

پلی مورفیسم در ژن CYP2D6 و خطر ابتلا به سرطان پروستات

مجتبی سهرابی^۱، خدیجه عنصری^{۲*}، سید حسین هلال^۳، مصطفی بختیاری طبر^۲، نیلوفر اصلان بیگی^۲، سامان سجادی^۴

الهام صالحی سیاوشانی^۴، علیرضا جعفری زاویه^۴

^۱استادیار، گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قم، تهران، ایران

^۲استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران، ایران

^۳باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران، ایران

^۴گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: عواملی چون ژنتیک، هورمون های آندروژنی و همچنین قرار گرفتن در معرض ترکیبات شیمیائی در ابتلا افراد به سرطان پروستات نقش مهمی دارند. این ترکیبات باید توسط آنزیم های متابولیزه کننده از بدن دفع گردند و میزان فعالیت این آنزیم ها رابطه مستقیمی با سرطان پروستات دارد. CYP2D6 متعلق به خانواده بزرگی از سیتوکروم P450 می باشد که نقش مهمی در متابولیسم داروها و ترکیبات شیمیائی بازی می کند. میزان فعالیت اینگونه آنزیم ها باعث ایجاد تغییرات بین افراد در جمعیت های متفاوت می گردد، بطوری که فعالیت بالای این آنزیم ها باعث متابولیزه کردن کامل ترکیبات بوده در حالی که آنزیم های غیرعملکردی قادر به چنین فعالیتی نمی باشند. آنزیم های سیتوکروم P450 در ارتباط با سرطان پروستات از توجه بیشتری برخوردار است چرا که آن ها قادرند ترکیبات داخلی و مواد شیمیائی خارجی را مورد متابولیسم قرار دهند. **روش مطالعه:** هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین پلی مورفیسم در ژن CYP2D6 و خطر ابتلا به سرطان پروستات بود. برای این منظور، تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به این بیماری و همان تعداد افراد سالم از جمعیت شمال هندوستان در شرایط سنی یکسان مورد مطالعه قرار گرفتند و از خون و یا بافت افراد مورد مطالعه استخراج DNA صورت گرفته و سپس توسط PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. **یافته ها:** نتایج حاصله نشان دهنده این است که در مقایسه با مردان هموزیگوت برای آلل نوع وحشی در ژن CYP2D6 افراد هتروزیگوت برای آلل B (HEM)، دارای (OR=1.87(%95CI,0.67-4.71,P=0.18) و افراد هموزیگوت برای این آلل (PM) دارای (OR=1.95(%95CI,0.55-6.93,P=0.3) بودند.

نتیجه گیری: داده ها حاکی از آن است که رابطه مستقیمی بین پلی مورفیسم در ژن CYP2D6 و ابتلا افراد به سرطان پروستات نشان داده نشده است.

کلمات کلیدی: ژن CYP2D6، پلی مورفیسم، آلل B، سرطان پروستات

مقدمه

میر ناشی از سرطان پروستات نشان دهنده طیف وسیع رشد این بیماری در بین مردان جهان می باشد. این سرطان، تا بروز علائم بالینی رشد آهسته ای داشته ولی گاهی اوقات سلول های سرطانی به سرعت رشد کرده و به دیگر بافت ها نیز متاستاز می دهند، در چنین مواردی مدت زمان بین شروع بیماری و گسترش آن بسیار کوتاه می باشد (۴). تکرر ادرار، عدم توانایی در ادرار و یا بی اختیاری در دفع ادرار، وجود خون در ادرار،

سرطان پروستات دومین شایع در بین مردان بعد از سرطان ریه و یکی از مهم ترین عوامل مرگ و میر در سراسر دنیا محسوب می گردد (۲۱). اطلاعات آماری میزان مرگ و

