بررسی پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 در نمونه‌های اسکواموس سل کارسینومای دهانی و مقایسه آن با افراد سالم به روش PCR

دکتر پرویز دیهیمی[†]*- دکتر مهدی نیکبخت دستجردی- دکتر فرشته مرسلی***- دکتر شادی کاظمی*****

*دانشیار بخش آسیب شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**استادیار بخش آناتومی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

***دندانپزشک

Title: Investigation of p53 codon72 polymorphism in oral squamous cell carcinoma (SCC) specimens and normal population by PCR

Authors: Deyhimi P. Associate Professor*, Nikbakht Dastjerdi M. Assistant Professor**, Morsali F. Dentist, Kazemi Sh. Dentist

Address:*Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences

**Department of Anatomy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences

Background and Aim: A single nucleotide polymorphism at codon 72 of the p53 gene alters the p53 protein structure and affects its activity. This polymorphism depends on geographic regions and race. Also its association with some cancers has been reported. The aim of this study was to investigate this polymorphism in well differentiated oral SCC and normal population in the city of Isfahan.

Materials and Methods: In this case-control study, 20 paraffin blocks of non metastatic and well differentiated oral SCC were selected from the archive of oral pathology department of dental school between 2001 and 2005. 20 whole blood samples from normal people were considered as control group. After DNA extraction, p53 codon 72 polymorphism was determined by polymerase chain reaction (PCR) technique using specific primers of Arg and Pro and agarose gel electrophoresis. Data were analyzed by Fisher's exact test with $p<0.05$ as the level of significance.

Results: The prevalence of Arg/Arg , Arg/Pro and Pro/Pro genotypes in case group were 45%,45% and 10% respectively compared to 45%,50% and 5% in controls. There was no statistical significant difference in p53 codon 72 genotypes distribution between case and control groups.

Conclusion: Based on the results of this study, p53 polymorphism could not be considered as a genetic predisposing factor for oral SCC development in Isfahan.

Key Words: Squamous cell carcinoma; Mouth neoplasm; Codon; Genotype; Exon; Polymorphism; p53; Polymerase chain reaction

چکیده

زمینه وهدف: پلی‌مورفیسم تک نوکلیوتیدی در کدون ۷۲ ژن p53، ساختار پروتیین p53 را تغییر و فعالیت آن را تحت تاثیر قرار می‌دهد .با توجه به اینکه پلی‌مورفیسم مزبور وابسته به موقعیت جغرافیایی و نژادی است و فراوانی برخی از سرطان‌های انسانی را با آن مرتبط دانسته‌اند، هدف از مطالعه حاضر ارزیابی این پلی‌مورفیسم در نمونه‌های SCC دهان ومقایسه آن با افراد سالم در شهر اصفهان بود.

روش بررسی: در این مطالعه case- control ۲۰ بلوک پارافینی با تشخیص SCC غیر متاستاتیک با تمایز خوب حفره دهان از آرشیو بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی در بین سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۸۴ و نیز ۲۰ نمونه خون افراد سالم به عنوان شاهد ،با تکنیک PCR ،مورد مطالعه قرار گرفت. پس از استخراج DNA، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آرژینین و پرولین و نیز الکتروفورز، ژل آگارز پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 مشخص گردید. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی سه ژنوتیپ کدون ۷۲ از آزمون دقیق فیشر با سطح

[†] مؤلف مسؤول: نشانی: تهران- اصفهان - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- دانشکده دندانپزشکی -گروه آموزشی آسیب شناسی دهان و فک و صورت
تلفن: ۷۹۲۲۸۷۹ نشانی الکترونیک: deihimy@dnt.mui.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]

معنی‌داری p<۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: شیوع ژنوتیپ آرژینین/ آرژینین، آرژینین/ پرولین و پرولین / پرولین در بیماران به ترتیب ۴۵٪، ۴۵٪ و ۱۰٪ و در گروه کنترل ۴۵٪، ۵۰٪ و ۵٪ بود که اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: ارتباط بین پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و بعضی سرطان‌ها در مناطق مختلف مشاهده شده است. با این وجود بر اساس نتایج مطالعه حاضر، این پلی‌مورفیسم را نمی‌توان به عنوان عامل مستعد کننده ژنتیکی در ابتلاء به SCC دهان در شهر اصفهان منظور نمود.

