

پاتوزن مولکولی زیرگروه‌های سرطان پستان از دیدگاه تعامل چندژنی

فاطمه عالیپور

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

fatemeh.alipour۳۱۷@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان یک بدخیمی بسیار ناهمگن است که شامل زیرگروه‌های مولکولی متمایز با پروفایل‌های ژنومی، رونوشت‌بردار و پروتئومی خاص می‌شود. این مطالعه به بررسی پاتوزن مولکولی زیرگروه‌های سرطان پستان از منظر تعامل چندژنی و شبکه‌های تنظیمی ژن می‌پردازد.

روش‌ها: این مقاله مروری با جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده معتبر شامل Google Scholar، Science of Web، Scopus، PubMed برای مقالات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۶ انجام شد. مطالعات مرتبط با امتیاز خطر چندژنی (PRS)، تحلیل‌های ارتباطی مورد-مورد در سطح ژنوم (CC-GWAS)، ژن‌های محرک و مسیرهای سیگنالینگ اختصاصی زیرگروه‌ها استخراج و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سرطان پستان به چهار زیرگروه اصلی لومینال A، لومینال B، غنی از HER2 و سه‌گانه منفی (TNBC) طبقه‌بندی می‌شود که هر یک دارای معماری ژنتیکی و مسیرهای مولکولی اختصاصی هستند. واریانت‌های ژنتیکی اختصاصی زیرگروه از طریق تحلیل‌های CC-GWAS شناسایی شده‌اند که بیشتر آنها از مقایسه TNBC با لومینال A به دست آمده‌اند. امتیازهای خطر چندژنی اختصاصی زیرگروه می‌توانند خطر ابتلا به زیرگروه‌های خاص را پیش‌بینی کنند. تحلیل‌های شبکه تنظیم ژن، ۶۱۵ ژن محرک مشترک را در انتقال از بافت سالم به تومور شناسایی کرده‌اند که در مسیرهای Wnt، Notch، NF-κB و PD-L1 غنی‌سازی شده‌اند. انتخاب تکاملی و اپی‌ستازی انتخابی بین ژن‌های محرک مانند PIK3CA، TP53 و ERBB2، مسیرهای تکاملی و اگرای زیرگروه‌ها را شکل می‌دهند.

نتیجه‌گیری: تعامل چندژنی از طریق شبکه‌های پیچیده تنظیم ژن و انتخاب تکاملی، هویت مولکولی و رفتار بالینی زیرگروه‌های سرطان پستان را تعیین می‌کند. درک این تعاملات، مسیرهای جدیدی برای پزشکی دقیق و درمان شخصی‌سازی شده فراهم می‌کند.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، زیرگروه‌های مولکولی، امتیاز خطر چندژنی، تعامل ژنی، تحلیل مورد-مورد در سطح ژنوم

۱. مقدمه

سرطان پستان همچنان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سطح جهان است و سالانه میلیون‌ها زن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Sung et al, ۲۰۲۱). با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در تشخیص و درمان، این بیماری همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان محسوب می‌شود (Organization, Health World, ۲۰۲۳). یکی از چالش‌های اساسی در مدیریت سرطان پستان، ناهمگنی ذاتی این بیماری است که خود را در سطوح بالینی، پاتولوژیک و مولکولی نشان می‌دهد (al et Perou, ۲۰۰۰; al et Sørile, ۲۰۰۱).

طبقه‌بندی مولکولی سرطان پستان بر اساس بیان گیرنده‌های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و فاکتور رشد اپیدرمال انسانی ۲ (HER۲)، چهار زیرگروه اصلی را شناسایی کرده است: لومینال A، لومینال B، غنی از HER۲ و سه‌گانه منفی (TNBC) (Parker et al, ۲۰۰۹). این زیرگروه‌ها نه تنها از نظر بیان ژن و پیش‌آگهی متفاوت هستند، بلکه پاسخ‌های متفاوتی به درمان‌های رایج نشان می‌دهند و مکانیسم‌های مقاومت متمایزی دارند (al et Dai, ۲۰۱۵; Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳).

اگرچه جهش‌های تک‌ژنی با نفوذ بالا مانند BRCA1 و BRCA2 نقش مهمی در سرطان‌های ارثی پستان ایفا می‌کنند (al et Mir, ۲۰۲۴)، این جهش‌ها تنها ۵ تا ۱۰ درصد از کل موارد را توجیه می‌کنند (al et Roberts, ۲۰۲۳). بخش اعظم قابلیت ارثی‌پذیری سرطان پستان (بیش از ۳۰ درصد) به اثر تجمعی هزاران واریانت ژنتیکی با نفوذ پایین نسبت داده می‌شود که از طریق مطالعه‌های ارتباطی در سطح ژنوم (GWAS) شناسایی شده‌اند (al et Roberts, ۲۰۲۳; al et Zhang, ۲۰۲۵).

در سال‌های اخیر، رویکردهای نوین مانند تحلیل‌های ارتباطی مورد-مورد در سطح ژنوم (CC-GWAS) امکان شناسایی واریانت‌های ژنتیکی اختصاصی زیرگروه را فراهم کرده‌اند (al et Sun, ۲۰۲۴). به موازات این پیشرفت‌ها، مدل‌سازی شبکه‌های تنظیم ژن و تحلیل ژن‌های محرک (Genes Driver) طی انتقال بافت از حالت سالم به توموری، درک جدیدی از مکانیسم‌های مولکولی حاکم بر زیرگروه‌های مختلف ارائه داده است (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳).

با این حال، درک چگونگی تعامل این واریانت‌های متعدد در یک شبکه پیچیده تنظیم ژن، مسیرهای تکاملی واگرا و انتخاب طبیعی در سطح مولکولی، همچنان یک چالش اساسی محسوب می‌شود (al et Liu, ۲۰۲۵). این مقاله مروری با هدف بررسی جامع پاتوژنز مولکولی زیرگروه‌های سرطان پستان از دیدگاه تعامل چندژنی، با تمرکز بر امتیازهای خطر چندژنی (PRS)، ژن‌های محرک اختصاصی زیرگروه و مسیرهای تکاملی واگرا نگاشته شده است.

۲. زیرگروه‌های مولکولی سرطان پستان: مروری بر معماری ژنتیکی

۱.۲. طبقه‌بندی مولکولی و ویژگی‌های ژنومی

سرطان پستان بر اساس بیان گیرنده‌های ER، PR و HER2 به چهار زیرگروه اصلی طبقه‌بندی می‌شود که هر یک دارای پروفایل ژنومی و رونوشت‌بردار منحصر به فردی هستند (al et Dai, ۲۰۱۵; Vindal, and Kumar ۲۰۲۳).

