نقش ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در ابتلاء به سرطان پستان

دکتر محمد مهدی کوشیار[۱]، دکتر محمدرضا نصیری[۲*]، خدیجه نصیری[۳]

۱. دانشیار گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استاد پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانش آموخته دکترای اصلاح نژاد دام (ژنتیک مولکولی)، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد. مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۲/۱۷ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۵/۰۵/۱۸

خلاصه

مقدمه: جهش‌های ژنی BRCA1 و BRCA2 در سلول‌های رده زایا، باعث خطر ابتلاء به سرطان پستان و تخمدان می‌شوند. ژن‌های BRCA1 و BRCA2، عامل ۲۰٪ از موارد سرطان پستان ارثی هستند. اکثریت جهش‌های موجود در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 باعث اتمام زودرس پروتئین می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش جهش‌های BRCA1/2 در ابتلاء به سرطان پستان و معرفی برخی جهش‌های مرتبط با این ژن‌ها انجام شد.

روش‌کار: در این مطالعه مروری سیستماتیک اطلاعات مربوط به نقش ژن‌های BRCA1/2 در ابتلاء به سرطان پستان از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، MedLine، Web of Science، Science Iranian Database و وب سایت‌های مرتبط با موضوع مورد مطالعه با استفاده از کلید واژه‌های BRCA mutation، BRCA1، BRCA2، سرطان پستان و ایران جستجو شدند. بازه زمانی در انتخاب مقالات از سال ۱۹۹۰ الی ۲۰۱۵ بود. از بین مقالات، به ۸۸ مقاله در متن استناد شد. در انتخاب مقالات بر ژن‌های BRCA1 و BRCA2 و اهمیت آن در ابتلاء به سرطان پستان آن‌ها توجه شد.

یافته‌ها: این مقاله مروری اهمیت بیش از پیش شناسایی جهش‌های ژنی ناقلین BRCA1 و BRCA2 را در جوامع مختلف و به‌ویژه ملی را نشان می دهد و لزوم برنامه‌ریزی برای خانواده‌هایی با تاریخچه فامیلی سرطان پستان و همچنین غربالگری برای جهش‌های این دو ژن در برنامه‌های بالینی کشور کاملاً احساس می شود.

نتیجه‌گیری: ژن‌های BRCA1/2 اهمیت و تأثیر زیادی در بروز و پیشرفت سرطان پستان دارند و می‌توان این ژن-ها را به عنوان شاخص‌های مولکولی در تشخیص زودهنگام سرطان پستان در نظر گرفت.

کلمات کلیدی: ژن BRCA1، ژن BRCA2، سرطان پستان

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر محمدرضا نصیری؛ دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران؛ **تلفن:** ۳۸۸۰۵۷۳۸-۰۵۱؛ **پست الکترونیک:** nassiryr@um.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان زنان است. احتمال ابتلاء به این سرطان در طول عمر برای زنان ۱۰٪ است. این سرطان در کشورهای توسعه یافته حدود ۱۰٪ کل سرطان‌ها و ۲۳٪ سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد (۱). بیشتر از ۱۵٪ از زنان سالم حداقل یک فرد مبتلا به سرطان پستان در بستگان درجه اول دارند و داده‌های تجربی نشان می‌دهد که خطر ابتلاء به سرطان پستان در این زنان دو برابر است (۲). این سرطان دومین سرطان کشنده در میان زنان بعد از سرطان ریه می‌باشد (۳).

امروزه تلاش‌های بسیاری انجام می‌گیرد تا میزان بروز مرگ‌ومیر در سرطان پستان را از طریق روش‌های تشخیص زودهنگام کاهش دهند. در صورت تشخیص به موقع این سرطان می‌توان با روش‌های پیشگیرانه تا حدود زیادی از ابتلاء به سرطان پستان جلوگیری کرد. اگرچه غربالگری صحیح می‌تواند پیشرفت سرطان را متوقف کند، اما معمولاً در انواع پیشرفته سرطان، درمان بی‌نتیجه است. به طور کل سرطان نتیجه ترکیبی از فاکتورهای مختلف شامل: جهش‌های ارثی و فاکتور محیطی است، عامل اصلی ابتلاء به سرطان، نقص در ژن‌ها است و بیشتر به صورت تک‌گیر یا خودبه‌خودی در سلول‌های سوماتیک رخ می‌دهد (۴).

بیش‌ترین میزان شیوع سرطان پستان در کشورهای غربی و کشورهای در حال توسعه در گروه سنی ۶۰-۵۰ سال است، در حالی که بیش‌ترین میزان شیوع سرطان پستان در ایران در سنین ۵۰-۴۰ سال است (۶-۴).

روش‌های مختلفی برای تشخیص جهش‌های ارثی شناسایی شده است، آنالیز جهش‌های موجود در توالی ژن BRCA1 و BRCA2 توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و توالی‌یابی مستقیم توانسته صدها جهش نقطه‌ای، حذف و اضافه شدن نوکلئوتیدها را در این ژن‌ها نشان دهد. روش تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی (MLPA)[1] و پتانسیل متعدد کمی روش PCR از قطعات فلورسانت کوتاه (QMPSF)[2] نیز برای شناسایی ترتیب مجدد ژنی توسعه یافتند. از جمله روش‌های دیگر شناسایی جهش‌های ژنتیکی از طریق متیلاسیون، LOH میسر می‌باشد (۱۰-۸).

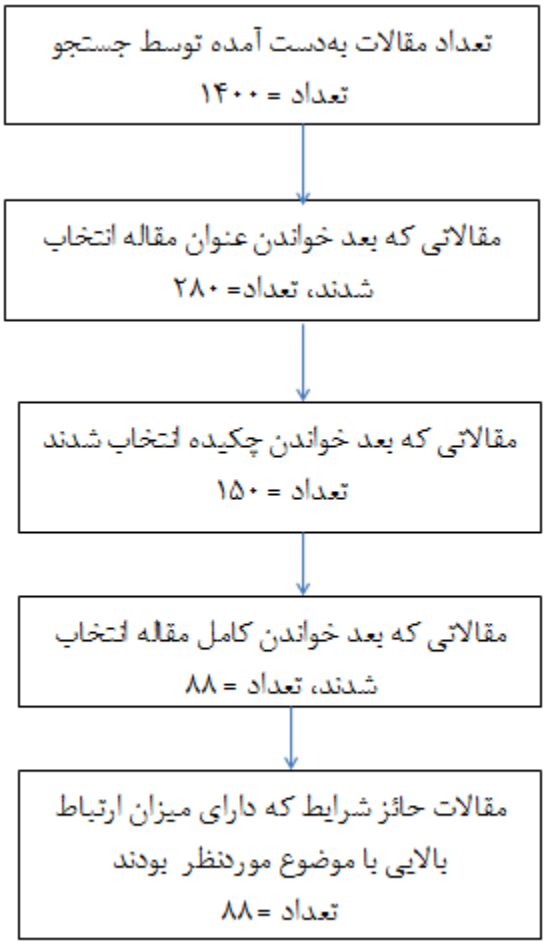
پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک مولکولی و عوامل تشخیص سرطان پستان، در فهم بهتر زیست‌شناسی تغییر و تبدیل بافت سالم به بافت سرطانی کمک می‌کند (۷). مطالعه مروری حاضر با هدف معرفی جهش‌های ژنی BRCA1/2 و اهمیت آن در خطر ابتلاء به سرطان پستان انجام گرفت.

