جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ژنتیک مولکولی، تشخیص و درمان سرطان پستان: مقاله مروری

محمدرضا نوری دلویی [۱]***، ساناز طبرستانی*** [۲]

[۱] استاد گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[۲] دانشجوی دکترای ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران

نشانی نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر محمدرضا نوری دلویی
E-mail: nooridaloii@sina.tums.ac.ir

وصول:۸۹/۱/۱۵، اصلاح:۸۹/۲/۲۸، پذیرش:۸۹/۳/۱۷

چکیده

سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در میان زنان است و از هر ۸ تا ۱۰ زن، یک نفر دچار سرطان پستان می‌شود. این سرطان یک بیماری به شدت ناهمگن است که به انواع متعددی چون LCIS (Lobular carcinoma in situ)، DCIS (Ductal carcinoma in situ)، و کارسینوم مهاجم تقسیم می‌شود. دو ژن BRCA1 و BRCA2 با خطر بالایی همراه بوده و مرتبط با سرطان ارثی پستان هستند. جهش در ژن CHEK2 نیز به بخش عمده‌ای از سرطان‌های خانوادگی منجر می‌شود. آلل‌های مستعد کننده ژن‌های دیگر نیز جزء علل نادر سرطان پستان می‌باشند. بیش از ۱۰۰۰ جهش در BRCA1 و BRCA2 گزارش شده است و امروزه آزمون‌های مولکولی برای یافتن جهش‌های این دو ژن استفاده می‌شوند. جهش در BRCA1 و BRCA موجب عدم ثبات ژنوم می‌شود که خود به تغییرات در ژن‌های کلیدی دیگری شامل ژن‌های سرکوبگر تومور و یا انکوژن‌ها منجر می‌شود. این امیدواری وجود دارد که در آینده‌ای نزدیک، امکان طراحی برنامه‌های درمانی برای هر فرد وجود داشته باشد. یکی از نامزدهای جدید نشانگرهای تشخیصی و پیش آگهی و هدف‌های درمانی، miRNAs به عنوان تنظیم کننده‌های بیان ژن می‌باشند. یافتن نقش miRNAs در ایجاد و پیشرفت بدخیمی‌های انسانی، امکان بهبود راهکارهای فعلی در زمینه تشخیص و درمان بیماران مبتلا به سرطان فراهم آورده است. شناسایی miRNAs جدید، مشخص کردن mRNA هدف آن‌ها و تعیین اثرات کارکردی آن‌ها، آگاهی ما را درباره نقش این نشانگرها در ایجاد سرطان به ویژه سرطان پستان بهبود خواهد بخشید و امکانات نوی را برای مداخله‌های درمانی فراهم خواهد کرد. *(مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره۱۷/شماره ۲ /صص۸۷-۷۴).*

واژه‌های کلیدی: *سرطان؛ پستان؛ ژنتیک مولکولی؛ تشخیص؛ درمان.*

مقدمه

سرطان پستان رایج‌ترین سرطان در میان زنان است. بر اساس آمارهای سازمان جهانی بهداشت از هر ۸ تا ۱۰ زن، یک نفر دچار سرطان پستان می‌شود. بر اساس آمارهای ایران، در کشور ما از هر۱۰ تا ۱۵ زن، احتمال ابتلای یک زن به سرطان پستان وجود دارد اما سن بروز سرطان پستان در زنان ایران دست کم یک دهه کمتر از زنان کشورهای توسعه یافته است. میانگین سن تشخیص سرطان پستان در کشورهای غربی ٥٦ سال و در ایران ٤٥ سال است (۱). سرطان پستان، دومین علت رایج مرگ ناشی از سرطان است (۳،۲). سرطان پستان از نظر ویژگی‌های بالینی، به سه رده تقسیم می‌شود:(۱) کارسینوم

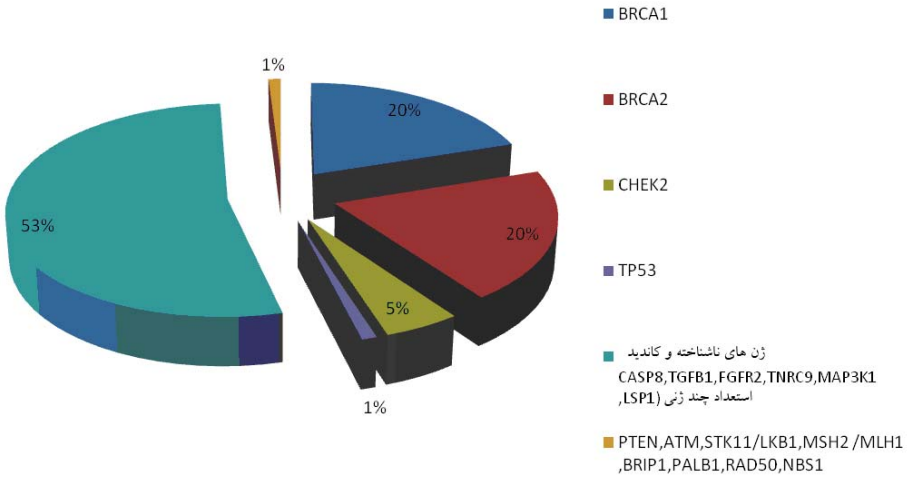
جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

لپکی درجا (LCIS) Lobular Carcinoma In Situ، که نوعی تکثیر سلول‌های معمولاً کوچک و با اتصالات شل است که از واحد مجرایی- لپکی انتهایی، با یا بدون درگیری مجراهای انتهایی منشأ می‌گیرد. در پی این ضایعه، خطر سرطان پستان به شکل دو سویه افزایش می‌یابد که بروز آن در زنان پس از یائسگی نیز در حال افزایش است. تعیین بروز واقعی LCIS به دلیل آن که اختلالات بالینی یا پرتونگاری پستانی(mammography) ویژه مرتبط با این ضایعه وجود ندارد، دشوار است (٦،٥).

(٢) کارسینوم مجرایی درجا Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) که نوعی تکثیر سلول‌های اپیتلیال مجرایی پستانی با ظاهر بدخیم، بدون وجود شواهدی از تهاجم به ورای غشای پایه می‌باشد. حدود ١٥ تا ٣٠ درصد سرطان‌های یافته شده در برنامه‌های پرتونگاری پستانی برای غربالگری، رده DCIS هستند و بیشترین افزایش در بروز DCIS در زنان ٤٩ تا ٦٩ سال گزارش شده است (٦).(٣) کارسینوم مهاجم پستان نیز شامل گروه ناهمگنی از ضایعات هستند که بر اساس تظاهرات بالینی، ویژگی‌های پرتونگاری، مشخصات آسیب شناختی و رفتار زیستی با هم متفاوتند. عقیده بر این است که منشأ بیشتر سرطان‌های مهاجم پستان از واحد لپکی مجرای انتهایی (terminal duct lobular unit) است. سرطان مجرایی نفوذ کننده یا مهاجم رایج‌ترین نوع بافت شناسی سرطان پستان است که ٧٠ تا ٨٠ درصد موارد را در برمی‌گیرد (٧).

سرطان پستان یک بیماری به شدت ناهمگن است که در اثر تأثیر متقابل عامل‌های خطر وراثتی و محیطی ایجاد می‌شود و به تجمع پیشرونده تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک در سلول‌های سرطان پستان منجر می‌شود. اگرچه شواهد اپیدمیولوژیک بر وجود عامل‌های خطر ویژه (مانند سن، چاقی، مصرف الکل، برخورد با استروژن در طول زندگی) تأکید دارد، وجود سابقه خانوادگی سرطان پستان قوی‌ترین عامل خطر برای این بیماری به شمار می‌آید. تقریباً ٢٠ درصد همه سرطان‌های پستان را انواع خانوادگی تشکیل می‌دهند و از نظر بیماری‌زایی، وابستگی خاصی به ژن مستعدکننده ویژه آن بیماری دارند (٨) (شکل ١).

