

## کنکاشی بر اختلالات ژنتیکی سرطان ها در انسان

یاسمین زمانی

چکیده :

دانشمندان پیشرفت های زیادی در شناخت علل بیولوژیکی (ویروس ها و باکتری ها)، بیوشیمیایی (مواد شیمیایی)، بیوفیزیکی (اشعه های یونی و غیر یونی) سرطان های انسان کرده اند. دانشمندان مراحل تولید سرطان ها را تعیین کرده که دارای چندین ژن موتاسیون در آن دخالت دارند. این تغییرات ژنتیکی باعث از هم گسیخته شدن نظم طبیعی تقسیم و تمایز سلول ها می شود. اختلالات ژنتیکی از طریق وارثی و غیر وارثی موجب تحولات جدیدی که باعث کنترل رشد سلولی می شود .

1

در سلول های سوماتیک بدن انسان ها میلیون ها ژن وجود دارد. ۹۹/۹٪ ژن ها در همه انسان ها یکسان هستند و فقط ۰/۱٪ ژن های انسان ها با هم فرق دارد که باعث تنوع ظاهری انسان ها می شود. معمولاً ۰/۹۳٪ سرطان ها زائده تاثیرات عوامل محیطی است و فقط ۷٪ آنها جنبه وراثتی دارد. اثر داروها را روی بیماران سرطان می توان مدیریت و حتی عوارض جوانی را پیش بینی کرد. در سال های اخیر مطالعات ژنتیک مولکولی اساس مکانیسم تولید سرطان ها را برایمان توجیه کرده است .

در این مقاله ما به بررسی اختلالات ژنتیکی سرطان ها در انسان می پردازیم.

کلمات کلیدی: سرطان، اختلالات ژنتیکی، کروموزوم، ژن ها

#### مقدمه:

بدن انسان بیش از یک صد تریلیون سلول دارد. بجز گلبولهای قرمز خون، همه سلول های بدن هسته دارند که حاوی ماده ژنتیکی یا وراثتی است. در هر سلول سوماتیک بدن ۴۶ کروموزوم که ناقل میلیون ها ژن هستند وجود دارد. در سال ۲۰۰۳ توسط پروژه ژنوم انسانی، تمام ژن های انسان ردیف شناسی شدند که برای اولین بار مشخص شد که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال در هسته هر سلول سوماتیک است. این ژنهای فعال حدود ۴۰۰۰۰۰ نوع پروتئین را برای بدن م یسازند که بصورت پروتئین، آنزیم، هورمون، سیتوکین و مولکول های گیرنده در بدن وجود دارند. این تنوعات مولکولی باعث تغییرات در ظاهر و داخل بدن انسان میشود. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که ۲۷۷ نوع بیماری را شامل م یگردد. همچنین در محیط زیست ما بیش از یک صد هزار نوع مواد شیمیایی وجود دارد که فقط ۳۵۰۰ از آن آنالیز شده و حدود ۳۰۰ عدد از آنها تولید سرطان میکنند. هنوز ۶۵۰۰۰ مواد شیمیایی باقیمانده در طبیعت آزمایش نشده است. (۱-۳)

## 2

سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول ها به وجود می آید که اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی است. چهار دسته از ژنهای کلیدی که در هدایت سلول های سرطانی نقش دارند شامل آنکوژنها -ژنهای مهارکنند توموری -ژنهای ترمیم کننده وژنهای مرگ برنامه‌ریزی شده هستند. چنانچه یک موتاسیون ژنتیکی در آنها تولید شود، سلول های طبیعی از مسیر خود خارج شده و تحت تاثیر فرماندهای جدید قرار گیرند که به سوی سلول های سرطانی شدن پیشرفت کی کنند. علاوه بر مواد شیمیایی، اشعه های آفتاب، امواج کوتاه و ویروسها و باکتری ها هم در تولید سرطان ها نقش مهمی را دارند. سرطانها از بدو پیدایش بشر وجود داشته اند ولی در چند دهه اخیر، پیشرفت های پزشکی مولکولی کامپیوتر توانسته ایم که نه فقط علل و مکانیسم های این بیماری مهلک را مطالعه نماییم بلکه در تشخیص زودرس و معالجه آن عملکرد بهتری داشته باشیم. درحال حاضر بیش از ۵۰ درصد بیماری های سرطانی را معالجه می نماییم مخصوصا اگر این بیماری در مراحل اولیه تشخیص داده شوند. بیماری های سرطانی از چند طریق: جراحی - شیمی درمانی - اشعه درمانی - ایمونودرمانی - ژن درمانی و یا تلفیقی از آنها معالجه می شود. (۱۰-۴)