روش‌کار

ابتدا جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، MedLine، Web of Science، Science Iranian Database و وب سایت‌های مرتبط با موضوع مورد مطالعه صورت گرفت. کلمات کلیدی اصلی مشخص شدند که شامل: BRCA mutation، BRCA1، BRCA2، سرطان پستان و ایران بودند. همچنین بازه زمانی در انتخاب مقالات از سال ۱۹۹۰ الی۲۰۱۵ بود. در مرحله اول مقالاتی انتخاب شدند که از مطالعات ژن‌های کاندید، مطالعات ارتباطات گسترده ژنومی و Meta-Analysis به دست آمده بودند. این مقالات، اطلاعاتی را در مورد جهش‌های BRCA1/2، فراوانی آن‌ها و اهمیت آن در ابتلاء به سرطان پستان به عنوان ژن‌های سرکوب‌گر تومور مشخص کرده بودند. بعد از اینکه عنوان و چکیده مقالات بررسی شدند، مقالاتی مورد غربالگری قرار گرفتند که از نظر شاخص‌هایی چون تعداد نمونه، وجود گروه کنترل، طراحی مناسب مطالعه مشخص شده بودند. در نهایت ۸۶ مقاله به عنوان مقالات حائز شرایط که دارای میزان ارتباط بالایی با موضوع بود، انتخاب و مرور بر اساس آن‌ها انجام شد (شکل ۱).

[1] multiplex ligation-probe amplification dependent

[2] Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments



فلوچارت انتخاب مقالات

یافته‌ها

ژن‌های BRCA

BRCA1 و BRCA2 به عنوان مستعدترین ژن‌های ابتلاء به سرطان پستان شناخته شده‌اند و چندین عملکرد سلولی دارند که از جمله شامل نقش حیاتی در تعمیر DNA هومولوگ می‌باشد (۱۱). پروتئین‌های BRCA1 و BRCA2 نقش حیاتی در تعمیر DNA دورشته‌ای شکسته شده دارند که این فرآیند توسط فرآیند نوترکیبی هومولوگ تعمیر می‌شود (۱۲). بنابراین جهش موروثی در هر یک از این ژن‌ها همراه با فقدان هتروریگوسیتی، سلول‌ها را به بی‌ثباتی کروموزومی و تا حد زیادی افزایش احتمال به تغییر و توسعه سرطان مستعد می‌کند (۱۳).

ناقلین جهش‌های ژن‌های BRCA1 و BRCA2، ۲۰-۱۰ برابر احتمال بیشتری برای ابتلاء به سرطان پستان دارند (۱۴، ۱۵). به دلیل توانایی تعمیر DNA آسیب‌دیده از طریق فرآیند تعمیر DNA دو رشته‌ای شکسته شده، ژن‌های BRCA1 و BRCA2 به خانواده ژنی سرکوب‌گر تومور تعلق دارند. عملکرد این ژن‌ها در سلول‌های طبیعی، تأمین ثبات و پایداری DNA و کمک به پیشگیری از رشد غیرکنترل شده سلولی است (۱۶). داده‌های انتشار یافته از درصد جهش‌های BRCA1 و BRCA2 برای ابتلاء به سرطان پستان تا سن ۷۰ سالگی (غیر از زنان اشکنازی و یا قوم‌های دیگری با درصد احتمال بالا برای ابتلاء به سرطان پستان) در دامنه ۸۴-۳۵٪ برآورد شده است (۱۷، ۱۸). برای مثال در خانواده‌هایی با

موارد متعددی از سرطان پستان، خطر ابتلاء به سرطان پستان در ارتباط با جهش BRCA1، ۵۲٪ و BRCA2 ۳۲٪ است. در خانواده‌های با سرطان تخمدان خطر ابتلاء به سرطان تخمدان در ارتباط با جهش‌های BRCA1، ۸۴٪ و BRCA2 ۱۴٪ می‌باشد (۱۹).

همچنین شواهدی از ارتباط قوی بین آنمی فانکونی (FA) و مسیر BRCA وجود دارد و جهش‌های مسیر BRCA که باعث سرطان پستان می‌شوند ممکن است باعث آنمی فانکونی نیز شوند. پروتئین‌های BRCA1 و BRCA2 جزئی از مجموعه پروتئینی آنمی فانکونی می‌باشند. آنمی فانکونی شایع‌ترین آنمی آپلاستیک و یک ناهنجاری نادر است و توسط ناهنجاری‌های مادرزادی، نارسایی‌های پیش‌رونده مغز استخوان و مستعد ابتلاء به برخی از سرطان‌ها شناسایی می‌شود (۲۰).

ژن BRCA1

ژن BRCA1 (MIM≠113705) به عنوان نخستین ژن پرنفوذ عامل سرطان پستان در سال ۱۹۹۴ شناسایی شد که خطر احتمال ابتلاء به سرطان پستان و نیز خطر ابتلاء به سرطان تخمدان را افزایش می‌دهد (۲۱). این ژن در روی کروموزموم 11q21 به طول ۸۰ کیلو جفت باز از DNA ژنومی قرار دارد و دارای ۲۲ اگزون کدکننده و ۲ اگزون غیر کدکننده است و پروتئینی با ۱۸۶۳ اسیدآمینه را تولید می‌کند (۲۱). دومین finger Ring در انتهای NH2 از پروتئین BRCA1 شناسایی شده است (اسید آمینه ۲۰-۴۶). اگزون ۱۱ این ژن دومین‌های میانکش با RAD51(22)، RAD50 و FANCA را شامل می‌شود (۲۳، ۲۴).

بیش از ۵۰۰ نوع جهش متفاوت در این ژن شناسایی شده است که شامل جایگزینی‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs)، جهش در سلول‌های رده زایا، حذف و الحاق می‌باشند. ظهور ژن BRCA1 تحت تنظیم پیچیده‌ای است. رونوشت این ژن تحت کنترل دو پروموتور است که دو رونوشت متمایز α و β را تولید می‌کنند. پروموتور α با ژن NBR2 که مجاور آن است مشارکت کرده و این دو هم‌راستا عمل می‌کنند. هر دو پروموتور α و β پاسخگو به تحریک استروژن می‌باشند، بنابراین ممکن است که BRCA1 در مسیرهای پیام‌رسانی هورمونی دخیل باشد (۲۵).

ژن BRCA2

ژن BRCA2 به عنوان دومین مکان ژنی پرنفوذ روی کروموزوم 13q12 است که به طول ۷۰ کیلو جفت‌باز از DNA ژنومی قرار دارد. این ژن دارای ۲۷ اگزون می‌باشد که یک پروتئین ۳۴۱۸ اسید آمینه‌ای را کد می‌کند. بیش از ۳۰۰ نوع جهش در ژن BRCA2 شناسایی شده است که اغلب این جهش‌ها از نوع کدون‌های پایانی می‌باشد (۲۶). دومین C-terminal در پروتئین BRCA2 منطقه حفاظت‌شده است و با ssDNA وDSS1 باند می‌شود که برای نوترکیبی هومولوگ مورد نیاز است (۲۷).

تعداد جهش‌ها در BRCA

جهش‌های BRCA1 و BRCA2 اکثراً از نوع جهش در سلول‌های رده زایا، جهش‌های سوماتیک و متیلاسیون پروموتور می‌باشند. جهش‌ها در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در کل مناطق کدکننده و در نواحی اسپلایسینگ یافت می‌شوند. اکثریت این جهش‌ها اضافه‌شدن‌های کوچک و یا حذف که منجر به تغییر قالب، جهش‌های بی‌معنی یا تغییرات جایگاه اسپلاس می‌باشند که با کدون پایان زودرس همراه هستند.

