

ترکیب جنبه‌های مولکولی سرطان پستان با هورمون درمانی

مهتا مظاهری^{۱*}، طیبه ربانی‌نیا^۲

۱. دانشیار ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
 ۲. کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات نوآوری پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد مشهد، مشهد، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۶ آذر ۱۳۹۴
 تاریخ پذیرش: ۲۱ فروردین ۱۳۹۵

اهداف: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان است که فاکتورهای مختلف ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بر آن مؤثر است. هورمون استروژن یکی از فاکتورهای مؤثر در بروز این سرطان به حساب می‌آید. این فاکتور منجر به ایجاد یک سری تغییرات و آغاز و پیشرفت سرطان پستان می‌شود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق اساس مولکولی سرطان پستان، اثر فاکتورهای رشد، هورمون استروژن و گیرنده‌های استروژنی در وقوع سرطان، استفاده از داروهای آنتی‌استروژنی نظیر تاموکسیفن در درمان سرطان پستان و سازوکارهای مقاومت در برابر این داروها بررسی شده است. از پایگاه‌های اطلاعاتی NCBI، PUBMED، Google Scholar و OVID MEDLINE در جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز استفاده شد.

یافته‌ها: افزایش هورمون استروژن و گیرنده استروژنی به شدت در وقوع سرطان پستان مؤثر است. تاموکسیفن درمان کمکی استاندارد برای زنان با سرطان پستان از نوع گیرنده مثبت استروژن (ER-positive) است، اما گاهی مقاومت ذاتی یا اکتسابی به اندوکراین درمانی وجود دارد.

نتیجه‌گیری: داروهای آنتی‌استروژنی نظیر تاموکسیفن نقش مهمی در سرطان‌های پستان وابسته به استروژن دارد و مانع از اتصال استروژن به گیرنده خود در سرطان‌های ER+ می‌شود. دانستن اساس مولکولی سرطان پستان برای رسیدن به شیوه درمانی مؤثر و غلبه به مقاومت مهم است.

کلیدواژه‌ها:

استروژن، تاموکسیفن، سرطان پستان، هورمون درمانی.

مقدمه

پروتئوکوزن‌ها، غیرفعال شدن ژن‌های مهارکننده تومور و در نهایت تکثیر سلولی بی‌رویه و عدم ورود سلول به مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوز می‌شود [۶] که نتیجه آن شروع سرطان پستان است [۷].

بیشتر موارد سرطان پستان خودبه‌خودی است [۸]، اما مطالعه دوقلوها نشان می‌دهد که فاکتورهای وراثتی عامل ۲۰-۳۰ درصد سرطان پستان است [۹]. تغییرات ژنتیکی از طریق جهش در سلول‌های جنسی به ارث می‌رسد یا از طریق جهش در سلول‌های سوماتیکی حاصل می‌شود. جهش سوماتیکی ممکن است به سبب قرار گرفتن در معرض عوامل سرطان‌زای محیطی، چه فیزیکی (مانند اشعه‌های یونیزه‌کننده)، چه شیمیایی (مانند هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای یا نیتروز اوره آز)

سرطان پستان از شایع‌ترین نوپلازی‌ها در زنان است [۱] و ۱۰ درصد زنان را در جهان متأثر می‌کند [۲]. سرطان سینه، از جمله اولین عوامل مرگ وابسته به سرطان در خانم‌هاست [۳]. سرطان پستان بیماری مزمن و هتروژنی است که ممکن است سال‌ها بعد از تشخیص اولیه و درمان دوباره برگشت کند [۴]. پس از گذشت ده‌ها سال بررسی‌های مولکولی، نشان داده شده است که آنالیز بیان ژن در ارتباط با استرس‌های زیستی و غیرزیستی در تمام رده‌های جانوری یکی از راه‌های تشخیصی دقیق در بازنگری جنبه‌های قدیمی تشخیص و کنترل انواع بیماری‌ها به‌ویژه سرطان‌ها را فراهم می‌کند [۵]. تجمع آسیب‌های ژنتیکی و تغییرات اپی‌ژنتیک، باعث فعال شدن

* نویسنده مسئول: مهتا مظاهری

نشانی: یزد، بلوار پرفسور حسابی، بلوار شهدای گمنام، پردیس دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید صدوقی، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک
 تلفن: ۰۹۱۲۴۵۴۷۰۳۰

رایانه: mazaheri54@yahoo.com

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۴، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، ص ۹-۱۵.

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

در غدد پستانی چشم‌انداز مهمی را برای درمان و پیشگیری بالقوه بیماری فراهم می‌کند [۱۹].

