ORIGINAL ARTICLE

Association between rs2119882 (MT1A) Melatonin Receptor Polymorphism and Childhood Leukemia Using RFlP-PCR Method

Mohaddeseh Nemati[1],
Hossein Karami[2],
Abbasali Dehpouri Jouibari[3],
Abbas Mohammadpour[4],
Seyedeh sakineh Jalalzadeh[1],
Ramin Ataee[2]

[1] MSc Student in Biology, Department of Biology, Islamic Azad University, Gaemshahr Branch, Gaemshahr, Iran
[2] Associate Professor, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biology, Islamic Azad University, Gaemshahr Branch, Gaemshahr, Iran
[4] PhD Student in Molecular Biology Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 15, 2021 ; Accepted January 16, 2022)

Abstract

Background and purpose: Melatonin is a well-known neuroendocrine reproductive hormone-based hormone that has an important role in the circadian clock system and has potent antioxidant properties. New studies have also suggested an antitumor role for melatonin. The role of melatonin receptors is proven in many cancers, including colon and breast cancers, but so far, no study has been performed in children with leukemia. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate MT1A receptor polymorphism in children with leukemia using RELP-PCR.

Materials and methods: In this case-control study, 84 patients and 70 healthy individuals were included. After informed consent had been obtained, 10 ml of peripheral blood were taken from the participants. Genomic DNA was extracted using salting-out method and PCR-RFLP was used to evaluate the frequency of allelic and genotypic polymorphisms.

Results: The genotypes of MT1 gene rs2119882 polymorphism in control group included 40% TT genotype, 50% TC genotype, and 10% CC genotype. In patients, 40% had TT genotype, 35% had TC genotype, and 25% had CC genotype. Chi-square test showed a significant difference in genotypes between the groups studied ($P<0.05$).

Conclusion: This study confirmed the association between MT1 gene rs2119882 polymorphism and increased risk of childhood leukemia, Therefore, screening for melatonin receptor polymorphism can be helpful in prognosis and prevention of disease and appropriate treatment strategies in this cancer.

Keywords: children leukemia, rs2119882 gene polymorphism, MTNR1A

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205): 29-41 (Persian).

* **Corresponding Author: Ramin Ataee -** Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: raminataee1349@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 205 بهمن سال 1400 (41-29)

ارتباط پلی مورفیسم رسپتور ملاتونینی rs2119882(MT1A) در لوکمی کودکان به روش RFLP-PCR

محدثه نعمتی[1]
حسین کرمی[2]
عباسعلی دهپورجویباری[3]
عباس محمدپور[4]
سیده سکینه جلال‌زاده[1]
رامین عطایی[2]

چکیده

سابقه و هدف: ملاتونین یک هورمون، با ساختار تولیدمثلی است که در ساعت بیولوژیک بدن نقش دارد و دارای خواص آنتی‌اکسیدانت می‌باشد و نقش آنتی تومور و محافظت سلولی برای آن درنظر گرفته شده است.با توجه به این‌که نقش رسپتورهای ملاتونینی در بسیاری از سرطان‌ها از جمله کولون و پستان ثابت شده و تاکنون مطالعه‌ای درکودکان مبتلا به لوکمی صورت نگرفته است، این مطالعه برای اولین بار بصورت یک مطالعه مورد شاهدی با هدف بررسی پلی‌مورفیسم رسپتور ملاتونینی MT1A در کودکان مبتلا به لوکمی به روش جدید RFLP-PCR انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد شاهدی (case-control) 84 بیمار و 70 فرد سالم شرکت کردند و 10میلی‌لیتر خون محیطی از آن‌ها پس از رضایت آگاهانه دریافت شد. سپس DNA ژنوم با روش نمکی استخراج و به روش RFLP-PCR برای ارزیابی فراوانی آللی و پلی‌مورفیسم ژنتیکی بررسی شد.

یافته‌ها: در بررسی پلی مورفیسم rs2119882 ژن MT1A در میان 70 فرد کنترل، 40 درصد افراد ژنوتیپ TT، 50 درصد ژنوتیپ TC و 10 درصد ژنوتیپ CC را داشتند. در 84 فرد بیمار، 40 درصد ژنوتیپ TT، 35 درصد ژنوتیپ TC و 25 درصد ژنوتیپ CC را دارا بودند. براساس نتایج آزمون Chi-Square، تفاوت معناداری بین ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد مطالعه مشاهده می‌شود (P<0/05).

استنتاج: در مطالعه حاضر ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن (rs2119882) MT1 و افزایش ریسک لوکمی در کودکان مشاهده شد، لذا غربالگری پلی‌مورفیسم رسپتور ملاتونین می‌تواند در پیش‌آگهی و پیشگیری از بیماری و راهکارهای درمانی مناسب در سرطان کمک‌کننده باشد.

واژه های کلیدی: لوکمی کودکان، پلی مورفیسم ژن (rs2119882(MTNR1A، رسپتور ملاتونین

مقدمه

سرطان‌ها بیماری‌های رو به گسترشی هستند و در حال حاضر سالانه پنجاه هزار نفر در ایران مبتلا به این بیماری می‌شوند(1). سرطان خون رتبه پنجم کشندگی در جهان و دوم در ایران را به خود اختصاص داده است.

مولف مسئول: رامین عطایی - ساری: مرکز آموزشی درمانی بوعلی E-mail: raminataee1349@gmail.com
30. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قایمشهر، قایمشهر، ایران
2. دانشیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، انستیتو هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قایمشهر، قایمشهر، ایران
4. دانشجوی PhD بیولوژی مولکولی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1400/1/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1400/3/23 تاریخ تصویب :1400/10/26

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

درمان‌های مرسوم برای این بیماری در ایران شامل شیمی‌درمانی و پیوند مغز استخوان است(2). از این رو بررسی عوامل موثر بر بقای این دسته از بیماران بسیار حائز اهمیت است(3). ملاتونین یا N- استیل متوکسی تریپتامین، یکی از هورمون‌های کنترل‌کننده خواب است که سطح آن تحت تاثیر سن، جنس، فصل و برخی بیماری‌ها می‌باشد و با افزایش سن تولید آن کاهش می‌یابد. ملاتونین به علت دارا بودن ساختمان حلقوی غنی از الکترون قابلیت حذف مستقیم رادیکال‌های آزاد را دارد. همچنین با داشتن انتهای ساختمانی N- استیل و O- متیل در ساختمان خود یک مولکول دو گانه دوست است و به همین خاطر می‌تواند از کلیه غشاهای زیستی عبور کند و حتی در سطح داخل سلولی (میتوکندری، سیتوزول، هسته) فعالیت می‌کند. همچنین به علت کوچک بودن مولکول و غیرسمی بودن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان وسیع الطیف شناخته شده است(4).

