

اهمیت، عملکرد و ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ژن *TOX3* با سرطان پستان: مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۵/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۵/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۵/۳۱

سرطان پستان، رایج‌ترین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان سراسر جهان می‌باشد. پیشگیری اولیه، با اجتناب از عوامل خطر شناخته شده و پیشگیری ثانویه، با روش‌های مختلف غربالگری برای شناسایی اولیه تومور و درمان به موقع، می‌تواند نقش مؤثری در کاهش آسیب‌های اقتصادی، اجتماعی و جلوگیری از مرگ‌میر ناشی از سرطان در خانواده‌ها و جامعه داشته باشد. دو فاکتور ژنتیک و محیط در پاتوژنز سرطان پستان دخیل هستند. فاکتورهای متعدد ژنتیکی افزایش‌دهنده خطر ابتلا به سرطان پستان می‌توانند در گسترش سرطان پستان نقش مهمی داشته باشند. یکی از فاکتورهای مهم ژنتیکی ژن *TOX3* می‌باشد که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۱۶ قرار دارد و پروتیین هسته‌ای حاوی HMG-box را کد می‌کند. محصول پروتیینی این ژن دارای فعالیت رونویسی وابسته به کلسیم و کوفاکتوری برای پروتیین‌های اتصال به عناصر پاسخ‌دهنده به cAMP و همچنین کوفاکتور پروتیین‌های اتصال به CAMP response element binding protein (CREB) می‌باشد. *TOX3* به واسطه‌ی کلسیم با فعال‌سازی پروموتور ژن‌هایی چون *BCL-2*، *C3* کمپلمان و با پروتیین‌هایی همچون *CITED1* همراهی دارد و همچنین بیان *c-fos* را القاء کرده و پروموتور *c-fos* را فعال می‌کند. مطالعات همراهی در کل ژنوم در جمعیت‌های مختلف اروپایی، آسیایی و آمریکایی-آفریقایی، نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ایجاد شده در نواحی نزدیک به ۵ این ژن و همچنین پروموتور آن، منجر به تغییر در تمایل اتصال عناصر تنظیم‌کننده رونویسی به این ژن می‌شوند و با خطر ابتلا به سرطان پستان همراهی دارند. در این مطالعه اهمیت *TOX3*، عملکرد، ارتباط آن با خطر ابتلا و تأثیر احتمالی آن در درمان سرطان پستان بررسی می‌شود، هرچند هنوز به صورت شفاف نقش *TOX3* در مراحل مختلف و همچنین انواع مختلف سرطان پستان مشخص نشده و نیازمند پژوهش‌های بیشتری در این زمینه است.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، *TOX3*، عملکرد، همراهی، پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی.

امیر تاج‌بخش<sup>۱</sup>، فهیمه افضل جوان<sup>۱</sup>، مصطفی فاضلی<sup>۱</sup>، مهدی ربوندی<sup>۱</sup>، محمد مهدی کوشیار<sup>۲</sup>، محمدرضا نصیری<sup>۳</sup>، علیرضا پاسدار<sup>۱،۴،۵،۶،۷\*</sup>

- ۱- گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۲- مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۳- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، گروه علوم و فنون نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۵- گروه هماتولوژی-انکولوژی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
- ۶- پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
- ۷- بخش پزشکی کاربردی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آبردین، فارسترهیل، آبردین، انگلستان.

\* نویسنده مسئول: مشهد، میدان آزادی، پردیس دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی. صندوق پستی: ۹۱۷۷۹۴۸۵۶

تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۸۷

E-mail: PasdarA@mums.ac.ir

زن، یک نفر در زندگی خود به این بیماری مبتلا می‌گردد.<sup>۱</sup> بنابراین با توجه به شیوع و مرگ‌ومیر بالای این بیماری، می‌توان سرطان پستان را یکی از مهمترین و بحث‌انگیزترین مشکلات سلامتی در زنان سراسر دنیا، به‌شمار آورد، به‌ویژه در کشورهایی که عمده‌ی جمعیت آن‌ها را زنان تشکیل می‌دهند.<sup>۲،۳</sup> شیوع سرطان پستان از لحاظ عوامل محیطی در کشورهایی چون ایالت متحده آمریکا و کشورهای اروپا،

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی و دومین علت منجر به مرگ در اثر سرطان در بین زنان سراسر جهان می‌باشد.<sup>۱</sup> از حدود ۱۴/۱ میلیون مورد جدید سرطان در جهان، حدود ۱۶۷۷۰۰۰ نفر مبتلا به سرطان پستان می‌باشند که با ۱۲٪ پس از سرطان ریه، دومین سرطان شایع در سراسر جهان است. بر اساس مطالعات صورت گرفته از هر هشت

بیشتری داشته باشند و نیز زنان با شروع قاعدگی پیش از ۱۲ سالگی و یا یائسگی پس از ۵۵ سالگی، احتمال خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند که این افزایش خطر ممکن است به دلیل زمان مواجهه طولانی‌تر با هورمون‌های جنسی و تأثیر هورمون‌های جنسی بر روی گیرنده‌های سطح سلول بافت پستان و همچنین افزایش بیان پروتئین‌هایی که در افزایش تکثیر سلول دخیل هستند، باشد.<sup>۱۱</sup>

نتایج مطالعات مختلف مربوط به استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان پستان نشان می‌دهد که ۵ تا ۱۰٪ موارد ابتلا به سرطان پستان در زنان ۴ تا ۴۰٪ این موارد در مردان، از جهش‌های ارثی ژن‌های مستعد کننده سرطان پستان شامل: *BRCA1* و *BRCA2* حاصل می‌شود.<sup>۱۰-۱۳</sup> هرچند همه سرطان‌ها در نتیجه جهش‌های ژنتیکی اتفاق می‌افتند اما همه این ناهنجاری‌ها وراثتی نیستند. جهش‌هایی که در ژن‌های رده‌ی زایا اتفاق می‌افتند قابلیت انتقال به نسل بعد را داشته و می‌توانند سرطان‌های وراثتی را ایجاد کنند و در صورتی که جهش پس از لقاح اتفاق افتد می‌تواند سرطان تک‌گیر را ایجاد کند، بیشتر موارد سرطان پستان، تک‌گیر هستند.<sup>۱۶، ۱۷</sup>

