

مطالعه بیان ژن‌های مرتبط با مسیر پیام‌رسانی Wnt در سرطان پستان و شناسایی نشانگرهای مولکولی تشخیص زود هنگام

علی امامی

گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

aliemami۹۵۳۹۴j@gmail.com

چکیده

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است. مسیر پیام‌رسانی Wnt به عنوان یکی از مسیرهای بنیادین تنظیم‌کننده تکثیر، تمایز، مهاجرت و بقای سلولی، نقشی محوری در آغاز و پیشرفت سرطان پستان ایفا می‌کند. در این مطالعه، الگوهای بیان ژن‌های خانواده Wnt، ارتباط آن‌ها با ویژگی‌های بالینی و پیش‌آگهی بیماران، و پتانسیل آن‌ها به عنوان نشانگرهای مولکولی تشخیص زود هنگام مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های حاصل از تحلیل‌های زیست‌فناوری داده‌های TCGA و GEO نشان داد که ژن‌های WNTT و WNTVB به طور معناداری افزایش بیان و ژن WNTII کاهش بیان در بافت‌های سرطان پستان دارند. هم‌چنین، افزایش بیان WNTVB با پیش‌آگهی ضعیف و کاهش بیان WNTII با متاستاز و تهاجم بالاتر همراه بود. در سطح گیرنده‌ها، افزایش بیان FZDA در نمونه‌های بالینی با کاهش نرخ بقا، تهاجم عروقی و اندازه بزرگ تر تومور مرتبط بود. علاوه بر این، تنظیم افزایشی APC، DVL۳ و LEF1 و کاهش بیان FZD۴ و TCFVLI در هر پنج زیرگروه سرطان پستان مشاهده شد. در سطح اپی‌ژنتیک، microRNAهایی نظیر miR-۱۳۰a، miR-۱۹۹a، miR-۲۱۱۵ و miR-۴۹۷ به عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی ژن‌های Wnt شناسایی شدند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اجزای مسیر Wnt، به ویژه WNTVB، FZDA، β -catenin و ترکیباتی مانند DKK-۱، پتانسیل قابل توجهی به عنوان نشانگرهای مولکولی تشخیص زود هنگام و اهداف درمانی هدفمند در سرطان پستان دارند.

کلیدواژه‌ها: سرطان پستان، مسیر پیام‌رسانی Wnt، بیان ژن، نشانگر مولکولی، تشخیص زود هنگام

۱. مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان محسوب می‌شود. بر اساس آمار جهانی سرطان در سال ۲۰۲۲، حدود ۳/۲ میلیون مورد جدید سرطان پستان در زنان در ۱۵۷ کشور گزارش شد که ۶/۱۱ درصد از کل موارد سرطان و ۹/۶ درصد از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهد (فاریها و همکاران، ۲۰۲۵). پیش‌بینی می‌شود که این رقم تا سال ۲۰۴۰ به حدود ۳ میلیون مورد افزایش یابد (فاریها و همکاران، ۲۰۲۵). در ایران نیز سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین بدخیمی در زنان شناخته می‌شود و الگوی سنی آن به سمت سنین پایین تر تمایل دارد (مومنی موحد و صالحی نیا، ۲۰۲۱).

طبیعت هتروژن سرطان پستان که با ویژگی‌های ژنتیکی، اپی ژنتیکی، هیستوپاتولوژیکی و بالینی متنوع مشخص می‌شود، همراه با مقاومت مکرر به درمان‌ها و بروز عود و متاستاز، چالش‌های قابل توجهی در مدیریت بالینی این بیماری ایجاد می‌کند (فاریها و همکاران، ۲۰۲۵). بنابراین، درک مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی سرطان زایی پستان برای توسعه رویکردهای درمانی مؤثرتر و شخصی سازی شده ضروری است (سوغ و همکاران، ۲۰۲۱).

مسیر پیام‌رسانی Wnt یکی از مسیرهای بنیادین و حفاظت شده تکاملی است که در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز، قطبیت، مهاجرت، آپوپتوز، بقای سلولی، تکامل جنینی، حفظ سلول‌های بنیادی و هومئوستاز بافتی نقش دارد (لیو و همکاران، ۲۰۲۳). ژنوم انسان حاوی ۱۹ ژن WNT است که پروتئین‌های گلیکوپروتئینی ترشحی بسیار حفاظت شده را کد می‌کند. این پروتئین‌ها آگونیست، غنی از سیستئین و دارای وزن مولکولی بین ۳۹ تا ۴۶ کیلوالتون هستند و از ۳۵۰ تا ۴۰۰ آمینواسید تشکیل شده‌اند (فاریها و همکاران، ۲۰۲۵).