لوسمی یا لوکمی(leukemia) ریشه در زبان لاتین به معنای "خون سفید" دارد و فرآیند تکثیر، خونسازی و ایمنی طبیعی بدن را مختل می‌کند. اجتماع این یاخته‌های سرطانی در خارج از مغز استخوان، موجب تشکیل توده‌هایی در اندام‌های حیاتی بدن نظیر مغز و یا بزرگ شدن غده‌های لنفاوی، طحال، کبد و ناهنجاری عملکرد اندام‌های حیاتی بدن می‌شوند(5). لوسمی شایع‌ترین سرطان اطفال در جهان است و در بزرگسالان 10 بار شایع‌تر و در مردان 2 برابر شایع‌تر می‌باشد. لوسمی نسبت به سایر سرطان‌ها شیوع بالاتری در خاورمیانه و شرق مدیترانه دارد و بر اساس شدت و میزان پیشرفت روند بیماری به دو دسته کلی شامل حاد و مزمن تقسیم می‌شود(6). خانواده رسپتورهای ملاتونینی از چهار دسته تشکیل شده است که شامل: MT1, MT2, MT3, MT4 می‌باشد. MT1A و MT2 تقریباً در تمام بافت‌ها که CNS را هم شامل می‌شود، بیان می‌شوند، در حالی که MT3 (که فاکتور مهاری رشد نیز نام دارد) و MT4 به‌طور غالب در مغز بیان می‌شوند(۸،۷). ملاتونین مواد مضر درگیر در پاتوفیزیولوژی شرایط نورودژنراتیو را پاک می‌کند(9) و می‌تواند اثرات مستقیم بر سلول‌های توموری داشته باشد. در غلظت فیزیولوژیکی ملاتونین تکثیر سلول‌ها را مهار می‌کند، درحالی‌که درغلظت دارویی فعالیت سایتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دارد. ملاتونین در مغز استخوان به غلظت بالایی می‌رسد و سبب محافظت از مغز استخوان در بافت لنفوئیدی در برابر اثرات سمی داروها می‌گردد(10). برخی یافته‌ها از مطالعات محققان در مدل‌های حیوانی و یا رده‌های سلولی سرطان پستان دلالت براین موضوع دارد که آثار آنتی کانسری ملاتونین بر تومورهای وابسته به هورمون عمدتاً وابسته به کارایی‌شان از طریق مسیرهای Signalling استروژنیک است(11). عمدتاً آثار ملاتونین بر سلول‌های کانسری نه تنها به‌وسیله مکانیسم‌های وابسته به اتصالشان به رسپتور به اثبات رسیده (در غشا یا هسته)، بلکه از طریق غیروابسته به رسپتور از طریق اتصال به کالمودولین ویا آثار آنتی‌اکسیدانتی می‌تواند این آثار را اعمال کند(12).

نتایج نشان می‌دهد که تجویز دارویی مانند ملاتونین در بیماران مبتلا به سرطان، آسیب اندام‌ها را کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های متعددی وجود دارد که ملاتونین می‌تواند اثرات انکواستاتیک خود را اعمال کند که شامل: تاثیر مستقیم بر ژن‌های پیش آپوپتوزی در هر دو مسیر بیرونی و درونی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، جلوگیری از آسیب اکسیداتیو، کاهش جذب عوامل کلیدی برای رشد تومور، افزایش مکانیسم‌های تحریک‌کننده ایمنی در میان سلول‌های بدن، تاثیر بر تمایز سلول‌های سرطانی و فعالیت ضد رگزایی می‌شود(7).

ملاتونین رسپتور 1 A (MT1A) بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره 4 در موقعیت q35.24 قرار دارد و دارای 3 اگزون می‌باشد. rs2119882 از این ژن بر روی بالادست ژن قرار دارد. این ژن همچنین به نام melatonin receptor 1A نیز خوانده می‌شود. اندازه mRNA این ژن 1289 bp می‌باشد و دارای 350 باقیمانده اسید آمینه است. MT1 انسانی از رسپتورهای ملاتونینی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

کلون شده اند و از گیرنده‌های متصل شونده به خانواده G پروتئینها (GPCRs) هستند. با وجودی که بسیاری از رسپتورهای MT1 به‌طور عمومی به‌ترتیب در مغز و شبکیه بیان می‌شوند، همچنین به‌طور گسترده در تعدادی از دیگر بافت‌ها شامل فولیکول‌های تخمدان، پروستات، سلول‌های سیستم ایمنی و کلیه گسترش یافته‌اند. در ضمن نقش ملاتونین در سرطان مشخص شده است.

تولید و آزاد شدن بیش‌تر هورمون‌ها، یک الگوی زمانی یا یک دوره 24 ساعته را نشان می‌دهد و عوامل مربوط به شیوه زندگی مانند کارهای شیفتی در شب و اختلالات خواب، یا تماس با عوامل خاص مانند نور در شب که ریتم شبانه روزی را مختل می‌کند، سبب تغییر عملکرد غدد درون‌ریز شده و این امر به‌طور معمول عامل بیماری‌های وابسته به هورمون، مانند سرطان پستان یا سرطان پروستات است. برداشتن غده پینه‌آل، رشد تومور را افزایش داده و مصرف ملاتونین، این اثر را معکوس کرده و تومورزایی ناشی از مواد سرطان‌زا را مهار می‌کند و سبب کاهش رشد سلول‌های توموری می‌شود. به عنوان نمونه، این هورمون فعالیت و بیان ژن‌های گیرنده استروژن را در سلول‌های سرطان پستان مهار می‌کند. در پژوهشی مشاهده شد با افزودن ملاتونین به تاموکسیفن، گسترش بیماری آهسته‌تر شد. در بررسی دیگری نیز مصرف دوزهای بالایی از ملاتونین (700 میلی‌گرم در روز) کاهشی گذرا در اندازه برخی توده‌های توموری داشته است. افزودن ملاتونین به شیمی درمانی و رادیوتراپی سبب کاهش آسیب به سلول‌های خونی شده و درمان را قابل تحمل‌تر می‌نماید. مطالعات نشان داده میزان ملاتونین سرم و ادرار در زنان مبتلا به سرطان پستان پایین است و تجویز ملاتونین سبب مهار رشد تومورهای پستانی می‌گردد(7).

