Iranian Journal of Breast Diseases. 2025; 18(3): 100-111

Case Report

Genetic Mutations in Breast Cancer: Implications for Prognostic Assessment and Risk Stratification- A Case Report

Majedeh TaheriAkerdi[1], Zahra Rezvani[1]✉, Mohamad Ali Dowlati[2]

[1]Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan, Iran
[2]Department of Medical Genetics, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran

Abstract

Introduction: Genetic mutations play a crucial role in breast cancer pathogenesis. While *BRCA1/2* mutations are well-characterized, rare variants in other genes with moderate-to-low penetrance may also contribute to hereditary breast cancer risk, particularly in early-onset cases.

CasePresentation:A 38-year-old woman with invasive ductal carcinoma and axillary lymph node metastasis, with a strong family history of breast and prostate cancer, underwent whole-exome sequencing (WES).

Findings: The WES identified a likely pathogenic frameshift mutation in *SAMD9*, predicted to disrupt tumor suppression, and two variants of uncertain significance in *TTK* and *BRAF*.

Conclusion: This case underscores the value of WES in identifying rare variants for personalized risk assessment, targeted surveillance, and potential family screening in early-onset and familial breast cancer. Identification of rare variants can facilitate personalized risk assessment and guide clinical management.

Keywords: Breast Cancer, *BRAF*, Case Report, Genetic Mutation, Hereditary Cancer, *SAMD9*, *TTK*, Whole-Exome Sequencing

Received: 2025/01/30
Accepted: 2025/04/29

***Corresponding Author:**
rezvani@kashanu.ac.ir

Ethics Approval:
IR.KAUMS.REC.1404.006

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

Copyright © 2025 TaheriAkerdi et al. Published by Breast Cancer Recearch Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common malignancy among women worldwide, with a lifetime risk of approximately 10% in the general population. While most cases occur after the age of 40, a small but significant subset of cases is diagnosed in younger women, often with more aggressive disease and a stronger hereditary component. Approximately 5–10% of all BC cases are hereditary, commonly associated with high-penetrance mutations in genes, such as *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, and *PTEN*. In recent years, additional moderate- to low-penetrance genes, such as *PALB2*, *CHEK2*, and *ATM,* have also been implicated in inherited breast cancer risk. The *BRCA1* and *BRCA2* genes are critically involved in the repair of DNA damage, whereas *TP53* primarily governs the regulation of cell cycle checkpoints. The *PTEN* functions as a key modulator of cellular growth signaling pathways. Additionally, genes, such as *PALB2, CHEK2,* and *ATM,* contribute to DNA repair mechanisms and the maintenance of genomic integrity. These genes exhibit varying degrees of penetrance; as a result, *BRCA1, BRCA2*, and *TP53* are linked to a significantly increased cancer risk, while others, including *CHEK2* and *ATM*, are associated with moderate to lower levels of penetrance.

However, approximately 20–30% of familial breast cancer cases remain unexplained by known mutations, suggesting a role for rare or novel variants (1). Advances in genomic technologies—particularly whole-exome sequencing (WES)—have enhanced our ability to identify such variants, offering new insights into cancer susceptibility and precision medicine (2).

This study aimed to report a case of early-onset metastatic breast cancer with a strong familial history, where WES identified novel genetic variants, expanding the spectrum of hereditary cancer predisposition. This report presented a rare case of early-onset metastatic breast cancer in a patient with a notable family history of malignancy. Through WES, a likely pathogenic mutation in the *SAMD9* gene and two variants of uncertain significance in *TTK* and *BRAF* were identified, expanding the understanding of the genetic spectrum associated with hereditary breast cancer.

Case Presentation

A 38-year-old woman, born to nonconsanguineous parents, was referred to the hospital for genetic evaluation in December 2022 following a diagnosis of invasive ductal carcinoma of the breast with axillary lymph node metastasis. Although detailed clinical data, such as tumor stage, receptor status (e.g., ER/PR/HER2), and treatment history, were unavailable at the time of genetic assessment, the primary focus of this report was on the genetic and prognostic implications rather than therapeutic decision-making, which would require comprehensive clinical information.