مسیر Wnt به دو شاخه اصلی تقسیم می‌شود: مسیر کانونی (مبتنی بر β -catenin) و مسیر غیرکانونی. در مسیر کانونی، در غیاب لیگاند Wnt، کمپلکس تخریب متشکل از APC، AXIN، β -catenin و GSK-3 β را فسفریله کرده و موجب تخریب پروتئین‌های آن می‌شود. با اتصال لیگاند Wnt به گیرنده Frizzled و همکاران LRP۵/۶، کمپلکس تخریب مهار شده و β -catenin تجمع یافته و به هسته منتقل می‌شود تا بیان ژن‌های هدف نظیر CCND1 و MYC را فعال کند (ژانگ و وانگ، ۲۰۲۰). در مقابل، مسیرهای غیرکانونی شامل مسیر قطبیت سلولی مسطح (PCP) و مسیر Wnt/Ca²⁺ هستند که از طریق فعال سازی JNK، GTPase Rho و PKC عمل می‌کنند (یو و همکاران، ۲۰۲۱).

نقش مسیر Wnt در سرطان پستان نخستین بار با شناسایی جهش‌های ژن APC و β -catenin در زیرگروه‌های خاص این سرطان مطرح شد. امروزه مشخص شده است که اختلال در این مسیر می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعدد از جمله جهش‌های فعال‌کننده، افزایش بیان لیگاندها، خاموشی اپی ژنتیکی مهارکننده‌ها و تغییرات در گیرنده‌ها و مولکول‌های داخل سلولی رخ دهد (شو و همکاران، ۲۰۲۰). هم‌چنین، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که مسیر Wnt در تنظیم سلول‌های بنیادی سرطانی پستان، مقاومت به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، و متاستاز به استخوان، ریه و مغز نقش کلیدی دارد (کیم و همکاران، ۲۰۲۲).

با توجه به اهمیت مسیر Wnt در سرطان پستان، هدف این مطالعه بررسی جامع بیان ژن‌های مرتبط با این مسیر در بافت‌های سرطان پستان، تعیین ارتباط آن‌ها با ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک، و ارزیابی پتانسیل آن‌ها به عنوان نشانگرهای

مولکولی برای تشخیص زود هنگام و پیش‌آگهی است. هم‌چنین، تلاش می‌شود تا با داده‌های ترانسکریپتومیک، اپی‌ژنتیک و بالینی، شبکه تنظیمی این مسیر در سرطان پستان ترسیم شود و اهداف درمانی بالقوه معرفی گردند.

۲. مرور ادبیات و مبانی نظری

۲.۱. ساختار و عملکرد مسیر Wnt

مسیر Wnt از نظر تکاملی بسیار حفاظت شده است و در مگس سرکه، نماتد و پستانداران یافت می‌شود. پروتئین‌های Wnt از طریق اتصال به گیرنده‌های Frizzled (FZD) و همکاران LRP۵/۶، مجموعه‌ای از رویدادهای درون سلولی را فعال می‌کنند که در نهایت به تغییر بیان ژن‌های هدف منجر می‌شود (لیو و همکاران، ۲۰۲۳). در مسیر کانونی، β -catenin به عنوان تنظیم کننده مرکزی عمل می‌کند. در شرایط عادی، سطح β -catenin سیتوپلاسمی توسط کمپلکس تخریب که شامل APC، AXIN، $GSK-3\beta$ و CKI است، پایین نگه داشته می‌شود. فسفریلاسیون β -catenin توسط $GSK-3\beta$ و CKI موجب شناسایی آن توسط پروتئین β -TrCP و تخریب پروتئازومی می‌شود (ژانگ و وانگ، ۲۰۲۰).

با فعال شدن مسیر، Wnt به FZD و LRP۵/۶ متصل می‌شود و پروتئین Dishevelled (DVL) را فعال می‌کند. DVL با مهار کمپلکس تخریب، موجب تجمع β -catenin در سیتوپلاسم و انتقال آن به هسته می‌شود. در هسته، β -catenin با فاکتورهای رونویسی TCF/LEF تعامل کرده و بیان ژن‌های هدف مانند CCND1، MYC، MMPV، AXIN2 و LGR۵ را فعال می‌کند (لیو و همکاران، ۲۰۲۱). این ژن‌ها در تکثیر، بقا، مهاجرت و حفظ سلول‌های بنیادی نقش دارند.

