Applied molecular biology
Vol.4, issu.7, Summer. 2025
P.P 37-56

Differential Expression of TTK and TPTE Genes in Breast Cancer: Expression Pattern and Potential Applications

Abolfazl Akbari[1], **Abolfazl Namazi**[2] , **Ali-Akbar Zare**[3*]

1 Associate Professor, Colorectal Research Center, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran

2. Assistant Professor, Colorectal Research Center, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran

3. Assistant Professor , Recombinant Proteins Department, Breast Cancer Research Center, Motamed Cancer Institute, ACECR, Tehran, Iran(Corresponding author: aa.zare322@gmail.com, Orcid: 0000-0003-3598-1390)

Article history:
Received:28/07/2025 Revised:13/08/2025 Accepted:30/08/2025

Abstract

Introduction: A significant proportion of all cancer cases and related mortality worldwide is still attributed to breast cancer. Despite advances in diagnostic and therapeutic approaches, there remains a need to identify novel biomarkers for more accurate diagnosis and the development of targeted therapies. Aberrant expression of cancer–testis antigens (CTAs) has been associated with the carcinogenic process. In this study, the expression of two genes, TPTE and TTK, was evaluated in breast cancer.

Methods: The samples included 40 tumor tissues and 40 adjacent non-tumor tissues. RNA extraction and cDNA synthesis were performed according to standard protocols, and gene expression was assessed using Real-Time PCR. Normal human testis tissue was used as a positive control along with beta-actin (ACTB) as an internal control.

Results: Data analysis showed that both genes were expressed in tumor samples, while their expression levels were significantly different compared to adjacent tissues. Expression patterns were categorized into three groups: upregulation, no change, and downregulation relative to adjacent tissues. TTK was active in a higher percentage of tumor samples, whereas TPTE showed more limited expression.

Conclusion: The findings indicate aberrant expression of TTK and TPTE in breast cancer. Since these genes exhibited higher expression in tumor tissues compared to normal tissues adjacent to the tumors, they may serve as

potential markers for differentiation. Future investigations at the protein level, including immunogenicity and correlation with clinicopathological features, could establish the role of these genes as biomarkers or potential therapeutic targets in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, cancer–testis genes, biomarker

زیست‌شناسی مولکولی کاربردی
سال چهارم/ شماره ۷/ تابستان ۱۴۰۴
صفحات ۳۷-۵۶

بیان افتراقی ژن‌های TTK و TPTE در سرطان پستان: الگوی بیان و کاربردهای بالقوه

، ابوالفضل اکبری[۱]، ابوالفضل نمازی[۲] علی‌اکبر زارع[۳*]
۱.دانشیار، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات کولورکتال، دانشگاه علوم پزشکی ایران
۳. استادیار ،گروه پژوهشی پروتئین‌های نوترکیب، مرکز تحقیقات سرطان پستان، پژوهشکده سرطان معتمد جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
(نویسنده مسئول: aa.zare@acecr.ac.ir ، aa.zare322@gmail.com ، Orcid: 0000-0003-3598-1390)
تاریخ بارگزاری: ۱۴۰۴/۰۵/۰۶ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۵/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۸

چکیده

مقدمه: درصد قابل‌توجهی از کل موارد مرگ‌ومیر سرطان مربوط به سرطان پستان است. با وجود پیشرفت در روش‌های تشخیصی، نیاز به شناسایی نشانگرهای زیستی جدید برای تشخیص دقیق‌تر و توسعه راهکارهای درمانی هدفمند همچنان احساس می‌شود. بیان نابجای آنتی‌ژن‌های سرطان-بیضه‌ای (CTAs) با فرایند سرطانی شدن ارتباط دارد. در این مطالعه بیان دو ژن TPTE و TTK در سرطان پستان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.
روش بررسی: نمونه‌ها شامل ۴۰ نمونه توموری و ۴۰ نمونه نرمال مجاور تومور بودند. استخراج RNA و سنتز cDNA مطابق پروتکل‌های استاندارد انجام شده و بیان ژن‌ها به کمک Real-Time PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. بافت بیضه انسانی نرمال به‌عنوان

کنترل مثبت به همراه کنترل داخلی بتا اکتین (ACTB) استفاده شد.
یافته‌ها: نتایج نشان داد که هر دو ژن در نمونه‌های توموری بیان می‌شوند، درحالی‌که سطح بیان آن‌ها نسبت به بافت‌های مجاور تفاوت معناداری داشت. الگوهای بیانی به سه گروه تقسیم شدند: افزایش بیان، عدم تغییر و کاهش بیان نسبت به بافت مجاور. ژن TTK در درصد بیشتری از نمونه‌های توموری فعال بود، درحالی‌که TPTE بیان محدودتری نشان داد.
نتیجه‌گیری: یافته‌ها بیانگر بیان نابجای TTK و TPTE در سرطان پستان است. از آنجایی که این ژن‌ها دارای بیان بالاتری در نمونه توموری نسبت به نمونه نرمال مجاور تومور بودند، می‌توانند به‌عنوان مارکر بالقوه جهت افتراق آن‌ها مورد استفاده قرار گیرند. بررسی‌های آینده در سطح پروتئینی، ایمونوژنیسیته و ارتباط با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک می‌تواند جایگاه این ژن‌ها را به‌عنوان بیومارکر یا اهداف درمانی بالقوه در سرطان پستان تثبیت کند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، ژن‌های سرطانی-بیضه‌ایی و مارکر زیستی.

