

بررسی میزان مشارکت ژن‌های دخیل در سرطان سلول‌های استرومای سینه بر اساس تجزیه و تحلیل نتایج ریزآرایه با استفاده از مدل ریاضی

هادی آقاییاری^۱، دکتر مجید حسن پور عزتی^{۲*}، دکتر حمیدرضا نویدی^۳، سعید برجسته^۱

۱. کارشناس ارشد ریاضی، گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد

۲. استادیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد

۳. دانشیار ریاضی، گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شاهد

چکیده

سابقه و هدف: سرطان سینه شایع‌ترین نوع سرطان و عمده‌ترین دلیل مرگ ناشی از سرطان در زنان سراسر دنیا است. تعیین عوامل مؤثر در این بیماری یکی از دغدغه‌های جامعه پزشکی امروز است. عوامل ژنتیکی یکی از مؤثرترین عوامل در بروز سرطان سینه هستند. برخی گزارشات پزشکی به طور انتزاعی به نقش برخی از ژن‌ها در این بیماری اشاره کرده‌اند. در این پژوهش با توجه به عدم وجود اطلاعات کافی و معتبر برای مدل‌سازی ریاضی درباره بیان ژن‌های شناخته شده در این نوع سرطان، اطلاعات مورد نیاز برای مدل‌سازی درباره تغییرات بیان ژنی از سایت NCBI جمع‌آوری گردید.

مواد و روشها: این پژوهش به روش توصیفی روی مجموعه داده‌های بیان ژنی حاصل از تجزیه و تحلیل ریزآرایه مربوط به ۵ فرد سالم و ۲۸ بیمار مبتلا به سرطان سلول‌های استرومای سینه موجود در سایت NCBI صورت گرفت. مدل‌سازی بر روی بیان ۲۲۲۷۷ ژن مرتبط با این نوع سرطان صورت گرفت. در این مدل، هر ژن به عنوان یک بازیکن در بازی TU در نظر گرفته شد و سهم مشارکت هر یک از ژن‌ها در این نوع سرطان محاسبه گردید. سرانجام ۲۰۰ ژن که سهم بیشتری داشتند انتخاب و رتبه‌بندی شدند.

یافته‌ها: نتایج این پژوهش دال بر این هستند که بیش از ۲۰۰ ژن سهم مشارکتی بالایی در بروز این نوع سرطان دارند، اما تغییر در بیان ژن‌های DDR1، SLC23A2 و PADI2 به ترتیب بالاترین سهم مشارکت در بروز سرطان در سلول‌های استرومای سینه را در مقایسه با دیگر ژن‌ها در این نوع سرطان دارا می‌باشند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تغییر در بیان تعدادی از ژن‌ها در این نوع سرطان به وقوع می‌پیوندد. در تأیید یافته ما، نقش تغییر در بیان ژن‌های DDR1 و PADI2 در بروز این نوع سرطان به طور تجربی در پژوهش‌های قبلی نشان داده شده است. اما این پژوهش از نظر رتبه‌بندی بیان ژن‌هایی که در سرطان سینه دچار تغییر می‌شوند، منحصر به فرد است. این رتبه‌بندی بیان ژنی دارای ارزش پشتیبانی بالایی در تصمیم‌گیری برای تشخیص و درمان سرطان است. تصمیم‌گیری نهایی در ارتباط با صحت طبقه‌بندی ما منوط به نتایج پژوهش‌های تحلیلی در ارتباط با تعیین سهم ژن‌های دخیل در بروز سرطان سینه است.

واژگان کلیدی: نتوپلاسم‌های پستان، بیان ژن، تجزیه و تحلیل ریزآرایه، نیم‌رخ بیان ژن، روش‌های پشتیبانی تصمیم‌گیری

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Aghayari H, Hassanpuor-Ezatti M, Navidi HR, Barjesteh S. Determination of priority and contribution rate of genes involved in breast stromal cells cancer on the basis of microarray analysis by mathematical modeling. *Pejouhandeh* 2012;17(5):228-33.

