

١٩٥٤

با سپاس فراوان از راهنمایی ارزنده اساتید ارجمند:

سرکار خانم دکتر نسرین قاسمی

جناب دکتر سید محمدرضا مرتضوی زاده

جناب دکتر منصور مقیمی

تقدیر و تشکر از زحمات بی شائبه همکاران گرانقدر:

اعضای کمیته پژوهشی و کمیته متدولوژی دانشگاه

استاد ارجمند دکتر مژگان کریمی

دکتر مظفری مدیر پژوهشی دانشگاه

دکتر اسلامی رئیس بیمارستان شهید صدوقی

دکتر عبدلی مدیر مرکز باروری و ناباروری یزد

دکتر بوذرجمهری رئیس مرکز پرتودرمانی شهید رمضان زاده

آقای حسین فضلی سوپروایزر آزمایشگاه ژنتیک

خانم نجمه راستی کارشناس ژنتیک

خانم شمسی کارشناس آمار

خانم نسیم زارع بایگانی پاتولوژی بیمارستان مادر

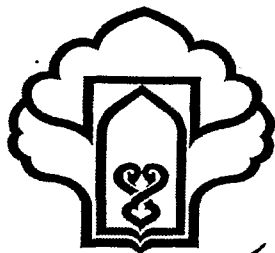
خانم شفیعی مسئول دفتر کمیته پژوهشی دانشگاه

دکتر امیرحسین امامی میبیدی

دکتر لطیفه جباری مسئول کمیته تحقیقات دانشجویی

و کلیه عزیزانی که در روند اجرای تحقیق، ما را یاری نمودند و نامشان از قلم افتاد.

۸۷/۱۱۰۵۸۵۷
۸۷/۱۲/۶



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی
شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ مدرک دکتری عمومی

عنوان:

بررسی فراوانی پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53
در مبتلایان به سرطان اندومتر

استاد راهنما:

دکتر نسرين قاسمی

اساتید مشاور:

دکتر سید محمدرضا مرتضوی زاده

دکتر منصور مقیمی

۱۳۸۷ / ۱۱ / ۱۴

نگارش:

علی آتش افزا

سال تحصیلی ۸۷-۱۳۸۶

۱۰۹۰۵۴

۱۰۹۰۵۴

به ریشه های وجودم

پدر و مادر

که زندگی ام، برایشان همه "رنج" بوده و وجودشان، برایم همه "مهر"

به روان پاک برادرم

شهید دکتر محمد آتش افزا

به همسر مهربانم، مریم

که همواره حامی ام بوده است در تلخ و شیرین زندگی

خلاصه:

ژن P53 به عنوان سرکوب کننده تومور، نقش مهمی در پایداری ژنوم دارد. پلی مورفیسم G به C در کدون ۷۲ از ژن P53 با افزایش خطر ابتلا به سرطان های ریه، نازوفارنکس، دهان، پستان، پروستات و کولورکتال ارتباط دارد و شاید بتوان آن را به عنوان مارکر استعداد ابتلا به سرطان اندومتر در نظر گرفت.

این مطالعه توصیفی - تحلیلی با بررسی نمونه خون محیطی ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان اندومتر و ۳۲ نمونه شاهد در شهر یزد انجام شده است. توزیع فراوانی ژنوتیپ های مختلف کدون ۷۲ ژن P53 با استخراج DNA و استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) تعیین شد. اطلاعات جمع آوری شده در نرم افزار SPSS وارد شد و از آزمون Chi-Square جهت آنالیز داده ها استفاده شد.