آدرس نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد

پرند، تهران، ایران

Email: onsory@gmail.com

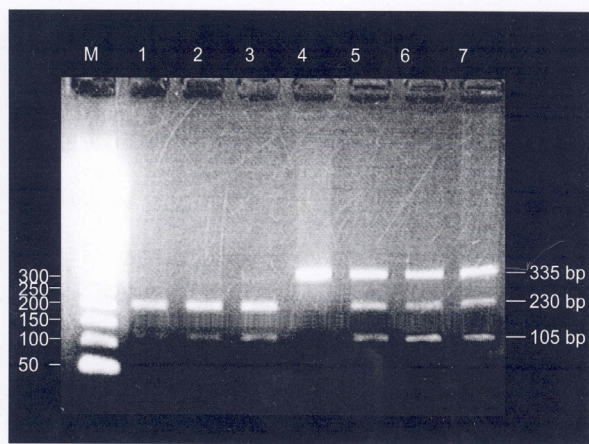
تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۳/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۲۸

سوزش و درد مداوم در قسمت پایین کمر و همچنین درد شکم از علائم بالینی بروز سرطان پروستات میباشد. روند بدخیمی سرطان پروستات را به عواملی چون سن، تغذیه، مواد شیمیایی، عوامل هورمونی و همچنین عوامل ژنتیکی نسبت می دهند. همچنان که مردان بالای ۶۰ سال بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان پروستات قرار دارند، افزایش ترشح هورمون تستوسترون نیز موجب تسریع روند بدخیمی سرطان پروستات می گردد. مطالعات و تحقیقات علمی ثابت کرده است که تغذیه نیز نقش چشمگیری در جلوگیری از خطر ابتلا به سرطان پروستات بازی می کند. همچنان که سبزیجات که حاوی مقادیر قابل توجهی ویتامین C و E هستند به عنوان عوامل محافظتی در مقابل ابتلا به سرطان محسوب می گردند، در حالی که استفاده از مقادیر بالای چربی عامل مستعد کننده در ایجاد سرطان پروستات معرفی شده اند. سابقه خانوادگی و ارثی سرطان پروستات نیز عامل مهمی در ابتلای افراد به این بیماری محسوب میگردد (۲۶). ژن های کد کننده هورمون ها نقش مهمی در ایجاد این بیماری بازی می کنند به طوری که موتاسیون در هر یک از این ژن ها رابطه مستقیمی با افزایش خطر ابتلا افراد به سرطان پروستات دارند. علاوه بر عوامل محیطی که تاثیر بسزائی در ایجاد این بیماری دارند، ایجاد موتاسیون در ژن هایی که نقش سم زدائی دارند نیز یکی دیگر از عوامل مهم دخیل در بروز این نوع سرطان می باشد. آنزیم های P450 Cytochrome انسانی، مونواکسیژنازهایی هستند که نقش مهمی در سنتز کلسترول، استروئیدها و سایر لیپیدها و همچنین در عمل سم زدایی (Detoxification) و متابولیسم داروها و مواد شیمیائی محیطی ایفا می کنند و هر گونه تغییر در ساختار این ژن ها مانع انجام عملکرد صحیح آن ها شده و خطر ابتلا به انواع سرطان ها از جمله سرطان پروستات را افزایش می دهند. مواد حاصله از دود سیگار، آلایندها و هر نوع ماده سمی دیگر که برای بدن مضر می باشند طی فرایند سم زدائی توسط فعالیت اینگونه ژن ها از بدن دفع می گردد. یک عضو مهم از ژن های کد کننده اینگونه آنزیم ها، ژن CYP2D6 است که جایگاه این ژن بر روی کروموزوم 22q13.1 گزارش شده است که از نظر ژنتیکی بسیار پلی مورفیک بوده و مسئول دامنه وسیعی از تغییرات بین جمعیتی در متابولیسم داروها می باشد و اینگونه تغییرات نیز الگوهای متفاوتی در توانائی افراد در حذف