مقدمه

در کشورهای غربی، تقریباً از هر ۸ زن یک نفر در طول عمر خود دچار سرطان پستان می‌شود[۱]. این سرطان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان بوده و مسئول تقریباً چهارده درصد از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان در زنان است[۲]. از منظر جهانی، سرطان پستان دومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جمعیت کلی مردان و زنان است[۳]. آمارهای سازمان جهانی بهداشت و آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان نشان می‌دهد که در سال ۲۰۲۲ بیش از ۲,۳ میلیون زن در سطح جهان به این بیماری مبتلا شدند و حدود ۶۷۰ هزار نفر جان خود را از دست دادند [۴]. روند بروز سرطان پستان در اغلب کشورها سالانه بین ۱ تا ۵ درصد افزایش دارد[۵]. در ایران، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که بروز سرطان پستان تا ۴۰ مورد در هر صد هزار زن می‌رسد. این سرطان همچنان رایج‌ترین بدخیمی در زنان ایرانی است و بار بیماری ناشی از آن

به‌صورت پیوسته در حال افزایش است[۶].

در دهه‌های گذشته، درمان سرطان پستان عمدتاً برپایه روش‌های سنتی مانند جراحی، شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و درمان‌های هورمونی استوار بوده است[۷]. جراحی، شامل ماستکتومی به‌عنوان اولین گام برای حذف تومورهای قابل مشاهده در بافت پستان به‌کار می‌رفت و گاهی همراه با برداشتن غدد لنفاوی منطقه‌ای انجام می‌شد[۸]. رادیوتراپی نیز برای کاهش احتمال عود موضعی پس از جراحی و یا کنترل تومورهای غیرقابل برداشت استفاده می‌شد. شیمی‌درمانی، به‌عنوان درمان سیستمیک جهت کاهش احتمال متاستاز و افزایش بقای بیماران به‌کار گرفته می‌شد[۹]. علاوه بر این، درمان‌های هورمونی مانند تاموکسیفن برای سرطان‌های حساس به هورمون، به‌صورت استاندارد مورد استفاده قرار گرفتند[۱۰]. با وجود اثربخشی این روش‌ها، محدودیت‌هایی نظیر عوارض جانبی سیستمیک، مقاومت دارویی و اثرات نامطلوب بر کیفیت زندگی بیماران، نیاز به توسعه رویکردهای درمانی نوین و هدفمندتر را آشکار کرده است[۱۱].

در سال‌های اخیر، توسعه واکسن‌های درمانی علیه سرطان به‌عنوان یک رویکرد نوین در ایمونوتراپی مورد توجه گسترده‌ای قرار گرفته است. این واکسن‌ها با تحریک پاسخ ایمنی بدن، به شناسایی و نابودی سلول‌های سرطانی می‌پردازند. یکی از اهداف مهم در طراحی این واکسن‌ها، آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه‌ای (CTAs) هستند. این آنتی‌ژن‌ها به‌طور اختصاصی در بافت بیضه بیان می‌شوند و در بافت‌های نرمال بالغ دیگر بیان محدودی دارند. در نتیجه، در صورت بیان نابجا در تومورها، می‌توانند به‌عنوان اهداف مناسبی برای واکنش‌های ایمنی بدن عمل کنند[۱۲].

این آنتی‌ژن‌ها برای اولین‌بار در سال ۱۹۹۱ توسط بروگن (Bruggen) و همکارانش شناسایی شدند. این کشف، زمینه‌ساز پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه ایمونوتراپی سرطان‌ها شد. مطالعات نشان داده‌اند که این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان اهدافی برای واکسن‌های درمانی و همچنین به‌عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرند[۱۳]. بعدها اسکنلون (Scanlan) و همکاران در سال ۲۰۰۲ آن‌ها را به‌عنوان اهداف امیدبخش برای ایمونوتراپی معرفی کردند. آن‌ها بیان کردند که به‌دلیل ویژگی‌های اختصاصی بیان و ایمونوژنیک بودن این آنتی‌ژن‌ها،

می‌توانند در درمان سرطان‌ها مؤثر باشند. مطالعات بالینی و پیش‌بالینی متعددی نیز این نتایج را تأیید کرده‌اند[۱۴]. مطالعات اخیر نیز نقش بالقوه CTAs در واکسن‌های مبتنی بر RNA را بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که طراحی واکسن‌هایی با آنتی‌ژن‌های CT می‌تواند چالش‌ها و فرصت‌های مهمی برای درمان‌های هدفمند سرطان ایجاد کند[۱۵ و ۱۶]

TPTE عضوی از خانوادهٔ cancer-testis antigen 44 *(CT44)* محسوب می‌شود و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۲۱ قرار دارد و شواهد متعددی نقش آن را در فرایند اسپرماتوژنز نشان داده‌اند[۱۷]. این ژن نخستین‌بار با روش‌های in silico و تحلیل پایگاه‌های داده شناسایی شد. بررسی‌های بیوانفورماتیکی وجود یک دومین غشایی در پروتئین TPTE را پیش‌بینی کرده‌اند که بیانگر نقش احتمالی آن در مسیرهای signal transduction است. این ویژگی‌ها به‌ویژه در فرایند اسپرماتوژنز و همچنین در عملکرد غدد درون‌ریز بیضه می‌توانند اهمیت ویژه‌ای داشته باشند[۱۸].