بدن انسان بیش از یک صد تریلیون سلول دارد. بجز گلبول-های قرمز خون، همه سلول های بدن هسته دارند که حاوی ماده ژنتیکی یا وراثتی است. در هر سلول سوماتیک بدن ۴۶ کروموزوم که ناقل میلیون-ها ژن هستند وجود دارد. در سال ۲۰۰۳ توسط پروژه ژنوم انسانی، تمام ژن های انسان ردیف شناسی شدند که برای اولین بار مشخص شد که فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال در هسته هر سلول سوماتیک است. این ژن-های فعال در حدود ۴۰۰۰۰۰ نوع پروتئین را برای بدن م یسازند که بصورت پروتئین، آنزیم، هورمون، سیتوکین و مولکول های گیرنده در بدن وجود دارند. این تنوعات مولکولی باعث تغییرات در ظاهر و داخل بدن انسان می-شود. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که ۲۷۷ نوع بیماری را شامل می-گردد. همچنین در محیط زیستی ما بیش از یک صد هزار نوع مواد شیمیایی وجود دارد که فقط ۳۵,۰۰۰ از آن آنالیز شده و حدود ۳۰۰ عدد از آنها تولید سرطان می-کنند. هنوز ۶۵۰۰۰ مواد شیمیایی باقیمانده در طبیعت آزمایش نشده است (۱۱)

در این مقاله ما به بررسی اختلالات ژنتیکی سرطان‌ها در انسان می‌پردازیم.

### روش:

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی مروری است. جستجو با استفاده از کلید واژه‌ها از جمله، سرطان، اختلالات ژنتیکی، کروموزوم، ژن‌ها و به زبان فارسی و انگلیسی در پایگاه‌های معتبر از جمله PubMed، Wiley، Elsevier، Science Direct و SID انجام شد و مقالات مورد بررسی قرار گرفتند.

### یافته‌ها:

در سال ۲۰۰۳ توسط پروژه‌ی ژنوم انسان، تمام ژن‌های انسان توالی‌یابی شدند که برای اولین بار مشخص شد فقط ۲۳۵۰۰ ژن فعال در هسته‌ی هر سلول سوماتیک وجود دارد. این ژن‌های فعال در حدود ۴۰۰ هزار نوع پروتئین را برای بدن می‌سازند که به صورت پروتئین، آنزیم، هورمون، سیتوکین و مولکول‌های گیرنده در بدن وجود دارند. این تنوع‌های مولکولی باعث تغییرات در ظاهر و داخل بدن انسان می‌شود. سرطان یک بیماری ژنتیکی است که ۲۷۷ نوع بیماری را شامل می‌شود. همچنین در محیط زیستی ما بیش از یک صد هزار نوع مواد شیمیایی وجود دارد که فقط ۳۵ هزار از آن بررسی شده است و حدود ۳۰۰ عدد از آنها تولید سرطان می‌کنند. هنوز ۶۵ هزار مواد شیمیایی باقی‌مانده در طبیعت آزمایش نشده است.

۹۳ درصد سرطان‌ها زائیده‌ی محیط زیست، ۳۰ درصد از دود سیگار، ۳۵ درصد از رژیم غذایی، ۲۵ درصد از بیماری‌های عفونی و ۱۰ درصد از اشعه‌های یونی و غیر یونی است. سرطان‌ها توسط یک سری جهش‌های متوالی در ژن‌های انسان اتفاق می‌افتد و هر موتاسیون هم تا حدی تغییرات جدیدی را در سلول به وجود می‌آورد. مواد شیمیایی باعث ایجاد سلول‌های سرطانی به نام کارسینوژن می‌شوند. دود سیگار در حدود ۴۰ ماده‌ی شیمیایی کارسینوژنیک دارد که اغلب تولید سرطان شش می‌کنند. در طبیعت بیش از ۱۰۰ هزار نوع مواد شیمیایی وجود دارد که به طور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات و صدمات خود را در ستیوپلاسم و هسته‌ی سلول‌ها وارد می‌کنند و منجر به اختلالات ژنتیکی می‌شوند و سرانجام جهش‌ها را به وجود می‌آورند. (۱۲)

