ORIGINAL ARTICLE

Relationship between Allelic Polymorphism Codon V57I of AURKA Gene and Breast Cancer

Rahim Golmohammadi[1],
Mohammdjavad Namazi[2]

[1]Assosiate Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Immunology and Parasitology, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

(Received July 28, 2015 Accepted December 14, 2015)

Abstract

Background and purpose: Malignant breast cancer is the second cause of death in women in the world. Studies revealed different controversial results regarding the carcinogenesis role of allelic polymorphism of codon V57I of AURKA gene. The present study aimed to determine the genotypic polymorphisms in codon V57I of AURKA gene in women with invasive carcinoma compared to those in healthy controls in Sabzevar, Iran.

Materials and methods: A case-control study was conducted in 200 individuals with invasive breast carcinoma (n=100) and healthy women (n=100). DNA samples were extracted and the codon V57I of AURKA gene was amplified by PCR. The different genotypes were analyzed by restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) using BstUI enzyme. Data was analyzed in SPSS V.16, applying Hardy-Weinberg and chi-squares test.

Results: The frequencies of the homozygote valine/valine (Val/Val) in patients and controls were 76(38%) and 68(30%), respectively. The heterozygote valine/isoleucine (Val/Ile) frequencies were 17(8.5%) and 30(15%) in patients and controls, respectively. The frequency of homozygote isoleucine/isoleucine (Ile/ Ile) was 7(3.5%) in patients and 2(1%) in healthy samples. A significant difference was found between patients with malignancy and healthy controls ($P<0.03$).

Conclusion: The homozygote forms of codon V57I in AURKA gene were more prevalent compared to heterozygote genotypes. Therefore, identification of genotypes and polymorphisms in AURKA gene could be of great benefit in prognosis, diagnosis and treatment of breast cancer.

Keywords: breast neoplasm, V57I codon, AURKA gene

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(135): 43-50 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۵ فروردین سال ۱۳۹۵ (۵۰-۴۳)

ارتباط پلی مورفیسم کدون V57I ژن AURKA با سرطان پستان در بیماران شهر سبزوار

رحیم گل محمدی[۱]
محمدجوادنمازی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: تومورهای بدخیم غده پستان دومین عامل کشنده در خانم‌ها می‌باشند. در مورد نقش سرطان‌زایی پلی‌مورفیسم هموزیگوتی و هترزیگوتی اگزون ۴ کدون V57I والین/ ایزولوسین (Val/Ile) ژن AURKA در سرطان پستان اطلاعات متفاوتی گزارش شده است. هدف از این مطالعه مشخص کردن ژنوتیپ‌های کدون V57I ژن AURKA در بیماران مبتلا به سرطان بدخیم پستان در مقایسه با نمونه شاهد در شهرستان سبزوار می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شاهدی- موردی بوده و بر روی ۲۰۰ نمونه شامل یک صد نمونه مبتلا به سرطان غده پستان و یک صد نمونه سالم (شاهد) انجام شد. DNA نمونه‌ها به وسیله کیت استاندارد استخراج شد و با استفاده از پرایمر اختصاصی کدون V57I ژن AURKA تکثیرگردید و با روش (PCR-RFLP) و با استفاده از آنزیم BstUI ژنوتیپ‌های کدون V57I ژن AURKA تعیین شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون هاردی- واینبرگ کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: فراوانی ژنوتیپی هموزیگوتی والین/ والین (Val/Val) در بیماران بدخیم و سالم به ترتیب ۷۶ (۳۸ درصد) و ۶۸ (۳۰ درصد) بود. فراوانی ژنوتیپی هتروزیگوتی والین/ ایزولوسین (Val/Ile) در بیماران مبتلا به سرطان بدخیم پستان و سالم به ترتیب ۱۷ (۸/۵ درصد) و ۳۰ (۱۵ درصد) بود و فراوانی ژنوتیپی هموزیگوتی ایزولوسین/ ایزولوسین (Ile/ Ile) در نمونه‌های سرطانی و شاهد به ترتیب ۷ (۳/۵ درصد) و ۲ (۱ درصد) مشاهده شد. بین نوع ژنوتیپ در نمونه‌های بدخیم (مورد) و سالم شاهد تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۳).