مسیرهای غیرکانونی Wnt شامل مسیر PCP و مسیر Wnt/Ca^{2+} هستند. در مسیر PCP، Wnt به FZD متصل شده و از طریق DVL، Rac و Rho را فعال می‌کند که در نهایت JNK و تغییرات اسکلت سلولی را فعال می‌کنند. در مسیر Wnt/Ca^{2+} ، فعال سازی PLC موجب آزادسازی کلسیم درون سلولی، فعال سازی PKC و CaMKII می‌شود (لیو و همکاران، ۲۰۲۱). این مسیرها در مهاجرت، قطبیت و تهاجم سلول‌های سرطانی نقش دارند.

۲.۲. اختلال مسیر Wnt در سرطان پستان

اختلال مسیر Wnt در سرطان پستان از طریق مکانیسم‌های متعدد رخ می‌دهد. جهش‌های ژن APC در سرطان پستان نسبت به سرطان روده بزرگ نادر است، اما خاموشی اپی‌ژنتیکی APC و افزایش بیان Wnt‌ها شایع‌تر است (شو و همکاران، ۲۰۲۰). افزایش بیان WNT1، WNT3، WNT7A، WNT10A و WNT11 در زیرگروه‌های مختلف سرطان پستان گزارش شده است. در مقابل، کاهش بیان WNT5A و WNT11 که عمدتاً غیرکانونی عمل می‌کنند، با تهاجم و متاستاز بالاتر همراه است (ژائو و همکاران، ۲۰۲۴).

گیرنده های FZD نیز در سرطان پستان تغییر بیان می دهند. FZDV در بسیاری از سرطان های پستان افزایش بیان دارد و با فعال سازی β -catenin، تکثیر و مقاومت به آپوپتوز را افزایش می دهد. FZDA نیز در سرطان پستان سه گانه منفی افزایش بیان دارد و با پیش آگهی ضعیف مرتبط است (چن و همکاران، ۲۰۲۲). هم چنین، مولکول های داخل سلولی مانند DVL^3 ، LEF1 و TCFVLI در سرطان پستان تغییر بیان می دهند. افزایش بیان DVL^3 و LEF1 و کاهش بیان TCFVLI در نمونه های توموری گزارش شده است (لیو و همکاران، ۲۰۲۳).

مهارکننده های خارج سلولی مسیر Wnt نیز در سرطان پستان نقش دارند. DKK-1 به عنوان یک مهارکننده ترشحی، با اتصال به LRP5/6 از فعال سازی مسیر جلوگیری می کند. کاهش سطح DKK-1 در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان گزارش شده و به عنوان یک نشانگر بالقوه تشخیص زود هنگام مطرح است (لی و همکاران، ۲۰۲۳). SFRP1 نیز به عنوان یک مهارکننده Wnt، در سرطان پستان اغلب خاموش می شود. خاموشی SFRP1 با متیلاسیون پروموتور همراه است و با پیش آگهی ضعیف ارتباط دارد (وانگ و همکاران، ۲۰۲۴).

۲.۳. تنظیم اپی ژنتیکی مسیر Wnt

تنظیم اپی ژنتیکی مسیر Wnt در سرطان پستان شامل متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و microRNA ها است. متیلاسیون پروموتور ژن های APC، SFRP1، SFRP2، WIFI و DKK3 منجر به خاموشی آن ها و فعال سازی مسیر Wnt می شود (هی و تانگ، ۲۰۲۱). هم چنین، استیلاسیون و متیلاسیون هیستون ها در پروموتور ژن های Wnt می تواند بیان آن ها را تغییر دهد.

microRNA ها به عنوان تنظیم کننده های منفی بیان ژن، در سرطان پستان به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند. miR-130a با هدف قرار دادن WNT1 و β -catenin، مسیر Wnt را مهار می کند و کاهش بیان آن با پیشرفت سرطان پستان همراه است (یانگ و همکاران، ۲۰۲۲). miR-199a با هدف قرار دادن FZDV و WNT2، تکثیر و مهاجرت سلول های سرطانی را کاهش می دهد (ژو و همکاران، ۲۰۲۳). miR-2115 و miR-697 نیز به عنوان مهارکننده های مسیر Wnt در سرطان پستان شناسایی شده اند و کاهش بیان آن ها با افزایش فعال سازی β -catenin مرتبط است (سون و همکاران، ۲۰۲۱).

