مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۴، شماره ۳، پاییز ۹۳، صفحات ۱۲۵ تا ۱۳۵

Review Article

ناپایداری‌های ژنتیکی و ناهنجاری‌های سانتروزومی در سرطان

محمد رضا نوری دلویی[۱]، علی ذکری[۲]

[۱] گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی دکترای ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

ناپایداری های ژنتیکی از مهم‌ترین موارد مشاهده شده در سرطان است که به انواع گوناگون مانند ناپایداری های کروموزومی و ناپایداری‌های ریزماهواره تقسیم می‌شوند. ناهنجاریهای سانتروزومی از جمله موارد مهم ایجاد کننده ناپایداری‌های کروموزومی هستند. سانتروزوم‌ها به عنوان مرکز سازماندهی میکروتوبول‌ها (MTOC) عمل می‌کنند و به این ترتیب تعداد، قطبیت و سازمان دهی میکروتوبول های اینترفازی و میتوزی را انجام می‌دهند. سازمان دهی سیتوپلاسم، قطبیت سلولی و تقسیم کروموزوم ها بین سلول های دختری از وظایف سانتروزوم هستند. تنظیم تعداد و عملکرد سانتروزوم توسط دوک های میتوزی دوقطبی و عامل های ژنتیکی انجام می‌گیرد. سلول‌های سرطانی هم در محیط کشت و هم در درون بدن گستره ای از ناهنجاری های سانتروزومی را نشان می دهند. در این مقاله مروری با استفاده از ده ها منبع معتبر و جدید و تجارب شخصی، پیشرفت های جدید در این زمینه و در رابطه با پیامدهای ناهنجاری سانتروزوم در رابطه با سرطان گزارش می شود. الگوهای ارایه شده در این مقاله، همچنین از برخی واقعیت روزآمد در رابطه با عملکرد سانتروزوم در تومورزایی پرده بر می دارد.

واژگان کلیدی: *سانتروزوم، ناپایداری ژنتیکی، دوک‌های میتوزی، سرطان.*

مقدمه

امروزه، چگونگی ایجاد سرطان دیگر پرسشی سخت و بی پاسخ برای بشر امروز نیست. اگر چه که به طور فزاینده پنجره‌های تازه باز می شود. اما، در هر حال سرطان یک بیماری بسیار پیچیده ژنتیکی، اپی ژنتیکی و محیطی است که حدود۲۰۰ نوع متفاوت از آن وجود دارد. سلول‌های سرطانی با برهم زدن نظم شگفت آور سلول های بدن به قوانین حاکم بر تقسیم سلولی بی اعتنا شده و "ساز" خود را می‌زنند (۱, ۲). سرعت و پیشرفت تومور به پس زمینه‌های زیستی و ایمنی شناختی و محیطی و ژنتیکی فرد بستگی دارد. با این وجود، پیچیدگی سرطان روز به روز با کشف رده‌های ژنی گوناگون در پیدایش آن و به ویژه ژن‌های بازدارنده تومور و جهش‌ها و مسیرهای مولکولی بیشتر می‌شود. ژن‌های بسیاری در تومورزایی و پیشرفت تومور نقش دارند (۳, ۴). جانداران کم سلول مانند دروزوفیلا و نماتد سی الگانس (C.elegans) هیچ گونه سرطانی را نشان نمی‌دهند، زیرا سلول‌ها پس از میتوز به سرعت فنوتیپ مورد نظر را کسب می‌کنند. از طرف دیگر تکامل زیستی به ایجاد جانداران پرسلولی منجر می‌شود که دارای سلول‌های سوماتیک و جنسی هستند.

سرعت بالای تکثیر سلولی در پستانداران و به ویژه انسان با گذر زمان می‌تواند با کسب جهش‌های مضر به تغییرهای بدخیمی در سلول‌ها منجر شود. بنابراین، معمولا جانداران پر سلولی، مستعد به سرطان می‌باشند و با بالا رفتن سن، احتمال ابتلا به سرطان نیز بیشتر می‌شود (۵). مرگ سلولی موجب اطمینان از پیامدهای نامناسب تکثیر پیوسته سلولی و حفاظت از ژنوم در برابر کسب جهش‌های مضر است. جانداران پرسلولی که بافت های قابل نوسازی دارند برای هموستازی این بافت‌ها از مسیرهای بازدارندگی تومور استفاده می‌کنند (۶, ۷).

سرطان به شکل کلاسیک با نشانه‌های بالینی، عامل‌های سیستمیک، بررسی‌های بافت شناسی و بیوپسی‌های بافتی،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دکتر محمد رضا نوری دلویی (**email**: nooridaloii@sina.tums.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۱۱/۳۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/٤/۹

آنالیز سیتوژنتیک و سرانجام ژنتیک مولکولی شناسایی می‌شود. در واقع سرطان‌های انسانی را می‌توان در سطوح متفاوت بررسی کرد. برای نمونه، در سطح سلولی، سلول‌های سرطانی را می‌توان با تعداد سانتروزوم ناهنجار مشخص کرد و یا با تغییرات شکل شناختی آشکار تشخیص داد. افزون بر این، تغییرات دیگری در سطح پروتئین به ویژه در مسیرهای تنظیمی مربوط به نیمه عمر سلول مشاهده شده است. برای نمونه، فعالیت تلومراز و غیرفعال شدن مسیرهای pRB , p53 و از بین رفتن لوکوس INK4a-ARF به ترتیب در ۳۰، ۵۰ و ۹۰ درصد از سلول‌های سرطانی مشاهده شده است (۸). ویژگی یکسان اغلب سرطان‌ها، کاریوتیپ تغییر کرده آنها است، اگر چه که اصل یکسان در تکوین عموم سرطان‌ها جهش ژنی است (۱, ۲).

تغییرات فنوتیپی در سلول‌های سرطانی ناشی از بیان نابهنجار ژن‌ها است. نئوپلازی یک بیماری ژنتیکی است که می‌تواند ناشی از جهش ارثی در بافت‌های سوماتیک باشد و یا از جهش جدید منشا گرفته باشد. معمولا اعتقاد بر این است که تراریختی یک فرایند چند مرحله‌ای طولانی است که با تجمع جهش در لوکوس‌های گوناگون ژنوم همراه است. نشان داده شده است که انتخاب جهش‌های از قبل موجود (و نه افزایش نرخ جهش) برای تکوین سرطان کافی است (۹). تکوین سرطان ممکن است یک فرایند انتخابی برای ادامه تکثیر سلولی باشد (۱۰).

ناپایداری‌های ژنتیکی

یکی از دلایل اصلی سرطان یا به بیان بهتر مناسب‌تر، دلیل اولیه سرطان، تغییرات ژنتیکی زیاد و ناپایداری ژنتیکی است. ناپایداری ژنتیکی یک موقعیت گذرا یا دائمی است که موجب یک سری از حوادث جهشی می‌شود که به تغییرات جهشی ناخالص منجر می‌گردد. مشخص شده است که سرطان‌ها دارای ژنوم تغییر یافته می‌باشند. ناپایداری ژنتیکی نیز در بسیاری از انواع سرطان‌ها مشاهده شده است.