۲۰٪ از موارد سرطان پستان وراثتی هم به دلیل ایجاد موتاسیون در چندین فاکتور ژنتیکی که در برهم‌کنش با عوامل محیطی دخیل هستند، روی می‌دهد و منجر به افزایش خطر ابتلا می‌گردند. سرطان‌های وراثتی بیشتر در افراد جوان‌تر اتفاق می‌افتد که اغلب چند کانونی و دوطرفه بوده (هر دو پستان را درگیر می‌کند) و پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارند درحالی‌که موارد تک‌گیر بیشتر یک‌طرفه هستند و در افراد مسن‌تر اتفاق افتاده و پیش‌آگهی بهتری دارند.<sup>۱۸</sup> افزون بر *BRCA1* و *BRCA2*، ژن‌های دیگری چون *TP53* و *PTEN* به‌عنوان ژن‌های مستعدکننده با نفوذ بالا و *ATM*، *CHEK2* و *PALB2* به‌عنوان ژن‌های مستعدکننده با نفوذ متوسط نیز در ایجاد سرطان پستان نقش دارند. بخش بزرگی از موارد ابتلا خانوادگی سرطان پستان و به‌احتمال موارد تک‌گیر به دلیل اثر آلل‌های با خطر پایین ایجاد می‌شوند که فراوانی برخی از آن‌ها بسیار بالاست و به‌احتمال از طریق مکانیسم‌های چندژنی و برهم‌کنش با فاکتورهای محیطی و شیوه زندگی عمل می‌کنند. هر چند روش‌های قدرتمندی جهت ارزیابی میلیون‌ها مارکر ژنتیکی در هر بیمار وجود دارد و مطالعات کوهورت جمعیتی فاکتورهای خطر بالقوه را بررسی کرده‌اند، با این‌حال نتایج این مطالعات تاکنون محدود بوده و فقط تعداد کمی از تغییرات

به علت سبک زندگی و آلاینده‌ها دو برابر کشورهای آسیایی است، با این‌حال در همه کشورها، میزان شیوع سرطان پستان در حال افزایش است.<sup>۴</sup> سرطان پستان، در بین زنان ایرانی نیز شایعترین سرطان است و عواملی مانند عادت‌های جدید غذایی به سبک غربی، آلودگی‌های زیست‌محیطی، سنین بالاتر بچه‌دار شدن، فرزندان کمتر و مدت‌زمان شیردهی کوتاه‌تر، افزایش مصرف دخانیات و مسن شدن ترکیب جمعیت، از دلایل عمده منتهی به افزایش سرطان در این جمعیت محسوب می‌شوند.<sup>۵</sup>

به‌طورکلی، عوامل مختلف در بروز سرطان پستان دخیل هستند که شامل عوامل تغییرناپذیر، تغییرپذیر و سایر عواملی چون شیردهی، بارداری، دانسیته پستان و مغز استخوان که در این دو دسته قرار نمی‌گیرند، می‌باشند.<sup>۶</sup> به‌عبارت‌دیگر سرطان پستان بیماری چندعاملی است که عوامل ژنتیک، هورمونی و تقابل با محیط در ایجاد آن نقش دارد.<sup>۷</sup>

از جمله عوامل با قابلیت تغییر، که عوامل خطر مرتبط با سبک زندگی افراد هستند، می‌توان به اضافه وزن و چاقی، تغذیه نامناسب با غذاهای غیرسالم و غذاهای حاوی نگره‌دارنده‌های غذایی، مصرف الکل، تنباکو، داروهای پیشگیری از بارداری خوراکی و مصرف هورمون پس از یائسگی اشاره کرد. از جمله عوامل مرتبط دیگر می‌توان از تراکم بالای بافت پستان، حاملگی، شیردهی و دانسیته معدنی استخوان، پرتو، آلاینده‌های مختلف محیطی و مواجهه‌های شغلی نام برد، همچنین مواجهه با نور در طول شب، موجب کاهش سطح ملاتونین می‌شود که ممکن است از طریق تأثیر بر روی سطح استروژن، در ابتلا به سرطان پستان تأثیر بگذارد.<sup>۸</sup>

از عوامل تغییرناپذیر می‌توان به سن، جنس، سابقه خانوادگی، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس و استعداد ژنتیکی اشاره کرد. افزون بر جنسیت، افزایش سن، مهمترین عامل افزایش دهنده خطر ابتلا به سرطان پستان می‌باشد، به‌طوری‌که شیوع سرطان پستان پس از ۳۵ سالگی به یک میزان ثابت می‌رسد.<sup>۸</sup> سرطان پستان در زنان جوان‌تر از ۲۰ سال به‌ندرت دیده می‌شود. همچنین این بیماری در طی دهه ۳۰ تا اواسط دهه ۷۰ زندگی شخص افزایش و پس از آن به‌صورت معناداری کاهش می‌یابد.<sup>۹</sup> سابقه ابتلا به سرطان پستان در خانواده، به‌ویژه داشتن نسبت خانوادگی درجه‌یک موجب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شود.<sup>۱۰</sup> زنانی که سیکل قاعدگی

TNRC9 (همچنین با اسامی group box family member 3 (*TOX3*) یا CAGF9) روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ قرار گرفته و داری ۷ اگزون است. با توجه به داده‌های پایگاه PubMed طول این ژن ۱۴۳ کیلو جفت باز می‌باشد. این ژن برای اولین بار در غربالگری برای رونوشت‌هایی شامل توالی‌های تکراری CAG شناسایی شد. اگرچه این ژن بیشتر در مغز بیان می‌شود ولی بیان آن در بافت پستان هم مشاهده شده است. تومورهای پستان این ژن را در سطح بالاتری نسبت به بافت طبیعی بیان می‌کنند.<sup>۲۸-۲۶</sup> پروتئینی که توسط این ژن بیان می‌شود حاوی HMG-box بوده و انتهای کربوکسیلان غنی از گلوتامین است. فعالیت رونویسی این پروتئین وابسته به کلسیم بوده و کوفاکتوری برای بیان پروتئین‌هایی چون AMP response element binding protein (CREB) و CREB-binding protein (CBP) می‌باشد.<sup>۲۷-۲۹</sup> پروتئین *TOX3* کمک فعال‌کننده رونویسی از کمپلکس رونویسی با واسطه‌ی p300/CBP است.<sup>۳۲</sup> همچنین از طریق سایت‌های عناصر پاسخ‌دهنده به cAMP، رونویسی را فعال می‌کند، مرگ سلولی را به وسیله القای فرآیند ضد آپوپتوز و همچنین مهار رونوشت‌های پیش آپوپتوزی، مهار می‌کند. رونویسی از پروموتورهای گیرنده‌ای استروژن و BCL-2 را القا می‌کند. این ژن، با کروماتین موجود در منطقه پروموتور C3 کمپلمان که پاسخ‌دهنده به استروژن است نیز ارتباط دارد.<sup>۳۶</sup>