کلید واژه‌ها: سرطان دهان؛ کدون ژنوتیپ؛ پلی‌مورفیسم؛ P53؛ PCR

وصول: ۸۵/۱۰/۰۹ اصلاح نهایی: ۸۶/۰۹/۱۲ تأیید چاپ: ۸۶/۱۰/۰۳

مقدمه

SCC دهان یکی از پنج سرطان شایع درسراسر دنیا می‌باشد (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک علت SCC را مولتی فاکتوریال می‌دانند. عوامل خطر شامل استعمال دخانیات، نوشیدن الکل، عفونت ویروسی، اشعه ماوراء بنفش نور آفتاب و عوامل ژنتیکی می‌باشند. اگرچه استعمال دخانیات و استفاده از الکل نقش مهمی در اتیولوژی SCC سروگردن دارند (۲-۶) اما فقط بخشی از افراد مصرف کننده سیگار، الکل دچار این بیماری می‌شوند و در واقع دارای زمینه ژنتیکی برای ابتلاء به این بیماری می‌باشند (۲).

p53 نقش مهمی درکنترل چرخه سلولی و ترمیم ضایعات DNA ایفا می‌کند (۲). موتاسیون ژن p53 باعث افزایش تزاید سلولی، از دست رفتن آپوپتوز و افزایش بی‌ثباتی ژنتیکی می‌گردد (۷). اگرچه موتاسیون p53 دربیشتر از ۵۰٪ سرطان‌های انسانی وجود دارد ولی موتاسیون‌های سلول بنیادی p53 یا به ارث رسیده نادر هستند و تنها درتعداد کمی از سرطان‌ها وجود دارند (۸). بنابراین چنین تصور می‌شود که متغیرهای ژنتیکی معمولp53 در احتمال سرطان‌زایی در عموم جمعیت شرکت می‌کنند. مشخص شده است که کدون ۷۲ اگزون شماره ۴ ژن p53 دارای پلی‌مورفیسم شایعی است که درنتیجه آن ممکن است دو آلل ایجاد شود. یکی آرژینین با توالی CGC و دیگری پرولین با توالی CCC .با توجه به امکان وجود این دو آلل، سه ژنوتیپ مختلف ممکن است ایجاد شود که عبارتند از آرژینین/ آرژینین، پرولین/ آرژینین و پرولین/ پرولین (۹). تحقیقات اخیر حاکی از آن است که پلی‌مورفیسم کدون۷۲ بر روی عملکرد ژن p53 تاثیر دارد و همچنین پروتیین دارای پرولین نسبت به پروتیین دارای آرژینین توانایی کمتری برای القای آپوپتوز در آزمایشگاه نشان می‌دهد. این دو آلل از لحاظ ساختمانی و عملکرد با هم متفاوت هستند و سرطان‌زایی متفاوتی را نشان می‌دهند (۱۰). گزارشات متعدد نشان می‌دهند که میزان بروز سرطان‌های مختلف از جمله سرطان‌ها دهان (۱۱)، سینه (۱۲)، ریه (۱۳)، پروستات (۱۴) و کولورکتال (۱۵) با درصد فراوانی این سه ژنوتیپ مختلف ارتباط دارد. البته دربعضی از مطالعات نظرات مخالفی ارایه شده است (۱۶). از آنجا که مطالعات ژنتیک و به خصوص پلی مورفیسم p53 وابسته به منطقه و موقعیت جغرافیایی و نژادی است (۸)، هدف از این مطالعه، ارزیابی پلی‌مورفیسم در نمونه‌های SCC دهان ومقایسه آن با افراد سالم در شهر اصفهان بود.