ژن TTK که با نام دیگر Monopolar spindle 1 kinase (Mps1) نیز شناخته می‌شود، عضوی از خانواده *cancer*-testis antigen 96 (CT96) است و بر روی بازوی بلند کروموزوم ۶ قرار دارد. این ژن نخستین‌بار با استفاده از روش‌های مولکولی توسط میلز (Mills) و همکاران در سال ۱۹۹۲ و سپس توسط لیدنبرگ (Lindberg) و همکاران در سال ۱۹۹۳ شناسایی شد[۱۹ و ۲۰]. در ادامه میزوکامی (Mizukami) و همکاران در سال ۲۰۰۸ آن را به عنوان یکی از CT antigen معرفی کردند[۲۱] TTK یک پروتئین کیناز با فعالیت سرین/ ترئونین و تیروزین است که به‌عنوان یک تنظیم‌کننده کلیدی در مونتاژ دوک میتوزی عمل می‌کند[۲۲]. این پروتئین از طریق تعامل مستقیم با Borealin و فسفریلاسیون آن، و همچنین تنظیم فعالیت Aurora B kinase، نقش مهمی در اصلاح اتصال نادرست کروموزوم‌ها ایفا می‌کند. علاوه بر این، نشان داده شده که TTK یا Mps1 همراه با پروتئین Hec1 برای تجمع کمپلکس Mad1/Mad2 در کینتوکور و فعال‌سازی پاسخ نقطه وارسی دوک الزامی است[۲۲]. شواهد دیگر نیز نقش TTK را در مسیرهای آپوپتوز ناشی از آسیب DNA و تنظیم توسط p53 نشان داده‌اند[۲۳].

در مجموع، آنتی‌ژن‌های سرطان/ بیضه‌ای به‌عنوان اهدافی امیدوارکننده در طراحی

واکسن‌های درمانی علیه سرطان‌ها مطرح هستند. با توجه به ویژگی‌های اختصاصی بیان و ایمونوژنیک بودن این آنتی‌ژن‌ها، انتظار می‌رود که در آینده نزدیک، واکسن‌های مبتنی بر این آنتی‌ژن‌ها به‌عنوان گزینه‌های درمانی مؤثری در دسترس بیماران قرار گیرند. در این پژوهش ، بیان ژن‌های TPTE و TTK در نمونه‌های بافتی بیماران مبتلا به سرطان پستان و بافت نرمال مجاور تومور با روش Real-Time PCR بررسی و مقایسه می‌شود.

مواد و روش‌ها

بافت‌های توموری از زنان مبتلا به کارسینوم مجرای مهاجم پستان، همراه با بافت‌های نرمال مجاور تومور، از بیوبانک پژوهشکده سرطان پستان تهیه شد. نمونه‌های توموری و بافت‌های نرمال مجاور تومور از نظر پاتولوژی تأیید شده بودند. کلیه روش‌ها مطابق با راهنماهای اخلاقی بین‌المللی برای استفاده از نمونه‌های انسانی در پژوهش بود. علاوه بر این، دو نمونه بافت بیضه انسان از پژوهشکده ابن‌سینا به‌عنوان کنترل مثبت برای بیان آنتی‌ژن‌های CT مورد استفاده قرار گرفت.

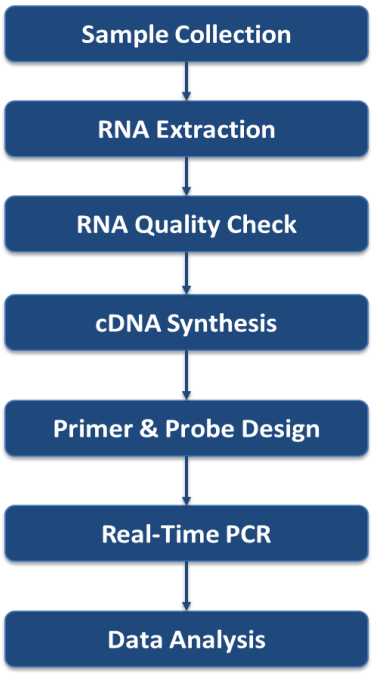
RNA با استفاده از محلول RNX-Plus (سیناکلون، ایران) و براساس دستورالعمل سازنده استخراج شد. غلظت و خلوص RNA با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر نانودراپ Thermo Fisher Scientific، سنجیده شد و یکپارچگی آن توسط الکتروفورز روی ژل آگارز تأیید شد. متعاقباً، DNA مکمل (cDNA) با استفاده از کیت cDNA Reverse transcription kit (Kiagen,Iran) مطابق با دستورالعمل تأمین‌کننده سنتز شد.

پرایمرها و پروب‌های اختصاصی ژن با نرم‌افزار Generunner v3.05 طراحی و با استفاده از نرم‌افزار(Primer Express v3.0 (Applied Biosystems، اعتبارسنجی شدند. راندمان تکثیر هر پرایمر با تولید منحنی‌های استاندارد از رقت‌های سریال cDNA مشتق از نمونه‌های بیضه انسان تعیین شد. توالی پرایمر و پروب مورد استفاده در واکنش‌ها در جدول ۱ فهرست شده است.

آزمایش‌های qRT-PCR با استفاده از دستگاه Real-Time PCR System (Applied Biosystems)، انجام شد. هر واکنش به صورت سه‌تکرار انجام گردید و از ژن ACTB

به‌عنوان ژن مرجع داخلی استفاده شد. سنجش نسبی بیان ژن با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل داده‌های نهایی بیان نسبی ژن با استفاده از نرم‌افزار REST 2009 انجام شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها به‌صورت توصیفی و تحلیلی با استفاده از نرم‌افزار SPSS Ver20 صورت گرفت. در این نرم‌افزار برای مقایسه بیان تومور مارکرها در بافت نرمال مجاور و توموری از Paired Sample Student T Test استفاده شد. مراحل انجام کار در شکل ۱ به‌صورت شماتیک آمده است.