اگر چه ژن‌های مسؤول اغلب سرطان‌های خانوادگی پستان هنوز کشف نشده‌اند، حدود نیمی از سرطان‌های خانوادگی در اثر جهش‌های دودمان زایشی در ژن‌های سرکوبگر تومور (Tumor suppressor genes) (TSGs) رخ می‌دهند که نقش اغلب آن‌ها حفظ درستی و تمامیت ژنوم است. این ژن‌ها مشتمل بر موارد زیر است:



شکل ١:ژنتیک سرطان ارثی پستان: سرطان‌های ارثی پستان معمولا در چندین عضو یک خانواده به دلیل جهش در رده سلولی زایا در ژن‌های با خطر بالا رخ می‌دهند و با الگوی غالب اتوزومی به ارث می‌رسند.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

الف) ژن‌های BRCA1، BRCA2

ب) دیگر TSGs مرتبط با نشانگان‌های سرطان خانوادگی نادر مانند TP^{53} ، PTEN و ATM

ج) ژن‌های دیگر با خطر کم تا متوسط مانند CHEK2، BRIP1، PALB2، NBS1، RAD50

د) ژن‌های ترمیم باز ناجور جفت (mismatch) مانند MSH2 و MLH (۹).

اخیراً مطالعات همباشی ژنومی (Genomic Association Studies) که گوناگونی‌های ژنتیکی (چند شکلی تک نوکلئوتیدی) را در وضعیت سرطان پستان خانوادگی بررسی می‌کنند و مطالعات مورد شاهدی سرطان پستان، گوناگونی‌های ژنتیکی رایج و با نفوذ کم را در دست کم ۱۲۰ ژن نامزد مشخص کرده‌اند. در میان این ژن‌های نامزد، موارد تأثیرگذار اصلی که ارتباطی با خطر سرطان پستان دارند، ژن‌های دخیل در کنترل چرخه سلولی، متابولیسم هورمون‌های استروئیدی و مسیرهای انتقال پیام سلولی هستند. آلل‌های مستعدکننده رایج CASP8، TGFβ1، FGFR2، TNC9، MAP3K1 و LSP1 قوی‌ترین و باثبات‌ترین شواهد ارتباط با سرطان پستان را دارند (۱۲-۱۰).

ژن‌های BRCA1 و BRCA2

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 به ترتیب بر روی کروموزوم 17 q 12-21 و 13 q 12-13 قرار دارند و جزء ژن‌های مرسوم سرکوبگر تومور به شمار می‌آیند، زیرا وجود یک نسخه از ژن معیوب به ارث رسیده برای مستعد شدن به سرطان کافی است، اگرچه از دست دادن آلل سالم برای ایجاد تومور لازم است. این ژن‌ها پروتئین-های بزرگ چند کاره‌ای را رمزدهی می‌کنند که مکان‌های متعدد اتصال برای ارتباطات متقابل پروتئین - پروتئین دارند. ژن BRCA1 سه قلمرو کارکردی عمده دارد و در چندین مجموعه پروتئینی شرکت دارد. هنوز مشخص نیست که کدام یک از کارکردهای پرشمار BRCA1 به نقش ویژه آن به عنوان یک ژن مستعدکننده سرطان پستان و تخمدان منجر می‌شود. پژوهش‌ها نشان داده است که یک قلمرو انگشت حلقه (RING finger domain) در انتهای آمینی با پروتئین BARD1 (BRCA1 associated ring domain) تشکیل هترودیمر می‌دهد. این ارتباط موجب می‌شود که BRCA1، فعالیت لیگازی E3 ubiquitin پیدا کند (۱۳-۱۱). مطالعات اخیر نقش BRCA1 در تغییرات ubiquitin را در پاسخ به آسیب به DNA و کنترل پویایی سانتروزوم مرتبط می‌دانند. همچنین، یک ناحیه مهم دیگر مشتمل بر دو علامت متمرکزکننده هسته‌ای و یک ناحیه اتصالی برای P53، MYC، Rb، ZBPK1 (Zinc finger and BRCA1 interacting protein with a CRAB domain 1) می‌باشد که با BRCA1 برای سرکوب رونویسی همکاری می‌کند. افزون بر این، یک ناحیه بـــزرگ در نیمه انتهای کربوکسی پروتئین است که برای کنترل چرخه سلولی، تغییرات کروماتین و فعالیت‌های مرتبط با ترمیم DNA لازم است. قلمرو اتصال بهDNA در بخش مرکزی این ناحیه، با شماری از پروتئین‌ها شامل MSH2- MSH6، MRE11-RAD50-NBS1، BLM، MDC1، ATM، ATR، CDK2،CHK2، RAD51، مجموعه مراقبت و نظارت مرتبط با BRCA1 را تشکیل می‌دهند. قلمرو خوشه SQ مکان‌هایی هستند که با ATM-ATR فسفوریله می‌شوند. یک جفت قلمرو BRCT (BRCA1 C-terminal)، موتیف اتصال به فسفولیپید با تمایل بالا برای فسفوسرین و فسفو ترئونین دارند. قلمروهای BRCT در بسیاری از پروتئین-های درگیر در مسیرهای ترمیم DNA یافت می‌شوند. قلمرو BRCA1 BRCT به مجموعه هیستون دِاستیلاز (Histon Deacetylase)(HDAC)، عامل‌های تغییر الگوی کروماتین SWI/SNF، RNA پلی مراز۲، P300، BACH1 ، CtIP و BRCA2 متصل می‌شود و مکان‌های اتصال ثانویه برای P53 و Rb دارند. واکنش متقابل تکرارهای BRCA1 BRCT با CHK1 و کیناز شبه پولو (polo-like kinase) (PLK1) نقاط کنترلی G1/S و G2/M را تنظیم

می‌کند و آپوپتوز را کنترل می‌کند. به نظر می‌رسد که BRCA1 به شکل مجموعه‌ای با پروتئین‌های دیگر، در بسیاری از فرآیندهای سلولی شامل نوترکیبی همساخت، پاسخ به آسیب به DNA ،کنترل نقاط کنترلی چرخه سلولی، ubiquitination، تنظیم رونویسی، تغییر الگوی کروماتین، دو برابر شدن سانتروزوم و غیر فعال شدن کروموزوم x مؤثر است (۱۸-۱٤).

اگر چه BRCA2 هم دو علامت متمرکز کننده‌ی هسته‌ای دارد، وجود موتیف اتصال به RAD51 درون هشت تکرار BRC مرکزی، این فرضیه را تقویت می‌کند که BRCA2 در ترمیم شکست‌های دورشته‌ای و نوترکیبی میتوزی و میوزی نقش دارد. قلمرو اتصال به DNA انتهای کربوکسی BRCA2، ناحیه‌ای است که هم به DNA تک رشته‌ای و هم به یک پروتئین DSS1 متصل می‌شود. این ناحیه یک موتیف اتصال به RAD51 اضافه دارد که از تکرارهای BRC متمایز است و با فسفوریله شدن وابسته به CDK تنظیم می‌شود. تشکیل این مجموعه برای کنترل مناسب نوترکیبی و دو برابر شدن سانتروزوم مهم است. اگرچه میان BRCA1 و BRCA2 از نظر توالی شباهتی وجود ندارد، این دو از نظر کارکرد با هم دیگر مرتبط هستند. فعالیت‌هایی که به BRCA2 نسبت داده می‌شود شامل همانند سازی DNA و ترمیم همساخت، رونویسی، تغییر الگوی کروماتین، دو برابر شدن سانتروزوم و سیتوکینز می‌باشد (۱٦-۱٤).