اخیراً در حدود ۱۲۰۰۰ ناقل جهش‌های BRCA1 و در حدود ۱۱۰۰۰ ناقل جهش BRCA2 به ثبت رسیده است که از این تعداد جهش، به ترتیب ۱۷۰۰ و ۲۰۰۰ مورد جهش‌های تک نوکلئوتیدی برای BRCA1 و BRCA2 می‌باشند. از ۱۷۰۰ جهش تکی BRCA1، ۸۵۸ جهش از نظر آسیب‌شناسی و بالینی به تأیید رسیدند. جهش‌های معنی‌دار بالینی احتمال خطر تجمعی ابتلاء به سرطان پستان را افزایش می‌دهند که منجر به محصول غیرپروتئینی و یا پروتئینی ناقص می‌شوند. اکثریت این جهش‌ها، از نوع جهش در تغییر قالب می‌باشند که باعث ایجاد پروتئین‌های ناقص می‌شوند. جهش‌های خنثی به طور تقریبی ۲٪ از جهش‌های پاتولوژیکی را در BRCA1 شامل می‌شوند. بین ۲۷-۱۵٪ از جهش‌ها ممکن است

منجر به ترتیب مجدد[1] شوند که شامل حذفیات بزرگ (برای مثال اگزون ۱) و اضافه شدن/ دو برابر شدن می‌باشد (۲۸). اکثریت مناطق کدکننده و نواحی اسپلایس از این ژن‌ها به طور معمول برای جهش‌ها غربالگری شده‌اند. با این وجود تا به حال چندین گروه از این حذفیات و آرایش‌های مجدد ژنومی شناسایی شده‌اند که درون ژن‌هایی می‌باشند که تا به حال توسط روش‌هایی بر مبنای PCR شناسایی نشده‌اند (۲۹).

فراوانی جهش‌های BRCA

گزارشات BIC نشان می‌دهد که متداول‌ترین جهش‌های شناسایی شده BRCA1 شامل 185delAG (۱۶/۵٪)، 5382insC (۸/۸٪) و جهش بدمعنی (از نوع تغییر کدونی) C61G (۱/۸٪) می‌باشند. اکثریت جهش‌های گزارش شده از BRCA2 شامل 6174delT (۹/۶٪)، K3326X (۲/۶٪)، 3036del4 (۰/۹٪) و 6503delTT (۰/۸٪) می‌باشند. در مطالعه مروری سیستماتیک وانگ و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی فراوانی و توزیع جهش‌های عمده BRCA1 و BRCA2 در ابتلاء به سرطان پستان، منتج از ۲۹ مطالعه منتشر شده انجام شد، ۲۰ جهش اثرگذار در سلول‌های رده زایا از ۲۹ مطالعه شناسایی شدند که ۴ جهش مربوط به BRCA1 (5382insC، 185delAG، 3819del5 و 4153delA)، ۲ جهش مربوط به BRCA2 (4075delGT، 5802del4) به طور مکرری دو و یا چندبار در مقالات مختلف گزارش شدند. در مجموع برای BRCA1 فراوانی‌های 5382insC ۰/۰۹، 185delAG، ۰/۰۷، 3819del5، ۰/۰۲ و 4153delA، ۰/۰۶ بودند. برای BRCA2 در کل فراوانی 4075delGT، ۰/۰۲ و فراوانی 5802del4، ۰/۰۷ بودند (۳۰).

نسبت BRCA1/BRCA2

در بیشتر مطالعات گزارش شده، فراوانی جهش‌های BRCA1 از فراوانی جهش‌های BRCA2 بیشتر بوده است (۱۴، ۳۱، ۳۲). در مقابل، در مطالعه نلسون-ماسک (۲۰۱۲) نشان داده شد که جهش در ژن BRCA2 بیشتر از جهش‌های BRCA1 است (۳۳).

در مطالعه هال و همکاران (۲۰۰۹) بزرگ‌ترین تجزیه و تحلیل منتشر شده از نتایج تست ژنتیکی از بیماران مورد آزمایش قرار گرفته نشان داد که در میان ۴۶۲۷۶ بیمار مورد بررسی قرار گرفته، ۵۷۹۵ بیمار یکی از جهش‌های ژنی آسیب‌رسان BRCA را دارا بودند و در مجموع ۵۸٪ از بیماران، ناقل جهش در ژن BRCA1 و ۴۲٪ از بیماران، ناقل جهش در ژن BRCA2 بودند (۳۱).

هتروزیگوتی مضاعف

بعد از انتشار اولین گزارش از هتروزگوتی مضاعف برای BRCA1 و BRCA2 در مطالعه ریمس و همکاران (۱۹۹۷)(۳۴)، موارد اندکی در مطالعات گزارش شده‌اند و بیشتر این گزارشات مربوط به جمعیت یهودیان اشک‌نازی است (۳۶-۳۵). برای مثال نومیزو و همکاران (۲۰۱۲) موارد به شدت نادری از سرطان پستان فامیلی با جهش در سلول‌های رده زایا از ژن‌های BRCA1 و BRCA2 گزارش کردند (هتروزیگوتی مضاعف). اندک افرادی با جهش‌های زیان‌آور در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 شناسایی شدند (۳۶). برآورد شده است که خطرات مرتبط با هر یک از این ژن‌ها تا زمانی که ناقلین به سن ۷۰ سالگی می‌رسند در زنان از ۸۰٪ و در مردان از ۶٪ بیشتر است (۳۷، ۳۸). به دلیل اینکه هر یک از ژن‌های BRCA1 و BRCA2 روی کروموزم‌های متفاوتی قرار دارند، هر یک از این ژن‌ها به طور جداگانه به نسل بعد با احتمال ۵۰٪ انتقال می‌یابند (۳۹).

جهش‌های اثرگذار و توزیع ناقلین

اگرچه صدها جهش آسیب‌رسان نادر از ژن BRCA1 ارائه شده‌اند، اما شیوع و فنوتیپ جهش BRCA در کشورها و نژادها متفاوت است (۴۰). تفاوت‌های عمده‌ای در فراوانی جهش‌های اختصاصی در جمعیت‌های مختلف وجود دارد (۴۱). این بدین معنی است که درون جمعیت‌های خاص، برخی از جهش‌های خاصی متداول هستند و مختص مناطق جغرافیایی خاصی هستند (جهش‌های اثرگذار). برای مثال در ایران جهش‌های 185delAG و 5382insC برخلاف جهانی به شدت نادر می‌باشند (۴۲). با این وجود در جمعیت یهودیان اشکنازی، سه جهش اثرگذار

[1] Rearrangements

187delAG و 5382insC از BRCA1 و 6174delT از BRCA2 به خوبی شناسایی شده‌اند و در ۲/۵٪ از جمعیت برآورد شده‌اند (۴۳، ۴۴). این سه جهش ۹۹-۹۸٪ از کل جهش‌های شناسایی شده از این جمعیت را در بر می‌گیرند (۴۵). جهش 5382insC از BRCA1 در سرتاسر اروپا به عنوان یک جهش عمده است و گمان می‌شود که در منطقه بالتیک حدود ۳۸ نسل گذشته به وجود آمده است. در ایسلند، جهش‌های BRCA1 نادر می‌باشند و جهش‌های اثرگذار 999del5 از BRCA2 مسئول اکثریت سرطان پستان/تخمدان هستند. در حدود ۰/۶-۰/۴٪ از جمعیت ایسلند ناقل تک جهش اثرگذار 999delTCAAA از BRCA2 می‌باشند (۴۶). در سوئد، جهش‌های ins۵۳۱۷۲ و del۱۱۲۰۱ از BRCA1، ۷۵٪ از جهش‌ها را در غربالگری بالینی به خود اختصاص داده‌اند و در دانمارک، جهش ۲۵۹۴delC نشان داده شده که تا ۱۸٪ از کل جهش‌ها از BRCA1 را شامل می‌شود (۴۷، ۴۸). از دیگر جهش‌های مختص منطقه جغرافیایی خاص می‌توان جهش اگزون‌های ۷ و ۱۱ در زنان هندی، جهش اگزون ۱۳ در نژاد آفریقایی-آمریکایی و جهش اگزون ۱۱ در نژاد آمریکای شمالی را ذکر کرد (۵۱-۴۹).

