

تعیین درصد فراوانی ژنوتیپی و آللی پلی مورفیسم rs138213197 در ژن HOX B13 در بیماران

مبتلا به سرطان پروستات

سیدعلی عبدالهی اسکویی^۱، زهرا طهماسبی فرد^۲، پریسا مکوندی^۳^۱ گروه زیست شناسی، واحد بناب، دانشگاه آزاد اسلامی، بناب، ایران (نویسنده مسئول)^۲ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران^۳ گروه علوم زیستی دانشگاه پردیس بین الملل تبریز واحد ارس

چکیده

مقدمه: سرطان پروستات دومین سرطان شایع و پنجمین عامل مرگ ناشی از سرطان مردان در سال ۲۰۱۲ در جهان شناخته شد. از میان عوامل ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات، ژن های دخیل در سم زدایی و حذف متابولیت های سمی از سلول نظیر ژن های خانواده بزرگ ژنی سیتو کروم P450 نقش اساسی در بیماری زایی این سرطان ایفا کرده و از این رو به عنوان هدفی جذاب به منظور شناسایی افراد مستعد ابتلا به سرطان پروستات شناخته می شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم های rs138213197 از ژن HOX B13 با سرطان پروستات در جمعیت ایرانی پرداخته است. مواد و روش ها: تحقیق حاضر از نوع موردی – شاهدهی متشکل از ۷۹ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و ۷۹ فرد سالم بعنوان گروه شاهد بود که پس از خونگیری از آنها DNA ژنومی با روش salting out استخراج گردید و ژنوتایپ افراد به کمک روش PCR_RFLP تعیین شد. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم افزار IBMSPSS_23 و ازمونهای اماری X² و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل اماری قرار گرفت. یافته ها: در مورد پلی مورفیسم RS 138213197 در گروه سرطانی ۶۱ مورد (۶۱٪) ژنوتایپ GG، ۲۷ مورد (۲۷٪) ژنوتایپ AA و ۱۲ مورد (۱۲٪) ژنوتایپ AG/GA را داشتند. در گروه کنترل ۸۲ مورد (۸۲٪) ژنوتایپ GG، ۱۲ مورد (۱۲٪) ژنوتایپ AA، ۶ مورد (۶٪) دارای ژنوتایپ AG/GA بودند. نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که ژنوتایپ GG بالاترین درصد پلی مورفیسم را در RS 138213197 در سرطان پروستات، شامل می شود.

واژه های کلیدی: سرطان پروستات، ژنتیک، پلی مورفیسم، HOX B ۱۳.

مقدمه

سرطان پروستات شایع ترین بدخیمی مردانه است که سالانه کمتر از یک میلیون مورد جدید در سراسر جهان دارد. مسیرهای درمان این بیماری نسبتاً به خوبی تعریف شده است و شامل جراحی، رادیوتراپی و/یا درمان هورمونی است. در حالی که اکثر بیماران مبتلا به مرحله اولیه بیماری بهبود می یابند، ۱۰-۱۵٪ از بیماران همچنان به بیماری عود کننده یا متاستاتیک موضعی مبتلا می شوند و میزان بقای آنها به طور قابل توجهی کاهش می یابد. علی رغم پذیرش کلی عوامل شیمی درمانی دواستاکسل و عوامل جدیدی مانند آبیراترون، هنوز نیاز فوری به توسعه درمان های جدید مؤثر وجود دارد و بنابراین لازم است پروتئین های هدف جدید و مسیرهای سیگنال دهی درون سلولی کشف شود (۱).