اساس مولکولی فعالیت استروژن و سرطان‌زایی آن

استروژن در تحریک تکثیر اپی‌تلیومای نرمال و نئوپلازی پستان نقش مهمی دارد [۱۵]. استرادیول به‌طور موضعی در غدد پستانی عمل می‌کند و سنتز DNA را تحریک و سرعت شکل‌گیری جوانه را زیاد می‌کند [۲۰]. تأثیر استروژن بر فعالیت تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال پستان میانجی سه سازوکار متفاوت هدایت محسوب می‌شود و با بیماران گیرنده مثبت استروژن (ER^+)، نسبت به بیماران استروژن گیرنده (رسپتور) منفی (ER^-) پیوستگی محکم‌تری دارد. نئوپلازی‌های $ER(+)$ و $ER(-)$ از مسیرهای سبب‌شناسی مختلف حاصل می‌شود [۲۱]. حداقل سه سازوکار برای سرطان‌زایی استروژن مطرح شده است که شناخته‌شده‌ترین آن‌ها، تحریک تکثیر سلولی از طریق فعالیت هورمونی با گیرنده آن است [۲۲].

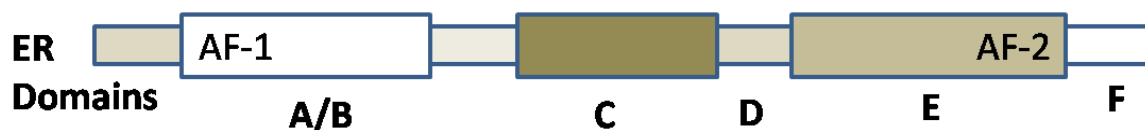
فعالیت هورمونی با واسطه گیرنده

فعالیت بیولوژیکی استروژن در سلول‌های بیان‌کننده گیرنده استروژنی (ER) ویژه با تمایل بالا، با فعال شدن گیرنده با لیگاند شروع می‌شود و با تشکیل همودایمر، اتصال به پرموتر ER ‌های ویژه شامل عناصر پاسخ به استروژن و در نهایت به فعال‌سازی رونویسی ER ‌های هدف ختم می‌شود. در حقیقت، سطوح بیان ER در بافتی اختصاصی شاخص درجه پاسخ به استروژن استفاده می‌شود. اکثر کارسینوماهای پستان انسانی به‌طور اولیه برای $ER(+)$ است. رشد آن را استروژن‌ها تحریک می‌کند و با ضد استروژن‌ها مهار می‌شود. ER متعلق به خانواده بزرگ گیرنده‌های هسته‌ای و دارای دو زیرگروه گیرنده مثبت و منفی استروژن است [۲۳] و هر کدام از طریق ژن جداگانه‌ای (به ترتیب گیرنده استروژن ۱ ($ESR1$) و گیرنده استروژن ۲ ($ESR2$)) کد می‌شود. ژن $ER\alpha$ ($ESR1$) روی کروموزوم ۶ در جایگاه 6q25.1 قرار گرفته است، شامل هشت اگزون کدکننده پروتئینی با ۵۹۵ آمینواسید (66kda) (شکل ۱) [۲۴].

و چه بیولوژیکی (مانند ویروس‌ها) اتفاق بیفتد [۱۰]. استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان پستان با ژن‌های متعددی کنترل می‌شود [۱۱] که در سه گروه طبقه می‌شود: گروه نخست شامل ژن‌های با نفوذ بالا و ویژگی‌های به‌خوبی شناخته‌شده شامل ژن مستعدکننده سرطان سینه ۱ و ۲ ($BRCA1$ ، $BRCA2$)، ژن مسئول پروتئین فسفاتاز تنسین ($PTEN$)، ژن سرکوبگر تومور TP53، ژن سرین/ترئونین کیناز ($STK11$)، و ژن کاده‌رین-۱ ($CDH1$) است که آزمایش‌های ژنتیکی آن در دسترس است. حدود نیمی از افراد، جهش‌های مستعدکننده در $BRCA1$ ، $BRCA2$ ، $PTEN$ ، TP53 را دارند [۸].

گروه دوم ژن‌های مستعدکننده سرطان با نفوذ متوسط شامل ژن آتاکسی تانجکتازیای جهش‌یافته (ATM)، ژن سرکوب‌کننده تومور ($CHEK2$)، و ژن‌های تعامل‌کننده با شامل ژن مستعدکننده سرطان سینه ($BRIP1$ ، $BRAD1$ و $PALB2$) را تشکیل می‌دهد.