شکل ۱. مراحل انجام کار

جدول۱. توالی پرایمر و پروب استفاده شده در روش Real-Time PCR

ژن	شماره دسترسی	توالی	طول قطعه (bp)	کارایی
TPTE	NM_001290224	**F** GAGTGAACCCAGAGGCACGTAT **R** GGCCGAGCTCAATGATGACT **P** CGCCAGGTCAGTCGGATCAGGAC	۷۵	۹۶

TTK	NM_001166691	**F** GCATTGACCAATAGGAGACCGTAG **R** CTCTGCCACTTAAATCCTCGGAT **P** AGAAAGCTGCGCTGGGGAAATGAAA	۱۵۰	۱۰۱
ACTB	NM_001101	**F** CAGCAGATGTGGATCAGCAAG **R** GCATTTGCGGTGGACGAT **P** AGGAGTATGACGAGTCCGGCCCC	۶۶	۹۵

F: Forward, **R**: Reverse, **P**: Probe

نتایج

میانگین سنی بیماران مربوط ۱۱,۲۸± ۴۹,۸۴ بود (دامنه سنی: ۲۹ تا ۷۴ سال). از نظر وضعیت گیرنده‌های هورمونی، به ترتیب ۵۰٪ از بیماران از لحاظ گیرنده پروژسترون (ER) و ۴۰,۹٪ از لحاظ گیرنده استروژن (PR) مثبت بودند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. خلاصه‌ای از اطلاعات دموگرافیک نمونه‌ها

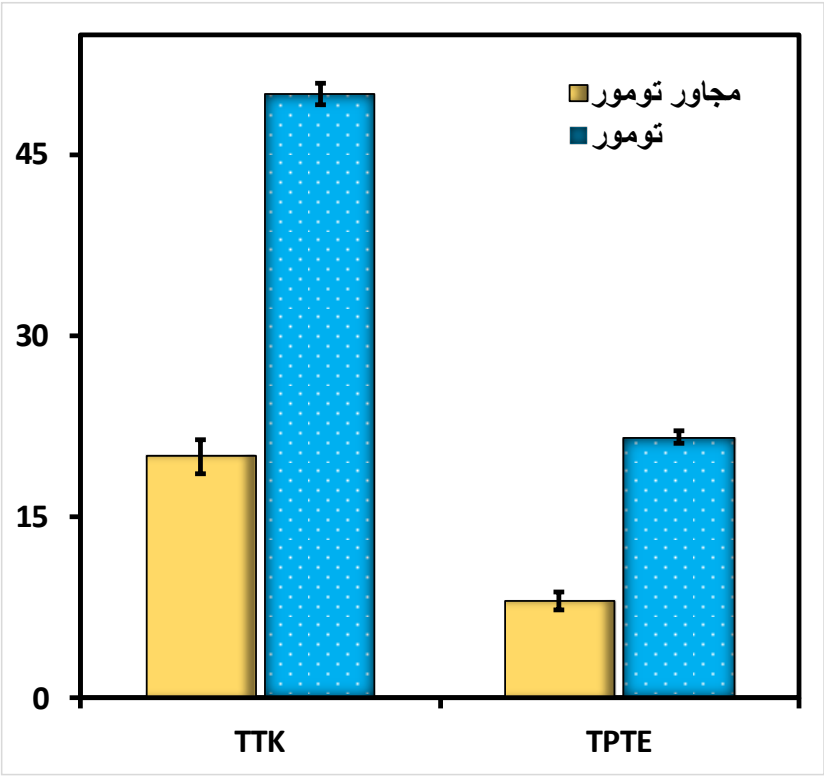
متغیرها	درصد
سن	
Mean	۴۹,۸۴ ±۱۱,۲۸
Range	۲۹-۷۴
Stage بیماری	
I	۷
II	۴۸,۸
III	۳۰,۲
IV	۱۴
گرید	
I	۱۰,۳
II	۵۱,۳
III	۳۸,۵
وضعیت گیرنده‌های هورمونی	
ER / PR Positive	۵۰/۴۰,۹

ER / PR negative	۵۰/۵۹,۱
HER-2	
مثبت	۴۳,۲
منفی	۵۶,۸

به‌عنوان کنترل مثبت، از نمونه بافت testis نرمال استفاده شد که در آن بیان هر دو ژن مورد مطالعه مشاهده شد. تمامی نمونه‌ها بیان ژن β-actin را نشان دادند که به‌عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. بررسی داده‌ها نشان داد که الگوی بیان ژن‌ها در نمونه‌های توموری به سه گروه قابل تقسیم است:

۱. گروهی با افزایش بیان در مقایسه با بافت مجاور؛
۲. گروهی بدون تغییر بیان قابل توجه نسبت به بافت نرمال مجاور؛
۳. گروهی با کاهش بیان نسبت به بافت مجاور.

درصد بیان ژن‌های TTK و TPTE در نمونه‌های تومور و بافت نرمال مجاور تومور در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱. درصد بیان ژن‌ها در نمونه‌های تومور و نرمال مجاور تومور.

درصد تغییرات بیان در سه گروه افزایش بیان، کاهش بیان و عدم تغییر بیان در جدول ۳ ذکر شده است.