مقدمه

سبب‌شناسی این بیماری، چنین مطالعات مولکولی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار شوند. سرطان سینه شایع‌ترین نوع سرطان در زنان سراسر دنیا است و علت عمده مرگ ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود (۱). اولین بار پژوهشگران انستیتو ملی بهداشت محیط در آمریکا (National Institute of Environmental Health Sciences یا (NIEHS) در سال

اهمیت روزافزون بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در ایجاد انواع مختلف سرطانها و ظهور روش‌های بیوتکنولوژی جدید باعث شده است که در سالهای اخیر در مطالعات مربوط به

* نویسنده مسؤوَل مکاتبات: دکتر مجید حسن پور عزتی؛ تهران، اتوبان خلیج فارس، روبروی حرم مطهر حضرت امام خمینی (ره)، دانشگاه شاهد، صندوق پستی: ۱/۱۸۱۵۵؛ پست الکترونیک: hassanpour@shahed.ac.ir

در حین انجام بازی پیرامون انتخاب یک استراتژی با هم همکاری کنند و همچنین یک توافق قابل اجرا و عملی بین بازیکنان وجود داشته باشد، بازی را همکارانه و در غیر این صورت آنرا غیر همکارانه می‌نامند (۱۰). نوع خاصی از بازی همکارانه در این پژوهش به کار گرفته شده است که به آن بازی با مطلوبیت قابل انتقال (Transferable utility game) یا بازی TU می‌گویند. در حقیقت در این نوع بازی، درآمد حاصل از ائتلاف بازیکنان به شکل دلخواهی بین اعضا تقسیم می‌شود. در اینجا منظور از لفظ درآمد در واقع میزان ارتباط ژن‌های یک ائتلاف با سرطانی شدن سلول‌ها است.

تئوری بازی در مطالعات قبلی بر روی ژن‌ها نیز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۱). فرضیه ما در این پژوهش این است که نوعی بازی همکارانه بر بیان ژن‌ها در ارتباط با بروز پدیده سرطان حاکم است و ژن‌ها به عنوان بازیکنان این بازی در نظر گرفته می‌شوند. لذا ابتدا دو ماتریس بیان، جهت ارزیابی نتیجه آزمایش ریزآرایه تشکیل می‌دهیم؛ سپس تابع مشخصه بازی را یافته و در نهایت سهم مشارکت هر یک از ژن‌ها را به عنوان معیاری از توان هر ژن در تحریک تکثیر سلولی و بروز سرطان محاسبه می‌کنیم.

مواد و روشها

پژوهش به روش توصیفی انجام گرفت. همه داده‌های ریزآرایه مورد استفاده در این پژوهش از سایت مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی آمریکا (NCBI) گرفته شده‌اند (۱۲). این اطلاعات مربوط به داده‌های ۳۳ نفر می‌باشد که ۵ فرد سالم و ۲۸ نفر از آنها مبتلا به این نوع سرطان می‌باشند. سپس مدل‌سازی بر اساس نظریه بازی به این شرح تدوین شده و سهم مشارکتی در محیط Matlab محاسبه شد.

بازی TU به صورت دوتایی (N, v) ، تعریف می‌شود که N مجموعه متناهی از بازیکنان یا ژن‌ها را نمایش می‌دهد و تابع مشخصه (Characteristic function) این بازی $v: 2^N \rightarrow \mathbf{R}$ است. اگر یک مشارکت ژنی را در بازی در نظر بگیریم، در این صورت مقدار تابع مشخصه آن را مساوی صفر قرار می‌دهیم. گروه ژن‌هایی را که با هم در بروز یک بیماری همکاری دارند یک ائتلاف (T) می‌نامند. ارزش این ائتلاف می‌باشد و در واقع مقداری است که از ائتلاف T بین ژن‌ها به دست می‌آید و از ائتلاف مکمل آن یعنی $(N-T)$ صرف نظر می‌شود. اما در ادامه به تمام ائتلاف‌های ژنی در این مدل، مقداری بین صفر و یک نسبت داده می‌شود که اصطلاحاً به این نوع

