



Original Article

Association of mTOR Gene Expression with Molecular and Clinical Features in Breast Cancer Patients

Abolfazl Khalafi-Nezhad¹, MD; Ahmad Abdollahi², MD; Mahdi Barazesh³, PhD;
Vahid Mohammadkarimi^{1*}, MhD

¹Hematology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²Department of Oncosurgery, Gerash University of Medical Sciences, Gerash, Iran

³Cellular and Molecular Research Center, Gerash University of Medical Sciences, Gerash, Iran

Article Information

Article History:

Received: September 06, 2025

Accepted: February 04, 2026

*Corresponding Author:

Vahid Mohammadkarimi, MD;
Hematology Research Center,
Shiraz University of Medical Sciences,
Shiraz, Iran

Email:

Vahid.mohammadkarimi@gmail.com

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide, and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway plays a key role in regulating cell growth, proliferation, and survival. Evaluation of mTOR gene expression might serve as a potential diagnostic and prognostic biomarker in patients with breast cancer.

Methods: In this cross-sectional study, 99 newly diagnosed breast cancer patients and 49 healthy individuals as controls were evaluated. The mTOR gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were measured using RT-qPCR. Clinicopathological data, including molecular subtype, disease stage, and hormonal receptor status (ER, PR, HER2), were recorded and analyzed. Data analysis was performed using SPSS software (version 27.0, IBM Corp., USA).

Results: The mean mTOR expression level in breast cancer patients (1.87 ± 0.21) was significantly higher than in the control group (1.45 ± 0.18 ; $P < 0.001$). The highest mTOR expression was observed in HER2-positive patients (2.14 ± 0.21), while the lowest levels were found in luminal A (1.74 ± 0.10) and triple negative (1.74 ± 0.21) subtypes. However, the difference among subtypes was not statistically significant ($P = 0.342$). A significant correlation was found between mTOR expression and ER, PR, and HER2 receptor status ($P < 0.001$).

Conclusion: The increased expression of mTOR in breast cancer patients suggested its potential role in disease progression and treatment resistance. These findings support mTOR as a promising therapeutic target and molecular biomarker that might aid in developing personalized treatment strategies.

Keywords: Breast Neoplasms; TOR Serine-Threonine Kinases; Gene Expression; Molecular Typing; Prognosis; Biomarkers

Please cite this article as:

Khalafi-Nezhad A, Abdollahi A, Barazesh M, Mohammadkarimi V. Association of mTOR Gene Expression with Molecular and Clinical Features in Breast Cancer Patients. Sadra Med. Sci. J. 2026; 14(3): . doi: 10.30476/smsj.2026.108620.1690.



مقاله پژوهشی

ارتباط بیان ژن mTOR با ویژگی‌های مولکولی و بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان

ابوالفضل خلفی نژاد^۱، احمد عبدالهی^۲، مهدی برازش^۳، وحید محمد کریمی^{۱*}^۱مرکز تحقیقات خون‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران^۲گروه جراحی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گراش، گراش، ایران^۳مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی گراش، گراش، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۱۵

نویسنده مسئول:

وحید محمد کریمی

مرکز تحقیقات خون‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز،

شیراز، ایران

پست الکترونیکی:

Vahid.mohammadkarimi@gmail.com

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان جهان است و مسیر سیگنالینگ mTOR^۱ نقش کلیدی در تنظیم رشد، تکثیر و بقای سلولی دارد. بررسی سطح بیان ژن mTOR می‌تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه تشخیصی و پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۹۹ بیمار تازه تشخیص داده شده مبتلا به سرطان پستان و ۴۹ فرد سالم به عنوان گروه کنترل که در سال ۱۴۰۳-۱۴۰۲ به مرکز آموزشی درمانی امیرالمومنین گراش مراجعه کرده بودند بررسی شده‌اند. سطح بیان ژن mTOR در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) با استفاده از روش RT-qPCR اندازه‌گیری گردید. داده‌های کلینیکوپاتولوژیک شامل نوع مولکولی، مرحله بیماری و وضعیت گیرنده‌های هورمونی (ER⁺، PR⁺، HER2⁺) نیز ثبت و تحلیل شدند. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار (SPSS version 27.0 IBM Corp., USA) انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سطح بیان ژن mTOR در بیماران سرطان پستان (۰/۲۱±۱/۸۷) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل (۰/۱۸±۱/۴۵) بود (P<۰/۰۰۱). بیشترین میزان بیان در زیرگروه HER2 مثبت (۲/۱۴±۰/۲۱) و کمترین میزان در زیرگروه‌های لومینال A (۱/۷۴±۰/۱۰) و سه‌گانه منفی (۱/۷۴±۰/۲۱) مشاهده شد، اگرچه تفاوت میان زیرگروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۳۴۲). همچنین بین بیان mTOR و وضعیت گیرنده‌های ER، PR، HER2 ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: افزایش بیان ژن mTOR در بیماران سرطان پستان می‌تواند نشان‌دهنده نقش این مسیر در پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی باشد. یافته‌های این پژوهش از اهمیت mTOR به عنوان یک هدف درمانی و نشانگر مولکولی بالقوه در طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده حمایت می‌کند.