ناپایداری‌های ژنتیکی را می‌توان به شکل ناهمگن در کاریوتیپ در هر تومور مشاهده کرد. دیگر انواع سرطان‌ها دارای ناپایداری پویا هستند. این سلول‌ها، شامل توانایی تراریختی پیوسته‌اند که ممکن است تحت انتخاب کلونی باشند. در موارد نادری سرطان می‌تواند چند کلونی باشد، یعنی منشا آن چند سلول اولیه باشد (۱۱). پرسشی که برای سال‌ها مطرح می‌باشد این است که آیا ناپایداری ژنتیکی دلیل ایجاد تومور است یا این که از پیامدهای ایجاد تومور می‌باشد؟ آنچه تاکنون مشخص شده است این است که ناپایداری ژنتیکی نه تنها می‌تواند ایجادگر تومورزایی باشد بلکه می‌تواند دست کم از عامل‌های دخیل در پیشرفت تومور به شمار آید (۱۲). عمده‌ترین گروه‌های ناپایداری ژنتیکی به قرار زیر است (۱, ۲, ۱۱, ۱۲):

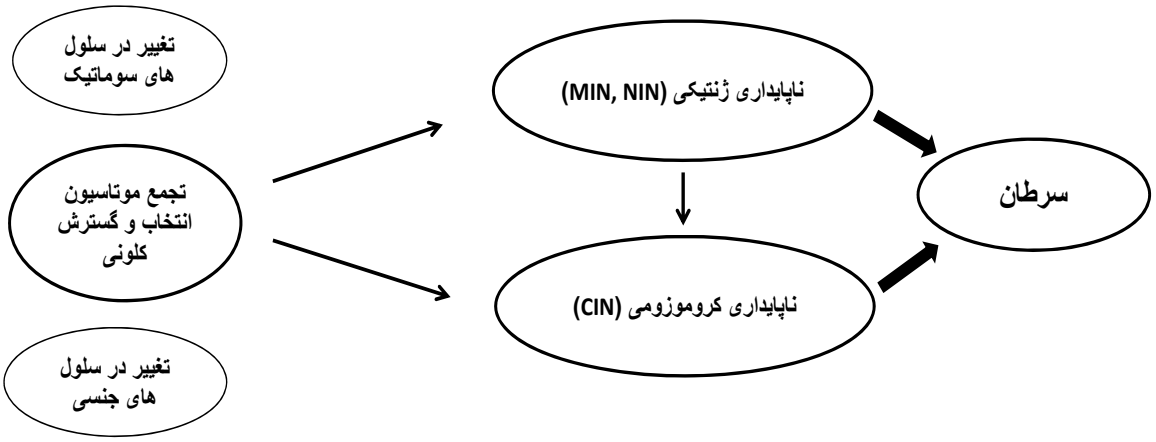
الف) **در سطح مولکولی:** شامل تغییرات جزئی در توالی‌های بازی مانند حذف و اضافه شدن نوکلئوتیداست. برای نمونه ۸۰ درصد موارد سرطان پانکراس دارای جهش بدمعنی (missense) در ژن K-ras هستند.

ب) **در سطح ژنوم**: مسیرهای ناقص در ترمیم بازهای ناجور(مانند سرطان کولورکتال توارثی) موجب ایجاد ناپایداری ریزماهواره (Microsatellite Instability, MIN) می‌شود که در این حالت تکرارهای کوتاه DNA در سراسر ژنوم پخش می‌شود.

ج) **در سطح کروماتین**: تغییرات اپی ژنتیک مانند متیله شدنDNA می تواند به خاموشی ژن منجر شود. برای نمونه غیرفعال شدن BRCA1 در تومورهای پستان پراکنده از طریق متیله شدن پروموتر انجام می‌گیرد. تکثیر ژنی یکی دیگر از نمونه‌های تغییر در سطح کروماتین می‌باشد که برای نمونه در ۳۰ درصد از نوروبلاستوماهای پیشرفته، ژن N-myc تقویت (Amplification) شده است.

د) **در سطح کروموزوم**: نوترکیبی درون کروموزومی یا بین کروزموزومی در میتوز می‌تواند به جهش‌های نئومورفیک (کسب عملکرد) و یا هایپرمورفیک (افزایش عملکرد) منجر شود که می‌تواند به نئوپلازی منتهی شوند. بیشتر نوترکیبی‌ها در سرطان جابجایی می‌باشند. برای نمونه، در بدخیمی‌های خونی، فنوتیپ موجود در سطح مولکولی می‌تواند یا ناشی از بیان پروتئین های همیوغ (Fusion Proteins) بوده یا مربوط به افزایش بیان عامل‌های وابسته به رشد باشد که خود ناشی از جابجایی لوکوس ژنی مربوطه در نزدیکی یک پروموتر قوی است. شناخته شده‌ترین نمونه برای این حالت کروموزوم فیلادلفیا در لوسمی میلوییید حاد (Chronic myelogenous leukemia, CML) است که ناشی از بیان نابجای یک پروتئین همیوغی به نام BCR-ABL است.

بیشتر تومورها، نوترکیبی‌های کروموزومی ساختاری و عددی نشان می‌دهند که ناشی از کسب و یا از دست دادن قطعه‌های بزرگی از کروموزوم و یا حتی یک کروموزوم کامل است که مورد آخر می‌تواند به آنیوپلوییدی منجر شود.هم چنین، برخی از سلول های سرطانی می‌توانند دارای ژنوم پلی پلوییید باشند.



شکل ۱. نمایش از مسیرهای ارتباط دهنده ناپایداری ژنتیکی به سرطان. جهش‌های که موجب ایجاد ناپایداری ژنتیکی در گامت‌ها و سلول‌های سوماتیک می‌شوند، از طریق مسیری مشابه انتخاب داروین (Darwinian-like selection) گزینش می‌گردند .

انواع ناپایداری ژنتیکی

اصطلاح ناپایداری ژنومی"Genetic instability" اشاره به هرگونه تغییر ژنتیکی در گذر زمان دارد که می‌تواند در سطح نوکلئوتید و یا سطح کروموزوم رخ دهد. تغییرات نوکلئوتیدی می تواند ناشی از سازکارهای های ترمیم نادرستDNA مانند NER (Nucleotide excision repair) و یا (Base excision repair) BER باشد که به ناپایداری نوکلئوتیدی (Nucleotide instability, NIN) معروف می‌باشد. ناپایداری ژنومی به تغییرات پویا در سطح ژنوم اشاره می کند که دو گروه عمده، ناپایداری ریزماهواره و ناپایداری کروموزومی (Chromosome Instability, CIN) تقسیم می‌گردد (شکل ۱). ناپایداری ریزماهواره ساختار کروماتین و بیان ژنی را تحت تاثیر قرار می‌دهد و ناپایداری کروموزومی ایجادکننده آنیوپلوییدی و جابه جایی است که علت اکثر اشکالات کروموزومی در سلول-های توموری به شمار می‌آید (۱۳).

ناپایداری ریزماهواره بیش‌تر در سرطان‌های کولورکتال خانوادگی مطالعه شده‌اند و شامل تجمع آرایه‌های گسترده‌ای از تکرارهای Poly-A و Poly-CA است که به شکل تصادفی در سراسر ژنوم وارد شده‌اند و موجب به هم ریختن توالی‌های ژنی گردیده‌اند (۱۴, ۱۵). همچنین، نشان داده شده است که بیماران (hereditary non-polyposis colorectal cancer) HNPCC دارای ناپایداری ریزماهواره می‌باشند. با نشان دادن این مطلب که این بیماران دارای جهش در hMSH2 بر روی کروموزوم۲ و hMLH1 بر روی کروموزوم۳ هستند، این یافته‌ها تایید شده است (۱۶).