اخیراً، علاقه قابل توجهی به ژن های نشان داده شده است که نقش کلیدی در تعریف هویت سلول ها و بافت ها در رشد اولیه دارند و بنابراین نقش های تنظیمی مهمی در تکثیر و بقای سلول دارند (۲). یک گروه از ژن های که در این دسته قرار می گیرند، خانواده فاکتورهای رونویسی HOX هستند. پروتئین های HOX تا حدی با یک همودومین بسیار حفاظت شده مشخص می شوند که پیوند DNA را واسطه می کند، همراه با مجموعه ای از عوامل کمکی که عملکرد آنها از جمله اعضای خانواده PBX را تغییر می دهند (۳). نقش های پیش پرولیفراتیو و ضد آپوپتوز برخی از ژن های HOX در توسعه، آنها را به انکوژن های بالقوه تبدیل می کند، و در واقع گزارش های متعددی از بیان بیش از حد HOX در طیفی از بدخیمی ها، از جمله سرطان پروستات وجود دارد (۴). اگرچه نقش های انکوژنیک قطعی برای برخی از ژن های HOX شرح داده شده است، در مطالعات کلی در مورد عملکرد ژن های HOX فردی در سرطان به دلیل سطوح بالای هویت توالی و افزونگی عملکردی که توسط اکثر اعضا نشان داده شده است، پیچیده شده است. این افزونگی عملکردی به ویژه باعث شده است که تفسیر نتایج مطالعات متداول کاهشی (برای مثال با استفاده از si RNA) دشوار باشد (۵). به عنوان یک رویکرد جایگزین، ما یک پپتید، HXR α را توسعه دادیم که به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی تعامل بین پروتئین های HOX و فاکتور PBX آنها عمل می کند. این برهمکنش توسط یک توالی هگزاپپتیدی حفاظت شده که توسط اکثر پروتئین های HOX مشترک است واسطه می شود و HXR α می تواند عملکرد HOX را از طریق تقلید از این پپتید سرکوب کند. در این مطالعه نشان می دهیم که تومورهای پروستات دارای الگوی بسیار بی نظم بیان HOX هستند و HXR α از طریق مکانیسمی که شامل افزایش سریع بیان ژن cFos است، آپوپتوز را در رده های سلولی مشتق از سرطان پروستات القا می کند. علاوه بر این، HXR α می تواند رشد تومور پروستات را در داخل بدن برای مدت طولانی مسدود کند، که نشان می دهد HXR α یا مشتقات آن ممکن است گزینه درمانی احتمالی برای سرطان پروستات عود کننده موضعی باشد (۶).

در این مطالعه، به تعیین درصد فراوانی ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم rs۱۳۸۲۱۳۱۹۷ در ژن HOX B۱۳ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات پرداخته شده است.

روش اجرای پژوهش

این تحقیق در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی و بر روی مجموع ۱۵۸ نفر از مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات دستگاه اداری-تناسلی بیمارستان امام خمینی تهران انجام گرفته است. اطلاعات مربوط به سن، جنس، قومیت و نیز سوابق ابتلا به برخی بیماری های شایع از قبیل بیماری های قلبی-عروقی و دیابت از پرونده پزشکی بیماران گرفته شد سپس ۳CC از خون بیمار در یک لوله آزمایش حاوی (۳ng/ml EDTA) ریخته و به آرامی مخلوط گردید تا مانع عمل انعقاد شود. نمونه ها در روی یخ نگهداری شدند. نمونه خون با EDTA مخلوط شد تا از لخته شدن آن جلوگیری شود.

در مرحله اول اطلاعات بالینی بیماران با توجه به فرم های تهیه شده، کامل شد و رضایت نامه کتبی با دادن آگاهی کامل از افراد مورد نظر اخذ شده سپس نمونه گیری آغاز گردید.

ابتدا از افراد مورد بررسی ۵ میلی لیتر خون جهت استخراج DNA گرفته شد و به لوله های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA ۵/۵ مولار ۲۰۰ میکرولیتر اضافه شد. سپس استخراج DNA بر طبق پروتکل استاندارد که در زیر به تفصیل توضیح داده شده است انجام گردید و نمونه های DNA تخلیص شده در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد. در ابتدا استخراج DNA انجام شد و سپس تکثیر ناحیه ای DNA به روش PCR صورت پذیرفت.

اولین مرحله برای انجام PCR، طراحی پرایمرهای مناسب جهت تکثیر قطعه مورد مطالعه می باشد. ویژگی های یک پرایمر مناسب عبارت است از:

اندازه مناسب: معمولاً طول پرایمرها ۲۵ تا ۳۲ bp می باشد.

