Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 25, No. 1, Spring 2025, Pages: 65-73

Original article

# Evaluating Genetic Variation in Codon 72 of the *p53* Gene and Its Role in the Incidence of Esophageal Cancer: A Case-Control Study

Reza Alipanah-Moghadam[1], Zahra Farzaneh*[1],Taghi Amiriani*[2], Sara Hoseinzadeh[1], Vadoud Malekzade[3], Abbas Naghizadeh-Baghi[4]

1. Department of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran
2. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran
3. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Medical Sciences, Islamic Azad University, Ardabil Branch, Ardabil, Iran
4. Department of Sport Management, Faculty of Education and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

**** Corresponding authors.*** Tel: +984533534691, Fax: +984533513424,
E-mail: zf066266@gmail.com , dr_amiriani@yahoo.com

**Article info**

**Article history:**
Received: Jul 19, 2025
Accepted: Aug 12, 2025

**Keywords:**
Esophageal Cancer
Polymorphism
*p53* Gene

**ABSTRACT**

***Background:*** *p53* is one of the important gene in suppressing tumor formation. Polymorphism of the *p53* gene in codon 72 is associated with an increased risk of the cancer. This study aimed to evaluate the *p53* codon 72 polymorphism in esophageal cancer patients.

***Methods:*** This case-control study was conducted using 32 patients with esophageal squamous carcinoma and 32 healthy control subjects. The polymorphism of the *p53* gene was determined by using the PCR-RFLP method. Serum P53 levels were evaluated by the ELISA technique.

***Results:*** Our results showed that the frequency of arginine–arginine, arginine–proline and proline-proline genotypes were 18.75, 37.5 and 43.75 in the patient group and 9.53, 56.25 and 34.37 in the control group, respectively. No significant difference was observed between the mean serum levels of P53 protein in the patient group and the control group.

***Conclusion:*** The present study showed that the predominant polymorphism in patients with esophageal squamous cell carcinoma is the proline-proline polymorphism. Accordingly, it can be concluded that the proline-proline variant may play an important role in the pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma, and further investigation of it can lead to improved diagnostic and therapeutic strategies.

How to cite this article: Alipanah-Moghadam R, Farzaneh Z, Amiriani T, Hoseinzadeh S, Malekzade V, Naghizadeh-Baghi A. Evaluating Genetic Variation in Codon 72 of the *p53* Gene and Its Role in the Incidence of Esophageal Cancer: A Case-Control Study. J Ardabil Univ Med Sci. 2025;25(1): 65-73.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

# Extended Abstract

***Background:*** Gastrointestinal cancers are among the most common cancers worldwide, accounting for more than 25% of all cancers and more than one-third of cancer deaths. Among gastrointestinal cancers, esophageal cancer is considered a serious malignancy due to its poor outcome. Esophageal cancer is a highly aggressive malignancy with a poor prognosis and a significant global health impact. It ranks among the top ten most common cancers worldwide and is a leading cause of cancer-related mortality. Two primary histological subtypes dominate its pathology: esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and esophageal adenocarcinoma (EAC), each with distinct etiological and molecular characteristics. In certain regions of Iran, particularly Golestan Province, the incidence of esophageal cancer is markedly elevated compared to global averages, reaching a prevalence of 100 cases per 100,000 individuals across both sexes. Risk factors for esophageal cancer encompass nutritional and environmental influences, biological conditions, and genetic predispositions. Among the genetic factors, the P53 protein plays a critical role in tumor suppression. As a nuclear phosphoprotein, P53 is involved in several key cellular processes, including transcription regulation, apoptosis, DNA repair, and cell cycle control, all essential for maintaining normal cell growth and preventing malignancy. Mutations in the gene encoding the P53 protein can impair its normal function. When this occurs, the defective P53 protein loses its ability to regulate the cell cycle, leading to uncontrolled cell growth and proliferation, ultimately contributing to cancer development. These mutations give rise to various polymorphic forms of the P53 protein, most commonly as single- nucleotide polymorphisms (SNPs), which involve changes to a single base. The majority of these SNPs are located within the non-coding regions (introns) of the *p53* gene. One of the most functionally significant polymorphisms within the coding regions (exons) of the *p53* gene is the codon 72 polymorphism. This variant typically results from the substitution of arginine with proline at position 72, leading to a structural alteration in the P53 protein. This change produces a distinct isoform with modified functional properties and electrophoretic mobility. Numerous studies have demonstrated a strong correlation between the codon 72 polymorphism and the development of various human cancers, including esophageal cancer. The presence of *p53* mutations in esophageal cancer has several clinical implications, such as its association with more aggressive disease and poor outcomes. In regions like Golestan Province in Iran, where esophageal cancer incidence is notably high, investigating the prevalence and impact of *p53* mutations, especially codon 72 polymorphism, can provide valuable insights into local risk factors and guide public health strategies. Thus, the present study was designed to examine the codon 72 polymorphism of the *p53* gene in patients diagnosed with esophageal cancer in Gorgan city, located in Golestan Province.