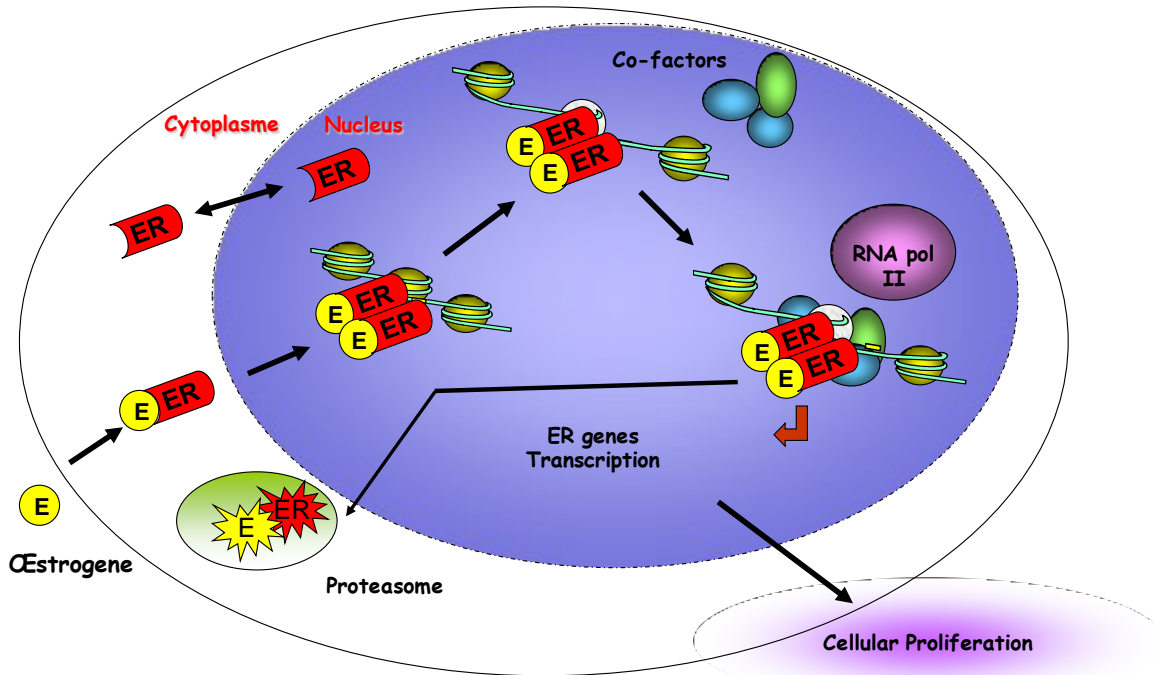
در نهایت، گروه سوم شامل گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی ($FGFR2$)، آلل‌های مستعدکننده سرطان با نفوذ پایین را دربرمی‌گیرد. امروزه، بررسی‌های مولکولی متعددی برای شناسایی استعداد ژنتیکی، انتخاب نوع درمان و ریسک بازگشت بیماری وجود دارد که شناخته‌شده‌ترین آن‌ها عبارت است از تراشه انکو تایپ ($Oncotype DX$)، و تراشه ماماپرینت ($MammaPrint$ test) [۱۲]. ریسک فاکتورهای اصلی و مسئول سرطان سینه عبارت است از جنس مؤنث، شروع زودرس قاعدگی، اولین زایمان در سنین بالا، کوتاهی دوره شیردهی، یائسگی دیررس، چاقی بعد از یائسگی، و طولانی شدن مدت استروژن‌درمانی [۱۳]. بنابراین، ریسک سرطان پستان به انواعی از فاکتورهای هورمونی و جنسی وابسته است [۱۵، ۱۴]. در بین تأثیرات هورمونی، نقش اصلی به هورمون استروژن نسبت داده می‌شود [۱۶]. تقریباً ۷۰ درصد از سرطان‌های پستان وابسته به هورمون است که گیرنده‌های استروژنی ($ER\alpha$) در ظهور این بیماری نقش اساسی ایفا می‌کند [۱۷، ۱۸]. متأسفانه، سازوکارهای مولکولی اساسی و مؤثر در گسترش سرطان پستان کاملاً شناخته نشده است. درک بهتر عوامل اختصاصی و سازوکارهای مولکولی مسئول تشکیل، تمایز، و گسترش سرطان



شکل ۱. دامنه‌های گیرنده استروژن. دامنه A/B: ناحیه فعال‌کننده نسخه‌برداری در غیاب هورمون، دامنه C: ناحیه اتصال به DNA، دامنه D: ناحیه متصل‌کننده ناحیه C و D، دامنه E: ناحیه اتصال به هورمون و فعال‌کننده نسخه‌برداری در حضور هورمون، دامنه F: ناحیه C ترمینال با طول متغیر که هنوز وظیفه آن کاملاً مشخص نیست.