مواد سمی از بدن ارائه می دهد (۱۳). آنزیم CYP2D6 بسیار نامحلول بوده و باعث متابولیزه کردن ۲۵٪ از داروها در بدن می گردد. تغییر نوکلئوتیدی A به G در ژن کد کننده آلل B در اگزون ۳ و ۴ ژن CYP2D6 در بسیاری از نمونه های سرطانی حامل موتاسیون گزارش شده است (۲۵). بدین ترتیب با ایجاد موتاسیون در ژن های مربوطه، مواد سمی در بدن تجمع یافته و از طریق خون به بافت ها رفته و با ایجاد اختلال در فرایند عملکرد سلول ها، باعث ایجاد سرطان می گردد. افزایش فعالیت این آنزیم باعث افزایش تشکیل متابولیت ها و متعاقبا تخریب DNA و در نتیجه تشکیل سلول های سرطانی می گردد. فعالیت ژن CYP2D6 در جمعیت های متفاوت متغیر بوده و بدین ترتیب مهم ترین سیستم در ایجاد تغییر زیستی در مواد آندوژنی و اگزوژنی شامل داروها، توکسین ها و کارسینوژن ها محسوب می گردد (۷،۱۲،۱۴). طبیعتا افراد جمعیت انسانی به متابولیزه کننده سریع (Ultrarapid Metabolizer (UM)، متابولیزه کننده وسیع (Extensive Metabolizer (EM)، متابولیزه کننده متوسط (Intermediate Metabolizer (IM) و متابولیزه کننده ضعیف (Poor Metabolizer (PM) طبقه بندی می گردند. بر این اساس Ultrarapid Metabolizer افرادی هستند که دارای چند کپی از ژن CYP2D6 می باشند، به طوری که در بعضی از موارد حتی بیش از ۱۲ کپی از این ژن در ژنوم اینگونه افراد گزارش شده است. دسته دوم Extensive Metabolizer افرادی که نسبت به افراد معمولی دارای عملکرد بیشتری در ژن CYP2D6 هستند. Intermediate Metaboliser افرادی هستند که داروها را در دامنه بین افراد Poor Metaboliser و Extensive Metabolizer متابولیزه می کنند. در آخر نیز افراد Poor Metabolizer که فاقد عملکرد و یا با عملکرد کم در ژن CYP2D6 می باشند (۱۹). بدین ترتیب اندازه گیری فعالیت آنزیم های متابولیزه کننده داروها در بیمارزائی سرطان پروستات می تواند به عنوان شاخصی برای تشخیص روند و پیشروی این سرطان مورد استفاده قرار گیرد. ژنوتیپ اشکال CYP اطلاعات ژنتیکی مهمی را فراهم می کند که به فهم تاثیرات ژنوتیک ها (مواد خارجی) بر روی بدن انسان کمک می کند. شواهدی مبنی بر ارتباط میان اشکال متفاوت ژن ها و خطر ابتلا به سرطان وجود دارد (۱۶،۲۲). شایعترین موتاسیون ها در اثر ایجاد فنوتیپ

۲۳۰ و ۳۳۵ جفت بازی طبقه بندی گردیدند (شکل ۱). سپس اطلاعات توسط نرم افزار SPSS (version 16) مورد تجزیه آماری قرار گرفتند. برای ارتباط بین ژنوتیپ ها و سرطان پروستات OR (Odds Ratio) و CI (Confidence Interval) مورد محاسبه قرار گرفتند. همانطور که در جدول ۱ آمده است، بیماران در دو گروه کوچکتر از ۷ به عنوان Grade پایین و بزرگتر یا مساوی ۷ به عنوان Grade بالا قرار گرفتند. Stage بیماری نیز در دو گروه متمرکز (Localized) و پیشرفته (Advanced) طبقه بندی گردید. $P < 0.05$ به عنوان مشخصه ارتباط مثبت بین ژنوتیپ ها با سرطان پروستات در نظر گرفته شد.



شکل ۱ - آنالیز RFLP ژن CYP2D6 با استفاده از آنزیم BstN1، ردیف M، مارکر (50 bp) ردیف ۳-۱، (105, 230 bp) EM، ردیف ۴، PM (335 bp)، ردیف ۷-۵، HEM (335, 230, 105).