بیش از ۱۰۰۰ جهش در BRCA1 و BRCA2 گزارش شده است که بیش‌تر آن‌ها به قطع شدن این پروتئین‌ها منجر می‌شوند. امروزه فنون آزمایش ژنتیک مولکولی برای یافتن جهش‌های BRCA1 و BRCA2 به نحو گسترده‌ای استفاده می‌شوند و فنون متنوعی نیز برای بررسی فعالیت پروتئین معیوب نیز ابداع شده است. جهش در BRCA1 و BRCA موجب عدم ثبات ژنوم می‌شود که خود به تغییرات در ژن‌های کلیدی دیگری شامل ژن‌های سرکوبگر تومور یا انکوژن‌ها منجر می‌شود (۲۱-۹,۲۰).

در مقایسه با سرطان‌های پراکنده پستان، سرطان-های خانوادگی پستان ویژگی‌های خاصی دارند. مطالعات اخیر با استفاده از دورگه سازی ژنومی مقایسه‌ای (comparative genomic Hybridization) و تجزیه و تحلیل ریزآرایه DNA (DNA microarray) به همراه ایمنی- بافت شیمی (IHC) و فن FISH ویژگی‌های ژنتیک و فنوتیپ ایمنی ویژه‌ای را برای این تومورها نشان داده‌اند (۲۲). آسیب‌شناسی و زیست‌شناسی مولکولی تومورهای ناشی از جهش در BRCA1 و BRCA2 با هم دیگر متفاوت است. تومورهای مرتبط با جهش BRCA1 ویژگی‌های تهاجمی، شامل بروز زودرس، درجه بالای تومور، گیرنده استروژن (ER) و گیرنده پروژسترون (PR) منفی و سرعت تکثیر بالا را نشان می‌دهند (۲٤-۲۳).

فنوتیپ BRCA1، با نشان‌گرهای شبیه بازال (basal-like) یا سرطان پستان سه گانه منفی، بر اساس نیمرخ (profile) بیان ژن تعریف می‌شود. تومورهای مرتبط با BRCA1 با به دست آوردن یا حذف‌های کروموزومی ویژه، بیان بیش از حد انکوژن‌های ویژه (-MYC و C-MYB)، پروتئین‌های چرخه سلولی (cycin E) و نشان‌گرهای IHC برای فنوتیپ اپیتلیال بازال (سیتوکراتین‌های بازال، گیرنده عامل رشد اپیدرمی FGFR، P-Cadherin) مشخص می‌شوند. ویژگی‌های مهم دیگر شامل از دست دادن TP53، تنظیم کاهشی p27 و منفی بودن HER2 می‌باشد. هر دو نوع سرطان پستان با جهش BRCA1 و BRCA2، انکوژن TBX2 را بیش از حد بیان می‌کنند و معمولاً درجه تومور آن‌ها بالاتر از سرطان‌های پراکنده پستان است (٦).

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 و ترمیم DNA شماری از سرطان‌های پستان میزان بالایی از ناپایداری ژنومی از خود نشان می‌دهند. این ناپایداری‌ها با آنیوپلوئیدی، حذف شدن یا اضافه شدن‌های بزرگ کروموزومی، ناپایداری ریز ماهواره‌ها (microsatellites)،

ناهنجاری‌های کروموزومی، تکثیر و سانتروزوم‌ها و تشکیل هسته‌های بسیار ریز (micronuclei) مشخص می-شوند. این تغییرات DNA ریشه در تغییر در مسیرهای مولکولی تنظیم کننده‌ی تکثیر سلولی، تمایز، آپوپتوز و ترمیم DNA دارد (۲۶-۲۵). ترمیم شکست‌های دو رشته-ای DNA به دنبال نوترکیبی همساخت بدون خطا، با استفاده از شبکه‌ای از پروتئین‌هایی که در نشانگان‌های سرطان پستان دخیل هستند، شامل ATM/ATR، TP53، CHK2، NBS1، BRCA1 و BRCA2 رخ می‌دهد. این مسأله نشان می‌دهد که نقص در ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای DNA با استعداد ژنتیکی به سرطان پستان مرتبط است (۶،۱۲،۲۷).

یافته‌های متقاعد کننده‌ای وجود دارد که نشان می-دهد BRCA1 بخش اساسی روند ترمیم می‌باشد. اختلال قابل توجه در نوترکیبی همتا و افزایش در فراوانی اتصال انتهایی غیرهمساخت در سلول‌های بنیادی رویانی موش فاقد brca1 مشاهده شده است. سلول‌های توموری فاقد brca1 موش و فاقد BRCA1 انسانی به میزان قابل توجهی عدم ثبات ژنومی، ناهنجاری های کروموزومی فاحش و تکثیر سانتروزوم ها را نشان می‌دهند (۲۸).

هم پروتئین BRCA1 و هم BRCA2 جزئی از مجموعه پروتئینی آنمی فانکونی(FA) هستند. FA یک اختلال ارثی نادر است که با نارسایی مغز استخوان، اختلال در پایداری ژنومی و افزایش بروز سرطان مشخص می‌شود. مجموعه پروتئینی FA مجری یک مسیر ویژه‌ی ترمیم از نوع همتا ضایعات DNA می‌باشد که چنگال همانندسازی را مهار می‌کند. BRCA2 همان FANCD1 (fanconi anemia protein D1) می‌باشد. در پاسخ به آسیب DNA، یک مجموعه هسته‌ای مشتمل بر پنج پروتئین FA (G،E،F،C،A) با FANCL واکنش می‌دهد و موجب FANCD2 ubiquitination می‌شود. از طرفی، Ubiquitinated FANCD2 با BRCA2/RAD51/BRCA1 در کانون هسته‌ای آسیب متمرکز می‌شود. اختلال در مسیر FA-BRCA به دلیل نقص در پروتئین‌های دخیل در این مسیر، موجب اختلال در پاسخ به آسیب به DNA و افزایش استعداد ابتلای به سرطان می‌شود (۲۹،۳۰).

اپی ژنتیک

سرطان‌های پراکنده پستان، افزون بر جهش‌های به ارث برده، از سازوکارهای اپی‌ژنتیک برای غیرفعال کردن شمار زیادی از ژن‌های ترمیم DNA از جمله BRCA1، ATM، CHk2 و P^{53} استفاده می‌کنند. اپی‌ژنتیک بیانگر تغییراتی در کروماتین و DNA است که بیان ژنی را تغییر می‌دهد، اگرچه تغییرات در توالی DNA را شامل نمی-شود. این مسأله برخلاف سازوکارهای ژنتیک می‌باشد که در آن تغییرات در توالی DNA می‌تواند موجب تغییر در بیان ژن شده و یا یک فرآورده پروتئینی تغییر یافته را رمزدهی کند. در سرطان، سازوکارهای عمده اپی-ژنتیـــــک که به بیان ژن غیرعادی منجر می‌شوند، شامل متیله شدن غیرعادی جزایر CpG پروموتر، تغییرات کلی در متیله شدن DNA ژنومی و دگرگونی در تغییرات هیستونی (دِ استیله شدن و متیله شدن) می‌باشند. این اختلالات با مهارگرهای مشتمل بر DNA متیل ترانسفراز و نیز HDAC قابل برگشت هستند (۱۲،۳۱،۱٤).

پیشنهاد شده است که متیله شدن پروموتر ممکن است به عنوان ضربه دوم در فرضیه دو ضربه‌ای نادسون از طریق غیرفعال کردن آلل طبیعی TSG عمل کند. بیش متیله شدن BRCA1 در جزایر CpG پروموتر در زیرگروهی از تومورهای پستان پراکنده رخ می‌دهد و ممکن است به عنوان نخستین ضربه با غیرفعال کردن یک آلل BRCA1 عمل کند. به دنبال آن از دست رفتن دومین BRCA1 رخ می‌دهد. به نظر می‌رسد که متیله شدن BRCA1 در سرطان پراکنده پستان موجب فنوتیپ توموری می‌شود، مشابه آن چه در تومورهای حاملان جهش BRCA1 رخ می‌دهـد. بر عکس، از دست دادن بیان ژن BRCA2 از طریق متیله شدن غیرعادی پروموتر در سرطان‌های پراکنده رخ نمی‌دهد (۳۶-۳۲).