روش بررسی

- جمع آوری نمونه‌ها:

در این مطالعه case – control، ۲۱ بلوک پارافینی با تشخیص well differentiated SCC غیر عود کننده و غیر متاستاتیک حفره دهان از آرشیو بخش آسیب‌شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی در بین سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۸۴ به عنوان گروه آزمایش انتخاب شد. از ۲۱ نمونه مورد مطالعه ۱۴ نمونه جنس مذکر و۷ نمونه جنس مونث داشتند. میانگین سنی این گروه از بیماران ۵۷ سال با محدوده سنی ۳۶-۸۴ سال بود. تعداد ۲۰ نمونه خونی افراد سالم و بدون داشتن سابقه ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی که جهت شمارش سلول‌های خونی مراجعه نموده بودند نیز به عنوان گروه شاهد، مورد مطالعه قرار گرفت. جنس و میانگین سنی گروه شاهد مشابه گروه آزمایش انتخاب شد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]

– استخراج DNA:

برای استخراج DNA از بلوک‌های پارافینی، ابتدا سه یا پنج قطعه از برش‌های بافتی به ضخامت ۴–۵ میکرومتر در میکروتیوب ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری و با اضافه نمودن گزیلن سانتریفوژ شد. سپس تو سط روش هضم با پروتیناز K و استخراج با فنل کلروفورم، DNA جداسازی شده و با اضافه نمودن اتانول رسوب داده شد و در نهایت DNA در تیوب های ۱/۵ میلی‌لیتری جمع‌آوری گردید (۱۷). برای استخراج DNA از نمونه‌های خو نی افراد سالم ابتدا حدود ۲ میلی‌لیتر خون محیطی جمع‌آوری گردید، سپس با اضافه نمودن بافر لیز سلولی و سانتریفوژ، گلبول‌های سفید و قرمز لیز شده و سرانجام با استفاده از روش استاندارد، استخراج DNA انجام گرفت (۱۸).

– تکثیر توالی پلی مورفیک کدون ۷۲ ژن p53 توسط PCR:

PCR از طریق استفاده از ۱۰۰–۳۰۰ نانوگرم DNA، ۱ واحد تک پلیمراز، ۱/۵ میلی‌مول MgCl2 و ۲۰۰ میکرومول از هر یک از dATP، dCTP، dTTP، dGTP و ۲ میکروگرم از هر یک از زوج پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین و آرژینین انجام شد (۲). توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین عبارت بودند از:

F[1]: GCCAGAGGCTGCTCCCCC

R[2]: CGTGCAAGTCACAGACTT

توالی پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنیین عبارت بودند از:

F: TCCCCCTTGCCGTCCCAA

R: CTGGTGCAGGGGCCACGC

– ژل الکتروفورز:

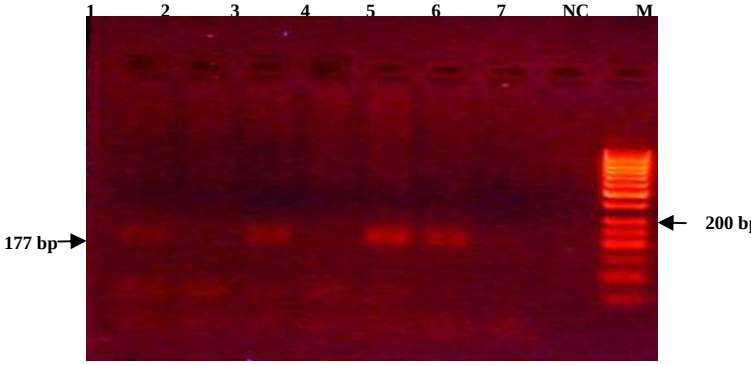
حدود ۲۰ میکرولیتر از محصول واکنش همراه با ۴ میکرولیتر loading buffer در ژل آگارز ۲٪ در بافر 0.5×TBE، الکتروفورز شده و روی یک UV Transluminator مشاهده گردید (۲،۱۱). اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی سه ژنوتیپ مختلف کدون ۷۲ در دو گروه از آزمون دقیق Fisherبا سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ استفاده شد.