زیرگروه لومینال A (ER+/PR+, HER2-, Ki67 پایین): این زیرگروه شایع‌ترین نوع سرطان پستان است و حدود ۷۰-۸۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد (al et Parker, ۲۰۰۹). تومورهای لومینال A با بیان بالای ER و PR، شاخص تکثیر پایین (Ki67) کمتر از ۱۴ درصد و پروفایل بیان ژنی مشابه سلول‌های اپیتلیال لومینال طبیعی مشخص می‌شوند (al et Ciriello, ۲۰۱۳). از نظر ژنتیکی، این تومورها اغلب بیان بالایی از ژن‌های ESR1 (کدکننده ERα)، GATA3 و FOXA1 نشان می‌دهند که تمایز اپیتلیال و پاسخ به هورمون را تنظیم می‌کنند (al et Parker, ۲۰۰۹). تومورهای لومینال A به دلیل وابستگی شدید به هورمون و شاخص تکثیر پایین، پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارند و به درمان‌های اندوکراین پاسخ مطلوبی نشان می‌دهند (al et Ciriello, ۲۰۱۳).

زیرگروه لومینال B (ER+/PR+ یا ER+/PR-، HER2+ یا HER2-، Ki67 بالا): این زیرگروه با بیان مثبت ER، بیان پایین یا منفی PR، شاخص تکثیر بالا (Ki67 بیشتر از ۱۴ درصد) و اغلب بیان همزمان HER2 یا EGFR مشخص می‌شود (al et Parker, ۲۰۰۹). لومینال B تهاجمی‌تر از لومینال A است و اغلب دارای تکثیر ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی مانند CCND1 (سیکلین D) و MYC است (al et Ciriello, ۲۰۱۳). این زیرگروه به دلیل نرخ تکثیر بالا و تقاطع مسیرهای سیگنالینگ، پاسخ ضعیف‌تری به درمان‌های اندوکراین نشان می‌دهد و مقاومت درمانی در آن شایع‌تر است (al et Ciriello, ۲۰۱۳; al et Lei, ۲۰۲۵).

زیرگروه غنی از HER2 (HER2+, ER- و PR-): این زیرگروه حدود ۱۵-۲۰ درصد موارد سرطان پستان را تشکیل می‌دهد و با تکثیر یا بیش‌بیانی ژن ERBB2 (کدکننده HER2) مشخص می‌شود (al et Parker, ۲۰۰۹). HER2 یک گیرنده تیروزین کیناز از خانواده EGFR است که دیمریزاسیون مستقل از لیگاند را تسهیل می‌کند و مسیرهای پایین‌دست مانند PI3K/AKT/mTOR و RAS/MAPK را فعال می‌نماید (al et Lei, ۲۰۲۵). پروفایل بیان ژن در این زیرگروه نشان‌دهنده افزایش ژن‌های تکثیر (CCND1، MYC) و کاهش ژن‌های مرتبط با آپوپتوز (BCL2) است که به شاخص تکثیر بالا و پیش‌آگهی ضعیف در صورت عدم درمان کمک می‌کند (al et Parker, ۲۰۰۹). جهش در PIK3CA (حدود ۳۰ درصد تومورهای HER2+) و از دست دادن PTEN، سیگنالینگ PI3K/AKT را تشدید کرده و به تهاجم و مقاومت درمانی دامن می‌زند (al et Lei, ۲۰۲۵).

زیرگروه سه‌گانه منفی (TNBC) (HER2-, PR-, ER-): این زیرگروه حدود ۱۰-۱۵ درصد موارد را شامل می‌شود و با فقدان بیان هر سه گیرنده، تشخیص طردی محسوب می‌گردد (al et Parker, ۲۰۰۹). TNBC بسیار ناهمگن است و زیرگروه‌های فرعی مانند بازال-لایک (۷۰-۸۰ درصد، بیان سیتوکراتین‌های بازال و EGFR)، مزانشیمی و لومینال آندروژن را شامل می‌شود (Lehman et al, ۲۰۱۱). رفتار تهاجمی TNBC از نرخ تکثیر بالا، بی‌ثباتی ژنومی (جهش TP53 در ۸۰ درصد موارد) و جهش‌های مکرر

BRCA1/2 (۲۰ درصد موارد) ناشی می‌شود (al et Ciriello, ۲۰۱۳). پروفایل بیان ژن بازال-لایک با افزایش ژن‌های تکثیر (MKI17), انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT) (SLUG, SNAIL) و آنژیوژنز (VEGF) همراه است که به متاستاز زود هنگام و پیش‌آگهی ضعیف منجر می‌شود (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳).

۲.۲. دیدگاه چندژنی در قابلیت ارثی‌پذیری

مطالعات دوقلوها نشان داده است که سهم عوامل ژنتیکی در خطر ابتلا به سرطان پستان قابل توجه است و عمدتاً به اشتراک ژنتیکی نسبت داده می‌شود تا عوامل اپیدمیولوژیک یا سبک زندگی (al et Mir, ۲۰۲۴). اگرچه جهش‌های ارثی در ژن‌های با نفوذ بالا مانند BRCA1 و BRCA2 تنها ۲ تا ۳ درصد از کل موارد سرطان پستان را تشکیل می‌دهند (al et Roberts, ۲۰۲۳)، سهم واریانت‌های چندشکل تکنوکلوئیدی (SNPs) در خطر ارثی‌پذیری این بیماری قابل توجه است.

حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد سرطان پستان در زنان با سابقه خانوادگی مثبت رخ می‌دهد که به عنوان سرطان پستان خانوادگی طبقه‌بندی می‌شود (al et Mir, ۲۰۲۴). با این حال، بیش از ۵۰ درصد از این موارد خانوادگی را نمی‌توان به جهش‌های قابل شناسایی در ژن‌های مستعدکننده شناخته‌شده نسبت داد و احتمالاً ناشی از برهم‌کنش‌های پیچیده بین صدها واریانت ژنتیکی با نفوذ پایین و عوامل محیطی است (al et Mir, ۲۰۲۴; al et Zhang, ۲۰۲۵).

مطالعات ارتباطی در سطح ژنوم (GWAS) تاکنون بیش از ۲۰۰ ناحیه ژنومی را با خطر سرطان پستان مرتبط دانسته‌اند که نشان‌دهنده سهم گسترده واریانت‌های ژنتیکی با نفوذ پایین است (al et Roberts, ۲۰۲۳; al et Zhang, ۲۰۲۵). واریانت‌های چندشکل تکنوکلوئیدی (SNPs) حدود ۴۴ درصد از خطر نسبی خانوادگی سرطان پستان را توجیه می‌کنند (al et Mavaddat, ۲۰۱۹). این یافته‌ها، ماهیت چندژنی سرطان پستان را برجسته می‌سازد و ضرورت رویکردهای جامع‌تر برای پیش‌بینی خطر را آشکار می‌کند.

