مقاله پژوهشی

فصلنامهٔ بیماری‌های پستان ایران، سال هشتم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۴

مروری برمکانیسم‌های مولکولی وابسته به گیرنده Her-2 در مقاومت به تاموکسیفن در سرطان پستان

سپیده منصوری: گروه پژوهشی ژنتیک سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاددانشگاهی، تهران، ایران

آذین تیمورزاده: گروه پژوهشی ژنتیک سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاددانشگاهی، تهران، ایران

لیلا فرهمند: گروه پژوهشی ژنتیک سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان، جهاددانشگاهی، تهران، ایران

کیوان مجیدزاده *: گروه پژوهشی ژنتیک سرطان، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی تسنیم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: بروز مقاومت به تاموکسیفن در سلول‌های سرطان پستان، برآیند عوامل محیطی، عوامل مربوط به میزبان و نیز مکانیسم‌های مولکولی درون سلولی دخیل در رشد و تکثیر سلول است. مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز مقاومت به تاموکسیفن، متنوع می‌باشند. در این مقاله به نقش تغییر فعالیت گیرنده HER2 و در نتیجه تغییر فعالیت اجزای آبشار پیام رسانی وابسته به آن و در نهایت ژن‌های متاثر از اجزای آبشار HER2 در بروز مقاومت به تاموکسیفن اشاره می‌شود.

روش بررسی: حدود ۵۰ مقاله پژوهشی که حاصل پژوهش‌های انجام شده بر روی رده سلول‌های سرطانی پستان، حیوانات آزمایشگاهی و بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با تاموکسیفن که در سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۵ در زمینه نقش HER2 و اجزای آبشار پیام رسانی آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن منتشر شده‌اند، مورد نقد و بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در غالب مطالعات افزایش فعالیت HER2، AKT، mTOR، SRC و خانواده پروتئینی Hh و نیز کاهش بیان مولکول PTEN در سرطان‌های مقاوم به تاموکسیفن نسبت به موارد حساس دیده شده است. در مقابل، نتایج مطالعات در رابطه با تغییرات بیان در ژن *PI3KCA* تفاوت معنی‌داری را میان سلول‌های سرطانی حساس و مقاوم به تاموکسیفن نشان نمی‌داد.

نتیجه‌گیری: فعال شدن HER2 و آبشار پیام‌رسانی آن در سلول‌های سرطانی پستان، منجر به ادامه رشد سلول‌ها در حضور تاموکسیفن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، مقاومت به تاموکسیفن، HER2 و آبشار پیام‌رسانی آن.

* نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، میدان ونک، بزرگراه شهید حقانی، ابتدای خیابان گاندی جنوبی، شماره ۱۴۶، پژوهشکده سرطان پستان جهاد دانشگاهی، کیوان مجیدزاده.
نشانی الکترونیک: kmajidzadeh@razi.tums.ac.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

مقدمه

امروزه سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان دنیا است و مرگ ناشی از آن بیشترین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان را در زنان تشکیل می‌دهد. طبق آمار میزان مرگ در اثر این بیماری از ۱.۹۷ به ازای صد هزار نفر در سال ۲۰۰۶ به ۲.۴۵ به ازای صد هزار نفردر سال ۲۰۱۰ افزایش داشته است (۱). با توجه به نقش استروژن به خصوص 17 بتا استرادیول در رشد، تمایز و تقسیم سلول‌های سرطان پستان و اندومتر (۲)، استفاده از تاموکسیفن به عنوان آنتاگونیست گیرنده استروژن در سلول‌های سرطانی پستان دارای گیرنده استروژن (ER_+) جایگاه ویژه‌ای دارد؛ که متاسفانه در یک سوم موارد نسبت به آن مقاومت ایجاد می‌شود (۳). بروز مقاومت به تاموکسیفن در سلول‌های سرطان پستان، برآیند عوامل مختلفی از جمله کارسینوژن‌های محیطی، عوامل مربوط به میزبان چون کینتیک، محصولات ثانویه و سرعت متابولیسم دارو در بدن بیمار و در نهایت مکانیسم‌های مولکولیدرون سلولی دخیل در رشد و تکثیر سلول می‌باشد. این مکانیسم‌ها متنوع می‌باشند. آبشارهای متعدد پیام‌رسانی رشد و تکثیر سلولی، مولکول‌های تنظیم کننده چرخه سلولی و در نهایت ژن‌های متاثر از مسیرهای رشد سیتوزولی و هسته‌ای از جمله مهم‌ترین عواملی هستند که می‌توانند در بروز پدیده مقاومت ایفای نقش کنند. در این مقاله از میان آبشارهای متعدد پیام‌رسانی رشد و تکثیر سلولی به نقش افزایش فعالیت گیرنده HER2 و اجزای آبشار پیام‌رسانی آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن اشاره می‌گردد. این گیرنده یک گیرنده تیروزین کینازی بوده که به واسطه فاکتورهای رشد مختلفی مانند EGF، VEGF یا TGFβ فعال می‌شود و موجب فعال شدن دو مسیر مجزای رشد سلول می‌گردد. یکی از این مسیرها مسیر وابسته به پروتئین Ras است که به همراه مولکول‌های پایین دست خود یکی از شناخته‌شده‌ترین مسیرهای تکثیر سلول قلمداد می‌شود. مسیر بعدی به واسطه فعال شدن پروتئین PI3K منجر به فسفریلاسیون مولکول‌هایی مانند AKT و mTOR شده که علاوه بر پیشبرد تکثیر سلول، از بروز آپوپتوز نیز جلوگیری می‌کند. در ادامه، با مولکول‌های مسیر دوم بیشتر آشنا شده و به بررسی نقش هر یک از آنها در بروز مقاومت به تاموکسیفن می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها

مقالات موجود در منابع PubMed و Google Scholar با کلید واژه‌های Breast Cancer, Tamoxifen, Molecular mechanisms, HER2, Cascade مورد بررسی قرار گرفتند. حدود ۵۰ مقاله پژوهشی که از سال ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۵ و عمدتاً در سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۵ منتشر شده‌اند، مورد نقد و بررسی قرار گرفت. این مطالعات در سه سطح بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی حساس و مقاوم به تاموکسیفن، حیوانات آزمایشگاهی و بیماران مبتلا به سرطان تحت درمان با تاموکسیفن انجام شده‌اند. علی‌رغم یکنواخت نبودن نتایج مطالعات، استنتاج نهایی بر مبنای تطابق هر چه بیشتر با شواهد موجود در زیست‌شناسی سلول‌های سرطانی و نیز انطباق با رویدادهای بالینی در بیماران صورت گرفته است. در این مقاله در رابطه با هر یک از اجزای آبشار پیام‌رسانی HER2، نتایج مطالعات در هر سه سطح جمع‌بندی شده و گزارش گردیده است.