اولین ژن مرتبط با سرطان سینه را کشف و گزارش کردند (۲). پس از آن محققین نقش عوامل خطر ساز ژنتیکی متعددی را در این سرطان شناسایی کردند. در گذشته اغلب پژوهش‌های مربوط به مطالعه ارتباط میان بیان ژن با سرطان، منحصر به بررسی ارتباط یک ژن با این بیماری بود؛ در نتیجه استفاده از نتایج چنین مطالعاتی بسیار محدود بود و دستیابی به تصویری کلی از عملکرد و برهمکنش ژن‌ها و تعیین اهمیت تغییرات ژن‌های دخیل دیگر نیز بسیار دشوار می‌شد (۳). طبعاً تداوم سرطان سینه با متاستاز، مرگ بیماران را بدنبال دارد (۴ و ۵). اما امروزه فناوری ریزآرایه (Microarray) فرصت گرانبهایی را برای دانشمندان فراهم آورده است تا با اندازه‌گیری میزان mRNA تولیدی در هر سلول، میزان بیان اختصاصی ژن‌ها را سنجیده و در صورت لزوم با یکدیگر مقایسه کنند.

سرطان سینه هم در سلول‌های اپی‌تلیال و هم در سلول‌های استرومای بافت سینه گزارش شده است. سلول‌های استروما، سلول‌های بافت همبندی هستند که فعل و انفعال میان آنها و سلول‌های توموری نقش مهمی در رشد و پیشرفت سرطان بازی می‌کند (۶). به‌تازگی مشخص شده است که سلول‌های موجود در بافت استروما نقش مهمتری در ایجاد سرطان بازی می‌کنند. برخی از فاکتورهای دخیل در رشد سلول‌های این بافت عملکردی دوگانه دارند: در بعضی موارد، از بروز سرطان سینه محافظت کرده و در بعضی دیگر از موارد، باعث بروز آن می‌شوند (۷). لذا در این پژوهش اثر تغییرات بیان ژنی این نوع سلول‌ها را در بروز سرطان سینه با استفاده از تجزیه و تحلیل ریزآرایه و به کمک یک مدل ریاضی مورد بررسی قرار دادیم. اما به دلیل عدم دسترسی به اطلاعات مورد نیاز در این ارتباط در کشور، از اطلاعات موجود در سایت بین‌المللی NCBI مربوط به سال ۲۰۰۴ برای انجام این پژوهش استفاده شد.

نظریه ریاضیاتی معروفی به نام نظریه بازی (Game theory) وجود دارد که به حل مدل‌هایی می‌پردازد که نیاز به در نظر گرفتن فعل و انفعالات میان چند تصمیم‌گیرنده دارد. این تصمیم‌گیرندگان را بازیکنان بازی می‌نامند. نظریه بازی زمانی کاربرد دارد که چندین تصمیم‌گیرنده در نتیجه یک مسأله دخالت داشته باشند و تصمیم‌های آنها بر عملکرد کلی مجموعه اثر بگذارد. این شرایط بسیار شبیه به عملکرد حاصل از بیان ژن‌های مختلف در هموستاز سلولی است. ما قبلاً نیز با استفاده از این نظریه به بررسی و ارزیابی برخی فرآیندهای بیولوژیک پرداخته‌ایم (۸ و ۹). نظریه بازی به دو دسته اصلی بازیهای همکارانه و غیرهمکارانه تقسیم می‌شود. اگر بازیکنان

مدل سازی، بازی صفر و یک نیز گفته می‌شود. خانواده همه بازیهای صفر و یک را با \mathcal{W} نمایش داده که زیرمجموعه‌ای از \mathcal{G} است ($\mathcal{W} \subset \mathcal{G}$) و \mathcal{G} نیز خانواده همه بازیهای TU است. فرض کنید $\mathcal{C} \subset \mathcal{G}$ نیز زیرخانواده‌ای از بازیهای TU باشد، خانواده بازیهای TU که در آن \mathcal{C} دارای N بازیکن است را به صورت $\mathcal{G}^N \subset \mathcal{G}$ نمایش می‌دهند (۱۳). برای هر ائتلاف غیرتهی از ژن‌های S و هر i که یکی از بازیکنان بازی است مفهوم $m_i(v, S) = v(S \cup \{i\}) - v(S)$ را سهم حاشیه‌ای بازیکن i در ائتلاف S می‌گویند.