1: FORWARD 5 → 3

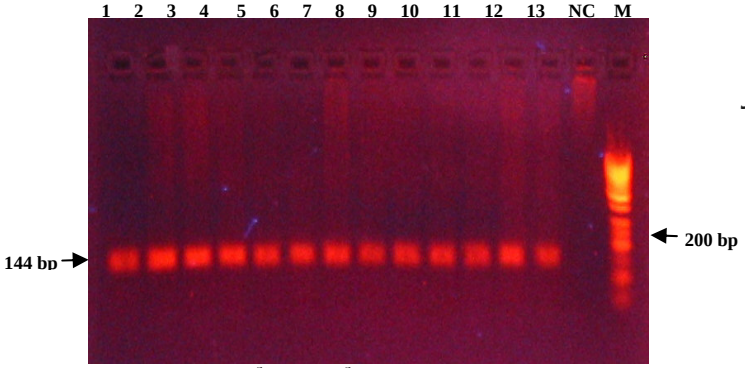
2: REVERSE 3 → 5

یافته‌ها

در نمونه‌های با ژنوتیپ پرولین/ پرولین فقط با پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین باندی با اندازه ۱۷۷bp ایجاد شد (شکل۱) در حالیکه در نمونه‌های با ژنوتیپ آرژینین/ آرژینین فقط با پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنین باندی با اندازه ۱۴۱bp تشکیل گردید (شکل۲).



شکل۱– نمونه‌های با ژنوتیپ پرولین/ پرولین فقط با پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر پرولین باندی با اندازه 177bp ایجاد نموده‌اند. نمونه‌های شماره ۱، ۳، ۵ و۶ دارای باند، نمونه‌های شماره ۲، ۴ و ۷ فاقد باند می‌باشند. bp: base pair
NC:Negative control, M: Marker



شکل۲– نمونه‌های با ژنوتیپ آرژینین/ آرژینین فقط با پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژنیین باندی با اندازه ۱۴۱bp تشکیل داده‌اند. نمونه‌های شماره ۱تا ۱۳ همگی دارای باند می‌باشند. bp:base pair
NC:Negative control, M:Marker

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]

جدول۱- توزیع فراوانی سه ژنو تیپ مختلف کدون ۷۲ دو گروه بیمار و شاهد

گروه	بیماران سرطانی تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	OR (95% CI)
آرژینین/آرژینین	۹ (٪۴۵)	۹ (٪۴۵)	۱
آرژینین/پرولین	۹ (٪۴۵)	۱۰ (٪۵۰)	٪۹۵* (۰/۵۰-۱/۷۸)
پرولین/پرولین	۲ (٪۱۰)	۱ (٪۵)	۱/۸۱** (۰/۱۹-۱۷/۱۲)

*p-value=۰/۵۶۷, Fisher's exact test

**p-value=۰/۵۳۸, Fisher's exact test

OR=Odd's ratio
CI=Confidence interval

از ۲۱ نمونه سرطانی مورد آزمایش، یکی از نمونه‌ها با هیچ یک از پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر آرژینین و پرولین باند تشکیل نداد. نتایج ۲۰ نمونه دیگر سرطانی و نیز ۲۰ نمونه خونی افراد سالم در جدول۱ ارایه شده است. همانطور که مشاهده می شود هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر انواع ژنوتیپ بین افراد سالم و بیمار یافت نشد.

بحث و نتیجه‌گیری

ژن p53 که بر روی بازوی کوتاه کروموزم ۱۷ قرار دارد مهمترین ژن مهار کننده تومور می‌باشد که در اکثر سرطان‌ها دچار موتاسیون می‌شود و میزان موتاسیون این ژن در سرطان‌های انسانی بسته به ناحیه جغرافیایی از ۳۰ تا ۷۰ درصد متفاوت است (۲۰،۱۹).

