ORIGINAL ARTICLE

Polymorphisms of CYP1A1 Gene Variants m1 and m2 and Their Association with the Incidence of Cancer in West of Mazandaran Province, Iran

Saba Sadat Hosseini[1],
Shahrbanou Keyhanian[2],
Ebrahim Vosoughi[1,3],
Nematollah Ahangar[4]

[1] Doctor of Pharmacy, Student Research Committee, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Tonekabon, Iran
[3] Azerbaijan National Academy of Sciences, Genetic Resources Institute, Baku, Azerbaijan
[4] Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Toxicology/Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 27, 2018 ; Accepted July 10, 2018)

Abstract

Background and purpose: The aim of this study was to determine the genetic variability of *CYP1A1* m1 and m2 polymorphisms in cancer patients compared with healthy population in the west of Mazandaran province, Iran.

Materials and methods: A case-control study was carried out in 120 non-relative healthy volunteers (60 males and 60 females) and 84 non-relative patients (39 males and 46 females) with diagnosis of cancer, attending the Hematology/Oncology ward in Ramsar Imam Sajjad Hospital between July 2016 and December 2017. Peripheral blood samples (3ml) were taken from the participants and stored at -20°C. The PCR-RFLP method was used to determine the distribution of *CYP1A1* gene polymorphisms.

Results: Among the two gene variants m1 and m2, individuals with AG and GG genotypes of *CYP1A1* m2 polymorphism were found to have a significantly higher and increased risk for cancer (OR=3.94, 95%CI=2.05-7.57, P= 0.00, OR=9.46 , 95%CI=1.92-46.49, P= 0.00, respectively) and the TC genotype of *CYP1A1* m1 polymorphism also had a significantly higher and increased risk for cancer (OR= 2.6 , 95% CI = 1.4-4.6, P=0.00). The 'G' allele was detected to have a strong association with cancer (P<0.001). The 'C' allele also showed strong association with the incidence of cancer (P<0.001). Thus, both *CYP1A1* m1 and m2 polymorphisms showed an increased risk for cancer.

Conclusion: Our study suggested that the presence of 'C' allele of m1 polymorphism and 'G' allele of m2 polymorphism as the leading alleles that increase cancer susceptibility in the studied population.

Keywords: *CYP 1A1*، Iranian population, Mazandaran, polymorphism, PCR-RFLP

J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28 (164): 57-68 (Persian).

* **Corresponding Author: Nematollah Ahangar -** Pharmaceutical Sciences Research Center and Department of Toxicology/ Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: n.ahangar@mazums.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۴۵ مهر سال ۱۳۹۷ (۶۸-۵۷)

بررسی پلی مورفیسم های m1 و m2 ژن *CYP1A1* و ارتباط آن با ابتلا به سرطان در غرب استان مازندران

صبا سادات حسینی[۱]
شهربانو کیهانیان[۲]
ابراهیم وثوقی[۳،۱]
نعمت اله آهنگر[۴]

چکیده

سابقه و هدف: این مطالعه با هدف بررسی پلی مورفیسم m1 و m2 ژن *CYP1A1* در بیماران سرطانی و مقایسه آن با یک گروه سالم در غرب استان مازندران انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد- شاهدی، در مجموع ۱۲۰ داوطلب سالم غیر خویشاوند (۶۰ مرد و ۶۰ زن) از غرب استان مازندران و ۸۴ بیمار غیر خویشاوند (۳۹ مرد و ۴۶ زن) مبتلا به سرطان بستری در بخش خون و انکولوژی بیمارستان امام سجاد رامسر در فاصله‌ی زمانی تیر ماه ۹۵ تا دی ماه ۹۶، وارد مطالعه شدند. از هر فرد ۳ میلی لیتر خون محیطی گرفته شد و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. در بررسی تعیین پراکندگی پلی مورفیسم ژن *CYP1A1* از روش PCR-RFLP استفاده شد.

یافته ها: طی بررسی‌های این مطالعه، ژنوتیپ‌های AG (p=۰/۰۰، CI=۲/۰۵-۷/۵۷ ۹۵ درصد، OR=۳/۹۴) و GG (p=۰/۰۰، CI=۱/۹۲-۴۶/۴۹ ۹۵ درصد، OR=۹/۴۶) از پلی‌مورفیسم m2 ژن *CYP1A1* منجر به افزایش ریسک ابتلا به سرطان شدند. ژنوتیپ TC از پلی‌مورفیسم m1 ژن *CYP1A1* افزایش ریسک ابتلا به سرطان را نشان داد (p=۰/۰۰، CI=۱/۴-۴/۶ ۹۵ درصد، OR=۲/۶). از نظر فنوتیپی آلل G از پلی‌مورفیسم m2 (p<۰/۰۰۱) و آلل C از پلی مورفیسم m1 (p < ۰/۰۰۱) هر دو افزایش ریسک ابتلا به سرطان را نشان دادند.

استنتاج: مطالعه حاضر نشان داد که حضور آلل C از پلی‌مورفیسم m1 و آلل G از پلی‌مورفیسم m2 ژن *CYP1A1* منجر به افزایش ریسک ابتلا به سرطان در جمعیت مورد مطالعه می‌شود.

واژه های کلیدی: *CYP 1A1*، جمعیت ایرانی، مازندران، پلی مورفیسم، PCR-RFLP

مقدمه

سیستم آنزیمی متابولیزه کننده داروها در انسان Cytochrome p450 (cyp450) می‌باشد. ژنتیک، عادات غذایی و سایر عوامل محیطی و داروها بر فعالیت این آنزیم‌ها تاثیر می‌گذارند که منجر به تفاوت‌های بین فردی در غلظت پلاسمایی داروها می‌گردد(۱). سیتوکروم p450 ها که یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های مرحله اول

مولف مسئول: نعمت اله آهنگر- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: n.ahangar@mazums.ac.ir
۱. دکتر داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران
۳. محقق ژنتیک پزشکی-آکادمی ملی علوم آذربایجان-انستیتو تحقیقات و ذخایر ژنتیک، باکو، آذربایجان
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی و گروه سم شناسی/فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۱۱/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۶/۱۱/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۴/۱۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

سم‌زدایی شناخته می‌شوند، جزء خانواده بزرگ آنزیمی پروتئین‌های واجد گروه هم می‌باشند. این آنزیم‌ها که در موجودات مختلف از باکتری تا انسان یافت می‌شوند، وظیفه اصلی اکسیداسیون ترکیباتی نظیر سموم، چربی‌ها و هورمون‌های استروئیدی را عهده‌دار می‌باشند. این آنزیم‌ها در کنار وظیفه اصلی خود که سم‌زدایی است، گاه با تغییراتی که روی مواد سرطان زا اعمال می‌کنند موجب فعال شدن آن‌ها می‌گردند. مطالعات نشان داده است که در انسان ۱۸ خانواده ژنی، ۴۳ زیر خانواده، ۵۹ ژن و ۳۳ ژن کاذب برای این آنزیم‌ها وجود دارد(۲).