میانگین سنی بیماران ۵۳/۱۶ سال بود، که از نظر آسیب شناسی در دو زیرگروه اندومتریوئید (۲۵ نفر) و نان اندومتریوئید (۵ نفر) قرار گرفتند. در گروه شاهد توزیع ژنوتیپی پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53 برای ژنوتیپ های Arg/Arg، Arg/Pro و Pro/Pro به ترتیب ۱۲/۵٪، ۶۵/۶٪ و ۲۱/۹٪ بود. توزیع ژنوتیپ در گروه مورد در ۶/۷٪ درصد نمونه ها Arg/Arg، در ۵۰٪ درصد نمونه ها Arg/Pro و در ۴۳/۳٪ درصد نمونه ها Pro/Pro بود. تفاوت آماری معنی دار بین توزیع این پلی مورفیسم ژن p53 در گروه شاهد و سرطانی دیده نشد. ($P\text{-value} > 0.1$)

فراوانی آلی و ژنوتیپی در نوع ۱ و ۲ کانسرو بر حسب Stage و Grade تعیین شد. ال Pro در جمعیت سرطانی نسبت به گروه شاهد افزایش داشت، اما از نظر آماری معنادار نبود. پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 ممکن است یک عامل ژنتیکی مستعد کننده برای ابتلا به سرطان اندومتر در یزد باشد، ولی لازم است مطالعات با حجم نمونه وسیعتر صورت گیرد.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۷	کلیات
۹	بیان مسأله
۱۰	مروری بر مطالعات مشابه
۱۸	اهداف، فرضیات و سؤالات پژوهشی
	فصل دوم: روش کار
۲۰	جامعه آماری
۲۰	نمونه گیری
۲۱	استخراج DNA
۲۲	اندازه گیری غلظت DNA
۲۳	واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR)
۲۶	الکتروفورز محصول بر روی ژل آگاروز
۲۶	تجزیه و تحلیل داده ها
۲۷	محدودیت ها، مشکلات اجرایی و اخلاقی

فصل سوم: نتایج

نتایج ۳۰

جداول و نمودارها ۳۲

فصل چهارم: بحث

بحث ۴۱

پیشنهاد ۴۵

خلاصه انگلیسی ۴۶

منابع و مأخذ ۴۷

فهرست جداول و نمودارها

عنوان	صفحه
جدول ۱- مشخصات کلینیکی بیماران	۳۲
جدول ۲- توزیع فراوانی ژنوتیپی در گروه مورد و شاهد	۳۳
جدول ۳- توزیع فراوانی آللها در گروه مورد و شاهد	۳۵
جدول ۴- توزیع فراوانی ژنوتیپها در گروه مورد بر حسب نوع سرطان اندومتر	۳۶
جدول ۵- توزیع فراوانی آللها در گروه مورد بر حسب نوع سرطان اندومتر	۳۷
جدول ۶- توزیع فراوانی ژنوتیپها در گروه مورد بر حسب Stage	۳۸
جدول ۷- توزیع فراوانی ژنوتیپها در گروه مورد بر حسب Grade	۳۹
نمودار ۱- مقایسه توزیع فراوانی ژنوتیپ افراد مبتلا به سرطان اندومتر و گروه شاهد	۳۴

فصل اول

مقدمه

(Introduction)

کلیات:

کارسینوم اندومتر شایعترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان در کشورهای توسعه یافته است و ۷٪ تمامی سرطانها را در زنان شامل می شود. سرطان اندومتر چهارمین سرطان شایع در زنان بعد از سرطان ریه، پستان و کولون است. آدنوکارسینوم اندومتر عموماً بیماری زنان یائسه است و در بیشتر زنان در دهه ۶ و ۷ زندگی اتفاق می افتد، لیکن ۲۵٪ موارد آن در زنان غیریائسه اتفاق می افتد. میزان بروز کارسینوم اندومتر طی ۵۰ سال گذشته افزایش یافته است که اغلب به دلیل بالا رفتن سن افراد، افزایش شیوع شرایط مستعد کننده مانند چاقی و بهبود روشهای تشخیصی می باشد. پیش آگهی کلی بیماری خوب است. (میزان بقای حدود ۷۵٪) (۱)

دواختلاف اساسی در نوع پاتوژنیک بیماری وجود دارد:

نوع ۱- وابسته به استروژن (اندومتروئید): معمولاً در زنان جوانتر و در سنین حوالی یائسگی که سابقه تماس با استروژن زیاد را داشته اند دیده می شود. از مناطق هیپرپلازی منشأ می گیرند به خوبی تمایز یافته و پیش آگهی بهتری دارند.