کلمات کلیدی: نئوپلاسم‌های پستان؛ کینازهای سرین-ترئونین TOR؛ بیان ژن؛ تیپ‌بندی مولکولی؛ پیش‌آگهی؛ نشانگرهای زیستی

1. Mammalian target of rapamycin
2. Estrogen receptor
3. Progesterone receptor
4. Human epidermal growth factor receptor 2

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

خلفی نژاد ا، عبدالهی ا، برازش م، محمد کریمی و. ارتباط بیان ژن mTOR با ویژگی‌های مولکولی و بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۴، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۵.

جمعیت‌های خاورمیانه‌ای در دسترس است. در ایران نیز به دلیل تشخیص دیر هنگام و نبود برنامه‌های گسترده غربالگری، بررسی فاکتورهای مولکولی درگیر در رشد و پیشرفت سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۸، ۹).

بر این اساس، هدف از مطالعه حاضر، بررسی سطح بیان ژن mTOR در بیماران تازه تشخیص داده شده مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم بود. همچنین، ارتباط این بیان با زیردسته‌های مولکولی، مرحله بیماری و ویژگی‌های پاتولوژیک مورد ارزیابی قرار گرفت تا نقش احتمالی mTOR به عنوان یک نشانگر تشخیصی و پیش‌آگهی در سرطان پستان روشن تر شود.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و حجم نمونه

این مطالعه موردشاهدی بر روی ۹۹ بیمار تازه تشخیص داده شده و با تأیید هیستوپاتولوژیک سرطان پستان و ۴۹ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد که به مرکز سرطان بیمارستان امیرالمؤمنین (گراش، فارس، ایران) مراجعه کرده بودند.

جامعه آماری

انتخاب حجم نمونه بر اساس آزمون توان آماری^۴ با استفاده از نرم افزار G*Power version 3.1 صورت گرفت. با در نظر گرفتن $\alpha=0.05$ ، توان^۵ برابر ۰/۸ و اندازه اثر^۶ متوسط ($d=0.5$)، حداقل تعداد نمونه مورد نیاز برای هر گروه ۴۵ نفر برآورد شد. برای افزایش دقت آماری و جبران داده‌های احتمالی ناقص، تعداد نهایی نمونه‌ها افزایش یافت.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز تأیید شد و با کد IR.SUMS.MED. REC.1402/196 در معاونت پژوهشی دانشگاه ثبت گردید. از همه بیماران رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ شد و به آنها اطمینان داده شد که اطلاعاتشان محرمانه باقی خواهد ماند.

جمع‌آوری نمونه‌ها

گروه کنترل شامل افرادی سالم بدون سابقه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان در سراسر جهان و از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان به شمار می‌رود (۱-۳). بر اساس گزارش GLOBOCAN ۲۰۲۰، سالانه حدود ۲.۳ میلیون مورد جدید سرطان پستان تشخیص داده می‌شود که ۱۱/۷٪ از کل موارد سرطان را شامل می‌شود و منجر به حدود ۶۸۵ هزار مرگ در سال می‌گردد (۲، ۳).

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه غربالگری، تشخیص زودهنگام و توسعه درمان‌های سیستمیک، سرطان پستان همچنان یک بیماری ناهمگون از نظر زیستی و بالینی است که دارای زیردسته‌های مولکولی گوناگون با پیش‌آگهی و پاسخ‌های درمانی متفاوت می‌باشد (۴-۶). بر اساس طبقه‌بندی مولکولی، این سرطان به چهار زیرگروه اصلی شامل لومینال A، لومینال HER2^۱، B، غنی شده و سه‌گانه منفی (TNBC)^۲ تقسیم می‌شود که هر یک از نظر پیشرفت بیماری و انتخاب درمان، ویژگی‌های متفاوتی دارند (۵، ۷). تومورهای لومینال معمولاً به هورمون‌تراپی پاسخ مطلوبی می‌دهند، در حالی که بیماران مبتلا به HER2 مثبت از درمان‌های هدفمند ضد HER2 بهره می‌برند. در مقابل، بیماران دارای TNBC به دلیل فقدان اهداف درمانی مشخص، معمولاً با رفتار تهاجمی‌تر، احتمال بالاتر متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف‌تر روبه‌رو هستند (۷-۹).

یکی از مسیرهای مولکولی مهم در کنترل رشد و بقای سلولی، مسیر PI3K/AKT/mTOR^۳ است که اختلال در آن در بسیاری از سرطان‌های انسانی از جمله سرطان پستان مشاهده می‌شود (۱۰-۱۲). پروتئین mTOR به عنوان یک سرین/ترئونین کیناز، در تنظیم تکثیر، آنژیوژنز، متابولیسم و بقای سلول نقش دارد و افزایش فعالیت این مسیر با رشد تومور، متاستاز، مقاومت دارویی و پیامدهای بالینی نامطلوب مرتبط است (۱۳-۱۵). به همین دلیل، مهارکننده‌های mTOR مانند اِورولیموس و تمسیرولیموس در سال‌های اخیر به عنوان درمان‌های هدفمند در برخی از زیرگروه‌های سرطان پستان، به ویژه نوع لومینال و HER2 مثبت، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۴، ۱۶).

