

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

Rahim Golmohammadi¹,
Mohammadjavad Namazi²

¹Associate 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).

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

رحیم گل محمدی^۱

محمدجواد نمازی^۲

چکیده

سابقه و هدف: تومورهای بدخیم غده پستان دومین عامل کشنده در خانم‌ها می‌باشند. در مورد نقش سرطان‌زایی پلی مورفیسم هموزیگوتی و هتروزیگوتی 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 تکثیر گردید 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 ($p < 0/03$).

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.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، کارسینوم مهاجم مجرای، کدون V57I AURKA

مقدمه

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

E-mail: rahimgolmohammadi@yahoo.com

مؤلف مسئول: رحیم گل محمدی - سبزوار: دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی

۱. دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

۲. استادیار، گروه ایمونولوژی میکروب و انگل‌شناسی، 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

فرم همی زیگوتی کدون F3II ژن AURKA در خانم‌های یائسه (منوپوز) و سرطان پستان ارتباط وجود دارد (۱۴). بعضی گزارشات دیگر نیز تأیید می‌کنند که بین پلی‌مورفیسم ژن AURKA و آنابلوئیدی 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 روش‌ها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی ۲۰۰ نمونه شامل ۱۰۰ نمونه کارسینومای مهاجم مجرای و ۱۰۰ فرد سالم به صورت شاهدهی-موردی انجام گرفت. نمونه‌های کارسینومایی مهاجم مجرای سرطانی پس از تشخیص پاتولوژی با استفاده از میکروتوم، مقاطع ۵ میکرونی از بلوک‌های پارافینی تهیه شد. از افراد سالم، پس از همگن سازی با نمونه‌های 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 میلی مولار با استفاده از رقیق کردن در آب مقطر دیونیزه استریل تهیه و استفاده شد.

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 بیش تر 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 پروتوآنکوژن است. این ژن در فرآیند بقا و پیش‌آگهی در سرطان پستان نقش دارد. ژن AURKA بر روی کروموزوم شماره ۲۰ (20q13.2) انسان قرار دارد (۶، ۷). 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 پوشتی 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 به طور کامل شناخته نشده است (۱۰). پروتئین این ژن چندین محل را در چرخه تقسیم سلولی که checkpoint نامیده می‌شوند، کنترل می‌کند، به طوری که محصول ژن AURKA در تقسیم سانتروزم، 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 F3II و V57I این ژن در سرطان پستان بیش تر 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

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 درجه حرارتی دمای ۵۳ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۶۰ ثانیه برای اتصال پرایمر به DNA و تکثیر قطعه مورد نظر در آگزون ۴ ژن AURKA استفاده شد (۱۹). مقادیر استفاده شده برای واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز برای هر نمونه به ترتیب زیر انجام گرفت: DNA 5µl، 10xbuffer 2/5µl، پرایمرهای 57I ژن AURKA (0.8µl) و کلرید منیزیم 2/5µl، آنزیم dNTP 0.2µl، 0.5µl 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 حتی المقدور با شرایط یکسان انجام گرفت.

پروتکل PCR-RFLP

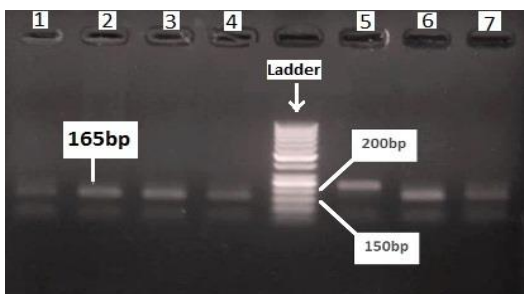
برای تعیین ژنوتیپ محصول واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز از روش Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) و با استفاده از آنزیم (BstUI) به شرح زیر استفاده شد.