دمای ذوب مناسب (TM): معمولاً TM پرایمرها ۵۰ تا ۷۵ درجه سانتی گراد است.

محتوای CG پرایمرها: در بهترین حالت ۴۰-۶۰٪ نوکلئوتیدهای موجود در یک پرایمر، CG می باشند.

بهتر است انتهای ۳ پرایمرها دارای باز آلی A یا T و انتهای ۵ آن دارای C یا G باشد.

برای طراحی پرایمرها در ابتدا اطلاعات مربوط به پلی مورفیسم، از دو سایت dbSNP و snpEDI جمع آوری گردید. پس از جمع آوری اطلاعات مربوط، توالی ناحیه مورد نظر که در برگرفته پلی مورفیسم هدف بود از سایت dbSNP استخراج و با قرار دادن توالی در سایت ۳ PRI MER، پرایمرهای اولیه انتخاب شد (شکل ۲-۳).

سپس پرایمرهای اولیه بوسیله نرم افزار Gene Runner (version ۵.۰.۳۹)، از نظر دما، میزان GC و ساختارهای ثانویه بررسی و طراحی شد. بعد از طراحی، پرایمرها در سایت هایی مانند NCBI و UCSC بررسی شده تا از اختصاصی بودن پرایمرها طراحی شده اطمینان حاصل شود. مشخصات هر یک از پرایمر های طراحی شده در جدول ۳-۴ شرح داده شده است.

جدول ۱. مشخصات از پرایمر های طراحی شده برای انجام PCR

name	Sequence 5'→3'	TM	PCR product	RE	Digestion
RS138213197 forward	CGGCTGGGGTACTCTTCC	60.6 C	230bp	MNII	125/105
RS138213197 reverse	AACTATGCCCCCTTGGATCT	59.8 C			125/105

جدول ۲. سیکل های PCR برای پلی مورفیسم rs138213197

Stages	Temperature	Time	Cycle
predenaturation	۹۵ °C	۵ دقیقه	۱ سیکل
Denaturation	۹۵ °C	۱ دقیقه	۳۷ سیکل
Annealing	۶۰ °C	۳۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Extension	۷۲ °C	۴۰ ثانیه	۳۷ سیکل
Final extension	۷۲ °C	۷ دقیقه	۱ سیکل

برای تحلیل آماری در پژوهش حاضر، متغیر های کمی با میانگین \pm انحراف معیار و متغیر های کیفی به صورت درصد بیان شدند. سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. فراوانی آلی و ژنوتیپی و ارتباط آل ها و ژنوتیپ ها با بروز بیماری نیز به وسیله ی نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ با آنالیزهای آماری پیرسون، کای دو و رگرسیون لجستیک تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها

در این تحقیق در کل ۲۰۰ نمونه شامل ۱۰۰ نمونه از بیماران مبتلا به سرطان پروستات و ۱۰۰ نمونه از افرادی که نتیجه نمونه برداری آنها در طی بررسی های پاتولوژیک منفی بود جمع آوری شدند، معیار انتخاب بیماران مبتلا به سرطان پروستات تشخیص این سرطان با کمک پزشک متخصص ارولوژی و تطبیق های تشخیصی بافت شناسی و مکمل است.

بیماران سرطانی بین سنین ۴۱-۸۲ با میانگین $\pm ۰/۹۹$ سال و افراد کنترل در همین طیف سنی با میانگین $\pm ۰/۹۰$ سال، بودند بر اساس گزارش پاتولوژی افراد بیمار ۴۷ نفر در STAGE I (۴۷٪) ۳۸ نفر در STAGE II (۳۸٪) ۷ نفر در STAGE III (۷٪) و ۸ نفر در STAGE IV (۸٪) قرار داشتند.