***Methods:*** A total of 32 individuals with early-stage esophageal cancer and 32 healthy volunteers were enrolled in this case-control study. Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Ardabil University of Medical Sciences, with the ethical code ARUMS.REC.93.64. Patients diagnosed with early-stage esophageal cancer who visited in Sayyad Shirazi Hospital and Deziani Clinic in Gorgan city over the period of one year were recruited for this study. Sampling was conducted following comprehensive diagnostic and paraclinical evaluations to confirm the presence of the disease, and before any surgical intervention or medical treatment. Healthy control subjects were selected based on clinical evaluation by a physician, confirming the absence of any malignancy or underlying health conditions. To ensure the consistency, both patient and control groups were matched for age and sex. After collection, the samples were transported on dry ice to Ardabil University of Medical Sciences for analysis. Serum P53 protein concentrations were determined using a standard ELISA kit. Genomic DNA was isolated from whole blood samples to analyze the codon 72 polymorphism of the *p53* gene. Extraction was performed using a commercial DNA extraction kit (Cina Gene, Iran), and the purified DNA was stored at −20°C until further

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

processing. Polymerase chain reaction (PCR) followed by PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis was conducted. Digestion with the BstUI restriction enzyme and subsequent agarose gel electrophoresis revealed distinct banding patterns: two bands at 110 bp and 149 bp indicated the Pro/Pro genotype; three bands at 110 bp, 149 bp, and 259 bp corresponded to the Arg/Pro genotype; and a single band at 259 bp signified the Arg/Arg genotype.

***Results:*** Statistical comparison showed no significant differences in age or sex distribution between the two groups. Analysis of genotype frequencies revealed that the Pro/Pro polymorphism was most common among patients, whereas the Arg/Pro variant predominated in the control group. Based on our results, the Arg/Arg polymorphism was observed at a notably lower frequency in both the patient and control groups. Statistical analysis using the t-test revealed no significant difference in mean serum P53 protein levels across the various polymorphisms between patients and controls.

***Conclusion:*** The findings of this study indicated that the Pro/Pro genotype is the most prevalent polymorphism among patients with esophageal squamous cell carcinoma. Accordingly, it can be concluded that the Pro/Pro variant may play an important role in the pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. Further research into this polymorphism may contribute to the development of enhanced diagnostic tools and targeted therapeutic approaches.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دوره بیست و پنجم، شماره اول، بهار ۱۴۰۴

مقاله اصیل

# ارزیابی تنوع ژنتیکی در کدون ۷۲ ژن *p53* و نقش آن در بروز سرطان مری: یک مطالعه مورد- شاهدی

رضا علی پناه مقدم[۱]، زهرا فرزانه[۱*]، تقی امیریانی[۲*]، سارا حسین زاده[۱]، ودود ملک زاده[۳]، عباس نقی زاده باقی[۴]