وجود یک SNP (Single Nucleotide Polymorphism) در اگزون۴ ژن p53 باعث حضور آرژینین یا پرولین در کدون ۷۲ می‌گردد (۹). این پلی‌مورفیسم تحت تاثیر نژاد و موقعیت جغرافیایی است (۸). مشخص شده است که پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 در برخی از انواع سرطان‌های انسانی به عنوان یک ریسک فاکتور محسوب می‌شود (۱۱-۱۵). Storey و همکاران نشان دادند که در سرطان گردن رحم مرتبط با HPV (Human Papilloma Virus) بیان بیش از اندازه پروتیین هموزیگوس آرژینین‌p53 وجود دارد و مشخص نمودند که افراد هموزیگوس آرژینین‌p53 هفت برابر مستعد تر از سایر ژنوتیپ‌ها برای ابتلا به سرطان گردن رحم مرتبط با HPV می‌باشند (۹). این یافته توسط مطالعات دیگر نیز تایید شده است (۲۱-۲۳) هرچند که توسط برخی از محققین رد شده است (۲۴-۲۷). تنوع روش‌های آزمایشگاهی در تعیین توالی p53 ممکن است مسیول اختلاف در یافته‌ها باشد (۲۸). در مطالعات دیگر احتمال ابتلا به سرطان‌های مثانه (۲۹) و کاردیا (۳۰) در ژنوتیپ هموزیگوس آرژینین p53 بیش از سایر ژنوتیپ‌ها گزارش شده است.

از طرف دیگر نشان داده شده است افرادی که دارای ژنوتیپ هموزیگوت پرولین‌p53 هستند احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان (۳۱)، ریه (۳۲) و پروستات (۳۳) دارند.

در تحقیق حاضر، از طریق تجزیه و تحلیل ۲۰ نمونه سرطانی SCC دهان و مقایسه آن با ۲۰ نمونه خونی افراد سالم در شهر اصفهان ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و SCC دهانی مشاهده نشد. این ژنوتیپ‌ها در شهر اصفهان بدین صورت بدست آمد که۴۵٪ افراد ژنوتیپ آرژینین/ آرژینین و۵۰٪ افراد ژنوتیپ آرژینین/ پرولین و تنها ۵٪ افراد ژنوتیپ پرولین/ پرولین داشتند، که با نتایج بدست آمده توسط Shen و همکاران در آمریکا (۲)، Humbey و همکاران درفرانسه (۳۳)، Giannoudis و همکاران در لیورپول انگلیس (۳۴) و Hamel و همکاران در کانادا (۳۵) Brenna و همکاران در برزیل (۳۶) Summersgill و همکاران در آمریکا (۳۷) و Mc Williams و همکاران در آمریکا (۳۸) مطابقت دارد، در حالی که با نتایج Chen و همکاران در تایوان (۳۹) و Jacobs و

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]

همکـاران در انگلـیس (۴۰) مغـایر اسـت. علـت وجـود چنـین تفاوت‌هایی در یافته‌های محققین می‌تواند ناشی از تنوع نژادها و موقعیت‌های جغرافیایی و نیز اخـتلاف در عـادات زنـدگی در هـر منطقه باشد. در مطالعه حاضر عوامل زمینـه‌سـاز بـالقوه از قبیـل کشیدن سیگار، عادات زندگی و ابـتلا بـه ویـروسHPV کنتـرل نشد. اینها موارد مهمی هستند که در مطالعات آینده برای ارزیابی پلی‌مورفیسم p53 بایستی مورد بررسـی قـرار گیرنـد. بخـصوص ابتلا به ویروسHPV بایستی مد نظر باشد، زیرا نشان داده شـده است که نوع آرژینین‌دار پروتیین در برابر این ویروس ضـعیف‌تـر بوده و راحت تر تخریب می‌شـود (۹). بنـابراین بـا وجـود چنـین یافته‌های متفاوت، بررسی نقش پلی‌مورفیسم ژن p53 در ایجـاد سرطان SCC نیاز به مطالعات گسترده‌تری دارد.