یافته‌ها

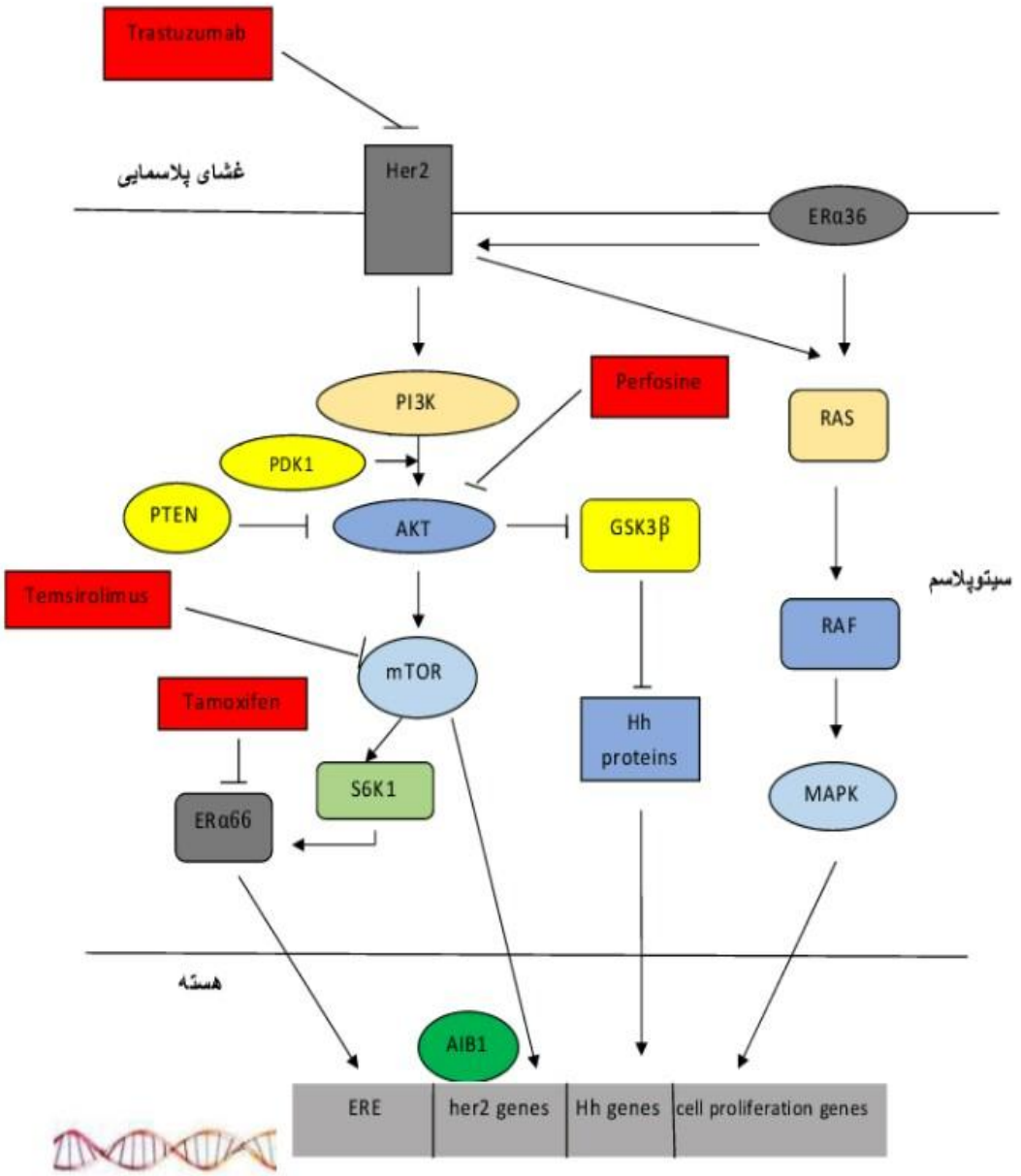
یکی از خانواده‌های مولکولی مورد توجه در مطالعات، گیرنده‌های رشدی وابسته به فاکتورهای رشد اپیدرمی می‌باشند؛ این گیرنده‌ها برای رشد و تکثیر سلول‌های اپیتلیالی پستان حایز اهمیت بوده و به طور مستقل از اثرات تکثیری استروژن، سبب رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شوند. این خانواده شامل IGFR EGFR super familyو(EGFR2) HER2-neu می‌باشد. در این مقاله به نقش مسیر پیام رسانی رشدی گیرنده HER2 و اجزای آبشار پیام‌رسانی آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن اشاره می‌گردد (شکل ۱).

۱.افزایش بیان و فعالیتHER2 و مولکول‌های متاثر از آن، ناشی از عدم تاثیر استروژن بر رده سلول‌های سرطانی تیمار شده با تاموکسیفن:

بیان HER2 در رده سلول‌های سرطانی که در حضور استروژن تیمار می‌شوند، اندک است؛ در حالی‌که بیان آن در برخی از سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن افزایش می‌یابد (۹-۴). حذف تاثیر استروژن بر سلول، چه به صورت فیزیکی و چه مهار فارماکولوژیک آن توسط تاموکسیفن، عاملی برای افزایش بیان این گیرنده محسوب می‌شود.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]



شکل۱: مسیر پیام‌رسانی رشدی گیرنده HER2 و اجزای آبشار پیام‌رسانی آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن

این ادعا در مطالعات متعددی از جمله مطالعه Xian tian zhang و Martin Block مورد بررسی قرار گرفته و اثبات شده است (۱۰،۱۱). هم‌زمانی افزایش بیان این گیرنده و بروز مقاومت در مطالعه Suleiman Massarweh بر روی بافت MCF7 پیوند شده به حیوان در حیوانات فاقد استروژنرشد کرده‌اند، بررسی شده است. سلول‌های سرطانی به تدریج در غیاب استروژن، تکثیر شده و هم‌زمان بیان گیرنده HER2 در آنها افزایش یافته است (۱۲). با انجام مطالعات حیوانی نیز مشخص گردید که درمان ۱۲ روزه حیوانات با تاموکسیفن، منجر به افزایش بیان HER2 در سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۳). در پاسخ به این سوال که چه عواملی در سلول‌های مقاوم به تاموکسیفن سبب افزایش بیان HER2 می‌شود، مطالعات متعددی انجام گرفته است. نتایج مطالعات حاکی از آن است که افزایش بیان MUC1C در رده سلول‌های سرطانی منجر به افزایش p-HER2 گردیده و حضور

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

GO-203 به عنوان مهارگر MUC1C در محیط کشت این سلول‌ها منجر به کاهش p-HER2 شده است (۱۴). اگرچه در برخی از مطالعات به اثر مهاری تاموکسیفن بر بیان HER2 از طریق افزایش بیان PAX2 در سلول‌های سرطانی اشاره گردیده است (۱۵). بنابراین به‌نظر می‌رسد بیان HER2 در سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد که یکی از راهکارهای ایجاد این مقاومت، توانایی غلبه بر افزایش فعالیت PAX2 است.