با وجود مطالعات متعدد در کشورهای غربی، داده‌های محدودی از ارتباط سطح بیان ژن mTOR با ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک سرطان پستان در

4. Power Analysis

5. Power

6. Effectsize

1. Human epidermal growth factor receptor 2

2. Triple-negative breast cancer

3. Mammalian target of rapamycin

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در آنالیز RT-qPCR

ردیف	نام	توالی پیشرو [۵' به ۳']	توالی معکوس [۵' به ۳']	RT توالی [۵' به ۳']	Tm	غلظت
۱	mTOR	AGCATCGGATGCT TAGGAGTGG	CAGCCAGTCATCTTTG GAGACC	GGGTCGGTAATTGCGAACG GGTGGAGTTCA	۶۰	10 p/mol

نسخه هفتم (AJCC)، وضعیت گیرنده‌های ER^{10} ، PR^{11} ، $HER2$ ، نوع شیمی‌درمانی و متاستاز غدد لنفاوی از پرونده‌های پزشکی بیماران استخراج شد.

تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷/۰ (IBM Corp., USA) انجام شد. برای ارزیابی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده گردید. با توجه به نتایج این آزمون، در داده‌هایی که توزیع نرمال داشتند از آزمون‌های t-test و ANOVA و در داده‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون‌های Mann-Whitney U و Kruskal-Wallis استفاده شد. دلیل استفاده هم‌زمان از آزمون‌های پارامتریک و ناپارامتریک، متفاوت بودن نوع توزیع متغیرها در گروه‌های مختلف بود.

یافته‌ها

تحقیق حاضر به صورت مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۹۹ زن مبتلا به سرطان پستان و ۴۹ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد.

در میان بیماران مورد مطالعه، بیشتر بیماران متأهل بودند و وضعیت تأهل هیچ ارتباط معناداری با نوع سرطان پستان نشان نداد.

موارد سرطان پستان به چهار زیرگروه بر اساس نوع بیماری تقسیم شدند: لومینال A: ۳۸ نفر (۳۸/۳٪)، لومینال B: ۳۳ نفر (۳۳/۳٪)، سه‌گانه منفی: ۱۳ نفر (۱۳/۱٪)، و $HER2+$: ۱۵ نفر (۱۵/۱٪).

درگیری غدد لنفاوی در ۶۸/۴٪ بیماران لومینال A مشاهده شد، در حالی که این میزان در بیماران لومینال B برابر با ۵۴/۵٪ بود. همچنین، ۴۶/۷٪ بیماران $HER2$ مثبت و ۳۸/۵٪ بیماران سه‌گانه منفی دچار درگیری غدد لنفاوی بودند (جدول ۲).

به طور کلی، رابطه بین عوامل خطر، اطلاعات دموگرافیک و ویژگی‌های بالینی-پاتولوژیک پایه در انواع مختلف سرطان پستان بررسی شد.

بدخیمی، بیماری مزمن یا شرایط التهابی فعال بودند. بیماران یا افرادی که قبل از نمونه‌گیری خون هرگونه شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی دریافت کرده بودند و همچنین بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای حاد یا مزمن (مانند عفونت حاد، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های روماتولوژیک و سایر بدخیمی‌ها) از مطالعه خارج شدند. تمام نمونه‌ها در زمان تشخیص و قبل از شروع هرگونه درمان سیستمیک جمع‌آوری شدند. نمونه‌ها در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و تا زمان استخراج RNA در دمای $80^{\circ}C$ سانتی‌گراد نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA

نمونه‌های خون وریدی از بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه کنترل گرفته شد. سپس شمارش کامل سلول‌های خونی و سایر آزمایش‌های آزمایشگاهی انجام شد. برای جداسازی سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs)، نمونه‌ها در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و سپس با استفاده از گرادیان چگالی فیکول-پاک^۷ سانتریفیوژ شدند. سنتز cDNA با استفاده از کیت Bon-MicroRNA 1st Strand cDNA Synthesis Kit (BON Biotech, Iran) انجام شد.

تعیین سطح بیان ژن mTOR

تعیین سطح بیان ژن mTOR با روش RT-qPCR^۸ و دستگاه StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA) انجام شد. برای نرمال‌سازی داده‌ها، ژن GAPDH به عنوان ژن مرجع^۹ انتخاب شد، زیرا بیان آن در نمونه‌های سرطانی و غیرسرطانی ثابت باقی می‌ماند. نتایج بر اساس روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید. توالی پرایمرها در جدول ۱ آورده شده است.

متغیرهای بالینی و پاتولوژیک

اطلاعات دموگرافیک، سابقه فامیلی، وضعیت قاعدگی، مرحله بیماری (بر اساس طبقه‌بندی TNM،

7. Ficoll-Paque

8. Real-Time Quantitative PCR

9. Housekeeping gene

10. Estrogen receptor

11. Progesterone receptor

جدول ۲. ویژگی‌های دموگرافیک و کلینیکیوپاتولوژیک پایه بیماران زن مبتلا به سرطان پستان N=۹۹