سرطان‌ها بیماری‌های رو به گسترشی هستند و در حال حاضر سالانه پنجاه هزار نفر در ایران مبتلا به این بیماری می‌شوند(1). سرطان خون رتبه پنجم کشندگی در جهان و دوم در ایران را به خود اختصاص داده است. درمان‌های مرسوم برای این بیماری در ایران شامل شیمی‌درمانی و پیوند مغز استخوان است(2). از این‌رو بررسی عوامل موثر بر بقای این دسته از بیماران بسیار حائز اهمیت است(3).

ملاتونین یا N- استیل متوکسی تریپتامین، یکی از هورمون‌های کنترل کننده خواب است که سطح آن تحت تاثیر سن، جنس، فصل و برخی بیماری‌ها می‌باشد و با افزایش سن تولید آن کاهش می‌یابد. ملاتونین به علت دارا بودن ساختمان حلقوی غنی از الکترون قابلیت حذف مستقیم رادیکال‌های آزاد را دارد. همچنین با داشتن انتهای ساختمانی N- استیل و O- متیل در ساختمان خود یک مولکول دو گانه دوست است و به همین خاطر می‌تواند از کلیه غشاهای زیستی عبور کند و حتی در سطح داخل سلولی (میتوکندری، سیتوزول، هسته) فعالیت می‌کند. همچنین به علت کوچک بودن مولکول و غیرسمی بودن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان وسیع‌الطیف شناخته شده است(4).

لوسمی یا لوکمی(leukemia) ریشه در زبان لاتین به معنای "خون سفید" دارد و فرآیند تکثیر، خونسازی و ایمنی طبیعی بدن را مختل می‌کند. اجتماع این یاخته‌های سرطانی در خارج از مغز استخوان، موجب تشکیل توده‌هایی در اندام‌های حیاتی بدن نظیر مغز و یا بزرگ شدن غده‌های لنفاوی، طحال، کبد و ناهنجاری عملکرد اندام‌های حیاتی بدن می‌شوند(5). لوسمی شایع‌ترین سرطان اطفال در جهان است و در بزرگسالان 10 بار شایع تر و در مردان 2 برابر شایع‌تر می‌باشد. لوسمی نسبت به سایر سرطان‌ها شیوع بالاتری در خاورمیانه و شرق مدیترانه دارد و بر اساس شدت و میزان پیشرفت روند بیماری به دو دسته کلی شامل حاد و مزمن تقسیم می‌شود(6). خانواده رسپتورهای ملاتونینی از چهار دسته تشکیل شده است که شامل: MT1, MT2, MT3, MT4 می‌باشد. MT1A و MT2 تقریباً در تمام بافت‌ها که CNS را هم شامل می‌شود، بیان می‌شوند، در حالی که MT3 (که فاکتور مهاری رشد نیز نام دارد) و MT4 به‌طور غالب در مغز بیان می‌شوند(8،7).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

ملاتونین مواد مضر درگیر در پاتوفیزیولوژی شرایط نورودژنراتیو را پاک می‌کند(9) و می‌تواند اثرات مستقیم بر سلول‌های توموری داشته باشد. در غلظت فیزیولوژیکی ملاتونین تکثیر سلول‌ها را مهار می‌کند، در حالی که در غلظت دارویی فعالیت سایتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی دارد. ملاتونین در مغز استخوان به غلظت بالایی می‌رسد و سبب محافظت از مغز استخوان در بافت لنفوئیدی در برابر اثرات سمی داروها می‌گردد(10). برخی یافته‌ها از مطالعات محققان در مدل‌های حیوانی و یا رده‌های سلولی سرطان پستان دلالت براین موضوع دارد که آثار آنتی کانسری ملاتونین بر تومورهای وابسته به هورمون عمدتاً وابسته به کارایی شان از طریق مسیرهای Signalling استروژنیک است(11). عمدتاً آثار ملاتونین بر سلول‌های کانسری نه تنها به وسیله مکانیسم‌های وابسته به اتصالشان به رسپتور به اثبات رسیده (در غشا یا هسته)، بلکه از طریق غیر وابسته به رسپتور از طریق اتصال به کالمودولین ویا آثار آنتی اکسیدانتی می‌تواند این آثار را اعمال کند(12). نتایج نشان می‌دهد که تجویز دارویی مانند ملاتونین در بیماران مبتلا به سرطان، آسیب اندام‌ها را کاهش می‌دهد. مکانیسم‌های متعددی وجود دارد که ملاتونین می‌تواند اثرات انکواستاتیک خود را اعمال کند که شامل: تاثیر مستقیم بر ژن‌های پیش آپوپتوزی در هر دو مسیر بیرونی و درونی، فعالیت آنتی اکسیدانی، جلوگیری از آسیب اکسیداتیو، کاهش جذب عوامل کلیدی برای رشد تومور، افزایش مکانیسم‌های تحریک‌کننده ایمنی در میان سلول‌های بدن، تاثیر بر تمایز سلول‌های سرطانی و فعالیت ضد رگزایی می‌شود(7). لاتونین رسپتور 1 A (MT1A) بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره 4 در موقعیت q35.24 قرار دارد و دارای 3 اگزون می‌باشد. rs2119882 از این ژن بر روی بالادست ژن قرار دارد. این ژن همچنین به نام melatonin receptor 1A نیز خوانده می‌شود. اندازه mRNA این ژن 1289 bp می‌باشد و دارای 350 باقیمانده اسید آمینه است. MT1 انسانی از رسپتورهای ملاتونینی کلون شده‌اند و از گیرنده‌های متصل شونده به خانواده G پروتئین‌ها (GPCRs) هستند. با وجودی که بسیاری از رسپتورهای MT1 به‌طور عمومی به‌ترتیب در مغز و شبکیه بیان می‌شوند، همچنین به‌طور گسترده در تعدادی از دیگر بافت‌ها شامل فولیکول‌های تخمدان، پروستات، سلول‌های سیستم ایمنی وکلیه گسترش یافته‌اند. در ضمن نقش ملاتونین در سرطان مشخص شده است. تولید و آزاد شدن بیش‌تر هورمون‌ها، یک الگوی زمانی یا یک دوره 24 ساعته را نشان می‌دهد و عوامل مربوط به شیوه زندگی مانند کارهای شیفتی در شب و اختلالات خواب، یا تماس با عوامل خاص مانند نور در شب که ریتم شبانه روزی را مختل می‌کند، سبب تغییر عملکرد غدد درون‌ریز شده و این امر به‌طور معمول عامل بیماری‌های وابسته به هورمون، مانند سرطان پستان یا سرطان پروستات است. برداشتن غده پینه‌آل، رشد تومور را افزایش داده و مصرف ملاتونین، این اثر را معکوس کرده و تومورزایی ناشی از مواد سرطان زا را مهار می‌کند و سبب کاهش رشد سلول‌های توموری می‌شود. به‌عنوان نمونه، این هورمون فعالیت و بیان ژن‌های گیرنده استروژن را در سلول‌های سرطان پستان مهار می‌کند. در پژوهشی مشاهده شد با افزودن ملاتونین به تاموکسیفن، گسترش بیماری آهسته‌تر شد. در بررسی دیگری نیز مصرف دوزهای بالایی از ملاتونین (700 میلی‌گرم در روز) کاهشی گذرا در اندازه برخی توده‌های توموری داشته است. افزودن ملاتونین به شیمی درمانی و رادیوتراپی سبب کاهش آسیب به سلول‌های خونی شده و درمان را قابل تحمل‌تر می‌نماید. مطالعات نشان داده میزان ملاتونین سرم و ادرار در زنان مبتلا به سرطان پستان پایین است و تجویز ملاتونین سبب مهار رشد تومورهای پستانی می‌گردد(7). با توجه به شیوع نسبتا بالای لوکمی در میان کودکان بخصوص در استان های شمالی و با توجه به این‌که نقش رسپتورهای ملاتونینی در بسیاری از کانسرها از جمله کولون و پستان ثابت شده است، اما مطالعه جامعی در کودکان مبتلا به لوکمی صورت نگرفته، این مطالعه با هدف بررسی پلی‌مورفیسم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

