

Determination of allelic polymorphism of codon F31I of STK15 gene in invasive ductal breast carcinoma

Golmohammadi R^{1*}, Namazi MJ²

1- Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.

2- Department of Immunology and Parasitology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I. R. Iran.

Received April 25, 2015; Accepted October 19, 2015

Abstract:

Background: The carcinogenesis role of allelic polymorphism of codon F31I [T/A] of the serine/threonine kinase-15 (STK15) gene in geographic-dependent invasive ductal carcinoma is still controversial and worth to be studied. This study aimed to identify allelic polymorphisms of F31I codon in women with breast cancer compared to healthy controls in Sabzevar city, north-east Iran.

Materials and Methods: This descriptive analytical study was conducted on 200 women including 100 patients and 100 healthy controls. DNA samples were extracted using a standard kit and codon F31I was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The polymorphisms of different genotypes were identified by restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis and electrophoresis.

Results: The frequency of heterozygote phenylalanine/isoleucine (Phe/Ile) was 70 (35%) in the cancerous cases and 82 (41%) in controls. The frequency of homozygote isoleucine/isoleucine (Ile/Ile) was 30 (15%) in the patients and 18 (9%) in controls. The results did not show homozygote phenylalanine/phenylalanine (Phe/Phe) in either patients or controls. Moreover, there was a significant higher homozygote Ile/Ile in the patients compared to controls ($P<0.034$).

Conclusion: For the first time, the study reports that there is a significant higher rate for homozygote Ile/Ile in cancerous patients compared to controls in Sabzevar city. Therefore, determination of allelic polymorphism of F31I codon of STK15 can be a clinically valuable test for diagnosis, prognosis and treatment purposes in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Invasive ductal carcinoma, F31I codon, STK15 gene

*** Corresponding Author.**

Email: rahimgolmohammadi@yahoo.com

Tel: 0098 915 571 2573

Fax: 0098 514 444 5648

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2016; Vol. 19, No 6, Pages 520-526

Please cite this article as: Golmohammadi R, Namazi MJ. Determination of allelic polymorphism of codon F31I of STK15 gene in invasive ductal breast carcinoma. *Feyz* 2016; 19(6): 520-6.

بررسی پلی مورفیسم کدون F31I در کارسینومای مهاجم مجرایی بافت پستان

رحیم گل محمدی^{*} ، محمد جواد نمازی^۲

خلاصه:

سابقه و هدف: مطالعات موجود درباره نقش سرطان‌زایی آلل هوموزیگوتی و هترزیگوتی T/A کدون F31I ژن (Serine Threonine Kinase) در تومورهای مهاجم مجرایی سرطان پستان اطلاعات ضد و نقیضی ارایه می‌دهند. هدف این مطالعه مشخص کردن ژنتیپ‌های F31I ژن STK15 در کارسینومای مهاجم مجرایی سرطان پستان در مقایسه با نمونه‌های کنترل در شهرستان سبزوار بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی تحلیلی بر روی ۲۰۰ زن شامل ۱۰۰ نفرمتلا به کارسینومای مهاجم مجرایی و ۱۰۰ نفر سالم انجام گرفت. نمونه‌ها به‌وسیله کیت استاندارد استخراج شد و کدون F31I با استفاده از PCR تکثیر شده و پلی‌مورفیسم ژنتیپ‌های ژن STK15 با روش Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) تعیین شد.