در پاسخ به این‌که آیا عملکرد HER2 در سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن افزایش می‌یابد یا نه، مطالعات متعددی طراحی و اجرا شد. Gefitinib و Erlotinib مهارکننده HER2 و EGFR هستند؛ هرگاه این مولکول‌ها به تنهایی در کنار استروژن در محیط رشد سلول‌های سرطانی استفاده شوند، نمی‌توانند جلوی رشد این سلول‌ها را بگیرند. در مقابل استفاده هم‌زمان این مهارگرها در سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن، می‌تواند حساسیت به تاموکسیفن را بازگرداند (۱۸-۱۶،۱۳،۱۲). همچنین با بررسی تفاوت ژن‌های سلول‌های حساس و مقاوم به تاموکسیفن مشخص گردید که ژن‌هایی که بیان آنها توسط HER2 القا می‌شود، در سلول‌های مقاوم افزایش بیان نشان داده‌اند (۱۲). بررسی رابطه میزان بیان این ژن و فرم فعال آن با بقای بدون بیماری در بیماران حاکی از رابطه ی معکوس میان آنها است (۱۹).

۲. موتاسیون در ژن PIK3CA، راهی برای کسب مقاومت به تاموکسیفن یا فرار از آن؟:

موتاسیون در ژن *PIK3CA* از نوع موتاسیون به دست آوردنده ی فعالیت است (Gain of function) که در حدود ۲۵٪ تا ۴۰٪ تومورهای پستان دیده می‌شود. این موتاسیون سبب افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی می‌گردد. محصول این ژن، پروتئین PI3K می‌باشد که پس از فعال شدن، AKT را فعال می‌کند. برای پاسخ به این سوال که آیا موتاسیون در *PIK3CA* منجر به فعالیت بیشتر AKT (یا همان فرم فسفریله AKT که p-AKT می‌باشد) می‌شود یا نه، مطالعه‌ای بر روی رده‌های مختلف سلول سرطانی که دارای موتاسیون در این ژن و چند ژن دیگر هستند، انجام گرفت. این مطالعه با مقایسه میزان p-AKT در سلول‌های سرطانی دارای موتاسیون در ژن *PTEN* که منجر به null-*PTEN* یا همان فرم غیرفعال PTEN می‌گردد و سلول‌های سرطانی دارای موتاسیون *PIK3CA* نشان داد، میزان p-AKT در سلول‌های سرطانی دارای موتاسیون *PTEN* بیشتر از سلول‌های دارای موتاسیون PIK3CA می‌باشد (۲۰). در سلول‌های دارای موتاسیون *PIK3CA* ادامه روند تومورزایی وابسته به AKT نیست بلکه وابسته به PDK1 (یک مولکول فعال کننده ترجمه) است و همان‌طور که انتظار می‌رود در این سلول‌ها، مهارکردن AKT منجر به مهار رشد سلول‌ها نخواهد شد؛ درحالی‌که در سلول‌های null-*PTEN*، مهار AKT اثر قابل توجهی بر مهار رشد سلول‌ها داشته است (۲۱).

مطالعات بالینی متعددی ارزش پیش‌آگهی‌دهنده موتاسیون *PIK3CA* را در تعیین بقای بیماران مورد مطالعه قرار داده است. نتایج مطالعات بالینی همسو نبوده و هر سه اثر مثبت، منفی و بی‌تاثیر این موتاسیون در تعیین پیش‌آگهی بیماران به چشم می‌خورد. بیشترین گروهی که این موتاسیون در آنها کشف شده است بیماران با نمونه سرطانی +ER و +PR می‌باشد (۲۱). مطالعه Elena Lo´pez-Knowles نشان داد این موتاسیون به ویژه در بیماران +ER و نه -ER با کاهش بقای ایشان همراهی دارد. اگرچه در آنالیز مولتی وارینت به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی‌دهنده مستقل شناخته نشده است. همچنین در گروهی از بیماران که تحت هورمون درمانی ادجوانت قرار داشتند، تفاوتی در پیش آگهی بیماران دارای موتاسیون *PIK3CA* با بیماران فاقد فرم فعال این مسیر دیده نشد؛ درحالی‌که در گروهی که هورمون درمانی دریافت نکرده بودند این تفاوت وجود داشت (۲۲). در مقابل، در مطالعه دیگری همراهی این موتاسیون با پیش‌آگهی بهتر گزارش شده است. میزان بقای ۱۵ ساله در بیمارانی که دارای موتاسیون در اگزون ۹ و ۲۱ ژن *PIK3CA* می‌باشند در مقایسه با بیماران بدون موتاسیون در این اگزون‌ها، ۶۵.۸٪ در مقابل ۵۳.۴٪ می‌باشد (۲۳). در مجموع آنچه که از جمع‌بندی این مطالعات با مطالعات متعدد دیگر به دست می‌آید این است که اگرچه انتظار می‌رود موتاسیون این ژن با بروز مقاومت به تاموکسیفن و پیش‌آگهی بدتر بیماران همراه باشد، اما نتایج مطالعات در سطح مولکولی و بالینی نشان دادند، این موتاسیون با افزایش p-AKT که یکی از مولکول‌های

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

مهم در بروز مقاومت به شمار می‌آید، ارتباطی ندارد و نیز بر پیش‌آگهی بیماران بی‌تاثیر است (۲۴،۲۵).

۳.افزایش فعالیت AKT به عنوان یکی از مولکول‌های پیام‌رسان سیتوزولی فعال شده توسط HER2:

HER2 توسط PI3K پروتئین AKT را فعال می‌کند. AKT نقش مهمی در رشد سلول‌های سرطانی دارد. تاموکسیفن در سلول‌های سرطانی حساس، منجر به کاهش بیان AKT می‌گردد (۲۶). مطالعه Scott Thomas در سال ۲۰۱۳، رابطه تاموکسیفن با بیان AKT را روشن کرد. این مطالعه معلوم گردانید، HDAC یا همان هیستون داستیلاز منجر به افزایش بیان AKT می‌گردد. استفاده از مهارگر HDACیا-PCI 24781 به تنهایی، تاموکسیفن یا ترکیب آن دو سبب کاهش بیان و فسفریلاسیون AKT می‌گردد. این رویداد از طریق افزایش ناپایداری mRNAAKT صورت می‌گیرد. PCI-24781 از یک سو سبب کاهش بیان ERα می‌گردد و از سویی بیان AKT را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد با توجه به اثر سینرژیستیک تاموکسیفن و PCI-24781 بر روی بیان AKT، HDAC از طریق اثرگذاری بر بیان ERα منجر به افزایش بیان AKT می‌گردد. بنابراین حضور ERα بر افزایش بیان AKT اثر مثبت دارد. به همین خاطر، با مهار ERα توسط تاموکسیفن، بیان AKT کاهش می‌یابد (۲۶). همچنین در بررسی Euphemia Leung و همکاران نیز مشخص شد در رده سلول‌های سرطانی که در عدم حضور استروژن یا در حضور تاموکسیفن رشد کرده‌اند و نهایتاً مقاوم شده‌اند، بیانAKT کاهش یافته است (۲۷) بیان AKT در حضور تاموکسیفن کاهش می‌یابد، بنابراین به نظر نمی‌رسد افزایش بیان AKT در بروز مقاومت به تاموکسیفن نقش داشته باشد و تنها افزایش فرم فعال آن سبب بروز مقاومت می‌شود (۲۴،۲۸). زمانی که AKT توسط سایر پیام‌رسان‌های رشدی سیتوزولی فعال می‌شود، سلول سرطانی در برابر اثر تاموکسیفن مقاومت می‌کند. یکی از دلایلی که در توجیه ایجاد مقاومت به تاموکسیفن توسط p-AKT کمک‌کننده است، مهار القای پیری و آپوپتوز به دنبال فعال شدن AKT می‌باشد. داکسوروبیسین و تاموکسیفن از طریق القای پیری و آپوپتوز سبب مرگ سلول‌ها در تومور می‌شوند. عملکرد دو داروی مذکور، توسط فعالیت بیشتر محورهای AKT/mTOR و RAF/RAS مهار شده و منجر به بروز مقاومت به اثر ضد رشدی این دو دارو در سلول‌های سرطانی می‌گردد (۲۹،۳۰). در یکی از مطالعات، رده‌های سلولی MCF7 و H3396 در حضور غلظت‌های متفاوت تاموکسیفن رشد داده شدند و معین گردید که علاوه بر سلول‌های مقاوم، در سلول‌های حساس به تاموکسیفن نیز غلظت p-AKT با افزایش غلظت تاموکسیفن، افزایش می‌یابد. درحالی‌که در غلظت‌های بسیار بالای تاموکسیفن، میزان p-AKT کاهش می‌یابد. بنابراین به نظر می‌رسد که میان افزایش غلظت تاموکسیفن در محیط و افزایش p-AKT در سلول‌های سرطانی رابطه وجود دارد. نتایج مطالعاتی که در محیط کشت رده‌های سلولی سرطانی، از مهارکننده‌های AKT (perfosine) همراه یا بدون تاموکسیفن استفاده شده است، بر اهمیت این مولکول در بروز مقاومت به تاموکسیفن صحه می‌گذارد (۱۱). همچنین مطالعه گذشته‌نگر Josefine Bostner نشان داد بیان بیشتر p-AKT با پاسخ کمتر به تاموکسیفن همراه است (۳۱). البته نتایج تمامی مطالعات این‌چنین نمی‌باشد. به عنوان مثال در مطالعه LI-juan Wang و همکاران، بیان و فسفریلاسیون AKT در رده سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن به غلظت تاموکسیفن در محیط کشت بستگی نداشت (۳۲). با این حال جمع‌بندی این مطالعات با عنایت به بازگشت حساسیت به تاموکسیفن با مهار p-AKT در سلول‌های سرطانی مقاوم، حاکی از افزایش فعالیت این مولکول در سلول‌های مقاوم و نقش آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن می‌باشد.

۴. تغییر در فعالیت mTOR در سلول‌های مقاوم نسبت به سلول‌های حساس:

پروتئین mTOR متعلق به آبشار پیام‌رسانی HER2/PI3K/AKT/PTEN/mTOR می‌باشد. پروتئین mTOR توسط AKT فعال می‌شود و از طریق پروتئین S6K1 یا همان p70S6K سبب فسفریلاسیون گیرنده استروژن در ریشه سرین ۱۶۷ شده و منجر به عدم حساسیت این گیرنده به تاموکسیفن می‌شود (۳۲،۳۴-۳۰). مهار mTOR توسط راپامایسین در رده سلول‌های سرطانی، می‌تواند رشد و تکثیر این سلول‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. راپامایسین بر رشد رده‌های سلول‌های سرطانی MCF7 و MCF7 ترنسفکت شده با ژن AKT که بیان

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

بالای AKT دارد، بی‌اثر است درحالی‌که در رده‌های سلولی سرطانی MCF7 ترنسفکت شده با ژن AKT که بیان پایین AKT دارند، تا ۶۵٪ رشد این سلول‌ها را مهار کرده است. همچنین استفاده از راپامایسین در کنار تاموکسیفن، در هر دو رده سلول سرطانی ترنسفکت شده با AKT توانست حساسیت به تاموکسیفن را برگرداند. از طرفی نتایج رشد رده سلول‌های سرطانی MCF7 ترنسفکت شده با ژن AKT که بیان بالای AKT دارد، در حضور راپامایسین به تنهایی، تاموکسیفن همراه با راپامایسین و نیز عدم حضور سرم در محیط کشت، تقریبا یکسان بوده؛ و این نشانگر آن است که بیان بالای AKT در رده سلول‌های سرطانی، این سلول‌ها را نسبت به حضور راپامایسین و تاموکسیفن مقاوم می‌کند. همچنین مطالعات in vivo نشان داده‌اند که ترکیب CCI-779 یا همان temsirolimus و تاموکسیفن، می‌تواند میزان آپوپتوز رده سلول‌های سرطانی MCF7 ترنسفکت شده با ژن AKT را نسبت به تاموکسیفن به تنهایی افزایش دهد (۳۵). به نظر می‌رسد، فعالیت mTOR تحت تاثیر افزایش فعالیت AKT در سلول‌های سرطانی مقاوم، افزایش یافته و نسبت به حضور راپامایسین در محیط مقاوم می‌گردد.

۵. فعالیت مهارگسیخته آبشار HER2، نتیجه کاهش بیان مولکول PTEN:

پروتئین PTEN متعلق به آبشار پیام رسانی HER2/PI3K/AKT/PTEN/mTOR می باشد و به عنوان مهار کننده مسیر AKT/mTOR عمل کرده و اثرات آن در مهار تقسیم سلولی شناخته شده است. طبق مطالعه Xiang Fou و همکاران، این مولکول در رده‌های سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن کاهش می‌یابد و در نتیجه مسیر AKT/mTOR فعال‌تر شده و تقسیم سلولی به طور مستقل از مهار مسیر وابسته به استروژن، انجام می‌شود (۳۶). همچنین پژوهش Elena Lo´pez-Knowles و همکاران مشخص گردانید، از دست دادن PTEN با افزایش بیان cyclin E1، کاهش بیان cyclin D1، p21 و p27 همراه است(۲۲). مطالعه Phuong و همکاران در ۲۰۱۰ توانست توجیهی علمی برای از دست دادن PTEN در سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن ارایه دهد. ایشان مشاهده کردند که در بسیاری از رده‌های سلولیMCF7 مقاوم به تاموکسیفن، میزان بیان S adenosyl Methionine (SAM) وDNA Methyl Transferase I(DNMT I) بالا است. این دو پروتئین، منجر به متیلاسیون ناهنجار پروموتر ژن *PTEN* شده و در نتیجه سبب down regulationآن می‌شوند. در این مطالعه از 5Aza-2'-deoxycytidine به منظور مهار DNMT I استفاده شد و به این وسیله تا حدودی مقاومت به تاموکسیفن برطرف شد (۳۷). مطالعه دیگری که توسط Xiang Fou و همکاران که بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی T47D و MCF7 و BT483 انجام شد، معلوم گردانید که در رده‌هایی که بیان PTEN کاهش دارد، چنانچه از مهارکننده AKT و fulvestrant که با تخریب گیرنده استروژن از مسیرهای تقسیم سلولی وابسته به استروژن و نیز مستقل از استروژن جلوگیری می‌کند، استفاده گردد، رشد این سلول‌های سرطانی مهار می‌شود. همین نتایج نیز در بیمارانی که دچار کاهش بیان PTEN بودند، رویت شد (۳۶). جمع‌بندی نتایج این مطالعات نقش کاهش بیان PTEN در شکل‌گیری مقاومت به تاموکسیفن را روشن می‌سازد.