جدول ۳. مشخصات بالینی و آسیب شناختی مردان شرکت کننده در پژوهش

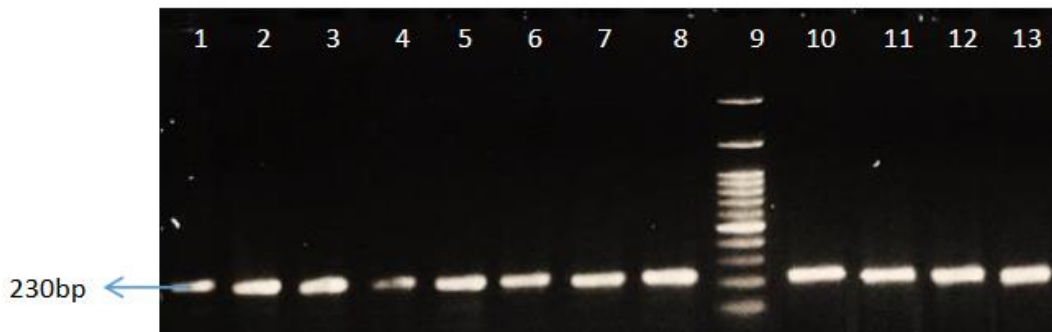
P value	طبقه سنی یا میانگین		محدوده	متغیر
	افراد سالم	افراد سرطانی		
۰/۰۱	±۰/۹۰ ۵۵/۶۴	۰/۹۹ ۶۳/۲۱±	میانگین طیف سنی	سن
۰/۰۳	۲۳/۶۱±۰/۳۷	۲۴/۷۱±۰/۲۵	میانگین شاخص توده بدنی	BMI (kg/m ²)
۰/۰۰۱	۱۵/۱۶±۱/۱۰	۳۱/۳۸±۲/۹۶	میانگین غلظت سرمی	PSA total (nmol/L)
۰/۹۴۴	۳۲	۳۰	هرگز	سیگاری
	۳۹	۴۱	گهگاهی	
	۲۹	۲۹	مداوم	
		۴۷	درجه ۱	درجه سرطان
		۳۸	درجه ۲	
		۷	درجه ۳	
		۸	درجه ۴	
		۱۰	۴	درجه بندی گلیسون
		۱۵	۵	
		۱۲	۶	
		۳۷	۷	
		۱۹	۸	
		۷	۹	

بر اساس نتایج به دست آمده در جدول فوق اختلاف معنی دار در گروه ها متغیر سن مشاهده شد. به این معنا که با افزایش سن شانس بیشتری برای ابتلا به سرطان پروستات دارند. از طرفی PSA سرمی نیز با سرطان پروستات ارتباط داشته و با افزایش هریک از این دو احتمال به این سرطان افزایش می یابد.

در این پژوهش به منظور بررسی پلی مورفیسم rs138213197 نمونه گیری از بین مردان مراجعه کننده با رعایت مسائل اخلاقی رضایت افراد انجام شد.

نتایج حاصل از هضم آنزیمی برای نمونه های سرطانی و کنترل پلی مورفیسم rs138213197 بدین ترتیب بود که، پس از تکثیر قطعه مورد نظر، نتایج PCR به وسیله الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲٪ تایید شده و سپس بخشی از آن ها برای انجام RFLP به وسیله آنزیم های محدودالثر استفاده شد و قطعات زیر به دست آمد.

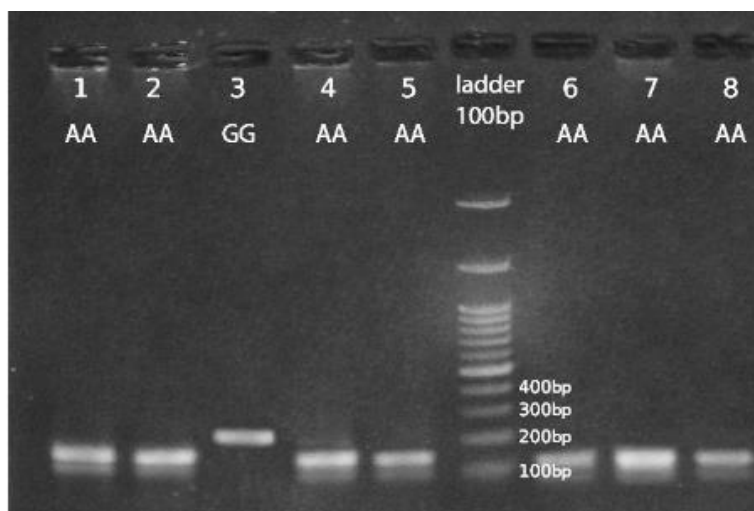
نتایج حاصل از تکثیر نمونه های سرطانی و کنترل پلی مورفیسم RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷ به قرار زیر است.