10µl PCR reaction mixture، Nuclease-free، water 18 µl، 10x buffer Tango 2µl و آنزیم BstUI 2µl (Thermo Scientific Lithuania) پس از اضافه کردن ترکیبات فوق، نمونه‌ها به مدت ۲ ساعت

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 (version 16) SPSS استفاده شد. برای نشان دادن تفاوت‌های بین آلل‌های ژنوتایپ‌های مختلف از اصل تعادل هاردی-واینبرگ و تست χ^2 با در نظر گرفتن یک درجه آزادی بهره گرفته شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر، حداقل سن در کارسینومای مهاجم مجرای (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 $47/25 \pm 12/80$ و $48/08 \pm 12/50$ سال بود. طول قطعه تکثیر شده آگزون ۴ کدون کدکنده اسید آمینه‌های والین/ایزولوسین ژن AURKA V57I بدون برش ۲۳۰ bp (تصویر شماره ۱) می‌باشد.



تصویر شماره ۱: این شکل محصولات PCR-RFLP را بعد از اضافه کردن آنزیم BstUI کدون V57I ژن AURKA نشان می‌دهد. پیکان‌ها طول قطعات را پس از هضم نشان می‌دهند. 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 قطعاتی 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

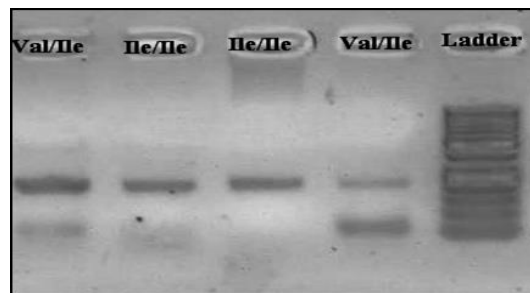
مهاجم مجرای در بیماران بدخیم و سالم به ترتیب ۷۶ (۳۸ درصد) و ۶۸ (۳۰ درصد) بود که تفاوت معنی داری بین این دو نوع ژنوتیپ در نمونه‌های بدخیم و شاهد دیده نشد. گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های ژنی غده پستان به عنوان دومین بدخیمی کشنده در خانم‌ها، تحت تاثیر ناحیه جغرافیایی قرار دارد (۲۱). گزارش شده است که آلل‌های هموزیگوتی پلی مورفیسم ژنی V57I ژن AURKA که Val/Ile و Ile/Ile را کد می‌کنند، از یک ناحیه به ناحیه دیگر، تفاوت وجود دارد، به طوری که بین شکل هموزیگوتی 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 به طور معنی داری بیش تر 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، به طوری که 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 معنی داری 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 اتوفازی و مقاومت شیمی

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 معنی دار آماری مشاهده شد ($p < 0.03$).

فراوانی ژنوتیپ پلی مورفیسم اگزون ۴ کدون V57I ژن AURKA در نمونه‌های مهاجم مجرای پستان و سالم که بر اساس تعادل هاردی-واینبرگ Hardy-Weinberg تنظیم شده است و تست χ^2 با یک درجه آزادی فراوانی آللی ژنوتایپ‌های موارد آزمایش را سنجیده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: فراوانی ژنوتیپ نمونه‌های سرطانی و سالم

ژنوتایپ	نمونه سرطانی و درصد (درصد)	نمونه سالم و درصد (درصد)	سطح معنی داری
Val/Val (تعداد نمونه‌های آنالیز شده)	۱۰۰ (۷۶)	۱۰۰ (۶۸)	$p < 0.03$
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 V57I ژن AURKA و پس از هضم نشان می‌دهد. مارکر و باند مربوط به هر کدام از ژنوتایپ‌ها 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 کارسینوما

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 F3II این ژن و سرطان پستان ارتباط وجود دارد (۲۶، ۲۷). گزارشات دیگری نشان می‌دهد که بین بیان بالای ژن STK15 (AURKA) و مقاومت به شیمی‌درمانی 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 پلی‌مورفیسم‌های 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 بیان‌کننده 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 پیش‌تری 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 پیش‌تر از نمونه‌های شاهد می‌باشند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که تعیین ژنوتایپ ژن AURKA می‌تواند در تشخیص پیش‌آگهی و روند درمانی سرطان پستان کمک‌کننده باشد.

سپاسگزاری

با تقدیر و تشکر از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سزووار به خاطر تصویب و تامین هزینه‌های طرح و تشکر ویژه از کارشناس ارشد آزمایشگاه ایمنولوژی 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.

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 endometrioid 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, Jumpanan 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

-
- 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.