تخصیص (Allocation) یا بردار بازدهی (Payoff vector) $(x_i)_{i \in N}$ در بازی (N, v) ، برداری در \mathbf{R}^N است که سهم مشارکت ژن‌ها را توصیف می‌کند. تخصیص $(x_i)_{i \in N} \in \mathbf{R}^N$ کارآمد است، اگر مجموع سهم‌های مشارکت ژن‌ها، با مقدار تابع مشخصه ائتلاف کل ژن‌ها برابر باشد. جواب این تابع در خانواده بازی‌های TU به صورت تابعی تعریف می‌شود که به هر بازیکن یک تخصیص، نسبت می‌دهد. جواب حاصل از حل این تابع در مدل بازی همکارانه با مطلوبیت قابل انتقال، همان سهم مشارکتی است که در این پژوهش به دنبال محاسبه آن هستیم.

سهم مشارکت راهی برای توزیع درآمد یا نتیجه کلی در ائتلاف کل، میان ژن‌ها است و به هر ژن $i \in N$ میانگین سهم حاشیه‌ای‌اش را به صورت زیر اختصاص می‌دهد (۱۴):

(۲)

$$(m(A^j, A^{S_R}))_i = \begin{cases} 1 & \text{if } A_i^j \geq \max_{j \in \{1, \dots, |S_R|\}} A_{ij}^{S_R} \\ \text{or } A_i^j \leq \min_{j \in \{1, \dots, |S_R|\}} A_{ij}^{S_R} \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases}$$

$$B^{E,m} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

اکنون از مفهوم میانگین تعداد نمونه‌های توموری که به علت بیان غیر نرمال گروهی از ژن‌ها ایجاد شده‌اند، به عنوان تابع مشخصه بازی استفاده می‌شود. فرض کنید $a \in \{0, 1\}^n$ که $n \in \{1, 2, \dots\}$ ، در این صورت محمل a (Support(a)) که با $\text{sp}(a)$ نمایش داده می‌شود، به صورت مجموعه $\text{sp}(a) = \{i \in \{1, \dots, n\} \mid a_i = 1\}$ تعریف می‌شود. با در نظر گرفتن $B^{E,m} \in \{0, 1\}^{G \times S_D}$ ، بازی میکرواری به صورت بازی (N, v) تعریف می‌شود که در آن N مجموعه بازیکنان مدل یا

تدوین مدل به صورت یک مدل بازی تجزیه و تحلیل یافته‌های ریزآرایه

حال مفاهیم مدل ریاضی بر اساس اطلاعات بیولوژیکی تکمیل و محاسبه می‌شوند. فرض کنید $G = \{1, 2, \dots, n\}$ مجموعه n ژن و $S_R = \{1, 2, \dots, r\}$ مجموعه r نمونه سالم و $S_D = \{1, 2, \dots, d\}$ مجموعه d نمونه بیمار باشد؛ هدف آزمایش ریزآرایه، نسبت دادن یک پروفایل بیانی (Expression profile) $(a_{ij})_{i \in G}$ به هر نمونه $j \in S_R \cup S_D$ است؛ یعنی $a_{ij} \in \mathbf{R}$ مقدار بیان مربوط به هر ژن i در نمونه j است. مجموعه داده‌های آزمایش می‌تواند به شکل دو ماتریس بیان $A^{S_D} = (A^j)_{j \in S_D}$ و $A^{S_R} = (A^j)_{j \in S_R}$ نشان داده شود که

$$\beta_i(v) = \sum_{T \subset N, i \in T} \frac{1}{2^n} m_i(v, T),$$

که در آن $|N| = n$ (۱۴).

تدوین مدل به صورت یک مدل بازی تجزیه و تحلیل یافته‌های ریزآرایه

حال مفاهیم مدل ریاضی بر اساس اطلاعات بیولوژیکی تکمیل و محاسبه می‌شوند. فرض کنید $G = \{1, 2, \dots, n\}$ مجموعه n ژن و $S_R = \{1, 2, \dots, r\}$ مجموعه r نمونه سالم و $S_D = \{1, 2, \dots, d\}$ مجموعه d نمونه بیمار باشد؛ هدف آزمایش ریزآرایه، نسبت دادن یک پروفایل بیانی (Expression profile) $(a_{ij})_{i \in G}$ به هر نمونه $j \in S_R \cup S_D$ است؛ یعنی $a_{ij} \in \mathbf{R}$ مقدار بیان مربوط به هر ژن i در نمونه j است. مجموعه داده‌های آزمایش می‌تواند به شکل دو ماتریس بیان $A^{S_D} = (A^j)_{j \in S_D}$ و $A^{S_R} = (A^j)_{j \in S_R}$ نشان داده شود که