جدول ۳. درصد تغییرات بیان دو ژن در سه گروه

	TPTE (%)	TTK (%)
افزایش بیان	۵۴,۱	۵۰
عدم تغییر	۸,۱	۵
کاهش بیان	۳۷,۸	۴۵
	۱۰۰	۱۰۰

میانگین مقدار RQ هر دو ژن در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول۴. آمار توصیفی به‌دست آمده از آنالیز RQ

	TPTE	TTK
Mean	۱,۳۵	۱,۱۵
Std. Error of Mean	۰,۴۱	۰,۲۱
Range	۱۰,۰۱	۵,۱۷
Minimum	۰,۰۰	۰,۰۰
Maximum	۱۰,۰۱	۵,۱۷

میانگین (ΔΔCT) RQ در بیان TPTE در گروه‌های مختلف نشان داد که این میزان در گروه افزایش بیان ۴,۷۰ است . در گروه کاهش بیان این مقدار ۰,۱۰ است. اختلاف بیان TPTE در گروه افزایش (P=۰,۰۰) و کاهش بیان (P=۰,۰۰) در بافت تومور و مجاور معنی‌دار بوده و در گروه بدون تغییر معنی‌دار نبود (P=۰,۴۹) که نشان می‌دهد تومور و مجاور در گروه بدون تغییر تفاوت بیانی ندارند (جدول۵).

جدول ۵. آمار توصیفی به‌دست آمده از آنالیز RQ
در سه گروه افزایش بیان، عدم تغییر و کاهش بیان

		TPTE	TTK
افزایش بیان	N	۲۰	۱۵
	Mean	۴,۷۰	۲,۴۳
	Std. Error	۰,۹۷	۰,۲۹
عدم تغییر	N	۳	۲
	Mean	۱,۳۴	۱,۰۱
	Std. Error	۰,۰۱	۰,۱۱
کاهش بیان	N	۱۴	۲۰
	Mean	۰,۱۰	۰,۲۰
	Std. Error	۰,۰۳	۰,۰۴

در مورد درصد بیان هم‌زمان ژن‌های سرطانی-بیضه‌ایی در نمونه‌های تومـوری نتـایج زیر به‌دست آمد. حدود ۵ درصد از نمونه‌ها هـر دو ژن TPTE, TTK را بـه‌طور هم‌زمـان بیان کردند. ۲۳ نمونه (۶۲٪) حداقل یکی از ژن‌های سرطانی- بیضه‌ایی بررسـی شـده را بیان کردند.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان پستان هنوز درصد بالایی از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در بـین زنـان را بـه‌خود اختصاص داده است. یافتن بیومارکرها در سـرطان پسـتان بسـیار حیـاتی و ضـروری در درمان و تشخیص سرطان پستان می‌باشد. برای رسیدن به این هدف اولین قـدم تعیـین بیومارکرهایی است که به‌صورت گسترده در مراحل متعـدد پیشـرفته سـرطان پسـتان و به‌ویژه در مراحل اولیه آن بیان شوند[۲۴].

یک‌سـری از ایـن بیومارکرهـا آنتی‌ژن‌هـای سرطانی ـ بیضـه‌ایی هسـتند کـه اغلـب پروتئین‌های ایمونوژنیکی را بیان می‌کنند که در بافت نرمـال بیضـه و درصـدی از انـواع

تومورها بیان می‌شوند. براساس اختصاصیت بافتی و ایمونوژنیسته خاص این پروتئین‌ها، می‌توان از آن‌ها به‌عنوان مولکول‌های هدف برای درمان سرطان استفاده کرد. تاکنون بیش از ۱۵۰ عضو از این خانواده ژنی سرطانی- بیضه‌ایی شناسایی شده است. بیان این ژن‌ها اغلب محدود به سلول‌های زایای مرد در بیضه و بدخیمی‌های متنوع می‌باشد. تنظیم متیلاسیون نقش مهمی در کنترل بیان و چگونگی مکانیسم خاموش بودن رونویسی در بافت نرمال را برعهده دارد. عملکردهای بیولوژیکی آن‌ها طیف وسیعی از اتفاقات سلول را شامل می‌شود که می‌توان به مواردی مانند: شرکت در ترکیبات ساختمانی اسپرماتوزوا، تنظیم نسخه‌برداری، انتقال پیام، اتصال سلول به سلول، و... اشاره کرد. از آنجایی‌که CTAGها در بافت نرمال بیان نمی‌شوند و به لحاظ این‌که بیضه یک مکان محافظت‌شونده از سیستم ایمنی محسوب شده و نیز به‌دلیل فقدان بیان HLA کلاس I در سطح سلول‌های زایا و دلایل متعدد دیگر آنتی‌ژن‌های سرطانی ـ بیضه‌ای کاندید مناسبی برای ایمونوتراپی هستند؛ بنابراین در صورت بیان احتمالی آن‌ها در بافت توموری می‌توان از آن‌ها به‌عنوان در ایمونوتراپی سرطان و تهیه واکسن براساس این آنتی‌ژن‌ها استفاده کرد[۲۵]. از نظر پاسخ ایمنی برعلیه این دسته از آنتی‌ژن‌ها نیز می‌توان به پاسخ هومورال در سرطان پانکراس و اندومتر و مثانه و ملانوما اشاره داشت. همچنین ایمنی سلولی نیز گزارش شده است[۲۶].