یافته ها

اطلاعات مربوط به بیماران و افراد کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. سن بیماران ۴۲-۸۵ سال ($16/86 \pm$) و ($SD=66/21$) و سن افراد سالم بین ۴۵-۸۳ سال ($11/11 \pm$) و ($SD=60/71$) بود. اطلاعات مربوط به مصرف سیگار و الکل در بین بیماران و افراد سالم در جدول ۱ نشان داده شده است. هرچند که فاکتور سابقه خانوادگی در ابتلا افراد به سرطان پروستات نقش مهمی دارد ولی تنها ۱۱٪ بیماران سابقه خانوادگی مثبت داشتند. بیشتر بیماران (۴۰٪) در Stage مرحله پیشرفته D بودند. درصد افرادی که دارای فنوتیپ PM بودند در بیماران بیشتر (۷٪) از افراد کنترل (۴٪) بود و بیمارانی که حامل آنزیم CYP2D6 از نوع متابولیزه کننده ضعیف (PM)

در درون ژن CYP2D6 می باشد. جابه جایی A به G در اگزون ۳ و اینترون ۴ این ژن منجر به ایجاد کدون پایانی و در نتیجه ایجاد mRNA غیر عملکردی می گردد. در ۸۰٪ موارد که موتاسیون ژن CYP2D6 اتفاق می افتد به عنوان آلل B این ژن نامگذاری می گردد و حذف بقیه قسمت های ژن CYP2D6 آلل D نامگذاری می شود. افرادی که فنوتیپ PM را دارند، شایع ترین هموزیگوت موتاسیون هایی را دارند که منجر به غیر فعال شدن ژن CYP2D6 می گردد (۲۰).

مواد و روش ها

در جستجوی یافتن رابطه بین پلی مورفیسم تک نوکلئوتید (SNP) در ژن CYP2D6 و خطر ابتلا به سرطان پروستات، مطالعه بین ۱۰۰ فرد مبتلا به این بیماری و ۱۰۰ فرد سالم صورت گرفت. نمونه های خون افراد سالم در ویال های حاوی EDTA جمع آوری گشته و بافت های سرطانی نیز بعد از تعیین Stage و Grade به آزمایشگاه انتقال داده شد. پرسشنامه ای در مورد سن، مصرف سیگار و الکل، نحوه تغذیه در اختیار افراد بیمار و کنترل قرار گرفت. از خون افراد سالم و بافت بیماران استخراج DNA به روش فنل-کلروفرم صورت گرفت.

از توالی پرایمر Forward-GCTTCGCCAACCCTCCG و Reverse-AAATCCTGCTCTTCCGAGGC جهت تکثیر ژن CYP2D6 مورد استفاده قرار گرفت. شرایط PCR برای تکثیر ژن CYP2D6 بدین ترتیب بود که دمای اولیه به مدت ۵ دقیقه و دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به عنوان دمای جفت شدن پرایمرها و سپس دمای ۷۲ درجه سانتی گراد هر یک به مدت ۱ دقیقه برای ۳۰ سیکل استفاده شد و دمای نهایی ۷۲ درجه سانتی گراد برای مدت ۵ دقیقه مورد استفاده قرار گرفت. موتاسیون نقطه ای در ژن کد کننده آلل B باعث تبدیل A به G (آلل B ژن CYP2D6) در اگزون ۳ و ۴ این ژن مورد مطالعه قرار گرفت. سپس محصول PCR که ۳۳۵ جفت باز طول داشت در معرض برش آنزیمی قرار گرفت. در تکنیک RFLP محصول PCR معرض ۴ واحد از آنزیم BstN1 (New England, Biolab) در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۲ ساعت قرار گرفت. محصولات PCR که ۱۰۵ و ۲۳۰ جفت باز داشتند به عنوان EM و قطعات ۳۳۵ جفت بازی در گروه PM و گروه HEM شامل قطعات ۱۰۵،

افراد هموزیگوت ($OR=1.95$ (95%CI, 0.55-6.93, $P=0.30$) بودند. نتایج فوق نشان دهنده این است که رابطه مستقیمی بین پلی مورفیزم در ژن CYP2D6 و با خطر ابتلا به سرطان پروستات در بین جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشده است.