متیله شدن DNA برخی ژن‌های خاص (مانند RASSF1A، CYP26A1، KCNAB1، SNCA، HIN-1، TWIST، Cyclin D2) هم در ضایعات پیش بدخیم، مانند هیپرپلازی غیرمعمول (atypic) و هم در سرطان پستان مشاهده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تغییرات اپی‌ژنتیک معمولاً در مراحل ابتدایی ایجاد تومور پستان رخ می‌دهند و ممکن است به عنوان نشانگرهای بالقوه برای تشخیص زودرس یا ارزیابی خطر به کار روند. تغییر در وضعیت متیله شدن برخی از ژن‌ها (مشتمل بر ER-α و ER-β، cyclin D2، RAR-β، Twist، RASSF1A و HIN-1) که اغلب و به نحو ویژه در سرطان پستان بیش متیله می‌شوند و نیز ارتباط آن با تغییرات درC-reactive protein، سطح چربی خون، تراکم پستان مقابل و غلظت استروژن در دست بررسی است (۳۹-۳۷).

مسیرهای انتقال پیام سرطان پستان

مسیرهای گیرنده‌های عامل رشد: گیرنده‌های عامل رشد نقش اساسی هم در آغاز مسیرهای تکثیر و هم بقای سلولی در پستان و سایر بافت‌های اپیتلیال دارند. از نظر زیست‌شناسی سرطان پستان، EGFRها و گیرنده‌های عامل رشد مشابه انسولین (Insulin-likegrowth factor) بیشتر از همه مورد مطالعه قرارگرفته‌اند. این گیرنده‌ها یک ناحیه اتصال به لیگاند برون سلولی، یک ناحیه میان غشایی و یک قلمرو سیتوپلاسمی حاوی تیروزین کیناز دارند که می‌تواند آبشار انتقال پیام رو به پایین (down-sream signaling cascade) را فعال کند. گیرنده‌های عامل رشد می‌توانند از طریق سطح زیاده از حد لیگاند، جهش‌های فعال کننده یا تکثیر یا بیان بیش از حد ژن به شکل پیوسته فعال شوند که در نهایت منجر به فعالیت کینازی نامتناسب و فعال شدن پیامبرهای ثانویه‌ی پیشبرنده‌ی رشد شود (۶،۱۲).

شواهد متعددی نشان می‌دهد که EGFR (HER1، ErbB1) و HER2 (EGFR2 یا ErbB2) گیرنده‌هایی هستند که به ویژه به زیست‌شناسی سرطان پستان مرتبط می‌باشند و می‌توانند هدف‌های بالقوه‌ی دیگری را برای درمان سرطان پستان فراهم آورد (۴۰). در چندین مطالعه نشان داده شده است که تکثیر یا بیان بیش از حد HER2 در سرطان پستان متاستاز شده، یک نشانگر مستقل پاسخ به پادتن مونوکلونال anti-HER2، trastuzumab (Herceptin) می‌باشد (۶).

دست کم سه مسیر اصلی تنظیم کننده‌ی رشد تومور توسط Trastuzumab مهار می‌شود. نخست، trastuzumab ارتباط متقابل میان HER2 و دیگر اعضای خانواده‌ی EGFR را مختل می‌کند. دوم، به نظر می‌رسد trastuzumab ایمنی میزبان را تنظیم می‌کند و سلول‌های کشنده طبیعی (natural killer) درگیر در سمیت سلولی وابسته به پادتن را فعال می‌کند. سوم، به نظر می‌رسد trastuzumab تراکم عروق کوچک مرتبط با تومور را کاهش می‌دهد و در شرایط in vitro ، مهاجرت سلول‌های آندوتلیال را کاهش می‌دهد که فرایند مهمی برای رگزایی می‌باشد (۴۳-۴۱). گیرنده‌های HER2 همچنین می‌توانند با سایر EGFRها، هترودیمر تشکیل دهند و بنابراین هدف قرار دادن همزمان HER2 و EGFR1 ممکن است از نظر درمانی مفید باشد (۴۴).

انتقال پیام با واسطه عامل رشد مشابه انسولین (IGF-1) و گیرنده‌ی آن (IGF-1R)، افزون بر فعال شدن مسیر EGFR، می‌تواند به فسفوریله شدن و فعال شدن کینازهای انکوژنیک گوناگونی از جمله PI3-K و HER2 منجر شود. IGF-1R واسطه اولیه پاسخ به IGF است و در همه‌ی انواع سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شود. مولکول‌های آداپتور مانند سوبسترای۱ گیرنده‌ی انسولین (Insulin receptor substrate 1) واسطه‌ی انتقال پیام IGF-1 از طریق فسفوریله شدن تیروزین IGF-1R می‌باشند. سطح بالای IGF-1 به عنوان عامل خطر سرطان پستان مطرح است (۴۴).

در چندین کارآزمایی پیش بالینی نشان داده شده

است که IGF-1R هدف مؤثری به نظر می‌آید و از این رو، کارآزمایی‌های بالینی که مهارگرهای IGF-1R را بررسی می‌کنند، در دست انجام است. دو نوع گوناگون پادتن بر علیه IGF-1R در کارآزمایی مرحله ۲ در حال ارزیابی هستند. پادتن‌های مونوکلونال بر علیه IGF-1R می‌توانند internalization گیرنده را به جریان انداخته و به نحو مؤثری سطح IGF-1R را در سطح سلول، دست-خوش تنظیم کاهشی کنند. بنابراین پادتن‌های علیه IGF-1R موجب مهار انتقال پیام هم IGF و هم انسولین در سلول‌های سرطانی می‌شوند. افزون بر این، مهارگرهای ضد IGF-1R با مولکول کوچک تولید شده‌اند که برخی از آن‌ها، گرچه بسیار اختصاصی نیستند، اما در مطالعات پیش بالینی بسیار مؤثر بوده‌اند. در واقع، مهار IGF-1R و EGFR می‌تواند درمان ترکیبی مفیدی باشد (٤٥).

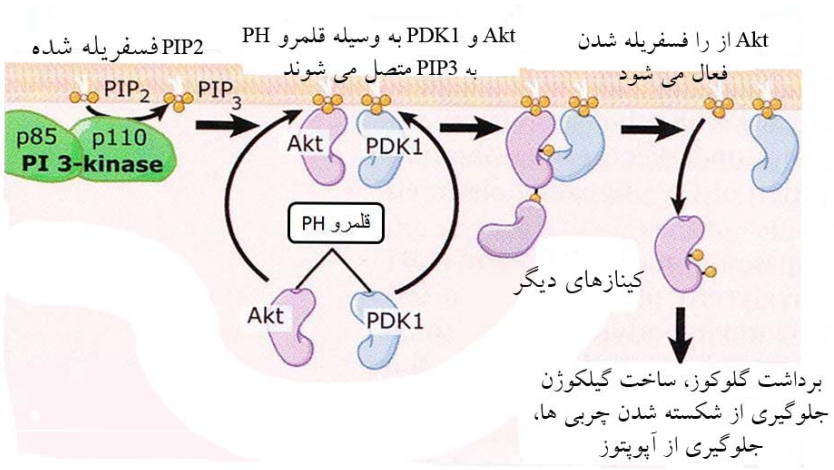
تنظیم هورمونی: میزان مواجهه با استروژن، عامل خطر پذیرفته شده‌ای برای ایجاد سرطان پستان ER مثبت می-باشد. استروژن یک هورمون استروئیدی است که اثر تکثیرکنندگی شدیدی برروی اپیتلیوم پستانی طبیعی انسان از طریق فعال کردن ER-α دارد که یک گیرنده‌ی هورمونی هسته‌ای معمول دارد. ER-α در ۷۰ درصد موارد سرطان پستان بیش از حد بیان می‌شود. به نظر می‌رسد تکثیر ژن ER-α یک سازوکار عمده باشد، اگرچه سازوکارهای دیگری هم وجود دارد. امروزه ER-α هنوز یکی از مؤثرترین اهداف برای درمان و پیشگیری سرطان پستان محسوب می‌شود و آنتی استروژن‌ها جزئی از رژیم-های درمانی توصیه شده برای همه‌ی توده‌های بیان کننده-ی ER-α هستند. استروژن اثر خود را از طریق سازوکارهای ژنومی و هم غیرژنومی اعمال می‌کند (٤٦،٦).