رسپتور ملاتونینی rs2119882(MT1A) در کودکان مبتلا به لوکمی مراجعهکننده به بیمارستان بوعلی ساری به روش RFLP-PCR طرح ریزی شده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد- شاهدی، 84 بیمار و 70 فرد سالم در سنین 4 تا 10 سال، با میانگین سنی 1/2±5 سال در گروه بیمار و 1/3±6 سال در گروه کنترل شرکت کردند که تفاوت معنی دار بین این دو گروه مشاهد نشد. تقریبا 60 درصد کودکان پسر و 40 درصد دختر بودند و مبتلا به All، B-All، All-Tcell (لوکمی لنفوستیک حاد از نوع B-cell و یا T-cell) بودند. پس از کسب رضایت اگاهانه از خانواده کودکان، 5 میلیلیتر از خون محیطی افراد بیمار گرفته شد. نمونهها از تاریخ 97/1/24 لغایت 98/1/15 جمعآوری شدند. DNA ژنومی با استفاده از روش نمکی استخراج شد و با استفاده از روش PCR-RFLP بررسی فراوانی آللی و ژنوتیپی پلیمورفیسم انجام گردید. همچنین با تهیه پرسشنامه، اطلاعات افراد حضور یافته در پژوهش دریافت شد. لازم به توضیح است این طرح با کد 967 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد R.MAZUMS.REC.1399.475 تصویب وکلیه مراحل آن باتوجه به پروتکلهای اخلاقی مصوب انجام پذیرفته است. حجم نمونه با استفاده از نرمافزار GPower 3.1.9.2 محاسبه شد. حجم نمونه لازم برای آزمون تفاوت نسبت وجود پلیمورفیسم موردنظر در دو گروه مستقل (مورد و شاهد) محاسبه گردید. میزان خطای آلفا و بتا به ترتیب 0/05 و 0/20 در نظر گرفته شد. حجم نمونه مورد نظر برای تفاوتی 10 درصد در دو جمعیت مورد و شاهد حدود 80 نفر در هر گروه محاسبه گردید.

جهت دریافت نمونه از کودکان، پس از تماس با خانوادههای افراد مذکور و توجیه نمودن آنها درباره این پژوهش، از این افراد درخواست شدکه جهت همکاری در روز خاصی به آزمایشگاه مراجعه کنند تا از آنها نمونه خون تهیه شده و اطلاعات مربوط به آنها در پرسشنامه طراحی شدهای درج گردد. همچنین نمونه افراد شاهد موجود در مطالعه از افراد سالم خانواده همین افراد تهیه شد که سعی شده از برادران و یا خواهران در ردههای سنی مشابه با رضایت آگانه نمونههای خونی به عنوان کنترل تهیه شود. از تمام افراد وارد شده به مطالعه به میزان 5 سیسی نمونه خون تهیه شد و درون لوله حاوی EDTA (جهت جلوگیری از انعقاد) جمعآوری شد و پرسشنامه افراد سرطانی توسط خود فرد بیمار زیر نظر یک فرد آموزش دیده تکمیل شد. نمونههای خون جمعآوری شده تا زمان تکمیل نمونهگیری و جمعآوری کل تعداد نمونههای مورد نیاز در فریزر 20- درجه سانتیگراد نگهداری و ذخیره شد. پس از جمعآوری تمام نمونههای مورد نیاز، نمونههای خون افراد مبتلا و سالم به آزمایشگاه مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت انجام دادن بقیه مراحل آزمایش منتقل شد.

به منظور شناسایی آللها و ژنوتیپها، از تکنیک RFLP-PCR استفاده گردید. جهت واکنش PCR مربوط به ژن موردنظر، از دو جهت آغازگر اختصاصی مناسب جهت تکثیر محدوده ژنی محتوی قطعه پلی مورفیک استفاده شد که مشخصات مواد مصرفی و پرایمرها در جداول شماره 1 و 2 آمده است. جهت تشخیص محل دقیق اتصال این آغازگرها به ژن رسپتور ملاتونین A1، ابتدا توالی ژن در سایت NCBI تعیین و سپس توالی آغازگرها با استفاده از نرمافزار Gen Runner ردیف و سپس پرایمرهای طراحی شده BLAST شد. انتخاب آنزیم محدودالاثر (AlwI) (restriction enzyme) با استفاده از نرمافزار NEB Cutter صورت گرفت که در صورت برش توسط آنزیم دو قطعه با اندازههای 61 bp و 154 bp ایجاد میشد. قطعه قابل تکثیر 206 bp و اندازه پرایمرها 20 bp و 22 bp بود.

برای بررسیهای آماری از آزمون Odds Ratio و آزمون کای اسکوار استفاده شد. از این آزمونهای آماری به منظور بررسی مورد تأیید بودن نتایج مشاهده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

شده استفاده شد. در واقع نتایج این آزمون‌ها نشان‌دهنده وجود یا عدم وجود اختلاف در نسبت فاکتور خطر مورد نظر بین گروه‌های مورد مطالعه می‌باشد و (P<0/05) معنی‌دار درنظر گرفته شده است.