نوع ۲- غیر وابسته به استروژن (غیراندومتروئید): در زنان مسن تر بدون تحریک استروژنی اندومتر روی داده و غالباً با هیپرپلازی اندومتر همراهی ندارد. تمایز کمتری یافته و یا با هیستولوژی غیر معمول تظاهر می کند و از پیش آگهی بدتری برخوردار است. (۲)

عوامل خطر سرطان اندومتر:

۱- چاقی

۲- دیابت

۳- هیپرتانسیون

۴- یائسگی بعد از ۵۵ سالگی

۵- شرایط بالای اقتصادی اجتماعی

۶- سابقه خانوادگی مثبت

۷- سندرم تخمدان پلی کیستیک

۸- مصرف استروژن بلا منازعه در زنان یائسه

۹- تومورهای مترشحده استروژن

۱۰- پرتوتابی لکن

۱۱- سابقه آدنوکارسینوم های دیگر مثلاً در پستان یا تخمدان

۱۲- مصرف تاموکسیفن

مرحله بندی FIGO برای کارسینوم جسم رحم :

Ia- تومور محدود به اندومتر

Ib- تهاجم به کمتر از ۵۰٪ میومتر

Ic- تهاجم به بیشتر از ۵۰٪ میومتر

IIa- درگیری غدد اندوسرویکس به تنهایی

IIb- تهاجم به استرومای سرویکس

IIIa- تهاجم به سروز و یا آدنکس و یا سیتولوژی مثبت صفاق

IIIb- متاستاز به واژن

IIIc- متاستاز به غدد لنفاوی لکن، پاراآئورت یا هر دو

IVa- تهاجم تومور به مثانه یا مخاط روده

IVb- متاستازهای دوردست شامل غدد لنفاوی شکم یا اینگوینال

هیستوپاتولوژی (درجه تمایز) :

G1: کمتر یا مساوی ۵٪ تومور دارای الگوی رشد غیر سنگفرشی یا توپر

G2: ۶ تا ۵۰٪ تومور دارای الگوی رشد غیرسنگفرشی یا توپر

G3: بیشتر از ۵۰٪ تومور دارای الگوی رشد غیر سنگفرشی یا توپر (۱)

بیان مسأله:

سرطان اندومتر شایعترین سرطان ژنیکولوژیک وراثتی در کشورهای توسعه یافته است و با تغییرات سوماتیک ژنتیکی مانند موتاسیون در انکوژنها و ژنهای سرکوب کننده تومور مرتبط است. (۱) ژن p53 به عنوان مهمترین ژن سرکوب کننده تومور، روی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱۷ (17p13.1) واقع است و دارای ۱۱ اگزون می باشد. (۳) این ژن فسفو پروتئین هسته ای ۳۹۳ آمینو اسیدی را کد می کند که عملکرد طبیعی آن محافظت از ژنوم در مقابل صدمات وارده است. این فرایند منجر به ترمیم ژنوم و یا آپوپتوز می شود و از این طریق سلولهای کارسینوزنیک حذف می شوند. (۴) علاوه بر موتاسیون، پلی مورفیسم های p53 به عنوان عامل خطر ساز برای ایجاد سرطان در نظر گرفته شده است. پلی مورفیسم ژنتیکی ژن p53 ممکن است تعیین کننده حساسیت افراد در سرطانهایی مانند پستان، کولورکتال، ریه، پوست، کبد و نازوفارنژیال باشد. (۷-۵) پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 اولین پلی مورفیسم شناخته شده این ژن است. در این پلی مورفیسم، تبدیل آرژینین به پرولین در توالی پروتئین رخ می دهد. پیشنهاد شده که دو الل کدون ۷۲ ویژگیهای سرطانزایی متفاوتی دارند. (۸) الل آرژینین R72 با افزایش خطر ابتلا به سرطان معده و مثانه و کولورکتال ارتباط دارد، (۹) در حالی که الل پرولین P72 با افزایش خطر ابتلا به کارسینوما سلولهای سنگفرشی سر و گردن (۱۰)، سرطان تیروئید (۱۱)، ریه (۱۲) و پروستات (۱۳) ارتباط دارد. ارتباط بین این پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) و حساسیت به سرطان ژنیکولوژیک به طور گسترده مطالعه نشده و تأثیر آن بر روی سرطان تخمدان و اندومتر جدیداً پیشنهاد شده است. (۱۴) بدین جهت شاید بتوان پلی مورفیسم کدون ۷۲ از ژن p53 را بعنوان مارکری جهت استعداد ابتلا به سرطان اندومتر در نظر گرفت. هرچند توزیع پلی مورفیسم Arg72Pro ژن p53 در تکامل سرطان اندومتر به صورت نتایج تجربی متناقض باقی مانده است.