$$v(1,3) = v(2,3) = v(1,3,4) = v(2,3,4) = v(1,2,4) = \frac{1}{3}$$

$$v(1,2,3,4) = 1 \text{ و سهم مشارکت این بازی نیز } \left(\frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{3}, \frac{1}{12}\right)$$

است. تفسیر یافته‌های این محاسبات نشان می‌دهد که مهمترین تغییرات بیان ژنی در این بیماری در ژن شماره سه رخ می‌دهد و بیان ژن‌های اول و دوم به یک میزان در این شرایط تغییر می‌کنند و در نهایت ژن چهارم در مرتبه بعدی از نظر تغییرات بیان ژنی قرار می‌گیرد (۱۷).

یافته‌ها

سهم مشارکت هر یک از ۲۲۲۷۷ ژن ارزیابی و تغییرات سطح بیان آنها بعد از مدل‌سازی در افراد سالم و سرطانی محاسبه و مقایسه شد. اما به دلیل محدودیت در نمایش سهم مشارکت تمامی این ژن‌ها، فقط ۲۰۰ ژن که بالاترین مقدار سهم مشارکت را در ایجاد این نوع سرطان بر حسب محاسبات ما کسب کرده‌اند، در شکل ۱ نمایش داده شده‌اند. بر حسب محاسبات و مدل ارائه شده در این مقاله بالاترین عدد برای سهم مشارکتی ژن‌ها 1.34×10^{-4} است. اسامی ۲۰ ژنی که بالاترین سهم مشارکت را داشتند نیز در جدول ۱ ارائه شده است.

مجموعه ژن‌های در نظر گرفته شده است و تابع مشخصه، برای هر ائتلاف $T \in 2^N \setminus \{\emptyset\}$ به صورت زیر تعیین می‌شود:

$$(3)$$

$$v(T) = \frac{|\Theta(T)|}{|S_D|}$$

که در آن $|\Theta(T)|$ ، تعداد اعضای مجموعه $\Theta(T) = \{k \in S_D \mid \text{sp}(B^{E,m}(k)) \subseteq T, \text{sp}(B^{E,m}(k)) \neq \emptyset\}$ است و همچنین $v(\emptyset) = 0$ برای هر $k \in S_D$

نمایانگر ستون k ام ماتریس $B^{E,m}$ است (۱۷).

$$B^{E,m} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

نتیجه می‌شود: با توجه به ماتریس

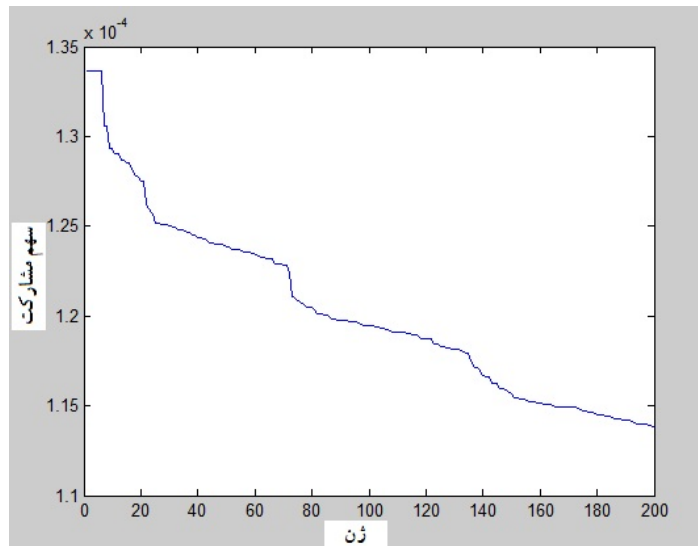
$$\text{sp}(B^{E,m}(1)) = \{1,3\}, \text{sp}(B^{E,m}(2)) = \{2,3\}, \text{sp}(B^{E,m}(3)) = \{1,2,4\}$$