*TOX3* همراه با CITED1 در آبخار محافظت سلولی، در برخی موارد دچار کاهش بیان می‌شود. CITED1 تنظیم‌کننده‌ی رونویسی است که به صورت مستقیم به DNA متصل نمی‌شود و رونویسی را به واسطه‌ی فاکتورهای رونویسی متنوعی مثل گیرنده‌ی استروژن همچون SMAD یا پاسخ اولیه رشد شماره ۲ (EGR2) افزایش می‌دهد. بیان CITED1 به صورت موازی با بیان گیرنده‌های استروژن به نام گیرنده استروژن آلفا و بتا می‌باشد.<sup>۳۳</sup>

مهار مرگ سلولی با افزایش رونوشت‌های دخیل در عناصر پاسخ‌دهنده به استروژن و پروموتورهای پاسخ‌دهنده به استروژن همراه است. *TOX3* همچنین با CREB واکنش می‌دهد و پروموتورهای پاسخ‌دهنده به BCL-2 در پاسخ به CREB را القا می‌کند.<sup>۳۶</sup> بیان همزمان *TOX3* با CITED1 در یک کمپلکس، پروموتورهای BCL-2 پاسخ‌دهنده به CREB را مهار می‌کند و به دنبال آن پروموتورهای C3 فعال می‌شوند. اما در حالتی دیگر، همراهی بیان CREB با *TOX3*،

ایجادکننده آلهای خطر با نفوذ پایین شامل *CASP8*، *FGFR2*، *MAP3K1* و *LSP1* و TNRC9 و تنها در تعدادی از جمعیت‌ها، باز تأیید شده‌اند.<sup>۱۹</sup>

یکی از مهمترین موارد برای انتخاب افراد به منظور انجام فرآیندهای پیشگیری و غربالگری، ارزیابی میزان خطر ابتلا است. تست‌های تشخیصی تجاری در زمینه غربالگری وجود دارد که با استفاده از شناسایی آلهای خطر رایج در جمعیت، خطر ابتلا به سرطان پستان را در هر فرد نسبت به جمعیت پیش‌بینی می‌کنند. این تست‌ها با استفاده از تأیید جمعیتی پلی مورفیسم‌هایی که توسط مطالعات همراهی در کل ژنوم و مطالعات ژن کاندیدا شناخته شده‌اند، به وجود آمده‌اند.<sup>۲۰-۲۱</sup> پلی مورفیسم‌های شناسایی شده شامل تغییرات تک نوکلئوتیدی و چند نوکلئوتیدی، حذف‌ها و اضافه شدن‌ها می‌باشند. از میان این تغییرات، پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ساده‌ترین و رایج‌ترین تغییر در ژنوم انسان و شامل حدود ۹۰٪ پلی مورفیسم‌ها می‌باشند. کمتر از ۱٪ همه پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در مناطق کد کننده پروتئین‌ها واقع شده‌اند. این حقیقت نشان‌دهنده احتمال وجود ارتباط بخش کوچکی از این پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی با تغییرات فنوتیپی است. یکی از مهم‌ترین اهداف بررسی‌های ژنتیکی، شناسایی پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی و آلهایی است که با بیماری‌ها در ارتباط هستند و به عنوان عامل مستعدکننده برای ابتلا به بیماری در افراد مختلف شناخته می‌شوند.<sup>۲۲</sup>

بررسی‌های انجام شده روی زمینه‌های ژنتیکی سرطان پستان نشان دهنده وجود همراهی بین پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در پنج ژن شامل: *MAP3K1*، *HI9*، *LSP1*، *FGFR2* و *TOX3* با استعداد ابتلا به سرطان پستان در جمعیت‌های اروپایی، آسیایی و آمریکایی-آفریقایی بوده است.<sup>۳۳</sup> از دست رفتن بازوی بلند کروموزوم ۱۶ در ارتباط با سرطان پستان نشان داده شده است،<sup>۲۴</sup> در این راستا جایگاه *TOX3/LOC643714* که بر روی کروموزوم ۱۶ قرار گرفته است از اولین جایگاه‌های شناخته شده مرتبط با سرطان پستان بود که به وسیله مطالعات همراهی گسترده‌ی ژنومی در جمعیت اروپایی و آسیایی شناخته شد.<sup>۲۵</sup> این ژن از میان ۷۲ واریانت شناخته شده برای خطر ابتلا به سرطان پستان در مطالعات همراهی در کل ژنوم و سایر مطالعات در مقیاس بزرگ شناخته شده است، ژن *TOX high mobility*

افزایش‌دهنده‌ای که در تنظیم ژن *TFF1* نقش دارند را القاء می‌کند.<sup>۳۴</sup> پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی که در انتهای ۵ و همچنین پروموتور ژن *TOX3* قرار دارند، به‌صورت معناداری با خطر ابتلا به سرطان پستان همراهی دارند. این پلی‌مورفیسم‌ها موجب افزایش تمایل در جایگاه اتصال DNA برای فاکتورهای رونویسی FOXA1 و ESR1 و همچنین افزایش تغییرات هیستون‌های H3K4me1 می‌شوند.<sup>۳۶-۳۸</sup>