۶. افزایش بیان خانواده SRC:

SRCs (Steroid Receptor Coactivators) عضو خانواده P160 از گیرنده‌های هسته‌ای می‌باشد. درصد کمی از این پروتئین در سلول‌های سرطانی در غشا و مابقی آن تقریبا به طور مساوی در سیتوپلاسم و هسته قرار دارند. این خانواده سه نوع پروتئین دارد. کاهش SRC-3در سلول‌های سرطانی موجب توقف سلول‌ها در فاز G0/G1 می‌گردد (۳۷،۳۸). SRC-3 یا AIB1 یک co-activator فاکتورهای رونویسی می‌باشد و یکی از مولکول‌های توجیه‌کننده اثرات آگونیستی تاموکسیفن در اندومتر رحم است با مطالعه بر روی حیوان آزمایشگاهی مبتلا به سرطان پستان که تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفته است، مشخص شد پس از ۱۲ روز مواجهه حیوان با تاموکسیفن میزان بیان پروتئین‌های SRC-1, SRC-2/TIF-2 و SRC-3/AIB1 در مقایسه با سلول‌های سرطانی حیوانات کنترل، افزایش یافته است. همچنین در مطالعه Karmaker و همکاران بر رده سلولی BT474، با مهار بیان SRC-3، حساسیت به تاموکسیفن افزایش یافت. همچنین این مطالعه نشان داد در اغلب بیماران مقاوم به تاموکسیفن، بیان SRC-3

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

افزایش دارد که در صورت همراهی با افزایش بیان HER2 موجب پیش‌آگهی بدتر در این بیماران خواهد شد. علاوه بر این، میان افزایش AIB1 و HER2 ارتباط معنی‌داری دیده شد که نقش AIB1 را به عنوان co activator بیان ژن‌های مربوط به HER2 نشان می‌دهد (۳۹). افزایش بیان آن در تومور منجر به ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیکال وخیم‌تر و پیش‌آگهی بدتر در بیماران +ER می‌گردد (۳۰،۴۰). مطالعات انجام شده توسط Jiang shou و همکاران نیز که بر روی بیماران +ER صورت گرفت، نشان داد هرچه میزان بیان AIB1 بیشتر باشد، میزان عود بیماری و مقاومت به تاموکسیفن پس از درمان با تاموکسیفن بیشتر می‌شود (۳۹).

۷. همراهی افزایش بیان Hh proteins با افزایش فعالیت PI3K/AKT:

خانواده ژنی Hh یا Hedgehog مسئول بیان پروتئین‌هایی است که در دوران جنینی و در تکامل جنین بر اساس شیب غلظت اثرات متفاوتی را اعمال می‌کنند. این ژن‌ها در بدن فرد بالغ نیز باعث کنترل تقسیم سلول به خصوص در سلول‌های بنیادی با تکثیر بالا می‌شود و به‌هم خوردن تنظیم این ژن‌ها و بیان نابه‌جای آنها در بسیاری سرطان‌های مربوط به سلول‌های تمایز نیافته مانند basal cell carcinoma,medulloblastoma و glioblastoma نقش بسیار مهمی دارد (۴۱،۴۲). این خانواده سه پروتئین بیان می‌کند که در میان آنها نقش پروتئین SHH (Sonic hedgehog) به خوبی شناخته شده است. بیان ژن‌های خانواده پروتئینی Hh متشکل از SHH و SMO, GLI1 در رده سلول‌های سرطانی MCF7، T47D و BT474 حساس و مقاوم به تاموکسیفن مقایسه شده است. بیان ژن‌های SHH, SMO, GLI1 در سطح mRNA و بیان ژن‌های SMO و GLI1 در سطح پروتئینی به طور مشخصی در رده‌های سلولی سرطانی مقاوم بیشتر از سلول‌های حساس می‌باشد (۴۳). ژن‌های SNAIL, BMI1, MYC توسط خانواده پروتئینی Hh بیان می‌شوند. سطح mRNA این ژن‌ها در رده سلول‌های سرطانی مقاوم به تاموکسیفن، بین ۲.۵ تا ۴ برابر رده سلول‌های سرطانی حساس می‌باشد. همچنین سطح این پروتئین‌ها با میزان مقاومت رابطه مستقیم دارد. بررسی بر روی بیمارانی که دارای افزایش بیان GLI1 و سایر اعضای خانواده پروتئینی Hh می‌باشند، حاکی از کاهش بقای آنها می‌باشد. همزمان بررسی‌های میکروسکوپیک و سیتوپلاسمیک سلول‌های سرطانی نشان داد که در طی کسب مقاومت به تاموکسیفن، مورفولوژی سلول‌ها و پروتئین‌های اسکلت سلولی تغییراتی به سمت مزانشیمی شدن نشان می‌دهند. پروتئین GSK3ß منجر به فسفریلاسیون SMO و GLI1 و در نهایت سبب تسهیل یوبیکوئینیزاسیون (Ubiquinization) و تخریب آنها می‌گردد. از طرفی GSK3ß توسط AKT مهار می‌گردد. لذا فعال شدن AKT منجر به فعال ماندن SMO و GLI1 می‌شود و از سویی فعالیت SMO و GLI1، noncanonical محسوب می‌گردد زیرا توسط لیگاند SHH مقاومت به وجود نیامده است. استفاده از مهارگر SMO یا همان GDC-0449، به تنهایی توانست اثرات ضد رشد تاموکسیفن را بر سلول‌های سرطانی T47D تقلید کند (۴۳،۴۴).

بحث

بر اساس آمار منتشر شده در سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۴ سرطان پستان پس از سرطان ریه و برونش شایع‌ترین و خطرناک‌ترین سرطان در میان زنان جهان است. این در حالی است که سرطان پستان در ایران شایع‌ترین و خطرناک‌ترین سرطان زنان می‌باشد. امروزه به مدد روش‌های درمانی ترکیبی، روند بهبودی بیماران سریع‌تر شده و میزان بقای ایشان افزایش یافته است. درمان ترکیبی بر اساس مرحله بیماری انتخاب شده و شامل ترکیبی از روش‌های جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی است. در مواردی که بافت سرطانی بیماران دارای گیرنده هورمونی باشد، سایز توده سرطانی بزرگ بوده یا به غدد لنفاوی یا مناطق دوردست بدن پیشرفت کرده باشد، از درمان‌های سیستمیک شامل شیمی‌درمانی و هورمون‌درمانی استفاده می‌گردد. یکی از درمان‌های متداول در بیماران دارای گیرنده استروژن، استفاده از تاموکسیفن است. تاموکسیفن یک آنتی‌استروژن غیراستروئیدی است که در بدن به وسیله آنزیم‌های خانواده CYP از جمله CYP2D6 به فرم فعال خود یعنی اندوکسیفن متابولیزه می‌شود (۴۵). سپس این ماده با اتصال به گیرنده استروژن و مهار آن در سلول‌های

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

سرطانی، اثر آنتاگونیستی خود را اعمال می‌کند. تاموکسیفن مانع تکثیر سلول‌ها می‌شود، از بیان فاکتورهای رشد جلوگیری می‌کند و با کاهش بیان BCL-2 سبب آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌گردد، درحالی‌که در استخوان، اندومتر رحم و عروق، آثار آگونیستی و مشابه با استروژن دارد.