نتایج: فراوانی ژنتیپ هترزیگوتی فنیل آلانین/ایزو‌لوسین (Phe/Ile) در نمونه‌های سرطانی و سالم به ترتیب ۷۰ (۳۵ درصد) و ۴۱ (۸۲ درصد) بود. فراوانی ژنتیپ هموزیگوتی ایزو‌لوسین/ایزو‌لوسین (Ile/Ile) نیز در نمونه‌های آدنوکارسینومای مهاجم مجرایی ۳۰ (۱۵ درصد) و در نمونه‌های سالم ۱۸ (۹ درصد) بود. ژنتیپ فنیل آلانین/فنیل آلانین (Phe/Phe) در هیچ‌کدام از موارد سرطانی یا سالم مشاهده نشد. هم‌چنین، نتایج نشان داد که آلل هوموزیگوت (Ile/Ile) در مبتلایان به سرطان (مورد) در مقایسه با موارد شاهد (سالم) به طور معنی‌داری بیشتر است ($P < 0.04$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه اولین گزارش در مورد ژنتیپ‌های F31I در سرطان پستان از سبزوار در ایران است که نشان می‌دهد فرم (Ile/Ile) در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی به‌طور معنی‌داری از افراد سالم بیشتر است. بنابراین می‌توان پیشنهاد کرد که تعیین ژنتیپ F31I ژن STK15 می‌تواند در تشخیص بهتر، تعیین پیش‌آگهی و چگونگی درمان کمک کننده باشد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، کارسینومای مهاجم مجرایی، کدون F31I، ژن STK15

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۴، صفحات ۵۲۰-۵۲۶

یکی از دلایل مقاومت به شیمی درمانی تغییرات ژنتیکی یا اپسی-ژنتیکی است که در سلول‌های تغییر شکل یافته به وجود می‌آید [۵]. یکی از جدیدترین ژن‌هایی که در فرآیند بقاء و پیش‌آگهی بر روی آن مطالعه می‌شود و در تقسیم سلولی (میتوز) در سرطان پستان فعال می‌شود، ژن STK15 می‌باشد. این ژن بر روی AURKA کروموزوم شماره ۲۰ (20q13.2) انسان قرار دارد و نیز نامیده می‌شود [۷،۶]. محصول ژن STK15 یک پروتئین است که از ۴۰۳ اسید آمینه تشکیل شده و این پروتئین دو بخش رگولاتوری و کاتولوگیک دارد که بخش کاتولوگیک آن فعال است- آنزیم‌های سلولی را افزایش می‌دهد؛ به‌طوری که بیان می‌شود نقش کینازی (آنژیمی) پروتئین STK15 قابل توجه می‌باشد [۸]. ژن STK15 (Aurora-A) مانند یک پروتونکروزن است که نه تنها در تومورهای بدخیم پوششی پستان بلکه در تومورهای بدخیم تخدمان، و سر و گردن به مقدار زیادی باعث افزایش بیان این ژن می‌شود، در حالی که ژن P53 یک مهارکننده تومور در سرطان است که دو نقش متفاوت را در تومورها دارد [۹،۱۰]. مکانیسم‌هایی که منجر به بیان ژن STK15 در سرطان می‌شود هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است [۱۱]. پروتئین این ژن چندین مکان را در

مقدمه

سرطان یکی از مشکلات سلامتی در دنیا محسوب شده و بافت پستان دومین محل شایع سرطان در خانم‌ها می‌باشد. این سرطان یکی از مهم‌ترین تومورهای بدخیم در دنیا محسوب می‌شود و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در خانم‌ها است [۱]. مطالعات جدید نشان دهنده افزایش بروز سرطان پستان در سال‌های اخیر در آسیا بوده است [۲]. میانگین سن شروع سرطان در برخی نواحی ایران کمتر از نواحی دیگر جهان است [۳]. هم‌چنین، بیش از ۹۰ درصد بیماران سرطانی که گرفتار متأسیاز شده‌اند، در برابر شیمی درمانی‌های معمول از خود مقاومت نشان می‌دهند [۴].