۳. امتیاز خطر چندژنی (PRS) و شناسایی زیرگروه‌ها

۱.۳. مبانی و روش‌شناسی امتیاز خطر چندژنی

امتیاز خطر چندژنی (Score Risk Polygenic) به عنوان یک ابزار تحول‌آفرین در پیش‌بینی خطر سرطان پستان مطرح شده است که اثر تجمعی هزاران واریانت ژنتیکی با نفوذ پایین را برای تخمین استعداد ژنتیکی فرد محاسبه می‌کند (al et Roberts, ۲۰۲۳). PRS به عنوان مجموع وزنی آلل‌های خطر محاسبه می‌شود که در آن هر SNP بر اساس اندازه اثر خود وزن‌دهی می‌شود (Zhang et al, ۲۰۲۵).

$$PRS = \sum_{i=1}^n \beta_i \times SNP_i$$

در این فرمول، n تعداد SNPs، β_i ضریب اثر برای SNP i ام و SNP_i تعداد آلل‌های خطر (۰، ۱ یا ۲) است که توسط فرد برای SNP i ام حمل می‌شود (Sun et al., ۲۰۲۴).

PRSهای فعلی بیش از ۳۰ درصد از قابلیت ارثی‌پذیری سرطان پستان را توجیه می‌کنند (Roberts et al., ۲۰۲۳). مطالعات نشان داده است که ادغام PRS با عوامل خطر سنتی مانند سابقه خانوادگی، سابقه تولیدمثل و عوامل سبک زندگی، می‌تواند پیش‌بینی دقیق‌تری از خطر در سطح جمعیت و فرد ارائه دهد (Roberts et al., ۲۰۲۳).

با این حال، چالش مهمی در استفاده از PRS در جمعیت‌های غیراروپایی وجود دارد، زیرا دقت پیش‌بینی در این جمعیت‌ها به طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد (Roberts et al., ۲۰۲۳). این مسئله به دلیل کمبود نمایندگی جمعیت‌های غیراروپایی در مطالعات GWAS اولیه است که اغلب بر جمعیت‌های با نیای اروپایی متمرکز بوده‌اند (Martin et al., ۲۰۱۹).

۲.۳. PRS اختصاصی زیرگروه‌های سرطان پستان

یکی از پیشرفت‌های مهم اخیر، توسعه PRSهای اختصاصی زیرگروه است که می‌توانند خطر ابتلا به زیرگروه‌های خاص سرطان پستان را به طور جداگانه پیش‌بینی کنند (Sun et al., ۲۰۲۴). این PRSها با استفاده از رویکرد تحلیل ارتباطی مورد-مورد در سطح ژنوم (CC-GWAS) ساخته شده‌اند که واریانت‌های ژنتیکی متمایزکننده زیرگروه‌ها را شناسایی می‌کند.

در یک مطالعه جامع، Sun و همکاران (۲۰۲۴) با استفاده از رویکرد CC-GWAS بر روی داده‌های کنسرسیون ارتباطات سرطان پستان (BCAC)، ۱۳ جایگاه با ارتباط معنی‌دار در سطح ژنوم و ۸ جایگاه با ارتباط مرزی را شناسایی کردند که اکثریت آنها از مقایسه بین TNBC و لومینال A به دست آمده‌اند. پس از تعدیل برای واریانت‌های شناخته‌شده قبلی، ۱۲ جایگاه مستقل اختصاصی زیرگروه باقی ماندند که دو جایگاه در سطح ژنوم معنی‌دار بودند: ۳.۰۷۲۸۸ (TNBC) در مقابل لومینال B با نفوذ بالا) و ۳.۰۷۲۳۸ (TNBC) در مقابل لومینال A. این جایگاه‌ها حاوی ژن‌های کاندید مانند NACAPI/GRHL۲ در ۳.۰۷۲۲۸ و LINC۰۰۵۳۶/TRPS۱ در ۳.۰۷۲۳۸ هستند که برای TNBC در مقایسه با سرطان لومینال نقش عملکردی دارند (Sun et al., ۲۰۲۴).

مطالعه Sun و همکاران (۲۰۲۴) همچنین نشان داد که PRS اختصاصی زیرگروه ساخته شده از ۲۵ SNP شناسایی شده از CC-GWAS، می‌تواند خطر تشخیص TNBC را در مقایسه با سرطان لومینال تا دو برابر افزایش دهد. این PRS حتی پس از تعدیل برای PRSهای مشتق از GWAS سنتی نیز مستقل باقی ماند و با بقای کلی و بقای اختصاصی بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان ارتباط داشت (Sun et al., ۲۰۲۴). این یافته‌ها نشان می‌دهد که واریانت‌های اختصاصی زیرگروه نه تنها بر خطر ابتلا، بلکه بر پیش‌آگهی و بقای بیماران نیز تأثیر می‌گذارند.

جدول ۱: نمونه‌هایی از واریانتهای اختصاصی زیرگروه شناسایی شده توسط CC-GWAS

ژن‌های کاندید	P-value	مقایسه زیرگروه‌ها	SNP	جایگاه ژنومی
GRHL1 NACAPI,	$0.3 \times 10^{-9.2}$	B Luminal در مقابل TNBC	rs13208434	۳.۸q۲۲
TRPS1 LINC۰۰۵۳۶,	$8.0 \times 10^{-9.5}$	A Luminal در مقابل TNBC	rs7982227	۳.۸q۲۳
TNFSF۱۰	$8.8 \times 10^{-7.8}$	A Luminal در مقابل TNBC	rs227۰۴۱۸	۳۱.۳q۲۶

منبع: (al et Sun, ۲۰۲۴)

۴. ژن‌های محرک و شبکه‌های تنظیم ژن در زیرگروه‌های سرطان پستان

۱.۴. شناسایی ژن‌های محرک در انتقال بافت از سالم به توموری

تومورزایی یک فرآیند پویا است که در آن بافت طبیعی از طریق یک سری تغییرات در بیان ژن و شبکه‌های تنظیمی به سمت وضعیت توموری سوق داده می‌شود (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). بافت‌های مجاور تومور (Tissues Normal Tumor-Adjacent - TANTs) که اغلب به عنوان کنترل در مطالعات سرطان استفاده می‌شوند، از نظر مولکولی کاملاً نرمال نیستند و از بافت‌های نرمال سالم (HNTs - Tissues Normal Healthy) مشتق از افراد غیرسرطانی متفاوت هستند (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). این TANT‌ها نشان‌دهنده یک حالت انتقالی متمایز بین بافت نرمال و توموری هستند.