یکی از چالش‌های هورمون درمانی سرطان پستان، بروز مقاومت به تاموکسیفن می‌باشد. طبق آمار حدود ۷۰٪ از موارد سرطان پستان دارای گیرنده استروژن یا همان +ER گزارش شده‌اند که از این میان ۴۰٪ از آنها از همان ابتدا به تاموکسیفن مقاومت نشان داده (de novo resistance) و تعدادی هم پس از درمان با تاموکسیفن به مدت طولانی، به آن مقاوم شده‌اند (acquired resistance) (۴۶و۸،۹). همچنین نشان داده شده است که تاموکسیفن همانند استروژن در سلول‌های -ER/ +Her2 مانند رده سلولی۳ SKBR می‌تواند مسیر ژنومیک وابسته به استروژن را فعال کند (۴۷). در این میان غالب مطالعات بر سازوکارهای بروز مقاومت اکتسابی به تاموکسیفن تمرکز دارند. مطالعه بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی پستان نمایانگر آن است که به تدریج با رشد سلول‌های سرطانی پستان در محیط کشت حاوی تاموکسیفن، مقاومت اکتسابی در سلول‌های سرطانی به وجود می‌آید (۱۰). این مقاومت خود را به صورت افزایش اندکس‌های رشدی سلول، افزایش میزان تهاجم سلول‌های سرطانی، افزایش غلظت پروتئین‌های فعال آبشارهای رشدی سیتورزولی و در نهایت افزایش بیان ژن‌های پیش برنده رشد سلول نشان می‌دهد. سلول‌های سرطانی با افزایش بیان و فعالیت اجزای مسیرهای پیام‌رسانی رشدی وابسته و غیروابسته به استروژن، نسبت به حضور تاموکسیفن در محیط، مقاومت اکتسابی پیدا می‌کنند.

به‌نظر می‌رسد، سلول‌های سرطانی به یکی از چند مسیر مهم رشدی متکی می‌باشند که در غالب موارد، این مسیر همان مسیر وابسته به استروژن و گیرنده آن است. با مهار مسیر رشدی وابسته به استروژن توسط تاموکسیفن، سلول‌های سرطانی راهی برای ادامه رشد و تکثیر خود می‌یابند و آن فعال کردن مسیرهای جایگزین وابسته به گیرنده‌های اپیدرمال است. این خانواده شامل-HER2 neu (EGFR2), EGFR super family می‌باشد. مطالعات بر روی نقش این گیرنده‌ها و آبشارهای پیام رسانی وابسته به آنها، به ویژه گیرنده HER2 در بروز مقاومت به تاموکسیفن تاکید دارند (۴۹و۴۸،۳۹). اگر چه با توجه به تنوع گسترده ژنوتیپی و فنوتیپی نمونه‌های مورد آزمون در تحقیقات، نتایج مطالعات بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی، مدل‌های حیوانی و نیز مطالعات بالینی به طور کامل هم‌سو نیست؛ اما با جمع‌بندی آنها به نظر می‌رسد اکثر مطالعات بر افزایش فعالیت اجزای آبشار پیام‌رسانی سیتوزولی HER2 موافق هستند. همچنین با معرفی مهارکننده‌های اجزای این آبشار، عرصه جدیدی در تحقیقات این حوزه به وجود آمده است.

افزایش بیان و فعالیت HER2 (۱۳-۱۰) و افزایش فعالیت AKT (۱۱،۲۹) و mTOR (۳۱،۳۳)، افزایش بیان SRC (۳۹،۴۰) و کاهش بیان PTEN (۲۶،۲۷) از جمله مهم‌ترین عوامل شناخته شده موثر بر بروز مقاومت به تاموکسیفن است. در مقابل، نتایج مطالعات در مورد *PI3KCA* متفاوت است. اگرچه انتظار می‌رود موتاسیون این ژن با بروز مقاومت به تاموکسیفن و پیش‌آگهی بدتر بیماران همراه باشد، اما نتایج مطالعات در سطح مولکولی و بالینی نشان دادند، این موتاسیون با افزایش p-AKT که یکی از مولکول‌های مهم در بروز مقاومت به شمار می‌آید، ارتباطی نداشته و نیز بر پیش‌آگهی بیماران بی‌تاثیر است (۲۴،۲۵).

آنچه از جمع‌بندی این نتایج به دست می‌آید نشان می‌دهد که در سلول‌های وابسته به استروژن مسیرهای رشد متکی بر گیرنده استروژن مسئول رشد و تکثیر سلول‌ها هستند و در مقابل در طی کسب مقاومت به تاموکسیفن در سلول‌های سرطانی، نه تنها گیرنده HER2 بلکه مولکول‌های پایین دست این گیرنده نیز افزایش فعالیت می‌یابند. اگر این شبکه فعال شده باشد مولکول‌های پایین دست آبشار پیام‌رسانی صرف‌نظر از مهار گیرنده HER2 همچنان به فعالیت خود ادامه می‌دهند (۱۲). هم‌زمانی افزایش فعالیت اجزای این مسیر به طور مستقل از مسیر وابسته به گیرنده استروژن، و از طریق مسیر PI3K/AKT با افزایش بیان خانواده پروتئینی Hh مطرح می‌باشد. بیان ژن‌های خانواده پروتئینی Hh متشکل از SHH, SMO, GLI1، در رده سلول‌های سرطانی مختلف مقاوم به تاموکسیفن بررسی شده است. بیان این خانواده به طور مشخصی در رده‌های سلول‌های سرطانی مقاوم بیشتر از سلول‌های حساس می‌باشد (۴۴).

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

این گیرنده نه تنها به طور مستقل منجر به پیشبرد تکثیر سلول‌ها می‌گردد، بلکه از طریق افزایش میان‌کنش با گیرنده استروژن نیز سبب افزایش بیان ژن‌های وابسته به این گیرنده می‌شود (۳۹).

در نهایت مطالعاتی که با مهار HER2 و اجزای آبشار پیام‌رسانی آن، به طور معنی‌داری سبب بازگشت حساسیت به تاموکسیفن و یا تعویق در بروز مقاومت به تاموکسیفن گردیده‌اند، نشان‌دهنده اهمیت این اجزا در بروز مقاومت به تاموکسیفن می‌باشد (۴۸و۴۷،۳۹،۱۲،۱۱). همچنین در چندین مطالعه جدید به برهم کنش‌های HER2 و ERα36 و نقش تقویت‌کننده آنها بر فعالیت یکدیگر پرداخته شده است که می‌تواند روش‌های درمانی جدیدی را پیش‌روی ما بگذارد (۴۹). همچنین در برخی از مطالعات به اثر افزایش میزان بیان ایزوفرم ۱ پروتئین کلاسترین بر پاسخ سلول به تراستوزومابو تاموکسیفن پرداخته شده است. به‌نظر می‌رسد که افزایش این پروتئین در سیتوپلاسم منجر به بروز متاستاز و پیشرفت توده سرطانی ER+/HER2+ می‌شود. سرکوب بیان این پروتئین منجر به بازگشت حساسیت سلول سرطانی به تاموکسیفن و تراستوزوماب می‌شود (۵۰،۵۱). در پایان ذکر این نکته ضروری به‌نظر می‌رسد که هرچند در پژوهش‌های متعدد به اهمیت نقش تغییر فعالیت HER2 و اجزای آبشار پیام‌رسانی آن در بروز مقاومت به تاموکسیفن پرداخته‌اند؛ این پدیده تنها در درصدی از سلول‌های سرطانی مقاوم رخ می‌دهد (۵۲،۵۳) و در کنار این رویداد، به طور قطع مسیرهای سیگنالینگ همراهی وجود دارند که درک بیشتر آنها می‌تواند کمک شایانی برای درمان‌های موثرتر باشد و این مساله پیچیدگی مکانیسم‌های بروز مقاومت به تاموکسیفن را آشکار می‌سازد.