بودند در معرض افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات قرار داشتند. درمقایسه با مردان هموزیگوت برای آلل نوع وحشی در ژن CYP2D6، افرادی که حامل ژنوتیپ هتروزیگوت بودند (HEM) دارای $OR=1.78$ (95%CI, 0.76-4.17, $P=0.18$) و

Variables	Patients (%)	Controls (%)
Age (years)		
Mean ($\pm SD$)	66.21 (10.86)	60.71 (11.51)
Median range	42-85	45-83
Smoking		
Nons smokers	49 (49%)	55 (55%)
Light smokers	17 (17%)	27 (27%)
Heavy smokers	34 (34%)	18 (18%)
Alcohol consumption		
Alcoholic	58 (58%)	68 (68%)
Non-alcoholic	42 (42%)	32 (32%)
Family history		
Positive family history	11 (11%)	1 (1%)
Clinical stages		
A	22 (22%)	
B	15 (15%)	
C	23 (23%)	
D	40 (40%)	
Pathological grades		
Well differentiated	9 (9%)	
Moderate differentiated	54 (54%)	
Poor differentiated	37 (37%)	

بحث

ایجاد سرطان پروستات نه تنها تحت تاثیر آندروژن ها قرار دارد بلکه رابطه مستقیمی بین پلی مورفیسم در ژن کد کننده گیرنده های هورمون های استروئیدی و همچنین آنزیم های متابولیزه کننده داروها در بدن و خطر ابتلا به سرطان پروستات وجود دارد. آنزیم های سیتوکروم P450 انسانی نقش مهمی در متابولیسم بسیاری از داروها و مواد شیمیایی موجود در محیط بازی می کند و رابطه مستقیمی بین انواع سرطان ها و میزان فعالیت این آنزیم ها گزارش شده است (۸،۱۵). CYP2D6 یک عضو از هموپروتئین های P450 می باشد که بیان متغیر آن منجر به متابولیسم ضعیف Debrisoquine و ترکیبات مشابه آن می گردد (۲،۳). آنزیم سیتوکروم P450 متابولیزه کردن دامنه وسیعی از ترکیبات ارگانیک داخلی و خارجی را به عهده دارد. بسیاری از ترکیبات دارویی که در درمان نقش دارند سوبستراهای این آنزیم محسوب می گردند. تقریباً در ۷٪ از قفقازی ها، موتاسیون در این آنزیم گزارش شده است که منجر به متابولیسم آهسته Debrisoquine و همچنین ۳۰٪ از ترکیبات دارویی می گردد (۶). اطلاعات ژنتیکی و اپیدمیولوژی نشان می دهند که پلی مورفیسم در ژن کد کننده آنزیم CYP2D6 با افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان ها از جمله پروستات، تخمدان، مثانه، سر و گردن و ریه همراه می باشد (۹). آنزیم سیتوکروم P450 مواد کارسینوژن و داروها و ترکیبات وارد شده به بدن را متابولیزه کرده و طی فرآیند سم زدایی (Detoxification) از بدن خارج می گردد. بدین ترتیب پلی مورفیسم در ژن CYP2D6 منجر به متابولیسم ضعیف ترکیبات سمی می گردد (۱۷). جایگاه ژنی این آنزیم مشخص شده و موتاسیون در این ژن مسئول متابولیسم کند و ضعیف داروها می باشد (۳). مطالعات ژنتیکی فنوتیپ CYP2D6 نشان می دهد که رابطه مستقیمی بین ایجاد موتاسیون در این ژن و سرطان پروستات وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژی فنوتیپ CYP2D6 نشان می دهد که رابطه مستقیمی بین متابولیسم نرمال و یا سریع داروها و سرطان پروستات، تخمدان، مثانه و ریه وجود دارد. افراد PM نسبت به هیدروکسیله کردن داروها توسط این آنزیم حساس بوده و تحت تاثیر اثرات جانبی تا زمان مصرف داروها قرار می گیرند (۲۳). افراد نرمال تحت عنوان RM معرفی می شوند و