چندین مطالعه دیگر نشان داده‌اند که ناپایداری ریزماهواره از اختلال در مسیر ترمیم ناجورباز (Mismatch repair,MMR) ناشی شده است (۱۷). از طرف دیگر بیمارانی با نقص در مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی نشان دهنده نشانگان ناپایداری نوکلئوتیدی (NIN) است که یک نمونه آن بیماری گزرودرما پیگمنتوزوم (Xeroderma pigmentosum) است (۱۸, ۱۹). CIN به صورت تغییرات مداوم و آشکار در ساختار و تعداد کروموزوم‌ها مشخص می‌شود. این گونه جهش‌ها با کسب یا از دست دادن کل کروموزوم یا بخش بزرگی از آن همراه است. این گونه تغییرات در کاریوتیپ نشان دهنده قابلیت جهش در سلول‌های سرطانی است که خود درگیر انتخاب طبیعی هستند. هتروژنی در سلول‌های توموری می‌تواند به طور معمول نشان دهنده CIN باشد (۲۰).

سرعت افزایش یافته جهش پذیری در تغییرات کروموزومی به شکل بسیار شدیدی بیان هزاران ژن را تغییر داده و موجب افزایش احتمال برگشت تمایز سلولی و بدخیمی می‌شود. این امر می‌تواند نشان دهنده این موضوع باشد که چرا تومورهای با CIN دارای پیش آگهی بسیار ضعیف و ناامید کننده‌ای نسبت به تومورهای با MIN و NIN هستند (۲۱). شایان ذکر است که ناپایداری‌های کروموزومی مشاهده شده در ژنوتیپ سلول-های سرطانی که ناشی از CIN می باشند، اغلب جابه جایی هستند (۴).

سازوکارهایی برای حفظ تمامیت کروموزوم ها

این سازوکار ها به دو رده کلی تقسیم می‌شوند (۱, ۲):

الف) **ساز و کارهای سلولی درگیر در حفظ پایداری ژنومی**: رده‌ای از این سازوکار ها مشتمل بر چهار مورد زیر به حفظ پایداری میتوزی و نیز حفظ تمامیت کروموزومی اشاره دارند:

پایداری تلومرها و سانترومرها؛ صحت عملکرد آنزیم‌های کینازی و آنزیم های درگیر در نقاط کنترلی چرخه سلولی؛ چسبندگی کروماتیدهای خواهری و جدایی کروموزوم‌ها و مضاعف شدگی سانتروزوم

ب) مسیرهای ترمیمDNA درگیر در پایداری ژنومی:

مسیرهای مهم درگیر در ترمیم ژنوم را می توان به موارد هفتگانه زیر تقسیم کرد:

Nucleotide excision repair (NER); Base excision repair (BER); Single strand break (SSB); Transcription-coupled repair (TCR); Non homologous end joining (NHEJ); Homologous ;recombination (HR); Mismatch repair (MMR)

بیشتر مسیرهای بالا در خلال تکامل زیستی و حتی در بین گونه‌های متفاوت نیز حفظ شده‌اند. این امر نشان می دهد که این سازوکار ها در ابتدای تکامل زیستی ایجاد شده‌اند. ناگفته نماند که حتی در بین این مسیرهای متفاوت می‌توان پروتئین‌های مشترک یافت. برای نمونه، مسیرهای NHEJ و HR دارای اجزای مشترک مانند MER11/RAD50/NBS1 هستند. هم چنین، مسیرهای BER,MMR،NER در ناپایداری‌های MIN , NIN درگیرند (۲۲, ۲۳).

ناهنجاری های سانتروزومی

از جمله ویژگی‌های سلول‌های توموری داشتن تعداد نادرست سانتروزوم است. به این معنی که بیشتر سلول‌های سرطانی بیش از دو سانتروزوم دارند که به تشکیل دوک‌های چندقطبی منجر می‌شود. اختلال در جدایی سانتروزوم‌ها می‌تواند به شکل گیری آسترهای تک قطبی منجر شده و در نهایت تکثیر بیش از حد طبیعی سانتروزوم می‌تواند به ناپایداری ژنومی منتهی شود. دلیل این امر آن است که متابولیسم نادرست سانتروزوم می‌تواند به جداشدن نادرست کروموزوم‌ها نیز منجر شود. اختلال در ساختار، عملکرد، تکثیر و تنظیم سانتروزوم می‌تواند به ناهنجاری‌های کروزومی و ناپایداری ژنومی منتهی شود. مسیرهای فراوانی می‌توانند تکثیر سانتروزوم را تنظیم کنند. تکثیر یک سانتروزوم با روش نیمه حفاظت شده است که با CDK2/cyclinE,D در گذرگاه G1/S شروع می‌شود (۲۴).

مطالعات متعددی بر نقش تکثیر سانتروزوم در پیدایش بیماری سرطان دلالت دارند ." تکثیر سانتروزوم " به معنای بزرگ‌تر شدن سانتروزوم از حد طبیعی است که از طریق رنگ آمیزی اجزای ساختاری سانتروزوم حاصل می‌شود. افزون بر این، سانتروزوم تکثیر یافته دارای هایپرفسفریلاسیون اجزای پروتئینی وعملکردهای تغییر یافته مانند افزایش توانایی سازمان دهی میکروتوبول نیز می‌باشد (۲۵). تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که در تومورهای جانوران الگو برای نروبلاستوما، گلیوما و لیومیوسارکوما چندین سانتریول وجود دارد (۲۸-۲۶).

بررسی‌های سیستماتیک نشان دادند که در کارسینومای پستانی انسان و الگویی موشی سرطان پروستات، گستره‌ای از ناهنجاری‌ها در ساختار سانتروزوم وجود دارد که برای نمونه می‌توان به افزایش تعداد سانتریول‌ها، افزایش ماده دور سانتریولی و موقعیت غیرطبیعی سانتریول‌ها در سانتروزوم اشاره کرد. ناهنجاری‌های ساختاری در سانتروزوم می‌تواند به طور ضمنی گویای علت حذف معماری بافتی و سلولی در سرطان باشد که خود ناشی از عملکرد تغییر یافته سانتروزوم در سازمان‌دهی میکروتوبول است که به نوبه خود به بد جدا شدن کروموزوم‌ها در میتوز منجر می‌گردد. این رخداد نیز، خود به عنوان نتیجه‌ای از تشکیل دوک‌های چندقطبی است (۲۹, ۳۰).

آنیوپلوییدی به عنوان یک شکل از ناپایداری ژنومی است که با حذف یا کسب کامل یک کروموزوم شناخته می‌شود. آنیوپلوییدی در ابتدای تکوین بسیاری از تومورها رخ می‌دهد. این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که آنیوپلوییدی ممکن است در هر دو پدیده تومورزایی و پیشرفت تومور نقش نقش داشته باشد. آنیوپلوییدی در واقع، در بسیاری از تومورهای بدخیم حضور دارد، در حالی که تومورهای خوش خیم اکثرا دیپلوئید هستند. آنیوپلوییدی ممکن است به هتروژنی فنوتیپی در سرطان منجر شود که نشان دهنده تولید پیاپی و مداوم تنوعات جدید کروموزومی است (۳۱). این تنوعات جدید، بعدها به شکل ناپایداری کروموزومی (CIN) تعریف شد که خود به معنای سرعت تغییرات در کاریوتیپ است (۳۲). این ویژگی‌ها و مشخصات مربوط به سرطان را Boveri برای نخستین بار حدود ۱۰۰ سال پیش تشخیص داد و پیشنهاد کرد که نقص در سانتروزوم می‌تواند به ناهنجاری‌های میتوزی و سپس به ناهنجاری‌های کروموزومی منتهی شود (۳۳).