اخیراً اولین آزمون بیان ژن در سرطان پستان (با استفاده از real time reverse transcriptase PCR) جهت ارزیابی حدود ۲۱ ژن مطرح در زیست شناسی سرطان پستان برای سرطان پستان مهاجم با مرحله پایین و ER-α مثبت از FDA مجوز گرفته است. مجموع نتایج reverse transcriptase PCR کمی، ایجاد "نمره‌ی احتمال بازگشت" می‌کند. این نمره دارای ارزش پیش آگهی در ارتباط با خطر کلی بازگشت سرطان و هم چنین ارزش پیش‌بینی کننده ویژه‌ای در ارتباط با احتمال فایده داشتن اضافه کردن شیمی درمانی adjuvant به درمان با تاموکسیفن می‌باشد. همچنین، چندین آزمون بیان ژن دیگر در مراحل متفاوت بالینی به عنوان آزمون‌های مولکولی پیش آگهی و پیش‌بینی کننده سرطان پستان در حال توسعه هستند (٤٧،٤٨).

مسیر PI3-K: مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ۳- کیناز (PI3-K) در پاسخ به عامل‌های متعددی فعال می‌شود و به افزایش رشد و تکثیر سلولی سرطان پستان منجر می‌شود. جهش‌های فعال‌کننده در ژنی که زیر واحد کاتالیتیک PI3-K P110-α (PI3CKA) را رمزدهی می‌کند، ممکن است عامل مؤثری در پیشرفت تومور پستان باشد. جهش-های فعال کننده در خانواده ژنی AKT نادر هستند (شکل ۲) (٤٩).

PTEN، قلمرو کاتالیتیک PI3-K را دِفسفوریله و در نتیجه غیرفعال می‌کند و در بسیاری از سرطان‌های پستان یا جهش پیدا می‌کند یا (برای نمونه از طریق متیله شدن) کم بیان می‌شود. فعال شدن مسیر PI3-K به نوبه خود، موجب فعال شدن وابسته به ۳- فسفواینوزیتاید-3) (phosphoinositide چندین کیناز شناخته شده می‌شود که از آن جمله می‌توان به AKT1، AKT2 و AKT3 با واسطه کیناز اشاره نمود. به نظر می‌رسد AKT فعال آنتی آپوپتوتیک باشد، اگر چه در عین حال یک نقش ضد تهاجمی هم در تشکیل تومور ایفا می‌کند (٥١،٥٢).

رگزایی: فرآیند رگزایی تومور حائز اهمیت بسیار بالا و هدف مهمی برای درمان بسیاری از سرطان‌ها به شمار می‌آید. افزون بر سلول‌های آندوتلیال، سلول‌های سرطانی پستان هم گیرنده عامل رشد آندوتلیال عروقی (VEGFR) را بیان می‌کنند. VEGFRها، مانند EGFRها، گیرنده‌های



شکل ۲: کیناز PI3 فعال، PIP2 را فسفریله می‌کند تا PIP3 را ایجاد کند. کیناز پروتئینی حاوی قلمرو PH (PH domain-containing protein kinase) و Akt در غشای سلولی به PIP3 متصل می‌شوند. متمرکز شدن همزمان آن‌ها، فسفریله شدن Akt توسط کیناز وابسته به فسفواینوزیتید-۱ PDK1 (phosphoinositide-dependent kinase-1) را تسهیل می‌کند. دومین مرحله فسفوریله شدن در یک موتیف آب گریز، به فعال شدن Akt توسط یکی از کینازهای پروتئینی نامزد منجر می‌شود (۵۰).

تیروزین کیناز هستند. VEGF-A هم به (Flt-1) VEGFR1 و هم به (KDR/FlK1) VEGFR2 متصل می‌شود. به نظر می‌رسد VEGFR2 واسطه تقریباً همه پاسخ‌های سلولی شناخته شده به VEGFها باشد، در صورتی که کارکرد VEGFR1 کمتر مشخص شده است. Bevacizumab یک پادتن مونوکلونال انسانی علیه VEGF-α است و در مطالعات پیش بالینی نشان داده شده است که موجب کاهش رگزایی می‌شود. در یک مطالعه تصادفی، اضافه کردن bevacizumab به paclitaxel به عنوان درمان نخست در سرطان متاستاتیک پستان، میزان پاسخ کلی را از ۲۱/۲ درصد به ۳۶/۹ درصد افزایش داد. مهارگرهای فعالیت تیروزین کینازی VEGFR با اندازه مولکولی کوچک، مانند sunitinib، در بسیاری از سرطان‌ها مؤثر نشان داده شده‌اند و ممکن است تأثیر بخشی بالینی در سرطان پستان هم داشته باشند (۵۵-۵۳).

عامل‌های پیش‌آگهی مولکولی و ژنومی و نتیجه‌گیری:

سرطان پستان یک بیماری ناهمگن است و سال‌هاست که این اعتقاد وجود دارد که تومورهایی که ویژگی‌های زیست شناختی متفاوتی دارند، نتایج بالینی و پاسخ‌های درمانی متفاوتی دارند.

درحال حاضر، پیش آگهی و انتخاب درمان در سرطان پستان بر اساس تعیین وضعیت گیرنده‌های هورمون رشد (HER2، ER،PR) در تومور است. با استفاده از این نشانگرها، می‌توان چهار گروه کارکردی تومورها را تعیین کرد:

الف) گیرنده هورمون مثبت و HER2 منفی

ب) گیرنده هورمون منفی وHER2 منفی(تومور سه گانه منفی)

ج) تومورهای با بیان بیش از حد HER2 با یا بدون بیان گیرنده هورمون (٦).

تکثیر سلولی ویژگی مهم سرطان است و پروتئین‌های هسته‌ای غیرهیستونیKi67، نشانگر مناسبی برای این فرآیند است. رنگ‌آمیزی Ki67 می‌تواند هم به عنوان یک نشانگر پایای فعالیت تکثیری و هم به عنوان نشانگر سودمندی درمان، از طریق اندازه‌گیری‌های متعدد بر روی نمونه‌های بافتی پی‌درپی در حین درمان، به کار رود (٦٠-٥٦).

پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی به بهبود بیشتر رده‌بندی زیر گونه‌های سرطان پستان منجر شده است. به ویژه آرایه‌های چندژنی و تجزیه و تحلیل بیان ژن موجب ایجاد یک رده‌بندی مولکولی برای سرطان پستان شده‌اند که بر تفاوت‌های زیست شناختی میان

جدول ۱: نشانگرهای مرسوم و درحال ظهور (۶۰)