افراد UM افرادی هستند که ژن CYP2D6 در آن ها چندین برابر فعالیت دارد. بنابراین تغییر در متابولیسم داروها توسط آنزیم CYP2D6 باعث افزایش میزان این مواد در سلول ها و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به انواع سرطان ها از جمله سرطان پروستات می گردد. در مطالعه انجام شده توسط Ladero (۲۰) نشان داده شده است که فنوتیپ PM ژن CYP2D6 در زنان با سرطان سینه در آنها رابطه مستقیم دارد. در مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات انجام شده است نیز افزایش دو برابری خطر ابتلا به این بیماری در مردان دارای فنوتیپ PM گزارش شده است $OR=1/95$ $-0/55$ $CI(95\%)$ $P=0/30$ $6/93$ ولی از لحاظ آماری این رابطه معنی دار نمی باشد (۱۷). از نظر آماری رابطه ای بین سرطان پروستات و آلل B از ژن CYP2D6 در افراد مورد مطالعه مشاهده نشد. این مطالعه بر اساس آنالیز فنوتیپ متابولیکی از RM (هموزیگوت، نوع وحشی)، HEM (هتروزیگوت) و PM (هموزیگوت موتانت) صورت گرفته است. به طور کلی مطالعه انجام شده بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان نشان دهنده ارتباط معکوس بین حضور فنوتیپ PM با خطر ابتلا افراد به سرطان پرستات می باشد. مطالعه ای که بر روی ۷۶۷ قفقازی بیمار مبتلا به سرطان پروستات انجام شده نیز نتیجه مشابه با نتایج بدست آمده در این مطالعه دارد و نشان دهنده ارتباط معکوس پلی مورفیسم در ژن CYP2D6 و خطر ابتلا به سرطان پروستات می باشد (۱۸). در مطالعه ای که توسط Agundez (۱) بر روی ۹۴ بیمار اسپانیایی و ۱۶۰ فرد کنترل صورت گرفت نتیجه مشابهی حاصل گشت. هیچ ارتباطی بین خطر ابتلا به سرطان پروستات و فنوتیپ PM در بین ۱۴۷ بیمار ژاپنی که توسط Fukatsu (۱۰) در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت مشاهده نشده است. هرچند که مطالعات انجام شده توسط دیگر محققین نشان دهنده افزایش خطر سرطان پروستات در افراد حامل فنوتیپ PM می باشد (۲۷)، ولی در مطالعه انجام شده فعلی تعداد کمی از مبتلایان به سرطان پروستات آلل از ژن را با خود حمل میکردند. آزمایشات انجام شده In Vitro حاکی از آن است که نیترو آمین (NNK) موجود در دود سیگار توسط آنزیم CYP2D6 متابولیزه میگردند. NNK یک کارسینوژن قوی محسوب می گردد و تغییر در متابولیسم NNK نشانی است از رابطه بین شیوع سرطان و پلی