۱-دانشیار، گروه علوم تشریعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار
۲- استادیار، گروه میکروب و انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

*نشانی نویسنده مسئول:

سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریعی
تلفن: ۰۵۱۴۴۴۳۵۶۴۸ - ۰۹۱۵۵۷۱۲۵۷۳

پست الکترونیک: rahimolmohammadi@yahoo.com
تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷
تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۲۵

Forward: CTTTCATGAATGCCAGAAAGTT

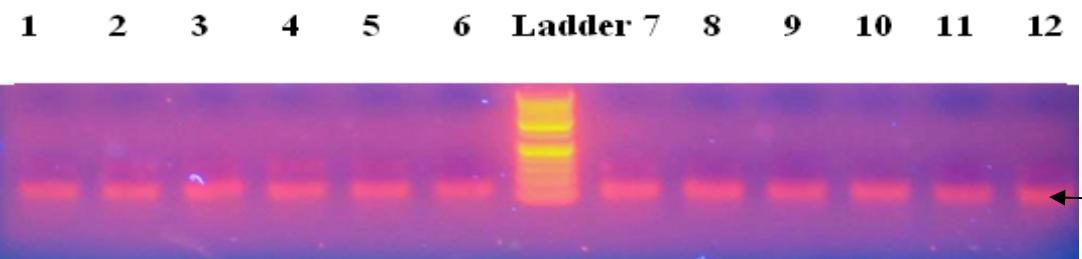
Reverse:TCTGCTTCTTCTGATTCTGAACC

متعاقب بهینه کردن شرایط مطلوب برای PCR از نظر گرادیانت درجه حرارتی، دمای 53°C به مدت ۶۰ ثانیه برای اتصال پرایمر به DNA و تکثیر قطعه مورد نظر در اگزون ۴ ژن STK15 استفاده شد. مقادیر استفاده شده برای واکنش زنجیره‌ای پلیمراز برای هر نمونه به ترتیب زیر بود: ۲/۵ μl F31I ژن DNA ۵ μl , ۱۰x buffer ۲/۵ μl , ۰.۲ μl آنزیم ۰/۸ μl (STK15)، ۰.۳ μl کلرید منیزیم ۰/۲۵ μl و ۰.۵ μl dNTP. با آب مقطر دوبار تقطیر شده (distilled water) حجم نهایی به ۲۵ میکرولیتر رسانده شد و سپس با دستگاه ترموسایکلر (Astech, Japan) طی ۳۸ چرخه تکثیر گردید [۱۹]. در مرحله بعد ۵ میکرولیتر از محصول PCR با ۱ میکرولیتر از dye Loading مخلوط گردید و سپس در چاهک‌های ۱/۵ درصد آگارز قرار داده شد و برای رنگ‌آمیزی DNA از Ethidium bromide استفاده شد. بعد از الکتروفورز مشخص گردید که طول قطعه محصول PCR ژن STK15 ۲۳۰ bp است. توضیح اینکه برای تکثیر کردن کدون STK15 ژن F31I به جز موارد ذکر شده در مطالعه فوق برای تمام نمونه‌ها حتی المقدور با شرایط یکسان انجام گرفت (شکل شماره ۱). برای تعیین ژنوتیپ محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمراز از روش PCR-RFLP با استفاده از آنزیم XapI (ApoI) به ترتیب زیر استفاده شد: ۱۰ μl PCR reaction mixture ۲ μl آنزیم Nuclease، ۱۸ μl water ۱۰x Tango free buffer ۲ μl و ۰.۲ μl XapI (ApoI) ۰.۲ μl Thermo Scientific Lithua (ApoI)-Thermo Scientific (nia). 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 قرار گرفت. طول قطعه تکثیر شده اگزون ۴ ژن STK15 ۲۳۰ bp بود و نیز طول قطعات هتروزیگوت (AT) و هموزیگوت (AA و TT) (AA و TT) برش خورده توسط آنزیم ApoI به ترتیب ۷۵ و ۱۵۵ زوج باز (bp) بود. در پایان الکتروفورز از نمونه‌ها عکس گرفته شد (شکل شماره ۲). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۶ و آزمون مجدد کای تجزیه و تحلیل شدند و برای همه آزمون‌ها $P < 0.05$ نشان‌گر اختلاف معنی‌دار بود.