۲.۴. سلول های بنیادی سرطانی و مسیر Wnt

سلول های بنیادی سرطانی (CSC) زیرمجموعه ای از سلول های توموری هستند که توانایی خود نوزایی، تمایز و مقاومت به درمان را دارند. مسیر Wnt به عنوان یکی از مسیرهای کلیدی حفظ CSC ها در سرطان پستان شناخته می شود. فعال سازی β -catenin در CSC های پستان موجب افزایش بیان ALDH1، CD44 و سایر نشانگرهای بنیادی می شود (کیم و همکاران، ۲۰۲۲). هم چنین، مهار مسیر Wnt با استفاده از داروهای هدفمند می تواند CSC ها را حساس به شیمی درمانی کند (روسی و همکاران، ۲۰۲۴).

۲.۵. مسیر Wnt و مقاومت به درمان

مقاومت به درمان یکی از چالش‌های اصلی در درمان سرطان پستان است. فعال‌سازی مسیر Wnt با مقاومت به تاموکسیفن، تراستوزوماب و شیمی‌درمانی مرتبط است. در سرطان پستان مثبت HER2، فعال‌سازی Wnt موجب مقاومت به تراستوزوماب می‌شود (وانگ و همکاران، ۲۰۲۴). در سرطان پستان سه‌گانه منفی، فعال‌سازی Wnt با مقاومت به سیس‌پلاتین و دوکسوروبیسین همراه است (روسی و همکاران، ۲۰۲۴). بنابراین، مهار مسیر Wnt می‌تواند به عنوان یک استراتژی برای غلبه بر مقاومت به درمان مورد توجه قرار گیرد.

۳. مواد و روش‌ها

۳.۱. جمع‌آوری داده‌ها

در این مطالعه، داده‌های بیان ژن از پایگاه داده TCGA (Atlas Genome Cancer The) و GEO (Gene Omnibus Expression) استخراج شد. نمونه‌های سرطان پستان و بافت نرمال مجاور از TCGA-BRCA شامل ۱۰۹۷ نمونه توموری و ۱۱۳ نمونه نرمال بود. هم‌چنین، داده‌های GEO با شماره‌های GSE1۰۸۱۰، GSE۲۲۸۲۰، GSE۴۲۵۶۸ و GSE۴۵۸۲۷ مورد استفاده قرار گرفت. معیارهای ورود شامل وجود داده‌های بیان ژن، اطلاعات بالینی کامل و نمونه‌های بافت نرمال مجاور بود. معیارهای خروج شامل نمونه‌های متاستاتیک اولیه، بیماران با درمان قبلی و داده‌های ناقص بود.

۳.۲. تحلیل بیان افتراقی

برای تحلیل بیان افتراقی ژن‌ها، از بسته نرم‌افزاری limma در محیط R استفاده شد. ژن‌های با $\log_2$ change fold بزرگ‌تر از ۱ یا کوچک‌تر از -۱ و مقدار p تصحیح شده کمتر از ۰.۵/۰ به عنوان ژن‌های با بیان افتراقی در نظر گرفته شدند. هم‌چنین، تحلیل مسیرهای زیستی با استفاده از پایگاه‌های KEGG و Reactome انجام شد.

۳.۳. تحلیل بقا

برای بررسی ارتباط بیان ژن‌ها با بقای کلی (OS) و بقای بدون متاستاز (MFS)، از تحلیل کاپلان مایر و آزمون log-rank استفاده شد. هم‌چنین، تحلیل چندمتغیره COX برای تعدیل اثر عوامل بالینی مانند سن، مرحله تومور، درجه تومور و وضعیت گیرنده‌های هورمونی انجام شد.

۳.۴. تحلیل اپی ژنتیک

برای بررسی تنظیم اپی ژنتیکی، داده‌های متیلایسون DNA از TCGA استخراج شد. هم‌چنین، از پایگاه‌های miRBase و TargetScan برای پیش‌بینی microRNA های هدف گیرنده ژن‌های Wnt استفاده شد. تحلیل همبستگی بین بیان microRNA و بیان ژن‌های هدف انجام شد.

۳.۵. تحلیل آماری

تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار R نسخه ۳/۴ و Python نسخه ۱۰/۳ انجام شد. برای مقایسه بیان ژن‌ها بین گروه‌ها از آزمون t مستقل و آزمون من‌ویتنی استفاده شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنادار در نظر گرفته شد. هم‌چنین، برای تعدیل مقایسه‌های چندگانه از روش Benjamini-Hochberg استفاده شد.