جدول شماره 1: مواد مصرفی برای واکنش PCR

مواد مصرفی	مقدار	غلظت
Master mix(Arian Gene Co)	12 µl	1 X
Template DNA(Arian Gene Co)	5 µl	5 µg
Forward primer	0/8 µl	0/5 µm
Reverse primer	0/8 µl	0/5 µm
H2O	7 µl	-
Total	25 µl	-

جدول شماره 2: مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

محصول PCR	آنزیم محدودالاثر	توالی پرایمر	محل
T: 206 bp C: 154+61bp	AvaII	Forward: GCCGTTCATTGTGTTTCCTC Reverse: CATTATCGGAAACATCTAGCAC	(rs2119882) (MTNR1A)

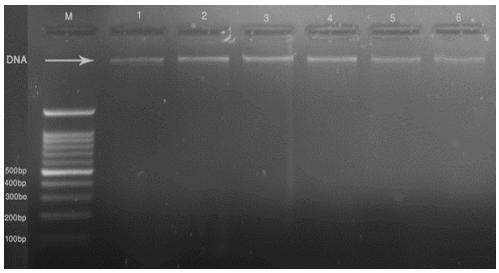
یافته ها

اهداف مطالعه حاضر بررسی تفاوت پلی‌مورفیسم رسپتورهای MT1A بین گروه‌های تست و شاهد و تفاوت ژنوتیپی و فراوانی آللی بین گروه مورد و کنترل بوده است.

معادل 4 میکرولیتر از نمونه DNA و 1میکرولیتر از Loading Dye (بافر سنگین‌کننده) پس از مخلوط شدن در هر یک از چاهک‌ها ریخته و پس از اتمام الکتروفورز با دستگاه Gel Doc از ژل فوق عکس‌برداری شد. DNAهای ژنومی به‌صورت نقاط روشنی روی ژل آگارز نمایان می‌شود که مکان آن‌ها در تصویر شماره 1 توسط فلش نشان داده شده است (نمونه‌های شماره 1تا6).

تصویر شماره 1 مربوط به ژل آگارز 1 درصد DNA ژنومی استخراج شده از لوکوسیت‌های خون محیطی است. از تمام نمونه‌های بیماران و کنترل، DNA مناسب جهت انجام PCR استخراج گردید.

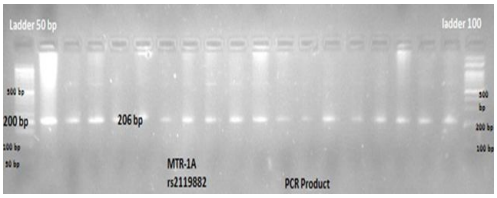
معادل 4 میکرولیتر از نمونه DNA و 1میکرولیتر از Loading Dye (بافر سنگین‌کننده) پس از مخلوط شدن در هر یک از چاهک‌ها ریخته و پس از اتمام الکتروفورز با دستگاه Gel Doc از ژل فوق عکس‌برداری شد. DNAهای ژنومی به‌صورت نقاط روشنی روی ژل آگارز نمایان می‌شود که مکان آن‌ها در تصویر شماره 1 توسط فلش نشان داده شده است (نمونه‌های شماره 1تا6).



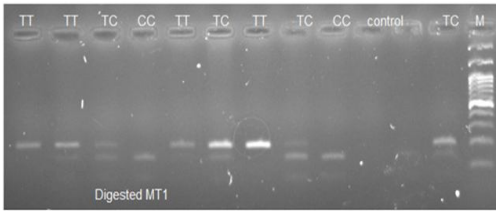
تصویر شماره 1: نتایج بررسی کیفیت DNA استخراج شده توسط ژل آگارز 1 درصد.

بعد از بررسی کیفیت DNA استخراج شده از افراد کنترل و بیمار، واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) براساس پروتکل ذکر شده، صورت گرفت. در این تکنیک پس از قرار دادن نمونه‌های افراد کنترل و بیمار در دستگاه ترموسایکلر، چرخه حرارتی مربوطه وارد شده، در طی زمان مشخصی (حدود 1 ساعت و 50 دقیقه) انجام شد. به منظور بررسی کیفیت محصول حاصل از PCR، از ژل آگارز 1/5 درصد استفاده شد. در این پروژه ژن ملاتونین، مورد بررسی قرار گرفت و نمونه‌ها از نظر وجود پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs2119882(MTNR1A) با استفاده از تکنیک PCR-RFLP ارزیابی شدند. همان‌طور که در تصویر شماره 2 نشان داده شده است، محصول حاصل از PCR ژن rs2119882(MTNR1A) که قطعه‌ای به طول 206 جفت باز است، شامل ناحیه‌ای می‌باشد که پلی‌مورفیسم مورد نظر در آن رخ می‌دهد. به منظور بررسی کیفیت محصول PCR و اطمینان از تکثیر قطعه مورد نظر، از ژل آگارز 1/5 درصد استفاده شد و در تصویر شماره 3 هضم آنزیمی را مشاهده می‌کنید.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]



تصویر شماره 2: محصولات حاصل از PCR ژن(MTNR1A)rs2119882 که اندازه قطعه bp206، نشان داده شده است. یک ردیف مربوط به مارکر bp100 جهت تشخیص قطعه تکثیر شده است.



تصویر شماره 3: ژل آگارز 1/5درصد مربوط به RFLP جهت بررسی پلی مورفیسم rs2119882 ژن MT 1، DNA=M مارکر 100 جفت بازی. قطعات بازی 206، 154 و 61 جفت بازی قابل رویت است. افراد هموزیگوت طبیعی (TT)، هموزیگوت موتانت (CC) و افراد هتروزیگوت موتانت (TC) می باشند.

نتایج آزمایشات (جدول شماره3) نشان داد که در میان 70 فرد کنترل، 28 نفر (40 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 35 نفر (50 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 7 نفر (10 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. در میان 84 فرد بیمار، 34 نفر (40 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 29 نفر (35 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 21 نفر (25 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. جهت بررسی معنی‌دار بودن نتایج از آزمون Chi-Square استفاده شد. که X2 =9/076 با مقدار P=0/0107 به‌دست آمد. بنابراین در این آزمون، تفاوت معنی‌داری بین ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد مطالعه مشاهده می‌شود(P<0/05). در ادامه به منظور تعیین OR، CI و P-value از آزمون Odds-Ratio با کمک برنامه نرم‌افزاری Med Cale (v,12.1.40) استفاده شد(جدول شماره 3). همان‌طورکه درجدول شماره 3 مشاهده می‌شود، تفاوت توزیع ژنوتیپ CC در افراد بیمار وکنترل معنی‌دار بوده است (P=0/0355) و با توجه به میزان OR به‌دست آمده (5/87 to 1/06) 95 CI درصد، OR=2/5، احتمالاً این ژنوتیپ فاکتور خطر به لوکمی را نشان می‌دهد.