مروری بر مطالعات مشابه:

در رابطه با نقش پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و انواع سرطانها در ایران و دیگر کشورها مطالعات گسترده ای انجام گرفته که نتایج مشابه و یا متناقضی در بر داشته است. جهت آگاهی از نقش مهم این پلی مورفیسم در سرطانها و تحقیقات صورت گرفته، برخی از آخرین مقالات منتشره بویژه پژوهش های مرتبط با سرطان اندومتر در ذیل می آید (در مورد اخیر مطالعه ای در ایران صورت نگرفته است):

۱- در مطالعه ای که در آوریل سال ۲۰۰۶ در بخش زنان و زایمان دانشکده پزشکی اوساکای ژاپن بر روی ۳۵۴ نمونه سرطان ژنیکولوژیک که ۱۰۸ مورد آن سرطان اندومتر بود انجام گرفت در مقایسه با جمعیت شاهد، ال Arg هموزیگوت در کدون ۷۲ ژن P53 با افزایش خطر تکامل سرطان اندومتر ارتباط داشت. (OR=1.86 95%) (CI=1.06 to 3.26) نتیجه گیری شد که Arg هموزیگوت در کدون ۷۲ ژن P53 ممکن است در تکامل سرطان اندومتر در افراد ژاپنی یک ریسک فاکتور باشد. (۱۴)

۲- در پژوهشی مورد - شاهد که در نوامبر سال ۲۰۰۴ در دانشکده پزشکی دانشگاه ملی سئول بر روی ۹۵ مورد سرطان اندومتر و ۲۸۵ شاهد سالم انجام شد، نتایج حاصله نشان داد که در مقایسه با جمعیت شاهد، ال پرولین با افزایش خطر تکامل سرطان اندومتر همراه است. (OR=3.56 95%) (CI=2.10 to 6.04) (۱۵)

۳- در بخش زنان و زایمان دانشگاه الکساندریا مصر در سال ۲۰۰۶ بر روی بیماران مصری با کارسینوم اندومتر تحقیقی صورت گرفت. پس از انتخاب و بررسی ۴۰ بیمار به عنوان گروه مورد و ۲۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد مشخص شد ۷ مورد از بیماران در اگزون ۶ و ۹ نفر از بیماران در اگزون ۷ ژن P53 دارای جهش بودند. (۱۶)

۴- در مورد نقش P53 در تومورزایی و تکامل سرطان اندومتر و ارتباط آن با کلینیک و پاتولوژی در بخش زنان و زایمان بیمارستان مرکزی شهر هانگشای در دانشکده پزشکی دانشگاه وهان چین بر روی ۳۸ بیمار با کارسینوم اندومتر مطالعه ای انجام شد که نتایج حاصله نشان داد در ۳۱/۶٪ بیماران جهش P53 مثبت بود و با stage بیماری و عمق تهاجم به میومتر ارتباط داشت اما با grade هیستولوژیک رابطه ای نداشت. (۱۷)