تکثیر سانتروزومی و ناپایداری کروموزومی به شکل منحصر به فرد در تومورهای آنیوپلوییدو و رده‌های سلولی سرطانی رخ

می‌دهد، اما در سرطان‌های خوش خیم، سانتروزوم‌ها از نظر عملکرد و ساختار طبیعی هستند. درجه و مقدار ناپایداری ژنومی با ناهنجاری‌های سانتروزومی متناسب است. این امر در رده‌های سلولی مربوط به سرطان پستان، پانکراس، پروستات، کولون و تومور های سرویکس نشان داده شده است (۳۴). ناهنجاری‌های سانتروزومی در تومورهای پروستات و سرویکس با درجه بالا، از همین تومورها با درجه پایین بیشترند. تکثیر سانتروزومی و ناپایداری کروموزومی را می‌توان با افزایش بیان پروتئین سانتروزومی Pericentrin و کیناز سانتروزومی (Aurora A) القا کرد. این رخداد پیشنهاد می‌کند که سازوکار دیگری نیز ممکن است به نقص سانتروزومی و ناپایداری ژنتیکی متعاقب آن منتهی شود (۳۵, ۳۶).

در سرطان پروستات، تکثیر سانتروزومی در تکوین میتوز غیرطبیعی و CIN نقش دارد که موجب تسهیل تکوین سرطان به مراحل پیشرفته‌تر بیماری می‌شود. قوی‌ترین شواهد در حمایت از رابطه سازوکار مستقیم بین تکثیر سانتروزومی و CIN از همراهی و هماهنگی مستقیم و خطی بین تکثیر سانتروزومی و سرعت تغییرات در کاریوتیپ CIN در تومورهای پستانی انسان گزارش شده است (۱, ۳۷). شماری شواهد مستقل بر نقش سانتروزوم در ناپایداری‌های ژنتیکی اشاره دارد. در مطالعه‌ای بر روی سرطان پستان، همه نمونه-های حاصل از ductal carsinoma in situ تکثیر معنی‌داری در سانتروزوم نشان دادند، در حالی که آنیوپلوییدی تنها در ۳۵ درصد از تومورهای پستان مشاهده شده است. این مشاهده پیشنهاد می‌کند تکثیر سانتروزوم از رخدادهای اولیه است که پیش از حالت تهاجمی در تومورهای پستان رخ می‌دهد. همه این مطالعات به روشنی نشان می‌دهند که نه تنها تکثیر سانتروزومی موجب CIN می‌شود بلکه این ناپایداری به پیشرفت تومور به مراحل وخیم‌تر و پیچیده‌تر منجر می‌شود (۳۸).

تکثیر سانتروزوم نه تنها از ویژگی‌های عمومی تومورها است، بلکه بیشتر در مراحل پیشرفته بدخیمی‌ها ظاهر می‌شود که در تومورها و رده‌های سلولی سرطانی و الگوهای جانوری گزارش شده است. این مشاهده‌ها پیشنهاد می‌کند که تکثیر سانتروزومی می‌تواند در بررسی و نظارت بر پیشرفت تومور و تنوع فنوتیپی در سرطان کاربرد داشته باشد. همچنین، تکثیر سانتروزومی به همراه سایر عامل‌های دخیل در پیش اگهی می‌تواند درپیش بینی نتایج و بقای بیماران مبتلا به سرطان مددکار باشد (۳۹).

ناهنجاری‌های سانتروزوم نه تنها در رده‌های سلولی سرطانی و الگوهای جانوری سرطان عمومیت دارد، بلکه در بسیاری از تومورهای اولیه و متاستازی انسان نیز مشاهد شده است. نسخه‌های زیادی از سانتروزوم تقریبا برای بسیاری از سرطان‌ها مشتمل بر سرطان‌های مغز، پستان، کولون، سر و گردن، شش، پانکراس و پروستات گزارش شده است. تعداد افزایش یافته سانتروزوم همچنین در سرطان سرویکس نیز گزارش شده است که با آلودگی پاپیلوما ویروس (HPV-16/HPV-18) همراه است. این رخداد، موضوع جالبی است که ایجاد ناهنجاری‌های سانتروزومی را در پاسخ به بیان انکوپروتیئن E6 و E7 مورد بررسی قرار دهد (۱۲, ۲۶, ۳۵).

ناهنجاری‌های تعدادی در سانتروزوم، اغلب با بی نظمی‌های ساختاری نیز همراه است که شامل افزایش اندازه سانتروزوم و تغییر در وضعیت فسفریلاسیون اجزای PCM است. این تغییرات احتمالا منعکس کننده بی‌نظمی در بیان و فعالیت پروتئین‌های سانتروزومی است. برخی آزمون‌ها ازجمله افزایش بیان اجزای PCM مانند Pericentrin, TACC, CEP135, C-NAP1 در کشت سلولی موجب ناهنجاری‌های ساختاری در سانتروزوم می‌شود که مشابه موارد مشاهده شده در تومورها است (۴۰).

افزون بر این، افزایش بیان Pericentrin در سلول‌های اپیتلیال پروستات موجب شکل‌گیری ویژگی‌های فنوتیپی مشابه تومور پروستات گردیده است، که از آن جمله می‌توان به افزایش ناپایداری ژنومی و حذف معماری سلولی اشاره کرد. تاثیرات مضر بر تشکیل دوک‌ها و جداشدن کروموزوم‌ها نیز با افزایش بیان TACC و CEP135 قابل پیگیری است، اگر چه که افزایش بیان C-NAP1 این اثر را ندارد (۴۱). این امر نشان می‌دهد اجزای متفاوت PCM می‌توانند اثرات متفاوت بر عملکرد سانتروزوم و پویایی اسکلت سلولی داشته باشد. آن گونه که در سرطان‌های سرویکس، پستان و پروستات نشان داده شده است، ناهنجاری‌های سانتروزومی نه تنها در مراحل پیشرفته و تهاجمی مشاهده می‌شود، بلکه در تومورهای با درجه پایین (Low-grade tumors) و در in situ carcinomas نیز گزارش شده است (۱, ۲۸).

هم چنین، ضایعات سانتروزومی در مراحل اولیه تکوین یک فنوتیپ بدخیم درمحیط کشت Organotypic و حیوان‌های الگو نیز مشاهده شده است. این مطالعات نشان می‌دهند که ناهنجاری‌های سانتروزومی به جای آنکه خود یک محصول ثانویه ناشی از مراحل نهایی تومورزایی باشند، یک دلیل مهم برای ناپایداری های کروموزومی به شمار می آیند. بنابراین،

کاربرد نشانگرهای سانتروزومی به عنوان اندیکاتور پیش اگهی برای تکوین شکل‌های پیشرونده سرطان بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۴۲).