۱. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گلستان، ایران

۳. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران

۴. گروه مدیریت ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

* نویسندگان مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۳۴۶۹۱ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۱۳۴۲۴

پست الکترونیک: zf066266@gmail.com و dr_amiriani@yahoo.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** ژن *p53* به عنوان سرکوب کننده تومور، نقش مهمی در پایداری ژنوم انسانی دارد. پلی‌مورفیسم در کدون ۷۲ ژن *p53* با افزایش خطر ابتلا به سرطان ارتباط دارد و می‌توان آن را به عنوان یکی از شاخص‌های مطرح در استعداد ابتلا به سرطان مری در نظر گرفت. در این پژوهش پلی‌مورفیسم ژن *p53* در کدون ۷۲ در سرطان مری بررسی شده است.

**روش کار:** این مطالعه مورد- شاهدی با بررسی ۳۲ نمونه بیمار مبتلا به کارسینومای سنگفرشی مری و ۳۲ نمونه کنترل انجام شد. پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *p53* با استفاده از روش PCR-RFLP تعیین شد. میزان پروتئین P53 با استفاده از کیت الیزا استاندارد اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** نتایج این مطالعه نشان داد درصد فراوانی پلی‌مورفیسم‌های آرژینین- آرژینین و آرژینین- پرولین و پرولین- پرولین به ترتیب در گروه بیماران ۱۸/۷۵، ۳۷/۵ و ۴۳/۷۵ درصد و در گروه کنترل ۹/۲۵، ۵۶/۲۵ و ۳۴/۵ درصد بود. پلی‌مورفیسم پرولین- پرولین بیشترین پلی‌مورفیسم در گروه بیماران بود. پلی‌مورفیسم آرژینین- پرولین بیشترین پلی‌مورفیسم در گروه کنترل بود. بین میانگین سطوح سرمی پروتئین P53 در گروه بیماران و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** پژوهش حاضر نشان داد پلی‌مورفیسم غالب در بیماران مبتلا به سرطان مری از نوع کارسینومای سنگفرشی، پرولین- پرولین می‌باشد. بر این اساس، می‌توان نتیجه گرفت که واریانت پرولین- پرولین ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز کارسینومای سنگفرشی مری ایفا کند و بررسی بیشتر آن می‌تواند به بهبود راهکارهای تشخیص و درمان منجر شود.

**واژه‌های کلیدی:** سرطان مری، پلی‌مورفیسم، ژن *p53*

**دریافت:** ۱۴۰۴/۴/۲۸ **پذیرش:** ۱۴۰۴/۵/۲۱

## مقدمه

سرطان‌های دستگاه گوارش از سرطان‌های شایع در سراسر جهان بوده و بیش از ۲۵ درصد کل سرطان‌ها و بیش از یک سوم مرگ و میر ناشی از سرطان را شامل می‌شوند [۱]. از بین سرطان‌های دستگاه گوارش، سرطان مری با توجه به پیش آگهی بد و

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

این مقاله تحت شرایط Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License قابل بازنشر است.