استنتاج: فرم هموزیگوتی ژن AURKA V57I در نمونه‌های بدخیم بیش‌تر از نمونه‌های شاهد مشاهده شد، بنابراین احتمال داده می‌شود که تعیین ژنوتیپ ژن AURKA بتواند در پیش‌آگهی و ارزیابی روند درمانی سرطان پستان کمک‌کننده باشد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، کارسینوم مهاجم مجرایی، کدون AURKA V57I

مقدمه

بافت پستان دومین محل شایع سرطان در خانم‌ها می‌باشد. این سرطان یکی از مهم‌ترین تومورهای بدخیم در دنیا محسوب می‌شود و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در خانم‌ها می‌باشد(۱). شیوع سرطان پستان در

مولف مسئول: رحیم گل محمدی- سبزوار: دانشگاه علوم پزشکی سبزور، دانشکده پزشکی E-mail: rahimgolmohammadi@yahoo.com
۱. دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
۲. استادیار، گروه ایمینولوژی میکروب و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۵/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۶/۲۴ تاریخ تصویب :۱۳۹۴/۹/۲۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

سال‌های اخیر در آسیا رو به افزایش بوده است(۲) و میانگین سن ابتلا به سرطان در برخی نواحی ایران کم تر از نواحی دیگر جهان گزارش شده است(۳). از طرفی بیش‌تر بیماران مبتلا به سرطان پستان که گرفتار متاستاز شده اند، در برابر شیمی درمانی‌های روتین از خود مقاومت نشان می‌دهند(۴). یکی از دلایل مقاومت به فرآیند شیمی درمانی، تغییراتی است که در ژنوم سلول‌های بدخیم ایجاد می‌شود(۵). یکی از ژن‌هایی که امروزه در جهان بر روی آن مطالعه می‌شود، ژن AURKA است که یک پوروتوانکوژن است. این ژن در فرآیند بقاء و پیش‌آگهی در سرطان پستان نقش دارد. ژن AURKA بر روی کروموزوم شماره ۲۰ (20q13.2) انسان قرار دارد(۷،۶). محصول ژن AURKA یک پروتئین است که از ۴۰۳ اسید آمینه تشکیل شده است. این پروتئین دو بخش (domain) تنظیمی و کاتالیتیک دارد که بخش کاتالیتیک آن فعالیت آنزیم‌های داخل سلولی را افزایش می‌دهد(۸). ژن AURKA (Aurora-A) نه تنها در تومورهای بدخیم پوششی پستان، بلکه در تومورهای بدخیم تخمدان و سر و گردن انسان افزایش بیان (Over expression) نشان می‌دهد(۹). مکانیسم‌هایی که منجر به بیان ژن AURKA در سرطان می‌شود، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است(۱۰). پروتئین این ژن چندین محل را در چرخه تقسیم سلولی که checkpoint نامیده می‌شوند، کنترل می‌کند، به‌طوری‌که محصول ژن AURKA در تقسیم سانتروزوم، سیتواسکلتون و سیتوکینز مشارکت دارد و بیان بالای این ژن موجب بی‌ثباتی ژنوم (genomic instability) و توسعه تومور می‌شود(۱۱). ژن AURKA دارای پلی‌مورفیسم‌های مختلفی است که دو نوع پلی‌مورفیسم F31I و V57I این ژن در سرطان پستان بیش‌تر نقش دارند(۱۲). گزارشات نشان می‌دهند که بین پلی‌مورفیسم‌های ژن AURKA و ماموگرافی در سرطان پستان در خانم‌های برزیلی ارتباطی وجود دارد(۱۳). در مطالعه‌ای که توسط David و همکارانش روی سرطان پستان در آمریکا انجام داده‌اند، نشان داده شد که بین فرم همی زیگوتی کدون F3I1 ژن AURKA در خانم‌های یائسه (منوپوز) و سرطان پستان ارتباط وجود دارد(۱۴). بعضی گزارشات دیگر نیز تائید می‌کنند که بین پلی‌مورفیسم ژن AURKA و آناپلوئیدی در سلول‌های سرطانی ارتباط وجود دارد(۱۵،۱۶). برخلاف این نتایج، مطالعات دیگری گزارش شده است که بین سرطان پستان و پلی‌مورفیسم‌های ژن AURKA ارتباطی وجود ندارد(۱۷). به عبارتی در مورد نقش سرطان زایی این پلی‌مورفیسم در سرطان پستان اطلاعات ضد و نقیضی گزارش شده است. لذا این مطالعه طراحی شد تا ژنوتیپ‌های کدون AURKA V57I در بیماران مبتلا به سرطان پستان در شهرستان سبزوار بررسی شود.