عامل	نوع سرطان پستان	Luminal A N (%)	Luminal B N (%)	سه‌گانه منفی N (%)	HER2 N (%)	P value
تاریخچه خانوادگی	منفی	۳۲ (۸۴/۲)	۲۹ (۸۷/۹)	۱۱ (۸۴/۶)	۱۲ (۸۰)	۰/۳۶۹*
	سرطان پستان	۴ (۱۰/۵)	۲ (۶/۱)	۱ (۷/۷)	۳ (۲۰)	
	سرطان معده	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۷/۷)	۰ (۰/۰)	
	سرطان تخمدان	۰ (۰/۰)	۲ (۶/۱)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
	سرطان دیگر	۲ (۵/۳)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
قاعدگی	پری‌منوپوز	۱۹ (۵۰/۰)	۲۳ (۶۹/۷)	۶ (۴۶/۲)	۸ (۵۳/۳)	۰/۳۰۶**
	پس‌منوپوز	۱۹ (۵۰/۰)	۱۰ (۳۰/۳)	۷ (۵۳/۸)	۷ (۴۶/۷)	
وضعیت تاهل	مجرد	۴ (۱۰/۵)	۴ (۱۲/۱)	۳ (۲۳/۱)	۲ (۱۳/۳)	۰/۶۶*
	متاهل	۳۴ (۸۹/۵)	۲۹ (۸۷/۹)	۱۰ (۷۶/۹)	۱۳ (۸۶/۷)	
نوع بیماری	مرحله زودرس	۲۰ (۵۲/۶)	۱۱ (۳۳/۳)	۹ (۶۹/۲)	۶ (۴۰/۰)	۰/۳۱*
	مرحله محلی	۱۶ (۴۲/۱)	۱۵ (۴۵/۵)	۳ (۲۳/۱)	۷ (۴۶/۷)	
	متاستاتیک	۲ (۵/۳)	۷ (۲۱/۲)	۱ (۷/۷)	۲ (۱۳/۳)	
بیماری زیربنایی	هیچ	۳۶ (۹۴/۷)	۳۳ (۱۰۰)	۱۳ (۱۰۰)	۱۵ (۱۰۰)	۰/۷۴*
	فشار خون بالا	۲ (۵/۳)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
درجه	I	۵ (۱۳/۲)	۳ (۹/۱)	۱ (۷/۷)	۲ (۱۳/۳)	۰/۵۷*
	II	۲۶ (۶۸/۴)	۲۲ (۶۶/۷)	۶ (۴۶/۲)	۸ (۵۳/۳)	
	III	۷ (۱۸/۴)	۸ (۲۴/۲)	۶ (۴۶/۲)	۵ (۳۳/۳)	
متاستاز غدد لنفای	مثبت	۲۶ (۶۸/۴)	۱۸ (۵۴/۵)	۵ (۳۸/۵)	۷ (۴۶/۷)	۰/۳۱**
	منفی	۱۲ (۳۱/۶)	۱۵ (۴۵/۵)	۸ (۶۱/۵)	۸ (۵۳/۳)	
متاستاز ارگان	هیچ	۳۶ (۹۴/۷)	۲۸ (۸۴/۸)	۱۲ (۹۲/۳)	۱۳ (۸۶/۷)	۰/۳۵*
	استخوان	۱ (۲/۶)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
	کبد	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
	ریه	۱ (۲/۶)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۶/۷)	
	ارگان دیگر	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
	چندگانه (استخوان، کبد و ریه)	۰ (۰/۰)	۲ (۶/۱)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
	دیواره سینه (همچنین عود محلی)	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۶/۷)	
	مغز (همچنین عود محلی)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۱ (۷/۷)	۰ (۰/۰)	
مرحله	I	۸ (۲۱/۱)	۱۱ (۳۳/۳)	۲ (۱۵/۴)	۳ (۲۰/۰)	۰/۰۱۱*
	II	۱۵ (۳۹/۵)	۸ (۲۴/۲)	۷ (۵۳/۸)	۱۰ (۶۶/۷)	
	III	۱۵ (۳۹/۵)	۷ (۲۱/۲)	۳ (۲۳/۱)	۲ (۱۳/۳)	
	IV	۰ (۰/۰)	۷ (۲۱/۲)	۱ (۷/۷)	۰ (۰/۰)	

عامل	نوع سرطان پستان	Luminal A N (%)	Luminal B N (%)	سه گانه منفی N (%)	HER2 N (%)	P value
تهاجم لنفوواسکولار	مثبت	۱۲ (۳۱/۶)	۱۶ (۴۸/۵)	۵ (۳۸/۵)	۴ (۲۶/۷)	۰/۳۸**
	منفی	۲۶ (۶۸/۴)	۱۷ (۵۱/۵)	۸ (۶۱/۵)	۱۱ (۷۳/۳)	
ER	مثبت	۳۸ (۱۰۰)	۳۲ (۹۷/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	<۰/۰۰۱*
	منفی	۰ (۰/۰)	۱ (۳/۰)	۱۳ (۱۰۰)	۱۵ (۱۰۰)	
PR	مثبت	۳۴ (۸۹/۵)	۲۲ (۶۶/۷)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	<۰/۰۰۱**
	منفی	۴ (۱۰/۵)	۱۱ (۳۳/۳)	۱۳ (۱۰۰)	۱۵ (۱۰۰)	
HER2	مثبت	۰ (۰/۰)	۱۷ (۵۱/۵)	۰ (۰/۰)	۱۵ (۱۰۰)	<۰/۰۰۱*
	منفی	۳۸ (۱۰۰)	۱۶ (۴۸/۵)	۱۳ (۱۰۰)	۰ (۰/۰)	

یادداشت: مقدار $P < ۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد. *آزمون دقیق فیشر؛ **آزمون کای دو

جدول ۳. مقایسه بین بیان mTOR در بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه‌های کنترل

آمار گروه	گروه	N	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین خطا	P value
بیان mTOR	BC	۷۶	۱/۸۲	۰/۶۹	۰/۰۷۹	<۰/۰۰۱
	کنترل	۴۹	۱/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰	

با استفاده از آزمون Kruskal-Wallis، رابطه بین سطح بیان ژن mTOR و مراحل سرطان پستان بررسی شد. بیشترین میزان سطح بیان ژن mTOR در بیماران مرحله دوم مشاهده شد، اما توزیع بیان ژن mTOR در مراحل مختلف مشابه بود و اختلاف معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($P = ۰/۲۸۸$).