Her family history indicated a potential hereditary cancer syndrome, with several relatives affected by malignancies on the paternal side. Accordingly, her paternal grandfather had prostate cancer, two paternal aunts had breast cancer, and a paternal aunt (sister of her father) had breast cancer as well. Her father had died in a car accident, and on her husband's side, an uncle was affected by lung cancer and an aunt by breast cancer. Given the early age of onset and the aggregation of hormone-related cancers in her family, WES was recommended to identify possible pathogenic variants underlying hereditary cancer predisposition.

The primary aim of this case report was to evaluate the prognostic significance of potential pathogenic mutations identified through WES, particularly regarding the future cancer risk for the daughters of the patient. While detailed clinical management and individualized therapy are essential and would vary according to tumor characteristics and receptor status, the focus here was on the implications of identified genetic alterations for cancer prognosis and familial risk assessment. In the event that pathogenic or likely pathogenic variants are discovered, confirming their heritability could enable predictive genetic testing, risk stratification, and cancer prevention strategies for at-risk family members.

Genetic Findings

The WES was performed using the Illumina NovaSeq 6,000 platform and identified three germline variants in the *SAMD9, TTK*, and *BRAF* genes. A summary of the molecular characteristics and clinical relevance of these variants is presented in the table below.

These variants differ in mutation type, chromosomal location, and predicted pathogenicity. The *SAMD9* frameshift mutation (c.4109delC; p.Thr1370Ilefs*4) introduces a

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

premature stop codon, likely disrupting critical tumor-suppressive domains of the protein. This loss of function aligns with its classification as "likely pathogenic" according to the College of Medical Genetics and Genomics criteria and is supported by its extremely low minor allele frequency (MAF = 0.0001 in gnomAD).

The *TTK* and *BRAF* variants are currently categorized as variants of uncertain significance (VUS), but they are located in genes implicated in cell cycle regulation and oncogenic signaling, respectively. Table 1 provides a consolidated view of the genomic features, breast cancer prevalence, and biological roles of each gene.

The *TTK* missense variant (c.2210T > C; p.Ile737Thr) occurs in a gene that is essential for mitotic checkpoint control and chromosome segregation. Alterations in *TTK* may compromise the fidelity of mitosis, potentially contributing to genomic instability—a hallmark of cancer progression. However, the pathogenicity of this specific variant remains uncertain, and functional studies are needed to clarify its clinical significance.

The intronic *BRAF* variant (c.2128-5dup) is currently classified as a VUS. While *BRAF* is a well-known oncogene involved in mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling, the potential effect of this duplication on splicing or gene regulation has not been determined yet.

Table 1:

Feature	*SAMD9*	*TTK*	*BRAF*
Mutation Type	Frameshift (Deletion)	Missense	Intron Duplication
Chromosomal Location	Chr7:92731302	Chr6:80749492	Chr7:140434575
Predicted Impact	Premature stop and disruption of tumor suppression	Amino acid change with uncertain significance	Potential disruption of splicing or gene regulation
Frequency in Breast Cancer	< 1% (1)	5–10% (3)	< 5% (4)
Prevalence in Other Cancers	MDS/AML (2–7%), colorectal, lung, prostate (< 1%)	Lung (3–7%), colorectal/pancreatic (1–5%)	Melanoma (40–60%), thyroid (40–70%), colorectal/lung (5–15%)
Biological Role	Tumor suppression regulation	Mitotic control and cell division	MAPK signaling pathway
Database Annotation	rs779349886; ClinVar: Likely Pathogenic	rs1237151385; ClinVar: VUS	rs373442098; ClinVar: VUS

MDS: Myelodysplastic syndrome, AML: acute myeloid leukemia, MAPK: mitogen-activated protein kinase, VUS: variants of uncertain significance

The frequency estimates provided in the table refer primarily to somatic mutations reported in breast cancer cohorts, as germline variants in SAMD9, TTK, and BRAF are exceedingly rare. For example, the SAMD9 frameshift mutation identified in this case has a minor allele frequency of 0.0001 in the general population according to the gnomAD database, supporting its rarity and likely pathogenic classification. No reported germline frequency is available for the TTK and BRAF variants, and most described mutations in these genes in breast cancer are somatic in origin.

Discussion

This case illustrates the clinical significance of rare germline variants in hereditary breast cancer, particularly when common mutations are absent. The likely pathogenic *SAMD9* frameshift mutation (p.Thr1370Ilefs*4) may impair interferon-mediated tumor suppression by truncating essential protein domains involved in cellular anti-tumor immunity, potentially contributing to breast cancer predisposition. Although *SAMD9* mutations are better known in hematologic malignancies, recent evidence suggests their broader relevance in solid tumors.