مواد و روش ها

این مطالعه توصیفی- تحلیلی بر روی ۲۰۰ نمونه شامل ۱۰۰ نمونه کارسینومای مهاجم مجرایی و ۱۰۰ فرد سالم به صورت شاهدی- موردی انجام گرفت. نمونه‌های کارسینومایی مهاجم مجرایی سرطانی پس از تشخیص پاتولوژی با استفاده ازمیکروتوم، مقاطع ۵ میکرونی از بلوک‌های پارافینی تهیه شد. از افراد سالم، پس ازهمگن سازی با نمونه های سرطانی، ۱/۵ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و در داخل لوله‌های محتوی EDTA نیم مولار نگهداری شد تا برای استخراج DNA استفاده شود. DNA نمونه‌ها با استفاده از کیت استاندارد (Genet bio, South Korea) استخراج گردید. سپس با استفاده از پرایمرهای اختصاصی کدون V57I، ژن AURKA تکثیر گردید. پرایمرها به صورت لیوفیلیزه و طبق پروتکل شرکت سازنده، هر زوج از پرایمرها پس از محاسبه مقدار لازم، با آب مقطر دیونیزه استریل به حجم مورد نظر رسانده شدند. *dNTP* خریداری شده به صورت ۱۰ میلی مولار بود که از آن محلول کار ۵ میلی‌مولار با استفاده از رقیق کردن در آب مقطر دیونیزه استریل تهیه و استفاده شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

توالی پرایمرها برای واکنش زنجیره ای AURKA V57I *عبارت بودند از(۸):*

Forward: CTTTCATGAATGCCAGAAAGTT

Reverse:TCTGCTTCTTCTGATTCTGAACC

به دنبال بهینه‌سازی کردن شرایط مطلوب برای PCR از نظر گرادیانت درجهٔ حرارتی دمای ۵۳ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۶۰ ثانیه برای اتصال پرایمر به DNA و تکثیر قطعه مورد نظر در اگزون ۴ ژن AURKA استفاده شد(۱۹). مقادیر استفاده شده برای واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز برای هر نمونه به ترتیب زیر انجام گرفت: 10xbuffer2/5µl، DNA 5µl پرایمرهای 57I ژن AURKA (0.8µl) و کلرید منیزیم 2/5µl، آنزیم 0.2µl، dNTP0.5µl با آب مقطر دو بار تقطیر شده (distilled water) حجم نهایی به ۲۵ میکرولیتر رسانده شد و سپس با دستگاه (Astech, Japan) به تعداد ۳۸ چرخه تکثیر گردید.

الکتروفورز: ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱ میکرولیتر از Loading dye مخلوط گردید و سپس در چاهک‌های ژل ۱/۵ درصد آگارز قرار داده شد و برای رنگ‌آمیزی DNA از Ethidium bromide استفاده گردید(۲۰) و بعد از الکتروفورز با استفاده از Gel Document از ژل به دست آمده عکس گرفته شد. ضمناً تکثیر کدون V57I ژن AURKA جز در موارد ذکر شده در مطالعه فوق برای تمام نمونه‌ها حتی‌المقدور با شرایط یکسان انجام گرفت.

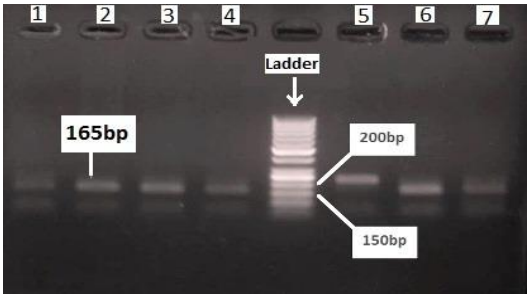
پروتکل PCR-RFLP

برای تعیین ژنوتیپ محصول واکنش زنجیرهای پلی‌مراز از روش Restriction Fragment Length Polymorphism و (PCR-RFLP) و با استفاده از آنزیم (BstUI) به شرح زیر استفاده شد.