نتایج مرگبار آن در اغلب موارد به عنوان یک بدخیمی جدی محسوب می‌گردد [۲]. سرطان مری هشتمین سرطان شایع و ششمین سرطان منجر به مرگ در سطح جهانی می‌باشد [۳]. بروز سرطان مری در برخی از نقاط ایران از جمله استان گلستان به طور قابل توجهی بالاتر از سایر نقاط جهان می‌باشد، بطوری‌که شیوع این بیماری در استان گلستان ۱۰۰ نفر به ازای ۱۰۰۰۰۰ نفر از هر دو جنس می‌باشد [۴،۵]. فاکتورهای خطر سرطان مری شامل عوامل تغذیه‌ای و محیطی، عوامل بیولوژیکی و فاکتورهای ژنتیکی می‌باشند [۴]. یکی از فاکتورهای ژنتیکی که در جلوگیری از ایجاد تومور در بدن نقش مهمی دارد پروتئین P53 می‌باشد. این پروتئین جزءِ فسفوپروتئین‌های هسته‌ای بوده و دارای نقش‌های متعددی در فرآیندهای مختلف مرتبط با تکثیر و رشد سلولی از قبیل رونویسی، آپوپتوز، ترمیم DNA و کنترل چرخه سلولی است [۵]. جهش در ژن کدکننده این پروتئین باعث اختلال در عملکرد آن می‌گردد. در چنین شرایطی پروتئین P53 غیرطبیعی نمی‌تواند چرخه سلولی را کنترل کند و با رشد و تکثیر بیش از اندازه سلول باعث سرطانی شدن سلول می‌شود [۵، ۶]. بیشتر پلی‌مورفیسم ژن *p53* به صورت تک نوکلئیوتیدی بوده و فقط یک باز را تحت تاثیر قرار می‌دهد. اکثر این پلی‌مورفیسم‌ها در مناطق غیرکدکننده (اینترون‌ها) پروتئین P53 یافت می‌شوند. از بین پلی‌مورفیسم‌هایی که در مناطق کدکننده (اگزون‌ها) ژن *p53* یافت می‌شوند و عملکرد پروتئین P53 را شدیدا تحت تاثیر قرار می‌دهند، پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ را میتوان نام برد. پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ معمولا با جابجایی اسید آمینه آرژینین با اسیدآمینه پرولین در موقعیت ۷۲ ایجاد می‌شود که باعث تغییر ساختمانی پروتئین P53 و ایجاد نوع دیگری از پروتئین می‌شود که دارای عملکرد و حرکت الکتروفورزی متفاوتی است. مطالعات متعددی نشان داده است پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *p53* با بروز اکثر سرطان‌های انسان از جمله سرطان مری ارتباط نزدیکی دارد [۷،۸]. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *p53* در بیماران مبتلا به سرطان مری در بیماران شهر گرگان (استان گلستان) می‌باشد.

## روش کار

### انتخاب بیماران و نمونه گیری

در این مطالعه مورد- شاهدی از ۳۲ فرد مبتلا به سرطان مری در مراحل اولیه بیماری به عنوان گروه بیمار و از ۳۲ فرد سالم به عنوان گروه کنترل استفاده گردید. این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با کد ARUMS.REC.93.64 انجام شد. برای این مطالعه از بیماران مبتلا به سرطان مری در مرحله ابتدایی بیماری مراجعه کننده به بیمارستان صیاد شیرازی و کلینیک دزیانی شهرستان گرگان در طول یک سال استفاده شد. نمونه‌گیری بعد از انجام آزمایشات تخصصی و پاراکلینیکی جهت تایید بیماری و قبل از عمل جراحی و هرگونه اقدام درمانی انجام شد. نمونه‌های کنترل شامل افرادی بودند که به تشخیص پزشک در سلامت کامل بوده و سابقه‌ی بدخیمی نداشتند. گروه بیمار و گروه کنترل از لحاظ سن و جنس همسان سازی شده بودند. نمونه‌های خون حدود ۵ سی سی از هر دو گروه بیمار و کنترل اخذ گردید. سرم پس از جداسازی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری شد. خون تام و سرم با استفاده از یخ خشک برای انجام آزمایش به آزمایشگاه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل منتقل گردید. از سرم برای اندازه گیری سطوح سرمی پروتئین P53 با کیت الیزا (CSB-E08334h, China) استفاده گردید. از نمونه خون تام برای استخراج DNA و بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن *p53* استفاده گردید.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