جدول شماره 3: نتایج مربوط به فراوانی ژنوتیپ های مشاهده شده در پلی مورفیسم rs2119882 ژن MT 1

ژن	ژنوتیپ	گروه بیمار تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	OR (95 CI درصد)	سطح معنی داری
MT 1	TT	(34) 40	(28) 40	Ref (1)	-
	TC	(29) 35	(35) 50	0/7 (0/037 to 1/29)	P <0/2559
	CC	(21) 25	(7) 10	2/5 (1/06 to 5/87)	0/0355
	TC+CC			0/1 (0/56 to 1/70)	P <1/000

همان‌طورکه در جدول شماره 4 مشاهده می‌شود، تفاوت توزیع ژنوتیپ TC در افراد بیمار و کنترل معنی‌دار بوده است (P=0/0326) و باتوجه به میزان OR به‌دست آمد (0/9502 to 0/3051) 95 CI درصد، OR=0/5385، احتمالاً این ژنوتیپ اثر محافظتی به لوکمی را نشان می‌دهد و یک فاکتور Protective محسوب می‌شود.

جدول شماره 4: بررسی فراوانی ژنوتیپی MT1A

ژن	ژنوتیپ	OR (95 CI درصد)	سطح معنی داری
MT 1	TT+CC	Ref (1)	-
	TC	0/5385 (0/3051 to 0/9502)	P <0/0326

نتایج آزمایشات نشان داد که در جمعیت بیمار، فراوانی آلل T برابر 57 درصد و فراوانی آلل C برابر 43 درصد بود. در گروه کنترل، فراوانی آلل T برابر با 65 درصد و فراوانی آلل C برابر با 35 درصد بود. براساس نتایج به‌دست آمده با استفاده از آزمون (P=0/3526، x^2 =0/864) کای اسکوار، چون P کم‌تر از 0/05 نمی‌باشد، بنابراین تفاوت معنی‌داری در توزیع آللی پلی‌مورفیسم rs2119882 ژن MT 1، بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نمی‌شود (جدول شماره 5).

جدول شماره 5: بررسی فراوانی آللی MT 1

ژن	الل	گروه بیمار (درصد)	گروه کنترل (درصد)	χ2	سطح معنی داری
MT 1	T	57	65	0/864	0/3526
	C	43	35		

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

بحث

در این مطالعه نتایج آزمایشات نشان داد که در فراوانی ژنوتیپ‌های مشاهده شده در پلی‌مورفیسم rs2119882 ژن MT 1 در میان 70 فرد کنترل، 28 نفر (40 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 35 نفر (50 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 7 نفر (10 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. در میان 84 فرد بیمار، 34 نفر (40 درصد) دارای ژنوتیپ TT، 29 نفر (35 درصد) دارای ژنوتیپ TC و 21 نفر (25 درصد) دارای ژنوتیپ CC بودند. جهت بررسی معنی‌دار بودن نتایج از آزمون Chi-Square استفاده شد. X2 =9/076 با مقدار P=0/0107 به دست آمد. بنابراین آزمون، تفاوت معناداری بین ژنوتیپ‌ها در دو گروه مورد مطالعه نشان داد(P<0/05). در ادامه به منظور تعیین OR، CI و P از آزمون Odds-Ratio، تفاوت توزیع ژنوتیپ هتروزیگوت TCنسبت به هموزیگوت‌ها در افراد بیمار و کنترل معنی دار بوده است (P=0/0326) و باتوجه به میزان OR به دست آمده (0/3051 to 0/9502) CI 95درصد، OR=0/5385، احتمالاً این ژنوتیپ اثر محافظتی به لوکمی را نشان می‌دهد و یک فاکتور Protectiveمحسوب می‌شود و تفاوت توزیع ژنوتیپ CCدر افراد بیمار و کنترل معنادار بوده است (P=0/0355) و باتوجه به میزان OR به‌دست آمده (1/06 to 5/87) CI 95 درصد، OR=2/5، احتمالاً این ژنوتیپ فاکتور خطر به لوکمی را نشان می‌دهد.

نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک ملاتونین در سرطان پستان، ملانوما، سرطان کولون، ریه و لوکمی و سرویکس و معده مورد توجه قرار گرفته است(15-13) و مشخص شده که بیان MT2 در پاسخ به آسیب بافتی افزایش می‌یابد(15). در سلول‌های کانسر پستانداران ژن‌های آروماتاز حاوی پروموتورهای کنترل شده به‌وسیله cAMP می‌باشند و برخی از عوامل همچون ملاتونین که باعث کاهش cAMP گردد، می‌تواند باعث کاهش فعالیت آروماتاز شود. همچنین افزایش بیان رسپتور MT1 باعث تقویت آثار مهار رشد ملاتونین در سلول‌های کانسر پستان (MCF-7) که از لحاظ بیان استروژن مثبت بوده‌اند، شده است(7).

شواهدی در رابطه با فعالیت ملاتونین در غشاء GI به‌وسیله Rahimimoff Questel نشان داده شده است. به‌طوری که آن‌ها ثابت کرده‌اند که ملاتونین می‌تواند باعث کاهش انقباض خوبخود روده‌ها گردد (سم‌زدایی از طریق خواص ملاتونین در برداشت رادیکال آزاد و به دلیل توانایی آن برای تنظیم افزایشی آنزیم‌های سم زدا نظیر کاتالاز، سوپراکسید دیس موتاز وگلوتاتیون پراکسیداز انجام می‌شود(16،17). ملاتونین نه تنها در غشاء GI وجود دارد بلکه برخی یافته‌ها دلالت بر این موضوع دارند که این ماده به‌طور موضعی به وسیله دو آنزیم AANAT و HIOMT تولید می‌شود که این آنزیم‌ها در غشاء اپی‌تلیال رودی بیان می‌شوند. همچنین نشان داده شده است که غلظت ملاتونین در روده 100-10 بار بیش‌تر از سرم است(18). همچنین مشخص شد که این هورمون در جلوگیری و درمان کولیت سندرم روده تحریک‌پذیر، قولنج و اسهال کودکان و سرطان‌هایی چون، ریه‌ها، پوست، پستان، تخمدان، پروستات، کبد و کولون اثر بالقوه‌ای دارد(10). عملکرد آنتی‌اکسیدانی MT1 و MT2 اجزای سلولی را از اثرات آسیب‌زننده ROS حفظ می‌کند. موش‌های با نقص MT2 نسبت به حالت نرمال در معرض مقدار بیش‌تری از ROS و استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد قرار می‌گیرند و رادیکال‌های آزاد اثرات مخرب خود را بر جای می‌گذارند(19).