ویژگی‌های شایان تاکید در سانتروزوم

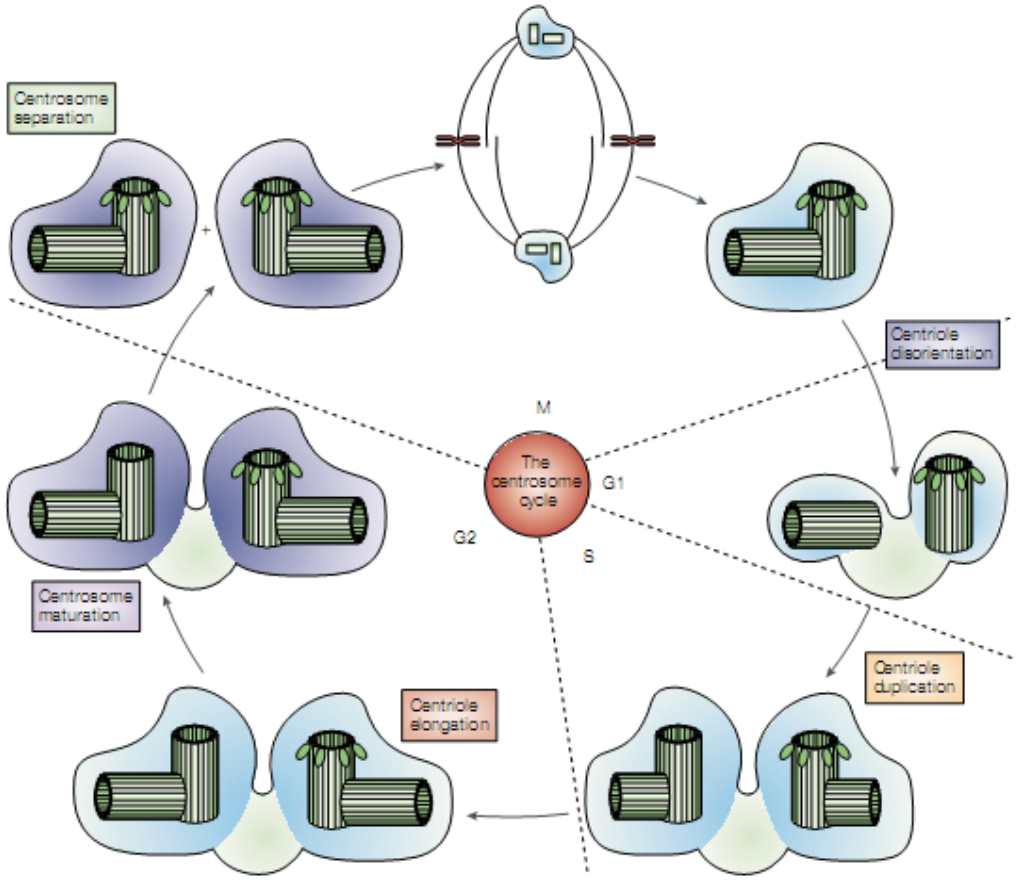
سانتروزوم یک مرکز سازمان دهنده میکروتوبول در سلول‌های جانوری است که از طریق کنترل تعداد، قطبیت و توزیع میکروتوبول‌ها همه عملکردهای وابسته به خود را تعدیل و هماهنگ می‌کند. این عملکردها، شامل شکل و قطبیت سلول، چسبندگی، حرکت سلولی و ترابری درون سلولی و موقعیت دهی اندامک‌هاست. افزون بر این، عملکرد سانتروزوم برای جدایی کروموزوم‌ها و سیتوکینز (cytokinesis) ضروری است. معمولا دو سانتروزوم در ابتدای میتوز موجب شکل گیری دوک‌های دوقطبی می‌شود. تعداد بیشتر از دو سانتروزوم موجب ایجاد دوک‌های چند قطبی و از سوی دیگر عدم جدایی دو سانتروزوم خواهری از هم موجب ایجاد دوک تک قطبی می‌شود. ناهنجاری در تعداد سانتروزوم به طور قطع موجب بد جدا شدن کروموزوم‌ها می‌گردد. سانتروزوم همچنین مکان ایجاد شکافتگی (cleavage plane) در خلال سیتوکینز را تعیین می‌کند که برای تقسیم نامتقارن و شکل شناسی سلول ضروری است (۱, ۲).

با توجه به عملکردهای گوناگون سانتروزوم شگفت آور نیست که ساختار و تعداد این اندامک به شدت توسط سلول در چرخه ی سلولی کنترل شود. در نتیجه می‌توان دریافت که سانتروزوم در تنظیم چرخه سلولی ونقاط کنترلی آن شرکت و همکاری می‌کند. در ابتدای سال ۱۹۱۴ آقای Teodor Boveri ارتباط مستقیمی را بین ناهنجاری‌های سانتروزومی و آنیوپلوئیدی و حذف معماری بافتی (که از ویژگی های تومورهای انسانی است) مشاهده کرد. بسیار جالب بود که بعدها نشان داده شد که ناهنجاری‌های سانتروزم در بسیاری از سرطان های رایج وجود دارد (۱, ۴۳).

چرخه دوبرابر شدن سانتروزوم

سانتروزوم یک اندامک نسبتا کوچک با قطر یک میکرومتر بوده که شامل دو سانتریول عمود بر هم است که در پیرامون آنها ماتریکس پروتئینی Pericentriolar material (PCM) قرار دارد. سانتریول نیز یک جسم استوانه‌ای است که از نه میکروتوبول سه تایی تشکیل شده است. این دو سانتریول یکی مادری و دیگری دختری نامیده می‌شود؛ سانتریول مادری دارای یک جزء اضافی در یک انتهای خود به نام Appendages است. در خلال مرحله S از چرخه سلولی هر پیش سانتریول در نزدیکی یکی از دو انتهای سانتریول‌های مادری شکل می‌گیرد (شکل ۲). کامل و بالغ شدن این پیش سانتریول‌ها ۱/۵ چرخه سلولی طول می‌کشد. PCM زیر میکروسکوپ الکترونی به حالت یک ابر electron-dense بی‌شکل است که فهرست اجزای تشکیل دهنده آن هنوز به طور کامل شناسایی نشده است. اگر چه که شماری از آنها گزارش شده است که به شکل گذرا یا دایمی روی سانتروزوم قرار می‌گیرند. از مهم‌ترین اجزای سانتروزوم می‌توان به مجموعه حلقوی گاما توبولین اشاره کرد که به عنوان الگویی برای مرکزدهی میکروتوبول‌ها عمل می‌کند. افزون بر این، PCM دارای چندین پروتئین بزرگ با قلمروهای coiled-coil می‌باشند که Centrin, kendrin/pericentri, C-NAP/CEP250, ninein, CEP135 از آن جمله‌اند و همگی نقش ساختاری دارند. افزون بر این موارد، چندین کیناز (مانندAurora kinases)، فسفاتاز، اجزای ماشین پروتئولیتیک وابسته به یوبیکویتین و موتورهای وابسته به میکروتوبول هستند که به شکل گذرا یا دایمی برسانتروزوم قرار دارند (۲۶, ۳۰, ۳۶, ۴۴).

چرخه دوبرابرشدن سانتروزوم را می‌توان به مراحل مجزا تفکیک کرد. در طول میتوز سانتروزوم در هر یک از قطب‌های دوک میتوزی شامل یک جفت سانتریول است. این دو سانتریول معمولا عمود بر هم بوده و محکم به هم سفت شده اند. در انتهای میتوز این آرایش عمود بر هم در طول مرحله ای به نام Centriole Disorientation از هم جدا می‌شوند. دوبرابر شدن سانتریول‌ها در مرحله S انجام می‌شود. در سطح ظاهری این مرحله که از طریق تشکیل پروسانتریول مشخص می‌شود، در انتهای پروکسیمال هر یک از سانتریول‌های مادری می‌باشد و به همین علت چرخه تکثیر سانتروزوم را نیمه حفاظت شده می‌نامند. در مرحله گذر از G2 به M، بلوغ سانتروزوم رخ می‌دهد که در آن چندین جزء از مواد دور سانتریولی (PCM) تغییر می‌کند و مجموعه‌های گاماتوبولینهای بیشتری به سطح سانتروزوم فرا خوانده می‌شوند. در انسان و اکثر گونه‌های پستانداران، اسپرم دهنده سانتروزوم به تخم می‌باشد. دانسته‌های ما از چرخه دوتاشدن سانتروزوم محدود است، اگر چه که به طور مشخص، فسفریله شدن نقش مهمی دارد. نکته جالبی که وجود دارد این است که بین چرخه دوتاشدن سانتروزوم و کروموزوم همراهی وجود دارد (شکل ۲) (۴۷-۴۵).