### استخراج DNA و تعیین پلی‌مورفیسم در کدون ۷۲ ژن *p53*

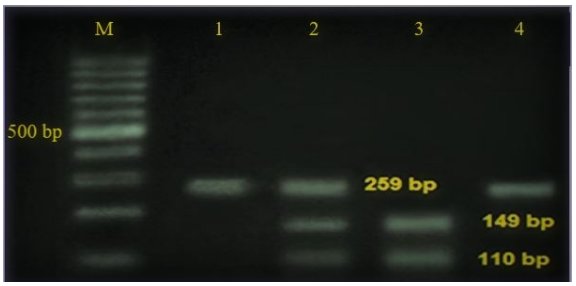
استخراج DNA با استفاده از کیت استاندارد سیناژن، ایران، از خون تام انجام شد. برای این منظور، طبق دستورالعمل سازنده کیت، ۱۰۰ لاندا خون تام با استفاده از محلول همولیزات کاملا بصورت محلول یکنواخت در آمد. سپس، با استفاده از محلول رسوب‌دهنده، پروتئین‌ها رسوب داده شد و از محلول بدست آمده بعد از چندین بار شستشو و سانتریفیوژ در دور rpm ۱۳۰۰۰ DNA استخراج شد. DNA استخراج شده تا زمان انجام PCR و PCR-RFLP در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. برای تهیه مسترمیکس از ۲ میکرولیتر dNTP mix، ۳ میکرولیتر کلرید منیزیم با غلظت ۳ میلی مولار، ۱۰ میکرولیتر بافر تریس با غلظت ۲۰ میلی مولار، ۱ میکرولیتر DNA استخراج شده، ۰/۵ میکرولیتر آنزیم تک پلی مراز (شرکت اینویتروژن، آمریکا) و ۲/۵ میکرولیتر از پرایمرهای ۱ (شرکت ژن فناوران، ایران) (5'-TCTACAGTCCCCCTTGCCGTCC-3') و ۲ (5'-TGTCCCAGAATGCAAGAAGCC-3') با غلظت ۱ میکرومولار استفاده شد. پروتکل دمایی تکثیر توالی ژن *p53* در جدول ۱ نشان داده شده است.

**جدول ۱. پروتکل دمایی تکثیر توالی ژن *p53* در گروه‌های مورد مطالعه**

| تعداد تکرار | زمان (ثانیه) | دما (درجه سانتیگراد) | مراحل |
|---|---|---|---|
| ۱ | ۳۰۰ | ۹۵ | دناتوراسیون اولیه |
| | ۳۰ | ۹۵ | دناتوراسیون |
| ۳۵ | ۳۰ | ۶۵ | اتصال |
| | ۳۰ | ۷۲ | گسترش |
| ۱ | ۶۰۰ | ۷۲ | طویل شدن انتهایی |

### PCR-RFLP

در این روش، ۱۰ میکرولیتر از محصول PCR را با ۲ میکرولیتر از آنزیم *BstUI* (Thermo Scientific, Bsh1236I, U/µL) ، ۲ میکرولیتر بافر آنزیم و ۱۸ میکرولیتر آب دیونیزه مخلوط کرده و به مدت ۸ ساعت در ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد. محصول در ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز گردید. پس از تاثیر آنزیم *BstUI* و الکتروفورز محصول بدست آمده در ژل آگارز، وجود دو باند ۱۱۰ bp و ۱۴۹ bp نشان‌دهنده پلی‌مورفیسم پرولین- پرولین، وجود سه باند ۱۱۰ bp، ۱۴۹ bp و ۲۵۹ bp نشان‌دهنده پلی‌مورفیسم آرژنین- پرولین، و وجود فقط باند ۲۵۹ bp نشان‌دهنده پلی‌مورفیسم آرژنین- آرژنین بود (شکل ۱) [۱].