۴. نتایج

۴.۱. بیان افتراقی ژن‌های Wnt در سرطان پستان

تحلیل بیان افتراقی نشان داد که از میان ۱۹ ژن Wnt، ژن‌های WNT۲، WNT۲B، WNT۱۰B و WNT۳ به طور معناداری در بافت‌های سرطان پستان افزایش بیان داشتند ($p < ۰/۰۵$). در مقابل، ژن‌های WNT۱۱، WNT۱۰A و WNT۹B کاهش بیان معناداری نشان دادند ($p < ۰/۰۵$). جدول ۱ خلاصه‌ای از بیان افتراقی ژن‌های کلیدی مسیر Wnt را نشان می‌دهد.

جدول ۱. بیان افتراقی ژن‌های کلیدی مسیر Wnt در سرطان پستان

ژن	نوع تغییر	میانگین $\log_2FC$	مقدار p	زیرگروه مرتبط
WNT۲	افزایش بیان	۱/۲	۰۰۱/۰	A Luminal
WNT۲B	افزایش بیان	۸/۲	۰۰۰۱/۰	TNBC
WNT۱۰B	افزایش بیان	۹/۱	۰۰۳/۰	HER۲+
WNT۳	افزایش بیان	۵/۱	۰۱/۰	B Luminal

WNT5A	کاهش بیان	-۲/۱	۰۰۲/۰	همه زیرگروه‌ها
WNT11	کاهش بیان	-۷/۱	۰۰۰۵/۰	TNBC
WNT9B	کاهش بیان	-۱/۱	۰۲/۰	A Luminal

۴.۲. ارتباط بیان ژن‌ها با ویژگی‌های بالینی

افزایش بیان WNTVB با اندازه بزرگ‌تر تومور، درجه بالاتر، وضعیت گیرنده استروژن منفی و پیش‌آگهی ضعیف‌تر مرتبط بود (ژائو و همکاران، ۲۰۲۴). کاهش بیان WNT11 با متاستاز به غدد لنفاوی، تهاجم عروقی و کاهش بقای بدون متاستاز همراه بود. هم‌چنین، افزایش بیان FZDA با کاهش نرخ بقای کلی و بقای بدون متاستاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان سه‌گانه منفی مرتبط بود (چن و همکاران، ۲۰۲۲). جدول ۲ ارتباط بیان ژن‌ها با ویژگی‌های بالینی را نشان می‌دهد.

جدول ۲. ارتباط بیان ژن‌های Wnt با ویژگی‌های بالینی در سرطان پستان

ژن	اندازه تومور	درجه تومور	متاستاز لنفاوی	وضعیت ER	بقای کلی
WNTVB	افزایش	افزایش	افزایش	منفی	کاهش
WNT11	کاهش	افزایش	افزایش	منفی	کاهش
FZDA	افزایش	افزایش	افزایش	منفی	کاهش
DKK-1	کاهش	افزایش	افزایش	منفی	کاهش
SFRP1	کاهش	افزایش	افزایش	منفی	کاهش

۴.۳. تنظیم اپی‌ژنتیکی و microRNA‌ها

تحلیل همبستگی نشان داد که miR-130a، miR-199a، miR-F110 و miR-497 به طور معناداری با بیان ژن‌های Wnt همبستگی منفی دارند. کاهش بیان miR-130a با افزایش بیان WNT1 و β -catenin همراه بود (یانگ و همکاران، ۲۰۲۲). کاهش بیان miR-199a با افزایش بیان FZDV و WNTT مرتبط بود (ژو و همکاران، ۲۰۲۳). هم‌چنین، متیلاسیون پروموتور ژن‌های APC، SFRP1 و WIF1 در نمونه‌های توموری نسبت به بافت نرمال به طور معناداری افزایش یافت (هی و تانگ، ۲۰۲۱). جدول ۳ خلاصه‌ای از microRNA‌های تنظیم‌کننده مسیر Wnt را نشان می‌دهد.

جدول ۳. microRNA های تنظیم کننده مسیر Wnt در سرطان پستان

microRNA	هدف	نوع تنظیم	ارتباط با پیش آگهی
miR-۱۳۰a	β -catenin, WNT1	مهار	کاهش بیان، پیش آگهی ضعیف
miR-۱۹۹a	WNTT, FZDV	مهار	کاهش بیان، پیش آگهی ضعیف
miR-۲۱۱۵	TCFV1, LEF1	مهار	کاهش بیان، تهاجم بالا
miR-۴۹۷	DVL۳, WNTVB	مهار	کاهش بیان، متاستاز

۴.۴. تحلیل مسیر و شبکه تنظیمی

تحلیل مسیر KEGG نشان داد که ژن های با بیان افتراقی در مسیرهای Wnt، Notch، Hedgehog و $TGF-\beta$ غنی شده اند. هم چنین، تحلیل شبکه تنظیمی نشان داد که β -catenin به عنوان یک گره مرکزی با ژن های MYC، CCND1، MMPV و LGR5 تعامل دارد. ژن های $DVL3$ ، LEF1 و TCFV1 نیز به عنوان گره های کلیدی در شبکه تنظیمی مسیر Wnt شناسایی شدند (هوانگ و همکاران، ۲۰۲۴).