در یک مطالعه نوآورانه، Vindal و Kumar (۲۰۲۳) با استفاده از مدل‌سازی گذار شبکه‌های تنظیم ژن (MONSTER)، ژن‌های محرک (Genes Driver) را در انتقال بافت پستان از حالت سالم به TANT و سپس به زیرگروه‌های مختلف توموری شناسایی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که ۶۴۵ ژن محرک مشترک در انتقال از حالت سالم به TANT و تومور، ۶۳۵ ژن محرک مشترک در انتقال از TANT به زیرگروه‌های مختلف، و ۶۱۵ ژن محرک مشترک در هر دو انتقال نقش دارند (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳).

بررسی عملکردی این ژن‌های محرک نشان داد که آنها عمدتاً در فعالیت‌های مرتبط با رشد و نگهداری سلولی نقش دارند. به طور خاص، مسیرهای کلیدی مرتبط با پاتوژنز سرطان مانند مسیر Wnt، مسیر Notch، مسیر NF-κB و مسیر چک‌پوینت PD-۱ با بیان PD-L۱، با این ژن‌های محرک مشترک غنی‌سازی شده بودند (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال‌سازی این مسیرها در مراحل اولیه تومورزایی رخ می‌دهد و می‌تواند به عنوان هدفی برای تشخیص زودهنگام و مداخله درمانی عمل کند.

۲.۴. شبکه‌های تنظیم ژن اختصاصی زیرگروه‌ها

هر زیرگروه سرطان پستان دارای شبکه تنظیم ژن (GRN - Network Regulatory Gene) متمایزی است که بیان ژن‌های خاص را کنترل می‌کند (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). این تفاوت‌ها در GRN‌ها به رفتارهای بالینی متفاوت، پاسخ‌های درمانی متمایز و الگوهای مقاومت خاص در زیرگروه‌های مختلف منجر می‌شود.

در تومورهای لومینال A و B، شبکه تنظیم ژن تحت سلطه سیگنالینگ ER است که از طریق اتصال استروژن به ER، دیمیریزاسیون، انتقال به هسته و اتصال به عناصر پاسخ‌دهنده استروژن بر روی DNA، رونویسی ژن‌های درگیر در تکثیر (CCND1)، بقا (BCL2) و تمایز را فعال می‌کند (al et Parker, ۲۰۰۹; al et Lei, ۲۰۲۵). در تومورهای لومینال B، فعال‌سازی مکرر مسیرهای PI3K/AKT/mTOR و RAS/MAPK به دلیل تقاطع با گیرنده‌های فاکتور رشد، تکثیر را افزایش داده و به مقاومت درمانی کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

در تومورهای غنی از HER2، سیگنالینگ HER2 از طریق دیمیریزاسیون گیرنده و فعال‌سازی مسیرهای PI3K/AKT/mTOR و RAS/MAPK، شبکه تنظیم ژن را به سمت تکثیر تهاجمی، بقا و تهاجم سوق می‌دهد (al et Lei, ۲۰۲۵). جهش در PIK3CA (حدود ۳۰ درصد تومورهای HER2+) و از دست دادن PTEN، سیگنالینگ PI3K/AKT را تشدید کرده و به تهاجم و مقاومت درمانی کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

در TNBC، شبکه تنظیم ژن با بی‌ثباتی ژنومی گسترده، فعال‌سازی مسیرهای مرتبط با EMT و آنژیوژنز، و سرکوب سیستم ایمنی مشخص می‌شود (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). مطالعه Lei و همکاران (۲۰۲۵) نشان داد که TNBC دارای بی‌ثباتی ژنومی منتشر و تکرارهای تاندیم است و با امضاهای مشابه کمبود ترمیم هم‌ساخت (HRD) غنی‌سازی شده است.

۵. انتخاب تکاملی و اپی‌ستازی انتخابی در زیرگروه‌ها

۱.۵. مسیرهای تکاملی واگرا

یکی از جذاب‌ترین جنبه‌های پاتوژنز مولکولی سرطان پستان، وجود مسیرهای تکاملی واگرا در زیرگروه‌های مختلف است. Liu و همکاران (۲۰۲۵) در یک مطالعه جامع بر روی هم‌گروه ۲۳,۲۴۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان، نشان دادند که مسیرهای تکاملی زیرگروه‌های مولکولی توسط انتخاب افتراقی و اپی‌ستازی انتخابی بین ژن‌های محرک هدایت می‌شوند.

در یک تحلیل ناآگاهانه از زیرگروه، مشخص شد که جهش‌های $H104VR PIK3CA$ و $H104VL$ و $KV00E SF3B1$ و چندین واریانت $TP53$ بیشترین انتخاب را تجربه می‌کنند (al et Liu, ۲۰۲۵). با این حال، سود انتخابی جهش‌ها در بین زیرگروه‌ها متفاوت بود. به عنوان مثال، جهش $H104VR PIK3CA$ حداکثر انتخاب را در زیرگروه لومینال A تجربه کرد، در حالی که جهش $TP53$ $II95T$ حداکثر انتخاب را در TNBC نشان داد. همچنین، $E587K PIK3CA$ انتخاب به‌طور معنی‌داری بالاتری در زیرگروه‌های لومینال A و B نسبت به TNBC تجربه کرد (al et Liu, ۲۰۲۵).

این تفاوت‌ها در انتخاب اختصاصی زیرگروه، نشان‌دهنده وابستگی زمینه‌ای اثرات جهش‌های محرک است و توضیح می‌دهد که چرا برخی جهش‌ها در برخی زیرگروه‌ها شایع‌تر هستند. به عنوان مثال، جهش‌های $PIK3CA$ که مسیر $PI3K/AKT/mTOR$ را فعال می‌کنند، در تومورهای وابسته به هورمون (لومینال) سود انتخابی بیشتری دارند، در حالی که جهش‌های $TP53$ که بی‌ثباتی ژنومی را افزایش می‌دهند، در TNBC که از پیش دارای ژنوم ناپایدار است، مزیت بیشتری دارند (al et Liu, ۲۰۲۵).