تداخلات زیان آور بین سموم آلوده کننده محیطی و DNA ممکن است از طریق طیفی از مکانیسم‌های دفاع بیولوژیکی تعدیل یابند که این مکانیسم‌ها شامل ترمیم DNA، کنترل نقاط تنظیم چرخه‌ی سلولی و آنزیم‌های پاک‌سازی زنوبیوتیک‌ها می‌باشند. پاک‌سازی زنوبیوتیک‌ها جهت حذف کارسینوژن‌ها دارای اهمیت است و به‌صورت اولیه به‌وسیله هیدروکسیلاسیون انجام می‌گردد. آنزیم‌های سیتوکروم p450 در هیدروکسیل‌دار کردن نقش مهمی دارند(۵-۳). ژن *CYP1A1* که به نام هیدروکربن هیدروکسیلاز هم شناخته می شود یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های سیتوکروم p450 می باشد. این ژن روی کروموزوم شماره ۵ انسان در کنار ژن کد کننده آنزیم مانوز فسفات ایزومراز در موقعیت 15q 22-24 قرار دارد. این ژن به طول ۵۸۱۰ جفت باز دارای ۷ اگزون و ۶ اینترون می‌باشد. ترجمه این ژن از اگزون ۲ شروع شده و پروتئینی با ۵۱۲ آمینواسید حاصل می‌شود. این آنزیم در بافت‌های غیر کبدی نظیر شش‌ها، معده، روده کوچک، پروستات، پستان و تخمدان بیان بالایی دارد. رونویسی این ژن تحت تاثیر عوامل ژنتیکی، پلی‌مورفیسم ژن‌های ساختاری و تنظیمی و عوامل محیطی تنظیم می‌شود. اتصال ترکیبات خارجی و آلاینده‌های محیطی از جمله بنزوپیرن و هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای به گیرنده‌های آریل هیدروکربن موجب تحریک رونویسی این ژن می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های متعددی برای این ژن شناخته شده که چهار فرم آن متداول‌تر است و پراکندگی این ایزوفرم‌ها در اقوام و نژادهای مختلف متفاوت می‌باشد. پلی‌مورفیسم m1 که به پلی‌مورفیسم Msp1 نیز شناخته می‌شود، در ناحیه غیر کدکننده UTR '۳ در نوکلئوتید ۳۸۰۱+ واقع شده که در این پلی‌مورفیسم باز تیمین به سیتوزین تبدیل می‌شود. پلی‌مورفیسم m2 نیز که با نام Bsrd1 نیز مشهور است، در نوکلئوتید شماره ۲۴۵۵+ اگزون شماره ۷ قرار دارد که در این پلی‌مورفیسم باز آدنین به گوانین تبدیل شده و در نتیجه در کدون شماره ۴۶۲ اسید آمینه ایزولوسین به والین تبدیل می‌شود. این جهش در جایگاه فعال آنزیمی یعنی محل اتصال گروه هم قرار دارد و باعث می شود که این فرم ژنی نسبت به فرم‌های دیگر طول عمر و فعالیت بیشتری داشته باشند. m3 در ناحیه غیرکدکننده '۳ در نوکلئوتید ۳۲۰۵ می‌باشد که باز تیمین به سیتوزین تبدیل می‌گردد، در نهایت m4 در نوکلئوتید ۲۴۵۳ است که باز سیتوزین به آدنین تبدیل شده و در کدون ۴۶۱ اسید آمینه ترئونین به آسپارتات تبدیل می‌شود(۶). پراکندگی پلی‌مورفیسم‌های فوق در نژادهای مختلف متفاوت است و ژنوتیپ‌های متفاوت می‌توانند عملکرد آنزیم را تغییر دهند. گزارشات نشان می‌دهند که در میان آسیایی‌ها پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 رایج‌ترین اشکال پلی‌مورفیسم این ژن هستند(۷). فراوانی آلل‌های m1 و m2 که به عنوان آلل‌های دارای خطر بیش‌تر شناخته می‌شوند هشت تا هجده بار در جمعیت آسیایی بیش‌تر از جمعیت قفقازی می‌باشد. مطالعات زیادی جهت نشان دادن ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن *CYP1A1* با بیماری‌های مختلف مثل دیابت، سرطان سینه، سرطان پروستات، سرطان ریه، تومور سلول‌های کلیوی و ... در کشورهایی همانند چین، هند، ژاپن، برزیل و ترکیه صورت گرفته است و در این بررسی‌ها نتایج متفاوتی از ارتباط بین این پلی مورفیسم‌ها با استعداد ابتلا به سرطان حاصل شده است(۱۱-۸). در کشور ایران مطالعاتی در مورد ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن *CYP1A1* و برخی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

از انـواع سـرطان‌هـا از جملـه سـرطان مـری و لـوکمی صورت گرفته است(۱۳،۱۲). این مطالعه برای نخستین بار با هدف بررسی و مقایسه ارتباط پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 از ژن *CYP1A1* با ابتلا بـه سـرطان در مـردم سـاکن غرب استان مازندران انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

نمونه های مورد مطالعه

در این مطالعه مورد- شاهدی، نمونـه‌گیـری از ۱۲۰ داوطلب سالم (۶۰ مرد و ۶۰ زن، بدون سابقه ابتلا به هـر نوع بیماری مزمن و بدخیمی، بیماری‌هـای خـود ایمنـی، بیمـاری‌هـای انـدوکرین) غیـر خویشـاوند غـرب اسـتان مازندران و ۸۴ بیمار مبتلا به سـرطان (۳۹ مـرد و ۴۶ زن) غیـر خویشـاوند بسـتری در بخـش خـون و انکولـوژی بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر جهت شـیمی درمـانی در فاصله زمانی تیر ۱۳۹۵ تا دی ۱۳۹۶ انجام شد. اخذ نمونه از بیماران فوق بـا ارائـه توضـیحات کامـل در خصـوص مطالعه و کسب رضایت کتبی از ایشان بابت شـرکت در مطالعه صورت گرفت. حدود ۳ میلی لیتر خـون محیطـی از هر فرد گرفته و در لوله های حـاوی مـاده ضـد انعقـاد خون EDTA ریخته شده و با اسـتفاده از بـاکس یـخ بـه آزمایشگاه منتقل و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گـراد جهت تعیین وضعیت ژنتیکی نگهداری شد.