PCR reaction mixture 10µl، Nuclease –free water 18 µl، 10x buffer Tango 2µl و آنزیم BstUI 2µl (Thermo Scientific Lithuania) پس از اضا فه کردن ترکیبات فوق، نمونه‌ها به مدت ۲ سا عت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و سپس روی ژل آگاروز ۲/۵ درصد ران شد و سپس از نمونه‌ها عکس گرفته شد. برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار (version16) SPSS استفاده شد. برای نشان دادن تفاوت‌های بین آللل‌های ژنوتایپ‌های مختلف از اصل تعادل هاردی-واینبرگ و تست ki2 با در نظر گرفتن یک درجه آزادی بهره گرفته شد.

یافته ها

در پژوهش حاضر، حداقل سن در کارسینومای مهاجم مجرایی (Invasive ductal carcinoma) ۲۵ و حداکثر سن ۸۶ سال بود. سن افراد سالم حداقل و حداکثر به ترتیب ۲۳ و ۸۰ سال بود. میانگین سن بیماران مبتلا به سرطان و سالم به ترتیب ۱۲/۸۰±۴۷/۲۵ و ۱۲/۵۰±۴۸/۰۸ سال بود. طول قطعه تکثیر شده اگزون ۴ کدون کدکننده اسید آمینه‌های والین/ایزولوسین ژن AURKA V57I بدون برش bp ۲۳۰ (تصویر شماره ۱) می‌باشد.



تصویر شماره ۱: این شکل محصولات PCR-RFLP را بعد از اضافه کردن آنزیم BstUI کدون V57I ژنAURKA نشان می‌دهد. پیکان‌ها طول قطعات را پس از هضم نشان می دهند. شماره ۵: ژنوتیپ هموزیگوتی (Ile/Ile)

شماره‌های ۱، ۲، ۳، ۶ و ۷ ژنوتیپ هتروزیگوتی (Val/Ile)

در حالی که با استفاده از آنزیم BstUI، طول قطعات ی برش خورده ۶۵ به ترتیب ۱۶۵ زوج باز (bp) خواهد بود (تصویر شماره ۲). فراوانی ژنوتیپی هموزیگوتی (Val/Val) در بیماران بدخیم و سالم به ترتیب ۷۶ (۳۸ درصد) و ۶۸ (۳۰ درصد) بود. فراوانی

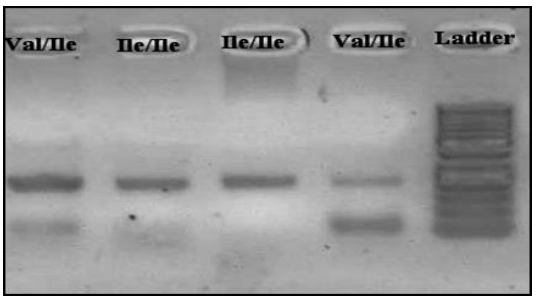
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

ژنوتیپی هتروزیگوتی (Val/Ile) در بیماران بدخیم مبتلا به سرطان پستان و سالم به ترتیب ۱۷ (۸/۵ درصد) و ۳۰ (۱۵ درصد) بود. فراوانی ژنوتیپی هموزیگوتی (Ile/ Ile) نمونه‌های سرطانی و شاهد به ترتیب ۷ (۳/۵ درصد) و ۲ (۱ درصد) مشاهده شد (تصویر شماره ۲). بین نوع ژنوتیپ در نمونه‌های بدخیم (مورد) و سالم (شاهد) تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۳).

فراوانی ژنوتیپ پلی مورفیسم اگزون ۴ کدون V57I ژن AURKA در نمونه های مهاجم مجرایی پستان و سالم که بر اساس تعادل هاردی- واینبرگ Hardy-Weinberg تنظیم شده است و تست ki2 با یک درجه آزادی فراوانی آللی ژنوتایپ های موارد آزمایش را سنجیده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: فراوانی ژنوتیپ نمونه های سرطانی وسالم

ژنوتایپ	نمونه سرطانی و درصد (درصد)	نمونه سالم و درصد (درصد)	سطح معنی داری
(تعداد نمونه های آنالیز شده)	۱۰۰	۱۰۰	p< ۰/۰۳
Val/Val	۷۶ (۷۶)	۶۸ (۶۸)	
Val/ Isu	۱۷ (۱۷)	۳۰ (۳۰)	
Isu/ Isu	۷ (۷)	۲ (۲)	
فراوانی آلل ایزولوسین	۰/۱۵	۰/۱۷	



تصویر شماره ۲: این شکل محصولات PCR-RFLP را بعد از اضافه کردن آنزیم BstUI کدون V57Iژن AURKA و پس از هضم نشان می‌دهد. مارکر و باند مربوط به هر کدام از ژنوتایپ ها از جمله ژنوتیپ هتروزیگوتی (Val/Ile) مشاهده می‌شوند. ژنوتیپ هموزیگوت برش نخورده (Ile/Ile).