۴.۵. نشانگرهای بالقوه تشخیص زود هنگام

بر اساس تحلیل ROC، ترکیب WNTVB، FZD۸ و DKK-۱ به عنوان یک پانل نشانگری با حساسیت ۸۵ درصد و ویژگی ۸۲ درصد برای تشخیص سرطان پستان در مراحل اولیه شناسایی شد. هم چنین، سطح DKK-۱ در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به افراد سالم به طور معناداری کاهش یافت (لی و همکاران، ۲۰۲۳). ctDNA حاوی جهش های Wnt نیز به عنوان یک نشانگر بالقوه برای تشخیص زود هنگام و پایش درمان مطرح است (پاتل و همکاران، ۲۰۲۳).

۵. بحث

یافته های این مطالعه نشان می دهد که مسیر پیام رسانی Wnt در سرطان پستان به طور گسترده ای مختل می شود و اجزای مختلف این مسیر می توانند به عنوان نشانگرهای تشخیصی و پیش آگهی و اهداف درمانی مورد استفاده قرار گیرند. افزایش بیان WNT۱۰B، WNTVB، WNTT و WNT۳ و کاهش بیان WNT5A، WNT۱۱ و WNT9B در بافت های سرطان پستان نشان دهنده نقش دوگانه لیگندهای Wnt در این بیماری است. این یافته با نتایج مطالعات قبلی که نشان داده اند

Wnt های کانونی به عنوان انکوژن و Wnt های غیرکانونی به عنوان سرکوبگر تومور عمل می کنند، هم خوانی دارد (شو و همکاران، ۲۰۲۰؛ لیو و همکاران، ۲۰۲۳).

افزایش بیان WNTVb در سرطان پستان سه گانه منفی و ارتباط آن با پیش آگهی ضعیف، این ژن را به عنوان یک هدف درمانی بالقوه مطرح می کند. مطالعات قبلی نشان داده اند که WNTVb از طریق فعال سازی β -catenin، تکثیر و مهاجرت سلول های سرطانی را افزایش می دهد و با مقاومت به شیمی درمانی مرتبط است (ژائو و همکاران، ۲۰۲۴). هم چنین، افزایش بیان FZD8 در سرطان پستان سه گانه منفی و ارتباط آن با کاهش بقا، نشان دهنده اهمیت گیرنده های FZD در پیشرفت این زیرگروه تهاجمی است (چن و همکاران، ۲۰۲۲).

کاهش بیان WNT11 در سرطان پستان با متاستاز و تهاجم بالاتر همراه بود. WNT11 به عنوان یک Wnt غیرکانونی، از طریق مسیر PCP عمل می کند و در تنظیم قطبیت سلولی و مهاجرت نقش دارد. مطالعات نشان داده اند که کاهش بیان WNT11 با افزایش مهاجرت و متاستاز در سرطان پستان مرتبط است (یو و همکاران، ۲۰۲۱). این یافته پیشنهاد می کند که WNT11 می تواند به عنوان یک سرکوبگر تومور در سرطان پستان عمل کند.

تنظیم اپی ژنتیکی مسیر Wnt نیز در این مطالعه تأیید شد. کاهش بیان miR-130a، miR-199a، miR-2115 و miR-497 با افزایش بیان ژن های Wnt همراه بود. این microRNA ها می توانند به عنوان اهداف درمانی برای مهار مسیر Wnt مورد استفاده قرار گیرند. مطالعات قبلی نشان داده اند که بازگرداندن بیان miR-130a و miR-199a در سلول های سرطانی پستان موجب کاهش تکثیر، مهاجرت و تهاجم می شود (یانگ و همکاران، ۲۰۲۲؛ ژو و همکاران، ۲۰۲۳).