اثر موقعیت

BRCA1 یک پروتئین چند دومینی[1] می‌باشد که احتمال درصد جهش آن در سرطان‌های پستان فامیلی و تخمدان زیاد است. BRCA1 اغلب در ۳ دومین یا منطقه جهش می‌یابد. این دومین‌ها شامل دومین Ring (اگزون ۲-۷)، یک ناحیه کد شونده توسط اگزون‌های ۱۱-۱۳ و دومین BRCT (اگزون ۱۶-۲۴) می‌باشند. دومین Ring به عنوان یک لیگاز یوبیکوئیتن E3 عمل می‌کند. آمینواسیدهای کد شده توسط اگزون ۱۱-۱۳ شامل دومین‌های باند شونده پروتئینی برای تعدادی از پروتئین‌ها است. دومین BRCT یک دومین باند شونده فسفو پروتئینی اختصاصی برای پروتئین‌های فسفریله شده توسط ATM/ATR کیناز است (۵۲). برای هر یک از ژن‌های BRCA1/2، ۵۰٪ از جهش‌ها به طور تقریبی در اگزون ۱۱ شناسایی شده‌اند (به طور تقریبی ۶۰٪ در ناحیه کدکننده از هر یک از این ژن‌ها) (۳۰). شواهدی از تنوعات خطر ابتلاء به سرطان پستان با موقعیت جهش درون هر ژن وجود دارد (۵۳). در مطالعه تامسون و ایستون (۲۰۰۲)، ۳۶۵ خانواده به منظور بررسی ارتباط بین موقعیت جهش و نسبت سرطان پستان/ تخمدان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان دادند جهش‌هایی که در بخش مرکزی از ژن که ناحیه‌ای به طول ۲۴۰۱-۴۱۹۰ نوکلئوتید را پوشش می‌دادند با خطر ابتلاء به سرطان پستان/تخمدان به طور معنی‌داری کمتر نسبت به جهش‌ها در نواحی دیگر در ژن مرتبط می‌باشند (۵۳).

ریسچ و همکاران (۲۰۰۶) یک روند خطی از افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان در ارتباط با افزایش جهش BRCA1 از ناحیه پایین دست گزارش کردند. خطر ابتلاء به سرطان تخمدان با جهش‌های خارج از منطقه کلستر ژن BRCA2 افزایش یافته بود. با این وجود، هیچ تفاوتی در ویژگی‌های تومور میان BRCA1 یا BRCA2 در ارتباط سرطان‌ها بر مبنای مکان جهش وجود نداشت (۵۴).

خطر ابتلاء به سرطان پستان با جهش‌های ژنی BRCA

برای زنان

احتمال ابتلاء به سرطان پستان در زنانی که ناقل جهش‌های ژنی BRCA1 و BRCA2 می‌باشند، بالاست. در حضور یک جهش بیماری‌زای BRCA1، زنان ۸۵-۶۰٪ خطر تجمعی ابتلاء به سرطان پستان و ۶۰-۴۰٪ ابتلاء به سرطان تخمدان را دارند. زنان ناقل جهش BRCA2، ۶۰-۵۰٪ خطر ابتلاء به سرطان پستان و ۳۰٪ خطر ابتلاء به سرطان تخمدان را دارند (۵۵، ۵۶). این ژن‌ها مسئول حدود ۴۵٪ از خانواده‌ها با موارد متعددی از سرطان پستان و بالای ۹۰٪ از خانواده‌هایی با موارد هر دو سرطان پستان و تخمدان می‌باشند (۱۷، ۵۷).

اوانس و همکاران (۲۰۰۸) ۳۸۵ خانواده غیر مرتبط با جهش‌های BRCA1 و BRCA2 را مورد بررسی قرار دادند و ظهور سرطان پستان و تخمدان را در زنان ناقل

[1] Multi-domain protein

جهش برآورد کردند. این مطالعه نشان داد ظهور سرطان پستان تا سن ۷۰ و ۸۰ سالگی به ترتیب ۶۸ و ۷۹/۵٪ برای BRCA1 و ۷۵ و ۸۸٪ برای BRCA2 است. خطر ابتلاء به سرطان تخمدان تا سن ۷۰ و ۸۰ سالگی به ترتیب ۶۰ و ۶۵٪ برای BRCA1 و ۳۰ و ۳۷٪ برای BRCA2 می‌باشد (۵۶). در مطالعه چن و پارمیجینی (۲۰۰۷) میانگین تجمعی ظهور جهش‌های BRCA1 و BRCA2 در سن ۷۰ سالگی در ناقلین جهش‌های ژنتیکی BRCA1 و BRCA2 به ترتیب ۵۷٪ و ۴۹٪ بود. (۵۸).

برای مردان

جهش‌های ژنی BRCA به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسند. هر دو فرزند نر و ماده ژن‌های جهش-یافته را از والدینشان با شانس‌های برابر به ارث می‌برند. در نتیجه، ممکن است مردان ناقلین جهش باشند. سرطان پستان در مردان بیماری نادری است. در خانواده‌هایی با خطر بالای ابتلاء به سرطان پستان/تخمدان، جهش‌های ژنی BRCA1 و BRCA2 برآورد شده است که با ۱۶٪ و ۷۶٪ از سرطان پستان مردان در ارتباط است (۱۹). ابتلاء به سرطان‌های پستان، پانکراس، معده و خون در مردانی که ناقلین جهش BRCA می‌باشند، بالاتر گزارش شده است. خطر ابتلاء به سرطان پروستات و پانکراس به خصوص در مردان ناقلین جهش BRCA2 و سن کمتر از ۶۵ سال افزایش می‌یابد (۵۹).

ارتباطات فنوتیپی - ژنوتیپی و تفاوت‌های فنوتیپی بین موارد BRCA1 و BRCA2

ویژگی‌های خاص آسیب‌شناسی و بالینی در ارتباط با جهش‌های BRCA1 یا BRCA2 موروثی مرتبط با سرطان پستان وجود دارد (۶۰). سرطان پستان در زنان با جهش‌های ژنی BRCA1 اغلب آسیب‌شناسی متفاوتی نسبت به ناقلین جهش BRCA2 و سرطان پستان غیرفامیلی نشان می‌دهد. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که ناقلین جهشBRCA2 در سنین بالاتری نسبت به همتایان خود که ناقل جهش-های BRCA1 می‌باشند به سرطان پستان مبتلا می-شوند (۶۱). بیماران با تومورهای مربوط به BRCA1، تمایزات توموری ضعیف، تکثیر بالا، وضعیت گیرنده استروئیدی منفی، p53 و HER-2/neu مثبت (۶۵-۶۲)، بیان بیش از حد گیرنده فاکتور رشد اپی‌تلیال و سیتوکراتین ۶/۵ مثبت را نشان می‌دهند (۶۶، ۶۷).

با این حال، به نظر نمی‌رسد تا هر همبستگی ژنوتیپی - فنوتیپی بالینی مفید در سرطان پستان مرتبط با BRCA2 باشد (۶۸). همچنین، شواهدی برای افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنان با جهش BRCA1 به ارث رسیده از طریق پدر در مقایسه با جهش به ارث رسیده از طریق مادر وجود دارد. منشأ جهش والدینی بر خطر ابتلاء به سرطان در زنان با جهش BRCA2 تأثیر نمی‌گذارد (۶۹).