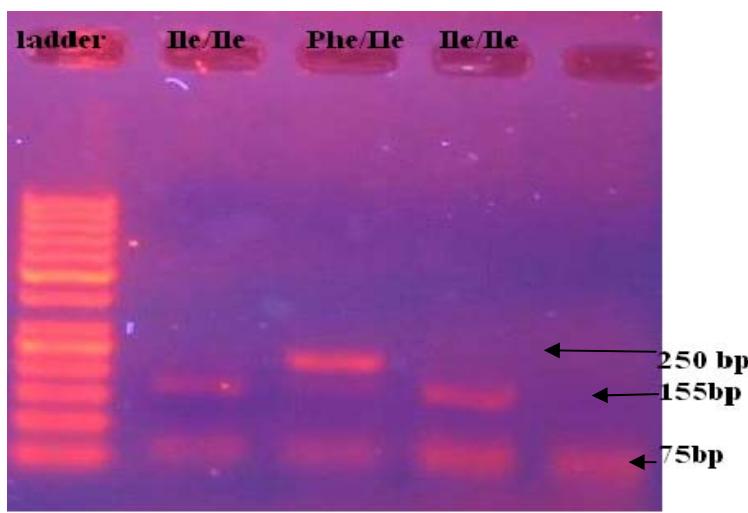
چرخه تقسیم سلوالی که checkpoint نامیده می‌شود، کترل می‌کند؛ به طوری که پروتئین STK15 در اعمالی هم‌چون تقسیم سانتروزوم، سیتواسکلتون و سیتوکینزیس مشارکت دارد و بیان بالای این ژن موجب بی‌ثباتی ژنوم و توسعه تومور می‌شود [۱۲]. ژن STK15 دو نوع پلی مورفیسم F31I و V571 دارد [۱۳]. در مطالعه‌ای که توسط David و همکارانش بر روی سرطان پستان از آمریکا گزارش شده است بین فرم همی زیگوتی F31I در خانم‌های متیوپوز و سرطان پستان ارتباط نشان داده شده است [۱۴]. بعضی گزارشات دیگر ارتباط سرطان پستان با پلی مورفیسم کدون T91A را در این ژن پیشنهاد داده اند [۱۵، ۱۶]. هرچند در مطالعات دیگری گزارش شده است که بین سرطان پستان و پلی مورفیسم-های کدون F31I ارتباطی وجود ندارد [۱۷، ۱۸]. به عبارت دیگر در مورد نقش سرطان زایی این پلی مورفیسم در سرطان پستان اطلاعات ضد نقیضی گزارش شده است و مهم‌تر اینکه تا کنون در مورد ژنوتیپ‌های F31I در بیماران مبتلا به سرطان پستان از ایران گزارشی در دست نیست. لذا این مطالعه طراحی شد تا ژنوتیپ-های کدون F31I اگزون ۴ ژن STK15 در بیماران مبتلا به سرطان پستان در شهرستان سبزوار را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی ۲۰۰ نمونه مشارکت داشتند که شامل ۱۰۰ نفر مبتلا به کارسینومای مهاجم مجرایی و ۱۰۰ نفر از افراد سالم بودند. از نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی پس از تشخیص پاتولوژی با استفاده از میکروتوم مقاطع ۵ میکرونی بلوك‌های پارافینی تهیه شد. از نمونه‌های سالم پس از همگن سازی با نمونه‌های سرطانی برای استخراج DNA به مقدار ۱/۵ میلی‌لیتر خون‌گیری انجام شد. نمونه‌ها داخل لولهای حاوی EDTA نیم مولار ریخته شده و در 20°C - نگهداری شد. DNA Genet bio, South Korea نمونه‌ها با استفاده از کیت استاندارد (Korea) استخراج گردید. سپس، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی کدون STK15 ژن F31I تکثیر گردید. پرایمرها به صورت لیوفلیزه تهیه شد و طبق بروتکل شرکت سازنده هر زوج از پرایمر پس حل کردن در آب مقطر دیونیزه استریل به حجم مورد نظر رسانده شد. dNTP خردباری شده به صورت ۱۰ میلی‌مولار بود که از آن محلول کار ۵ میلی‌مولار با استفاده از رقیق کردن در آب مقطر دیونیزه استریل تهیه شد. توالی پرایمرها برای تکثیر STK15 ژن F31I عبارت بودند از [۸]:



شکل شماره ۱- محصول PCR کدون F31I ژن (STK15) بعد از optimize کردن شرایط در آگاروز ۱/۵ درصد. وزن مولکولی استاندارد (Ladder) (100bp) شماره های ۱ تا ۶ نمونه های سرطانی و شماره های ۷ تا نمونه های ۱۲ سالم را نشان می دهد. پیکان طول قطعه مورد نظر که ۲۳۰ bp دارد را نشان می دهد.



شکل شماره ۲- محصول PCR-RFLP را بعد از اضافه کردن آنزیم ApoI نشان می دهد. کدون F31I kinase (STK15) ژن (Serine/threonine) پیکان ها طول قطعات را پس از هضم ژنتوتیپ هتروزیگوتوی (Phe/Ile) ژنتوتیپ هموزیگوتوی (Ile/Ile) نشان می دهد.

بود. فراوانی ژنتوتیپ هموزیگوتوی (Ile/Ile) در نمونه های آدنوکارسینومای مهاجم مجرایی ۳۰ (۱۵ درصد) و در نمونه های سالم ۹ (۱۸ درصد) مشاهده شد (جدول شماره ۱). ژنتوتیپ (Phe/Phe) در نمونه های سرطانی و افراد سالم مشاهده نشد. بین نوع ژنتوتیپ در گروه های مبتلا به سرطان (مورد) و شاهد (سالم) از نظر آماری تفاوت معنی دار بود ($P<0.034$).

نتایج

در پژوهش حاضر حداقل سن در مبتلایان به کارسینومای مهاجم مجرایی ۲۵ و حداقل سن ۸۶ سال بود. سن افراد سالم حداقل و حداقل به ترتیب ۲۳ و ۸۰ سال بود. هم چنان، میانگین سن بیماران مبتلا به سرطان و افراد سالم به ترتیب $47/25\pm12/80$ و $48/08\pm12/50$ سال بود. فراوانی ژنتوتیپ هتروزیگوتوی (Phe/Ile) در نمونه های سرطانی و سالم به ترتیب ۷۰ (۳۵ درصد) و ۸۲ (۴۱ درصد)

جدول شماره ۱- مقایسه فراوانی ژنتوتیپ پلی مورفیسم اگرلون ۴ کدون F31I ژن STK15 در نمونه های مهاجم مجرایی پستان و سالم

ژنتوتیپ	سرطانی درصد	سالم درصد	تعداد کل درصد
فنیل آلانین / ایزولوسین	%۷۶	%۴۱	۱۵۲
ایزولوسین / ایزولوسین	%۲۴	%۹	۴۸

آزمون مجدد کای ارتباط معنی دار آماری بین گروه شاهد (سالم) و مورد (سرطانی) نشان داد ($P<0.034$).