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که در نهایت زائیده اثرات عوامل محیطی است. در سال ۲۰۱۰ بیش از ۱۴,۰۰۰,۰۰۰ نفر به سرطان مبتلا و در حدود ۷,۰۰۰,۰۰۰ یعنی ۵۰ درصد از آنها دچار مرگ شدند. از سال گذشته سرطان از نظر مرگ و میر رتبه اول جهانی را داشته است. در حالی که تابحال بیماری‌های قلب و عروق مقام اول را به خود اختصاص می‌داد. بالاترین درصد سرطان‌ها به ترتیب عبارت از سرطان شش، سرطان معده، سرطان روده، سرطان کبد، سرطان سینه در خانم‌ها و سرطان پروستات در آقایان می‌باشد. بالاترین درصد سرطان در بچه‌ها شامل خون، مغز و غدد لنفاوی است (۱). بالاترین عامل خطر سرطان از دید سن است. هر چه سن بالاتر رود، خطر بیشتری وجود دارد که دچار سرطان بشویم. مثلاً در حدود ۷۵ درصد مردان در سن ۸۰ سالگی به سرطان پروستات مبتلا می‌شوند. (۱)

۹۳ درصد سرطان‌ها زائیده محیط زیست است، ۳۰ درصد از دود سیگار، ۳۵ درصد از رژیم غذایی، ۲۵ درصد از بیماری‌های عفونی و ۱۰ درصد از اشعه‌های یونی و غیر یونی (۲و۶). سرطان‌ها توسط یک سری جهش‌های متوالی در ژن‌های انسان اتفاق می‌افتد و هر موتاسیون هم تا حدی تغییرات جدیدی را در سلول بوجود می‌آورد. مواد شیمیایی باعث ایجاد سلول‌های سرطانی به نام کارسینوژن می‌شوند. دود سیگار در حدود ۴۰ ماده شیمیایی کارسینوژنیک دارد که اغلب تولید سرطان شش می‌کنند. (۶-۲)

در طبیعت بیش از ۱۰۰۰۰۰۰ نوع مواد شیمیایی وجود دارد که بطور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات و صدمات خود را در ستیوپلاسم و هسته سلول‌ها وارد می‌کنند و منجر به اختلالات ژنتیکی می‌شوند و سرانجام جهش‌ها را بوجود می‌آورند. ویروس‌ها و باکتری‌ها و اشعه‌های مختلف هم به نوبه خود تولید سرطان‌های وراثتی می‌کنند که تعداد آنها در حدود ۷ درصد کل سرطان‌ها است. (۷)

ژن‌های کلیدی که معیوب می‌شوند و عملکرد آن‌ها تغییر می‌کنند به چهار گروه تقسیم می‌شوند:

#### ۱- آنکوژن‌ها:

4

پروتوآنکوژن‌ها در حالت طبیعی مسئول تنظیم تقسیم و رشد سلول‌ها است. هنگامی که موتاسیون ژنتیکی پیدا می‌کند آنکوژن نامیده می‌شوند که بیان ژنی آنها خیلی بالاست. تا بحال بیش از یکصد نوع آنکوژن شناسایی شده است. تغییرات ژنتیکی که باعث تولید آنکوژن‌ها و اختلالات ژنتیکی می‌شود عبارتند از:

Chomosomal Translocation      مانند ژن Bcr و انکوژن Abl ۱- در سرطان مزمن خون

Point mutation ۲- مانند ژن در سرطان روده بزرگ

Deletion ۳- مانند ژن Erb-B در سرطان سینه خانم‌ها

Amplification      مانند ژن N-myc ۴- در سرطان سلول‌های عصبی کودکان

Insertional activation ۵- مانند ژن C-myc در سرطان حاد خون (۱۸-۱۷-۱۶-۱۵-۱۴-۱۳)