The *TTK* missense variant (p.Ile737Thr), despite its current classification as a variant of uncertain significance, may affect the spindle assembly checkpoint, increasing the risk of chromosomal instability—an established driver of tumorigenesis.

The *BRAF* intronic variant (c.2128-5dup) is located near splice sites and could disrupt

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

normal mRNA splicing, possibly leading to abnormal MAPK pathway activation. While *BRAF*-targeted therapies are established in cancers with somatic activating mutations, their relevance to rare or noncanonical germline variants remains to be determined.

Identification of such variants underscores the need for comprehensive genomic approaches, like WES, as many familial breast cancer cases lack identifiable mutations in established genes. These findings may inform enhanced surveillance and, with further functional validation, support future personalized therapies for at-risk individuals.

Conclusion

This case highlights the value of whole-exome sequencing in uncovering rare, clinically relevant variants, such as a likely pathogenic SAMD9 mutation, in early-onset breast cancer with familial clustering. These findings enable more personalized risk assessment, inform targeted surveillance strategies, and provide a rationale for cascade family testing. Furthermore, the identification of such variants supports the inclusion of affected individuals in research cohorts to validate pathogenicity and clarify their implications for cancer susceptibility and management. Continued functional and segregation studies are essential to translate these genetic discoveries into precision oncology and effective clinical interventions.

References

1. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. Cancers. 2021;13(17):4287.

2. Huang Y, Qiu Y, Ding L, Ren S, Jiang Y, Luo J, et al. Somatic mutations in four novel genes contribute to homologous recombination deficiency in breast cancer: a real-world clinical tumor sequencing study. The Journal of Pathology: Clinical Research. 2024;10(2):e12367.

3. Niittymäki I, Gylfe A, Laine L, Laakso M, Lehtonen HJ, Kondelin J, et al. High frequency of TTK mutations in microsatellite-unstable colorectal cancer and evaluation of their effect on spindle assembly checkpoint. Carcinogenesis. 2011;32(3):305-11.

4. Terpstra A, West CE, Fennis J, Schouten J, Van der Veen E. Hypocholesterolemic effect of dietary soy protein versus casein in rhesus monkeys (Macaca mulatta). The American Journal of Clinical Nutrition. 1984;39(1):1-7.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۴۰۴؛۱۸(۳): ۱۰۰-۱۱۱

مقاله موردی

جهش‌های ژنتیکی در سرطان پستان: پیامدهایی برای ارزیابی پیش‌آگهی و طبقه‌بندی خطر – گزارش موردی

ماجده طاهری آکردی[۱]، زهرا رضوانی[۱]✉، محمدعلی دولتی[۲]

[۱]گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران
[۲]گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۱۱/۱۱
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۹

✉ نویسنده مسئول:
rezvani@kashanu.ac.ir

چکیده

مقدمه: جهش‌های ژنتیکی نقش چشمگیری در آغاز و پیشرفت سرطان پستان ایفا می‌کنند. شناسایی جهش‌های نادر فراتر از ژن‌های شایع، برای بهبود فرآیندهای تشخیص، پیش‌آگهی و مدیریت شخصی‌سازی‌شده بیماران، از اهمیت بالایی برخوردار است. پیشرفت‌های اخیر در توالی‌یابی تمام اگزوم (Whole-Exome Sequencing - WES) امکان شناسایی واریانت‌های جدید و بیماری‌زا را فراهم کرده و دیدگاه‌های نوینی درباره‌ی زمینه‌های ارثی ابتلا به سرطان ایجاد کرده است.

ارائه مورد: در این گزارش، به بررسی زنی ۳۸ ساله پرداخته می‌شود که به سرطان داکتال تهاجمی متاستاتیک پستان مبتلا شده است. توالی‌یابی تمام اگزوم از نمونه خونی این بیمار، یک جهش فریم‌شیفت با احتمال بیماری‌زایی بالا در ژن SAMD9 و دو واریانت با اهمیت بالینی نامشخص (VUS) در ژن‌های TTK و BRAF را نشان داد. سابقه خانوادگی بیمار شامل موارد متعدد ابتلا به سرطان پستان و پروستات بود که احتمال وجود زمینه ارثی را مطرح می‌سازد.