شکرزاده و همکاران (1392) در تحقیقی نقش رسپتور ملاتونینی دربیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده دراستان مازندران را بررسی کردند. در این تحقیق 30 بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده و 30 فرد سالم انتخاب شدند. نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که بیان گیرنده MT2 در بافت‌های سرطانی و بافت‌های مجاور آن‌ها در مقایسه با بافت‌های افراد سالم تا حد زیادی بالاتر است و بیان آن در بافت‌های مجاور بافت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

سرطانی بسیار بیش‌تر از خود بافت‌های سرطانی و بافت‌های طبیعی است(18).

در پژوهشی مشاهده شد با افزودن ملاتونین به تاموکسیفن، گسترش بیماری آهسته‌تر شد. در بررسی دیگری نیز مصرف دوزهای بالایی از ملاتونین (700 میلی‌گرم در روز) کاهشی گذرا در اندازه برخی توده‌های توموری داشته است. همچنین، گفته می‌شود افزودن ملاتونین به شیمی درمانی و رادیوتراپی سبب کاهش آسیب به سلول‌های خونی شده و درمان را قابل تحمل‌تر می‌نماید. مطالعه‌ای بیان کرد میزان ملاتونین سرم و ادرار در زنان مبتلا به سرطان پستان، پایین است و تجویز ملاتونین سبب مهار رشد تومورهای پستانی می‌گردد(20).

Shih-Chi و همکاران در سال 2017 به بررسی ارتباط پلی مورفیسم ژن گیرنده غشای ملاتونین A/1B با بروز و متاستاز کارسینوم کبدی پرداختند(21). در این مطالعه، تأثیر پلی‌مورفیسم ژن گیرنده ملاتونین بر خطر و پیشرفت تومورهای کبدی بین 335 بیمار مبتلا به HCC و 1196 فرد عاری از سرطان بررسی شد. نتایج حاکی از آن بود که افراد دارای یک هاپلوتیپ خاص از چهار SNPهای MTNR1B بیش‌تر مستعد ابتلا به HCC بودند و داده‌های این پژوهش ارتباط پلی‌مورفیسم ژن گیرنده ملاتونین با خطر HCC و متاستاز سرطان کبدی را نشان می‌دهد(21). بررسی متاآنالیز در سال 2005 در مورد نقش ملاتونین در10 مورد درمان بالینی تصادفی تومورها، در سرطان‌های ریه، مغز، پوست، کلیه و پستان که شامل 643 بیمار بودند، میزان ملاتونین، خطر مرگ را در سال اول تا 34 درصد کاهش داده است(22). در سال 2013 تاثیر ملاتونین بر روی شکست رشته DNA بررسی و مشخص شد که ملاتونین باعث افزایش ظرفیت ترمیم DNA از طریق تاثیر بر ژن‌های کلیدی مطرح در مسیرهای مسئول تخریب DNA می‌شود(17).

Büyükavci وهمکاران اثرات پرواکسیدانت ملاتونین را در سلول‌های لوکمی انسان مطالعه کردند، ایشان اظهار داشتند که ملاتونین نه تنها تکثیر در سلول‌های لوسمی را القا نمی‌کند، بلکه در غلظت‌های بالاتر با افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن باعث مهار رشد این سلول‌ها و افزایش آپوپتوز می شود. در حالی که ملاتونین میزان آپوپتوز و تولید رادیکال های آزاد در سلول های سالم را کاهش می‌دهد(10).

درمطالعه Cois وهمکارانش، غلظت‌های فیزیولوژیک ملاتونین (9-10مولار)، به‌طور معنی‌دار قابلیت تهاجمی سلول‌های MCF-7 کانسر پستان را کاهش داد و ملاتونین باعث افزایش بیان پروتئین‌های چسبنده (adhesion proteins همچون E-Cadherin و integrin-1β شده است(23).

در مطالعه Trubiani و همکاران در سال 2005 نشان داده شد که ملاتونین نه تنها تکثیر در سلول‌های لوسمی را القا نمی‌کند، بلکه در غلظت‌های بالاتر با افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن باعث مهار رشد این سلول و افزایش آپوپتوز می‌شود. در حالی که ملاتونین میزان آپوپتوز و تولید رادیکال‌های آزاد در سلول‌های سالم را کاهش می‌دهد(22). درمان سلول‌های لوسمی انسانی با ملاتونین منجر به آزاد شدن سیتوکروم سی میتوکندری شده و پس از آن محصول ژن Bcl-2 کاهش یافته که نشان‌دهنده فعال سازی مسیرهای آپوپتوز است. ملاتونین اثرات ضد رگزایی را از طریق مهار عوامل رشد تومور مانند Insulin-like growth factor1(IGF)، Epidermal growth factor (EGF)، Vascular endothelial growth factor (VEGF) و Endothelin-1 (ET-1) که میتوژن‌های قوی هستند وباعث تحریک سلول سرطانی می‌شوند و مهار بیان پروتئین HIF-1alpha و القا هیپوکسی در سلول‌های سرطانی اعمال می کند(24). مهار رشد به وسیله ملاتونین، درصد سلول‌ها را در فازهای G0، G1، G2 و M کاهش می‌دهد که نشانگر توقف چرخه سلولی است وکاهش در تقسیم سلولی و چرخه سلولی با افزایش معنی‌دار در بیان پروتئین‌های P53 و P21 همراه است(22). همچنین مطالعات بیان کرد که ملاتونین بیان دو عامل ضد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

رگزایی miRNA3195 و miRNA374b را در سلول‌های PC-3 hypoxic افزایش می‌دهد(25).

در مطالعات قبلی ما، بیان رسپتورهای MT1 و MT2 در کانسر معده در استان مازندران که شیوع بالایی از این کانسر را داراست، انجام شد(18). این مطالعه تکمیل‌کننده مطالعات قبلی دررابطه با بیان این ژن‌ها می‌باشد. این مطالعه برای اولین بار با هدف تعیین پلی‌مورفیسم رسپتور ملاتونینی MT1 در نمونه‌های خونی (گلبول‌های سفید) لوکمی کودکان بیماران استان مازندران برنامه‌ریزی شد. به‌طور کلی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم ژن رسپتور ملاتونین rs2119882(MT1A) احتمالاً با بیماری لوکمی کودکان مرتبط می‌باشد و ژنوتایپ CC احتمالا فاکتور بیمای‌زایی و ژنوتایپ TC نقش محافظتی داشته باشند. به‌طور کلی غربالگری پلی‌مورفیسم رسپتور ملاتونین می‌تواند در پیش‌آگهی بیماری، پیشگیری از پیشرفت بیماری و همچنین استفاده از راهکارهای درمانی مناسب در جهت افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان کمک‌کننده باشد. قابل ذکر است که این نتیجه محدود به جمعیت مورد مطالعه حاضر می‌باشد و به مطالعات بیش‌تر بر روی تعداد بیش‌تری از افراد برای تایید ارتباط پلی‌مورفیسم ژن رسپتور ملاتونین (MT1 rs2119882) با بیماری لوکمی نیاز می‌باشد.