مورفیسیم در ژن CYP2D6 می باشد (۲). هنوز کارسینوژنی گزارش نشده است که بتواند در ایجاد سرطان پروستات نقش داشته باشد ولی متابولیسم ضعیف ترکیبات exogenous همانند NNK در سلول های سرطانی پروستات بخوبی مشخص و واضح می باشد (۲۴). تستوسترون و دی- هیدروتستوسترون نیز نقش مهمی در ایجاد سرطان پروستات دارند و تغییر در متابولیسم آندروژن ها تاثیر بسزایی در خطر ابتلا به این بیماری بازی می کند (۱۱). شواهدی حاکی بر این که CYP2D6 در هیدرکسیلاز آندروژن نقشی داشته باشد گزارش نشده است اما کاهش فعالیت CYP2D6 با کاهش هیدورکسیله شدن تستوسترون و پرژسترون در سلول های کبدی موش های سیاه نشان داده شده است (۳۱). تغییر در هیدرکسیلاسیون تستوسترون به عنوان مکانیسمی برای افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات نشان داده شده است. همچنین فنوتیپ PM با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه که همچون پروستات بافتی وابسته به هورمون می باشد نیز گزارش شده است (۵، ۱). بنابراین هیدرکسیلاسیون آندروژن و استروژن می تواند منجر به تاخیر در دفع ترکیبات سمی و در نتیجه بیشتر در معرض قرار گرفتن بافت سینه و پروستات به این ترکیبات باشد (۲۸، ۲۹). مطالعات بیشتری لازم است تا رابطه بین فنوتیپ PM ژن CYP2D6 و خطر سرطان پروستات به خوبی مشخص گردد. در مطالعه انجام شده، علی رغم فعالیت آنزیمی CYP2D6 در پروستات، نقش از وجود پلی مورفیسیم در آنزیم CYP2D6 و افزایش خطر ابتلا افراد به سرطان پروستات مشاهده نگردید.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از افرادی که در جمع آوری بافت های سرطانی در بخش اورولوژی PGI در شهر چندیگر هندوستان کمک نمودند نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