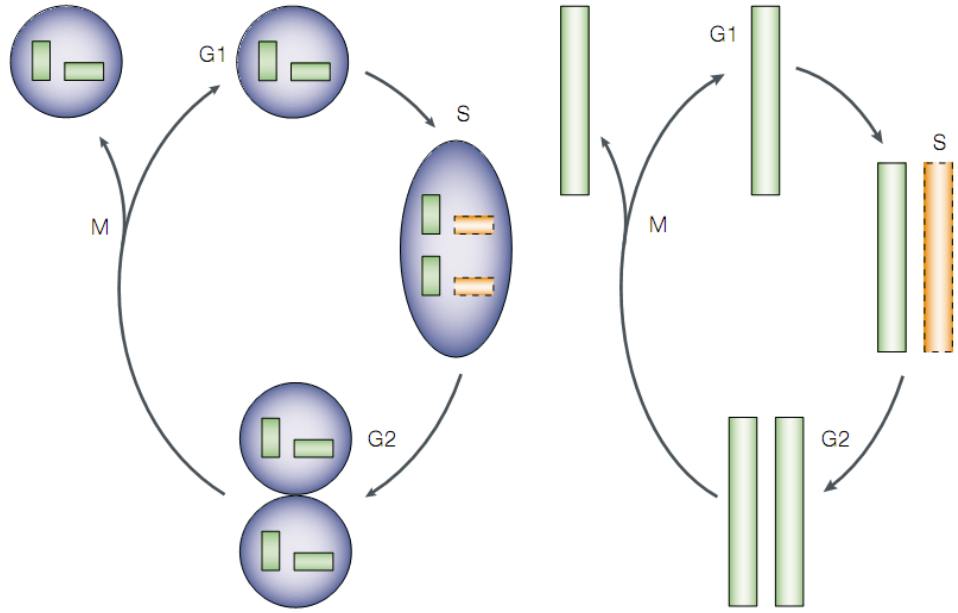


شکل ۲. چرخه دو برابر شدن سانتروزوم.

در سلول‌های سوماتیک انسان نشان داده شده است که چرخه تکثیر سانتروزوم و چرخه تکثیر کروموزوم از طریق مسیر رتینوبلاستوما به هم پیوسته هستند. تکثیر هر دوی سانتروزوم و کروموزوم‌ها نیازمند هایپرفسفریلاسیون پروتئین رتینوبلاستوما (RB) و فعال شدن CDK2 می‌باشد. بنابراین جهش غیرفعال کننده رتینوبلاستوما می‌تواند سنتز DNA و تکثیر سانتروزوم را هم‌زمان از تنظیم خارج کند. به نظر می‌رسد که حذف هماهنگی بین چرخه تکثیر کروموزومی و چرخه تکثیر سانتروزومی (شکل ۳) احتمالا از دلایل اولیه و مهم برای ناپایداری عددی کروموزوم‌ها در تومورهای انسانی است (۴۸).

در هر چرخه سلولی طبیعی، سانتروزوم تنها یک بار تکثیر می‌یابد و به دو سانتروزوم تبدیل می‌شود که هر یک به عنوان یک قطب برای دوک‌های میتوزی در سلول در حال تقسیم عمل می‌کنند. تعداد بیشتر از دو عدد سانتروزوم برای هر سلول می‌تواند مضر باشد. به این نحو که تعداد بیش از حد طبیعی، موجب شکل‌گیری دوک‌های میتوزی چند قطبی می‌شوند و در حین میتوز موجب جداشدن ناجور کروموزوم‌ها و آنیوپلوییدی می‌گردد. تقویت وتکثیر سانتروزوم (Centrosome amplification) می‌تواند به شکل ترکیبی از افزایش تعداد، اندازه، ساختار و عملکرد ناهنجار سانتروزوم تعریف شود. این رخداد در طیف گسترده‌ای از سرطان‌های سفت مشاهده شده است، اگر چه که در تعدادی از لوسمی‌ها و لنفوم‌ها هم نیز گزارش گردیده است (۴۹).

در سرطان‌های سفت ناهنجاری‌های سانتروزومی با درجه (Stage) سرطان و آنیوپلوییدی و مراحل پیش رونده بالینی سرطان هم‌خوانی دارد. از سوی دیگر، حضور ناهنجاری‌های سانتروزومی در کارسینوماهای پیش تهاجمی پیشنهاد دهنده نقش آنها در تاریختی سلولی است (۵۰). برای نمونه، از لوسمی‌ها می‌توان به Multiple myeloma (MM) اشاره کرد که آنیوپلوییدی از علامت‌های آن است و چندین تریزومی و منوزومی در بیماران مشاهده شده است. سازوکاری که به این آنیوپلوییدی منجر می شود هنوز کاملا مشخص نشده است. براساس مطالعه‌ای که به منظور بررسی اهمیت بالینی سانتروزوم در Plasma cell neoplasm انجام شده است، نه تنها تکثیر سانتروزومی در پلاسما سل‌ها (PCs) وجود دارد



شکل ۳. سناریویی از دو چرخه متفاوت اما همزمان. در چرخه ی سلولی، چرخه سانتروزوم و چرخه کروموزوم با هم رخ می‌دهند. هم سانتروزوم و هم ژنوم نیاز دارند که در هر چرخه سلولی تنها یک بار تکثیر شوند. از دست دادن این همراهی بین دو چرخه سلولی به طور حتم به جدا شدن ناجور کروموزوم‌ها و آنیوپلوئیدی سلول منجر می‌شود.

بلکه در اغلب سلول‌های طبیعی نیز حضور ندارد. افزون بر این، سایر مطالعات نشان داده است که تکثیر سانتروزوم در ایجاد و آغاز میلوما نقش دارد. از نقطه نظر بالینی، بیمارانی با درجه بالای تکثیر سانتروزومی طول عمر کمتری نشان داده‌اند (۵۰، ۵۱).

پژوهش‌ها نشان داده است که ناهنجاری‌های سانتروزومی در سرطان خون AML با نیم‌رخ ریسک خطر سیتوژنتیک هم خوانی دارد. در این پژوهش از ایمونوفلئورسنس غیرمستقیم و آنتی بادی ضد پری سنترین برای شناسای سانتروزوم و ناهنجاری‌های آن در نمونه‌های خون محیطی و مغز استخوان این بیماران استفاده شد. یافته‌ها نشان داده که ناهنجاری‌های سانتروزومی یک رویداد معمول در AML است. همانند بسیاری از تومورهای سفت مانند مغز، پستان، ریه، کلون، پروستات، پانکراس و تومورهای سر و گردن در بدخیمی های خونی مانند لمفوماهای غیرهوچکین و نشانگان میلودیسپلازی نیز ناهنجاری‌های سانتروزومی مشاهده شده است. آزمون‌ها نشان داده که ناهنجاری‌های سانتروزومی در AML با ناهنجاری‌های کروموزومی همراه است که علت احتمالی آن را بد جداشدن کروموزوم‌ها می‌دانند که به تراریختی (transformation) منتهی می‌شود. به شکل اختصاصی، افزایش تکثیر سانتروزوم با جهش p53 و افزایش بیان Mad2 همراه است که نشان داده شده این دو مورد با آنیوپلوییدی همراه می‌باشند.