استخراج DNA توالی پرایمر ها و واکنش PCR

DNA ژنومی از ۸۰۰ میکرو لیتر خون کامل اسـتخراج گردید. پس از استخراج، نمونه‌های DNA در فریـزر در دمـای ۲۰- درجـه سـانتی‌گـراد نگهـداری شـد. تعیـین ژنوتیپ، به روش PCR-RFLP صورت گرفت. در روند PCR، از پرایمرهـای (سـینا کلـون، ایـران) Forward بـا تـوالی '5CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT3' و پرایمـــــــــر Reverse بـــــــا تـــــــوالی '5TAGGAGTCTTGT CTCATGCCT3' بـــــرای پلی‌مورفیسـم m1 (Msp1) و از پرایمـر Forward بـا تـوالی '5TTCCACCCGTTGCAGCAGGATAGC3' و پرایمـــــــــر Reverse بـــــــا تـــــــوالی '5CTGTCTCCCTCTGGTTACAGGAAG3' بـــرای پلی‌مورفیسم m2 (Bsrd1) در کنار DNA استخراج شده استفاده شد. برنامه زمانی و دمـایی دسـتگاه ترموسـایکلر T100(BIO-RAD،USA) درمراحل Initial denaturation، Denaturation، Annealing، Extension، Final extension بـرای پلی‌مورفیسـم m1 بـه ترتیـب ۵ دقیقـه و ۹۴ درجـه سانتی‌گراد، ۰:۴۵ ثانیه و ۹۴ درجه سانتی‌گراد، ۱ دقیقه و ۶۱ درجه سانتی‌گراد، ۰:۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گـراد در ۳۰ سـیکل و بـرای پلـی‌مورفیسـم m2 بـه ترتیـب ۵ دقیقه و ۹۴ درجـه سـانتی‌گـراد، ۰:۴۵ ثانیـه و ۹۴ درجـه سانتی‌گراد، ۱ دقیقه و ۶۳ درجه سانتی گراد، ۰:۴۵ ثانیـه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد در ۳۰ سیکل تنظیم شد. محصول PCR توسط دو آنزیم محدودکننده به نام‌هـای Msp1 و Bsrd1 به ترتیب در نواحی ۳۴۰ و ۲۰۴ بـرش داده شـد. محصـول حاصـل از فراینـد RFLP، در ژل آگـارز ۲/۵ درصد حاوی ۰/۷ میکرولیتر safe stain بارگذاری و در نهایت باندهای جدا شده بر اساس وزن مولکولی، توسط uv trans-illuminator مشاهده شد(۱۴).

آنالیز آماری

اطلاعات بـه دسـت آمـده، بـا اسـتفاده از نـرم‌افـزار آمـاری SPSS نسـخه ۱۶ بـه طـور توصـیفی و تحلیلـی بررسی شدند. به منظور مقایسه توالی آلل‌ها و ژنوتیپ‌ها در افراد مورد مطالعه از آزمون مربع کای و نسبت شانس (Odds Ratio) با محـدوده اطمینـان ۹۵ درصـد اسـتفاده شد و $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظرگرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۸۴ نفر از افراد مبتلا به انـواع سـرطان مراجعه کننـده بـه بیمارسـتان امـام سـجاد (ع) شهرسـتان رامسر و ۱۲۰ نفر از افراد سالم ساکن غرب اسـتان مازنـدران مورد ارزیابی قرار گرفتند کـه مشخصـات دموگرافیـک آن ها در جدول شماره ۱ آورده شده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

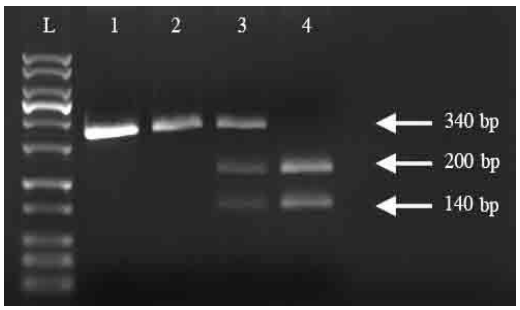
جدول شماره ۱: وضعیت دموگرافیک نمونه‌های سالم وبیمار مورد مطالعه

سالم	n=۱۲۰		
	جنسیت	مرد	۶۰
		زن	۶۰
بیمار	n=۸۴		
	جنسیت	مرد	۳۸
		زن	۴۶

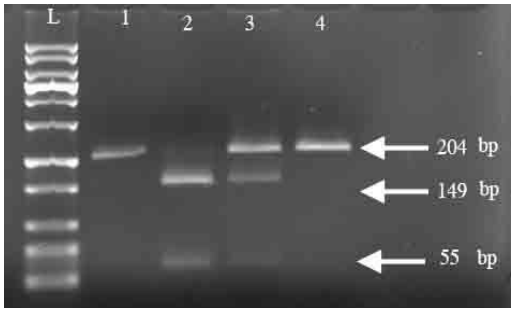
انجام واکنش PCR با استفاده از پرایمر های ذکر شده و شرایط مذکور در دستگاه ترموسایکلر سبب ایجاد باند با اندازه ۳۴۰ و ۲۰۴ جفت باز به ترتیب برای پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 ژن *CYP1A1* گردید. تصاویر مربوط به نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم‌های Msp1 و Bsrd1 به ترتیب در تصاویر شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است.