همچنین، رابطه بین سطح بیان ژن mTOR و انواع سرطان پستان نیز با آزمون Kruskal-Wallis بررسی شد (شکل ۱). نتایج نشان داد که تمام گروه‌ها همگن بوده و بیشترین میزان mTOR در بیماران HER2 مثبت مشاهده شد، اما تفاوت معناداری بین انواع سرطان وجود نداشت ($P = ۰/۳۴۲$).

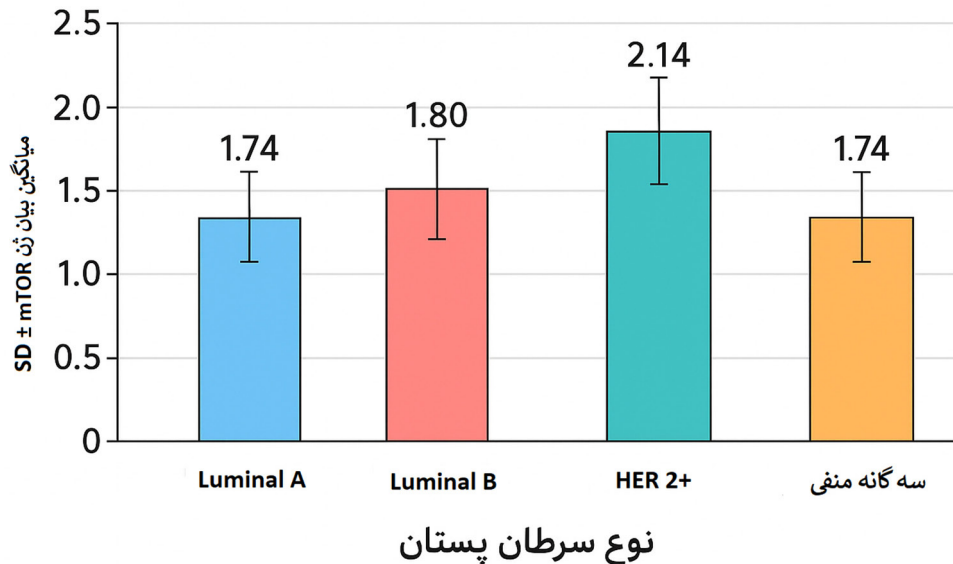
بحث

یافته‌های ما نشان داد که سطح بیان ژن mTOR در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. این نتیجه با یافته‌های لیو^{۱۲} و همکاران در مطالعه خود همخوانی دارد (۱۶). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که مسیر سیگنال دهی mTOR نقش مهمی در متابولیسم تومور دارد و با بیماری‌هایی مانند آرتریت، مقاومت به انسولین، پوکی استخوان و سایر اختلالات مرتبط است (۱۷).

نتایج نشان داد که هیچ رابطه معناداری بین نوع سرطان پستان و سابقه خانوادگی، وضعیت قاعدگی، وضعیت تأهل، نوع بیماری، نوع شیمی‌درمانی، بیماری‌های زمینه‌ای، درجه تومور، متاستاز غدد لنفاوی، متاستاز به ارگان‌ها و تهاجم لنفوواسکولار وجود ندارد. با این حال، بر اساس مقادیر P کمتر از ۰/۰۵، رابطه معنی‌داری بین نوع سرطان و مرحله بیماری و همچنین بیان گیرنده‌های ER، PR و HER2 مشاهده شد.

در تحلیل توصیفی متغیرهای پیوسته، سن بیماران بین ۲۶ تا ۸۴ سال بود و میانگین سن ۴۹ سال گزارش شد. تعداد فرزندان بیماران بین ۰ تا ۱۱ نفر متغیر بود و میانگین ۳ فرزند بود. کمترین و بیشترین وزن بیماران به ترتیب ۳۴ و ۱۱۶ کیلوگرم بود و میانگین وزن ۶۴ کیلوگرم بود. شاخص توده بدنی (BMI) بیماران بین ۱۳/۶ تا ۴۲/۹ متغیر بود و میانگین آن ۲۶/۴ گزارش شد. اندازه تومور بین ۰/۵ تا ۱۰ سانتی‌متر متغیر بود و میانگین آن ۳/۲۴ سانتی‌متر محاسبه شد. همچنین، عود سرطان پستان در ۹ بیمار رخ داده بود.

سطح بیان ژن mTOR در گروه بیماران و گروه کنترل اندازه‌گیری شد. میانگین بیان ژن mTOR در گروه سرطان پستان به طور قابل توجهی بیشتر از گروه کنترل بود ($۱/۸۲ \pm ۰/۶۹$ در مقابل $۱/۰۰ \pm ۰$ ، $P < ۰/۰۰۱$) (جدول ۳).