نشان داده شده است که جهش‌های ژنی BRCA2 به طور معنی‌داری خطر بالاتری را نسبت به جهش‌های ژنی BRCA1 برای ابتلاء به سرطان پستان در مردان ایجاد می‌کنند (۴۵). در نتیجه موارد BRCA1 و BRCA2 می‌توانند با سطح بالایی از اطمینان توسط استفاده از یک درخت تصمیم‌گیری با سن، آنتی‌ژن Ki67 و گیرنده فاکتور رشد اپی‌تلیال تقسیم‌بندی شوند (۶۶). بیان تکثیر سلولی افزایش یافته و چرخه سلولی مربوط به نشانگرها از تومورهای BRCA1 شناسایی شده است. تکثیر سلولی توسط Ki67 تعیین شده، نشان داده است که این تومورها بسیار تکثیری می‌باشند (Ki-67>٪۶۵) (۷۰). وان در گروپ و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ترکیبی از تکثیر بالا (بیان Ki67>%۲۵) و گیرنده فاکتور رشد اپی‌تلیال مثبت در زنان جوان‌تر از ۵۴ سال در ۸۲٪ از موارد از جهش BRCA1 قابل پیش‌بینی می‌باشند (۶۶).

برخی مطالعات ژنی مرتبط با BRCA1/2 در ایران

نعمت‌زاده و همکاران (۲۰۱۴) جستجویی بر اساس مقالات چاپ شده تا ماه ژانویه ۲۰۱۴ انجام دادند که در پایگاه‌های MedLine PubMed، Science Iranian Database، Google و وب سایت‌ها موجود بودند و مرتبط با جهش‌های ژنی BRCA1/2 از خانواده‌های ایرانی بودند. این محققین ۱۳ مقاله از این استراتژی جستجو به دست آورند که قابل انتخاب

بودند. در کل میزان جهش ژنی BRCA1 برای بیماران زن مبتلا به سرطان پستان ۳۱/۸٪ (۱۱۸۳/۳۷۷) تعیین شد و میزان این جهش ژنی در بیماران مرد کمتر از ۰/۰۱٪ بود. ۸ جهش ژنی از BRCA1 (c.4837A > G, c. 3419G > A, c. 3119G > A, c. 2612C > T, c. 3113A > G, c. 2311T > C, c. 4301T > C و c.4308T >C) و یک جهش BRCA2 (c. 6494G > C) در موارد متعددی یافت شدند و نماینده جهش‌های اثرگذار کاندید شناسایی شدند (۷۱).

کوشیار و همکاران (۲۰۱۳) جهش‌های ژنی اثرگذار 185delAG و 5382insC از BRCA1 را در ۳۹ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۹ زن سالم با خطر بالا مورد بررسی قرار دادند و نتایج آن‌ها نشان داد که هر دو جهش ژنی در هر دو گروه از زنان وجود دارد. ۲ بیمار از ۳۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان (۵/۱٪) و یک بیمار از ۲۹ خویشاوندان (۳/۴٪) ناقل جهش ژنی 185delAG بودند و یک بیمار (۲/۶٪) ناقل جهش 5382insC بودند. به‌علاوه ۲ بیمار (۲/۶٪) و ۳ خویشاوند (۱۰/۳٪) ناقل جهش‌های طبقه‌بندی نشده در ژن BRCA1 بودند (۴۲).

کشاورزی و همکاران (۲۰۱۲) جهش‌های ژنی BRCA1/2 را در ۸۵ بیمار با خطر بالا را با روش توالی‌یابی مستقیم از کل منطقه اینترون و اگزون مورد بررسی قرار دادند و ۲۱ جهش جدید را شناسایی کردند. اکثریت جهش‌ها در اگزون ۲ (۱۳ مورد) و اگزون ۱۱ (۷ مورد) از ژن BRCA1 (۸۰٪) شناسایی شد و ۴ جهش (۲۰٪) در ژن BRCA2 شناسایی شد (۳۲). صالح‌گوهری و همکاران (۲۰۱۲) ۹ جهش ژنی را در اگزون ۲ و بخشی از اگزون ۱۱ ژن BRCA1 از ۳۰ بیمار در استان کرمان شناسایی کردند که بیشترین این جهش‌ها (۲۰٪) شامل حذف یک آدنین (c. 1017delA) و اضافه شدن یک سیتوزین (c. 969InsC) بود. همچنین جایگزینی تیمین به جای آدنین (c. 999T> A) در ۶/۷٪ از افراد مورد مطالعه شناسایی شدند. دیگر جهش‌های ژنی که شامل جایگزینی‌های نوکلئوتیدی بودند شامل c. 822T>A، c. 1068A>G، c.969A>T، c.792A>C، c.825G>C و c. 966T>C بودند (۷۲). یاسائی و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه‌ای ۸۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان و یا سن زیر ۴۵ سال را در تهران جهت تشخیص جهش‌های ژنی در اگزون ۲، ۳، ۵، ۱۱، ۱۳ و ۲۰ مورد بررسی قرار دادند و ۲ بیمار (۲/۵٪) دارای جهش ژنی 185delAG بودند (۷۳). در نتایج گزارش شده از مهدی‌پور و همکاران (۲۰۰۶) بر روی ۴۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان هیچ ناقلی از جهش ژنی 5382insC مشاهده نشد، در عوض جهش ژنی 185delAG را در ۲ بیمار (۰/۵٪) شناسایی شد (۷۴). فتاحی و همکاران (۲۰۰۹) فراوانی جهش‌های ژنی 185delAG و 5382insC را در سرطان فامیلی و تک‌گیر در ۵ استان جنوب ایران مورد بررسی قرار دادند و ۲۵۰ زن دارای سرطان پستان همه‌گیر و ۵۵ زن دارای سرطان پستان با سابقه فامیلی و ۲۰۰ زن سالم شامل گروه‌های مورد نظر بودند. جهش‌های ژنی مورد نظر در این گروه‌ها یافت نشد (۷۵). قربان‌پور و همکاران (۲۰۱۰) به منظور بررسی نقش جهش‌های ژن BRCA1 در سرطان پستان تک‌گیر در شهر کرمانشاه از تکنیک PCR-SSCP استفاده کردند و در مطالعه آنها از ۳۰ نمونه مورد مطالعه، ۴ بیمار (۱۳/۳٪) دارای جهش در اگزون ۵ و ۲ بیمار (۶/۷٪) دارای جهش در اگزون 11B بودند (۷۶).

غربال‌گری سرطان پستان ارثی

غربال‌گری برای سرطان پستان در ناقلین BRCA1 و BRCA2 شامل بررسی سالانه تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) می‌باشد. حساسیت MRI نشان داده شده که از ماموگرافی بیشتر است. در مطالعه وارنر و همکاران (۲۰۱۱) شیوع سرطان پیشرفته (۲ سانتی-متر یا گروه مثبت) توسط یک دوره ۶ ساله در زنان ناقل جهش BRCA، افرادی که به طور منظم غربالگری MRI انجام دادند به میزان ۷۰٪ کاهش یافته بود. غربالگری MRI باید سالانه از سن ۶۵-۲۵ سالگی انجام شود. ماموگرافی یک جایگزین کم‌هزینه است. اما در مطالعات هم‌گروهی از ناقلین BRCA، افرادی که فقط توسط ماموگرافی غربالگری شدند، نشان داده شده که میزان سرطان به طور غیرقابل

منتظره‌ای بالاتر است. زمانی که MRI سالانه انجام شود، دقت تشخیص های مبتنی بر ماموگرافی را افزایش می دهد (۷۷).

پیشگیری از سرطان پستان ارثی

استراتژی پیشگیری در دوره فاصله زمانی کوتاه مدت که محافظت را در دوره بلندمدت ارائه می‌دهد، ایده‌آل خواهد بود. استراتژی‌های پیشگیرانه را می‌توان به دو بخش تقسیم کرد. یک بخش مربوط به افرادی است که ارائه حفاظت گذرا و بخش دیگر مربوط به افرادی است که ارائه حفاظت مادام العمر به آن پیشنهاد می‌شود (۷۸). جراحی حفظ پستان، درمان انتخابی برای مراحل I و II سرطان پستان در دنیا است (۷۹). ماستکتومی پیشگیرانه تقریباً حفاظت کامل را در برابر سرطان پستان ارائه می‌دهد که در این روش قسمت زیادی از بافت پستان یا همه بافت پستان را از بدن خارج می‌کنند (۷۸).