(HSP) به‌ویژه HSP70 و HSP90 است [۲۶-۲۸]. مشخص شده است که نسبت کمی از ER α متصل‌نشده در سیتوپلاسم، با انتقالات پویا بین سیتوپلاسم و هسته در سلول‌های زنده وجود دارد و این نقل‌وانتقالات ER α به‌وسیله تیمار با استروژن به‌طور مشخص تحت تأثیر قرار می‌گیرد (شکل ۲) [۲۹].

استفاده از تکنیک‌های مختلف شامل تحقیقات ایمنوسیتوشیمیایی نشان داده است ER α چه در حضور یا عدم حضور هورمون بیشتر در هسته وجود دارد [۲۵]. در مطالعات انجام‌شده بر اساس ترکیب GFR-ER، ER α متصل‌نشده به لیگاند در سیتوپلاسم و هسته وجود دارد و در مجموعه‌ای با پروتئین‌های همراه محافظتی مثل پروتئین‌های شوک حرارتی



شکل ۲. مسیر سیگنالینگ وابسته به گیرنده استروژن

10F اپی‌تلایل پستان انسان اثبات شده است [۳۱، ۳۲].

نقش هورمون درمانی در مهار رشد تومورهای پستانی

برای نخستین بار در سال ۱۸۹۶ جراحی به نام بتسون، گزارش داد که کاهش پیشرفت سرطان پستان در پاسخ به اووفورکتومی در زنان قبل از سن یائسگی رخ می‌دهد [۳۳]. درمان‌های رایج سرطان پستان بر در دسترس بودن متغیرهای پاتولوژیکی کلینیکی قوی و تعداد کمی نشانگرهای بیولوژیکی تکیه دارد. تاموکسیفن (Nolvadex) استاندارد طلایی در درمان زنان با سرطان پستان ER α (+) استفاده می‌شود [۳۴]. اگرچه فرض شده است متابولیت ۴، هیدروکسی تاموکسیفن (OHT; 4-hydroxytamoxifen) حد واسط اولیه‌ای است که با آن تاموکسیفن اثر ضد سرطانی‌اش را اعمال می‌کند، متابولیت دیگری از تاموکسیفن به‌نام اندوکسیفن (Endoxifen) کشف شد که در کبد با سیتوکروم P450 توسط سیستم آنزیمی از

فعالیت مسیر رونویسی ER α نه تنها با هورمون‌ها بلکه به کمک یک سری پروتئین‌های تنظیمی به نام فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های کمکی تنظیم می‌شود. تنظیم‌کننده‌های کمکی در مجموعه‌هایی با ER α در مسیر وابسته به لیگاند به‌کار می‌رود. تنظیم‌کننده‌های کمکی مانند هیلتون استیل ترانسفراز (HACT) هیستون دیستیل ترانسفرازها (HDAC)، باعث بازآرایی کروماتین می‌شود و محیط مجاز یا غیرمجاز از لحاظ رونویسی ایجاد می‌کند [۲۹، ۳۰]. علاوه بر این مسیر ژنومی، گیرنده استروژن با فعالیت غیرژنومی خود و نیز با عملکرد متقابل با مسیرهای فاکتور رشد مانند HER2 نقش مهمی در تومورهای پستان دارد. به‌دلیل، حالت چندگانه فعالیت‌ها (ژنومی کلاسیک، ژنومی غیرکلاسیک، و غیرژنومی)، گیرنده استروژن در پیشرفت تومور پستان نقش بسزایی دارد و جنبه‌های درمانی مهمی دارد. در مدل آزمایشگاهی درون سلولی توسعه‌یافته، کارسینوزن بودن استروژن در سلول‌های MCF-

تغییرات اپی‌ژنتیکی نسبت به جهش‌های ژنتیکی، این تغییرات هدف‌های درمانی مناسبی است. بنابراین، پیشرفت‌های بعدی در مراقبت پزشکی برای بیماران سرطان پستان، به درکی بهتر از نقش‌هایی بستگی خواهد داشت که تغییرات اپی‌ژنتیکی در مقاومت اندوکراین ایفا می‌کنند [۴۴]. گزارش‌های متعددی مبنی بر توانایی DNA متیل ترانسفرازها (DNMTs) و هیستون داستیلازها (HDAC) به‌عنوان اهداف اپی‌ژنتیکی درمان سرطان، برای بازیابی فعالیت ER α در سرطان پستان تمرکز می‌کنند [۴۵]. یکی دیگر از مهم‌ترین دلایل مقاومت به تاموکسیفن مقاومت متابولیکی به‌علت وجود پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده، مانند سیتوکروم P450، است که عملکرد مخلوط با سیستم اکسیداز دارد [۴۶].