بحث

در مطالعه حاضر ژنوتیپ فرم هموزیگوتی Val/Val کدون V57I ژن AURKA در کارسینومای مهاجم مجرایی در بیماران بدخیم و سالم به ترتیب ۷۶ (۳۸ درصد) و ۶۸ (۳۰ درصد) بود که تفاوت معنی‌داری بین این دو نوع ژنوتیپ در نمونه‌های بدخیم و شاهد دیده نشد. گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم‌های ژنی غده پستان به عنوان دومین بدخیمی کشنده در خانم‌ها، تحت تاثیر ناحیه جغراقیایی قرار دارد(۲۱). گزارش شده است که آلل‌های هموزیگوتی پلی‌مورفیسم ژنی V57I ژن AURKA که Val/Ile و Ile/Ileرا کد می‌کنند، از یک ناحیه به ناحیه دیگر، تفاوت وجود دارد، به‌طوری‌که بین شکل هموزیگویتی آلل (Ile/Ile) را کد می‌کند، با سرطان‌زایی پستان در زنان آسیایی و Caucasians ارتباط وجود دارد(۲۲). در مطالعه حاضر ژنوتیپ Ile/Ile در نمونه‌های بدخیمی مهاجم غده پستان به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از نمونه‌های شاهد مشاهده شد. در نتیجه این احتمال داده می‌شود، ژنوتیپ هموزیگوتی که اسید آمینه Ile/Ile را کد می‌کند، در سرطان‌زایی نقش داشته باشد. در همین راستا، گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که بیان بالای ژن AURKA با افزایش رشد سلول‌های بدخیم غده پستان ارتباط دارد، به‌طوری‌که over expression این ژن از طریق افزایش فعالیت در دوک تقسیم سلولی (mitotic spindle assembly) و دوپلیکاسیون سنتروزوم، موجب ناپایداری کروموزومی و ترانسفورمیشن در سلول‌های پستانداران می‌شود که در نهایت منجر به رشد سریع تومور می‌شود(۲۳). مطالعه‌ای که توسط Staff و همکارانش در سال ۲۰۱۰ در فنلاند انجام شد، نشان می‌دهد که از ۱۲۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان، ۲۱ درصد از بیماران افزایش بیان ژن V57I ژن AURKA را نشان می‌دهند. هم‌چنین بین تکثیر ژن و محصول آن نیز یک ارتباط معنی‌داری گزارش شده است(۲۴). مطالعه دیگری که توسط Zou و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در کشور چین در مورد سرطان پستان انجام شد، نشان داده شد که افزایش بیان ژن URKA و بیان کدون تغییر V57I یافته باعث مهار اتوفاژی و مقاومت شیمی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

درمانی می‌شود. در نتیجه منجر به پیش‌آگهی بد بیماری می‌شود(۲۵). در مطالعه‌ای که توسط Ruan و همکارانش در سال ۲۰۱۱ انجام شد، نشان داده شد که بین بیان بالای ژن STK15 (AURKA) و سرطان پستان ارتباط قوی وجود دارد و بیان بالای این ژن موجب پیشرفت تومور می‌شود و هم‌چنین بین پلی‌مورفیسم F31I این ژن و سرطان پستان ارتباط وجود دارد(۲۷،۲۶). گزارشا ت دیگری نشان می‌دهد که بین بیان بالای ژن STK15 (AURKA) و مقاومت به شیمی درمانی با داروی Taxol در سرطان پستان ارتباط وجود دارد(۲۸).