۲.۵. انتخاب مرحله‌ای و اپی‌ستازی

مطالعه Liu و همکاران (۲۰۲۵) همچنین نشان داد که جهش‌ها در مراحل مختلف پیشرفت سرطان، سود انتخابی متفاوتی دارند. جهش‌های $PIK3CA$ و $CDH1$ در مراحل اولیه کارسینوماز تحت انتخاب قوی‌تری قرار داشتند، در حالی که جهش‌های $TP53$ ، $ERBB2$ و چندین واریانت دیگر در مراحل سرطان انتخاب قوی‌تری تجربه کردند (al et Liu, ۲۰۲۵). این الگوی انتخاب مرحله‌ای نشان می‌دهد که نیازهای تکاملی تومور در طول پیشرفت تغییر می‌کند: در مراحل اولیه، افزایش تکثیر و بقا (از طریق $PIK3CA$ و $CDH1$) مزیت دارد، در حالی که در مراحل پیشرفته، فرار از نظارت ایمنی و مقاومت به درمان (از طریق $TP53$ و $ERBB2$) اهمیت بیشتری پیدا می‌کند (al et Liu, ۲۰۲۵).

این تفاوت‌ها در انتخاب اختصاصی زیرگروه و مرحله، تا حدودی توسط برهم‌کنش‌های اپی‌ستاتیک نامتقارن (هم‌افزایی و آنتاگونیستی) بین جهش‌های $PIK3CA$ ، $TP53$ ، $AKT1$ و $CDH1$ و سایر ژن‌های محرک توضیح داده می‌شود (al et Liu, ۲۰۲۵). اپی‌ستازی انتخابی به وضعیتی اطلاق می‌شود که در آن سود انتخابی یک جهش به حضور یا عدم حضور جهش‌های دیگر در همان سلول بستگی دارد. این برهم‌کنش‌ها ترتیب و ترکیب ترجیحی جهش‌ها را تعیین می‌کنند و مسیرهای تکاملی خاصی را برای هر زیرگروه ایجاد می‌کنند (al et Liu, ۲۰۲۵).

۳.۵. سه آرکی‌تایپ ژنومی سرطان پستان

مطالعه جامعی که توسط Lei و همکاران (۲۰۲۵) بر روی هم‌گروه ۱،۸۲۸ تومور پستان در مراحل پیش‌تهاجمی، تهاجمی اولیه و متاستاتیک با توالی‌یابی کل ژنوم و رونوشت‌برداری انجام شد، سه آرکی‌تایپ ژنومی غالب را در سرطان پستان شناسایی کرد:

۱. **TNBC** (زیرگروه‌های **IC10** و **ICER**): مشخصه این آرکیتایپ، بی‌ثباتی ژنومی منتشر، تکرارهای تاندم و

غنی‌سازی با امضاهای مشابه کمبود ترمیم هم‌ساخت (HRD) است (al et Lei, ۲۰۲۵).

۲. **خطر معمولی** - **ER+HER2** (زیرگروه‌های **IC3**، **ICER+**، **ICV** و **ICA**): این تومورها عمدتاً از نظر ژنومی

پایدار هستند و بار جهشی پایینی دارند، اگرچه در بیماری متاستاتیک بار جهشی افزایش می‌یابد (al et Lei, ۲۰۲۵).

۳. **خطر بالا** - **ER+HER2** و **HER2** (زیرگروه‌های **IC1**، **IC2**، **IC5**، **IC6** و **IC9**): این آرکیتایپ با تکثیرهای

کانونی پیچیده زود هنگام، از جمله DNA خارج کروموزومی (ecDNA) ناشی از ویرایش APOBEC3B در

حلقه‌های R القا شده توسط ER، مشخص می‌شود (al et Lei, ۲۰۲۵).

این سه آرکیتایپ ژنومی در یک هم‌گروه مستقل از ۲,۶۵۹ تومور اولیه تأیید شدند و نشان دادند که این الگوهای ساختاری پیچیده در

مراحل اولیه تومورزایی ایجاد می‌شوند، محیط میکروتومور را شکل می‌دهند و در بیماری متاستاتیک حفظ می‌شوند (al et Lei, ۲۰۲۵).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که تغییرات ساختاری پیچیده به استرس همانندسازی و فرار ایمنی کمک می‌کنند و در طول تکامل

تومور پایدار می‌مانند و آسیب‌پذیری‌های درمانی بالقوه‌ای را آشکار می‌سازند (al et Lei, ۲۰۲۵).

۶. تأثیر متقابل شبکه‌های سیگنالینگ در تعیین هویت زیرگروه‌ها

۱.۶. مسیرهای سیگنالینگ کلیدی

پاتوژنز مولکولی سرطان پستان توسط شبکه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ کلیدی شامل مسیر **ER**، **HER2**، **PI3K/AKT/mTOR**،

RAS/MAPK، **Wnt/β-catenin**، **JAK/STAT** و **Notch** تنظیم می‌شود (al et Lei, ۲۰۲۵; al et Parker, ۲۰۰۹).

این مسیرها نه تنها تکثیر، بقا و متاستاز سلول‌های توموری را کنترل می‌کنند، بلکه به مکانیسم‌های مقاومت ذاتی و اکتسابی در برابر

درمان‌های استاندارد نیز کمک می‌نمایند (al et Lei, ۲۰۲۵).

مسیر ER: سیگنالینگ ER از طریق مکانیسم‌های ژنومی و غیرژنومی، تکثیر را در تومورهای **ER+** هدایت می‌کند. مقاومت به

درمان‌های اندوکراین از جهش‌های **ESR1** (مانند **Y033VS**، **D53AG**) که منجر به فعال‌سازی مستقل از لیگاند ER می‌شود و فعال‌سازی

مسیرهای جایگزین مانند **PI3K/AKT/mTOR** ناشی می‌شود (al et Lei, ۲۰۲۵; al et Parker, ۲۰۰۹).

مسیر HER2: سیگنالینگ **HER2** با دیمریزاسیون گیرنده (همو- یا هترو دایمر با **EGFR** یا **HER3**) شروع می‌شود و منجر به

فسفریلاسیون خودکار و فعال‌سازی مسیرهای ترویج‌دهنده پیشرفت چرخه سلولی (**CCND1**)، ضدآپوپتوز (**BCL2**) و آنژیوژنز

(VEGF) می‌گردد (al et Lei, ۲۰۲۵). مقاومت به درمان‌های هدفمند HER2 با فعال‌سازی PI3K/AKT/mTOR، بیان اشکال بریده شده HER2 (p90HER2) و تقاطع مسیرها مرتبط است (al et Lei, ۲۰۲۵).