شکل ۱. رابطه میانگین سطح بیان ژن mTOR با انواع سرطان پستان

از حد محور PI3K/Akt/mTOR یکی از شایع‌ترین رویدادهای آنکوژنیک در سرطان پستان است که باعث تکثیر کنترل نشده و بازبرنامه‌ریزی متابولیسمی می‌شود (۱۶). به طور مشابه، میریستو^۳ و همکاران گزارش دادند که mTOR نه تنها سنتز پروتئین و پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می‌کند، بلکه نقش مهمی در آنژیوژنز و گذار اپیتلیوم-مزینشیوم، فرآیندهایی که برای متاستاز ضروری هستند، ایفا می‌کند (۱۸).

در تومورهای HER2 مثبت، گیرنده HER2 مسیر سیگنال‌دهی PI3K/Akt/mTOR را به طور قوی فعال می‌کند که باعث تهاجمی‌تر شدن تومور و مقاومت به درمان‌های مبتنی بر تراستوزوماب می‌شود (۱۹). مشاهده ما از بیان نسبتاً بالاتر mTOR در بیماران HER2 مثبت این مکانیزم را پشتیبانی می‌کند. همچنین در TNBC، که فاقد گیرنده‌های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و HER2 است، مسیر mTOR یکی از معدود مسیرهای قابل هدف درمانی محسوب می‌شود (۲۰).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مهار این مسیر در TNBC می‌تواند پتانسیل متاستاز را به طور قابل توجهی کاهش دهد (۲۰). همچنین، متیلاسیون GPRC5A گزارش شده است که مقاومت به دوکسی‌تاکسل و متاستاز کبد در TNBC را از طریق فعال‌سازی mTOR افزایش می‌دهد (۲۱). این یافته‌ها نشان می‌دهند که mTOR ممکن است یک هدف درمانی کلیدی برای TNBC باشد، جایی که گزینه‌های درمانی محدود هستند.

در مقابل، در زیرگروه‌های مثبت گیرنده هورمونی،

فعال‌سازی مسیر mTOR باعث افزایش متاستاز تومور و در نتیجه کاهش بقای بیماران می‌شود؛ بنابراین بیان mTOR با پیش‌آگهی ضعیف‌تر در سرطان پستان مرتبط است (۱۰). با توجه به یافته‌های پیشین که نقش مسیر سیگنال‌دهی mTOR را در بیشتر سرطان‌های انسانی نشان می‌دهند، دانشمندان داروهای مهارکننده mTOR نسل اول و دوم را برای درمان سرطان توسعه داده‌اند (۱۱).

ما رابطه بین سطح بیان mTOR و انواع مولکولی مختلف سرطان پستان را مورد بررسی قرار دادیم. یافته‌های ما نشان داد که بالاترین میزان بیان mTOR در بیماران HER2 مثبت مشاهده شد، اگرچه توزیع بیان mTOR در انواع مختلف سرطان مشابه بود و اختلاف معناداری بین گروه‌ها یافت نشد. این تفاوت پیش‌تر گزارش نشده بود.

در این مطالعه، بیان mTOR در بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی شد و سطح آن در زیرگروه‌های مولکولی مختلف مقایسه گردید. یافته‌ها نشان‌دهنده افزایش معنادار بیان mTOR در بیماران نسبت به افراد سالم بود و نقش مرکزی مسیر PI3K/Akt/mTOR در کارسینوم پستان را تأیید می‌کند. اگرچه اختلاف بیان بین زیرگروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما زیرگروه‌های HER2 مثبت و سه‌گانه منفی (TNBC) تمایل به بیان بالاتری داشتند که نشان می‌دهد این فنوتیپ‌های مهاجم ممکن است به سیگنال‌دهی mTOR وابستگی بیشتری داشته باشند.

نتایج ما با مطالعات قبلی که نقش مسیر mTOR در تومورزایی و پیشرفت سرطان را نشان داده‌اند، همخوانی دارد. Liu و همکاران نشان دادند که فعال‌سازی بیش

نشده، اما ممکن است این یافته ناشی از فعال بودن مسیر mTOR در مراحل اولیه تر تهاجم تومور باشد، پیش از آن که تومور دچار تغییرات ژنتیکی پیچیده تر و ناهمگونی مولکولی مراحل پیشرفته شود. این موضوع در مطالعات پیش بالینی نیز مطرح شده که مسیر mTOR در مراحل اولیه کارسینوماز نقش پررنگ تری در رشد و تکثیر سلولی دارد و در مراحل بعدی ممکن است تحت تأثیر مسیرهای سیگنالینگ دیگر قرار گیرد (۲۷).

مطالعات اخیر نشان می دهند که مهار هدفمند mTOR نباید به صورت جداگانه دیده شود، بلکه بخشی از یک استراتژی گسترده تر شامل مهار هم زمان مسیرهای مرتبط است. چندین کارآزمایی بالینی در حال بررسی مهار دوگانه PI3K و mTOR یا ترکیب مهارکننده های CDK4/6 با مهارکننده های mTOR در سرطان پستان هستند. نتایج اولیه نشان دهنده هم افزایی بالقوه، به ویژه در غلبه بر مکانیسم های مقاومت ناشی از درمان های هدفمند تک عامل، است. این موضوع اهمیت انجام پروفایلینگ مولکولی در تصمیم گیری های بالینی را نشان می دهد تا بیماران که مسیر mTOR در آنها بیش فعال است، برای درمان های هدفمند شناسایی شوند (۲۸).

علاوه بر این، نقش بیان mTOR به عنوان یک بیومارکر پیش بینی کننده مورد توجه است.