ژن‌های ترمیم کننده ۲-

ژن‌های ترمیم کننده بطور طبیعی پروتئین‌ها و آنزیم‌هایی را می‌سازند که خاصیت ترمیم کننده ژن‌های صدمه دیده را دارند. هنگامی که خودشان موتاسیون دار شوند آن موقع نمی‌توانند نواقص ژن‌های دیگر را بازسازی کنند. همه ژن‌های سلول بطور طبیعی تحت حملات عوامل محیطی و متابولیکی قرار می‌گیرند که نتیجه صدمات متوالی به این ژن‌ها نیاز مبرمی نسبت به پروتئین‌های ترمیم کننده پیدا می‌کنند. تا بحال بیش از ۳۰ نوع پروتئین‌های ترمیم کننده شناسایی شده‌اند که همگی در تصحیح نواقص ژنتیکی سلول‌ها نقش به‌سزایی دارند. بیش از یک میلیون صدمات ژنتیکی در روز به ژن‌های هر سلول زده می‌شود که اگر این نواقص ترمیم نگردد سلول یا سالخورده می‌شود، یا خودکشی می‌کند و یا به سرطان تبدیل می‌شود. بهترین مثال ژن ترمیم کننده ژن BRCA-1 است که بر روی کروموزوم q21۱۷ قرار دارد. این ژن پروتئینی می‌سازد که چندین خاصیت دارد که یکی از این خواص قدرت تصحیح ژن‌های معیوب است. این پروتئین حاوی مولکول Zinc finger است که بیان ژن‌های وابسته را کنترل می‌کند. پروتئین‌های BRCA-1 و RDA-1 می‌توانند شکستگی‌های دو رشته DNA را تعمیر نماید. ژن BRCA-1 در هنگام موتاسیون داشتن به تولید و رشد سلول‌های سرطان در سینه خانم‌ها بصورت وراثتی نقش موثری دارد. (۲۱-۲۰-۱۹)

### ۳- مرگ برنامه ریزی شده (آپوپتوزیس)

5

آخرین راه فرار از سرطانی شدن سلول‌ها انتخاب مرگ یا خودکشی برنامه ریزی شده Apoptosis تخریب غشای هسته و سیتوپلاسم سلول و ارگانل‌ها منجر به قطعه قطعه شدن سلول می‌شود که سریعاً توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و از محیط ربوده می‌شوند. در یک انسان بطور میانگین هر روز ۶۰ بیلیون سلول با مرگ برنامه ریزی شده می‌میرند. ازدیاد عمل در این مرگ باعث تحلیل بافت‌ها می‌شود و فقدان عمل موجب تولید سلول‌های سرطانی می‌گردد. عوامل بسیاری سبب تولید این خودکشی سلولی می‌شود که از آن جمله می‌توان به توکسین‌ها، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، اشعه‌ها، حرارت، عفونت و ویروسی، کمبود اکسیژن، محرومیت غذایی، ازدیاد غلظت کلسیم داخل سلول و نیتریک اکسیدها اشاره نمود. (۲۲)

### ۴- ژن‌های مهار کننده توموری:

فقدان ژن‌های مهار کننده توموری باعث تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌های سرطانی می‌شود. ژن مهار کننده p53 روی کروموزوم 1۷ P13.1 قرار دارد. طول این ژن ۲۰۰۰۰ bps است که پروتئین به طول ۳۹۳ اسید آمینه می‌سازد. ژن P53 که در سال ۱۹۹۳ بنام مولکول سال و ژن نگهبان شناخته شد بطور طبیعی تقسیم و رشد سلول را تحت نظر کامل دارد. هنگامی که این ژن موتاسیون پیدا می‌کند باعث تولید یک پروتئین غیر معمولی می‌شود که نه فقط به اعمال طبیعی خود جامه عمل نمی‌پوشاند بلکه همه ژن‌هایی که تحت فرمانده این پروتئین انجام وظیفه می‌کردند طغیان خواهند کرد و یک سری از روابط مولکولی و بیولوژیکی تقسیم سلولی از مسیر طبیعی خود خارج می‌شود و سلول به سوی سرطانی شدن پیشروی می‌کند. روی این اصل موتاسیون ژن P53 در بیش از ۶۰ درصد بافت‌های سرطانی دیده می‌شود. بیش از ۳۵ نوع ژن‌های مهار کننده تا بحال شناسایی و گزارش شده‌اند. (۲۴-۲۳).