نشانگر	توصیف
نشانگرهای مرسوم	
گیرنده استروژن	پیش بینی کننده کمی پاسخ به درمان هورمونی
گیرنده پروژسترون	پیش بینی کننده پاسخ به درمان هورمونی
	دارای ارزش پیش آگهی در تومورهای ER^+
HER2	پیش بینی کننده پاسخ به trastuzumab
	پیش بینی احتمالی پاسخ به lapatinib، HKI-272 وpertuzumab
	امکان پیش بینی پاسخ به doxorubicin
	امکان پیش بینی پاسخ به paclitaxel
Ki67	اندازه گیری سطح پایه آن دارای ارزش پیش آگهی است.
	اندازه گیری سطح پایه آن اندکی پیش بینی کننده پاسخ به شیمی درمانی است.
	مقادیر حین درمان با مهارکننده های آروماتاز و شیمی درمانی پیش بینی کننده بقای بدون بازگشت بیماری است.
نشانگرهای درحال ظهور	
Oncotype DX	دارای ارزش پیش آگهی بازگشت بیماری و بقای کلی در تومورهای ER^+ غده لنفاوی منفی
	پیش بینی کننده سودمندی شیمی درمانی در تومورهای ER^+ غده لنفاوی منفی
MammaPrint	دارای ارزش پیش آگهی خطر بازگشت درهمه بیماران غده لنفاوی منفی
نسبت بیان ژن در سرطان پستان	دارای ارزش پیش آگهی بقای بدون بیماری در بیماران ER^+، غده لنفاوی منفی درمان شده با تاموکسیفن
شاخص درجه ژنومی	شاخص مرتبط با زمان باقیمانده تا متاستاز دوردست است.
الگویRotterdam/الگوی ۷۶ ژنی	دارای ارزش پیش آگهی خطر بازگشت دوردست در همه بیماران غده لنفاوی منفی
پیش‌بینی کننده پیش‌آگهی مشتق از استروما	دارای ارزش پیش آگهی خطر بازگشت دوردست در همه بیماران
uPA /PAI1	دارای ارزش پیش آگهی خطر بازگشت دوردست در بیماران غده لنفاوی منفی

تومورها تأکید دارد و پیش آگهی با جزئیات و اطلاعاتی بر پایه درمان و نتایج آن را فراهم می‌آورد. در جدول ۱، چکیده‌ای از نشانگرهای مرسوم و در حال ظهور ارائه شده است.

برخی پژوهشگران توانسته‌اند سرطان‌های پستان را با استفاده از ریزآرایه‌های cDNA به زیرگروه‌هایی با پیش آگهی متفاوت رده‌بندی کنند. این مطالعات از تجزیه و تحلیل خوشه‌ای سلسله مراتبی (hierarchical clustering analysis) استفاده کردند تا زیرگروه‌هایی از تومور را که الگوهای بیان ژن متفاوت دارند، شناسایی کنند. تفاوت-های موجود در الگوهای بیان ژن این زیرگروه‌ها نشان دهنده تفاوت‌های اساسی در زیست‌شناسی سلولی این تومورها است و خود را با تفاوت در نتایج بالینی این تومورها نشان می‌دهد. متخصصان بالینی به نحو فزاینده-ای، این زیرگونه‌های مولکولی را به عنوان بیماری‌های مجزا در نظر می‌گیرند (۶۱،۶۲).

از نیمرخ بیان ژن، افزون بر مشخص کردن زیرگروه‌های زیست شناختی تومور، در رده‌بندی به عنوان داشتن الگوی پیش آگهی خطر زیاد یا خطر کم استفاده شده است. یکی از آن‌ها به نام MammaPrint که یک برنامه ۷۰ ژنی است که در هلند تولید شده است، در سال ۲۰۰۷ از FDA تأییدیه گرفت. ژن‌های استفاده شده در این آزمون از طریق یک مطالعه مورد- شاهدی بر روی زنان جوان مبتلا به سرطان پستان اولیه غده لنفاوی منفی که بیشتر از ده سال پیگیری شد، شناسایی شده‌اند. نیمرخ بیان ژن تومورهای بیمارانی که بازگشت متاستاتیک سریع داشتند، با نیمرخ مواردی که بدون متاستاز باقی ماندند، متفاوت بود و مشخص شد که نیمرخ ۷۰ ژنی نتیجه بیماری را بسیار دقیق‌تر از مقیاس‌های بالینی مرسوم پیش-بینی می‌کند (۶۳-۶۰).

از سال ۲۰۰۷ به بعد چندین نیمرخ بیان ژن"پیش-آگهی بد" دیگر، با استفاده از ویژگی‌های فنوتیپی گوناگون

زیست شناسی سرطان مهاجم مانند پاسخ به زخم و پاسخ به کمبود اکسیژن، ایجاد شده است. تجزیه و تحلیل‌های گذشته‌نگر نشان می‌دهند که این الگوهای ژنی، اطلاعات پیش آگهی مستقلی، بهتر و بیشتر از آنچه که با استفاده از نشانگرهای آسیب شناختی مرسوم مانند اندازه تومور، وضعیت غده‌ی لنفاوی، درجه، تهاجم لنفی-عروقی و وضعیت هورمون-گیرنده به دست می‌آید، در اختیار قرار می‌دهد. تلاش در جهت ترکیب سه الگوی بیان ژن، دقت پیش آگهی را بهبود نبخشید (٦٦-٦٤).

آزمون نسبت بیان ژن سرطان پستان (Brest cancer gene expression ratio test) یک الگوی بیان دو ژنی ساده است که نسبت ژن‌های HOXB6 و IL17BR را که توسط استروژن تنظیم می‌شوند، اندازه‌گیری می‌کند. این نسبت به نحو قابل توجهی با میزان کم بقا بدون وجود بیماری، در مبتلایان به سرطان پستان غده لنفاوی منفی، گیرنده استروژن مثبت و درمان شده با تاموکسیفن، مرتبط می‌باشد. اخیراً اضافه شدن پنج ژن مربوط به چرخه سلولی به این آزمون، به منظور دربرگرفتن درجه مولکولی، اجرای آن را بهبود بخشیده است (٦٠).

پنج ژن اضافه شده جزئی از شاخص درجه ژنومی (Genomic grade index) ٩٧ ژنی پیچیده‌تری هستند که به منظور رده‌بندی تومورها به دو گروه با خطر کم و زیاد ایجاد شده است. ژن‌های استفاده شده در الگوی درجه ژنومی بیش‌تر در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر نقش دارند. هنگامی که از این الگو در جمعیت بیماران با گیرنده استروژن مثبت استفاده شد، هم در بیماران درمان شده با تاموکسیفن و هم در موارد بدون درمان سیستمیک، گروه-هایی با دو نتیجه بالینی از نظر آماری متفاوت شناسایی شد. با وجود این که شاخص درجه ژنومی تقریباً به طور اختصاصی از ژن‌های تکثیری تشکیل شده است، نمره‌های شاخص درجه ژنومی با رده‌بندی‌های شناخته شده لومینال A و B و با گروه‌های خطر شناخته شده توسط آزمون‌های Oncotype DX، MammaPrint و الگوی ٧٦ ژنی Rotterdam مرتبط می‌باشد. به دلیل آن که ژن‌های مرتبط با تکثیر در همه این آزمون‌های بیان ژن به وفور وجود دارد، این ارتباط ممکن است بیانگر اهمیت تکثیر به عنوان یک عامل پیش آگهی در سرطان پستان باشد (٦٠).

در مجموع، این روش‌های مولکولی به تکامل الگوریتم‌های ویژه درمانی بر مبنای رده بندی زیرگونه‌ها منجر شده است و هر روز کارآزمایی‌های بالینی بیشتری برای انواع ویژه تومورها طراحی می‌شود. افزون براین، به نظر می‌رسد که آزمون‌های بیان ژن امکان ارزیابی بیشتر فردی شده‌ی خطر را بر پایه ویژگی‌های ذاتی زیست شناختی سلول‌های سرطانی فراهم می‌آورند و این امیدواری وجود دارد که در آینده‌ای نزدیک، امکان طراحی برنامه‌های درمانی برای هر فرد وجود داشته باشد.