شکل ۱. تصویر ژل آگارز حاصل از PCR تعدادی از نمونه های سرطانی و کنترل:

چاهک شماره ۹ حاوی لدر ۱۰۰bp

نتایج حاصل از هضم آنزیمی بای نمونه های سرطانی و کنترل پلی مورفیسم RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷ به قرار زیر است.



شکل ۲. تصویر ژل آگارز حاصل از هضم آنزیمی تعدادی از نمونه های سرطانی و کنترل:

چاهک ۳: ژنوتایپ GG

چاهک ۱ و ۲: ژنوتایپ AA

چاهک ۶ تا ۸: ژنوتایپ AA

چاهک ۴ و ۵: ژنوتایپ AA

در مورد ژنوتایپ هتروزیگوت AG/GA مقدار PVALUE برابر با ۰/۱۳۸ بود که بالاتر از حد بحرانی است و نشان می دهد که رابطه آماری معنی داری در این دو گروه وجود ندارد. اما نسبت شانس ابتلا افراد بیمار ۲/۱۳۶ برابر است که نشان دهنده تاثیر

فراوان این ژنوتایپ در ایجاد بیماریست. خلاصه ای از نتایج نسبت شانس با درصد ژنوتایپ های محاسبه شده در جدول ۴-۵ آورده شده است.

جدول ۴. نشان دهنده درصد ژنوتایپ های و نسبت شانس ابتلا در دو گروه بیمار و کنترل

RS۱۳۸۲۱۳۱۹۷

SNP/Genotype	Patients	Controls	p-value	Crude Odds ratio (95% CI)	Adjusted Odds ratio (95% CI)
GG	۶۱ (۶۱%)	۸۲ (۸۲%)	۰/۰۰۱	۰/۳۴۳	CI (۰/۱۷۹-۰/۶۷۵)
AA	۲۷ (۲۷%)	۱۲ (۱۲%)	۰/۰۰۷	۲/۷۱۲	CI (۲/۲۸۴-۵/۷۲۷)
GA/AG	۱۲ (۱۲%)	۶ (۶%)	۰/۱۳۸	۲/۱۳۶	CI (۰/۷۶۹-۶/۹۳۸)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده ایم که ژن های HOX در تومورهای پروستات و رده های سلولی مشتق از سرطان پروستات به شدت تنظیم شده هستند، که با یافته های تعدادی از مطالعات قبلی مطابقت دارد. این نشان می دهد که سطح بسیار بالایی از تنظیم زدایی وجود دارد که اکثر ژن های HOX به شدت در تومورها بیان می شوند اما در بافت طبیعی پروستات بیان نمی شوند (۷). این افزایش جهانی در بیان HOX، مطالعه آن جنبه هایی از عملکرد HOX را که در این گروه بسیار حفاظت شده اضافی هستند، دشوار می کند (۸). در اینجا ما از HXR۹، یک بازدارنده تعامل بین پروتئین های HOX و کوفاکتور مشترک آن ها، PBX، برای هدف قرار دادن زیرمجموعه بزرگی از پروتئین های HOX یعنی اعضای گروه های پارالوگ ۱-۹ استفاده کرده ایم (۹). HXR۹ باعث آپوپتوز در هر سه رده سلولی مشتق شده از پروستات مورد مطالعه می شود، اما فقط به میزان بسیار کمتری در رده سلولی غیر بدخیم مشتق از استرومای پروستات می گردد (۱۰). انتظار می رود که اختلال در رونویسی تنظیم شده HOX/PBX باعث تغییراتی در بیان ژن های هدف متعدد شود، و در واقع مطالعات قبلی این موضوع را نشان داده اند. با این حال تنها یکی از این اهداف - cFos - نشان داده شده است که به طور مستقیم با القای آپوپتوز توسط HXR۹ مرتبط است (۱۱). قبلاً نشان داده شده بود که تنظیم بالای cFos باعث آپوپتوز ناشی از HXR۹ در سلول های ملانوما B۱۶F۱۰ می شود، و در اینجا نشان می دهیم که مکانیسم مشابهی در رده های سلولی مشتق از سرطان پروستات، DU۴۵، PC۳ و LNCaP وجود دارد، به عنوان si RNA از بین بردن cFos می تواند تا حدی هر یک از این خطوط سلولی را از مرگ سلولی ناشی از HXR۹ نجات دهد (۱۲). اگرچه cFos به طور کلاسیک به عنوان یک انکوژن در نظر گرفته می شود، در حال حاضر تعدادی گزارش از عملکرد آن به عنوان یک ژن پرو آپوپتوز وجود دارد (۱۳). مشاهدات ما که HXR۹ منجر به افزایش سریع و بسیار زیاد در بیان