وظایف پروتئین P53 در حال طبیعی تنظیم تقسیم سلول‌ها- خودکشی سلول‌ها، مسن شدن سلول‌ها، عروق سازی، تمایز یافتن سلول‌ها و متابولیسم DNA است. بیش از ۲۶۰۰۰ موتاسیون ژنتیکی در ژن p53 گزارش شده است. بیشتر این موتاسیون‌ها در ناحیه DNA-binding اتفاق می‌افتد که باعث می‌شود ژن‌های تحت کنترل p53 نتوانند نسخه برداری نمایند. همکاری پروتئین p53 با دو پروتئین CDK1-P2 و CDC2، سلول‌های سرطانی را در مراحل G1 و G2 تقسیم سلولی نگه می‌دارد. پروتئین p53 هم مهار کننده و هم ارتقا دهنده سلول‌های سرطانی است. (۲۵)

تعداد بیماران سرطانی سال به سال رو به افزایش است و این خود یک معضل پزشکی است نه فقط از نظر بهداشت و درمان بلکه از نظر اقتصادی می‌تواند کشورها را تا حد ورشکستگی اقتصادی پیش ببرد

۱- جمعیت جهان افزایش یافته است

۲- سن جمعیت جهان هم بالاتر رفته است و هر چه سن بالاتر رود خطر سرطان بیشتر است

۳- تکنولوژی و رادیولوژی تشخیص، بهتر در دسترس می‌باشد

۴- آلودگی محیط زیست و عدم رعایت رژیم‌های غذایی بطور قطع تاثیرات منفی خود را دارد

سرطان توسط صدمات جسمانی تولید نمی‌شوند. سرطان مَسری نیست. بعضی از مردم نسبت به ابتلا به سرطان‌ها بدنشان حساس‌تر است تا دیگران از زمانی که اولین موتاسیون در ژن‌ها بوجود می‌آید تا زمانی که به یک توده سرطانی تبدیل می‌شود تقریباً ۷ سال طول می‌کشد.

از پیشرفت سلول‌های سرطانی دارای یک فرمول خاص است که بتدریج در این ۷ سال اتفاق می‌افتد. مثلاً برای سرطان روده بزرگ یا سرطان غدد لنفاوی کاملاً صدق می‌کند. (۲۶-۲۷).

در هر مرحله یک ژن معینی (انکوژن یا آنتی آنکوژن یا ژن ترمیم کننده) می‌تواند موتاسیون پیدا کند تا این سلول‌ها سرطانی شوند. اگر سرطان‌ها در مراحل اول تشخیص داده شوند بطور کامل قابل معالجه هستند و اگر در مراحل دوم تشخیص داده شوند در حدود ۷۰ درصد شانس معالجه دارند و اگر در مراحل سوم تشخیص داده شوند در حدود ۳۰ درصد شانس بهبودی دارند و اگر سرطان تشخیص داده شود در مرحله چهارم بوده که بطور حتم به بافت‌های دیگر گسترده شده است، شانس معالجه و بهبودی در حدود ۵ درصد است که ۵ سال ادامه حیات داشته باشد. از چند طریق این بیماران معالجه می‌شوند. جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی، ایمنو درمانی و ژن درمانی که همان پیوند مغز استخوان است. همه این روش‌های درمانی عوارض جانبی خود را روی دیگر بافت‌های سالم بدن دارد.

بسیاری از عوامل محیطی که تولید سرطان می‌کنند قابل جلوگیری هستند مانند سیگار کشیدن، مشروبات الکلی، هوای آلوده، رژیم غذایی ناسالم، عدم تحرک و بیماری‌های عفونی در صورتی که ازدیاد سن و ژنتیک خانوادگی قابل تغییر و جلوگیری نیست. تحقیقات در سرطان شناسی امروزه به ما کمک کرده است که نه فقط عملکرد بیماری سرطان را بهتر بفهمیم، بلکه بهترین راه حل معالجه این بیماران را فراهم سازیم. (۲۸-۲۹-۳۰-۳۱)