در مطالعه اکبری و همکاران (۲۰۰۸) در ایران که بر روی بقاء ۵ و ۱۰ ساله در بیماران سرطان پستان ماستکتومی شده در مقایسه با جراحی حفظ پستان انجام شد، بقاء ۵ ساله بیماران با جراحی حفظ پستان ۸۱٪ در کشورهای توسعه یافته بود، لذا به عنوان بهترین انتخاب در مدیریت بیماران سرطانی ایران در مراحل I و II و حتی III بیماری توصیه می‌شود (۸۰).

در زنانی که ماستکتومی پیشگیرانه را انتخاب نمی‌کنند، شیمی درمانی پیشنهاد می‌شود. در زنان، پیش از یائسگی ثابت شده است که تاموکسی‌فن (Tamoxifen) یک داروی شیمی درمانی مناسب است. برای زنان پس از یائسگی، رالوکسیفن (Raloxifene) جایگزینی برای تاموکسی‌فن است (۷۸). تاموکسی‌فن نشان داده شده که با یک کاهش ۷۰-۵۰ درصدی در افراد ناقل BRCA1 و BRCA2 مرتبط است (۸۱) سایر عوامل پیشگیرانه شیمی درمانی شامل مهارکننده Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) و مهارکننده denusomab RANKL می‌باشد (۸۲، ۸۳).

بحث

سرطان پستان به دلیل شیوع بالا، یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌ها بوده و صدمات اجتماعی و مسائل اقتصادی آن برای جامعه ما بسیار حائز اهمیت می‌باشد. از طرفی زنان به عنوان مادر، یکی از ارگان تشکیل دهنده خانواده در جامعه می‌باشند و این بیماری افراد را در سنین حداکثر فعالیت فردی و اجتماعی درگیر می‌کند که در صورت عدم تشخیص و عدم درمان به موقع، بدون استثناء فرد مبتلا را به کام مرگ خواهد کشاند. از آنجایی که ایران در قسمت میانه آسیا قرار دارد و سرطان پستان در بین زنان ایرانی پنجمین عامل عمده مرگ و به عنوان اولین سرطان در میان سرطان‌های تشخیص داده شده شناخته شده است، اهمیت شناسایی افراد مبتلا در مراحل اولیه این است که در صورت تشخیص سرطان پستان در مراحل اولیه و انجام درمان مناسب، طول عمر بیش از ۹۰٪ از مبتلایان بالا خواهد رفت. با تشخیص زودرس سرطان پستان می‌توان هزینه‌های اقتصادی را کاهش داد، همچنین با تشخیص زودرس سرطان پستان، احتمال بیشتری برای درمان و افزایش طول عمر افرد مبتلا وجود دارد (۸۴، ۸۵). همچنین، در راستای تشخیص و پیش‌بینی افراد مبتلا به سرطان پستان با استفاده از نشانگرهای ژنتیکی می‌توان گام مهمی برداشت.

حدود یک دهه از زمان کشف ژن‌های BRCA1/2 می‌گذرد. ژن‌های BRCA1/2 به عنوان ژن‌های سرکوب‌گر تومور می‌باشند و جهش‌هایی از این ژن‌ها می‌توانند منجر به سرطان پستان فامیلی شوند. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که ژن‌های BRCA1 و BRCA2 به خوبی می‌توانند به عنوان مرجعی به منظور شناسایی و غربالگری بیماران سرطانی از افراد سالم حتی در مراحل اولیه مورد استفاده قرار گیرند. این ژن‌ها یکی از اولین ژن‌هایی می‌باشند که مسبب سرطان پستان می‌شوند. فراوانی بالای جهش‌های ژنی BRCA1 و BRCA2 نشان می‌دهد که وقتی محصول ژن به صورت ناقص درآید، منجر به این می‌شود که عملکرد خود را از دست دهد و سرطان پستان پدیدار شود.

در سلول‌های طبیعی، ژن‌های BRCA1 و BRCA2 به جلوگیری از سرطان کمک می‌کنند و نقش خود را توسط ساخت پروتئین‌هایی انجام می‌دهند که سلول‌ها را از رشد کردن غیرقابل کنترل محافظت می‌کنند. حال اگر در این ژن‌ها جهش ایجاد شود، باعث سرطان پستان می‌شوند و اگر یک کپی از این ژن‌ها از والدین به ارث برسند، خطر ابتلاء به سرطان پستان در فرد بالا می‌رود. بسیاری از مطالعات غربالگری نشان داده‌اند که میزان جهش‌های BRCA1 در حدود ۶-۴۵٪ است و این میزان جهش در خانواده‌ای با سرطان پستان از ۱ تا ۳۵٪ متغیر می‌باشد (۸۶).

سلول‌های فاقد BRCA1 و BRCA2 قادر به تعمیر رشته‌های شکسته شده DNA توسط فرآیند نوترکیبی هومولوگ نیستند و بنابراین فرآیند تعمیر از طریق مسیرهای مستعد خطا مانند پایانه اتصال غیر هومولوگ انجام می‌شود. این سلول‌ها ممکن است دچار جهش در طی تعمیر رشته DNA شوند و اغلب دچار آرایش‌های مجدد کروموزومی تجمعی در طی روند تقسیم سلولی شوند (۸۷). اکثریت ترتیب مجدد منجر به مرگ سلول می‌شود و در برخی از موارد سلول‌های جهش‌یافته دختری ثابت می‌باشند و منجر به ظهور دودمان سلول غالب می‌شوند که قابلیت تقسیم سلولی مستقل و امکان متاستاز را به دست می‌آورد که دو مورد از نشانه-های سرطان می‌باشند. همچنین نشان داده شده است که BRCA1 برای فعال‌سازی مرحله S و G2/M چرخه سلولی توقف یافته بعد از آسیب DNA مورد نیاز است (۸۶). علاوه بر این، نقش‌های BRCA1 در تنظیم رونویسی و تکثیر از طریق ارتباطات با CTIP، ZBRK، p300، گیرنده استروژن (ER)، HDAC، Rb، p53، هولو آنزیم RNA پلیمراز II، cyclinD1، c-myc و حداقل یک عضو کمپلکس Swi/Snf میانجی‌گری می‌شود (۸۸).

مطالعاتی که تاکنون در ایران بر روی BRCA انجام شده است اگرچه برای تعیین طیف جهش‌های BRCA در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان کمک کننده است، اما با محدودیت‌هایی از قبیل عدم ارائه راهکارهای پیشگیری مناسب، غربالگری و استراتژی‌های مشاوره‌ای بر مبنای داده‌های جهش موجود روبه‌رو بوده‌اند. بنابراین باید مطالعات بیشتر و با گروه‌های آزمایشی بزرگ‌تر به منظور تعیین میزان جهش BRCA و تعیین جهش‌های بنیان‌گذار در جمعیت ایران انجام گیرد، چون اثر بسیاری از جهش-های BRCA روی پروتئین هنوز ناشناخته است و پیش‌گویی پیامدهای آن روی سرطان پستان و تخمدان مشکل است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که تعداد زیادی افراد تحت آزمایش ژنتیکی برای جهش‌های BRCA قرار گیرند تا نتایج‌شان گزارش کننده جهش‌هایی باشد که دارای اهمیت بالینی است و منجر به ارائه راهکارهایی در ارزیابی ریسک، مشاوره و مراقبت‌های پیشگیرانه باشد. همچنین در بحث استراتژی کاهش خطر سرطان پستان در زنان با خطر بالای سرطان پستان و تخمدان، متخصصان سرطان پستان، مشاوران ژنتیک، غددشناس زنان و زایمان و پزشکان مراقبت‌های بهداشتی اولیه نقش مهمی دارند. ارزیابی عوامل خطر بیماری زایی و به دست آوردن تاریخچه خانوادگی، دو مرحله مهم در ارزیابی خطر ابتلاء به سرطان پستان و تخمدان می‌باشند. اگرچه آزمایش ژنتیک می‌تواند افراد با خطر بالای سرطان پستان و تخمدان را تشخیص دهد، با این‌حال تست‌های ژنتیکی ممکن است ۱۰۰٪ دقیق نباشد. اگر نتیجه یک تست منفی باشد، یک شخص هنوز احتمال ابتلاء به سرطان پستان را دارد و اگر نتیجه یک تست مثبت باشد هنوز ۲۰-۱۵٪ احتمال مبتلا نشدن فرد به سرطان پستان وجود دارد. همچنین تست ژنتیکی گران می‌باشد و هزینه آن از ۴۰۰ دلار تا ۳۰۰۰ دلار بسته به نوع تست متفاوت است. با این حال، مطالعات بیشتری به منظور روشن کردن ماهیت BRCA1/2 و سرطان پستان ارثی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