در جدول شماره ۲ میزان فراوانی بیماران بر حسب نوع سرطان مشخص شده است که سرطان پستان ۲۵/۰ درصد، سرطان روده ۲۲/۶ درصد، لنفوم هوچکین و غیر هوچکین ۱۴/۳ درصد، سرطان معده ۱۰/۷ درصد، سرطان ریه ۸/۳ درصد، لوسمی مزمن لنفوئیدی و مولتیپل میلوما هر کدام ۷/۱ درصد، سرطان تخمدان و لوسمی حاد لنفوئیدی هر کدام ۲/۴ درصد می باشند.

در جدول شماره ۳ و۴ به ترتیب به درصد فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم m1 و m2 ژن *CYP1A1* در افراد سالم و بیماران سرطانی شرکت‌کننده در مطالعه حاضر اشاره شده است.



تصویر شماره ۱: نتایج پلی مورفیسم (Msp1) m1 ژن *CYP1A1* بر روی ژل آگارز، L:50 bp DNA Ladder، چاهک ۱: محصول PCR بدون مواجهه با آنزیم محدود کننده (340 bp)، چاهک ۲: ژنوتیپ TT، چاهک ۳: ژنوتیپ TC، چاهک ۴: ژنوتیپ CC.



تصویر شماره ۲: نتایج پلی مورفیسم m2(Bsrd1) ژن *CYP1A1* بر روی ژل آگارز، 50 bp DNA Ladder، چاهک ۱: محصول PCR بدون مواجهه با آنزیم محدود کننده (204 bp)، چاهک ۲: ژنوتیپ AA، چاهک ۳: ژنوتیپ AG، چاهک ۴: ژنوتیپ GG.

جدول شماره ۲: درصد فراوانی بیماران بر حسب نوع سرطان

ردیف	نوع سرطان	تعداد (درصد)
۱	پستان	۲۱ (۲۵/۰)
۲	روده	۱۹ (۲۲/۶)
۳	لنفوم	۱۲ (۱۴/۳)
۴	معده	۹ (۱۰/۷)
۵	ریه	۷ (۸/۳)
۶	لوسمی مزمن لنفوئیدی	۶ (۷/۱)
۷	مولتیپل میلوما	۶ (۷/۱)
۸	تخمدان	۲ (۲/۴)
۹	لوسمی حاد لنفوئیدی	۲ (۲/۴)
	کل	۸۴ (۱۰۰/۰)

جدول شماره ۳: میزان فراوانی ژنوتیپ ها در نمونه های سالم

ژنوتیپ	تعداد (درصد)
AA	۹۷ (۸۰/۸)
AG	۲۱ (۱۷/۵)
GG	۲ (۱/۷)
مجموع	۱۲۰ (۱۰۰/۰)
TT	۷۵ (۵۲/۹)
TC	۴۱ (۴۳/۱)
CC	۴ (۳/۹)
مجموع	۱۲۰ (۱۰۰/۰)

جدول شماره ۴: میزان فراوانی ژنوتیپ ها در بیماران سرطانی

پلی مورفیسم	ژنوتیپ	تعداد (درصد)
m2	AA	۴۱ (۴۸/۸)
	AG	۳۵ (۴۱/۷)
	GG	۸ (۹/۵)
	مجموع	۸۴ (۱۰۰/۰)
m1	CC	۴ (۴/۸)
	TC	۴۷ (۵۶/۰)
	TT	۳۳ (۳۹/۳)
	مجموع	۸۴ (۱۰۰/۰)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

طبق جدول شماره ۵ بر اساس آزمون نسبت شانس (Odds Ratio) افراد واجد ژنوتیپ‌های TC و CC میزان ریسک بالاتری در ابتلا به سرطان نسبت به ژنوتیپ TT دارند. به عبارت دیگر افرادی که ژنوتیپ TC و CC دارند نسبت به افرادی که ژنوتیپ TT دارند به ترتیب ۲/۶ و ۲/۲ برابر ریسک بیش‌تری دارند. در مورد ژنوتیپ TC این اختلاف معنی‌دار است (p<۰/۰۰۱)، ولی در مورد ژنوتیپ CC این اختلاف معنادار نیست (p=۰/۲۶).

جدول شماره ۵: توزیع فراوانی ژنوتیپ ها در پلی مورفیسم (T>C) m1 ژن *CYP1A1*

ژنوتیپ	بیمار n=۸۴	کنترل n=۱۲۰	OR	۹۵ درصد CI	سطح معنی داری
TT	۳۳	۷۵	(۰/۷)۱		
TC	۴۷	۴۱	۲/۶۰	۴/۶۸-۱/۴۵	۰/۰۰۱
CC	۴	۴	۲/۲۷	۰/۵۴-۹/۶۴	۰/۲۶
مجموع	۸۴	۱۲۰			

در جدول شماره ۶ در دو گروه نرمال و بیمار، فراوانی آلل‌ها برای بررسی ریسک ابتلا به سرطان در پلی‌مورفیسم m1 ژن *CYP1A1* توسط هر آلل مجزا (T، C) بررسی شد. آلل C در بیماران بیش‌تر از افراد سالم مشاهده گردید. به عبارت دیگر افرادی که آلل C دارند به میزان ۱/۸۹ برابر خطر بیش‌تری برای ابتلا به سرطان دارند که این اختلاف معنی‌دار است (p<۰/۰۰۱).

جدول شماره ۶: توزیع فراوانی آلل ها در پلی مورفیسم (T>C) m1 ژن *CYP1A1*

آلل	بیمار n=۸۴	کنترل n=۱۲۰	OR	۹۵ درصد CI	سطح معنی داری
T	۱۱۳	۱۹۱	۱/۸۹	۱/۲۱-۲/۹۷	۰/۰۰
C	۵۵	۴۹			

جدول شماره ۷ نشان می‌دهد که بر اساس آزمون نسبت شانس (Odds Ratio) افراد واجد ژنوتیپ‌های AG و GG میزان ریسک بالاتری برای ابتلا به سرطان نسبت به ژنوتیپ AA دارند. درصد افرادی که ژنوتیپ AG و GG دارند در افراد بیمار بیشتر از افراد سالم می‌باشد. افرادی که ژنوتیپ AG و GG دارند نسبت به افرادی که ژنوتیپ AA دارند به ترتیب ۳/۹۴ و ۹/۴۶ برابر ریسک بیش‌تری دارند. در هر دو مورد این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است (p<۰/۰۰۱).