- (1) Agtindez J, Olixera M, Mlartinez C, Ladero J, Benitez J. Identification and prevalence study of allelic variants of the human *AT* gene in a *Ahite* population. *PHarmacogenetics*, 1996; 6: 423-428.
- (2) Ayesh R, Idle J, Ritchie J, Crothers M, Hetzel M. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature (Lond.)*, 1984; 312: 169-171.
- (3) Bouchardx C, Benhamou S, Daxer P. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res*, 1996; 56: 251-253.
- (4) Cannon L, Bishop D, Skolnick N, Hunt S, L-on J, Smart C. Genetic epidemiology of prostate cancer in the Utah Mormon genealog. *Cancer Sun*, 1982; 1: 47-69.
- (5) Catalona W, Smith D, Ratliff T, Basler J. Detection of organ confined cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMX*, 1993; 270: 948-954.
- (6) Crespi C, Penman B, Gelboin H, Gonzalez F. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the polymorphic human cytochrome P4502D6. *Carcinogenesis (Lond.)*, 1991; 12: 1197-1201.
- (7) Dale Smith C, Moss J, Gough A, Spurr N, Wolf C. Molecular genetic analysis of the cytochrome p450-debrisoquine hydroxylase locus and association with cancer susceptibility. *Environ. Health Perspect*, 1992; 98: 107-112.
- (8) Eichelbaum M, Baur M, Osikowska-Evers B, Zekom C., Rittner C. Chromosomal assignment of human cytochrome P450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1987; 23: 455-458.
- (9) Febbo G F, Kantoff P, Giovannucci E, Brown M, Chang G, Hennekens C, Stampfer M. Debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) and prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biol. Prevent*, 1998; 7: 1075-1078.
- (10) Fukatsu T, Hirokaw Y, Araki T, Hioki T, Murata T, Suzuki H, Ichikawa T, Tsukino H, Qiu D, Katoh T. Genetic polymorphisms of hormone-related genes and prostate cancer risk in the Japanese population. *Anticancer Res*, 2004; 24: 2431-2437.
- (11) Giovannucci E. Epidemiologic characteristics of prostate cancer. *Cancer (Phila.)*, 1995; 75: 1766-1777.
- (12) Gough A, Dale Smith C, Howell S, Wolf C, Bryant S, Spurr N. Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction. In situ hybridization and linkage analysis. *Genomics*, 1993; 15: 430-432.
- (13) Gough A, Miles J, Spurr N, Moss J, Gaedigk A, Eichelbaum M, Wolf C. Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature (Lond.)*, 1990; 347: 773-776.
- (14) Hoffman D, Castonguay A, Rivenson A, Hecht S. Comparative carcinogenicity and metabolism of 4-(methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone and N-nitrosornicotine in Syrian golden hamsters. *Cancer Res*, 1981; 41: 2386-2393.
- (15) Idle J, Smith R. Polymorphisms of oxidation at carbon centers of drugs and their clinical significance. *Drug Metab. Rev*, 1979; 9: 301-317.
- (16) Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahi M, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 11825-11829.
- (17) Kaisary A, Smith P, Jaczq E, McAllister C, Wikinson G, Ray W, Branch R. Genetic predisposition to bladder cancer: ability to hydroxylate debrisoquine and mephentytoin as risk factors. *Cancer Res.*, 1987; 47: 5488-5493.
- (18) Kimura S, Umeno M, Skoda R, Meyer U, Gonzalez F. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene. a related gene and a pseudogene. *Am. J. Hum. Genet*, 1989; 45: 889-904.
- (19) Kupfer A, Preisig R. Inherited defects of hepatic drug metabolism. *Semin. Liver Dis*, 1983; 3: 341-354.
- (20) Ladero J, Benitez J, Jara C, Llerena A, Valdivieso M, Munoz J, Vargas E. Polymorphic oxidation of debrisoquine in women with breast cancer. *Oncology*, 1991; 48: 107-110.
- (21) Li W, Yue W, Zhang L, Zhao X, Ma L, Yang X, Zhang C, Wang Y, Gu M. Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6 are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients. *Lung*. 2012 Feb;190 (1):91-8. Epub 2011 Nov 23.
- (22) Mahler E. Genetics of urological cancers. *Br Med Bull*, 1994; 50: 698-707.
- (23) Matsunaga N, Inoue M, Kusunose N, Kakimoto K, Hamamura K, Hanada Y, Toi A, Yoshiyama Y, Sato F, Fujimoto K, Koyanagi S, Ohdo S. Time-dependent interaction between differentiated embryo chondrocyte-2 and CCAAT/enhancer-binding protein α underlies the circadian expression of CYP2D6 in serum-shocked HepG2 cells. *Mol Pharmacol*. 2012 May;81(5):739-47.
- (24) Moller J, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Eur J Cancer*, 1990; 26: 1167-1256.
- (25) Mura C, Panserat S, Vincent-Viry M, Galteau M, Jacqz-Aigrain E, Krishnamoorthy R. DNA haplotype

- dependency of debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) expression among extensive metabolisers. Hum. Genet, 1993; 92: 367-372.
- (26) Nebert D, McKinnon R, Puga A. Human drug-metabolising enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer. DNA Cell Biol, 1996; 15: 273-280.
- (27) Rasmussen HB, Werge T. Novel variant of CYP2D6*6 is undetected by a commonly used genotyping procedure. PHarmacol Rep. 2011;63(5):1264-6.
- (28) Smith G, Stanley L, Sim D, Strange R. Metabolic Polymorphisms and cancer susceptibility. Cancer Surv, 1995 ; 25: 27-63.
- (29) Sugimura H, Caporaso N, Shaw G. Human debrisoquine hydroxylase gene polymorphisms in cancer patients and controls. Carcinogenesis (Lond.), 1990; 11: 1527-1530.
- (30) Wang A, Savas U, Hsu MH, Stout CD, Johnson EF. Crystal structure of human cytochrome P450 2D6 with prinomastat bound. J Biol Chem. 2012 Mar 30;287(14):10834-43. Epub 2012 Feb 3.
- (31) Yin OQ, Mak VW, Hu M, Fok BS, Chow MS, Tomlinson B. Impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of lovastatin in Chinese subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Jun;68(6):943-9. Epub 2012 Jan 27.