در وقوع طبیعی جهش ER α ، تاموکسیفن آگونیستی شناخته‌شده است و ایجاد مقاومت می‌کند. این در حالی است که بیش از ۹۰ درصد تومورهای ER/PR(-) به آنتی‌استروژن‌ها پاسخ نمی‌دهند [۴۷]. تعدادی از بررسی‌ها نتایجی را با توجه به عملکردهای ممکن ER β گزارش دادند که مسیر سیگنال دادن را با ایزوفرم دیگری در راه‌های مختلف، بسته به ساختار پروموتور یا لیگاند، نشان می‌دهد [۴۸]. برای مثال، اتصال تاموکسیفن فعالیت آگونیستی ER β را در پی دارد. امروزه، روشن است که میزان ER α /ER β طی سرطان‌زایی تغییر می‌کند. بیان ER α افزایش می‌یابد و ER β در سرطان‌های اولیه پستان کاهش می‌یابد؛ درحالی‌که بیان هر دوی آن‌ها در بیشتر سرطان‌های مهاجم کاهش می‌یابد [۴۹]. چندین مطالعه نقش تنظیم‌کننده‌های کمکی را شرح داده است که به‌طور معناداری بر رونویسی به‌واسطه ER α اثر می‌گذارد. برای مثال، گزارش شده است که ژن *AIB1* در چهار تا از پنج رده سلولی سرطان پستان ER α (+) تکثیر می‌شود و در اکثر سرطان‌های پستان اولیه، بیان بسیار بالا دارد [۵۰]. شانگ و همکاران علت فعالیت استروژنی تاموکسیفن در رحم را به‌دلیل سطح بالای بیان فعال‌کننده کمکی گیرنده استرویدی (SRC-1) بیان کرده‌اند.

در مدل موش‌های دچار نقص ایمنی (nude mouse)، مهار پیشرفت رشد سلول‌های MCF-7 و مقاومت حاصل شده به تاموکسیفن، ارتباط با احیای سطح مهارکننده (N-COR) دارد [۵۱]. بنابراین، به‌دست‌آوردن عملکرد فعال‌کننده کمکی یا از دست دادن عملکرد مهارکننده کمکی یا تغییر در تعادل تنظیم‌کننده‌های کمکی ممکن است در مقاومت به آنتی‌استروژن‌ها مثل تاموکسیفن نقشی مهمی داشته باشد [۲۲]. مستندات کلینیکی و تجربی پیشنهاد می‌کند که بیان

NDT تشکیل می‌شود. اندوکسیفن با ۴ هیدروکسی تاموکسیفن با توان باندشدن به ER α و مهار پیشرفت سرطان پستان برابر است [۳۵]. تاموکسیفن قدیمی‌ترین (Selective SERM (Estrogen Receptor Modulators) مورد استفاده مداوم در کلینیک است. اندوکسیفن متابولیت فعال تاموکسیفن، دارویی است که در درمان سرطان پستان استفاده می‌شود. برای استفاده‌های کلینیکی، تاموکسیفن باید با سیتوکروم P450 (CYP2D6) به اندوکسیفن تبدیل شود [۳۶]. بیماران با فعالیت کم یا فقدان فعالیت سیتوکروم P450 ممکن است کمتر از درمان با تاموکسیفن نفع ببرند. حد بهینه‌ای برای غلظت اندوکسیفن برای رسیدن به نتیجه خوب درمانی وجود دارد. حتی غلظت‌های بالای اندوکسیفن ممکن است وقوع دوباره سرطان را القا کند [۳۷]. تاموکسیفن با کاهش ۴۳ درصدی ریسک سرطان پستان تهاجمی مرتبط است [۳۸]. رایج‌ترین عوارض جانبی شامل علائم یائسگی مانند گرگرفتگی، خشکی واژینال، تغییرات خلق و خو و حالت تهوع است. تاموکسیفن ریسک سرطان اندومتريال و علائم ترومبومبولی را افزایش می‌دهد [۲۲]. بنابراین تلاش‌ها برای یافتن جایگزین مناسب ادامه دارد.