در پژوهشی دیگر نشان داده شد که ایندکس سانتروزومی (Centrosome Index, CI) یک نشانگر تشخیصی قوی در میلوما است که CI شامل بررسی بیان سه ژن از پروتئین‌های سانتروزومی به نام پری سنترین، سنترین و گاماتوبولین است. البته نشان داده شده است که سانتروزوم در Plasma cell neoplasm دستخوش تکثیر بیش از اندازه می‌شود که این موضوع می‌تواند سازوکار احتمالی برای ناپایداری کروموزومی مشاهده شده باشد. این پژوهش‌ها نشان داده که ایندکس سانتروزومی و بیان ژن‌های مربوط به سانتروزوم هر چه بالاتر و بیشتر باشد، وخامت وضعیت بیمار بیشتر و پیش آگهی آن بدتر و طول عمر پایین‌تر دارند (۵۳).

ناهنجاری های سانتروزومی در سرطان

ناهنجاری‌های سانتروزومی به نحو خیره کننده‌ای در تومورهای بدخیم به تکرار مشاهده می‌شود. از جمله این سرطان‌ها می‌توان سرطان‌های پستان،کلون، پروستات و کارسینومای ریه را نام برد. افزون بر این، تغییرات سانتروزومی دیگری نیز در سلول‌های سرطانی مشاهده شده است که از آن جمله می‌توان به افزوده شدن بیش از حد مواد به PCM و اختلال در بلوغ سانتروزوم و توانایی سازمان‌دهی میکروتوبول

سانتروزوم اشاره کرد. درجه ناهنجاری‌های سانتروزومی اغلب با پیشرفت بدخیمی سرطان همراهی دارد. افزون بر این، ناهنجاری‌های سانتروزومی در مراحل اولیه سرطان و حتی در مراحل پیش از بدخیمی نیز مشاهده شده است. ناهنجاری‌های سانتروزومی افزون بر این، در بافت‌های التهابی غیرسرطانی نیز مشاهده شده است. ناهنجاری‌های سانتروزومی را می‌توان به سه رده مختلف تقسیم کرد که هر رده دارای اهمیت زیستی ویژه خود است. این سه رده شامل تکثیر بیش از حد اولیه سانتروزوم، تجمع گذرای سانتروزوم و سومین رده تجمع پایدار سانتروزوم می‌باشد. هر چند دو رده اول به نظر می‌رسد که می توانند به CIN منجر شوند، اما بعید به نظر می‌رسد که رده سوم موجب ناپایداری ژنتیکی شود. استفاده از انکوپروتئین پاپیلوما ویروس انسانی و آرورا کیناز A (Aurora Kinase A) در مشخص شدن این زیررده‌ها کمک کننده است. ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) از دلایل سرطان سرویکس است و اغلب سرطان‌های سرویکس دارای DNA این ویروس در کروموزوم‌های خود هستند که به افزایش بیان دو انکوپروتئین ویروسی به نام های E6 و E7 منجر می‌شود. در حالی که عملکرد اصلی انکوپروتئین E6 غیر فعال کردن ژن بازدارنده تومور p53 می‌باشد، اما انکوپروتئین E7 با اتصال به مولکول بازدارنده تومور رتینوبلاستوما (pRB) و دیگر اعضای این خانواده p107 و p130 عمل خود را انجام می‌دهد. E7 همچنین با بازدارندگان CDK مانند p27 Kip1 , p21 Cip1 برهمکنش کرده و موجب ناهنجاری در نقطه کنترلی G1/S می‌شود. از دیرباز مشخص شده بود که سرطان‌های سرویکس مثبت از نظر HPV دارای شمایی از ناهنجاری‌های میتوزی هستند. مشخص شده که این ناهنجاری‌های میتوزی می‌توانند از ناهنجاری‌های تعدادی در سانتروزوم ناشی شده باشند. دو انکوپروتئین مورد اشاره، می‌توانند در هر سه گروه از ناهنجاری‌های سانتروزومی دخیل باشند. در حالی که انکوپروتئین E7 موجب تکثیر بیش از حد اولیه سانتروزوم و تجمع گذرای سانتروزوم می‌شود، اما انکوپروتئین E6 می‌تواند به سومین رده از ناهنجاری‌های سانتروزومی یعنی تجمع پایدار سانتروزوم منجر شود. ژن Aurora Kinase A بر بازوی کروموزومی 20q13 قرار دارد و در بسیاری از بدخیمی‌ها دچار تکثیر می‌شود. مشخص شده است که سازوکار اصلی که Aurora Kinase A موجب ناهنجاری‌های عددی در سانتروزوم می‌شود، تجمع گذرای سانتروزوم است (۳۶, ۵۶-۵۴).

نتیجه گیری

شواهد بسیار زیادی بر دخالت عملکردهای نادرست سانتروزم‌ها در ناپایداری کروموزومی (CIN) وجود دارد که همگی در ۲۰ سال گذشته جمع‌آوری شده‌اند. خطاهای سانتروزومی در تمام سرطان‌ها مشاهده می‌شوند که همراه با ناپایداری کروموزومی فعال و دینامیک می‌باشند که باعث جدا شدن ناجور کروموزوم‌ها در میتوز می‌شود. جالب تر آنکه بدکاری سانتروزوم‌ها در ایجاد ناپایداری‌های کروموزومی ساختاری نیز دخیل می‌باشند که ایجاد میکرونوکلئوس در اتصالات کروموزومی مروتلیک از آن جمله‌اند. ترکیبی از آبنورمالی‌های ساختاری و تعدادی کروموزوم‌ها که ناشی از بدکاری سانتروزوم ها می‌باشند، در نهایت باعث بازآرایی ژنها و دوباره برنامه‌نویسی ژنوم سلول‌های سرطانی می‌شود. در ضمن سلول‌های سرطانی مکانیزم‌های برای مقابله با تغییر در عملکرد سانتروزوم ها تدارک دیده‌اند. تغییرات مولکولی در سانتروزوم سلول‌های سرطانی فرصت بی‌نظیری را برای درمان‌های هدف دار ایجاد کرده است که حداقل صدمه به سلول‌های نرمال وارد می‌شود.

REFERENCES

1. Noori-Daloii MR, Tabarestani S. Molecular Genetics and gene therapy in breast cancer. The Journal of Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Science 2010;17:74-87. [In Persian]
2. Noori-Daloii MR, editor. Emery elements of medical genetics. 6th ed. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi Publishing; 2012.
3. Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, Wooster R, et al. A census of human cancer genes. Nat Rev Cancer 2004;4:177-83.
4. Stratton MR, Futreal PA. Cancer: understanding the target. Nature 2004;430:30.
5. DePinho RA. The age of cancer. Nature 2000;408:248-54.
6. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, et al. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. Hum Mol Genet 1997;6:105-10.
7. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature 1997;386:761-63.
8. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10:789-99.

9. Tomlinson IP, Novelli MR, Bodmer WF. The mutation rate and cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:14800-803.

10. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. Science 1976;194:23-28.

11. Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, Andersen JA, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic analysis of multifocal breast carcinomas: detection of karyotypically unrelated clones as well as clonal similarities between tumour foci. Br J Cancer 1994;70:922-27.

12. Nowak MA, Komarova NL, Sengupta A, Jallepalli PV, Shih Ie M, Vogelstein B, et al., The role of chromosomal instability in tumor initiation. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:16226-31.

13. Campisi J. Suppressing cancer: the importance of being senescent. Science 2005;309:886-87.

14. Yim KL. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: a review of pathology, response to chemotherapy and clinical outcome. Med Oncol 2012;29:1796-801.

15. Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, Sen A, Turgeon DK, Ruffin MTT, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5:574-82.