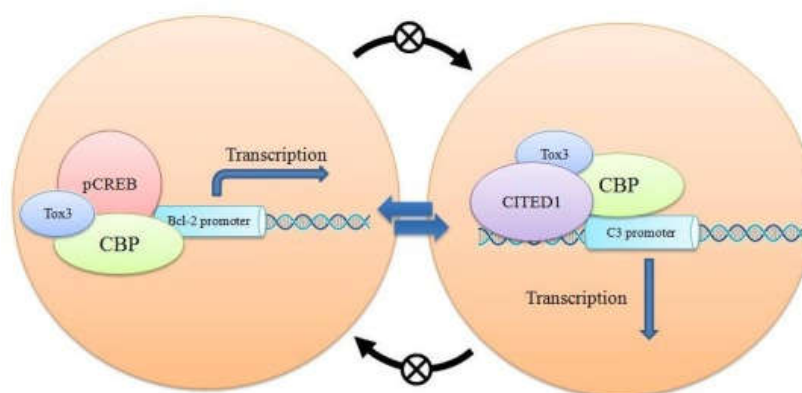
پلی‌مورفیسم rs4782447 جایگاه اتصال به DNA برای اتصال FOXA1 را تغییر می‌دهد، FOXA1 پروتیین مورد نیاز برای فعالیت رسپتور استروژن نوع آلفا است، افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان با افزایش اتصال FOXA1 همراهی دارد و در نهایت موجب کاهش بیان ژن *TOX3* می‌شود.<sup>۳۹</sup>

برخی تومورهای بیان‌کننده ژن *TOX3* با پیش‌آگهی ضعیف همراه هستند، به‌طوری که افزایش mRNA این ژن در زیرگروه لومینال B در متاستاز به مغز استخوان دخیل است.<sup>۴۰</sup> افزایش تنظیم ژن *CXCR4* که از ژن‌های پیش‌متاستازی است توسط *TOX3* انجام می‌پذیرد.<sup>۴۱،۴۲</sup> از طرفی نشان داده شده است که فاکتور رشد شبه انسولین ۱ با پیام‌دهی حاصل از *CXCR4* در پیشرفت متاستاز مغز استخوان در بیماران سرطان دخالت دارد و به‌طور بالقوه یکی از فاکتورهای

رونوشت‌های به‌واسطه‌ی *TOX3* را از طریق پروموتورهای C3 کمپلمان پاسخ‌دهنده به استروژن مهار می‌کند و در نتیجه پروموتورهای BCL-2 فعال می‌شوند. نتایج حاصل از مطالعات در این زمینه پیشنهاد می‌کنند که *TOX3* بر اساس اینکه کدامیک از مولکول‌های CREB یا CITED1 در داخل کمپلکس فعال به صورت سفربله حضور یابد، رونویسی را تنظیم می‌کند. بدین‌صورت که در صوتی که CREB در کمپلکس قرار بگیرد، رونویسی از پروموتور BCL-2 فعال می‌شود، درحالی‌که CITED1 در کمپلکس قرار بگیرد رونویسی از پروموتور C3 کمپلمان فعال می‌شود (شکل ۱).<sup>۴۳</sup>

ژن *TOX3* همچنین در فرآیند تنظیم استروژن از طریق پروتیین تنظیم‌کننده‌ی استروژن به نام *TFF1* نقش دارد، این پروتیین در مسیری غیروابسته به استروژن و همچنین در مسیر غیرحساس به تاموکسیفن ایفای نقش می‌کند.<sup>۳۵،۳۶</sup>

*TFF1* پروتیین ترشحی غنی از سیستمین است که معمولاً در سطح بالایی در موکوس مسیر گوارشی معده-روده بیان می‌شود و همچنین در سلول‌های اپیتلیال پستان با حالت بدخیم نیز بیان بالایی دارد و بیان آن توسط استروژن تنظیم می‌شود.<sup>۳۷</sup> حتی در نبود استروژن، بیان ژن *TFF1* به‌وسیله‌ی پروتیین حاصل از ژن *TOX3* تحت تنظیم بیشتری قرار می‌گیرد. در واقع *TOX3*، رونوشت‌های



شکل ۱: نحوه تنظیم بیان BCL-2 و C3 توسط *TOX3*.

تغییر می‌دهد و این تغییر موجب تبدیل شدن شرایط پیش‌آگهی ضعیف به شرایطی مشابه با پیش‌آگهی خوب در سرطان پستان (در وضعیت گیرنده استروژن مثبت) منجر می‌شود.<sup>۴۷</sup>

مطالعات همراهی در کل ژنوم صورت گرفته بر روی جمعیت‌های اروپا و آسیا نشان داده‌اند که پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی نزدیک به انتهای ۵ ژن *TOX3*، همراهی قوی با استعداد ابتلا به سرطان پستان دارند.<sup>۳۳، ۴۸، ۴۹</sup> همچنین از دست دادن هتروزیگوسیتی در بازوی بلند کروموزوم شماره ۱۶ به‌طور معمول در سرطان پستان (۳۳/۹٪) از تومورهای اولیه) مشاهده می‌شود.<sup>۵۰</sup> مطالعات انجام شده روی چندین رده‌ی سلولی، ترانسلوکاسیون کروموزومی سانترومریک را در این ناحیه نشان داده‌اند.<sup>۵۰</sup> پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی جایگاه ۱۶q۱۲ در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در پیشرفت سرطان پستان، نقش بیولوژیکی بالقوه‌ای دارند،<sup>۵۱</sup> به‌طوری‌که نشان داده شده است جایگاه ژنی *TOX3* برخلاف ژن‌هایی چون *BRCA1* و *BRCA2* که نفوذ بالا ولی فراوانی پایینی دارند، دارای واریانت‌هایی با نفوذ پایین ولی فراوانی بالا می‌باشد که با استعداد ابتلا به سرطان پستان همراهی دارند.<sup>۴۸</sup> افزون‌بر این، بین افزایش بیان *TOX3* در تومورها و کاهش بیان *BRCA1* و تهاجم تومور همراهی نشان داده شده است.<sup>۵۲</sup>