مسیر PI3K/AKT/mTOR: این مسیر در تومورهای HR+ و HER2+ دچار تنظیم نادرست شده و از بقای تومور حمایت می‌کند. جهش PIK3CA (حدود ۴۰ درصد تومورهای ER+) و از دست دادن PTEN، سیگنالینگ PI3K/AKT را افزایش داده و به مقاومت درمانی کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

مسیر RAS/MAPK: این مسیر در تومورهای HER2+ و TNBC حیاتی است و تکثیر را از طریق فعال‌سازی آبشار کینازی RAS-RAF-MEK-ERK هدایت می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

مسیرهای Wnt/ β -catenin و Notch: این مسیرها به حفظ سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) و EMT کمک می‌کنند، به ویژه در TNBC (al et Lei, ۲۰۲۳; Vindal, and Kumar, ۲۰۲۵).

مسیر JAK/STAT: سیگنالینگ JAK/STAT به فرار ایمنی تومور کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

۲.۶. تقاطع مسیرها و مقاومت درمانی

یکی از چالش‌های اساسی در درمان سرطان پستان، تقاطع گسترده بین مسیرهای سیگنالینگ است که به مقاومت ذاتی و اکتسابی کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵). به عنوان مثال، در تومورهای لومینال B، فعال‌سازی همزمان مسیرهای PI3K/AKT/mTOR و RAS/MAPK به دلیل تقاطع با گیرنده‌های فاکتور رشد، تکثیر را افزایش داده و به مقاومت نسبی به درمان‌های اندوکراین منجر می‌شود (al et Lei, ۲۰۲۵). به طور مشابه، در تومورهای HER2+، فعال‌سازی PI3K/AKT/mTOR و بیان p90HER2 به مقاومت علیه trastuzumab کمک می‌کند (al et Lei, ۲۰۲۵).

این تقاطع مسیرها، نیاز به رویکردهای ترکیبی را برجسته می‌سازد. به عنوان مثال، مهار دوگانه PI3K و MEK در تومورهای با مقاومت چندگانه بررسی شده است (al et Lei, ۲۰۲۵). همچنین، ترکیب مهارکننده‌های کیناز با مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی در زیرگروه‌های مقاوم مانند TNBC، پتانسیل درمانی قابل توجهی نشان داده است (al et Lei, ۲۰۲۵).

جدول ۲: مسیرهای سیگنالینگ کلیدی و نقش آنها در زیرگروه‌های سرطان پستان

مسیر سیگنالینگ	زیرگروه‌های غالب	نقش اصلی	مکانیسم‌های مقاومت
ER	لومینال A و B	تکثیر و بقای وابسته به هورمون	جهش ESRI، فعال‌سازی مسیرهای جایگزین
HER2	غنی از HER2، لومینال B	تکثیر تهاجمی، بقا و تهاجم	فعال‌سازی PI3K/AKT، p90HER2، تقاطع مسیرها
PI3K/AKT/mTOR	لومینال، +HER2، TNBC	بقا، متابولیسم، مقاومت به درمان	جهش PIK3CA، از دست دادن PTEN
RAS/MAPK	+HER2، TNBC	تکثیر، تمایز	فعال‌سازی RAS/RAF، مقاومت به مهار MEK
Wnt/ β -catenin	TNBC	حفظ CSCs، EMT	فعال‌سازی β -catenin
Notch	TNBC	حفظ CSCs، EMT	فعال‌سازی Notch
JAK/STAT	TNBC	فرار ایمنی	فعال‌سازی STAT3

منبع: (al et Lei, ۲۰۲۵; al et Parker, ۲۰۰۹)

۷. نقش واریانت‌های عملکردی در تنظیم بیان ژن

۱.۷. مکانیسم‌های تنظیمی واریانت‌های غیرکدکننده

بیشتر واریانت‌های ژنتیکی شناسایی شده توسط GWAS در مناطق غیرکدکننده ژنوم قرار دارند و درک مکانیسم دقیق تأثیر آنها بر خطر سرطان پستان یکی از چالش‌های اساسی محسوب می‌شود (al et Mir, ۲۰۲۴; al et Sun, ۲۰۲۴). این واریانت‌ها ممکن است از طریق تأثیر بر عناصر تنظیمی مانند تقویت‌کننده‌ها، سکوت‌کننده‌ها و مکان‌های اتصال فاکتورهای رونویسی، بیان ژن‌های هدف را تعدیل کنند (al et Sun, ۲۰۲۴).

یک مطالعه اخیر نشان داد که rs764702 (در پیوند ناقص با rs527116) با افزایش خطر سرطان پستان مرتبط است و مکانیسم عملکردی آن از طریق محور PCAT1A/miR-V59/SPRR3 عمل می‌کند (Oncology, Discover, ۲۰۲۵). این مطالعه با استفاده از آزمون گزارشگر ژن نشان داد که واریانت علی ممکن است rs764702 باشد نه rs527116. فاکتور رونویسی BARX2 به ناحیه اطراف rs764702 متصل می‌شود و تفاوت در میل اتصال بین آلل‌ها مشاهده شد. تقویت‌کننده حاوی rs764702 با پروموتور PCAT1A (محصول رونوشت مرتبط با سرطان پروستات ۱۸) برهم‌کنش دارد. کاهش بیان PCAT1A به طور معنی‌داری بیان SPRR3 و توانایی تکثیر، مهاجرت، ترمیم زخم و تشکیل کلنی سلول‌های پستانی را کاهش داد که تأیید می‌کند PCAT1A یک انکوژن برای سرطان پستان است. ترانسفکشن مهارکننده miR-V59 اثرات فوق را نجات داد و نشان داد که اثر PCAT1A بر سرطان پستان از طریق برهم‌کنش با این miRNA است. حذف ناحیه اطراف rs764702 با CRISPR/Cas9 به طور معنی‌داری بیان PCAT1A و

SPRR^۳ و همچنین توانایی تکثیر، مهاجرت، ترمیم زخم و تشکیل کلنی سلول‌های پستانی را کاهش داد (Oncology, Discover ۲۰۲۵).

۲.۷. غنی‌سازی عملکردی واریانت‌های اختصاصی زیرگروه

Sun و همکاران (۲۰۲۴) با استفاده از رویکردهای عملکردی پیشرفته، واریانت‌های کاندیدای علی را در چندین جایگاه اختصاصی زیرگروه شناسایی کردند. به عنوان مثال، در جایگاه rs17171605، ۳.۹۲۲۸، به عنوان یک SNP که فعالیت تقویت‌کنندگی GRHL۲ را تعدیل می‌کند، شناسایی شد. GRHL۲ یک فاکتور رونویسی است که در تمایز اپیتلیال و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با چسبندگی سلولی نقش دارد و کاهش بیان آن با EMT و تهاجم بیشتر در TNBC مرتبط است (al et Sun, ۲۰۲۴).