پڑھ

گزارشات دیگر نیز نشان می دهد که بین بیان بالای ژن STK15 (AURKA) و مقاومت به شیمی درمانی با داروی Taxol سرطان پستان ارتباط وجود دارد [۲۷]. مطالعه حاضر با گزارشات فوق هم خوانی دارد. علی رغم اینکه گزارشات متعددی وجود دارند که تأیید می کنند که بین بیان بالای ژن STK15 و فرم هموزیگوتی Ile/Ile با سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود دارد [۲۸]، اما گزارشاتی دیگری وجود دارند که نشان می دهند بین پلی مورفیسم آلل هموزیگوتی F31II که اسید آمینه ایزولوسین را کد می کند و سرطان پستان ارتباط معنی داری وجود ندارد. در همین راستا گزارشی از سرطان پستان در زنان بریتانیایی وجود دارد که نشان می دهد بین فرم هموزیگوتی Ile/Ile و سرطان زایی پستان ارتبا ط معنی داری وجود ندارد [۲۹]. لذا، می توان گفت نقش سرطان زایی پلی مورفیسم F31II تحت تاثیر ناحیه جغرافیایی قرار دارد و مطالعات بیشتری در مورد تعیین ژنوتیپ ژن F31II در نواحی دیگر جغرافیایی ایران در بیماران مبتلا به سرطان لازم است. رشد و پیشرفت سرطان پستان تحت تاثیر فاکتورهای دیگری نیز قرار دارد که می توان به وجود و یا عدم بیان گیرندهای هورمونی در سلولهای بدخیم یا بیان ژن های دیگری همچون P53 که در چرخه مرگ سلولهای بدخیم فعال می شود، اشاره کرد. هم چنین، گرید و مرحله تومور را هم باید مد نظر داشت که در فرآیند درمان و پیش آگهی بیماری مهم هستند.

نتیجہ گیری

مطالعه حاضر اولین گزارش در مورد زنوتیپ‌های F31I در سرتان پستان از ایران است. در این مطالعه فرم هتروزیگوتوی کدون (Phi/Ile) در نمونه‌های سالم و فرم هموزیگوتوی کدون (Ile/Ile) در نمونه‌های کارسینومای مهاجم مجرایی بیشتر مشاهده شد. بنابراین، احتمال داده می‌شود که ژنوتیپ (Ile/Ile) در افزایش سرتان پستان نقش داشته باشد. تعیین ژنوتیپ F31I رن STK15 می‌تواند در پیش آگهی و نوع درمان کمک کننده باشد.

تشکر و قدردانی

از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار به خاطر تصویب و تامین هزینه‌های طرح تشرک به عمل می‌آید. همچنین، از پاتولوژیست محترم جناب آفای دکتر مهاجری و سرکار خانم مسعودیان کارشناس ارشد آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی به خاطر همکاری در اجرای بخشی‌هایی از کارهای آزمایشگاهی پروژه حاضر قادردانی می‌نمائیم.