از طرف دیگر بیان پروتیین *TOX3* ممکن است در پیش‌بینی متاستاز در سرطان پستان به کار رود.<sup>۵۳</sup> به‌عنوان یک نمونه‌ی کاربردی، مطالعات انجام شده در مورد پلی مورفیسم rs4784227 در ژن *TOX3* نشان داده است که این پلی مورفیسم با رخ داد متاستاز در سلول‌های سرطانی ارتباط معناداری داشته است.<sup>۵۴</sup> تا به امروز، مکانیسم اختصاصی پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی ژن *TOX3* در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مشخص نشده است و مدارک و شواهد موجود در ارتباط با ژن *TOX3* به‌عنوان یک ژن مستعدکننده در سرطان پستان متناقض است، به‌طوری‌که در برخی جمعیت‌ها خطر ابتلای بالاتری نسبت به برخی دیگر از جمعیت‌ها مشاهده می‌شود که ممکن است به‌دلیل اثرات ناچیز برخی از این پلی مورفیسم‌ها در خطر ابتلا به سرطان پستان در جمعیت‌های مختلف باشد.<sup>۲۷</sup>

برخی جایگاه‌های ژنی مرتبط با سرطان پستان (مانند *FGFR2*، *MAP3K1*، 8q و 5p) همراهی بیشتری با زیرگروه-گیرنده استروژن مثبت سرطان پستان دارند. درحالی‌که برخی جایگاه‌های ژنی مثل

تهاجمی شدن رفتار سلول‌های سرطانی در زیرگروه لومینال B سرطان پستان می‌باشد.<sup>۴۲</sup> در بررسی سلول‌های MCF-7 نشان داده شده است *CXCR4* به‌وسیله‌ی *TOX3*، تحت تنظیم بیشتری قرار می‌گیرد و به میزان بیشتری در تومورهای زیرگروه لومینال B بیان می‌شود و می‌تواند مهاجرت سلول‌های MCF-7 را افزایش دهد. بنابراین، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ می‌تواند در تنظیم بیان ژن *TOX3* نقش داشته باشد. در این راستا مشاهده شده است که سلول‌های MCF-7 مواجهه یافته با فاکتور رشد شبه انسولین ۱ افزایش تنظیم معناداری را برای بیان ژن *TOX3* نشان می‌دهند.<sup>۴۲</sup>

به‌طور کلی، خاصیت سرکوبگری پروتیین *TOX3* نسبت به خاصیت افزایش‌دهندگی تومور در سرطان پستان نقش کم رنگ‌تری دارد که بر اساس زیرگروه سرطان پستان می‌تواند متفاوت باشد. در زمینه درمانی، حتی باوجود محدودیت غلظت استروژن، *TOX3* توانایی تنظیم بیان ژنی که هدف استروژن است را داراست. از این توانایی *TOX3* می‌توان برای هدف درمانی سرطان پستان با خصوصیت *TOX3*<sup>+</sup> استفاده کرد.<sup>۴۳، ۴۴</sup> همچنین *TOX3* و بیومارکرهای مرتبط با آن همانند *CEACAM6*، *AGR2*، *TFF3*، *TFF1*، *SCUBE2*، *TSPAN1* یا *CXCR4* برای پیش‌آگهی، درمان و دسته‌بندی انواع مختلف سرطان پستان کمک‌کننده هستند.<sup>۴۲</sup> با جلوگیری از بیان *TOX3* به وسیله siRNA نشان داده است حتی در سطوح پایین بیان *TOX3*، ممکن است فعال‌سازی ژن *TFF1* را به وسیله استروژن تحت تأثیر قرار دهد.<sup>۳۴</sup>

به‌علاوه، درمان با استروژن در مواردی که *TOX3* افزایش بیان یافته است، منجر به افزایش پاسخ بیان ژن *TFF1* می‌شود. بیان *TOX3* ممکن است در مقاومت به درمان هورمونی دخیل باشد که ممکن است در برخی سرطان‌های زیرگروه لومینال B رخ دهد.<sup>۴۴</sup> در این رابطه، سلول‌هایی که *TOX3* در آن‌ها افزایش یافته است، دارای توانایی بیشتری برای بقاء تحت شرایط محرومیت استروژن هستند.<sup>۳۴</sup> سلول‌های MCF-7 تیمار شده با IGF-1 همچنین می‌توانند باعث افزایش تنظیم ژن *TOX3* شوند. این فاکتور رشد، منجر به گسترش سرطان پستان و افزایش مقاومت هورمونی در طول پایدارسازی پروتیین FOXA1 در سلول‌های MCF-7 می‌گردد.<sup>۴۴-۴۶</sup> علاوه بر این، FOXA1 الگوی اتصال DNA را که با پیش‌آگهی ضعیف و با وضعیت مثبت بودن گیرنده استروژن مثبت همراه است برای گیرنده استروژن

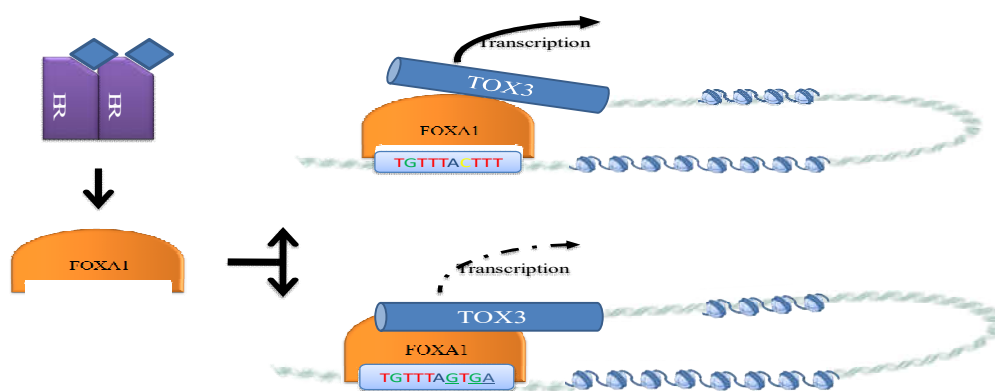
می‌باشد.<sup>۵۳</sup> وجود پلی‌مورفیسم rs3803662 در ژن *TOX3* اثر چندگانه‌ای بر روی خطر ابتلا به سرطان پستان در حاملین جهش‌های *BRCA1* یا *BRCA2* دارد.<sup>۵۸</sup> از طرفی، بین پلی‌مورفیسم‌های rs3803662 و rs8051542 و خطر ابتلا به سرطان پستان همراهی معناداری در توزیع ژنتیکی در جمعیت زنان آسیایی نشان داده شده است.<sup>۵۹</sup> پلی‌مورفیسم rs12443621 را پلی‌مورفیسم پیش‌آگهی دهنده مطرح کرده‌اند که در ژن *TOX3* قرار گرفته است.<sup>۶۳</sup> در جمعیت چین واکنش متقابل معناداری بین پلی‌مورفیسم rs12443621، وضعیت ER و خطر ابتلا به سرطان پستان نشان داده شده است.<sup>۶۹</sup>