ژن‌های BRCA1/2 اهمیت و تأثیر زیادی در بروز و پیشرفت سرطان پستان دارند و می‌توان این ژن‌ها را به عنوان شاخص‌های مولکولی در تشخیص زودهنگام سرطان پستان معرفی کرد و به طور گسترده از این ژن‌ها در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی به عنوان یک

روش تشخیص در مراحل ابتدایی سرطان پستان به منظور تجویز داروهای مناسب استفاده کرد. بنابراین شناسایی جهش‌های ژنی ناقلین BRCA1 و BRCA2 در برنامه‌های مدیریت بالینی سرطان پستان در خانواده‌هایی با تاریخچه فامیلی سرطان پستان دارای اهمیت به‌خصوصی است و غربالگری برای جهش‌های این دو ژن در برنامه‌های بالینی به طور معمول پیشنهاد می‌شود تا از عود سرطان اولیه پیش-گیری شود و در مرحله دوم از سرطان پستان و تخمدان جلوگیری شود که نیازمند این است تا اطلاعات بیشتری در مورد شیوع جهش‌های BRCA و تأثیر آن در جمعیت کلی وجود داشته باشد و مسائلی مانند اثربخشی غربالگری که شامل طبقه‌بندی خطر ابتلاء، استفاده از حمایت‌های سیستم و پذیرش بیمار و آموزش است، باید در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام کسانی که ما را در نگارش مقاله یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Coley HM. Mechanisms and strategies to overcome chemotherapy resistance in metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 2008; 34(4):378-90.
2. Ripperger T, Gadzicki D, Meindi A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. Eur J Hum Genet 2009; 17(6):722-31.
3. Falagas ME, Zarkadoulia EA, Ioannidou EN, Peppas G, Christodoulou C, Rafailidis PI. The effect of psychosocial factors on breast cancer outcome: a systematic review. Breast Cancer Res 2007; 9(4):R44.
4. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Kummer JA, Leemans CR, Braakhuis BJ. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. Clin Cancer Res 2004; 10(11):3607-13.
5. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J 2007; 13(4):383-91.
6. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Kondo T, Niwa Y, Yatsuya H, et al. Active smoking, passive smoking and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer Risk. J Epidemiol 2008; 18(2):77-83.
7. Zabetian Hoseini M, Nassiri MR, Aslaminejad A, Ghafarzadegan K, Mouseghi A, Ghovvati S, et al. Measurment of human progesterone receptor A expression in normal and breast cancer tissue using real-time PCR technigue. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2012;15(1):51-9. (Persian).
8. Rohlfs EM, Puget N, Graham ML, Weber BL, Garber JE, Skrzynia C, et al. An Alu-mediated 7.1 kb deletion of BRCA1 exons 8 and 9 in breast and ovarian cancer families that results in alternative splicing of exon 10. Genes Chromosomes Cancer 2000; 28(3):300-7.
9. Casilli F, Di Rocco ZC, Gad S, Tournier I, Stoppa-Lyonnet D, Frebourg T, et al. Rapid detection of novel BRCA1 rearrangements in high-risk breast-ovarian cancer families using multiplex PCR of short fluorescent fragments. Hum Mutat 2002; 20(3):218-26.
10. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res 2002; 30(12):e57.
11. Gudmundsdottir KA, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006; 25(43):5864-74.
12. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell 2002; 108(2):171-82.
13. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. Nature 2000; 408(6811):429-32.
14. Kurian AW. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. Curr Opin Obstet Gynecol 2010; 22(1):72-8.
15. Antoniou A, Cunningham A, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. Br J Cancer 2008; 98(8):1457-66.
16. Scully R, Ganesan S, Vlasakova K, Chen J, Socolovsky M, Livingston DM. Genetic analysis of BRCA1 function in a defined tumor cell line. Mol Cell 1999; 4(6):1093-9.
17. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. J Natl Cancer Inst 2002; 94(18):1365-72.
18. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5):1117-30.

19. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62(3):676-89.
20. Kooshyar MM, Nassiri MR, Karimiani EG, Doosti M, Nasiri K, Rodbari Z. Chromosomal analysis and BRCA2*617delT/88delTG and BRIP1(c.2392C>T) mutations of Fanconi anemia in Iranian family, and its correlation to breast cancer susceptibility. J Chem Pharmaceut Res 2015; 7(10):147-53.
21. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266(5182):66-71.
22. Scully R, Anderson SF, Chao DM, Wei W, Ye L, Young RA, et al. BRCA1 is a component of the RNA polymerase II holoenzyme. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(11):5605-10.
23. Zhong Q, Chen CF, Li S, Chen Y, Wang CC, Xiao J, et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. Science 1999; 285(5428):747-50.
24. Folias A, Matkovic M, Bruun D, Reid S, Hejna J, Grompe M, et al. BRCA1 interacts directly with the Fanconi anemia protein FANCA. Hum Mol Genet 2002; 11(21):2591-7.
25. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. Science 1990; 250(4988):1684-9.
26. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378(6559):789-92.
27. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thoma NH, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. Science 2002; 297(5588):1837-48.
28. Hogervorst FB, Nederlof PM, Gille JJ, McElgunn CJ, Grippeling M, Pruntel R, et al. Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. Cancer Res 2003; 63(7):1449-53.
29. Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. Hum Mutat 2005; 25(5):415-22.
30. Wang F, Fang Q, Ge Z, Yu N, Xu S, Fan X. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review. Mol Biol Rep 2012; 39(3):2109-18.
31. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. Cancer 2009; 115(10):2222-33.
32. Keshavarzi F, Javadi GR, Zeinali S. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in 85 Iranian breast cancer patients. Fam Cancer 2012; 11(1):57-67.
33. Nelson-Moseke AC, Jeter JM, Cui H, Roe DJ, Chambers SK, Laukaitis CM, et al. An unusual BRCA mutation distribution in a high risk cancer genetics clinic. Fam Cancer 2012; 11(1):83-7.
34. Ramus SJ, Friedman LS, Gayther SA, Ponder BA, Bobrow L, van der Looji M, et al. A breast/ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and BRCA2. Nat Genet 1997; 15(1):14-5.
35. Lavie O, Narod S, Lejbkowicz F, Dishon S, Goldberg Y, Gemer O, et al. Double heterozygosity in the BRCA1 and BRCA2 genes in the Jewish population. Ann Oncol 2011; 22(4):964-6.
36. Nomizu T, Matsuzaki M, Katagata N, Kobayashi Y, Sakuma T, Monma T, et al. A case of familial breast cancer with double heterozygosity for BRCA1 and BRCA2 genes. Breast Cancer 2012; 22(5):557-61.
37. Easton DF, Ford D. Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers, Breast Cancer Link-age Consortium. Am J Hum Genet 1995; 56(1):265-71.
38. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, WeberB, Moslehi R, Ives E, et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. Int J Cancer 1995; 64(6):394-8.
39. Heidemann S, Fischer C, Engel C, Fischer B, Harder L, Schlegelberger B, et al. Double heterozygosity for mutation in BRCA1 and BRCA2 in German breast cancer patients: implications on test strategies and clinical management. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(3):1229-39.
40. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. Oncogene 2004; 23(38):6445-70.
41. Ferla R, Calo V, Cascio S, Rinaldi G, Badalamenti G, Carreca I, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA 2 genes. Ann Oncol 2007; 18(6):93-8.
42. Kooshyar MM, Nassiri M, Mahdavi M, Doosti M, Parizadeh A. Identification of germline BRCA1 mutations among breast cancer families in Iran, an experience from Northeastern Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(7):4339-45.
43. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. Nat Genet 1996; 14(2):185-7.
44. Fodor FH, Weston A, Bleiweiss IJ, McCurdy LD, Walsh MM, Tartter PI, et al. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients. Am J Hum Genet 1998; 63(1):45-51.
45. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. J Clin Oncol 2002; 20(6):1480-90.
46. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, Neuhausen S, Jonasson JG, Tavtigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. Nat Genet 1996; 13(1):117-9.