قبلاً در مطالعه‌ای که معرفی CT آنتی‌ژن‌ها را بررسی کرده است، اثبات شد که TPTE در برخی انواع تومورها مثل کارسینومای هپاتوسلولار بیان حدود ۳۹ درصدی داشته است[۲۷]. اگرچه مطالعات روی TPTE در سرطان نسبتاً محدود است، اما شواهدی وجود دارد که افزایش بیان TPTE در تومورها با پیشرفت بیماری همراه است. به‌عنوان مثال، Zainodini و همکاران در سال ۲۰۲۴ گزارش کردند که در سرطان پروستات، TPTE به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه مطرح است و در حدود ٪۳۰-۲۰ بیماران افزایش بیان دارد[۲۸]. همچنین در مطالعاتی در سرطان ریه نشان داده شده است که TPTE به‌عنوان یک آنتی‌ژن CT عمل کرده و در حدود ۲۵٪ از بیماران موجب پاسخ ایمنی هومورال شده است[۲۹]. درصد بیان TPTE در مطالعه حاضر (۲۱,۶٪) با گزارش‌های موجود در سایر سرطان‌ها (۲۰-۳۰٪) همخوانی داشته و یافته‌ها را معتبر

می‌سازد، هرچند داده‌های اختصاصی برای سرطان پستان محدود هستند و مطالعه حاضر جزو معدود مطالعات بر روی سرطان پستان است.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که TTK در بسیاری از سرطان‌ها مانند سرطان پستان مخصوصاً در زیرگروه triple-negative تا ۶۰ درصد افزایش بیان داشته است و این افزایش با پیش‌آگهی بدتر، رشد سلولی، مهاجرت و مقاومت در برابر درمان همراه بوده است[۳۰]. همچنین، در مطالعه‌ای گزارش شده است که مهار TTK موجب حساس‌تر شدن سرطان پستان به رادیوتراپی شد[۳۱]. در سایر سرطان‌ها مانند گاستریک، افزایش بیان TTK نیز با عود بالاتر و بقا پایین‌تر ارتباط داشته است[۳۲]. افزون بر این، یک مقاله اخیر نشان می‌دهد که مهار TTK می‌تواند یکی از مسیرهای ایمنی ذاتی را فعال کند و پاسخ ضدتوموری را تقویت کند[۳۳].

به‌طورکلی، الگوی افزایش بیان مشاهده‌شده در این پژوهش با شواهد موجود در مطالعات قبلی انطباق دارد، به‌ویژه برای ژن TTK که در انواع متعددی از سرطان‌ها نقش شناخته شده دارد. برای TPTE نیز، شواهد اولیه وجود دارد، اما نیاز به مطالعات بیشتر به منظور تأیید نقش آن در سرطان پستان احساس می‌شود. در نهایت، مقایسه درصد بیان در نمونه‌های تومور، بیان TTK حدود ۲,۵ برابر و بیان TPTE حدود ۲,۷ برابر بیشتر از بافت‌های مجاور است. این الگوی افزایش بیان، همسو با نقش احتمالی این ژن‌ها در پاتوژنز سرطان پستان می‌باشد.

بیشتر مطالعات پیشین در زمینه بیان ژن‌های TTK و TPTE بر روی تعداد محدودی از نمونه‌ها انجام شده‌اند، که این امر می‌تواند دلیل بخشی از ناهمخوانی نتایج بین مطالعات مختلف باشد. علاوه بر این، تفاوت در مراحل بالینی نمونه‌های مورد استفاده نیز می‌تواند بر میزان بیان این ژن‌ها تأثیرگذار باشد؛ زیرا هتروژنیتی ژنتیکی و تنوع در تعریف یا تشخیص مراحل سرطان پستان از عوامل شناخته شده در ایجاد تغییرات در بیان ژن‌ها محسوب می‌شوند[۳۴ و ۳۵]. در خصوص بیان این ژن‌ها در بافت‌های نرمال مجاور تومور، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این بیان می‌تواند با مراحل اولیه سرطانی شدن مرتبط باشد. سلول‌های اپیتلیال پستان در اثر فعال شدن مسیرهای پرولیفراتیو، مستعد تغییرات نئوپلاستیک می‌شوند؛ این تغییرات ممکن است ناشی از

ناپایداری‌های ژنومی در لوبول‌های ظاهراً طبیعی، اما مجاور بافت توموری باشند[۳۶]؛ بنابراین بیان این ژن‌ها در بافت نرمال مجاور تومور ممکن است به این دلیل باشد که این بافت‌ها تحت تأثیر تغییرات انکوژنیک و اپی‌ژنتیک سرطان پستان قرار می‌گیرند و شناسایی این مارکرها برای درک بهتر مراحل اولیه تومورزایی اهمیت بالایی دارد.

تفاوت‌های گزارش‌شده در بیان این ژن‌ها میان مطالعات مختلف، ممکن است ناشی از تنوع ژنتیکی جمعیت‌های مورد بررسی، تفاوت در روش‌های تکنیکی نظیر حساسیت کیت‌ها یا پروتکل‌های استخراج RNA و همچنین اختلاف در حجم نمونه‌ها باشد. با توجه به این یافته‌ها، بررسی بیان ژن‌های TTK و TPTE در سل‌لاین‌های سرطان پستان می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های مولکولی کمک کند. علاوه بر این، تحلیل ارتباط بیان این ژن‌ها با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک (مانند مرحله بیماری، گرید تومور و وضعیت گیرنده‌های هورمونی) می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره نقش احتمالی آن‌ها در پیش‌آگهی بیماری فراهم سازد.