۵- در بخش پاتولوژی بیمارستان عمومی شهر گراز اتریش مطالعه ای در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت. ثابت شد که جهش P53 که در کارسینوم داخل اپیتلیالی اندومتر (نوع ۱) اتفاق می افتد به عنوان precursor کارسینوم سروز (نوع ۲) قلمداد می شود. با توجه به این مسیر ژنتیک، دسته بندی هیستولوژیک رایج کارسینوم اندومتر اساس مولکولی دارد. (۱۸)

۶- بر اساس مطالعه ای که بر روی بیماران مبتلا به سرطان اندومتر در بخش زنان و زایمان دانشگاه هوکایدو در شهر سایارو ژاپن در سال ۲۰۰۱ انجام شد، به این نتیجه رسیدند که جهش ژن P53 با آدنوکارسینوم سروز (نوع ۲ سرطان اندومتر) ارتباط دارد. پیشنهاد شد که در مورد نقش جهش ژن P53 در کارسینوژنز اندومتر و پیشرفت این بیماری در آینده تحقیق بیشتری صورت گیرد. (۱۹)

۷- در سال ۲۰۰۳ در دانشکده پزشکی دانشگاه شوا در شهر توکیو ژاپن تحقیقی صورت گرفت که بر اساس آن جهش ژن P53 در ۶۳٪ از بیماران، به عنوان یک فاکتور مستقل پیشگویی کننده در سرطان اندومتر شناخته شد. با این وجود جهش P53 در بیماران با کارسینوم clear cell تخمدان شناسایی نشد. (۲۰)

۸- در دانشگاه اصفهان طی سال ۸۶ جهت بررسی پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن P53 در ۵۱ نمونه سرطان پستان و ۵۱ نمونه شاهد مطالعه ای انجام شد توزیع ژنوتیپ در گروه سرطانی در ۸۶،۲٪ نمونه ها Arg/Arg، در مقایسه با ۴۳،۲٪ در جمعیت مورد بود.

پیشنهاد شد پلی مورفیسم کدون ۷۲ به عنوان یک عامل ژنتیکی مستعد کننده برای ابتلا

به سرطان پستان در اصفهان در نظر گرفته شود. (۲۱)

۹- در انستیتوی تحقیقات کاستاریکا (INISA) در سپتامبر سال ۲۰۰۵ در مورد ارتباط بین

پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 با خطر سرطان معده و ضایعات پیش بدخیم در جمعیت

با خطر بالا در کاستاریکا بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۹۹ شاهد انجام شد،

ارتباطی بین ریسک سرطان معده و ضایعات شدید معده در جمعیت مورد مطالعه یافت

نشد. (۲۲)

۱۰- در بخش زنان وزایمان بیمارستان سیچوان شانگدو چین در می ۲۰۰۶ طی یک

بررسی مورد - شاهد بر روی ۸۱ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس نتیجه گیری شد که

Arg هموزیگوت می تواند به عنوان پیش بینی کننده خطر برای تومورژنز سرویکس در

نظر گرفته شود، در این مطالعه بین پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و grading و

staging سیستم مرحله بندی FIGO در کانسر سرویکس ارتباطی یافت نگردید. (۲۳)

۱۱- در بخش پاتوبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در سال ۲۰۰۶ مطالعه ای

درخصوص افزایش خطر سرطان ریه مرتبط با پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و عفونت

با HPV بر روی ۱۴۱ بیمار سرطان ریه و ۹۲ شاهد انجام شد. ارتباط بین حضور آئل

Arg و خطر سرطان ریه مشاهده شد. آئل Arg در کنار سیگار کشیدن فعال و عفونت

HPV به عنوان فاکتورهای خطر مهم در تکامل سرطان ریه در استان مازندران بوده

اند. (۲۴)