#### نتیجه گیری :

در سه دهه گذشته، محققین اطلاعات زیادی را درباره ژن‌ها و پروتئین‌ها و نقش آنها در تولید سلول‌های طبیعی و سرطانی گزارش نموده‌اند. یکی از اکتشافات مهم آنها، نقش ژن‌ها جهش یافته در تولید سلول‌های سرطانی بوده است. عوامل محیطی که باعث موتاسیون‌های ژنتیکی می‌شوند در حال شناسایی هستند. با کمک از روش‌های مختلف مولکولی قادر هستیم که قدرت بیان ژن‌ها و پروتئین‌های معیوب را تعیین نماییم. حتی پیدا کردن بیومارکرهای جدید که شاخص یکنوع سرطان هستند در تشخیص زودرس و معالجه به موقع بیماری سرطان کمک‌های شایان توجهی را می‌نماید. پس از تعیین شکل‌های فضایی پروتئین‌های معیوب، می‌توان داروهای ضد سرطان جدیدی را ساخت که بتواند سول‌های در حال سرطانی شدن را هدف قرار بدهند تا از تولید و رشد آنها به سلول‌های سرطانی جلوگیری شود. شناسایی همه عوامل محیطی و ژن‌های کلیدی یک نقشه جامعه از محیط و سلول به ما می‌دهد که بکشیم از سه طریق پاکیزگی محیط زیست، ژن درمانی و دارو درمانی از رشد و پیشرفت این بیماری مهلک جلوگیری نماییم.

#### منابع :

۱. Scotto, J, Fears, T.R, Fraumeni , J.r. Solar radiation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds: Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd Ed. New York, NY: Oxford University Press; 1996; 355-72.
۲. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med. 2004; 10(8): 789-۹۹ .
۳. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, et al. Genetic alterations during colotectal- tumor development. N Engl J Med. 1988; 319(9): 525-532.
۴. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100:57-70.
۵. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100(1):57-70.

۶. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semi Cancer Biol.* 2008; 18(5): 372-7.

۷. Pakin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the years 2002. *Int J Cancer.* 2006; 118(12) : 3030-44.

8. National RC. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington. 2011.

9. Fazel R, Krumholz HM, Wang R, et al. Exposure to Low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med.* 2009; 361(9): 849-57.

10. William WN Jr, Heymach JV, Kim ES, et al. Molecular targets for cancer chemoprevention. *Nat Rev Drug Discov.* 2009; 8(3): 213-25.

11-Leigh Ellis, Peter W. Atadja and Ricky W. Johnstone. Epigenetics in cancer: Targeting chromatin modifications *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 1409-1420.

12-<https://www.zoomit.ir/health-medical> جمشید اللهوردی پور ۲۲ دی ۹۷

13. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature.* 1985; 315: 550-554.

14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1031-1037.

15. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumours. *Ann Med.* 2001; 33: 451-455.

16. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science.* 1985; 229: ۹۷۴-۹۷۶ .

17. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1692-۱۷۰۳ .

18. Thomas RK, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nature Genetics.* 2007; 39: 347-3

19. Hogervorst FB, et al. "Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method". *Cancer Res.* 2003; 63 (7): 1449-1453.



20. Friedenson B. "A theory that explains the tissue specificity of BRCA1/2 related and other hereditary cancers". *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010; 1 (8): 372–384.
21. Tonin PN, Serova O, Lenoir G, Lynch H, et al. "BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish women". *American Journal of Human Genetics*. 1995; 57 (1): 189.
22. Fesik SW, Shi Y. "Controlling the caspases". *Science*. 2001; 294 (5546): 1477–1478.
23. May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the p53 protein. *Oncogene*. 1999; 18: 7621–7636.
24. McBride OW, Merry D, Givol D. "The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13)". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986; 83 (1): 130–134.
25. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM. "Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13". *Nature*. 1986; 320 (6057): 84–85.
- 9 26. Baak JP, Path FR, Hermsen MA, Meijer G, et al. Genomics and proteomics in cancer. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1199-1215.
27. Scarpa A, Moore PS, Rigaud G, Meenestrina F. Genetic in primary mediastinal B-cell lymphoma: an update. *Leukemia & Lymphoma*. 2001; 41(2): 47- 53.
28. Pollak JR, Perou CM, Alizadeh AA, Eisen MB, et al. Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using Cdna microarrays. *Nature Genet*. 2003; 23: 41-46.
29. Kashiwagi H, Uchida K. Genome- wide profiling of gene amplification and deletion in cancer. *Human Cell*. 2003; 13: 135-141.
30. Albertson DG, Pinkel D. Genomic microarrays in human genetic disease and cancer. *Hum Mol Genet*. 2003; 12: 145-52.
31. Mohr S, Leikauf GD, Keith G, Rihn BH. Microarrays as cancer keys: an array of possibilities. *J Clin Oncology*. 2002; 20: 3165-3175.