در مراحل بعدی تحقیق نیز بهتر است تولید و بیان آنتی‌بادی بر علیه این آنتی‌ژن‌ها در سرم و نیز بیان این ژن‌ها در مرحله پروتئین بررسی شود، که در صورت بیان این ژن در مرحله پروتئین و ایمونوژن بودن آن، امید است بتوان از این آنتی‌ژن‌های سرطانی‌ـبیضه‌ای در جهت پیشبرد ایمونوتراپی سرطان پستان برپایه آنتی‌ژن‌های سرطانی‌ـبیضه‌ای استفاده کرد.

References

1. Siegel, R.L., Giaquinto, A.N., Jemal, A. (2024). "Cancer statistics", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *74*(1). https://doi.org/10.3322/caac.21820
2. American Cancer Society. (2024). *breast cancer facts and figures*, 2024-2025. https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf?utm_source=chatgpt.com
3. IARC. (2025). *Breast cancer–IARC*. https://www.iarc.who.int/cancer-type/breast-cancer/?utm_source=chatgpt.com
4. WHO. (2025). *Breast cancer, WHO*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer?utm_source=chatgpt.com
5. Kim, J., Harper, A., McCormack, V., Sung, H., Houssami, N., Morgan, E., Mutebi, M., Garvey, G., Soerjomataram, I., Fidler-Benaoudia, M. M. (2025). "Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries". *Nature Medicine*, *31*(4), 1154–1162. https://doi.org/10.1038/S41591-025-03502-3;SUBJMETA
6. Akbari, M.E., Akbari, A., Akbari, M., Khayamzadeh, M. (2025). "Survival Rate of Breast Cancer and Related Factors in Iran: A 27-Year Follow-Up". *Iranian Journal of Public Health*, *54*(4), 870. https://doi.org/10.18502/IJPH.V54I4.18426
7. Harbeck, N., & Gnant, M. (2017). "Breast cancer". *The Lancet*, *389*(10074), 1134–1150. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8
8. Waks, A. G., Winer, E. P. (2019). "Breast Cancer Treatment: A Review". *JAMA*, *321*(3), 288–300. https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.19323
9. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., Zackrisson, S., & Senkus, E. (2019). "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up". *Annals of Oncology*, *30*(8), 1194–1220. https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDZ173
10. Burstein, H.J., Lacchetti, C., Anderson, H., Buchholz, T.A., Davidson, N.E., Gelmon, K. A., Giordano, S.H., Hudis, C.A., Solky, A.J., Stearns, V., Winer, E.P., Griggs, J. (2019). "Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update". *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *37*(5), 423–438. https://doi.org/10.1200/JCO.18.01160
11. Miller, K.D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A.B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J., Siegel, R.L. (2022). Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *72*(5), 409–436. https://doi.org/10.3322/CAAC.21731
12. Ai, H., Yang, H., Li, L., Ma, J., Liu, K., Li, Z. (2023). Cancer/testis antigens: promising immunotherapy targets for digestive tract cancers. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1190883.

https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1190883/FULL
13. Bruggen, P. van der, Traversari, C., Chomez, P., Lurquin, C., Plaen, E. De, Eynde, B. Van den, Knuth, A., Boon, T. (1991). A Gene Encoding an Antigen Recognized by Cytolytic T Lymphocytes on a Human Melanoma. *Science*. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1840703
14. Scanlan, M.J., Gure, A.O., Jungbluth, A.A., Old, L.J., & Chen, Y.T. (2002). "Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy". *Immunological Reviews*, *188*(1), 22–32. https://doi.org/10.1034/J.1600-065X.2002.18803.X
15. Shim, K., Jo, H., & Jeoung, D. (2023). "Cancer/Testis Antigens as Targets for RNA-Based Anticancer Therapy". *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(19). https://doi.org/10.3390/IJMS241914679
16. Naik, A., Lattab, B., Qasem, H., & Decock, J. (2024). "Cancer testis antigens: Emerging therapeutic targets leveraging genomic instability in cancer". *Molecular Therapy: Oncology*, *32*(1), 200768. https://doi.org/10.1016/J.OMTON.2024.200768
17. Dong, X.Y., Su, Y.R., Qian, X.P., Yang, X.A., Pang, X.W., Wu, H.Y., Chen, W.F. (2003). "Identification of two novel CT antigens and their capacity to elicit antibody response in hepatocellular carcinoma patients". *British Journal of Cancer*, *89*(2), 291–297. https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6601062
18. Chen, H., Rossier, C., Morris, M.A., Scott, H.S., Gos, A., Bairoch, A., Antonarakis, S.E. (1999). "A testis-specific gene, TPTE, encodes a putative transmembrane tyrosine phosphatase and maps to the pericentromeric region of human chromosomes 21 and 13, and to chromosomes 15, 22, and Y". *Human Genetics*, 105(5), 399–409. https://doi.org/10.1007/S004390051122
19. Mills, G.B., Schmandt, R., McGill, M., Amendola, A., Hill, M., Jacobs, K., May, C., Rodricks, A.M., Campbell, S., Hogg, D. (1992). "Expression of TTK, a novel human protein kinase, is associated with cell proliferation". *J Biol Chem*, 267(22), 16000–16006. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1639825
20. Lindberg, R.A., Fischer, W.H., Hunter, T. (1993). "Characterization of a human protein threonine kinase isolated by screening an expression library with antibodies to phosphotyrosine". *Oncogene*, *8*(2), 351–359. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7678926
21. Mizukami, Y., Kono, K., Daigo, Y., Takano, A., Tsunoda, T., Kawaguchi, Y., Nakamura, Y., Fujii, H. (2008). "Detection of novel cancer-testis antigen-specific T-cell responses in TIL, regional lymph nodes, and PBL in patients with esophageal squamous cell carcinoma". *Cancer Sci*, *99*(7), 1448–1454. https://doi.org/CAS844 [pii] 10.1111/j.1349-7006.2008.00844.x
22. Martin-Lluesma, S., Stucke, V.M., & Nigg, E.A. (2002). "Role of Hec1 in spindle checkpoint signaling and kinetochore recruitment of Mad1/Mad2".