مطالعه Yang و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نشان می‌دهد که بین بیان ژن AURKA و کوتاهی طول عمر در کارسینومای اندومتریال تخمدان، ارتباط معنی‌داری وجود دارد، هر چند که این مطالعه از نظر اندام مورد مطالعه با پژوهش حاضر تفاوت دارد، زیرا در مطالعه حاضر، ژن AURKA بر روی بافت پستان انجام شده است، در حالی که در مطالعه فوق بر روی بافت تخمدان انجام شده بود(۹). در همین راستا گزارشی از سرطان پستان در زنان بریتانیایی نشان می‌دهد بین فرم هموزیگوتی Ile/Ile و سرطان‌زایی پستان، ارتباط معنی‌داری وجود ندارد(۲۹). مطالعه حاضر با پژوهش‌های فوق تفاوت دارد. گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که بین بعضی از پلی‌مور فیسم‌های ژن AURKA و افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان، ارتباط معنی‌دار وجود دارد، در حالی که همین پلی‌مورفیسم در ناحیه دیگر جغرافیایی در سرطان‌زایی بافت پستان نقشی نداشته باشد(۳۰). این مطلب در واقع بیان کننده این واقعیت است که نقش سرطان‌زایی پلی‌مورفیسم ژن AURKA، تحت تاثیر ناحیه جغرافیایی قرار دارد. در مورد ارتباط بیان این ژن با پیش‌آگهی گزارش شده است که بیان بالای ژن AURKA و طول مدت بقاء در تومورهای بدخیم، ارتباط وجود دارد، به طوری که موجب کاهش طول بقاء در بیماران می‌شود(۹). بنابراین بر اساس مقایسه نتایج مطالعه حاضر با دیگر مطالعات، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیش‌تری در مورد پلی‌مورفیسم‌های ژن AURKA در نواحی دیگر جغرافیایی ایران انجام شود تا تفاوت‌های موجود در توزیع ژنوتایپ‌های شایع‌تر در موارد سرطان پستان مشخص گردد و نقش‌هایی از توزیع اکو اپیدمیولوژیک ژنوتایپ‌های موثر به دست آید. مطالعه حاضر اولین گزارش در مورد پلی‌مورفیسم ژن AURKA در سرطان پستان در این ناحیه از ایران می‌باشد.

نتایج ما نشان داد که فرم هموزیگوتی (Ile/Ile) کدون V57I ژن AURKA، در نمونه‌های بدخیم بیش‌تر از نمونه‌های شاهد می‌باشند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که تعیین ژنوتیپ ژن AURKA می‌تواند در تشخیص پیش‌آگهی و روند درمانی سرطان پستان کمک‌کننده باشد.

سپاسگزاری

با تقدیر و تشکر از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به خاطر تصویب و تامین هزینه‌های طرح و تشکر ویژه از کارشناس ارشد آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی مشهد، خانم مسعودیان به خاطر انجام بخشی از آزمایشات مولکولی.

References

1. Abdulrahman GO Jr, Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. J Cancer Epidemiol 2012; 2012: 915610.
2. Lam WW, Fielding R, Ho EY. Predicting psychological morbidity in Chinese women after surgery for breast carcinoma. Cancer 2005; 103(3): 637-646.
3. Golmohammadi R, Pejhan A. The prognostic value of the P53 protein and the Ki67 marker in breast cancer patients. J Pak Med Assoc 2012; 62(9): 871-875.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

4. Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. J Pathol 2005; 205(2): 275-292.
5. Michor F, Nowak MA, Iwasa Y. Evolution of resistance to cancer therapy. Curr Pharm Des 2006; 12(3): 261-271.
6. Abba MC, Lacunza E, Butti M, Aldaz CM. Breast Cancer Biomarker Discovery in the Functional Genomic Age: A Systematic Review of 42 Gene Expression Signatures. Biomarker Insights 2010; 5: 103-118.
7. Kollareddy M, Dzubak P, Zheleva D, Hajduch M. Aurora kinases: structure, functions and their association with cancer. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2008; 152(1): 27-33.
8. Liu C. The association between AURKA T91A polymorphism and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(1): 281-283.
9. Yang F, Guo X, Yang G, Rosen DG, Liu J. AURKA and BRCA2 expression highly correlate with prognosis of endometriofid ovarian carcinoma. Mod Pathol 2011; 24(6): 836-845.
10. Chou CH, Yang NK, Liu TY, Tai SK, Hsu DS, Chen YW, et al. Chromosome instability modulated by BMI1-AURKA signaling drives progression in head and neck cancer. Cancer Res 2013; 73(2): 953-966.
11. Jiang S, Katayama H, Wang J, Li SA, Hong Y, Radvanyi L, et al. Estrogen-induced aurora kinase-A (AURKA) gene expression is activated by GATA-3 in estrogen receptor-positive breast cancer cells. Horm Cancer 2010; 1(1): 11-20.
12. Staff S, Isola J, Jumppanen M, Tanner M. Aurora-A gene is frequently amplified in basal-like breast cancer. Oncol Rep 2010; 23(2): 307-312.
13. Giacomazzi J, Aguiar E, Palmero EI, Schmidt AV, Skonieski G, Duarte Filho D, et al. Prevalence of the STK15 F31I polymorphism and its relationship with mammographic density. Braz J Med Biol Res 2011; 44(4): 291-296.
14. Cox DG, Hankinson SE, Hunter DJ. Polymorphisms of the AURKA (STK15/Aurora Kinase) Gene and Breast Cancer Risk (United States). Cancer Causes Control 2006; 17(1): 81-83.
15. Kimura M, Okano Y. Aurora kinases and cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2005; 32(1): 1-5.
16. Vidarsdottir L, Bodvarsdottir SK, Hilmarsdottir H, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. Breast cancer risk associated with AURKA 91T-->A polymorphism in relation to BRCA mutations. Cancer Lett 2007; 250(2): 206-212.
17. Sun H, Bai J, Chen F, Jin Y, Yu Y, Fu S. Lack of an association between AURKA T91A polymorphisms and breast cancer: a meta-analysis involving 32,141 subjects. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(1): 175-179.
18. Pickhard A, Siegl M, Baumann A, Huhn M, Wirth M, Reiter R, et al. The response of head and neck squamous cell carcinoma to cetuximab treatment depends on Aurora kinase A polymorphism. Oncotarget 2014; 5(14): 5428-5438.
19. Golmohammadi R, Namazi MJ, Nikbakht M, Salehi M, Derakhshan MH. Characterization and Prognostic Value of Mutations in Exons 5 and 6 of the p53 Gene in Patients with Colorectal Cancers in Central Iran. Gut Liver 2013; 7(3): 295-302.
20. Golmohammadi R, Namazi MJ, Nikbakht, Salehi M. Missense and Nonsense Mutations

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]

of P53 Gene in Patients with Colorectal Adenocarcinoma in Isfahan, Central Iran. Iran Red Crescent Med J 2011; 13(3): 215-216.

21. Egan KM, Newcomb PA, Ambrosone CB, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, et al. STK15 polymorphism and breast cancer risk in a population-based study. Carcinogenesis 2004; 25(11): 2149-2153.
22. Qin K, Wu C, Wu X. Two nonsynonymous polymorphisms (F31I and V57I) of the STK15 gene and breast cancer risk: a meta-analysis based on 5966 cases and 7609 controls. J Int Med Res 2013; 41(4): 956-963.
23. Nikonova AS, Astsaturov I, Serebriiskii IG, Dunbrack RL Jr, Golemis EA. Aurora A kinase (AURKA) in normal and pathological cell division. Cell Mol Life Sci 2013; 70(4): 661-687.
24. Staff S, Isola J, Jumppanen M, Tanner M. Aurora-A gene is frequently amplified in basal-like breast cancer. Oncol Rep 2010; 23(2): 307-312.
25. Zou Z, Yuan Z, Zhang Q, Long Z, Chen J, Tang Z, et al. Aurora kinase A inhibition-induced autophagy triggers drug resistance in breast cancer cells. Autophagy 2012; 8(12): 1798-1810.
26. Dai Q, Cai QY, Shu XO, Ewart-Toland A, Wen WQ, Balmain A, Gao YT, et al. Synergistic effects of STK15 gene polymorphisms and endogenous estrogen exposure in the risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(12): 2065-2070.
27. Ruan Y, Song AP, Wang H, Xie YT, Han JY, Sajdik C, et al. Genetic polymorphisms in AURKA and BRCA1 are associated with breast cancer susceptibility in a Chinese Han population. J Pathol 2011; 225(4): 535-543.
28. Li Y, Tang K, Zhang H, Zhang Y, Zhou W, Chen X. Function of Aurora kinase A in Taxol-resistant breast cancer and its correlation with P-gp. Mol Med Rep 2011; 4(4): 739-746.
29. Fletcher O, Johnson N, Palles C, dos Santos Silva I, McCormack V, Whittaker J, et al. Inconsistent association between the STK15 F31I genetic polymorphism and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2006; 98(14): 1014-1018.
30. Guo XG, Zheng L, Feng WB, Xia Y. The AURKA gene rs2273535 polymorphism contributes to breast carcinoma risk-meta-analysis of eleven studies. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(16): 6709-6714.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-22]