نیمی از miRNAs شناخته شده در مکان‌های ژنومی مرتبط با سرطان یا مکان‌های شکننده قرار دارند و این مسأله بیانگر نقش آن‌ها در سرطان می‌باشد (٦٧). از نیمرخ‌های بیان miRNA برای افتراق بافت توموری از بافت طبیعی پیرامون، جهت رده‌بندی تومورها و پیش آگهی استفاده شده است. برای نمونه، در یک مطالعه تجزیه و تحلیل ریز آرایه، ٧٦ نمونه تومور پستان و ٣٤ نمونه طبیعی بررسی شدند. در این مطالعه مشخص شد که تنظیم ٢٩ miRNA در سرطان پستان از بین می‌رود و یک دسته ١٥ تایی از miRNAs یافت شدند که می‌توانند به درستی ماهیت نمونه ارزیابی شده را پیش‌بینی کنند (٦٧). miRNAs می‌توانند از طریق مهار ژن‌های سرکوبگر تومور یا مداخله در مسیرهایی که تمایز سلولی یا آپوپتوز را کنترل می‌کنند، به عنوان انکوژن عمل کنند. پژوهشگران نشان داده‌اند که miR-21 یک انکوژن می‌باشد و anti-miR-21 موجب کاهش قابل توجه بیان miR-21 در سلول‌های سرطان پستان MCF-7 می‌شود. این مسأله به کاهش رشد سلولی، به شکل وابسته به دوز و افزایش آپوپتوز منجر می‌شود. از سوی دیگر، miR-17-5p در سرطان پستان کم

بیان می‌شود و ممکن است به عنوان یک mRNA سرکوبگر تومور از طریق تنظیم کاهشی پروتئین AIB1، که در سرطان پستان بیش از حد بیان می‌شود، عمل کند. همچنین مشخص شده است که miRNAs گیرنده‌های عامل رشد اپیدرمی و گیرنده‌های هورمونی را که در حال حاضر به عنوان نشانگرهای پیش آگهی و هدف‌های درمانی در سرطان پستان به کار می‌روند، تنظیم می‌کنند (٦٧).

تومورهای پستان شامل گروه هتروژنی از سلول‌ها هستند که بخش کوچکی از آن‌ها را سلول‌های بنیادی تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها به دلیل داشتن توانایی تکثیر و خودنوزایی (self-renewal)، در فرآیند ایجاد تومور مؤثر هستند. از بین رفتن تنظیم فرآیند خودنوزایی به افزایش سلول‌های بنیادی منجر می‌شود که این مسأله احتمالاً در مرحله‌های ابتدایی ایجاد سرطان نقش دارد. توانایی miRNAs در تنظیم هم‌زمان چندین ژن هدف، آن‌ها را نامزد مناسبی برای تنظیم فرآیند خودنوزایی سلول‌های بنیادی و تصمیم‌گیری در مورد سرنوشت سلول کرده است. شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهند miRNAs ویژه‌ای به شکل افتراقی در سلول‌های بنیادی بیان می‌شوند. از بین بردن Dicer، یک آنزیم مهم در فرآیند تولید mRNA، برای جنین‌های موش کشنده است و موجب از بین رفتن جمعیت سلول‌های بنیادی می‌شود. از سوی دیگر در سلول‌های بنیادی که فاقدDicer هستند، تکثیر و تمایز مختل است. افزون بر این، miRNAs برای این که سلول‌های بنیادی توانایی غلبه بر نقطه کنترل G1-S را پیدا کنند و بتوانند خودنوزایی انجام دهند، لازم هستند. شناسایی بیش از پیش و دستکاری این miRNAs می‌تواند تنظیم جمعیت سلول‌های بنیادی را که در ایجاد سرطان نقش دارند، تسهیل کند (٦٧،٦٨).

یافتن نقش miRNAs در ایجاد و پیشرفت بدخیمی‌های انسانی، امکان بهبود راهکارهای فعلی در زمینه تشخیص و درمان بیماران مبتلا به سرطان فراهم آورده است. شناسایی miRNAs جدید، مشخص کردن mRNA هدف آن‌ها و تعیین اثرات کارکردی آن‌ها، آگاهی ما را درباره نقش این نشانگرها در ایجاد سرطان و ازجمله سرطان پستان بهبود خواهد بخشید و امکانات نوی را برای مداخلات درمانی فراهم خواهد کرد.

منابع

۱- دکتر احمد کاویانی، دبیر علمی سومین کنگره پستان، درنشست خبری سومین کنگره پستان، ۱۰ اسفندماه ۱۳۸۸، در http://isna.ir/ISNA/NewsView.aspx?ID=News-1500202

2. Wiechmann L, Kuerer HM. The molecular journey from ductal carcinoma in situ to breast cancer. Cancer. 2008; 112: 2130.
3. Moore KL (1992) Clinically Oriented Anatomy, 3rd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins,
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds. Pathologic Basis of Disease, 5th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994
5. Tavassoli FA, Devillee P, Eds. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. () Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th Ed. Philadelphia:. Lippincott Williams & Wilkins , 2008.
6. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. () Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ,. 2008
7. The World Health Organization histological typing of breast tumors, 2nd ed. The World organization. Am J Clin Pathol . 1982; 78: 806.
8. Antoniou AC, Easton DF Models of genetic susceptibility to breast cancer. Oncogene 2006; 25: 5898.

9. Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer Cancer Cell 11, 103. 2007.

10. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG,et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature. 2007:447; 1087.

۱۱- نوری دلوئی ، محمدرضا ، ترجمه و تألیف:اصول ژنتیک پزشکی امری (پیترترنپی- سیان الارد، ویرایش سیزدهم ۲۰۰۷) همراه با فرهنگ واژه ها، چاپ پنجم ، انتشارات جامعه نگر و سالمی ، اردیبهشت ۱۳۸۸.

۱۲- نوری دلوئی ، محمدرضا؛ تألیف: ژنتیک مولکولی در هزار سوم ، جلد ۱ و جلد ۲؛ انتشارات سامر و نشر آخر؛ چاپ اول ؛ مهرماه ۱۳۸۸.

۱۳- نوری دلویی، محمدرضا ؛ابراهیم زاده وصال ، رضا؛ ژنتیک مولکولی ، تشخیص پیشگیری و ژن درمانی در سرطان پروستات: مقاله مروری ؛ مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دوره ٦٧ ، شماره ۱ ، مردادماه ۱۳۸۸. صفحه های ١٤-۱ .

١٤- نوری دلویی، محمدرضا، شریفی، مظفر، چگونگی سرکوب فرآیند نسخه برداری توسط رخداد متیله شدن – DNA. مجلۀعلمی – ترویجی رشد تخصصی آموزش زیست شناسی ،نشریه گروه زیست شناسی دفتر برنامه ریزی تألیف کتب ، وزارت آموزش و پرورش ، سال پانزدهم، شماره مسلسل٤٨، بهار ۱۳۸۰ ،صفحات ۳۹-۳۰.

15. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. Nucleic Acids Res. 2006; 34: 1416.

16. Gudmundsdottir K, Ashworth A.() The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic instability. Oncogene. 2006; 25: 5864.

17. Mullan PB, Quinn JE, Harkin DP.() The role of BRCA1 in transcriptional regulation and cell cycle control. Oncogene. 2006; 25: 5854.

18. Ralhan R, Kaur J, Kreienberg R, Wiesmuller L.() Links between DNA double strand break repair and breast cancer: accumulating evidence from both familial and nonfamilial cases. Cancer Lett. 2007; 248: 1.

19. Greenberg R. Recognition of DNA double strand breaks by the BRCA1 tumor suppressor network. Chromosoma. 2008; 117: 305.

۲۰- نوری دلویی، محمدرضا ؛ غفرانی،محمد؛ "نانو فناوری در تشخیص آزمایشگاهی و پزشکی مولکولی، اهمیت و چشم انداز"،ماهنامه فناوری نانو؛ شماره ۱۲۳، دیماه ۱۳۸٦، صفحه های ٥٩٧- ,٦٠٨

۲۱- نوری دلویی، محمدرضا؛ غفرانی،محمد؛ "فن آوری آپتامر، راهکاری نو در پزشکی مولکولی، تشخیص و درمان بیماری ها" ؛ ماهنامه فناوری نانو؛ ماهنامه فناوری نانو،سال هفتم ، شهریور ماه۱۳۸۷، شماره ۱۳۱، صفحه های ۳٦۲-,۳٥۷

۲۲- نوری دلویی، محمدرضا ؛ جلیلیان، نازنین؛ کاربرد فن دورگه سازی ژنومی مقایسه ای آرایه در سرطان و بیماری های ژنتیکی : مقاله مروری؛ مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دوره ٦٨، شماره ۱، فروردین ۱۳۸۹، صفحه های ۱۱-۱.