توزیع امتیاز پتانسیل عملکردی (FPS - Score Potential Functional) در میان واریانت‌های مجموعه معتبر نشان داد که تنها اقلیت کوچکی از این واریانت‌ها توسط چندین خط شواهد عملکردی (مانند اتصال فاکتور رونویسی، دسترسی کروماتین، نشانه‌های هیستون تقویت‌کننده) پشتیبانی می‌شوند (al et Sun, ۲۰۲۴). این یافته نشان می‌دهد که شناسایی واریانت‌های عملکردی واقعی در میان هزاران SNP مرتبط با GWAS نیازمند رویکردهای یکپارچه‌سازی چندوجهی است.

۸. چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده

۱.۸. چالش‌های ترجمه بالینی

علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه در درک پاتوژنز مولکولی زیرگروه‌های سرطان پستان از دیدگاه تعامل چندژنی، چالش‌های متعددی بر سر راه ترجمه بالینی این یافته‌ها وجود دارد (al et Roberts, ۲۰۲۳; al et Mir, ۲۰۲۴). یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، ناهمگونی جمعیتی و کاهش دقت PRS در جمعیت‌های غیراروپایی است (al et Roberts, ۲۰۲۳). اکثر مطالعات GWAS بر روی جمعیت‌های با نیای اروپایی متمرکز بوده‌اند و واریانت‌های شناسایی شده در این جمعیت‌ها، دقت پیش‌بینی کمتری در جمعیت‌های آفریقایی، اسپانیایی و آسیایی دارند (al et Martin, ۲۰۱۹; al et Roberts, ۲۰۲۳).

چالش دیگر، تفکیک واریانت‌های علی از واریانت‌های همراه (در پیوند ناقص) است (al et Sun, ۲۰۲۴). بیشتر واریانت‌های شناسایی شده در مناطق غیرکدکننده قرار دارند و درک مکانیسم دقیق تأثیر آنها بر فنوتیپ بیماری نیازمند رویکردهای عملکردی پیشرفته مانند ویرایش ژنوم با CRISPR/Cas۹، آزمون‌های گزارشگر ژن و نقشه‌برداری از تعاملات کروماتین است (al et Sun, ۲۰۲۴; Oncology, Discover ۲۰۲۵).

۲.۸. چشم‌اندازهای آینده و پزشکی دقیق

با وجود چالش‌ها، چشم‌انداز استفاده از تعامل چندژنی در پزشکی دقیق سرطان پستان بسیار امیدوارکننده است (al et Roberts, ۲۰۲۳; al et Lei, ۲۰۲۵). ترکیب PRS با عوامل خطر سنتی و بیومارکرهای مولکولی می‌تواند به غربالگری شخصی‌سازی شده، تشخیص زودهنگام و پیش‌گیری هدفمند کمک کند (al et Roberts, ۲۰۲۳).

رویکردهای نوین مانند تحلیل‌های CC-GWAS که واریانت‌های اختصاصی زیرگروه را شناسایی می‌کنند، می‌توانند به توسعه PRS‌های اختصاصی زیرگروه منجر شوند که خطر ابتلا به زیرگروه‌های خاص را پیش‌بینی می‌کنند (al et Sun, ۲۰۲۴). این رویکرد می‌تواند به انتخاب استراتژی‌های غربالگری و پیشگیری متناسب با پروفایل خطر فردی کمک کند.

علاوه بر این، درک مسیرهای تکاملی واگرا و انتخاب اختصاصی زیرگروه، می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند جدید و بهینه‌سازی رژیم‌های درمانی موجود کمک کند (al et Liu, ۲۰۲۵; al et Lei, ۲۰۲۵). به عنوان مثال، شناسایی آسیب‌پذیری‌های خاص در آرکیتایپ ژنومی ER+ با خطر بالا و HERT+، می‌تواند به توسعه مهارکننده‌های جدید هدفمند بر روی تکثیرهای پیچیده و DNA خارج کروموزومی منجر شود (al et Lei, ۲۰۲۵).

فن‌آوری‌های نوظهور مانند رونوشت‌برداری فضایی (Transcriptomics Spatial) و هوش مصنوعی (AI) نیز در حال تغییر چشم‌انداز تحقیقات و درمان سرطان پستان هستند (al et Lei, ۲۰۲۵). رونوشت‌برداری فضایی، پویایی‌های محیط میکروتومور را آشکار می‌کند و برهم‌کنش‌های سلول‌های ایمنی و ناهمگونی را برای هدایت استراتژی‌های ایمنی‌درمانی شناسایی می‌نماید (al et Lei, ۲۰۲۵). رویکردهای مبتنی بر AI، کشف بیومارکر، پیش‌بینی مقاومت درمانی و بهینه‌سازی درمان شخصی‌سازی شده را با یکپارچه‌سازی داده‌های چند-omics- تسهیل می‌کنند (al et Lei, ۲۰۲۵).

۹. نتیجه‌گیری

پاتوژنز مولکولی زیرگروه‌های سرطان پستان از دیدگاه تعامل چندژنی، یک چارچوب پیچیده و پویا را آشکار می‌سازد که در آن هزاران واریانت ژنتیکی با نفوذ پایین، از طریق شبکه‌های تنظیم ژن و انتخاب تکاملی، هویت مولکولی و رفتار بالینی زیرگروه‌های مختلف را تعیین می‌کنند. زیرگروه‌های لومینال A، لومینال B، غنی از HERT و TNBC هر یک دارای معماری ژنتیکی، مسیرهای سیگنالینگ و آرکیتایپ‌های ژنومی متمایزی هستند که پیش‌آگهی و پاسخ به درمان را شکل می‌دهند (al et Parker, ۲۰۰۹; al et Lei, ۲۰۲۵).

امتیازهای خطر چندژنی (PRS) به عنوان ابزارهای قدرتمندی برای یکپارچه‌سازی اثرات تجمعی واریانت‌های متعدد و پیش‌بینی خطر ابتلا به زیرگروه‌های خاص ظهور کرده‌اند (al et Roberts, ۲۰۲۳; al et Sun, ۲۰۲۴). تحلیل‌های ارتباطی مورد-مورد در سطح ژنوم (CC-GWAS) توانسته‌اند واریانت‌های اختصاصی زیرگروه را شناسایی کنند که می‌توانند خطر تشخیص TNBC را در مقایسه با سرطان لومینال تا دو برابر افزایش دهند (al et Sun, ۲۰۲۴).