جدول شماره ۷: توزیع فراوانی ژنوتیپ ها در پلی مورفیسم (A>G) m2 ژن *CYP1A1*

آلل	بیمار n=۸۴	کنترل n=۱۲۰	OR	۹۵درصد CI	سطح معنی داری
AA	۴۱	۹۷	(۰/۷)۱		
AG	۳۵	۲۱	۳/۹۴	۷/۵۷-۲/۰۵	۰/۰۰
GG	۸	۲	۹/۴۶	۴۶/۴۹-۱/۹۳	۰/۰۰
مجموع	۸۴	۱۲۰			

در جدول شماره ۸ در دو گروه نرمال و بیمار، فراوانی آلل‌ها برای بررسی ریسک ابتلا به سرطان در پلی‌مورفیسم m2 ژن *CYP1A1* توسط هر آلل مجزا (G،A) بررسی شد. آلل G در بیماران بیش‌تر از افراد سالم مشاهده شد. افراد واجد آلل G به میزان ۳/۷۵ برابر از خطر بیش‌تری در ابتلا به سرطان برخوردار هستند (p<۰/۰۰۱).

جدول شماره ۸: توزیع فراوانی آلل ها در پلی مورفیسم (A>G) m2 ژن *CYP1A1*

آلل	بیمار n=۸۴	کنترل n=۱۲۰	OR	۹۵درصد CI	سطح معنی داری
A	۱۱۷	۲۱۵	۳/۷۵	۶/۳۶-۲/۲۱	۰/۰۰
G	۵۱	۲۵			

بحث

ارزیابی نقش پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 ژن *CYP1A1* به عنوان عوامل خطر در ابتلا به سرطان های مختلف در یک نمونه از جمعیت غرب استان مازندران به عنوان هدف اصلی در این مطالعه انتخاب گردید.

ژن *CYP1A1* در بازوی بلند ۲۲ تا ۲۴ روی کروموزوم شماره ۱۵ قرار دارد و متعلق به خانواده آنزیم‌های سیتوکروم p450 است که در مرحله اول متابولیسم زنوبیوتیک‌ها نقش دارند. سوبستراهای اصلی ژن *CYP1A1* می‌توانند بسیاری از عوامل سرطان‌زای زیست محیطی از جمله آلکالوئیدها یا آمین‌های معروف به هتروسیکلیک باشند. هورمون‌هایی مثل استروژن یا تستوسترون و بعضی از داروها در طی فاز اول از راه *CYP1A1* متابولیزه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

می‌شوند. پلی‌مورفیسم‌های موجود در این ژن ممکن است روی اثر بخشی متابولیسم توسط این ژن موثر باشند. پلی مورفیسم‌های تک ژنی (SNP) متعددی درون ژن *CYP1A1* تا به حال مشاهده شده است(۱۴). یکی از این تغییرات که در مطالعات گذشته نشان داده شده است، پلی‌مورفیسم m1 است که شامل کدون شماره ۳۸۰۱ و تغییر C>T می‌باشد(۱۵). این پلی‌مورفیسم تاثیری بر القای آنزیم CYP1A1 ندارد اما فعالیت میکروزومی آنزیم را افزایش می‌دهد. در مطالعه حاضر، پس از بررسی فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *CYP1A1* m1 بین گروه های مورد مطالعه که شامل ۸۴ بیمار سرطانی و ۱۲۰ فرد سالم بود، مشخص شد که درصد افرادی که ژنوتیپ TC دارند در گروه بیماران سرطانی (۵۶ درصد) بیش‌تر از گروه افراد سالم (۳۴ درصد) می‌باشد. افرادی که ژنوتیپ TC و CC دارند نسبت به افرادی که ژنوتیپ TT دارند به ترتیب ۲/۶ و ۲/۲۶ برابر با ریسک بالاتری مواجه هستند و در مورد ژنوتیپ TC این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است. همچنین درصد آلل C در گروه بیمار (۳۳ درصد) بیش‌تر از افراد سالم (۲۱ درصد) مشاهده شد و این آلل به میزان ۱/۸۹ برابر و به طور معنی دار در مقایسه با آلل T به عنوان عامل خطر ابتلا به سرطان نشان داده شد. از طرفی تغییر A>G که در کدون شماره ۴۶۲ منجر به جایگزینی اسید آمینه ایزولوسین به والین (Ile462Val ،m2) در نزدیکی جایگاه اتصال به هم پروتئین شده، این تغییر سبب القاپذیری قابل ملاحظه آنزیم CYP1A1 و افزایش فعالیت عوامل کارسینوژن می‌شود(۱۶). در مطالعات گذشته پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی Ile462Val *CYP1A1* به عنوان یک ریسک فاکتور در پیشرفت سرطان‌های گوناگونی از جمله پروستات، ریه، دهان، تخمدان، مثانه و غیره نشان داده شده است(۱۹-۱۷). مطالعه حاضر با نتایج یافته‌های قبلی در مورد ژنوتیپ‌های AG و GG منطبق می‌باشد و درصد آلل G در گروه بیمار (۳۱ درصد) بیش‌تر از افراد سالم (۱۰ درصد) مشاهده شد که نشان می‌دهد این آلل می‌تواند به عنوان ریسک سرطان در جامعه مورد مطالعه باشد. بر خلاف نتایج حاصل از مطالعه حاضر، در بررسی پلی‌مورفیسم ژن *CYP1A1* که در جمعیت هندی انجام شده بود حضور آلل C را به عنوان ریسک در ابتلا به سرطان دهانه رحم نشان نداد، اما در این مطالعه آلل G به عنوان ریسک فاکتور نشان داده شد(۱۶). همچنین نتایج یک متاآنالیز پیشنهاد می‌کند که پلی‌مورفیسم‌های ژن *CYP1A1* (m1 و m2) با میزان ابتلا به سرطان در میان آسیایی‌ها مرتبط می‌باشد(۲۰). مطالعه‌ای که در مورد پلی‌مورفیسم m2 ژن *CYP1A1* و ارتباط آن با سرطان پروستات در یک جمعیت پاکستانی انجام شد نشان داد که همانند مطالعه حاضر آلل G منجر به افزایش ریسک ایجاد تومور بدخیم پروستات می‌شود(۲۱).