23. Oldenburg RA, Meijers-Heijboer H, Cornelisse CJ, Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 63: 125.

24. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD.() Clinico-pathologic characteristics of BRCA1 and BRCA2-related breast cancers. Semin Sur Oncol. 2000; 18: 287.

۲٥- نوری دلویی،محمدرضا و یعقوبی، محمد مهدی، آپوتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان، قسمت اول، مجله رازی، شرکت پخش رازی، سال یازدهم، شمارۀ ۱، بهمن ماه ۱۳۷۸، صفحات ۱۱۲-۱۱۱ و ۲۷-۷.

۲٦- نوری دلویی، محمدرضا و یعقوبی، محمد مهدی؛ آپوتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلول و رابطه آن با سرطان، قسمت دوم، مجله رازی، شرکت پخش رازی، سال یازدهم، شمارۀ ۲ ، اسفند ماه ۱۳۷۸، صفحات ۱۱-۱۱۲ و٦ ۳-۱۸.

27. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. Curr Opin Pharmacol. 2005; 5: 388-93.

28. Yarden RI, Papa MZ. BRCA1 at the crossroad of multiple cellular pathways: approaches for therapeutic interventions. Mol Cancer Ther. 2006; 5: 1396-404.

29. Mirchandani KD, D'Andrea AD.(2006) The fanconi anemia /BRCA pathway: a coordinator of cross-link repair. Exp Cell Res. 312, 2647.

30. McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al.(2006) Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. Cancer Res. 66, 8109.

31. Bird A.(2007) Perceptions of epigenetics. Nature 447, 396.
32. Esteller M, Fraga MF, Guo M, et al.(2001) DNA methlation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet. 10, 3001.
33. Birgisdottir V, Stefansson OA, Bodvarsdottir SK, et al.(2006) Epigenetic silencing and delition of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer. Breast Cancer Res. 8, 38.
34. Anandappa SY, Sibson R, Platt-Higgins A, et al.(2000) Variant estrogen receptor alpha mRNA in human breast cancer specimens. Int J Cancer 88, 209.
35. Giacinti L, Claudio PP, Lopez M, Giordano A.(2006) Epigenetic information and estrogen receptor alpha expression in breast cancer. Oncologist 11, 1.
36. Arce C, Paerez-Plasencia C, Gonzaalez-Fierro A, et al.(2006) A proof-of-principle study of epigenetic therapy added to neoadjuvant doxorubicin cyclophosphamide for locally advanced breast cancer. PLoS ONE 1, 98 In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. (2008) Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins , Philadelphia.
37. Fackler MJ, Malone K, Zhang Z, Schilling E, Garrett-Mayer E, Swift-Scanlan T et al. Quantitative multiplex methylation-specific PCR analysis doubles detection of tumor cells in breast ductal fluid. Clin Cancer Res. 2006; 12: 3306-10.
38. Yan PS, Venkataramu C, Ibrahim A, Liu JC, Shen RZ, Diaz NM, et Al. Mapping geographic zones of cancer risk with epigenetic biomarkers in normal breast tissue. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6626-36.
39. Visvanathan K, Sukumar S, Davidson NE. Epigenetic biomarkers and breast cancer: cause for optimism. Clin Cancer Res. 2006; 12: 6591-3.
40. Nahta R, Esteva FJ. Trastuzumab: triumphs and tribulations. Oncogene .2007;26: 3637-43.
41. Taylor C, Hershman D, Shah N, Suciu-Foca N, Petrylak DP, Taub R, et al. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. Clin Cancer Res. 2007; 13: 5133-43.
42. Izumi Y, Xu L, di Tomaso E, Fukumura D, Jain RK. Tumor biology: Herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. Nature. 2002; 416: 279-80.
43. Klos KS, Zhou X, Lee S, Zhang L, Yang W, Nagata Y, et al. Combined trastuzumab and paclitaxel treatment better inhibits ErbB-2-mediated angiogenesis in breast carcinoma through a more effective inhibition of Akt than either treatment alone. Cancer.2003; 98: 1377-85.
44. 44- Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-1 , IGF binding protein-3 ,and breast cancer risk: eight years on. Endoc Relat Cancer.2006; 13: 273. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles & Practice of Oncology, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2008.
45. Sachdev D, Singh R, Fujita-Yamaguchi Y, Yee D. Down-regulation of insulin receptor by antibodies against the type 1 insulin-like growth factor receptor: implications for anti-insulin-like growth factor therapy in breast cancer. Cancer Res. 2006; 66: 2391-402.
46. Massarweh S, Schiff R. Unraveling the mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: new therapeutic opportunities. Clin Cancer Res. 2007; 13: 1950-4.
47. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004; 351: 2817-26.
48. Pusztai L, Cristofanilli M, Paik S. New generation of molecular prognostic and predictive tests for breast cancer. Semin Oncol.2007; 34: S10-6.
49. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. Cancer Biol Ther.2004; 3:772-5.
50. Cassimeris L, Lingappa VR, Plopper G. Lewin's CELLS. 2nd Ed. Sudbury: Jones and Bartlett: 2011.
51. Toker A, Yoeli-Lerner M. Akt signaling and cancer: surviving but not moving on. Cancer Res. 2006; 66: 3963-6.

۵۲- نوری دلویی،محمدرضا و نیک پور، برزو. ژن درمانی در سرطان و پیشرفتهای آن. مجله رازی،شرکت پخش رازی، خرداد ماه ۱۳۷۸:سال دهم، شماره ۵ ، صفحات ۲۸-۹

53. Nakopoulou L, Stefanaki K, Panayotopoulou E, Giannopoulou I, Athanassiadou P, Gakiopoulou-Givalou H, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor 2/ Flk-1 in breast carcinoma: correlation with proliferation. Hum Pathol. 2002; 33: 863-70.
54. Hayes DF, Miller K, Sledge G. Angiogenesis as targeted breast cancer therapy. Breast. 2007; 16: s17-9.
55. Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition: implications for combining anti-VEGF and anti- EGFR agents. Mol Cancer Res.2007; 5: 203-20.
56. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2002; 406: 747-52.
57. Grushko TA, Blackwood MA, Schumm PL, Hagos FG, Adeyanju MO, Feldman MD, et al. Molecular-cytogenetic analysis of HER-2/ neu gene in BRCA1-associated breast cancers. Cancer Res. 2002; 62: 1481-8.
58. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, Penault-Llorca F, van der Vijver M, Parry S, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res. 2005; 11: 5175-80.
59. Laakso M, Loman N, Borg A, Isola J. Cytokeratin 5/14-positive breast cancer: true basal phenotype confined to BRCA1 tumors. Mod pathol. 2005; 18: 1321-8.
60. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. Clin Cancer Res. 2008; 14: 8019-26.
61. Weigelt B, Hu Z, He X, Livasy C, Carey LA, Ewend MG, et al. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer. Cancer Res. 2005; 65: 9155-8.
62. Hannemann J, Oosterkamp HM, Bosch CA, Velds A, Wessels LF, Loo C, et al. Changes in gene expression associated with response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol.2005; 23: 3331-42.
63. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med.2002; 347: 1999-2009.
64. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 560-9.
65. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med.2004; 351: 2817-26.
66. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative , estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol.2006; 24: 3726-34.
67. Lowery AJ, Miller N, McNeil RE, Kerin M. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. Clin Cancer Res. 2008;14: 360-5.

٦٨- نوری دلویی، محمدرضا ، الوندی ،احسان. ریز RNA:کوچک اما راهبردی و پررمزو راز (مقاله مروری) . مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ، ١٣٨٥: دوره ٦٤، شماره ٦، صفحه های ١٩-٥.