تابع مشخصه بازی میکرواروی $(\{1,2,3,4\}, v)$

$$v(1) = v(2) = v(3) = v(4) = 0$$

و

$$v(1,2,3) = \frac{2}{3} \text{ و } v(1,2) = v(1,4) = v(2,4) = v(3,4) = 0$$



شکل ۱: تغییرات سهم مشارکت برای ۲۰۰ ژنی که بالاترین سهم مشارکت را در این نوع سرطان دارا می‌باشند

جدول ۱: اسامی ۲۰ ژنی که بالاترین سهم مشارکت ($\times 10^{-4}$) را در ارتباط با سرطان در سلول‌های استرومای سینه نشان دادند

Gene identifier	DDR1	SLC23A2	PADI2	IGJ	IGKC	LOC100126583	RPL9	CYTH1	CEACAM5	KIT
Contribution rate	۱/۳۳۶	۱/۳۳۶	۱/۳۳۶	۱/۳۳۶	۱/۳۳۶	۱/۳۳۶	۱/۳۰۵	۱/۳۰۵	۱/۲۹۳	۱/۲۹۳
Gene identifier	DYRK1A	XAB2	RPL10L	CDH3	TSSK2	HADH	DEF8	COL4A6	ZFP91-CNTF	ITGA6
Contribution rate	۱/۲۹۰	۱/۲۹۰	۱/۲۸۶	۱/۲۸۶	۱/۲۸۵	۱/۲۸۵	۱/۲۸۱	۱/۲۷۸	۱/۲۷۷	۱/۲۷۵

بحث

سرطان مطلبی به چاپ نرسیده است. ژن مرتبه سوم (PADI2) نیز در بروز سرطان سینه دارای نقش حائز اهمیتی بوده و پژوهشگری به نام Herschkowitz و همکارانش در سال ۲۰۰۷ ارتباط این ژن را با ژن DDR1 در سرطان سلول‌های استرومای سینه گزارش کرده‌اند. همچنین، این دانشمند بر اهمیت تغییر در بیان این دو ژن در این نوع سرطان تأکید دارد (۲۱). ولی مقاله‌ای که به بررسی همزمان تغییرات در بیان هر سه ژن پرداخته یا آنها را با هم مقایسه و رتبه‌بندی کند در دست نمی‌باشد. لذا ما بر اساس یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل ریزآرایه این ژن‌ها در سلول‌های سرطانی استرومای سینه، ترتیب جدیدی از تغییرات در بیان این ژن‌ها را برای بروز این نوع سرطان پیشنهاد می‌کنیم که امید است بتواند راهگشایی برای آزمایش‌های تجربی آتی در این ارتباط باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، بر اساس یافته‌های محققین بیان بیش از ۲۲۰۰۰ ژن در سرطان سینه دچار تغییر می‌شوند، ولی بر اساس محاسبه سهم مشارکت آنها به نظر می‌رسد که ۲۰۰ ژن از این ژن‌ها دارای سهم بالایی در بروز این بیماری هستند، که از این بین ژن‌های DDR1، SLC23A2 و PADI2 بالاترین سهم را دارا می‌باشند.

مقایسه سهم مشارکت بیان ژنی در سلول‌های استرومای سینه بین افراد سالم و مبتلا به این نوع سرطان نشان داد که سهم مشارکت بیان ژن‌ها در افراد بیمار، حالتی متفاوت از افراد سالم داشته و این دال بر بروز تغییرات در بیان ژنی و نقش آن در رشد و پیشروی بیماری سرطان سینه است. شکل ۱ نشان‌دهنده این نکته است که سهم مشارکتی ناشی از میزان بیان بیش از ۲۰۰ ژن در این بیماران، بالاتر از افراد طبیعی بوده و این امر می‌تواند دلیلی بر پیچیدگی بیش از اندازه تغییرات بیان ژنی در سرطان سینه فقط در این نوع از سلول‌ها باشد. همچنین در جدول ۱ نشان داده شده است که ژن DDR1 در این بیماران دارای بیشترین سهم مشارکت است که این نتیجه با یافته‌های تجربی دانشمندی به نام کاسترو سانچز و همکارانش در سال ۲۰۱۱ میلادی در ارتباط با تغییر در بیان این ژن در سلول‌های سرطانی نیز مطابقت دارد (۱۸). این ژن که ژن کدکننده (discoidin domain receptor tyrosine kinase 1) است تقریباً در تعداد زیادی از فعالیت‌های زیستی سلول‌های بدن نقش داشته و بیان آن در برخی از سرطانها به شدت تشدید می‌شود (۱۹). همچنین سهم ژن SLC23A2 در بروز سرطان سینه ناشی از سلول‌های استروما، توسط نتایج دانشمندی به نام وبر و همکارانش در سال ۲۰۰۶ به تأیید رسیده است (۲۰). البته تاکنون در مورد بررسی اثر تغییر همزمان بیان این دو ژن در ارتباط با این