مدل‌سازی شبکه‌های تنظیم ژن، ژن‌های محرک مشترکی را در انتقال بافت از سالم به توموری شناسایی کرده است که در مسیرهای کلیدی مانند Wnt، Notch، NF- κ B و غنی‌سازی شده‌اند (Vindal, and Kumar, ۲۰۲۳). انتخاب تکاملی و اپی‌ستازی انتخابی بین ژن‌های محرک مانند PIK3CA، TP53 و ERBB2، مسیرهای تکاملی و اگرای زیرگروه‌ها را شکل می‌دهند و تفاوت‌های مشاهده‌شده در پروفایل جهش و رفتار بالینی را توجیه می‌کنند (al et Liu, ۲۰۲۵).

با وجود چالش‌هایی مانند ناهمگونی جمعیتی و پیچیدگی تفسیر واریانت‌های غیرکدکننده، درک تعامل چندژنی در سرطان پستان، مسیرهای جدیدی برای پزشکی دقیق، غربالگری شخصی‌سازی شده و درمان هدفمند فراهم می‌کند. تحقیقات آینده با تمرکز بر یکپارچه‌سازی داده‌های چند-omics، استفاده از فن‌آوری‌های نوین مانند رونوشت‌برداری فضایی و هوش مصنوعی، و انجام کارآزمایی‌های بالینی در جمعیت‌های متنوع، می‌تواند به تحقق وعده پزشکی دقیق در مدیریت سرطان پستان کمک شایانی نماید.

منابع

۱. Ciriello, G., Gatza, M. L., Beck, A. H., Wilkerson, M. D., Rhie, S. K., Pastore, A., Zhang, H., McLellan, M., Yau, C., Kandoth, C., Bowlby, R., Shen, H., Hayward, S., Meier, R., Field, S., Mardis, E. R., Noble, W. S., & Perou, C. M). ۲۰۱۳. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell*, ۱۵۵(۲), ۴۶۲-۴۷۷.
۲. Dai, X., Xiang, L., Li, T., & Bai, Z). ۲۰۱۵. Cancer hallmarks, biomarkers and breast cancer molecular subtypes *Journal of Cancer*, ۷(۱), ۱۲۸۱-۱۲۹۴.
۳. Discover Oncology). ۲۰۲۵. rs7۰۴۷۰۲ confers breast cancer risk by influencing PCAT1A/miR-V59/SPRR3 axis. *Discover Oncology*, ۱۶(۱), ۱-۱۳.
۴. Kumar, S., & Vindal, V). ۲۰۲۳. Estimating drivers of breast tissue transitions from normal to tumor state. *Biomedical Journal*, ۴۷(۱), ۱۰۰-۱۱۲.
۵. Lehman, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., & Pietenpol, J. A). ۲۰۱۱. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes

- and preclinical models for selection of targeted therapies *Journal of Clinical Investigation*, ۱۲۱(۷), ۲۷۵۰-۲۷۶۷.
۶. Lei, M., Chen, Y., Liang, Y., Wang, X., Zhang, W., & Liu, Y). ۲۰۲۵. (Complex rearrangements fuel ER+ and HER2+ breast tumours *Nature*, ۶۳۸(۸۰۵۰), ۵۱۰-۵۱۸.
۷. Liu, J., Dasari, K., Fisk, N., Kravitz, C., Pusztai, L., & Townsend, J). ۲۰۲۵. (Divergent evolutionary trajectories of the molecular subtypes of breast cancer are driven by differential selection and selective epistasis *Cancer Research*, ۸۵(۸_Supplement_۱), ۲۶۷۱.
۸. Martin, A.R., Kanai, M., Kamatani, Y., Okada, Y., Neale, B.M., & Daly, M.J). ۲۰۱۹. (Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities *Nature Genetics*, ۵۱(۴), ۵۸۴-۵۹۱.
۹. Mavaddat, N., Michailidou, K., Dennis, J., Lush, M., Fachal, L., Lee, A., Tyrer, J.P., Chen, T.H., Wang, Q., Bolla, M.K., Yang, X., Adank, M.A., Ahearn, T., Aittomäki, K., Allen, J., Andrulis, I.L., Anton-Culver, H., Antonenkova, N.N., Arndt, V., ... & Easton, D.F). ۲۰۱۹. (Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes *American Journal of Human Genetics*, ۱۰۴(۱), ۲۱-۳۴.
۱۰. Mir, M.M., Al Ameer, A.Y., Sohail, S.K., Rizvi, S.F., Alfaifi, J., Mir, S.M., & Adam, M.I.E). ۲۰۲۴. (Breast Cancer Genetics, Immunology, and Immunotherapy: An Interdisciplinary Approach *Interdisciplinary Cancer Research*, ۶۳-۸۸.
۱۱. Parker, J.S., Mullins, M., Cheang, M.C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T., Davies, S., Fauron, C., He, X., Hu, Z., Quackenbush, J.F., Stijleman, I.J., Palazzo, J., Marron, J.S., Nobel, A.B., Mardis, E., Nielsen, T.O., Ellis, M.J., Perou, C.M., & Bernard, P.S). ۲۰۰۹. (Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes *Journal of Clinical Oncology*, ۲۷(۸), ۱۱۶۰-۱۱۶۷.
۱۲. Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lønning, P.E., Børresen-Dale, A.L., Brown, P.O., & Botstein, D). ۲۰۰۰. (Molecular portraits of human breast tumours *Nature*, ۴۰۶(۶۷۹۷), ۷۴۷-۷۵۲.
۱۳. Roberts, E., Howell, S.J., & Evans, D.G.R). ۲۰۲۳. (Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction *Breast*, ۶۷, ۷۱-۷۷.

-
۱۴. Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., Lønning, P. E., & Børresen-Dale, A. L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(19), 10869-10874.
۱۵. Sun, X., Verma, S. P., Jia, G., Zhang, Y., Wang, H., Li, H., Chen, S., Liu, J., Li, Y., Wang, P., Zhang, J., Zhao, Y., Guo, Y., Liu, L., Chen, F., Li, Y., & Zheng, W. (2024). Case-case genome-wide analyses identify subtype-informative variants that confer risk for breast cancer. *Cancer Research*, 84(15), 2443-2456.
۱۶. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249.
۱۷. World Health Organization. (2023). *Global health estimates: Breast cancer*. Geneva: World Health Organization.
۱۸. Zhang, F., Ding, K., & Zhang, L. M. (2025). The role of the gut microbiota in neuropsychiatric disorders and therapy. *Ageing Research Reviews*, 112, 102894.