یافته‌ها: جهش مشاهده‌شده در ژن SAMD9 ممکن است مسیرهای مهار تومور را مختل کند، در حالی‌که تأثیر عملکردی واریانت‌های ژن‌های TTK و BRAF نیازمند بررسی‌های بیشتر است. این یافته‌ها بر ضرورت مشاوره ژنتیکی و پایش مداوم بیماران با سابقه خانوادگی قوی سرطان تأکید دارند.

نتیجه‌گیری: این گزارش بر اهمیت غربالگری ژنتیکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با سابقه خانوادگی مشکوک تأکید می‌کند. شناسایی زودهنگام واریانت‌های ژنتیکی نادر می‌تواند در ارزیابی خطر، طراحی راهبردهای نظارت شخصی‌سازی‌شده و انجام آزمایش‌های خانوادگی نقش کلیدی ایفا کند.

کلیدواژه‌ها: گزارش موردی، سرطان پستان، جهش نادر، توالی‌یابی تمام اگزوم، SAMD9، TTK، BRAF

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

مقدمه

سرطان پستان (Breast Cancer) شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان در سراسر جهان به شمار می‌رود و خطر ابتلا به آن در طول زندگی برای جمعیت عمومی حدود ۱۰ درصد برآورد می‌شود. بروز این بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود، به‌طوری‌که بیشترین موارد تشخیص در زنان بالای ۴۰ سال رخ می‌دهد. با این حال، حدود ۷ درصد از موارد سرطان پستان در زنان زیر ۴۰ سال، ۲/۴ درصد در زنان زیر ۳۵ سال، ۰/۷ درصد در زنان زیر ۳۰ سال، و کمتر از ۰/۲ درصد در زنان زیر ۲۰ سال گزارش شده‌اند(۱). جهش‌های ژرم‌لاین در ژن‌های شناخته‌شده‌ای که با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط‌اند، مانند BRCA1، BRCA2، TP53 و PTEN به‌طور قابل‌توجهی احتمال بروز این بیماری را افزایش می‌دهند(۲). برآورد می‌شود که ۵ تا ۱۰ درصد از تمامی موارد سرطان پستان دارای زمینه ارثی باشند، که در این میان، جهش‌های ژن‌های BRCA1 و BRCA2 سهم عمده‌ای را به خود اختصاص می‌دهند(۳). علاوه بر این ژن‌های دارای نفوذپذیری بالا، چندین ژن دیگر نیز شناسایی شده‌اند که با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط دارند، هرچند با فراوانی کمتر؛ ازجمله ژن‌های PALB2، CHEK2، ATM و CDH1 (۴).

اگرچه جهش در هر یک از این ژن‌ها به‌تنهایی نادر است، اما در مجموع سهم قابل‌توجهی از موارد ارثی سرطان پستان را به خود اختصاص می‌دهند، به‌ویژه در بیمارانی که دارای سابقه خانوادگی قوی ابتلا به سرطان هستند(۵).

تشخیص این نکته حائز اهمیت است که درصد خطر ابتلا به سرطان پستان بسته به عوامل مختلفی مانند ویژگی‌های جمعیت‌شناختی، سابقه خانوادگی و سایر عوامل زمینه‌ای متفاوت است. علائم بالینی رایج سرطان پستان معمولاً شامل وجود توده در پستان یا ناحیه زیر بغل، تغییر در اندازه یا شکل پستان، و تغییرات پوستی یا نوک پستان می‌باشد. درد، حساسیت لمسی و فرورفتگی نوک پستان نیز ممکن است در شرایط غیرطبیعی مشاهده شوند. اگرچه این علائم می‌توانند بیانگر احتمال وجود سرطان پستان باشند، اما ممکن است ناشی از وضعیت‌های خوش‌خیم نیز باشند؛ موضوعی که بر ضرورت ارزیابی تشخیصی دقیق تأکید دارد (۶).