پلی‌مورفیسم rs4784227 که در رخداد پدیده متاستاز دخیل می‌باشد در ناحیه‌ی ۱۸/۴ کیلوبازی بالادست ژن *TOX3* قرار گرفته و در بخش تکاملی و حفاظت شده‌ی ایترون، درون ناحیه LOC643714 واقع شده است.<sup>۶۰</sup> در مورد دیگر پلی‌مورفیسم‌های این ژن، نشان داده شده که آلل G پلی‌مورفیسم rs2193094 در مقایسه با آلل T آن، با کاهش سطح بیان RNA ژن *TOX3* همراهی دارد.<sup>۶۴</sup> همچنین نشان داده شده است پلی‌مورفیسم rs4782447 نیز با تغییر بیان ژن *TOX3* همراهی دارد و این عمل را از طریق افزایش باند شدن FOXA1 به پروموتور ژن *TOX3* انجام می‌دهد.<sup>۶۹</sup> (شکل ۲).

پیشگیری از سرطان پستان می‌تواند از طریق شناسایی، اجتناب و

*TOX3* با هر دو نوع زیرگروه (گیرنده‌ی استروژن مثبت و گیرنده پروژسترون مثبت) همراهی دارند.<sup>۶۳،۶۵</sup> تغییرات ژنتیکی در ژن *TOX3* با خطر ابتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی همراهی معناداری نشان داده است.<sup>۵۷</sup> در مورد پلی‌مورفیسم rs3803662 که هشت کیلوباز بالادست ژن *TOX3* قرار گرفته است نشان داده شده است که ارتباط قوی‌تری بین این پلی‌مورفیسم با تومورهای گیرنده استروژن مثبت نسبت به تومورهای گیرنده استروژن منفی وجود دارد.<sup>۶۶</sup> همچنین پلی‌مورفیسم rs3803662 از پلی‌مورفیسم‌های مهم مرتبط با خطر ابتلا به سرطان پستان است که از طریق مطالعات همراهی در کل ژنومی شناسایی شده است.<sup>۶۳</sup>

ارتباط پلی‌مورفیسم rs3803662 در مورد وضعیت گیرنده استروژن مثبت در سرطان پستان تأییدکننده‌ی این موضوع است که آلل‌های مختلف این پلی‌مورفیسم دارای همراهی قوی‌تری با گیرنده استروژن مثبت نسبت به وضعیت گیرنده‌ی استروژن منفی است.<sup>۶۰</sup> با این‌حال، در مطالعات دیگر نشان داده شده است که این پلی‌مورفیسم با هر دو زیرگروه سرطان پستان (گیرنده استروژن مثبت و گیرنده استروژن منفی) همراهی دارد.<sup>۵۶</sup> همچنین نتایج مطالعات بیان ژن *TOX3* در ارتباط با متاستاز در سرطان پستان بیانگر وجود تفاوت در بیان آن در متاستاز به استخوان در مقایسه با متاستاز به سایر نقاط بدن



شکل ۲: تأثیر پلی‌مورفیسم rs4782447 (قسمت پایینی شکل) بر روی تمایل FOXA1 برای اتصال به پروموتور ژن *TOX3*.

گرفته شده *TOX3* به عنوان یک بیومارکر جدید برای تومورهای لومینال B سرطان پستان پیشنهاد شود. بخش عظیمی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی مربوط به ژن *TOX3* ممکن است در تعدیل کردن برخی از فرآیندهای زیستی سلول نقش داشته باشند. به طور کلی افزایش بیان ژن *TOX3* با کاهش خطر ابتلا به سرطان و متاستاز تنها در برخی از زیرگروه‌های سرطان پستان همراهی نشان داده است. از طرف دیگر همراهی مشخص این ژن با افزایش تکثیر سلول‌های سرطان، مهاجرت، بقاء و گسترش تومور گزارش گردیده است. بسیاری از مطالعات مورد بررسی، تأییدکننده نقش کلیدی *TOX3* در پاتولوژی سرطان پستان هستند. با این حال، *TOX3* نقش دوگانه در آغاز سرطان و گسترش آن بازی می‌کند و هنوز به صورت آشکار نقش اصلی آن مشخص نشده است، به طوری که در برخی از زیرگروه‌ها نقش سرکوبگر تومور و در برخی دیگر موارد نقش پیش برنده تومور را دارد که این خود ضرورت مطالعات بیشتر به‌ویژه در جمعیت‌های مختلف را ایجاب می‌نماید.

بهبود فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مختلفی که در ابتلای به این بیماری دخیل هستند، صورت پذیرد. تغییرات ژن *TOX3* همراهی بسیار قوی و چشمگیری با خطر ابتلا به سرطان پستان دارد، به طوری که در سال‌های اخیر به عنوان بیومارکری برای ابتلای به سرطان پستان معرفی شده است. بر اساس بررسی مطالعات موجود، ژن *TOX3* در ارتباط با سرطان پستان بیشتر به عنوان یک فرایند پیش برنده سلول‌ها به سمت تومور مطرح می‌شود. از دیگر عملکردهای مهم آن، تنظیم بیان ژن هدف گیرنده‌ی استروژن، حتی در زمان محدودیت غلظت استروژن است، همچنین، بیان *TOX3* در سلول‌های زیای داخل لومن پستان، تمایز سلولی را تنظیم می‌کند. به عبارت دیگر بیان پایین *TOX3* ممکن است تعادل جمعیت سلول‌های داخل لومن را که برگرفته از سلول‌های زیای مستعد تومور است را تغییر دهد. این تغییر می‌تواند بر اساس زیرگروه سرطان پستان متفاوت باشد، به طوری که در زیرگروه لومینال B سرطان پستان *TOX3* نقش احتمالی در هجومی‌تر شدن تومور و متاستاز آن داشته که این خود موجب