در مطالعه‌ای دیگر که به ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های *CYP1A1* و خطر ابتلا به سرطان پروستات در یک جمعیت در کشور ترکیه پرداخته بود، بر خلاف مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 ژن *CYP1A1* و سرطان پروستات نشان نداد(۲۲). نتایج ارزیابی یک مطالعه متاآنالیز دیگر نیز حاکی از این بود که ارتباطی بین ابتلا به سرطان مثانه و پلی مورفیسم‌های m1 و m2 ژن *CYP1A1* وجود ندارد(۲۳).

در مطالعه‌ای که در غرب استان مازندران، شهرستان تنکابن بر روی نمونه‌های سالم در مورد فراوانی پلی‌مورفیسم‌های m1 و m2 ژن *CYP1A1* انجام شد همانند مطالعه حاضر بیانگر این بوده است که فراوانی ژنوتیپ‌های TT و TC از پلی‌مورفیسم m1 ژن *CYP1A1* در جمعیت مورد مطالعه بیش‌تر است و ژنوتیپ‌های AA و AG از پلی‌مورفیسم m2 ژن *CYP1A1* نیز فراوانی بیش‌تری داشتند(۱۴). در بررسی ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن *CYP1A1* و ابتلا به سرطان پستان در استان مازندران، همانند مطالعه حاضر به این نتیجه رسیدند که فقط ژنوتیپ‌های TT و TC از پلی‌مورفیسم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

m1 ژن *CYP1A1* ریسک ابتلا به سرطان پستان را افزایش داده است در صورتی که ژنوتیپ CC ارتباط معنی‌داری با این سرطان نشان نداد(۲۴).

هوانگ و همکاران طی مطالعه‌ای از نوع متاآنالیز که بر روی ارتباط بین سرطان تخمدان و پلی‌مورفیسم‌های Msp1 و Ile/Val ژن *CYP1A1* انجام دادند، متوجه شدند که افرادی که دارای پلی‌مورفیسم Ile462val هستند، افزایش ریسک پیشرفت سرطان تخمدان را نشان می‌دهند(۲۵).

شین و همکاران طی مطالعه‌ای ارتباط بین دو پلی‌مورفیسم *CYP1A1* (Msp1 و Ile462val) و سرطان سینه را در یک جمعیت کره‌ای مورد بررسی قرار دادند و متوجه شدند که پلی‌مورفیسم *CYP1A1*Msp1 می‌تواند منجر به ایجاد سرطان سینه شود(۲۶).

گانگ و همکاران طی یک مطالعه متاآنالیز که بر روی ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های *CYP1A1* و سرطان مری انجام دادند متوجه شدند که ارتباط معنی‌داری بین *CYP1A1* Ile/Val و سرطان مری وجود دارد و همچنین متوجه شدند که این ارتباط در جمعیت‌های آسیایی و قفقازی وجود دارد، با این وجود ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم *CYP1A1*Msp1 و سرطان مری در این مطالعه مشاهده نشد(۲۷).

در مطالعه‌ای که شن و همکاران در مورد ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های *CYP1A1* و *GSTM1* و کشیدن سیگار و احتمال ایجاد سرطان معده انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که افرادی که پلی‌مورفیسم *CYP1A1* Val و GSTM1 را داشته و سیگار می‌کشند ریسک ابتلا به سرطان معده بالاتری دارند ولی باید بررسی بیش‌تری و در جمعیت‌های وسیع تری صورت گیرد(۲۸). مطالعات نشان می‌دهند که مواجهه با کارسینوژن‌های محیطی منجر به افزایش معنی‌دار ریسک لنفوم غیر هوچکین می‌شوند. سارمانوا و همکاران مطالعه‌ای در مورد این که آیا ارتباطی بین پلی‌مورفیسم‌های *CYP1A1*، *CYP2E1*، اپوکسید هیدرولاز، گلوتاتیون S ترانسفراز (GSTM1، T1، P1) و بدخیمی‌های لنفوئیدی وجود دارد یا نه انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی آنزیم‌های بیوترانسفورماسیون احتمالاً نقش مهمی در گسترش بدخیمی‌های لنفوئیدی دارند(۲۹).

در مطالعه‌ای دیگر آنالیز ایمونوهیستوشیمیایی نمونه‌های بافت ریه که از بیماران سرطان ریه به دست آمد نشان داد، ایجاد bulky DNA adducts به طور چشمگیری با بیان پروتئین CYP1A1 مربوط است و این نتایج پیشنهاد می دهد که مواجهه محیطی بالا با هیدروکربن های آروماتیک، با بیان و القاپذیری پروتئین CYP1A1، در تشکیل DNA-adduct نقشی مهم ایفا می‌نماید. سایر فاکتورها همانند، مواجهه با هیدروکربن‌های آروماتیک، فعالیت آنزیمی فاز II متابولیسم، فرایندهای ترمیم DNA و ترمیم سلولی، می‌تواند میزان adducts DNA را تحت تاثیر قرار دهد(۳۰). با توجه به مطالعات بی‌شمار صورت گرفته، می‌توان گفت که در مطالعات زیادی همبستگی معنی‌دار بین پلی‌مورفیسم m1 ژن *CYP1A1* و سرطان ریه وجود داشته است هر چند برخی مطالعات بین این دو ارتباطی نیافتند. به طور کلی موضوع واضح که در اکثر مطالعات بیان می‌گردد این است که بین وجود آلل موتانت C (چه به صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت) و ریسک ابتلا به سرطان ریه ارتباطی تنگاتنگ وجود دارد. به‌طور کلی، با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، پیشنهاد می‌گردد که حضور آلل C از m1 و آلل G از m2 می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور در ابتلا به سرطان در جمعیت ایرانی غرب استان مازندران عمل کند. از آن‌جایی‌که مطالعه حاضر اولین مطالعه موردی شاهدی از فراوانی پلی‌مورفیسم ژنتیکی ژن *CYP1A1* در غرب استان مازندران است، نتایج این مطالعه می‌تواند نقش مهمی در شناخت توزیع گوناگونی پلی‌مورفیسم ژنتیکی و خطر ابتلا به انواع سرطان در میان جمعیت سالم استان مازندران داشته باشد. همین‌طور باید متذکر شد که طراحی مطالعه به خصوص تعداد نمونه‌ها (تعداد افراد بیمار و سالم) می‌تواند با بالا بردن قدرت آزمون آماری نقش کلیدی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