نتیجه گیری

شناخت بیشتر اجزای مسیر پیام رسانی وابسته به HER2 و نقش آنها در ادامه ی تکثیر سلول‌های سرطانی در حضور تاموکسیفن و کشف عامل یا عوامل دخیل در افزایش بیان و افزایش فعالیت این اجزا در طی کسب مقاومت به تاموکسیفن، راه‌گشای ما در مسیر توسعه راهکارهای درمانی اثر بخش‌تر خواهد شد. تلاش ما به منظور کشف مولکول یا مولکول‌های اصلی دخیل در این پدیده ادامه خواهد داشت.

References

1. Enayatrad M, Amoori N, Salehiniya H: Epidemiology and trends in breast cancer mortality in iran. Iranian journal of public health 2015; 44(3):430-1.
2. Gu Y, Chen T, Lopez E, Wu W, Wang X, Cao J, Teng L: The therapeutic target of estrogen receptor-alpha36 in estrogen-dependent tumors. Journal of translational medicine 2014; 12:16.
3. Musgrove EA, Sutherland RL: Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. Nature reviews Cancer 2009; 9(9):631-43.
4. Cui J, Germer K, Wu T, Wang J, Luo J, Wang SC, Wang Q, Zhang X. Cross-talk between HER2 and MED1 regulates tamoxifen resistance of human breast cancer cells. Cancer research 2012; 72(21): 5625-34.
5. Houston SJ, Plunkett TA, Barnes DM, Smith P, Rubens RD, Miles DW. Overexpression of c-erbB2 is an independent marker of resistance to endocrine therapy in advanced breast cancer. British journal of cancer 1999; 79(7-8):1220-6.
6. Drury SC, Detre S, Leary A, Salter J, Reis-Filho J, Barbashina V, Marchio C, Lopez-Knowles E, Ghazoui Z, Habben K et al. Changes in breast cancer biomarkers in the IGF1R/PI3K pathway in recurrent breast cancer after tamoxifen treatment. Endocrine-related cancer 2011; 18(5):565-77.
7. Borg A, Baldetorp B, Ferno M, Killander D, Olsson H, Ryden S, Sigurdsson H: ERBB2 amplification is associated with tamoxifen resistance in steroid-receptor positive breast cancer. Cancer letters 1994; 81(2):137-44.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

8. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, Abadie-Lacourtoisie S, Eymard JC, Debled M, Spaeth D et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012; 30(22):2718-24.

9. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer?. Breast cancer research and treatment 2008; 108(3):307-17.

10. Zhang X, Wang ZY. Estrogen receptor-alpha variant, ER-alpha 36, is involved in tamoxifen resistance and estrogen hypersensitivity. Endocrinology 2013; 154(6):1990-8.

11. Block M, Grundker C, Fister S, Kubin J, Wilkens L, Mueller MD, Hemmerlein B, Emons G, Gunthert AR. Inhibition of the AKT/mTOR and erbB pathways by gefitinib, perifosine and analogs of gonadotropin-releasing hormone I and II to overcome tamoxifen resistance in breast cancer cells. International journal of oncology 2012; 41(5):1845-54.

12. Massarweh S, Osborne CK, Creighton CJ, Qin L, Tsimelzon A, Huang S, Weiss H, Rimawi M, Schiff R. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. Cancer research 2008; 68(3):826-33.

13. Moi LL, Flageng MH, Gjerde J, Madsen A, Rost TH, Gudbrandsen OA, Lien EA, Mellgren G. Steroid receptor coactivators, HER-2 and HER-3 expression is stimulated by tamoxifen treatment in DMBA-induced breast cancer. BMC cancer 2012; 12:247.

14. Kharbanda A, Rajabi H, Jin C, Raina D, Kufe D. Oncogenic MUC1-C promotes tamoxifen resistance in human breast cancer. Molecular cancer research : MCR 2013; 11(7):714-23.

15. Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, Hutcheson IR, Nicholson RI, Brown M, Jiang J, Howat WJ, Ali S, Carroll JS. Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen. Nature 2008; 456(7222):663-6.

16. ohnston S, Pippen J, Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27(33):5538-46.

17. Ko JC, Chiu HC, Syu JJ, Jian YJ, Chen CY, Jian YT, Huang YJ, Wo TY, Lin YW. Tamoxifen enhances erlotinib-induced cytotoxicity through down-regulating AKT-mediated thymidine phosphorylase expression in human non-small-cell lung cancer cells. Biochemical pharmacology 2014; 88(1):119-27.

18. Leary AF, Sirohi B, Johnston SR. Clinical trials update: endocrine and biological therapy combinations in the treatment of breast cancer.Breast Cancer Research: BCR 2007; 9(5): 112.

19. Larsen MS, Bjerre K, Lykkesfeldt AE, Giobbie-Hurder A, Laenkholm AV, Henriksen KL, Ejlertsen B, Rasmussen BB. Activated HER-receptors in predicting outcome of ER-positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. Breast 2012; 21(5):662-8.

20. Zhang MH, Man HT, Zhao XD, Dong N, Ma SL. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials (Review). Biomedical reports 2014; 2(1):41-52.

21. Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, Rabinovsky R, McNear CJ, Kim JJ, Hennessy BT, Tseng H, Pochanard P, Kim SY et al. AKT-independent signaling downstream of oncogenic

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

PIK3CA mutations in human cancer. Cancer cell 2009; 16(1):21-32.

22. Lopez-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, Millar EK, Qiu MR, Crea P, Daly RJ, Musgrove EA, Sutherland RL. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. International journal of cancer Journal international du cancer 2010; 126(5):1121-31.

23. Cizkova M, Susini A, Vacher S, Cizeron-Clairac G, Andrieu C, Driouch K, Fourme E, Lidereau R, Bieche I. PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERalpha, PR and ERBB2-based subgroups. Breast cancer research : BCR 2012; 14(1):R28.

24. Ramirez-Ardila DE, Helmijr JC, Look MP, Lurkin I, Ruigrok-Ritstier K, van Laere S, Dirix L, Sweep FC, Span PN, Linn SC et al. Hotspot mutations in PIK3CA associate with first-line treatment outcome for aromatase inhibitors but not for tamoxifen. Breast cancer research and treatment 2013; 139(1):39-49.

25. Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Wesseling J, Muris JJ, Berns EM, Vermorken JB, van Diest PJ et al. PIK3CA mutations, phosphatase and tensin homolog, human epidermal growth factor receptor 2, and insulin-like growth factor 1 receptor and adjuvant tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients. Breast cancer research: BCR 2014; 16(1):R13.