در صورت تأیید، می تواند به پزشکان در شناسایی بیماران که بیشترین بهره را از مهارکننده های mTOR خواهند برد، کمک کند و درمان شخصی سازی شده را بهبود بخشد. مطالعه ما با نشان دادن افزایش واضح mTOR در بیماران سرطان پستان، زمینه را برای مطالعات بزرگ تر و تأییدی فراهم می کند.

محدودیت های مطالعه

مطالعه حاضر دارای چند محدودیت مهم است که باید در تفسیر نتایج در نظر گرفته شود. نخست، حجم نمونه نسبتاً کم به ویژه در زیرگروه های مولکولی مختلف (مانند HER2 مثبت و سه گانه منفی) ممکن است توان آماری لازم برای شناسایی اختلاف های معنی دار را کاهش داده باشد. دوم، طراحی مقطعی مطالعه امکان بررسی روابط عالی یا پیش آگهی دهنده بین بیان mTOR و پیامدهای بالینی را فراهم نمی کند و تنها می تواند همبستگی ها را نشان دهد. سوم، در این تحقیق، بیان mTOR در سطح ژنی (mRNA) در سلول های تک هسته ای خون محیطی ارزیابی

مانند لومینال A، فعال سازی mTOR کمتر آشکار است اما همچنان از نظر بالینی اهمیت دارد. به عنوان مثال، مطالعات بالینی، به ویژه مطالعه BOLERO-2 به رهبری بسلگا^{۱۴} و همکاران، نشان دادند که مهارکننده mTOR، اورولیموس، در ترکیب با اگرستان باعث بهبود بقا بدون پیشرفت بیماری در بیماران با سرطان پستان پیشرفته مثبت گیرنده هورمونی و منفی HER2 که نسبت به مهارکننده های آروماتاز مقاومت نشان داده بودند، می شود (۲۲). این موضوع نشان می دهد که حتی در زیرگروه های کم تهاجمی تر، mTOR همچنان نقش مهمی در مقاومت به درمان های هورمونی دارد و می تواند هدف درمانی باشد.

اهمیت بیولوژیک mTOR فراتر از یک تنظیم کننده ساده رشد است. mTOR به عنوان یک یکپارچه کننده دسترسی به مواد مغذی، سیگنال دهی عوامل رشد و استرس سلولی عمل می کند و فرآیندهای متنوعی مانند اتوفاجی، متابولیسم و آنژیوژنز را تنظیم می کند. اختلال در این فرآیندها نقش چندوجهی mTOR در پیشرفت سرطان پستان و مقاومت به درمان را توضیح می دهد. مطالعه حاضر با تأیید افزایش بیان mTOR در بیماران سرطان پستان، نشان می دهد که این مسیر ممکن است به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی نیز کاربرد داشته باشد (۲۳).

از نظر بالینی، این یافته ها اهمیت قابل توجهی دارند. بیماران HER2 مثبت ممکن است از استراتژی های درمانی ترکیبی ضد-HER2 و مهارکننده های mTOR برای غلبه بر مقاومت بهره مند شوند. در TNBC، که اهداف درمانی محدود هستند، استفاده از مهارکننده های mTOR به تنهایی یا در ترکیب منطقی با مهارکننده های PI3K یا AKT می تواند یک مسیر درمانی امیدوارکننده باشد (۲۴).

علاوه بر این، ترکیب مهارکننده های mTOR با ایمونوتراپی نیز به عنوان رویکردی نوظهور مطرح است، با توجه به شواهد پیش بالینی که نشان می دهد سیگنال دهی mTOR در ایجاد محیط توموری سرکوب کننده ایمنی نقش دارد (۲۵).

مطالعات بالینی نشان می دهند که مهار انتخابی mTORC1 ممکن است در غلبه بر مقاومت دارویی در سرطان های ER مثبت مؤثر باشد (۲۶).

نکته قابل توجه در نتایج حاضر، مشاهده بالاترین میانگین بیان mTOR در بیماران مرحله II بود. اگرچه اختلاف بین مراحل مختلف از نظر آماری معنی دار

آن‌ها نبوده و بنابراین نمی‌توان به‌طور قطعی نقش پیش‌آگهی‌دهنده‌ی بیان mTOR را تأیید کرد. برای تعیین ارتباط بین بیان mTOR و بقای بیماران یا پاسخ به درمان، انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی‌مدت ضروری است. علاوه بر این، بررسی بیان پروتئینی mTOR و فعال‌سازی فسفریله‌شده آن در بافت تومور می‌تواند اطلاعات دقیق‌تری نسبت به بررسی بیان ژنی در سلول‌های خونی فراهم کند.