تشخیص زودهنگام و درمان به‌موقع تأثیر چشمگیری در بهبود پیامدهای درمانی بیماران دارد. معاینات منظم پستان و برنامه‌های غربالگری که توسط متخصصان سلامت توصیه می‌شوند، نقش اساسی در شناسایی سرطان پستان در مراحل ابتدایی و قابل‌درمان‌تر ایفا می‌کنند. افزون بر روش‌های سنتی، آزمون‌های پیشرفته ژنتیکی مانند توالی‌یابی تمام اگزوم (WES) و دیگر فناوری‌های توالی‌یابی نسل جدید (NGS) به ابزارهایی حیاتی در این زمینه تبدیل شده‌اند. این فناوری‌ها امکان تحلیل جامع ژنوم را فراهم می‌سازند و به شناسایی واریانت‌های ژنتیکی شایع و نادر مرتبط با سرطان پستان کمک می‌کنند(۷).

با بهره‌گیری از چنین روش‌های پیشرفته‌ای، پژوهشگران و پزشکان می‌توانند درک دقیق‌تری از طیف و فراوانی جهش‌هایی که در ایجاد بیماری نقش دارند به‌دست آورند. توالی‌یابی تمام اگزوم (WES) به‌ویژه این امکان را فراهم می‌سازد که بخش‌های کدکننده پروتئین در ژنوم مورد بررسی قرار گیرند و بدین‌ترتیب، شناسایی دگرگونی‌های ژنتیکی جدید مرتبط با پاتوژنز سرطان پستان تسهیل می‌شود. تحلیل‌های جامع ژنومی برای شفاف‌سازی کامل عوامل ژنتیکی مؤثر در خطر ابتلا و ارتقای دقت در ارزیابی ریسک و تدوین راهبردهای مدیریتی ضروری هستند.

ارائه مورد

زنی ۳۸ ساله، متولد از والدینی غیرخویشاوند، در آذرماه ۱۴۰۱ (دسامبر ۲۰۲۲) پس از تشخیص اخیر ابتلا به سرطان پستان برای ارزیابی ژنتیکی ارجاع داده شد. تابلوی بالینی اولیه شامل کارسینوم داکتال تهاجمی همراه با درگیری متاستاتیک غدد لنفاوی ناحیه زیربغل بود.

بیمار چند ماه پیش از تشخیص، علائمی از جمله توده قابل لمس در پستان و تورم در ناحیه زیربغل را تجربه کرده بود. تصویربرداری و بیوپسی حضور کارسینوم تهاجمی پستان را تأیید کردند.

بررسی سابقه خانوادگی بیمار نشان داد که در سوی پدری، موارد متعددی از بدخیمی، به‌ویژه سرطان پستان و سرطان پروستات وجود دارد؛ موضوعی که احتمال وجود یک سندرم سرطان ارثی را مطرح می‌کند.

با توجه به سن پایین بروز بیماری و تجمیع قابل توجه موارد بدخیمی در خانواده، انجام توالی‌یابی تمام اگزوم (WES) برای شناسایی احتمالی جهش‌های ژنتیکی زمینه‌ای توصیه شد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