۱۲- در ژانویه سال ۲۰۰۶ در دانشگاه سائوپائولو پرتغال در مورد نقش پلی مورفیسم کدون

۷۲ ژن p53 در ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال و ۱۰۰ شاهد سالم هم سن و هم

جنس انجام شده نشان داد. ژنوتیپ Arg/Arg شایعترین ژنوتیپ در بیماران با سرطان

پیشرفته بود (stage IV) (۲۵)

۱۳- در دانشگاه تایسونگ تایوان در می ۲۰۰۷ مطالعه ای انجام شد که نتایج آن نشان داد که ال Arg/Arg کدون ۷۲ ژن p53 میتواند با تکامل سرطان دهان ارتباط داشته باشد و به عنوان یک مارکر قابل استفاده جهت پیشگیری اولیه و مداخله درمقابل سرطان باشد. (۲۶)

۱۴- در خصوص ارتباط بین پلی مورفیسم p53 و کراتوز در افراد در معرض آرسنیک اب آشامیدنی در اکتبر ۲۰۰۶ در انستیتوی بیولوژی شیمیایی در بنگال غربی هند تحقیقی صورت گرفت (با توجه به اینکه کراتوز ناشی از آرسنیک به عنوان یک مرحله پیش سرطانی کارسینوم در جا در نظر گرفته می شود). نتایج نشان داد که افراد حامل ژنوتیپ Arg هموزیگوت در کدون ۷۲ در خطر تکامل کراتوز ناشی از آرسنیک می باشند. (۲۷)

۱۵- در مطالعه ای در آوریل سال ۲۰۰۸ در دانشگاه یونسئی سئول ارتباطی بین پلی مورفیسم p53 و تکامل کارسینوم هیپاتوسلولار در بیماران با عفونت HPV یافت شد. این بررسی که بر روی ۲۸۷ بیمار مبتلا به HCC و ۲۹۶ شاهد سالم انجام شد نشان داد که ژنوتیپ Arg/Arg با تکامل زودرس HCC در جمعیت کره ای با عفونت ویروسی HPV ارتباط دارد. (۲۸)

۱۶- در ژوئن سال ۲۰۰۷ طی یک بررسی در دانشگاه کاپ تاون آفریقای جنوبی که بر روی ۱۱۱ بیمار و ۱۴۳ شاهد انجام شد، ارتباطی بین توزیع پلی مورفیسم P53 و استعداد ابتلا به سرطان سرویکس در آفریقای جنوبی یافت نشد اما فراوانی Pro/Pro در کدون ۷۲ در مقایسه با نژاد کاکازین، هندی و پرتغالی در جمعیت آفریقای جنوبی افزایش داشت. (۲۹)

۱۷- در دانشگاه پکینگ شهر بیجینگ چین در فوریه ۲۰۰۸ طی تحقیقی که بر روی ۴۳۵ بیمار مبتلا به کارسینوم اسکواموس مری و ۵۵۰ شاهد در یک منطقه ی جغرافیایی یکسان

انجام شد، ژنوتیپ Arg/Arg به طور معنادار در بیماران اسکواموس سل کارسینوم مری در مقایسه با افراد کنترل افزایش داشت. (۳۰)

۱۸- در مورد ارتباط پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 و خطر پاپیلوماویروس انسانی مرتبط با کارسینوم اسکواموس سل اوروفارنکس در افراد غیرسیگاری در آوریل ۲۰۰۸ در بخش جراحی سر و گردن مرکز سرطان اندرسون دانشگاه تگزاس مطالعه ای بر روی ۱۸۸ بیمار با تشخیص SCCOP و تعداد ۳۴۲ شاهد سالم صورت گرفت، نتایج نشان داد که در بین بیماران غیر سیگاری، خطر SCCOP در افرادی که هم HPV16 مثبت و هم دارای ژنوتیپ Pro/Pro و Arg/Pro بودند به طور خاص بالاست. یافته ها پیشنهاد کرد که ژنوتیپ مختلف P53 در کدون ۷۲ در خطر SCCOP مرتبط با HPV16 نقش دارد و می تواند نشانگر استعداد ژنتیکی به SCCOP مرتبط با HPV16 به خصوص در بین افراد غیرسیگاری باشد. (۳۱)