## References

- Alfred DC. Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;20(41):134-8.
- Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009;20(3):556-63.
- Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999;130(8):651-7.
- Cancer IAFRo. GLOBOCAN 2008 Cancer fact sheet. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008.
- Fateh SH, Amini M. An epidemiologic study of colorectal cancer in arak during 1994-2004. *Iran J Surg* 2008;16(2):11-7.
- Tahergorabi Z, Moodi M, Mesbahzadeh B. Breast cancer: a preventable disease. *J Birjand Univ Med Sci* 2014;21(2):126-41.
- Johnson KC, Pan S, Mao Y; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(3):253-63.
- Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, Amadori D, Haidinger R, Hudis CA, et al; ABREAST Investigators. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. *Clin Breast Cancer* 2005;6(5):391-401.
- Alters S, Schiff W. Essential Concepts for Healthy Living. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2009.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):36-47.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1141-51.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014 [Internet]. 2014 [cited 2017 Jul 15]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2014/cancer-facts-and-figures-2014.pdf>
- 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. *Breast J* 2009;15(1):4-16.
- Kooshyar MM, Nassiri M, Mahdavi M, Doosti M, Parizadeh A. Identification of germline *BRCA1* mutations among breast cancer families in Northeastern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(7):4339-45.
- Rebbeck T. Prophylactic Oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2000;18:100-3.
- Mahdi KM, Nassiri MR, Nasiri K. Hereditary genes and SNPs associated with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3403-9.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk: where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208-21.
- Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008;40(1):17-22.
- Dai J, Hu Zi, Jiang Y, Shen H, Dong J, Ma H, et al. Breast cancer risk assessment with five independent genetic variants and two risk factors in Chinese women. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R17.
- Kushyar MM, Nassiri M, Bitaraf Sani M, Aslaminejad AA. Feasibility study of the detection of SNPs associated with breast cancer by genome-wide association virtual studies. *G3M* 2013;11(3):3190-9.

22. Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clin Genet* 2000;58(4):250-64.
23. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447(7148):1087-93.
24. Fanale D, Amodeo V, Corsini LR, Rizzo S, Bazan V, Russo A. Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers. *Oncogene* 2012;31(17):2121-8.
25. Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* 1983;18(4):429-40.
26. Dittmer S, Kovacs Z, Yuan SH, Siszler G, Kögl M, Summer H, et al. TOX3 is a neuronal survival factor that induces transcription depending on the presence of CITED1 or phosphorylated CREB in the transcriptionally active complex. *J Cell Sci* 2011;124(Pt 2):252-60.
27. Udler MS, Ahmed S, Healey CS, Meyer K, Struewing J, Maranian M, et al. Fine scale mapping of the breast cancer 16q12 locus. *Hum Mol Genet* 2010;19(12):2507-15.
28. Tajbakhsh A, Javan FA, Rivandi M, Pasdar A. TOX3 and the risk of breast cancer; an overview. *J Cell Immunother* 2015;1(1-2):5-6.
29. O'Flaherty E, Kaye J. TOX defines a conserved subfamily of HMG-box proteins. *BMC Genomics* 2003;4(1):13.
30. Yuan SH, Qiu Z, Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(8):2909-14.
31. Margolis RL, Abraham MR, Gatchell SB, Li SH, Kidwai AS, Breschel TS, et al. cDNAs with long CAG trinucleotide repeats from human brain. *Hum Genet* 1997;100(1):114-22.
32. Watts GS, Oshiro MM, Junk DJ, Wozniak RJ, Watterson SJ, Domann FE, et al. The acetyltransferase p300/CBP-associated factor is a p53 target gene in breast tumor cells. *Neoplasia* 2004;6(3):187-94.
33. Gerstner JR, Landry CF. Expression of the transcriptional coactivator CITED1 in the adult and developing murine brain. *Dev Neurosci* 2007;29(3):203-12.
34. Seksenyan A, Kadavallore A, Walts AE, de la Torre B, Berel D, Strom SP, et al. TOX3 is expressed in mammary ER+ epithelial cells and regulates ER target genes in luminal breast cancer. *BMC Cancer* 2015;15(1):22.
35. Prest SJ, May FE, Westley BR. The estrogen-regulated protein, TFF1, stimulates migration of human breast cancer cells. *FASEB J* 2002;16(6):592-4.
36. Carroll JS, Liu XS, Brodsky AS, Li W, Meyer CA, Szary AJ, et al. Chromosome-wide mapping of estrogen receptor binding reveals long-range regulation requiring the forkhead protein FoxA1. *Cell* 2005;122(1):33-43.
37. Carroll JS, Meyer CA, Song J, Li W, Geistlinger TR, Eeckhoutte J, et al. Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. *Nat Genet* 2006;38(11):1289-97.
38. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Lupien M, Eeckhoutte J, Carroll JS, Brown M. Unique ER $\alpha$  cisromes control cell type-specific gene regulation. *Mol Endocrinol* 2008;22(11):2393-406.
39. Meyer KB, Carroll JS. FOXA1 and breast cancer risk. *Nat Genet* 2012;44(11):1176-7.
40. Dubrovskaya A, Hartung A, Bouchez LC, Walker JR, Reddy VA, Cho CY, et al. CXCR4 activation maintains a stem cell population in tamoxifen-resistant breast cancer cells through AhR signalling. *Br J Cancer* 2012;107(1):43-52.
41. Furusato B, Mohamed A, Uhlén M, Rhim JS. CXCR4 and cancer. *Pathol Int* 2010;60(7):497-505.
42. Kaye J, Seksenyan A. Methods and compositions for treatment of tox-3 and tff-1 mediated cancer pathogenesis. Google Patents; 2013.
43. Cowper-Salari R, Zhang X, Wright JB, Bailey SD, Cole MD, Eeckhoutte J, et al. Breast cancer risk-associated SNPs modulate the affinity of chromatin for FOXA1 and alter gene expression. *Nat Genet* 2012;44(11):1191-8.
44. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics* 2012;6:289-97.
45. Potter AS, Casa AJ, Lee AV. Forkhead box A1 (FOXA1) is a key mediator of insulin-like growth factor I (IGF-I) activity. *J Cell Biochem* 2012;113(1):110-21.
46. Creighton CJ, Casa A, Lazard Z, Huang S, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, et al. Insulin-like growth factor-I activates gene transcription programs strongly associated with poor breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4078-85.
47. Ross-Innes CS, Stark R, Teschendorff AE, Holmes KA, Ali HR, Dunning MJ, et al. Differential oestrogen receptor binding is associated with clinical outcome in breast cancer. *Nature* 2012;481(7381):389-93.
48. Huijts P, Vreeswijk M, Kroeze-Jansema K, Jacobi CE, Seynaeve C, Krol-Warmerdam E, et al. Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases. *Breast Cancer Res* 2007;9(6):R78.
49. Liang J, Chen P, Hu Z, Shen H, Wang F, Chen L, et al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 (TNRC9) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(1):237-41.
50. Chin SF, Teschendorff AE, Marioni JC, Wang Y, Barbosa-Morais NL, Thorne NP, et al. High-resolution aCGH and expression profiling identifies a novel genomic subtype of ER negative breast cancer. *Genome Biol* 2007;8(10):R215.
51. Han YJ, Zhang J, Zheng Y, Huo D, Olopade OI. Functional characterization of genetic variants at 16q12 associated with breast cancer in women of African ancestry. *Cancer Res* 2013;73(8 Suppl):2565.
52. Shan J, Dsouza SP, Bakhru S, Al-Azwani EK, Ascierio ML, Sastry KS, et al. TNRC9 downregulates BRCAl expression and promotes breast cancer aggressiveness. *Cancer Res* 2013;73(9):2840-9.
53. Smid M, Wang Y, Klijn JG, Sieuwerts AM, Zhang Y, Atkins D, et al. Genes associated with breast cancer metastatic to bone. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2261-7.
54. Long J, Cai Q, Shu X-O, Qu S, Li C, Zheng Y, et al. Identification of a functional genetic variant at 16q12. 1 for breast cancer risk: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *PLoS Genet* 2010;6(6):e1001002.
55. Stacey SN, Manolescu A, Sulem P, Rafnar T, Gudmundsson J, Gudjonsson SA, et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Genet* 2007;39(7):865-9.
56. Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet* 2008;4(4):e1000054.
57. Stevens KN, Vachon CM, Couch FJ. Genetic susceptibility to triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013;73(7):2025-30.
58. Antoniou AC, Spurdle AB, Similnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, et al. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008;82(4):937-48.
59. Zheng W, Wen W, Gao YT, Shyr Y, Zheng Y, Long J, et al. Genetic and clinical predictors for breast cancer risk assessment and stratification among Chinese women. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(13):972-81.
60. Lin Y, Fu F, Chen M, Huang M, Wang C. Associations of two common genetic variants with breast cancer risk in a Chinese population: a stratified interaction analysis. *PLoS One* 2014;9(12):e115707.