منابع:

1- Pisani P, Bray F, Parkin DM.Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer. 2002 Jan 1;97(1):72-81.

2- Shen H, Zheng Y, Sturgis EM, Spitz MR, Wei Q.p53 codon 72 polymorphism and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. Cancer Lett. 2002 Sep 26;183(2):123-30.

3- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GW. Contemporary Oral & Maxillofacial Pathology. 1st ed.St. Louis : Mosby; 1997, ch 6, P 164-188.

4- Neville BW, Damm DD, Allen CM , Bouquot J, Neville B. Oral and Maxillofacial Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders ;2001 , ch 10,P 337 -339.

5- Shafer WG, Hine MK ,Levy BM.A Textbook Oral Pathology.4th ed. Philadelphia : Saunders;1983 ,ch 2,P 92 -130.

6- Regezi JA , Sciubba JJ ,Jordan RC. Oral pathology: Clinical Pathologic Correlations.3rd ed. Philadelphia: Saunders,ch 2, P 61- 89.

7- Vogelstein B. Cancer. A deadly inheritance. Nature. 1990 Dec 20-27;348(6303):681-2.

8- Beckman G, Birgander R, Själander A, Saha N, Holmberg PA, Kivelä A, Beckman L. Is p53 polymorphism maintained by natural selection? Hum Hered. 1994 Sep-Oct;44(5):266-70.

9- Storey A, Thomas M, Kalita A, Harwood C, Gardiol D, Mantovani F, Breuer J, Leigh IM, Matlashewski G, Banks L. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. Nature. 1998 May 21;393(6682):229-34.

10- 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 Feb;19(2):1092-100.

11- Katiyar S, Thelma BK, Murthy NS, Hedau S, Jain N, Gopalkrishna V, Husain SA, Das BC. Polymorphism of the p53 codon 72 Arg/Pro and the risk of HPV type 16/18-associated cervical and oral cancer in India. Mol Cell Biochem. 2003 Oct;252(1-2):117-24.

12- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF.A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Oct;8(10):843-54.

13- Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Oct;9(10):1037-42.

14- Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Nakazato H, Okugi H, Koike H, Ono Y, Ito K, Kurokawa K, Yamanaka H. A p53 codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese. J Biomed Sci. 2003 Jul-Aug;10(4):430-5.

15- 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 Apr;19(4):151-8.

16- Settheetham-Ishida W, Singto Y, Yuenyao P, Tassaneeyakul W, Kanjanavirojkul N, Ishida T.Contribution of epigenetic risk factors but not p53 codon 72 polymorphism to the development of cervical cancer in Northeastern Thailand. Cancer Lett. 2004 Jul 16;210(2):205-11.

17- Provan AB, Hodges E, Smith AG, Smith JL. Use of paraffin wax embedded bone marrow trephine biopsy specimens as a source of archival DNA. J Clin Pathol. 1992 Sep;45(9):763-5

18- Fischer PM, Lane DP. Small-molecule inhibitors of the p53 suppressor HDM2: have protein-protein interactions come of age as drug targets? Trends Pharmacol Sci. 2004 Jul;25(7):343-6.

19- Wang C, Ivanov A, Chen L, Fredericks WJ, Seto E, Rauscher FJ 3rd, Chen J.MDM2 interaction with nuclear corepressor KAP1 contributes to p53 inactivation. EMBO J. 2005 Sep 21;24(18):3279-90. Epub 2005 Aug 18.

20- Gudleviciene Z, Didziapetriene J, Ramael M, Uleckiene S, Valuckas KP. Human papillomavirus and p53 polymorphism in Lithuanian cervical cancer patients. Gynecol Oncol. 2006 Sep;102(3):530-3. Epub 2006 Feb 20.

21- Zehbe I, Voglino G, Wilander E, Genta F, Tommasino M. Codon 72 polymorphism of p53 and its association with cervical cancer. Lancet. 1999 Jul 17;354(9174):218-9.