۱۹- در مارس ۲۰۰۶ در دانشگاه شیراز در طی یک پژوهش فراوانی پلی مورفیسم کدون ۷۲ در ۹۱ بیمار مبتلا به بازال سل کارسینوم پوست (BCC) با ۴۶۵ فرد سالم مقایسه شد، اختلاف معناداری بین ۲ گروه وجود نداشت، اما افزایش واضح در ژنوتیپ Arg/Arg بیماران BCC که از نظر شغلی، سابقه مثبت در معرض نور خورشید بودن داشتند، وجود داشت. نتایج نشان داد که ال Arg در کدون ۷۲ ژن P53 ممکن است در خطر کارسینوم BCC به موجب اشعه UV تأثیرگذار باشد. (۳۲)

۲۰- در بخش پاتولوژی عمومی دانشکده پزشکی ناپلس ایتالیا در ژوئن ۲۰۰۷، مطالعه ای بر روی ۲۴۳ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز و ۱۴۲ شاهد که از نظر سن و جنس با گروه بیماران همخوانی داشتند، انجام شد، ژنوتیپ Pro/Pro به صورت معناداری با دوره بالینی و مدت بیماری و همچنین سابقه خانوادگی مثبت از کارسینوم کولورکتال مرتبط بود. یافته

ها نشان داد که پلی مورفیسم در کدون ۷۲ ژن P53 بر دوره کلینیکی کولیت اولسروز مؤثر است و بیماری ادامه دار با Pro هموزیگوت مرتبط است. (۳۳)

۲۱- در بخش درماتولوژی دانشگاه آتن یونان در فوریه ۲۰۰۷ پژوهشی بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به ملانوم پوستی و ۱۴۵ شاهد انجام شد، نتایج نشان داد که ژنوتیپ Pro/Pro کدون ۷۲ ژن P53 می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور در تکامل ملانوم در جمعیت یونانی به خصوص در زیرگروه های با رنگدانه پوست تیره در نظر گرفته شود. (۳۴)

۲۲- در یک بررسی که در اکتبر ۲۰۰۷ در دانشگاه کاتولیک سئول کره جنوبی بر روی ۸۴ بیمار با گاستریت مزمن مرتبط با H.Pylori و ۴۳ کنترل بدون عفونت H.Pylori انجام شد با طبقه بندی محل تومور، ژنوتیپ Pro/Pro کدون ۷۲ ژن P53 با افزایش در کانسر پروگزیمال و ژنوتیپ Arg/Arg با افزایش در کانسر دیستال ارتباط داشت. با افزایش فراوانی ال Arg درجه سرطان از نظر تمایز ضعیف تر می شد. نتیجه گیری شد که پلی مورفیسم p53 با محل تومور و افزایش فراوانی ال Arg با سرطانهای با تمایز ضعیف ارتباط دارد. (۳۵)

۲۳- در مارس سال ۲۰۰۸ در بخش جراحی دانشگاه پیسا ایتالیا طی بررسی بر روی ۱۲۱ بیمار با سرطان غیر سلول کوچک ریه (NSCLC) نتیجه گیری شد که ال Pro کدون ۷۲ ژن p53 با تومورهای با grade بالا و به صورت معناداری با میزان بقای پائین تر از Arg هموزیگوت یا هتروزیگوت دارند. (۳۶)

۲۴- در پژوهشی که در مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی Sfax تونس در اکتبر ۲۰۰۷ انجام شد، نتایج نشان داد که ژنوتیپ pro/pro کدون ۷۲ ژن p53 با افزایش خطر تکامل کارسینوم نازوفارنکس (NPC) در تونس همراهی دارد. این مطالعه بر روی ۱۱۵ بیمار با کارسینوم نازوفارنکس و ۸۳ فرد سالم انجام شد. (۳۷)