در مجموع، نتایج مطالعه حاضر بیانگر آن است که مسیر mTOR در پاتوبیولوژی سرطان پستان فعال است و افزایش بیان آن می‌تواند بازتابی از رفتار تهاجمی‌تر تومور باشد. هرچند داده‌های ما این فرضیه را مطرح می‌کند که mTOR ممکن است در مراحل خاصی از پیشرفت تومور به‌عنوان یک نشانگر مولکولی عمل کند، اما برای نتیجه‌گیری قطعی در خصوص ارزش تشخیصی یا پیش‌آگهی‌دهنده آن، مطالعات آینده‌نگر با طراحی بالینی دقیق‌تر مورد نیاز است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

منابع

1. Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;124(1):13-26.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
4. Teerenhovi H, Tuominen S, Nurmi-Rantala S, Hemmila P, Ellonen A. Real-world clinical outcomes in biological subgroups of breast cancer in the Hospital District of Southwest Finland. *Oncologist*. 2021;26(8):e1372-80.
5. Eliyatkin N, Yalcin E, Zengel B, Aktas S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *J Breast Health*. 2015;11(2):59-66.
6. Arzanova E, Mayrovitz HN. The epidemiology of breast cancer. In: Mayrovitz HN, editor. *Breast cancer*. Brisbane: Codon Publications; 2022. p. 1-9.
7. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;35:e31-9.
8. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, et al. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9605439.
9. da Costa Vieira RA, Biller G, Uemura G, Ruiz CA, Curado MP. Breast cancer screening in developing countries. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017;72(4):244-53.
10. Miricescu D, Totan A, Stanescu S, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from

شد؛ در حالی که بررسی سطح پروتئینی یا فسفریلاسیون mTOR در بافت تومور می‌تواند اطلاعات دقیق‌تر و عملکردی‌تری از وضعیت فعال‌سازی مسیر ارائه دهد. چهارم، مطالعه به‌صورت تک‌مرکزی و در یک منطقه جغرافیایی خاص انجام شد که ممکن است تعمیم‌پذیری نتایج به سایر جمعیت‌ها را محدود کند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، حجم نمونه افزایش یابد، طراحی طولی با پیگیری بیماران جهت بررسی اثرات پیش‌آگهی انجام شود، و سطح پروتئینی mTOR و اجزای پایین‌دستی آن نیز ارزیابی گردد تا درک جامع‌تری از نقش این مسیر در سرطان پستان به دست آید.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که سطح بیان mTOR در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل است و با زیردسته‌های مولکولی و وضعیت هورمونی ارتباط دارد.

با این حال، باید تأکید کرد که تفسیر نتایج این مطالعه باید با احتیاط انجام شود. داده‌های ما شامل پیگیری طولانی‌مدت بیماران یا تحلیل بقای

- molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):173.
11. Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci.* 2020;10:31.
 12. Abramovic I, Vrhovec B, Skara L, Vrtaric A, Nikolac Gabaj N, Kulis T, et al. MiR-182-5p and miR-375-3p have higher performance than PSA in discriminating prostate cancer from benign prostate hyperplasia. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2068.
 13. Powrozek T, Krawczyk P, Kowalski DM, Kuznar-Kaminska B, Winiarczyk K, Olszyna-Serementa M, et al. Application of plasma circulating microRNA-448, 506, 4316, and 4478 analysis for non-invasive diagnosis of lung cancer. *Tumour Biol.* 2016;37(2):2049-55.
 14. Ebrahimi Ghahnavieh L, Tabatabaeian H, Ebrahimi Ghahnavieh Z, Honardoost MA, Azadeh M, Moazeni Bistgani M, et al. Fluctuating expression of miR-584 in primary and high-grade gastric cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):621.
 15. Liu T, Ye P, Ye Y, Han B. MicroRNA-216b targets HK2 to potentiate autophagy and apoptosis of breast cancer cells via the mTOR signaling pathway. *Int J Biol Sci.* 2021;17(11):2970-83.
 16. Liu J, Li HQ, Zhou FX, Yu JW, Sun L, Han ZH. Targeting the mTOR pathway in breast cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(6):1010428317710825.
 17. Yang J, Liu J, Li J, Jing M, Zhang L, Sun M, et al. Celastrol inhibits rheumatoid arthritis by inducing autophagy via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109241.
 18. Miricescu D, Totan A, Stanescu S, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):173. #####
 19. Basho RK, Gilcrease M, Murthy RK, Helgason T, Karp DD, Meric-Bernstam F, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: evidence from a phase 1 trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):509-15.
 20. Zhu K, Wu Y, He P, Fan Y, Zhong X, Zheng H, et al. PI3K/AKT/mTOR-targeted therapy for breast cancer. *Cells.* 2022;11(16):2508.
 21. Ou X, Tan Y, Xie J, Yuan J, Deng X, Shao R, et al. Methylation of GPRC5A promotes liver metastasis and docetaxel resistance through activating mTOR signaling pathway in triple negative breast cancer. *Drug Resist Updat.* 2024;73:101063.
 22. Hortobagyi GN. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia.* 2015;17(3):279-88.
 23. Jewell JL, Guan KL. Nutrient signaling to mTOR and cell growth. *Trends Biochem Sci.* 2013;38(5):233-42.
 24. Hassan A, Aubel C. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in triple-negative breast cancer: a resistance pathway and a prime target for targeted therapies. *Cancers (Basel).* 2025;17(13):2232.
 25. Retecki K, Seweryn M, Graczyk-Jarzynka A, Bajor M. The immune landscape of breast cancer: strategies for overcoming immunotherapy resistance. *Cancers (Basel).* 2021;13(23):6012.
 26. Meng D, Zhao X, Yang YC, Navickas A, Helland C, Goodarzi H, et al. A bi-steric mTORC1-selective inhibitor overcomes drug resistance in breast cancer. *Oncogene.* 2023;42(28):2207-17.
 27. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274-93.
 28. Han Y, Wang J, Wang Z, Xu B. Comparative efficacy and safety of CDK4/6 and PI3K/AKT/mTOR inhibitors in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Probl Cancer.* 2020;44(6):100606.