cFos می‌شود، نشان می‌دهد که دایمر HOX/PBX به‌عنوان یک سرکوپر این ژن عمل می‌کند. در حالی که این می‌تواند نتیجه مستقیم اتصال HOX/PBX به توالی های تنظیمی آن باشد، مطالعه اخیر نشان داد که می‌تواند به دلیل افزایش رونویسی میکروRNAهای انکوژنی *mi R221* و *mi R222* باشد که به نوبه خود بیان cFos را سرکوب می‌کند (۱۴).

شیوع HOX بیش از بیان در سرطان پروستات همراه با مکانیسم درمانی جدید مورد استفاده توسط HXR α نشان می‌دهد که این می‌تواند یک رویکرد درمانی باشد که در آن بیماری با حجم کم و کاملاً مشخص وجود دارد (۱۵). تحویل موضعی HXR α به طیف وسیعی از تومورها در موش منجر به پاسخ التهابی موضعی نشده است (۱۶). بنابراین تحویل HXR α به طور مستقیم در محدوده محدود سرطان پروستات اولیه یا عودکننده موضعی امکان پذیر است و به دلیل خطر ابتلا به پروستاتیت محدود نخواهد بود (۱۷). در واقع تعدادی از مطالعات ژن درمانی داخل پروستات و درمان ویروسی انکولیتیک را ارزیابی کرده اند و هیچ سمیت محدود کننده دوز را گزارش نکرده اند. این رویکردها از فناوری تصویربرداری فعلی برای دستیابی به تحویل دقیق معرفها به حجم کم و بیماری کاملاً مشخص استفاده می‌کنند. استفاده از HXR α ممکن است به‌عنوان یک درمان کانونی اولیه باشد، یا در مواردی که روش‌های درمانی استاندارد شکست خورده‌اند، برای مثال در موارد عود موضعی پس از رادیوتراپی رادیکال. گروه دوم از مردان در حال حاضر درمان ابلیتیو را دریافت می‌کنند که کارایی پایینی دارد و با سمیت قابل توجهی همراه است. برخلاف درمان‌های فعلی مانند کرایوتراپی، فقدان پاسخ التهابی مرتبط با درمان HXR α به طور بالقوه امکان تحویل چندگانه و متوالی داخل توموری را فراهم می‌کند (۱۸).

ژن‌های HOX بسیار بی‌نظم هستند و عموماً در سرطان پروستات بیش از حد بیان می‌شوند. هدف قرار دادن تعامل بین پروتئین های HOX و فاکتور PBX آنها یک استراتژی درمانی بالقوه در این بدخیمی است.