26. Thomas S, Thurn KT, Raha P, Chen S, Munster PN. Efficacy of histone deacetylase and estrogen receptor inhibition in breast cancer cells due to concerted down regulation of Akt. PloS one 2013; 8(7):e68973.

27. McClaine RJ, Marshall AM, Wagh PK, Waltz SE. Ron receptor tyrosine kinase activation confers resistance to tamoxifen in breast cancer cell lines. Neoplasia 2010; 12(8):650-8.

28. Vilquin P, Villedieu M, Grisard E, Ben Larbi S, Ghayad SE, Heudel PE, Bachelot T, Corbo L, Treilleux I, Vendrell JA, Cohen PA. Molecular characterization of anastrozole resistance in breast cancer: pivotal of allosteric Akt inhibitor MK-2206 with an aromatase inhibitor.Int J Cancer 2013; 133(7):1589-602.

29. Taylor JR, Lehmann BD, Chappell WH, Abrams SL, Steelman LS, McCubrey JA. Cooperative effects of Akt-1 and Raf-1 on the induction of cellular senescence in doxorubicin or tamoxifen treated breast cancer cells. Oncotarget 2011; 2(8):610-26.

30. Riggins RB, Schrecengost RS, Guerrero MS, Bouton AH. Pathways to tamoxifen resistance.Cancer Lett 2007; 256(1):1-24.

31. Bostner J, Karlsson E, Pandiyan MJ, Westman H, Skoog L, Fornander T, Nordenskjold B, Stal O. Activation of Akt, mTOR, and the estrogen receptor as a signature to predict tamoxifen treatment benefit. Breast cancer research and treatment 2013; 137(2):397-406.

32. Wang LJ, Han SX, Bai E, Zhou X, Li M, Jing GH, Zhao J, Yang AG, Zhu Q. Dose-dependent effect of tamoxifen in tamoxifen-resistant breast cancer cells via stimulation by the ERK1/2 and AKT signaling pathways. Oncology reports 2013; 29(4):1563-9.

33. Yamnik RL, Digilova A, Davis DC, Brodt ZN, Murphy CJ, Holz MK. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation. The Journal of biological chemistry 2009; 284(10):6361-9.

34. Shrivastav A, Bruce M, Jaksic D, Bader T, Seekallu S, Penner C, Nugent Z, Watson P, Murphy L. The mechanistic target for rapamycin pathway is related to the phosphorylation score for estrogen receptor-α in human breast tumors in vivo.Breast Cancer Research: BCR 2014;16(3):R49.

35. deGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH, Donzis EJ, Middleton AK, Silva JM, Roth RA, Hidalgo M. Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity. Clinical cancer research : an official journal of the

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

American Association for Cancer Research 2004; 10(23):8059-67.

36. Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, Kumar V, Shea M, Herrera S, Contreras A, Gutierrez C, Wang T, Nanda S et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. Breast cancer research : BCR 2014; 16(5):430.
37. Phuong NT, Kim SK, Lim SC, Kim HS, Kim TH, Lee KY, Ahn SG, Yoon JH, Kang KW. Role of PTEN promoter methylation in tamoxifen-resistant breast cancer cells. Breast cancer research and treatment 2011; 130(1):73-83.
38. Karmakar S, Foster EA, Blackmore JK, Smith CL. Distinctive functions of p160 steroid receptor coactivators in proliferation of an estrogen-independent, tamoxifen-resistant breast cancer cell line. Endocrine-related cancer 2011; 18(1):113-27.
39. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, Schiff R. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2004; 96(12):926-35.
40. Burandt E, Jens G, Holst F, Janicke F, Muller V, Quaas A, Choschzick M, Wilczak W, Terracciano L, Simon R, et al. Prognostic relevance of AIB1 (NCoA3) amplification and overexpression in breast cancer. Breast cancer research and treatment 2013; 137(3):745-53.
41. Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulous PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A, Vorechovski I, Holmberg E, Unden AB, Gillies S et al. Mutations of the human homolog of Drosophila patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Cell 1996; 85(6): 841-51.
42. Reifenberger J, Wolter M, Weber RG, Megahed M, Ruzicka T, Lichter P, Reifenberger G. Missence mutations in SMOH in sporadic basal cell carcinoma of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. Cancer Research 1998; 58(9): 1798-803.
43. Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY, Nuovo G, Li X, Shapiro CL, Majumder S. Hedgehog signaling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/AKT pathway. Cancer research 2012; 72(19):5048-59.
44. Im S, Choi HJ, Yoo C, Jung JH, Jeon YW, Suh YJ, Kang CS. Hedgehog related protein expression in breast cancer: gli-2 is associated with poor overall survival. Korean journal of pathology 2013; 47(2):116-23.
45. Motamedi S, Majidzadeh K, Mazaheri M, Anbiaie R, Mortazavizadeh SM, Esmaeili R. Tamoxifen resistance and CYP2D6 copy numbers in breast cancer patients. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP 2012; 13(12):6101-4.
46. Moerkens M, Zhang Y, Wester L, van de Water B, Meerman JH. Epidermal growth factor receptor signalling in human breast cancer cells operates parallel to estrogen receptor alpha signalling and results in tamoxifen insensitive proliferation. BMC cancer 2014; 14:283.
47. Li Y, Birnbaumer L, Teng CT. Regulation of ERRalpha gene expression by estrogen receptor agonists and antagonists in SKBR3 breast cancer cells: differential molecular mechanisms mediated by g protein-coupled receptor GPR30/GPER-1. Molecular endocrinology 2010; 24(5):969-80.
48. Girgert R, Emons G, Grundker C. Inactivation of GPR30 reduces growth of triple-negative breast cancer cells: possible application in targeted therapy. Breast cancer research and treatment 2012; 134(1):199-205.
49. Yin L, Pan X, Zhang XT, Guo YM, Wang ZY, Gong Y, Wang M. Downregulation of ER-alpha36 expression sensitizes HER2 overexpressing breast cancer cells to tamoxifen. Am J Cancer Res 2015; 5(2): 530-44.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]

50. Majidzadeh AK, Gharechahi J. Plasma proteomics analysis of tamoxifen resistance in breast cancer. Medical oncology 2013; 30(4):753.

51. Biroccio A, D'Angelo C, Jansen B, Gleave ME, Zupi G. Antisense clusterin oligodeoxynucleotides increase the response of HER-2 gene amplified breast cancer cells to Trastuzumab. Journal of cellular physiology 2005; 204(2):463-9.

52. Drury SC, Detre S, Leary A, Salter J, Reis-Filho J, Barbashina V, Marchio C, Lopez-Knowles E, Ghazoui Z, Habben K et al. Changes in breast cancer biomarkers in the IGF1R/PI3K pathway in recurrent breast cancer after tamoxifen treatment. Endocrine-related cancer 2011; 18(5):565-77.

53. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, Mohsin SK, Shou J, Allred DC, Schiff R, Osborne CK, Dowsett M. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23(11):2469-76.

[Downloaded from ijbd.ir on 2025-04-06]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1394.8.2.5.2]