ایفا کند. در مطالعات گذشته نشان داده شد که اثر پلی‌مورفیسم *CYP1A1* m2 فقط در گروه‌های بزرگ ظاهر می‌گردد و اهمیت آلل‌های جزئی نادر، در جوامع بزرگ، بهتر و دقیق تر مشخص خواهد شد. از این رو، بهتر است در مطالعات آینده پلی‌مورفیسم *CYP1A1* m2 در مقیاس بزرگ‌تری برای حمایت/ رد نقش آن در سرطان در جمعیت ایرانی بررسی شود. پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی، پایه و اساس واریته های مشاهده شده فراوان در فعالیت آنزیم‌های متابولیزه‌کننده در میان نژادهای انسانی مختلف است. بنابراین بدون شک نیاز برای دانستن دانش توزیع آلل‌هایی با ریسک بالا از ژن‌های متابولیزه کننده در جمعیت‌های نژادی مختلف وجود دارد. خطه شمالی کشور ایران از جمله استان مازندران به دلیل شرایط اقلیمی و وجود بستر مناسب آب و هوایی برای عمل‌آوری محصولات گوناگون کشاورزی و باغی، به شکل ناخواسته و به دلیل عدم رعایت استانداردهای لازم در استفاده از سموم آفت‌کش و نیز کودهای شیمیایی در معرض سطوح بالایی از این سموم و ترکیبات قرار دارد. همچنین این ترکیبات با آلودگی مزارع، باغات، رودخانه‌ها و دریا وارد چرخه آب و غذای ساکنین استان گردیده و می‌تواند به عنوان یک ریسک فاکتور مهم ابتلا به سرطان‌ها مد نظر باشد. بنابراین با عنایت به دو مورد مذکور شاید بتوان بخشی از علل شیوع بالای سرطان‌ها در نوار شمالی کشور را توجیه کرد. لذا انجام مطالعات بررسی ژنتیکی جمعیت ساکن و آگاهی از نقش عوامل ژنتیکی و پلی‌مورفیسم‌ها در افزایش ریسک ابتلا به سرطان از اهمیت زیادی برخوردار است. کما اینکه پیش‌تر نیز به ارزیابی‌هایی از این دست در استان مازندران پرداخته شده است(۳۴-۳۱).

در نهایت برای بیان جزئیات بیشتر، نیاز است که نمونه‌های بیشتر و به طور اختصاصی هر سرطان مورد بررسی قرار گیرد تا بتوانیم با قطعیت بگوییم که آیا به طور اختصاصی ژنوتیپ‌های مورد نظر برای یک سرطان به خصوص در منطقه‌ی غرب استان مازندران عامل خطر محسوب می‌شود یا جزء عوامل خطر محسوب نمی‌گردد. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر کم بودن تعداد نمونه‌های یک نوع سرطان خاص در یک بازه‌ی زمانی کوتاه بوده است که در نهایت تصمیم بر این شد که تمام بیماران سرطانی مراجعه‌کننده به مراکز درمانی غرب استان مازندران در بازه‌ی زمانی مورد نظر مورد بررسی قرار گیرند. در ابتدا قرار بود مطالعه حاضر فقط بر روی یک نوع سرطان خاص انجام شود، اما بدلیل محدودیت های مختلف از جمله کم بودن تعداد نمونه‌های مورد مراجعه و نیز در برخی موارد عدم رضایت بیمار به شرکت در مطالعه، مانع جمع‌آوری تعداد قابل قبول نمونه شد و لذا تصمیم بر این شد که ریسک ابتلا به سرطان در تمام بیماران مبتلا به سرطان بررسی شود و در مطالعات بعدی و بدون محدودیت زمانی بتوان کار را بر روی گروه خاصی از بیماران سرطانی مانند سرطان سینه، روده، معده و ... ادامه داد.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل نتایج پایان نامه دکترای داروسازی خانم صباسادات حسینی، مصوب پردیس خودگردان رامسر ، با کد طرح ۲۴۳۷ بوده است. نویسندگان مقاله مراتب سپاس و قدردانی خویش را از امور پژوهشی پردیس خودگردان رامسر اعلام می دارند. همچنین از پرسنل محترم بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر نیز به جهت مساعدت در انجام طرح قدردانی می گردد.

References

1. Jerdi MC, Daali Y, Oestreicher MK, Cherkaui S, Dayer P.A simplified analytical method for a phenotyping coktail of major CYP 450 biotransformation routes. J Pharm Biomed

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Anal 2004; 35(5): 1203-1212.