47. Einbeigi Z, Bergman A, Meis-Kindblom JM, Flodin A, Bjursell C, Martinsson T, et al. Occurrence of both breast and ovarian cancer in a woman is a mark er for the BRCA gene mutations: a population-based study from western Sweden. Fam Cancer 2007; 6(1):35-41.
48. Sogaard M, Kruger SK, Cox M, Wozniak E, Hogdall E, Hogdall C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence and clinical characteristics in an ovarian cancer case population from Denmark. Clin Cancer Res 2008; 14(12):3761-7.
49. Valarmathi M, Agarwal A, Deo SS, Shukla NK, Satya N. BRCA1 germline mutations in Indian familial breast cancer. Hum Mutat 2002; 21(1):98-9.
50. Pal T, Permuth-Wey J, Holtje T, Sutphen R. BRCA1 and BRCA2 mutations in a study of African American breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(11):1794-9.
51. Liede A, Jack E, Hegele RA, Narod SA. A BRCA1 mutation in native North American families. Hum Mutat 2002; 19(4):460.
52. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1. Comput Struct Biotechnol J 2012; 1(1):e201204005.
53. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in BRCA1 cancer risks by mutation position. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(4):329-36.
54. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Fan I, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin–cohort study in Ontario, Canada. J Natl Cancer Inst 2006; 98(23):1694-706.
55. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer 2012; 12(1):68-78.
56. Evans DG, Shenton A, Woodward E, Lalloo F, Howell A, Maher ER. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. BMC Cancer 2008; 8:155.
57. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April 2007. Cancer 2008; 113(10):2627-37.
58. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25(11):1329-33.
59. Mohamad HB, Apffelstaedt JP. Counseling for male BRCA mutation carriers: a review. Breast 2008; 17(5):441-50.
60. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. J Clin Oncol 2004; 22(4):735-42.
61. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, Robson M, Scheuer L, Narod S, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Clin Cancer Res 2002; 8(12):3776-81.
62. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 2002; 20(9):2310-8.
63. Vaziri SA, Krumroy LM, Elson P, Elson P, Budd GT, Darlington G, et al. Breast tumor immunophenotype of BRCA1-mutation carriers is influenced by age at diagnosis. Clin Cancer Res 2001; 7(7):1937-45.
64. Phillips KA. Immunophenotypic and pathologic differences between BRCA1 and BRCA2 hereditary breast cancers. J Clin Oncol 2000; 18(21 Suppl):107S-12.
65. Adem C, Reynolds C, Soderberg CL, Slezak JM, McDonnell SK, Sebo TJ, et al. Pathologic characteristics of breast parenchyma in patients with hereditary breast carcinoma, including BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Cancer 2003; 97(1):1-11.
66. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, Siccama I, Menko FH, Gille JJ, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. J Clin Pathol 2006; 59(6):611-7.
67. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, Straume O, Chappuis PO, Begin LR, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin Ehigh/p27low/p53+/glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1-related breast cancer. Cancer Res 2004; 64(3):830-5.
68. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. J Clin Oncol 1999; 17(11):3396-402.
69. Senst N, Llacuachaqui M, Lubinski J, Lynch H, Armel S, Neuhausen S, et al. Parental origin of mutation and the risk of breast cancer in a prospective study of women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Clin Genet 2012; 84(1):43-6.
70. Cortesi L, Turchetti D, Bertoni C, Bellei R, Mangone L, Vinceti M, et al. Comparison between genotype and phenotype identifies a high-risk population carrying BRCA1 mutations. Genes Chromosomes Cancer 2000; 27(2):130-5.
71. Neamatzadeh H, Shiryazdi SM, Kalantar SM. BRCA1 and BRCA2 mutations in Iranian breast cancer patients: a systematic review. J Res Med Sci 2015; 20(3):284-93.
72. Saleh-Gohari N, Mohammadi-Anaie M, Kalantari-Khandani B. BRCA1 gene mutations in breast cancer patients from Kerman Province, Iran. Iran J Cancer Prev 2012; 5(4):210-5.

73. Yassaee VR, Zeinali S, Harirchi I, Jarvandi S, Mohagheghi MA, Hornby DP, et al. Novel mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes in Iranian women with early-onset breast cancer. Breast Cancer Res 2002; 4(4):R6.
74. Mehdipour P, Hosseini-Asl S, Savabi-E A, Habibi L, Alvandi E, Atri M. Low frequency of 185delAG founder mutation of BRCA1 gene in Iranian breast cancer patients. J Cancer Mol 2006; 2(3):123-7.
75. Fattahi MJ, Mojtahedi Z, Karimaghaee N, Talei AR, Banani SJ, Ghaderi A. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in southern Iranian breast cancer patients. Arch Iran Med 2009; 12(6):584-7.
76. Ghorbanpoor S, Bidmeshkipoor A, Mirmomeni MH, Khazaee S. Role of BRCA1 gene mutations in sporadic cases of breast cancer in Kermanshah. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2010; 14(4):60-71. (Persian).
77. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. A prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2011; 29(13):1664-9.
78. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011; 364(25):2381-91.
79. Nooshinfar E, Bashash D, Khodakarami N, Mohamadi G, Taghavi A, Shahani M, et al. Melatonin and its importance in Breast cancer prevention and treatment (A purposed review article). Iran J Obstet Gynecol Infertil 2014; 17(118):10-21. (Persian).
80. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis SJ, Nafisi N, Akbari A. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. Iran J Cancer Prev 2012; 1(2):53-6.
81. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, Offit K, Gershoni R, Daly M, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer 2006; 118(9):2281-4.
82. Hay T, Matthews JR, Pietzka L, Lau A, Cranston A, Nygren AO, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor treatment regresses autochthonous Brca2/p53-mutant mammary tumors in vivo and delays tumor relapse in combination with carboplatin. Cancer Res 2009; 69(9):3850-5.
83. Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, Kenner L, Pospisilik JA, Lee HJ, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. Nature 2010; 468(7320):98-102.
84. Khadivi R, Harrirchi I, Akbari ME. Ten year breast cancer screening and follow up in 52200 women in Shahre-Kord, Iran (1997-2006). Iran J Cancer Prev 2008; 1(2):73-7.
85. Sadjadi A, Sadjadi M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2005; 6(3):359-63.
86. Bougie O, Weberpals JI. Clinical considerations of BRCA1- and BRCA2-mutation carriers: a review. Int J Surg Oncol 2011; 2011:374012.
87. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004; 4(9):665-76.
88. Xu B, Kim ST, Kastan MB. Involvement of Brca1 in S-phase and G(2)-phase checkpoints after ionizing irradiation. Mol Cell Biol 2001; 21(10):3445-50.