22- Agorastos T, Lambropoulos AF, Constantinidis TC, Kotsis A, Bontis JN p53 codon 72 polymorphism and risk of intra-epithelial and invasive cervical neoplasia in Greek women. Eur J Cancer Prev. 2000 Apr;9(2):113-8.

23- Helland A, Langerød A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, Børresen-Dale AL. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature. 1998 Dec 10;396(6711):530-1; author reply 532.

24- Hildesheim A, Schiffman M, Brinton LA, Fraumeni JF Jr, Herrero R, Bratti MC, Schwartz P, Mortel R, Barnes W, Greenberg M, McGowan L, Scott DR, Martin M, Herrera JE, Carrington M. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature. 1998 Dec 10;396(6711):531-2.

25- Helland A, Langerød A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, Børresen-Dale AL. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. Nature. 1998 Dec 10;396(6711):530-1.

26- Lanham S, Campbell I, Watt P, Gornall R: p53

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]

polymorphism and risk of cervical cancer. The Lancet. 1998 Nov 352(9140):1631.

27- Makni H, Franco EL, Kaiano J, Villa LL, Labrecque S, Dudley R, Storey A, Matlashewski G. p53 polymorphism in codon 72 and risk of human papillomavirus-induced cervical cancer: effect of inter-laboratory variation. Int J Cancer. 2000 Aug 15;87(4):528-33.

28- Soulitzis N, Sourvinos G, Dokianakis DN, Spandidos DA. p53 codon 72 polymorphism and its association with bladder cancer. Cancer Lett. 2002 May 28;179(2):175-83.

29- Zhang ZW, Newcomb P, Hollowood A, Feakins R, Moorghen M, Storey A, Farthing MJ, Alderson D, Holly J. Age-associated increase of codon 72 Arginine p53 frequency in gastric cardia and non-cardia adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2003 Jun;9(6):2151-6.

30- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 Oct;8(10):843-54.

31- Fan R, Wu MT, Miller D, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. The p53 codon 72 polymorphism and lung cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2000 Oct;9(10):1037-42.

32- Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, Nakata S, Takei T, Nakazato H,et al. A p53 codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese. J Biomed Sci. 2003 Jul-Aug;10(4):430-5.

33- Humbey O, Cairey-Remonnay S, Guérrini JS, Algros MP, Mougin C, Bittard H, Aubin F. Detection of the human papillomavirus and analysis of the Tp53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in penile squamous cell carcinomas. Eur J Cancer. 2003 Mar;39(5):684-90.

34- Giannoudis A, Graham DA, Southern SA, Herrington CS.p53 codon 72 ARG/PRO polymorphism is not related to HPV type or lesion grade in low- and high-grade squamous intra-epithelial lesions and invasive squamous carcinoma of the cervix. Int J Cancer. 1999 Sep 24;83(1):66-9.

35- Hamel N, Black MJ, Ghadirian P, Foulkes WD.No association between p53 codon 72 polymorphism and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 2000 Feb;82(4):757-9.

36- Brenna SM, Zeferino LC, Pinto GA, Souza RA, Andrade LA, Vassalo J, Martinez EZ, Syrjänen KJ. p53 expression as a predictor of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2002 May-Jun;12(3):299-303.

37- Summersgill KF, Smith EM, Kirchner HL, Haugen TH, Turek LP.p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000 Sep;90(3):334-9.

38- McWilliams JE, Evans AJ, Beer TM, Andersen PE, Cohen JI, Everts EC, Henner WD.Genetic polymorphisms in head and neck cancer risk. Head Neck. 2000 Sep;22(6):609-17.

39- Chen YC, Xu L, Guo YL, Su HJ, Hsueh YM, Smith TJ, Ryan LM, Lee MS, Chaor SC, Lee JY, Christiani DC. Genetic polymorphism in p53 codon 72 and skin cancer in southwestern Taiwan. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2003 Jan;38(1):201-11.

40- Jacobs IJ, Harwood CA, storey A, Al-Jahani RM, Rayan A, Rosenthal AN: p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK. The Lancet. 1998 Sep; 352(9131):871-2.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-28]