueT@qimr.edu.au. Fertil Steril 1999; 71(4): 701-10.
7. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, et al. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(4): 792-7.
8. Chang FH, Tzeng DS, Lee TM, Chen TC, Hsu LS, Lung FW. Mutations in the p53 tumor suppressor gene in colorectal cancer in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci 2003; 19(4): 151-8.
9. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 1997; 88(3): 323-31.
10. Vogelstein B. Cancer. A deadly inheritance. Nature 1990; 348(6303): 681-2.
11. Harris CC, Hollstein M. Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1993; 329(18): 1318-27.
12. Knudson AG, Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985; 45(4): 1437-43.
13. 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.
14. Buller RE, Sood A, Fullenkamp C, Sorosky J, Powills K, Anderson B. The influence of the p53 codon 72 polymorphism on ovarian carcinogenesis and prognosis. Cancer Gene Ther 1997; 4(4): 239-45.
15. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. Mol Cell Biol 1999; 19(2): 1092-100.

www.mui.ac.ir

16. Robles AI, Linke SP, Harris CC. The p53 network in lung carcinogenesis. Oncogene 2002; 21(45): 6898-907.
17. Gomez-Lazaro M, Fernandez-Gomez FJ, Jordan J. p53: twenty five years understanding the mechanism of genome protection. J Physiol Biochem 2004; 60(4): 287-307.
18. Hsieh YY, Lin CS. P53 codon 11, 72, and 248 gene polymorphisms in endometriosis. Int J Biol Sci 2006; 2(4): 188-93.
19. Omori S, Yoshida S, Kennedy SH, Negoro K, Hamana S, Barlow DH, et al. Polymorphism at codon 72 of the p53 gene is not associated with endometriosis in a Japanese population. J Soc Gynecol Investig 2004; 11(4): 232-6.
20. Lattuada D, Vigano P, Somigliana E, Abbiati A, Candiani M, Di Blasio AM. Analysis of the codon 72 polymorphism of the TP53 gene in patients with endometriosis. Mol Hum Reprod 2004; 10(9): 651-4.
21. Ammendola M, Gloria-Bottini F, Sesti F, Piccione E, Bottini E. Association of p53 codon 72 polymorphism with endometriosis. Fertil Steril 2008; 90(2): 406-8.
22. Ribeiro Junior CL, Arruda JT, Silva CT, Moura KK. Analysis of p53 codon 72 gene polymorphism in Brazilian patients with endometriosis. Genet Mol Res 2009; 8(2): 494-9.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 29. No 157. 1st week. December 2011 Received: 14.3.2011 Accepted: 11.8.2011

Analysis of TP53 Codon 72 Gene Polymorphism in Patients with Endometriosis in Isfahan

Mehdi Nikbakht Dastjerdi PhD[1], Bahram Eslami Farsani[2], Roshanak Abutorabi PhD[1], Rasul Salehi PhD[1], Mohammad Hossein Sanei MD[3]

Abstract

Background: Endometriosis is a common disease among women which is a result of endometrial tissue growth outside the uterus. However, its cause is still unclear. This study surveyed TP53 codon 72 gene polymorphism among 90 patients suffering from endometriosis and 90 healthy subjects, as the control group, in Isfahan.

Methods: Different genotypes of TP53 codon 72 gene were determined by polymerase chain reaction (PCR).

Findings: The frequency of Arg/Arg (Arginine/Arginine) genotype in subjects with endometriosis and healthy individuals were 28.9% and 42.2%, respectively. In addition, the frequency of Pro/Pro (Proline/Proline) genotype in patients with endometriosis and healthy participants were 15.6% and 3.3%, respectively. The frequency of heterozygotes Arg/Pro was 55.6% in endometriosis patients and 54.45% in healthy subjects. Comparing the frequency of Pro/Pro genotype with the two other genotypes in both groups revealed a statistically significant difference between the control and endometriosis groups [$P < 0.05$; CI = 95%; OR = 5.34 (range: 1047-19.29)].

Conclusion: The present research showed that Pro/Pro genotype of TP53 codon 72 gene is a predisposing genetic factor for endometriosis occurrence in Isfahan.

Keywords: Polymorphism, TP53 codon 72 gene, Endometriosis.

[1] Associate Professor, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] MSc Student, Student Research Committee, Department of Anatomical Sciences and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Mehdi Nikbakht Dastjerdi PhD, Email: nikbakht@med.mui.ac.ir