**شکل ۱. پلی‌مورفیسم ژن *p53* در کدون ۷۲ با تکنیک PCR-RFLP توسط آنزیم *BstUI* ( M: لدر bp ۱۰۰، ۱ و ٤: پلی‌مورفیسم آرژنین- آرژنین، ۲: پلی‌مورفیسم آرژنین-پرولین، و ۳: پلی‌مورفیسم پرولین- پرولین)**

### تجزیه وتحلیل داده‌ها

داده‌ها توسط نرم افزار SPSS-16 و با استفاده از روش‌های آماری آنوا یک طرفه[1]، پیرسون کای اسکوئر[2] و آزمون تی[3] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

یافته‌های مربوط به سن و فاکتورهای آنتروپومتریک گروه‌های بیمار و کنترل در جدول ۲ آورده شده است. از نظر سن و جنس بین گروه بیمار و گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، پلی‌مورفیسم غالب در گروه بیماران پلی‌مورفیسم پرولین- پرولین بود. همچنین،

[1] One-way ANOVA
[2] Pearson's Chi-Squared Test
[3] Student's T-Test

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

پلی‌مورفیسم غالب در گروه کنترل پلی‌مورفیسم آرژینین- پرولین بود. پلی‌مورفیسم آرژینین- آرژینین در هر دو گروه بیمار و کنترل درصد بسیار کمتری را شامل شد (جدول ۳). بر اساس آزمون آماری تی بین میانگین سطوح سرمی پروتئین P53 در پلی‌مورفیسم‌های مختلف در دو گروه بیمار (۳٤/۸۹±٤/٤٤ پیکوگرم در میلی لیتر) و گروه کنترل (۳۸/۸۱±۷/۸۸ پیکوگرم در میلی لیتر) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

**جدول ۲. مقایسه میانگین سن و فاکتورهای آنتروپومتریک در گروه‌های مورد مطالعه**

| متغیر | گروه بیماران (میانگین) | گروه کنترل (میانگین) | p-value |
|---|---|---|---|
| سن (سال) | ۶۲/۸۱±۱۲/۶۷ | ۶۲/۰۳±۱۲/۹۹ | p>۰/۰۵ |
| مرد | ۱٤ | ۱۶ | p>۰/۰۵ |
| زن | ۱۸ | ۱۶ | p>۰/۰۵ |
| شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع) | ۲۲/۱۶±٤/۹۰ | ۲٤/۰۰±۵/۹۷ | p<۰/۰۵ * |

* اختلاف معنی‌دار بین گروه بیمار و گروه کنترل بر اساس آزمون آماری تی مستقل

**جدول ۳. فراوانی پلی‌مورفیسم ژن *p53* در گروه‌های مورد مطالعه**

| پلی‌مورفیسم | بیماران (٪) | کنترل (٪) |
|---|---|---|
| آرژینین- آرژینین | ۱۸/۷۵ | ۹/۲۵ |
| آرژینین- پرولین | ۳۷/۵ | ۵۶/۲۵ |
| پرولین- پرولین | ٤۳/۷۵ | ۳٤/۵ |