(Phe/Ile) در مطالعه حاضر ژنوتیپ فرم هتروزیگوتویی (F31I) کدون اگزون ۴ STK15 در کارسینومای مهاجم مجريابی در نمونه‌های سالم ۸۲ مورد (۴۱ درصد) و در نمونه‌های سرطانی ۷۰ مورد (۳۵ درصد) بود. ژنوتیپ هتروزیگوتویی (phe/Ile) تفاوت معنی دار آماری را بین گروه مبتلا به سرطان و شاهد نشان داد. گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که پلی مورفیسم‌های ژنی در سرطان پستان که دومین سرطان کشنده در خانم‌ها می‌باشد، وابسته به ناحیه جغرافیایی است [۲۰]. گزارش شده است که آلل‌های هتروزیگوتویی و هموزیگوتویی پلی مورفیسم ژنی STK15 F31I که Phe/Phe و Ile/Ile را کد می‌کند از یک ناحیه به ناحیه دیگر تفاوت دارد [۲۱]: به طوری که بین شکل هموزیگوتویی آلل‌کی که اسید آمینه (Ile/Ile) را کد می‌کند با سرطان زایی پستان در زنان آسیایی و نواحی قفقاز ارتباط معنی داری وجود دارد [۲۱]. در مطالعه حاضر ژنوتیپ F31I آلل Ile/Ile در نمونه‌های مهاجم مجرایی کارسینومای پستان به طور معنی داری بیشتر از نمونه‌های شاهد بود. بنابراین موافق با گزارش یاد شده می‌توان احتمال داد ژنوتیپی که اسید آمینه Ile/Ile را کد می‌کند در سرطان زایی مهاجم مجرایی پستان در سبزوار نقش داشته باشد. در همین راستا گزارشات دیگری نیز نشان می‌دهد که بیان بالای ژن STK15 و سرطان زایی ارتباط مستقیم وجود دارد؛ به طوری که بیان زیاد این ژن از طریق افزایش فعالیت در دوک تقسیم سلولی و دوپلیکاسیون ستروزوم موجب ناپایداری کروموزومی و ترانسفورمیشن در سلول‌های پستانداران می‌شود که در نهایت منجر به رشد سریع تومور می‌گردد [۲۲]. مطالعه‌ای که توسط Staffs و همکارانش در سال ۲۰۱۰ از فنلاند گزارش شده است، نشان می‌دهد که از ۱۲۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان ۲۱ درصد از آنها افزایش بیان ژن STK15 را نشان می‌دهند، همچنین بین Amplification ژن و محصول آن نیز یک ارتباط معنی داری وجود داشته است [۲۳]. گزارشی که توسط Zou و همکارانش در سال ۲۰۱۲ از کشور چین در مورد سرطان پستان شده است، نشان می‌دهد که افزایش بالای ژن STK15 باعث مهار اتوفازی و مقاومت شیمی درمانی را موجب می‌شود، در نتیجه منجر به پیش آگهی بد بیماری می‌شود [۲۴]. در مطالعه Ruan و همکارانش در سال ۲۰۱۱ گزارش شده است که بین بیان بالای ژن STK15 (AURKA) و سرطان پستان ارتباط قوی وجود دارد و بیان بالای این ژن موجب بیشرفت تومور می‌شود البته فاکتورهای هورمونی در این فرآیند تاثیر دارند [۲۵]. همچنین، بیان گردیده است که بین پلی مورفیسم F31I این ژن با ژن BRCA1 در سرطان پستان ارتباع طی وجود دارد [۲۶].

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): 637-46.
- [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): 871-5.
- [4] Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005; 205(2): 275-92.
- [5] Michor F, Nowak MA, Iwasa Y. Evolution of resistance to cancer therapy. *Curr Pharm Des* 2006; 12(3): 261-71.
- [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: 103-18.
- [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): 281-3.
- [9] Golmohammadi R, Namazi MJ, Nikbakht M, 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): 215-6.
- [10] 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): 81-3.
- [11] 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; 15; 73(2): 953-66.
- [12] 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.
- [13] Staff S, Isola J, Jumppanen M, Tanner M. Aurora-A gene is frequently amplified in basal-like breast cancer. *Oncol Rep* 2010; 23(2): 307-12.
- [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): 81-3.
- [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): 206-12.
- [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): 175-9.
- [18] Pickard 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; 30; 5(14): 5428-38.
- [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] 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): 2149-53.
- [21] 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): 956-63.
- [22] Nikanova 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): 661-87.
- [23] Staff S, Isola J, Jumppanen M, Tanner M. Aurora-A gene is frequently amplified in basal-like breast cancer. *Oncol Rep* 2010; 23(2): 307-12.
- [24] 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): 1798-810.
- [25] Dai Q, Cai QY, Shu XO, Ewart-Toland A, Wen WQ, Balmain A, 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): 2065-70.
- [26] Ruan Y, Song AP, Wang H, Xie YT, Han JY, Sajdk 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): 535-43.
- [27] 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): 739-46.

- [28] Tang W, Qiu H, Ding H, Sun B, Wang L, Yin J, et al. Association between the STK15 F31I polymorphism and cancer susceptibility: a meta-analysis involving 43,626 subjects. *PLoS One* 2013; 13; 8(12): e82790.
- [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; 19; 98(14): 1014-8.