2. Xu W, Zhou Y, Hang X and Shen D.Current evidence on the relationship between *CYP1A1* polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis. Mol Bio Rep 2012; 39(3): 2821-2829.
3. Pastina I, Giavannetti E, Chioni A, Sissung TM, Crea F, Orlandini C. Cytochrome 450 1B1(*CYP1B1*) polymorphisms associated with response to the docetaxel in Castration-Resistant Prostat Cancer (CRPC) patients. BMC cancer 2010; 511(10): 1471-2407.
4. Pumatre K, Khattar SK, Saini KS. Cytochrome P450s in the development of target-based anticancer drugs. Cancer Lett 2008; 259(1): 1-15.
5. Baily LR, Roodi N, Dupont WD and Parl F. Association of cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) Polymorphism with steroid receptor status in breast cancer.Cancer Res 1998; 58(22): 38-41.
6. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. Cancer Lett 2005; 227(2): 115-124.
7. Cho YJ, Hur SE, Lee JY, Song IO, Moon SH, Koong MK, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of the genes encoding the *CYP1B1* in korean woman:No associatin with advanced endometriosis. J Assist Reprod Genet 2007; 24(7): 271-277.
8. Kumar V, Singh S, Yadav CS, Ahmed RS, Gupta S, Pasha ST, et al. CYP 1A1 and CYP 3A4 polymorphic variations in Delhi population of Northern India.Environ Toxicol Pharmacol 2010; 29(2): 126-130.
9. Ada AO, Suzen SH, Iscan M. Polymorphism of cytochrome P450 1A1, glutathione S. transferases M1 and T1 in a Turkish population. Toxicol Lett 2004; 151(1): 311-315.
10. Huang FM , Chen Hc, Khan MA, Yang FL, Wan XX, Xu AH, et al. CYP 2A6, CYP 1A1 and CYP 2D6 polymorphisms in lung cancer patients from central south china.Med Oncol 2013; 521(30): 21-33.
11. Nie Q, Yang XN, An SJ, Zhang XC, Yang JJ, Zhong WZ, et al. CYP 1A1*2A polymorphism as a predictor of clinical outcome in advanced lung cancer patients treated with EGFR-TKI and its combined effects with EGFR intron 1(CA)n polymorphism. Eur J Cancer. 2011; 47(13): 1962-1970.
12. Sepehr A, Kamangar F, Abnet CC, Fahimi S, Pourshams A, Poustchi H, et al. Genetic polymorphisms in three Iranian populatins with different risk of esophageal cancer,an ecologic comparison. Cancer Lett 2004; 213(2): 195-202.
13. Razmkhah F, Pazhakh V, Zaker F, Atashrazm F, Sheikhi M. Frequency of CYP 1A1*2C polymorphisms in patients with leukemia in the iranian population. Lab Med 2011; 42(4): 220-223.
14. Ahangar N, Alizadeh B, Tousi A.Frequency Evaluation of T6235C (m1) and A4889G (m2) polymorphisms of *CYP1A1* Gene in a Healthy population from the west of Mazandaran provience, Iran. Cell Mol Bio 2016; 62(7): 90-96.
15. Abbas M, Shrivastav K, Imran M, Banerjee M. Association of *CYP1B1* gene variants rs464903 (T>C) and rs1048943 (A>G) with cervical cancer in North Indian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 176(14): 68-74.
16. Jain V, Ratre YK, Amle D, Mishra PK, Patra PK. Polymorphism of *CYP1B1* gene variants rs4646903 and rs1048943 relation to the incidence of cervical cancer in Chhattisgarh. Environ Toxicol Pharmacol 2017; 52: 188-192.
17. Gil J, Gaj P, Misiak B, Ostrowski J, Karpinski P, Jarczyńska A, Kielan W, Sasiadek MM. *CYP1B1* Ile462Val polymorphism and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

colorectal cancer risk in Polish patients. Med Oncol 2014; 31(1):72.

18. Sergentanis TN, Economopoulos KP, Choussein S, Vlahos NF. *Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)* gene polymorphisms and ovarian cancer risk: a meta-analysis. Mol Biol Rep 2012; 39(11): 9921–9930.
19. Liu L, Wu G, Xue F, Li Y, Shi J, Han J, et al. Functional CYP1A1 genetic variants, alone and in combination with smoking: contribute to development of head and neck cancers. Eur J Cancer. 2013; 49(9): 2143–2151.
20. Wu B, Liu K, Huang H, Yuan J, Yuan W, Wang S, Chen T, Zhao H and Yin Ch. MspI and Ile462Val Polymorphisms in CYP1A1 and Overall Cancer Risk: A Meta-Analysis. PLoS One 2013; 8(12): e85166.
21. Khan MH, Rashid H, Mansoor Q, Hameed A, Ismail M. Association of *rs1042522* polymorphism with increased risk of prostate Adenocarcinoma in the Pakistani Population and its HuGE Review. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(9): 3973-3980.
22. Silig Y, Pinarbasi H, Gunes S, Ayan S, Bagci H, Cetinkaya O. Polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and prostate cancer risk in Turkish population. Cancer Invest 2006; 24(1): 41-45.
23. Lu Y, Zhang ZL, Xie L, Li TJ, He Y, Peng QL, et al. Lack of Association Between *CYP1A1* Polymorphisms and Risk of Bladder Cancer: a Meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(9): 4071-4077.
24. Khalili Gh, Barzegar A, Nikbakhsh N, Pirsaraee ZA. Study of cytochrome P4501A1 (T3801C) single Nucleotide polymorphism in patients with breast cancer in mazandaran provience-Northern Iran. Res mol Med 2015; 3(4): 17-22 (Persian).
25. Huang M, Chen Q, Xiao J, Zhao X, Liu C. *CYP1A1* Ile462Val is a risk factor for ovarian cancer development. Cytokine 2012; 58(1): 73-78.
26. Shin A, Kang D, Choi JY, Lee KM, Park SK, Noh DY, et al. Cytochrome P450 1A1 (*CYP1A1*) polymorphisms and breast cancer risk in Korean women. Exp Mol Med 2007; 39(3): 361-366.
27. Gong FF, Lu SS, Hu CY, Qian ZZ, Feng F, Wu YL, et al. Cytochrome P450 1A1 (*CYP1A1*) polymorphism and susceptibility to esophageal cancer: an updated meta-analysis of 27 studies. Tumour Biol. 2014; 35(10):10351-10361.
28. Shen J, Wang RT, Xu YC, Wang LW, Wang XR. Interaction models of *CYP1A1*, *GSTM1* polymorphisms and tobacco smoking in intestinal gastric cancer. World J Gastroenterol 2005; 11(38): 6056-6060.
29. Sarmanová J, Benesová K, Gut I, Nedelcheva-Kristensen V, Tynková L, Soucek P. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Hum Mol Genet 2001; 10(12): 1265-1273.
30. Alexandrov K, Cascorbi I, Rojas M, Bouvier G, Kriek E, Bartsch H. *CYP1B1* and GSTM1 genotypes affect benzo[a]pyrene DNA adducts in smokers' lung: comparison with aromatic/ hydrophobic adduct formation. Carcinogenesis 2002; 23(12): 1969-1977.
31. Ahangar N, Masoumi S. Frequency Evaluation of Val432Leu (G4326C) Polymorphism of *CYP1B1* Gene in a Healthy Population from Mazandaran Province, Iran. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(106): 20-28 (Persian).
32. Ahangar N, Keshavarz R. Frequency Evaluation of C3435T Polymorphism of the *MDR1* Gene in a Healthy Population in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

Mazandaran Province. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23 (107): 2-10 (Persian).

33. Keshavarz-Maleki R, Ahangar N. Evaluation of G2677T/A polymorphism of *MDR1* gene by polymerase chain reaction in Mazandaran province, Iran. MAZUMS-PBR 2015; 1(2): 54-63 (Persian).

34. Alidadi H, Shokrzadeh M, Ahangar N. Frequency Evaluation of *GSTM1* and *GSTT1* Null Genotypes in a Healthy Population in Mazandaran Province. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(119): 174-182 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]