## بحث

ژن *p53* که در القای توقف چرخه سلولی و یا آپوپتوز در سلول‌های سرطانی نقش بالقوه‌ای داشته و بعنوان سرکوبگر توموری از رشد تومور جلوگیری می‌کند، یکی از متداول‌ترین ژن‌هایی است که در اکثر سرطان‌های انسانی دچار جهش‌های ژنتیکی شده و عملکرد آن مختل می‌گردد. جهش نقطه‌ای در نواحی کدکننده کدون ۷۲ این ژن می‌تواند به جایگزینی اسید آمینه پرولین بجای اسید آمینه آرژینین منجر شده و عملکرد آن را بشدت تحت تاثیر قرار دهد [۳-۱]. نتایج مطالعه ما نشان داد در بیماران دچار سرطان مری از نوع سنگفرشی بیش از ۸۰ درصد بیماران مورد بررسی دارای پلی‌مورفیسم حاوی پرولین بودند و پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین پلی‌مورفیسم غالب در این بیماران بود. نشان داده شده است جایگزینی نقطه ای در توالی CGC در کدون ۷۲ ژن *p53* که اسید آمینه آرژینین را کد می‌کند با توالی CCC که کدکننده اسید آمینه پرولین می‌باشد باعث ایجاد پروتئین جدید با ویژگی‌های متفاوت بیولوژیک می‌شود [٤, ۵]. همچنین نشان داده شده است پروتئین P53 با ژنوتیپ پرولین/ پرولین بعنوان محرک قوی القاکننده رونویسی عمل کرده و دارای اثرات بسیار ضعیف در القا آپوپتوز است و برعکس پروتئین P53 دارای ژنوتیپ آرژینین برخلاف ژنوتیپ پرولین دارای اثرات مهاری روی تغییر شکل اولیه سلول می‌باشد [۵]. همسو با مطالعه حاضر، مطالعات متعددی حاکی از شیوع بالای پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین در بیماران مبتلا به انواع تومورهای بدخیم می‌باشند که می‌توان به مطالعه جین و همکاران، مطالعه کامپوراکی و همکاران و مطالعه گرانجا و همکاران به ترتیب در سرطان ریه، لوسمی لنفوبلاستیک حاد و سرطان تیروئید اشاره کرد، که نشان دادند میزان پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین در این سرطان‌ها بسیار بیشتر از سایر پلی‌مورفیسم‌ها

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

می‌باشد و این پلی‌مورفیسم با شیوع این سرطان‌ها ارتباط تنگاتنگی دارد [۳،۶،۷]. البته برخی مطالعات غیر همسو هم وجود دارند که در آنها شیوع بالای پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین گزارش نشده است که در این زمینه می‌توان به مطالعه همادی و همکاران و مطالعه میرنژاد و همکاران در سرطان‌های کولورکتال و سرویکس اشاره نمود [۸]. در تفسیر علت تفاوت این یافته‌ها بایستی نوع سرطان که این مطالعات روی آن انجام شده‌اند و نیز نژاد جمعیتی که مورد بررسی قرار گرفته‌اند مورد توجه قرار گیرد، بطوری‌که نشان داده شده است در برخی سرطان‌ها مانند آدنوکارسینوم کولورکتال وجود پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین تاثیر چندانی روی بروز سرطان ندارد و عوامل دیگر ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در بروز آنها موثرند. همچنین نشان داده شده است در برخی نواحی جغرافیایی این پلی‌مورفیسم تاثیر چندانی در بروز سرطان‌های مختلف ندارد [۹،۱۰]. بنابراین نتایج مطالعه ما از جدیدترین گزارش‌ها است که نشان داده است در بیماران مبتلا به سرطان مری از نوع سنگفرشی در منطقه جعرافیایی گلستان پلی‌مورفیسم پرولین/ پرولین غالب بیماران را تشکیل می‌دهد ولی سطوح سرمی پروتئین P53 تغییر محسوسی در این بیماران نداشت.

## نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد پلی‌مورفیسم غالب در بیماران مبتلا به سرطان مری از نوع کارسینومای سنگفرشی پلی‌مورفیسم پرولین- پرولین می‌باشد. بر این اساس، می‌توان نتیجه گرفت که واریانت پرولین- پرولین ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز کارسینومای سنگفرشی مری ایفا کند و بررسی بیشتر آن می‌تواند به بهبود راهکارهای تشخیص و درمان منجر شود.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی اردبیل برای تامین مالی این پژوهش کمال تشکر را دارند همچنین از کلیه بیماران و کادر بیمارستان صیاد شیرازی و کلینیک دزیانی شهرستان گرگان که در انجام این پژوهش یاری رساندند کمال تشکر را دارند.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