مقاومت به هورمون درمانی

مولکول‌هایی که برای درمان تومورهای بیان‌کننده گیرنده مثبت استروژن (ER α +) استفاده می‌شود سال‌ها تأثیرات درمانی خود را نشان داده‌اند. اگرچه آنتی‌استروژن درمانی درمان مؤثرتری برای زنان با سرطان‌های پستان ER α (+) است، متأسفانه بسیاری از بیماران با سطح قابل‌ملاحظه‌ای از ER α مقاومت به اندوکراین درمانی را به‌صورت مقاومت اولیه یا اکتسابی توسعه می‌دهند. سازوکارهای این مقاومت دقیق شناخته‌نشده است. امروزه، تلاش قابل‌ملاحظه‌ای برای تشخیص مسیرها و سایر فاکتورهایی مؤثر بر مقاومت انجام می‌شود تا درمان‌های جدید برای غلبه بر مقاومت اندوکراین توسعه یابد [۳۹]. تاموکسیفن بیشترین درمان استفاده‌شده در سرطان سینه با بیان گیرنده استروژن است که بقای بیماران را به میزان زیادی بهبود می‌بخشد. اگرچه مانع خیلی مهم مقاومت ذاتی یا اکتسابی به این درمان است، حدود ۵۰ درصد بیماران با گیرنده مثبت استروژن (ER α +) برای پاسخ به تاموکسیفن شکست می‌خورند. به‌علاوه، اکثر بیماران که در شروع واکنش خوبی به تاموکسیفن دارند مقاوم می‌شوند [۴۰، ۴۱]. بسیاری از این موارد با تغییرات ژنتیکی ایجاد شده است. بر سازوکارهای تنظیم ژنی اپی‌ژنتیک در توسعه مقاومت به اندوکراین دلایل متعددی دلالت می‌کند [۴۲، ۴۳]. به‌دلیل برگشت‌پذیری

سینه ER(+) است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مهار پروتئین فعال‌کننده میتوزن (MAPK) بیان دوباره ER α را باعث می‌شود و حساسیت به اندوکراین درمانی را بازمی‌گرداند. به علت مسیرهای چندگانه فعالیت استروژن (مسیرهای ژنومی و غیرژنومی)، گیرنده استروژن نقش مهمی در توسعه سرطان پستان دارد. در این مقاله مروری، سازوکار مولکولی فعالیت آنتی‌استروژن‌ها، درک و دستکاری سازوکارهای سلولی متأثر از بیان ER α در بازگرداندن حساسیت به اندوکراین درمانی، فاکتورهای مقاوم به اندوکراین درمانی و راه‌های جدید برای درمان سرطان‌های پستان ER α بحث شده است. تاموکسیفن، اندوکسیفن، فولوستران (Fulvestrant) یا فاسلِدوکس (Faslodex) داروهای آنتی‌استروژن در درمان سرطان پستان استفاده می‌شود، البته نقش مهارکننده‌ها و فعال‌کننده‌های کمکی را در مقاومت به آنتی‌استروژن‌ها نمی‌توان نادیده گرفت. مقاومت به اندوکراین درمانی، مشکلی چندعاملی است و سازوکارهای مختلفی ممکن است برای عدم حساسیت به تاموکسیفن و داروهای آنتی‌استروژنی دیگر دخیل باشد. امروزه، تعداد کمی از این سازوکارها مثل مسیرهای ترکیب‌شده کوفاکتور تکثیرشونده در سرطان سینه AIB1 و ژن مسئول پروتئین دریافت‌کننده تیروزین (ERBB2) در جنبه‌های کلینیکی سرطان پستان مقاوم به تاموکسیفن تأیید شده است، جزئیات مولکولی این وقایع ناشناخته باقی‌مانده است و نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

بالای گیرنده‌های فاکتور رشد در سرطان پستان، به‌خصوص اعضای خانواده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی/گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ EGFR/HER2 با مقاومت به اندوکراین درمانی، به‌ویژه به تاموکسیفن، ارتباط دارد [۵۲]. به‌طور معمول، تخمین زده می‌شود که ژن HER-2 در ۳۰ درصد سرطان‌های پستان تکثیر می‌شود. بنابراین، فعالیت بالای مسیر سیگنال‌دهی HER2 به فقدان کامل بیان ER به‌عنوان سازوکار مقاوم به اندوکراین درمانی منجر می‌شود [۵۳]. به‌علاوه، فعالیت کینازهای مختلف مانند MAPK، پروتئین کیناز A مقاومت به تاموکسیفن در تومورهای پستان را افزایش می‌دهد. برای مثال، فسفریله شدن به‌واسطه PKA [S305]، در ناحیه لولای ER α ، تاموکسیفن را به‌سوی فعال‌کننده کمکی‌اش، SRC-1، جهت‌گیری دوباره می‌دهد. این جهت‌گیری باعث به‌کارگیری RNA پلیمر از 2 و رونوشت ER α در حضور تاموکسیفن می‌شود [۵۴].