## **TOX3 gene polymorphisms and breast cancer; effects and implications of the variations: review article**

### **Abstract**

Received: 26 Dec. 2016 Revised: 09 Aug. 2017 Accepted: 21 Aug. 2017 Available online: 22 Aug. 2017

Amir Tajbakhsh Ph.D.  
Student<sup>1,4</sup>  
Fahimeh Afzal Javan Ph.D.  
Student<sup>1,4</sup>  
Mostafa Fazeli Ph.D. Student<sup>1,4</sup>  
Mahdi Rivandi Ph.D. Student<sup>1,4</sup>  
Mohammad Mahdi Kushyar  
M.D.<sup>5</sup>  
Mohammadreza Nassiri Ph.D.<sup>6</sup>  
Alireza Pasdar M.D., Ph.D.<sup>2,3,7\*</sup>

1- Department of Modern Sciences & Technologies, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Medical Genetics Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

4- Student Research Committee, Department of Modern Sciences & Technologies, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

5- Department of Hematology-Oncology, Imam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

6- Biotechnology Institute, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

7- Division of Applied Medicine, Faculty of Medicine, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen, UK.

\* Corresponding author: Medical Genetics Research Center, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, University Campus, Azadi Sq., Mashhad, Iran.  
P.O.Box: 9177948564  
Tel: +98- 51- 38002287  
E-mail: Pasdara@mums.ac.ir

Breast carcinoma is the most common cause of cancer mortality among women globally. Primary and secondary prevention through avoiding known risk factors, screening for early detection of tumors with different methods as well as timely treatment, can be effective in reduction of the burden of this devastating disease. This can in turn prevent death and also increase survival in patients with breast cancer. Both environmental and genetic factors are involved in the pathogenesis of breast cancer. Multiple genetic factors can influence the risk and development of breast cancer. Identification of genetic variants including single nucleotide polymorphisms (SNPs), which are associated with the risk of breast cancer development, are mostly done through genetic association studies. It is demonstrated that SNP allele frequencies vary amongst different populations. It has been shown that genetic risk factors like variations in TOX high mobility group box family member 3 (*TOX3*), which affect the liability for neoplasm, play an important role in the development of breast cancer. Although *TOX3* is expressed mainly in the brain, its expression in other tissues especially breast has also been reported. *TOX3* maps to chromosome 16q12 and encodes the nuclear high-mobility group (HMG)-box. It has calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )-dependent transcriptional activities and is a co-factor of cAMP response element (CRE)-binding protein (CREB) and CREB-binding protein (CBP). *TOX3*, activated with  $\text{Ca}^{2+}$ , is related with activation of the promoter of some other genes including *BCL2* and *C3 complement* and also *CITED1* gene expression. It also induces activation of the c-fos promoter and therefore its expression. Genome-wide association studies (GWAS) in different populations including European, Asian and African-American have demonstrated that a SNP near its 5' end and the promoter of *TOX3* gene appears to be significantly associated with breast cancer susceptibility. Furthermore, breast cancer-associated SNPs lead to enhanced FOXA1 bindings and in turn, a reduction in *TOX3* gene expression. This review has highlighted the importance of *TOX3* function, SNPs and its association with breast cancer risk and also its potential effects on breast cancer treatment; *TOX3* plays dual and somehow conflicting roles in cancer initiation and progression which remains to be further investigated.

**Keywords:** breast neoplasms, genetic predisposition to disease, risk factors, single nucleotide polymorphisms, *TOX3*.