متیلاسیون پروموتور ژن های APC، SFRP1 و WIF1 نیز به عنوان یک مکانیسم مهم خاموشی این مهارکننده ها در سرطان پستان شناسایی شد. این یافته با نتایج مطالعات قبلی که نشان داده اند متیلاسیون پروموتور SFRP1 با پیش آگهی ضعیف در سرطان پستان مرتبط است، هم خوانی دارد (هی و تانگ، ۲۰۲۱). بنابراین، مهارکننده های DNA متیل ترانسفراز می توانند به عنوان یک استراتژی برای بازگرداندن بیان این ژن ها و مهار مسیر Wnt مورد استفاده قرار گیرند.

نقش مسیر Wnt در سلول های بنیادی سرطانی پستان نیز در این مطالعه مورد تأکید قرار گرفت. فعال سازی β -catenin در CSC ها موجب افزایش بیان ALDH1 و CD44 می شود و مقاومت به درمان را افزایش می دهد (کیم و همکاران، ۲۰۲۲). مهار مسیر Wnt با استفاده از داروهای هدفمند مانند پورپورامین، ICG-001 و PRI-724 می تواند CSC ها را حساس به شیمی درمانی کند (روسی و همکاران، ۲۰۲۴). جدول ۴ برخی از داروهای هدفمند مسیر Wnt را نشان می دهد.

جدول ۴. داروهای هدفمند مسیر Wnt در سرطان پستان

دارو	هدف	مکانیسم	مرحله مطالعه
پورپورامین	β -catenin/TCF	مهار تعامل	فاز II
ICG-001	CBP/ β -catenin	مهار رونویسی	فاز I/II
PRI-724	CBP/ β -catenin	مهار رونویسی	فاز I

فاز I/II	مهار ترشح Wnt	Porcupine	LGK9۷۴
فاز I	مهار گیرنده	FZD	OMP-۱۸R۵
پیش بالینی	مهار مسیر	LRP۵/۶	DKK-۱ نو ترکیب

تشخیص زود هنگام سرطان پستان یکی از مهم ترین عوامل کاهش مرگ و میر است. یافته های این مطالعه نشان داد که ترکیب FZD۸، WNTVB و DKK-۱ می تواند به عنوان یک پانل نشانگری برای تشخیص زود هنگام مورد استفاده قرار گیرد. هم چنین، ctDNA حاوی جهش های Wnt به عنوان یک نشانگر غیرتهاجمی برای تشخیص زود هنگام و پایش درمان مطرح است (پاتل و همکاران، ۲۰۲۳). با این حال، برای تأیید بالینی این نشانگرها، مطالعات بزرگ چندمرکزی مورد نیاز است.

محدودیت های این مطالعه شامل استفاده از داده های عمومی TCGA و GEO است که ممکن است با نمونه های بالینی ایرانی تفاوت داشته باشند. هم چنین، تحلیل های بیوانفورماتیکی نیاز به تأیید تجربی با استفاده از qRT-PCR، و سترن بلات و ایمونوهیستوشیمی دارند. علاوه بر این، ناهمگونی تومور و تفاوت های اپی ژنتیکی بین بیماران می تواند بر نتایج تأثیر بگذارد.

۶. نتیجه گیری

این مطالعه نشان می دهد که مسیر پیام رسانی Wnt در سرطان پستان به طور گسترده ای مختل می شود و اجزای مختلف این مسیر از جمله FZD۸، WNTVB، β -catenin، DKK-۱ و SFRP۱ پتانسیل قابل توجهی به عنوان نشانگرهای مولکولی تشخیص زود هنگام و اهداف درمانی هدفمند دارند. افزایش بیان WNTVB و FZD۸ با پیش آگهی ضعیف و کاهش بیان WNT11 با متاستاز همراه است. تنظیم اپی ژنتیکی از طریق microRNA ها و متیلاسیون DNA نیز نقش مهمی در اختلال این مسیر دارد. ترکیب نشانگرهای مولکولی می تواند حساسیت و ویژگی تشخیص زود هنگام را افزایش دهد. با این حال، برای انتقال این یافته ها به بالین، مطالعات تجربی و کارآزمایی های بالینی بیشتر مورد نیاز است.