بحث

مطالعه حاضر به بررسی اساس مولکولی سرطان پستان پرداخته است و نقش هورمون‌ها و هورمون‌درمانی را در آن بررسی می‌کند. ریسک سرطان پستان به انواعی از فاکتورهای ژنتیکی و هورمونی وابسته است. در میان آثار هورمونی، نقش اصلی به استروژن منسوب می‌شود. سرطان‌های پستان وابسته به هورمون استروژن، گیرنده استروژنی بیان می‌کند و ازدیاد آن‌ها متأثر از استروژن است. بنابراین، مهار مسیر سیگنالینگ ER با آنتی‌استروژن‌ها گزینه باارزشی در درمان زنان مبتلا به سرطان

References

- [1] Briskin C. Hormonal control of alveolar development and its implications for breast carcinogenesis. *Mammary Gland Biology Neoplasia*, 2002; 7(1): 39-48.
- [2] Hickey T, Robinson J, Carroll J, Tilley W. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene. *Molecular Endocrinology*, 2012; 26(8): 1252-67.
- [3] Polyak K. On the birth of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Review Cancer*, 2001; 1552(1): 1-13.
- [4] Jatoi I. Breast cancer adjuvant therapy: Time to consider its time-dependent effects. *Clinical Oncology*, 2011; 29.
- [5] Bombonati A, Dennis CS. The molecular pathology of breast cancer progression. *Pathology*, 2011; 223: 307-17.
- [6] University C. Breast cancer and environmental risk factors. *Fact Sheet*, 1997; 5: 5-10.
- [7] Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *Journal of Clinical Investigation*, 2007; 117(11): 3155-63.
- [8] Abbasi S. Estrogen receptor-beta gene polymorphism in women with breast cancer at the Imam Khomeini Hospital Complex, Iran. *BMC Medical Genetic*, 2010; 11: 109.
- [9] Lichtenstein P, Holm N, Verkasalo P, et al. Environmental

- and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *England Journal of Medecine*, 2000; 343(2): 78-85.
- [10] Singletary S. Rating the risk factors for breast cancer. *Annal Surgery*, 2003; 237(4): 474-82.
- [11] Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *European Journal of Human Genetic*, 2009; 17(6): 722-31.
- [12] Dunn L, Demichele A. Genomic predictors of outcome and treatment response in breast cancer. *Molecular Diagnosis Therapy*, 2009; 13(2): 73-90.
- [13] Brody L, Biesecker B. Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. *Medicine*, 1998; 77(3): 208-26.
- [14] Lawson JS, Heng B. Viruses and breast cancer. *Cancers*, 2010; 2: 752-72.
- [15] Hulka B, Moorman P. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*, 2001; 38(1): 103-13.
- [16] Gruber C, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber J. Production and actions of estrogens. *New England Journal of Medecin*, 2002; 346: 340-52.
- [17] Fu Y, Lian Y, Kim K, Zhang L, Hindle A, Brody F, et al. BP1