منابع

۱. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; **127**:2893–2917.
۲. DiBlasio CJ, Malcolm JB, Hammett J, Wan JY, Aleman MA, Patterson AL, Wake RW, Derweesh IH. Survival outcomes in men receiving androgen-deprivation therapy as primary or salvage treatment for localized or advanced prostate cancer: 20-year single-centre experience. *BJU Int*. 2009; **104**:1208–1214.
۳. Mukherji D, Eichholz A, De Bono JS. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: recent advances. *Drugs*. 2012; **72**:1011–1028.

۴. Shah N, Sukumar S. The *HOX* genes and their roles in oncogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2010;**10**:361–371.
۵. Chang CP, Brocchieri L, Shen WF, Largman C, Cleary ML. Pbx modulation of *HOX* homeodomain amino-terminal arms establishes different DNA-binding specificities across the *HOX* locus. *Mol Cell Biol*. 1996;**16**:1734–1745.
۶. Knoepfler PS, Bergstrom DA, Uetsuki T, Dac-Korytko I, Sun YH, Wright WE, Tapscott SJ, Kamps MP. A conserved motif N-terminal to the DNA-binding domains of myogenic bHLH transcription factors mediates cooperative DNA binding with pbx-Meis1/Prep1. *Nucleic Acids Res*. 1999;**27**:3752–3761.
۷. Morgan R, In der Rieden P, Hooiveld MH, Durston AJ. Identifying *HOX* paralog groups by the PBX-binding region. *Trends Genet*. 2000;**16**:66–67.
۸. McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell*. 1992;**68**:283–302.
۹. Miller GJ, Miller HL, van Bokhoven A, Lambert JR, Werahera PN, Schirripa O, Lucia MS, Nordeen SK. Aberrant *HOXC* expression accompanies the malignant phenotype in human prostate. *Cancer Res*. 2003;**63**:5879–5888.
۱۰. Norris JD, Chang CY, Wittmann BM, Kunder RS, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein *HOXB13* regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell*. 2009;**36**:405–416.
۱۱. Waltregny D, Alami Y, Clausse N, de Leval J, Castronovo V. Overexpression of the homeobox gene *HOXC8* in human prostate cancer correlates with loss of tumor differentiation. *Prostate*. 2002;**50**:162–169.
۱۲. Eklund EA. The role of *HOX* genes in malignant myeloid disease. *Curr Opin Hematol*. 2007;**14**:85–89.
۱۳. Huang L, Pu Y, Hepps D, Danielpour D, Prins GS. Posterior *HOX* gene expression and differential androgen regulation in the developing and adult rat prostate lobes. *Endocrinology*. 2007;**148**:1235–1245.

۱۴. Ando H, Natsume A, Senga T, Watanabe R, Ito I, Ohno M, Iwami K, Ohka F, Motomura K, Kinjo S, Ito M, Saito K. et al. Peptide-based inhibition of the *HOXA9*/PBX interaction retards the growth of human meningioma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;**73**:53–60.
۱۵. Daniels TR, Neacato II, Rodriguez JA, Pandha HS, Morgan R, Penichet ML. Disruption of *HOX* activity leads to cell death that can be enhanced by the interference of iron uptake in malignant B cells. *Leukemia*. 2010;**24**:1555–1565.
۱۶. Errico MC, Felicetti F, Bottero L, Mattia G, Boe A, Felli N, Petrini M, Bellenghi M, Pandha HS, Calvaruso M, Tripodo C, Colombo MP. et al. The abrogation of the *HOXB7*/PBX2 complex induces apoptosis in melanoma through the miR-221&222-c-FOS pathway. *Int J Cancer*. 2013;**133**:879–892.
۱۷. Li Z, Zhang Z, Li Y, Arnovitz S, Chen P, Huang H, Jiang X, Hong GM, Kunjamma RB, Ren H, He C, Wang CZ. et al. PBX3 is an important cofactor of *HOXA9* in leukemogenesis. *Blood*. 2013;**121**:1422–1431.
۱۸. Morgan R, Boxall A, Harrington KJ, Simpson GR, Gillett C, Michael A, Pandha HS. Targeting the *HOX*/PBX dimer in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;**136**:389–398.