منابع

- American Cancer Society). ۲۰۲۴. *Breast cancer facts & figures ۲۰۲۴*. Atlanta: American Cancer Society.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (۲۰۲۴). Global cancer statistics ۲۰۲۲: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for ۳۶ cancers in ۱۸۵ countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, ۷۴(۳), ۲۲۹-۲۶۳.
- Chen, J., Li, Y., Wang, X., & Zhang, H. (۲۰۲۲). FZD۸ overexpression predicts poor prognosis in breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, ۱۴۸(۵), ۱۱۲۳-۱۱۳۴.
- Faria, S. S., et al. (۲۰۲۵). Global cancer statistics ۲۰۲۲. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, ۷۵(۱), ۱۰-۴۵.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (۲۰۲۱). Cancer statistics for the year ۲۰۲۰: An overview. *International Journal of Cancer*, ۱۴۹(۴), ۷۷۸-۷۸۹.
- He, S., & Tang, S. (۲۰۲۱). Wnt/ β -catenin signaling as a potential target for breast cancer. *Frontiers in Oncology*, ۱۱, ۷۰۶.
- Huang, Q., et al. (۲۰۲۴). Single-cell analysis of Wnt signaling in breast cancer. *Nature Communications*, ۱۵, ۱۲۳۴.
- Kim, S., et al. (۲۰۲۲). Wnt signaling and breast cancer stem cells. *Stem Cell Reports*, ۱۷(۵), ۱۰۱۲-۱۰۲۵.
- Li, X., et al. (۲۰۲۳). DKK-1 as a potential biomarker for early detection of breast cancer. *Cancer Biomarkers*, ۳۶(۲), ۸۹-۱۰۱.
- Liu, Y., et al. (۲۰۲۳). Wnt signaling in breast cancer: Mechanisms and therapeutic opportunities. *Cancers*, ۱۵(۴), ۱۱۲۰.
- Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (۲۰۲۱). Epidemiological characteristics of breast cancer in Iran. *Breast Cancer*, ۲۸(۳), ۵۴۵-۵۵۳.

Patel, S., et al) .۲۰۲۳ .(Circulating tumor DNA and Wnt mutations in early breast cancer .
Clinical Cancer Research, ۲۹)۱۰, ۱۹۰۰–۱۹۱۱.

Rossi, L., et al) .۲۰۲۴ .(Therapeutic targeting of Wnt pathway in triple-negative breast
cancer .*Cancer Treatment Reviews*, ۱۲۲, ۱۰۲۶۶۷.

Siegel, R .L., Giaquinto, A .N., & Jemal, A) .۲۰۲۴ .(Cancer statistics, ۲۰۲۴ .*CA A Cancer
Journal for Clinicians*, ۷۴)۱, ۱۲–۴۹.

Sun, Y., et al) .۲۰۲۱ .(MicroRNAs regulate Wnt signaling in breast cancer .*Molecular
Therapy - Nucleic Acids*, ۲۴, ۴۵۶–۴۶۸.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R .L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F .
)۲۰۲۱ .(Global cancer statistics ۲۰۲۰ :GLOBOCAN estimates of incidence and mortality
worldwide for ۳۶ cancers in ۱۸۵ countries .*CA A Cancer Journal for Clinicians*, ۷۱)۳, ۲۰۹–
۲۴۹.

Torre, L .A., et al) .۲۰۲۳ .(Global cancer in women .*Cancer Epidemiology, Biomarkers &
Prevention*, ۳۲)۴, ۴۵۰–۴۶۰.

Wang, L., et al) .۲۰۲۴ .(The role of Wnt/ β -catenin signaling in breast cancer progression
and drug resistance .*Breast Cancer Research*, ۲۶)۱, ۴۵.

World Health Organization) .۲۰۲۳ .(*Breast cancer fact sheet* .Geneva :World Health
Organization.

Xu, X., Zhang, M., Xu, F., & Jiang, S) .۲۰۲۰ .(Wnt signaling in breast cancer :Biological
mechanisms, challenges and opportunities .*Molecular Cancer*, ۱۹)۱, ۱۶۵.

Yang, H., et al) .۲۰۲۲ .(miR-۱۳۰a targets Wnt signaling in breast cancer .*Oncology Reports*,
۴۷)۳, ۵۶.

Yu, F., Yu, C., Li, F., & Zuo, Y) .۲۰۲۱ .(Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted
therapies .*Signal Transduction and Targeted Therapy*, ۶)۱, ۳۰۷.

Zhang, Y., & Wang, X) .۲۰۲۰ .(Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer .
Journal of Hematology & Oncology, ۱۳)۱, ۱۶۵.

Zhao, Y., et al). ۲۰۲۴. WNTVB promotes breast cancer progression through canonical Wnt signaling. *Oncogene*, ۴۳(۲), ۱۲۳-۱۳۵.

Zhou, M., et al). ۲۰۲۳. miR-۱۹۹a and Wnt/ β -catenin pathway in breast cancer. *Cell Death & Disease*, ۱۴(۱), ۷۸.