- homeoprotein enhances metastatic potential in ER-negative breast cancer. *Journal of Cancer*, 2010; 1: 54-62.
- [18] Mazaheri M. Molecular basis of anti-hormonal treatment and resistance in breast cancer Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2009.
- [19] Buzdar A, Hortobagyi G. Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 1998; 4: 527-34.
- [20] Yager J, Davidson N. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. 2006; 354: 270-8.
- [21] Garcia-Closas M, Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status. *Clinical Cancer Research*, 2008; 14(24): 8000-9.
- [22] Mazaheri M. Molecular basis of anti-hormonal treatment and resistance in breast cancer: Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2009.
- [23] Pearce S, Jordan V. The biological role of estrogen receptors (alpha) and (beta) in cancer. *Critical Review of Oncology and Hematology*, 2004; 50(1): 3-22.
- [24] Gronemeyer H. Transcription activation by estrogen and progesterone receptors. *Ann Review Genetic*, 1991; 25(1): 89-123.
- [25] Monje P, Zanello S, Holick M, Boland R. Differential cellular localization of estrogen receptor (alpha) in uterine and mammary cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2001; 181: 117-29.
- [26] Maruvada P, Baumann C, Hager G, Yen P. Dynamic shuttling and intranuclear mobility of nuclear hormone receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 2003; 278: 12425-32.
- [27] Reid G, Denger S, Kos M, Gannon F. Human estrogen receptor- α : regulation by synthesis, modification and degradation. *Cellular and Molecular Life Science (CMLS)*, 2002; 59(5): 821-29.
- [28] Saxena N, Sharma D. Epigenetic reactivation of estrogen receptor: promising tools for restoring response to endocrine therapy. *Mol Cell Pharmacol*, 2010; 2(5): 191-202.
- [29] Kocanova S, Mazaheri M, Caze-Subra S, Bystricky K. Ligands specify estrogen receptor alpha nuclear localization and degradation. *BMC Cell Biology*, 2010; 11(1): 98-108.
- [30] McKenna N, Lanz R, O'Malley B. Nuclear receptor coregulators. *Cellular and Molecular Biology*, 1999; 20: 321-44.
- [31] Neeraj K, Saxena¹, Sharma D. Epigenetic reactivation of estrogen receptor: Promising tools for restoring response to endocrine therapy. *Molecular and Cellular Pharmacology*, 2010; 2(5): 191-202.
- [32] Buteau-Lozano H, Velasco G, Cristofari M, Balaguer P, Perrot-Appianat M. Xenoestrogens modulate vascular endothelial growth factor secretion in breast cancer cells through an estrogen receptor-dependent mechanism. *Journal of Endocrinology*, 2008; 196(2): 399-412.
- [33] Fernandez S, Russo J. Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicological Pathology*, 2010; 38(1): 110-22.
- [34] Beatson G. The treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for method of treatment, with illustrative case. *The Lancet*, 1896; 148(3802): 104-7.
- [35] El Saghir N, Tfayli A, Hatoum H, Nachef Z, Dinh P, Awada A. Treatment of meta static breast cancer: State-of-the-art, subtypes and perspectives. *Critical Review of Oncology and Hematology*, 2011; 80(3): 433-49.
- [36] Buzdar AU, Robertson JFR. Fulvestrant: Pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *Annual of Pharmacotherapy*, 2006; 40(9): 1572-83.
- [37] Ahmad A, Shahabuddin S, Sheikh S, Kale P, Krishnappa M, Rane R, et al. Endoxifen, a new cornerstone of breast cancer therapy: demonstration of safety, tolerability, and systemic bioavailability in healthy human subjects. *Clinical Pharmacology Therapy*, 2010; 88
- [38] Love R, Desta Z, Flockhart D, Skaar T, Ogburn E, Ramamoorthy A, et al. CYP2D6 genotypes, endoxifen levels, and disease recurrence in 224 Filipino and Vietnamese women receiving adjuvant tamoxifen for operable breast cancer. *Springer Plus*, 2013; 2: 52-60.
- [39] Ell P. The contribution of PET/CT to improved patient management. *The British Journal of Radiology*, 2014; 79(937): 32-6.
- [40] Hertz D, McLeod H, Hoskins J. Pharmacogenetics of breast cancer therapies. *Breast*, 2009; 18: 59-63.
- [41] Karn A, Jha AK, Shrestha S, Acharya B, Poudel S, Bhandari R. Tamoxifen for breast cancer. *Journal of Nepal Medical Association*, 2010; 49(177): 41-67.
- [42] Howell A, DeFriend D, Blamey R, Robertson J, Walton P. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *The Lancet*. 1995; 345(8941): 29-30.
- [43] Yao K, Lee E, Bentrem D, England G, Schafer J, O'Regan R. Antitumor action of physiological estradiol on tamoxifen-stimulated breast tumors grown in athymic mice. *Clinical Cancer Research*, 2000; 6(5): 2028-36.
- [44] Ward A, Balwierz A, Zhang J, Küblbeck M, Pawitan Y, Hielscher T, et al. Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMT-like properties in breast cancer. *Oncogene*, 2013; 32(9): 1173-82.
- [45] Pathiraja T, Stearns V, Oesterreich S. Epigenetic regulation in estrogen receptor positive breast cancer--role in treatment response. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2010; 15(1): 35-47.
- [46] Kristensen L, Nielsen H, Hansen L. Epigenetics and cancer treatment. *European Journal of Pharmacology*, 2009; 625(1-3): 131-42.
- [47] Hayes C, Spink D, Spink B, Cao J, Walker N, Sutter T. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proceeding National Academy Science*, 1996; 93(18): 9776-81.
- [48] Clarke R, Liu M, Bouker Kea. Antiestrogen resistance in breast cancer and the role of estrogen receptor signaling. *Oncogene*, 2003; 22(47): 7316-39.
- [49] Levenson A, Catherino W, Jordan V. Estrogenic activity is increased for an antiestrogen by a natural mutation of the estrogen receptor. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1997; 60(5-6): 261-8.
- [50] Fox E, Davis R, Shupnik M. ER(beta) in breast cancer--Onlooker, passive player, or active protector? *Steroids*, 2008; 73(11): 1039-51.
- [51] Anzick S, Kononen J, Walker Rea. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovar cancer. *Science*,

- 1997; 277(5328): 965-8.
- [52] Lavinsky R, Jepsen K, Heinzel Tea. Diverse signaling pathways modulate nuclear receptor recruitment of N-CoR and SMRT complexes. *Proceeding National Academy Science*. 1998; 95(6): 2920-98.
- [53] Zheng L, Zhao Y, Feng H, Liu Y. Endocrine resistance in breast cancer. *Climacteric*, 2014; 17(5): 522-8.
- [54] Massarweh S, Schiff R. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signaling crosstalk. *Endocrinal Rrelated Cancer*, 2006; 13(1): 15-24.
- [55] Zwart W, Griekspoor A, Berno V, Lakeman K, Jalink K, Mancini M. PKA-induced resistance to tamoxifen is associated with an altered orientation of ER towards co-activator SRC-1. *The EMBO Journal*, 2007; 26: 3534-44.