16. Lindblom A, Skoog L, Rotstein S, Werelius B, Larsson C, Nordenskjold M. Loss of heterozygosity in familial breast carcinomas. Cancer Res 1993;53:4356-61.

17. Rajagopalan H, Lengauer C. Aneuploidy and cancer. Nature 2004;432:338-41.

18. Rajagopalan H, Lengauer C. CIN-ful cancers. Cancer Chemother Pharmacol 2004;54:S65-68.

19. Michor F, Iwasa Y, Rajagopalan H, Lengauer C, Nowak MA. Linear model of colon cancer initiation. Cell Cycle 2004;3:358-62.

20. Gagos, S, Irminger-Finger I. Chromosome instability in neoplasia: chaotic roots to continuous growth. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:1014-33.

21. Roschke AV, Stover K, Tonon G, Schaffer AA, Kirsch IR. Stable karyotypes in epithelial cancer cell lines despite high rates of ongoing structural and numerical chromosomal instability. Neoplasia 2002;4:19-31.

22. Hoeijmakers JH. DNA repair mechanisms. Maturitas 2001;38:17-22.

23. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 2001;411:366-74.

24. Hartley RS, Sible JC, Lewellyn AL, Maller JL. A role for cyclinE/Cdk ۲in the timing of the midblastula transition in Xenopus embryos. Dev Biol 1997;188:312-21.

25. Mayor T, Hacker U, Stierhof YD, Nigg EA. The mechanism regulating the dissociation of the centrosomal protein C-Nap 1 from mitotic spindle poles. J Cell Sci 2002;115:3275-84.

26. Faivre J, Frank-Vaillant M, Poulhe R, Mouly H, Jessus C, Brechot C, et al. Centrosome overduplication, increased ploidy and transformation in cells expressing endoplasmic reticulum-associated cyclin A2. Oncogene 2002;21:1493-1500.

27. D'Assoro AB, Lingle WL, Salisbury JL. Centrosome amplification and the development of cancer. Oncogene 2002;21:6146-53.

28. Noori-Daloii MR, Ebrahimzadeh-Vesal R. Telomerase and its inhibition in cancer, prevention and gene therapy in prostate cancer. Razzi J 1999;11:11-112. [In Persian]

29. Duensing S, Munger K. Centrosome abnormalities, genomic instability and carcinogenic progression. Biochim Biophys Acta 2001;1471:81-88.

30. Duensing S, Duensing A, Flores ER, Do A, Lambert PF, Munger K. Centrosome abnormalities and genomic instability by episomal expression of human papillomavirus type 16 in raft cultures of human keratinocytes. J Virol 2001;75:7712-16.

31. Goepfert TM, Adigun YE, Zhong L, Gay J, Medina D, Brinkley WR. Centrosome amplification and overexpression of aurora A are early events in rat mammary carcinogenesis. Cancer Res 2002;62:4115-22.

32. Shono M, Sato N, Mizumoto K, Maehara N, Nakamura M, Nagai E, et al., Stepwise progression of centrosome defects associated with local tumor growth and metastatic process of human pancreatic carcinoma cells transplanted orthotopically into nude mice. Lab Invest 2001;81:945-52.

33. Brinkley BR. Managing the centrosome numbers game: from chaos to stability in cancer cell division. Trends Cell Biol 2001;11:18-21.

34. Millband DN, Campbell L, Hardwick KG. The awesome power of multiple model systems: interpreting the complex nature of spindle checkpoint signaling. Trends Cell Biol 2002;12:205-209.

35. Hinchcliffe EH, Sluder G. "It takes two to tango": understanding how centrosome duplication is regulated throughout thecell cycle. Genes Dev 2001;15:1167-81.

36. Noori-Daloii MR, Zekri A. Aurora kinase family roles in cancer iagnosis and treatment. Medical Science Journal of Islamic Azad University 2011;21:71-81. [In Persian]

37. Batstone P, Forsyth L, Goodlad J. Clonal chromosome aberrations secondary to chromosome instability in an elastofibroma. Cancer Genet Cytogenet 2001;128:46-47.

38. Coschi CH, Dick FA. Chromosome instability and deregulated proliferation: an unavoidable duo. Cell Mol Life Sci 2012;69:2009-24.

39. Tang N, Marshall WF. Centrosome positioning in vertebrate development. J Cell Sci 2012;125:4951-61.

40. Bernard-Marty C, Treilleux I, Dumontet C, Cardoso F, Fellous A, Gancberg D et al. Microtubule-associated parameters as predictive markers of docetaxel activity in advanced breast cancer patients: results of a pilot study. Clin Breast Cancer 2002;3:341-45.

41. Tang NH, Takada H, Hsu KS, Toda T. The internal loop of fission yeast Ndc 80 binds Alp7/TACC-Alp14/TOG and ensures proper chromosome attachment. Mol Biol Cell 2013;24:1122-33.

42. Tseng TC, Chen SH, Hsu YP, Tang TK. Protein kinase profile of sperm and eggs: cloning and characterization of two novel testis-specific protein kinases (AIE1, AIE2) related to yeast and fly chromosome segregation regulators. DNA Cell Biol 1998;17:823-33.

43. Noori-Daloii MR, Shahriar H. Telomerase and its inhibition in cancer. Tehran Uni Med J 2009;67:599-607. [In Persian].

44. Ling H, Peng L, Seto E, Fukasawa K. Suppression of centrosome duplication and amplification by deacetylases. Cell Cycle 2012;11:3779-91.

45. Nigg EA, Stearns T. The centrosome cycle: Centriole biogenesis, duplication and inherent asymmetries. Nat Cell Biol 2011;13:1154-60.

46. Nigg EA. Centrosome duplication: of rules and licenses. Trends Cell Biol 2007;17:215-21.

47. Nigg EA. Centrosome aberrations: cause or consequence of cancer progression? Nat Rev Cancer 2002;2:815-22.

48. Iovino F, Lentini L, Amato A, Di Leonardo A. RB acute loss induces centrosome amplification and aneuploidy in murine primary fibroblasts. Mol Cancer 2006;5:38.

49. Sluder G, Nordberg JJ. The good, the bad and the ugly: the practical consequences of centrosome amplification. Curr Opin Cell Biol 2004;16:49-54.

50. Pihan GA, Wallace J. Zhou Y, Doxsey SJ. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas. Cancer Res 2003;63:1398-1404.

51. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. Br J Haematol 1996;94:217-27.

52. Lee MY, Moreno CS, Saavedra HI. The E2F activators signal and maintain centrosome amplification in breast cancer cells. Mol Cell Biol 2014.

53. Chng WJ, Braggio E, Mulligan G, Bryant B, Remstein E, Valdez R, et al., The centrosome index is a powerful prognostic marker in myeloma and identifies a cohort of patients that might benefit from aurora kinase inhibition. Blood 2008;111:1603-609.

54. Duensing S, Lee LY, Duensing A, Basile J, Piboonniyom S, Gonzalez S, et al., The human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins cooperate to induce mitotic defects and genomic instability by uncoupling centrosome duplication from the cell division cycle. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:10002-10007.

55. Duensing S, Munger K. Human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein can induce abnormal centrosome duplication through a mechanism independent of inactivation of retinoblastoma protein family members. J Virol 2003;77:12331-35.

56. Duensing S, Duensing A, Lee DC, Edwards KM, Piboonniyom SO, Manuel E, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor indirubin-3'-oxime selectively inhibits human papillomavirus type16 E7-induced numerical centrosome anomalies. Oncogene 2004;23:8206-15.