Science, *297*(5590), 2267–2270. https://doi.org/10.1126/science.1075596 297/5590/2267 [pii]

23. Wei, J.H., Chou, Y.F., Ou, Y.H., Yeh, Y.H., Tyan, S.W., Sun, T.P., Shen, C.Y., & Shieh, S.Y. (2005). TTK/hMps1 participates in the regulation of DNA damage checkpoint response by phosphorylating CHK2 on threonine 68. *J Biol Chem*, *280*(9), 7748–7757. https://doi.org/M410152200 [pii] 10.1074/jbc.M410152200
24. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., DM., P. (2008). *GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]*.
25. Soudeh Ghafouri-Fard, M.H. Modarressi. (2009). "Cancer-Testis Antigens: Potential Targets for Cancer Immunotherapy". *Archives of Iranian Medicine ,2009.12(4):P.395-404*.
26. Okada, T., Akada, M., Fujita, T., Iwata, T., Goto, Y., Kido, K., Matsuzaki, Y., Kobayashi, K., Matsuno, S., Sunamura, M., Kawakami, Y. (2006). "A novel cancer testis antigen that is frequently expressed in pancreatic, lung, and endometrial cancers". *Clin Cancer Res*, *12*(1), 191–197. https://doi.org/12/1/191 [pii] 10.1158/1078-0432.CCR-05-1206
27. Dong, X.Y., Su, Y.R., Qian, X.P., Yang, X.A., Pang, X.W., Wu, H.Y., & Chen, W.F. (2003). "Identification of two novel CT antigens and their capacity to elicit antibody response in hepatocellular carcinoma patients". *British Journal of Cancer*, *89*(2), 291–297. https://doi.org/10.1038/SJ.BJC.6601062;KWRD
28. Zainodini, N., Abolhasani, M., Mohsenzadegan, M., Farajollahi, M.M., Rismani, E. (2024). "Overexpression of Transmembrane Phosphatase with Tensin homology (TPTE) in prostate cancer is clinically significant, suggesting its potential as a valuable biomarker" *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *150*(3). https://doi.org/10.1007/S00432-024-05694-6
29. Kuemmel, A., Simon, P., Breitkreuz, A., Röhlig, J., Luxemburger, U., Elsäßer, A., Schmidt, L.H., Sebastian, M., Sahin, U., Türeci, Ö., Buhl, R. (2015). "Humoral immune responses of lung cancer patients against the Transmembrane Phosphatase with TEnsin homology (TPTE)". *Lung Cancer*, *90*(2), 334–341. https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2015.07.012
30. Zhang, S., Ding, H., Deng, Y., Ren, Y., Zhou, F., Zhang, Q., Liu, S. (2024). "TTK promotes HER2 + breast cancer cell migration, apoptosis, and resistance to targeted therapy by modulating the Akt/mTOR axis". *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *150*(12), 512. https://doi.org/10.1007/S00432-024-06021-9
31. Chandler, B.C., Moubadder, L., Ritter, C.L., Liu, M., Cameron, M., Wilder-Romans, K., Zhang, A., Pesch, A.M., Michmerhuizen, A.R., Hirsh, N., Androsiglio, M., Ward, T., Olsen, E., Niknafs, Y.S., Merajver, S., Thomas, D.G., Brown, P.H., Lawrence, T.S., Nyati, S., … Speers, C. (2020). "TTK inhibition radiosensitizes basal-like breast cancer through impaired homologous

recombination". *The Journal of Clinical Investigation*, *130*(2), 958–973. https://doi.org/10.1172/JCI130435

32. Huang, H., Yang, Y., Zhang, W., Liu, X., Yang, G. (2020). "TTK regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells through the Akt-mTOR pathway". *FEBS Open Bio*, 10(8), 1542–1549. https://doi.org/10.1002/2211-5463.12909
33. Hu, X., Li, G., Li, S., Wang, Q., Wang, Y., Zhang, P., Yang, T., Yang, B., Yu, L., Liu, Z. (2024). "TTK inhibition activates STING signal and promotes anti-PD1 immunotherapy in breast cancer". *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 694, 149388. https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2023.149388
34. Bedard, P.L., Hansen, A.R., Ratain, M.J., & Siu, L.L. (2013). "Tumour heterogeneity in the clinic". *Nature*, *501*(7467), 355–364. https://doi.org/10.1038/NATURE12627;SUBJMETA
35. Marte, B. (2013). Tumour heterogeneity. *Nature*, *501*(7467), 327. https://doi.org/10.1038/501327A;SUBJMETA
36. Dakubo, G.D., Jakupciak, J. P., Birch-Machin, M.A., & Parr, R.L. (2007). "Clinical implications and utility of field cancerization". *Cancer Cell International*, *7*. https://doi.org/10.1186/1475-2867-7-2