REFERENCES

1. Hauner D, Janni W, Rack B, Hauner H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(47):795-801.
2. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
3. Hedenfalk IA, Ringnér M, Trent JM, Borg A. Gene expression in inherited breast cancer. *Adv Cancer Res* 2002;84:1-34.
4. Yancy HF, Mason JA, Peters S, Thompson CE, Littleton GK, Jett M, et al. Metastatic progression and gene expression between breast cancer cell lines from African American and Caucasian women. *J Carcinog* 2007; 6: 8.
5. Minn AJ, Gupta GP, Siegel PM, Bos PD, Shu W, Giri DD, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature* 2005;436(7050):518-24.
6. Casey T, Bond J, Tighe S, Hunter T, Lintault L, Patel O, et al. Molecular signatures suggest a major role for stromal cells in development of invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(1):47-62.
7. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 2002;296(5570):1046-9.
8. Doosthosseini E, Navidi HR, hassanpour-ezatti M. Comparison of AHP and game theory methods to determine optimal dose of atorvastatin in CHD patients. *Adv Stud Biol* 2011;3(1):25-33.
9. Shahverdian M, Navidi HR, hassanpour-ezatti M. Expanded game theory based decision making for medication of essential hypertensive patients. *Appl Math Sci* 2011;5(21):1001-6.
10. Osborne MJ. An introduction to Game Theory. Oxford University Press; 2003. p. 465-78.
11. Moretti S, Vasilakos AV. An overview of recent applications of game theory to bioinformatics. *Info Sci* 2010;180(22):4312-22.

12. Benson DA, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, Wheeler DL. GenBank: update. *Nucleic Acids Res.* 2004 Jan 1;32(Database issue):D23-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
13. Peters H. *Game theory: A multi-leveled approach.* Springer; 2008. p.100-200.
14. Peleg B, Sudhölter P. *Introduction to the theory of cooperative games.* 2nd ed. Berlin: Springer; 2007.
15. Fragnelli V, Moretti S. A game theoretical approach to the classification problem in gene expression data analysis. *Comput Math Appl* 2008;55(5):950-9.
16. Shmulevich I, Zhang W. Binary analysis and optimization-based nor-malization of gene expression data. *Bioinformatics* 2002;18(4):555-5.
17. Lucchetti R, Moretti S, Patrone F, Radrizzani P. The Shapley and Banzhaf values in microarray games. *Comput Oper Res* 2010;37(8):1406-12.
18. Castro-Sanchez I, Soto-Guzman A, Guaderrama-Diaz M, Cortes-Reynosa P, Salazar EP. Role of DDR1 in the gelatinases secretion induced by native type IV collagen in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Clin Exp Metastasis* 2011;28(5):463-77.
19. Kim HG, Hwang SY, Aaronson SA, Mandinova A, Lee SW. DDR1 receptor tyrosine kinase promotes pro-survival pathway through Notch1 activation. *J Biol Chem* 2011;286(20):17672-81.
20. Weber F, Shen L, Fukino K, Patocs A, Mutter GL, Caldes T, et al. Total-genome analysis of BRCA1/2-related invasive carcinomas of the breast identifies tumor stroma as potential landscaper for neoplastic initiation. *Am J Hum Genet* 2006;78(6):961-72.
21. Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, Mikaelian I, Usary J, Hu Z, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007;8(5):R76.