با شناسایی پلی مورفیسم رسپتورهای ملاتونینی در کودکان مبتلا به لوکمی استان مازندران و با توجه به مطالعات قبلی که نقش فارماکولوژیک برای ملاتونین بیان کرده‌ند و یا آگونیست‌های اختصاصی این رسپتورها را در پیشگیری یا درمان سرطان موثر دانسته‌اند، می‌توان به ارتباط این رسپتور در اتیولوژی این بیماری بخصوص در بیماران لوکمی پی‌برد و از طریق روش‌های پیشگیری‌کننده و درمانی مناسب و برخی غربالگری‌ها به راه‌های جدیدی برای درمان این بیماری دست یافت.

سپاسگزاری

این طرح با در معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران کد اخلاق R.MAZUMS.REC.1399.475 تصویب شده است و بدین‌وسیله از همکاری‌ها و حمایت‌های مالی آن معاونت و همکاری بی‌دریغ پرسنل محترم مرکز تحقیقات تالاسمی و بخش کودکان بیمارستان بوعلی ساری سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Ghadimi MR, Rasouli M, Mahmoodi M, Mohammad K. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal cancer in Northern Iran. J Res Med Sci 2011; 16(10): 1261-1272.
2. Saffar A, Rahgozar M,Shahi F,Biglarian A. Survival analysis for scute myeloid leukemia. Razi Journal of Medical Sciences 2015; 22(134): 41-48 (Persian)
3. Salehi M, Gohari MR, Vahabi N, Zayeri F, Yahyazade SH, Kafashian MR. Comparison of artificial neutral network and Cox regression model in survival prediction of breast cancer patient. SJIMU 2013; 21(2): 120-128 (Persian).
4. Quiroz Y, Ferrebuz A, Romero F, Vaziri N, Rodriguez-IturbeYasmir B. Melatonin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and progression of renal damage in rats with renal mass reduction. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 294(2): F336-F344.
5. Wu J, Fantasia JE, Kaplan R. Oral manifestations of acute myelomonocytic leukemia: a case report and review of the classification of leukemias. J Periodontol 2002; 73(6): 664-668.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

6. Lai R, Hirsch-Ginsberg CF, Bueso-Ramos C. Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14(6): 1209-1235.
7. Sjoblom M, Safsten B, Flemstrom G. Melatonin-induced calcium signaling in clusters of human and rat duodenal enterocytes. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003; 284(6): G1034-G1044.
8. Hidalgo J. Metallothioneins and Brain Injury: What Transgenic Mice Tell Us. Environ Health Prev Med 2004; 9(3): 87-94.
9. Ebadi M, Sharma S. Metallothioneins 1 and 2 attenuate peroxynitrite-induced oxidative stress in Parkinson disease. Exp Biol Med (Maywood) 2006; 231(9): 1576-1583.
10. Büyükavci M, Özdemir Ö, Buck S, Ravindranath Y, SavaanS. Effect of melatonin on the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in human leukemia cells. in Vivo 2011; 25(3): 405-409.
11. Becker-André M, Wiesenberg I, Schaeren-Wiemers N, André E, Missbach M, Saurat JH, et al. Pineal gland hormonemelatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily. J Biol Chem 1994; 269(46): 28531-28534.
12. Zhou D, Clarke P, Wang J, Chen S. Identification of a promoter that controls aromatase expression in human breast cancer and adipose stromal cells. J Biol Chem 1996; 271(25): 15194-15202.
13. Turek FW, Gillette MU. Melatonin, sleep, and circadian rhythms rationale for development of specific melatonin agonists. Sleep Med 2004; 5(6): 523-532.
14. Lissoni P, Rovelli F, Malugani F, Bucovec R, Conti A, Maestroni GJ. Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. Neuro Endocrinol Lett 2001; 22(1): 45-47.
15. Hidalgo J, Aschner M, Zatta P, Vasák M. Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system. Brain Res Bull 2001; 55(2): 133-145.
16. Oprea-Ilies G, Haus E, Sackett-Lundeen L, Liu Y, McLendon L, Busch R, et al. Expression of melatonin receptors in triple negative breast cancer (TNBC) in African American and Caucasian women: relation to survival. Breast Cancer Res Treat 2013; 137(3): 677-687.
17. Rodriguez C, Martín V, Herrera F, García-Santos G, Rodriguez-Blanco J, Casado-Zapico S, et al. Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. Int J Mol Sci 2013; 14(4): 6597-6613.
18. Nasri Nasrabadi N, Ataee R, Abedian kenari S, Shokrzadeh M, Najafi M, Hoseini SV, et al. Expression of MT2 Receptor in Patients with Gastric Adenocarcinoma and its Relationship with Clinicopathological Features. J Gastrointest Canc 2014; 45(1): 54-60.
19. Aghanassir F, Aghaei H, Imani Fouladi AA, Nourani MR. Evaluation of Metallothionein Molecules Gene Expression Following Sciatic Nerve Injury. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(124): 170-182 (Persian).
20. Farhud DD, Aghasi M, Sadighi H. Gene and Aging. Iranian J Publ Health 2008; 37(3): 1-8.
21. Shih-Chi S, Yung-Chuan H, Yu-Fan L, Russel JR, Chia-Hsuan C, Chia-Ming Y, et al. Association of melatonin membrane receptor 1A/1B gene polymorphisms with the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma. Oncotarget 2017; 8(49): 85655-85669.
22. Trubiani O, Recchioni R, Moroni F, Pizzicannella J, Caputi S, Di Primio R. Melatonin provokes cell death in human B-Lymphoma cell by mitochondrial –dependent apoptotic pathway activation. Journal of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]

Pineal Research 2005; 39(4): 425-431.

23. Cois S, Fernández R, Güézmes A, Sánchez-Barceló EJ. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties of MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res 1998; 58: 4383-4390.
24. Kaminski WE, Beham AW, Kzhyshkowska J, Gratchev A, Puellmann K. On the horizon: flexible immune recognition outside lymphocytes. Immunobiology 2013; 218(3): 418-426.
25. Hornedo-Ortega R, Cerezo AB, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC, Mas A. Melatonin and other tryptophan metabolites produced by yeasts: Implications in cardiovascular and neurodegenerative diseases. Front Microbiol 2015; 6: 1565.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.3.9]