## *References*

1- Huang J, Lucero-Prisno III DE, Zhang L, Xu W, Wong SH, Siew C. Ng, et al. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in East Asia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2023;20(5):271-87.
2- Short MW, Burgers KG, Fry VTJAfp. Esophageal cancer. Am Fam Physician. 2017;95(1):22-8.
3- Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi VJCjog. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. Clin J Gastroenterol. 2020;13(6):1010-21.
4- Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Møller H, Boffetta P, Malekzadeh RJEJoC. Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran–a review. Eur J Cancer. 2009;45(18):3156-65.
5- Gholipour M, Islami F, Roshandel G, Khoshnia M, Badakhshan A, Moradi A, et al. Esophageal cancer in Golestan Province, Iran: a review of genetic susceptibility and environmental risk factors. Middle East J Dig Dis. 2016 ;8(4):249–266.
6- Tarazi M, Chidambaram S, Markar SRJC. Risk factors of esophageal squamous cell carcinoma beyond alcohol and smoking. Cancers. 2021;13(5):1-13.
7- Lagares M, Silva K, Barbosa A, Rodrigues D, Costa I, Martins J, et al. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis. Genet Mol Res. 2017;16(3): 1-9.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]

8- Sherr CJ, Bartek J. Cell Cycle–Targeted Cancer Therapies. Annu Rev Cancer Biol. 2017; 1 : 41-57.
9- Pietsch E, Humbey O, Murphy M. Polymorphisms in the p53 pathway. Oncogene. 2006;25(11):1602-11.
10- Shao Y, Tan W, Zhang S. P53 gene codon 72 polymorphism and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case/control study in a Chinese population. Dis Esophagus. 2008;21(2):139-43.
11- Kafshdooz T, Tabrizi AD, Mohaddes Ardabili S, Kafshdooz L, Ghojazadeh M, Gharesouran J, et al. Polymorphism of p53 gene codon 72 in endometrial cancer: correlation with tumor grade and histological type. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9603-6.
12- Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu GJ, Wu TX, Yao X, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: A meta-analysis of the literature. Int J Cancer. 2007;121(7):1481-6.
13- Chen X, Zhang T, Su W, Dou Z, Zhao D, Jin X, et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. Cell Death Dis. 2022;13(11):974.
14- Kampouraki E, Lourou M, Zervou MI, Ampazoglou E-D, Yachnakis E, Katzilakis N, et al. Role of CXCL12, TP53 and CYP1A1 gene polymorphisms in susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia. Oncology Letters. 2021; 22(3): 1-8.
15- Koushik A, Platt RW, Franco ELJCEB, Prevention. p53 codon 72 polymorphism and cervical neoplasia: a meta-analysis review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(1):11-22.
16- Sul J, Yu G-P, Lu Q-Y, Lu M-L, Setiawan VW, Wang M-R, et al. P53 Codon 72 polymorphisms: a case-control study of gastric cancer and potential interactions. Cancer Letters. 2006;238(2):210-23.
17- Jin X, Wu X, Roth JA, Amos CI, King TM, Branch C, et al. Higher lung cancer risk for younger African-Americans with the Pro/Pro p53 genotype. Carcinogenesis. 1995;16(9):2205-8.
18- Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpcao LgV, Ward LSJCl. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. Cancer letters. 2004;210(2):151-7.
19- Homady MH, Salih TS, Al-Jubori MM, Younus MD. Immunohistochemical and molecular studies of p53 and KRAS protein and their relations to colorectal carcinoma. Cihan Univ-Erbil Scient J. 2021;5(1):28-33.
20- Katkoori V, Goli R, Jia X, Callens T, Messiaen L, Jhala N, et al. Prognostic value of molecular alterations in high grade colorectal adenocarcinomas varies in African-Americans and Caucasians. Cancer Res. 2007;67(9):141.
21- Hoyos D, Greenbaum B, Levine AJ. The genotypes and phenotypes of missense mutations in the proline domain of the p53 protein. Cell Death Differ. 2022;29(5):938-45.

[ Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-10-11 ]