۲۵- در مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه سائوپائولو برزیل در آگوست ۲۰۰۶ بر روی ۶۹ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان و ۲۲۲ شاهد سالم مطالعه ای صورت گرفت، نتایج نشان داد که ژنوتیپ Arg/Pro کدون ۷۲ ژن p53 با افزایش خطر سرطان تخمدان به میزان ۲/۵ برابر همراهی دارد. (۳۸)

۲۶- در سپتامبر ۲۰۰۷ در بیمارستان بولوارد پاریس بر روی بیماران مبتلا به تومور الیگودندروگلیال مغزی، مطالعه ای صورت گرفت، ارتباطی با پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 در مقایسه با جمعیت کنترل یافت نگردید. (۳۹)

۲۷- طی پژوهش مشترکی که توسط دانشکده پزشکی هاروارد و ماساچوست آمریکا در سپتامبر ۲۰۰۶ بر روی ۲۸۶ بیمار مبتلا به اسکواموس سل کارسینوم (SCC) و ۳۰۰ بیمار بازال سل کارسینوم (BCC) و ۸۷۴ شاهد سالم انجام شد، در مقایسه با ژنوتیپ Arg/Arg کدون ۷۲ ژن p53، ژنوتیپ Pro/Pro خطر بالایی در تکامل ملانوم (OR=1.57) و (OR=1.79) در تکامل (BCC) دارد. نتیجه گیری شد که ال Pro با خطر آفتاب سوختگی دوران کودکی در افراد کاکازین و ایجاد ملانوم ارتباط دارد. (۴۰)

۲۸- در مطالعه ای که پیرامون نقش پلی مورفیسم کدون ۷۲ بر تکامل سرطان سرویکس در مارس ۲۰۰۸ در انستیتوی انکولوژی پورتو روآ پرتغال انجام شد، ارتباطی بین ژنوتیپ های مختلف و سرطان یافت نگردید. (۴۱)

۲۹- انستیتوی تحقیقات ژنتیک کازابلانکا آمریکا در سپتامبر ۲۰۰۷، تعداد ۹۶ بیمار مبتلا به کارسینوم هیپاتوسلولار و ۲۲۲ شاهد که از نظر سن و جنس و قومیت یکسان بودند را از نظر پلی مورفیسم کدون ۷۲ ژن p53 مورد مطالعه قرار داد، نتیجه گیری شد بیماران مبتلا به HCC فراوانی بالاتری در ال Pro/Pro نسبت به افراد شاهد دارا بودند و

خطری ۲ تا ۳ برابر بالاتر جهت تکامل سرطان کبد داشتند. این خطر در زنان با این ژنوتیپ نسبت به مردان بالاتر بود. (۴۲)

۳۰- در ژولای ۲۰۰۶ در طی پژوهشی که در دانشگاه کارول مارسینکورسکی هلند انجام شد، الل Pro در کدون ۷۲ ژن P53 در بیماران با کارسینوم بدخیم آدرنو کورتیکال در مقایسه با افراد با تومورهای خوش خیم و افراد شاهد فراوانی بالاتری داشت. در این مطالعه، ۴۶ بیمار با سرطان آدرنو کورتیکال (۲۹ خوش خیم و ۱۷ بدخیم) و ۵۰ شاهد شرکت داشتند. (۴۳)

۳۱- در بخش بیومدیkal دانشکده پزشکی دانشگاه شهر ناکازاکی ژاپن در آوریل ۲۰۰۶، بر روی ۱۶۹ بیمار مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید و ۳۱۳ شاهد سالم تحقیقی انجام شد، یافته ها پیشنهاد کرد که الل Arg/Arg کدون ۷۲ ژن p53 ممکن است در خطر تکامل PTC در افراد در معرض رادیاسیون در خلال اواخر کودکی، نوجوانی یا جوانی نقش داشته باشد. (۴۴)