یافته‌های ژنتیکی

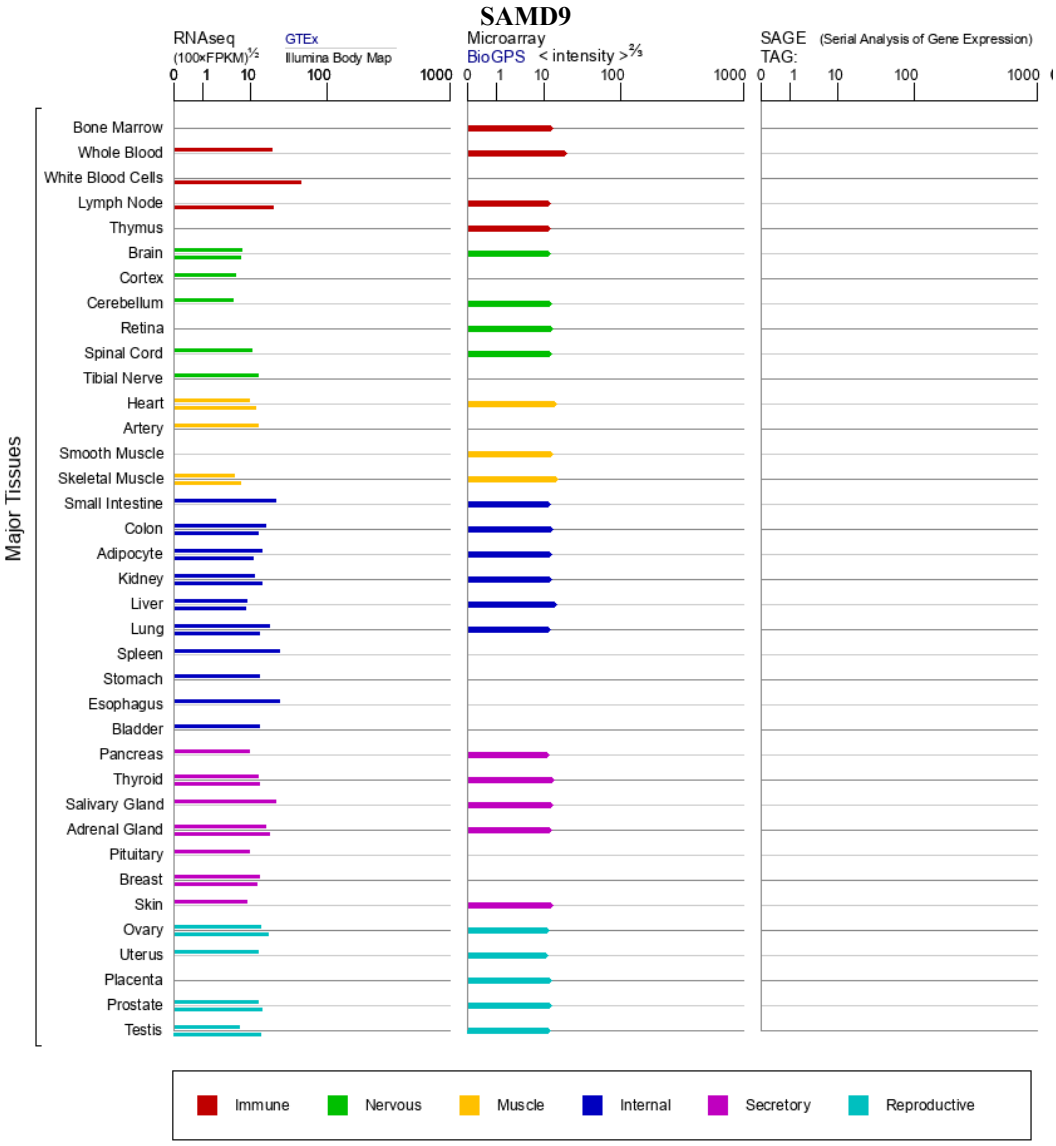
توالی‌یابی تمام اگزوم بر روی نمونه خون بیمار با استفاده از پلتفرم Illumina NovaSeq 6000 انجام شد. این بررسی سه واریانت ژنتیکی را در ژن‌های SAMD9، TTK (MPS1) و BRAF شناسایی کرد.

اولین جهش شناسایی‌شده در ژن SAMD9 واقع بر کروموزوم ۷ در موقعیت ۹۲۷۳۱۳۰۲ (c.4109delC) بود. این حذف در سطح cDNA منجر به یک جهش فریم‌شیفت شد (p.Thr1370Ilefs*4) که در نهایت ایجاد کد توقف زودرس می‌کند. پیامد پیش‌بینی‌شده این جهش، تولید یک پروتئین ناقص و کوتاه‌شده است که ممکن است عملکرد طبیعی سرکوب تومور را مختل کند. این واریانت دارای فراوانی بسیار پایین در جمعیت عمومی (MAF برابر با ۰/۰۰۰۱ بوده و به‌عنوان یک جهش احتمالاً بیماری‌زا طبقه‌بندی شده است. الگوی وراثت این جهش به‌صورت غالب اتوزومی فرض می‌شود، اگرچه تجزیه‌وتحلیل تفکیکی خانوادگی انجام نشده است.

شکل ۱ الگوی بیان ژن SAMD9 را در بافت‌های مختلف انسانی نشان می‌دهد و به اهمیت احتمالی آن در تومورزایی وابسته به بافت اشاره دارد (۸).

شکل ۱: الگوی بیان ژن SAMD9 در بافت‌های مختلف انسانی
(سطوح بیان ژن SAMD9 بر اساس داده‌های ترنسکریپتومی در بافت‌های نرمال مختلف انسانی)

Fig 1: SAMD9 gene expression patterns in various human tissues.
(SAMD9 transcriptomic expression levels based on data from different normal human tissues.)



[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

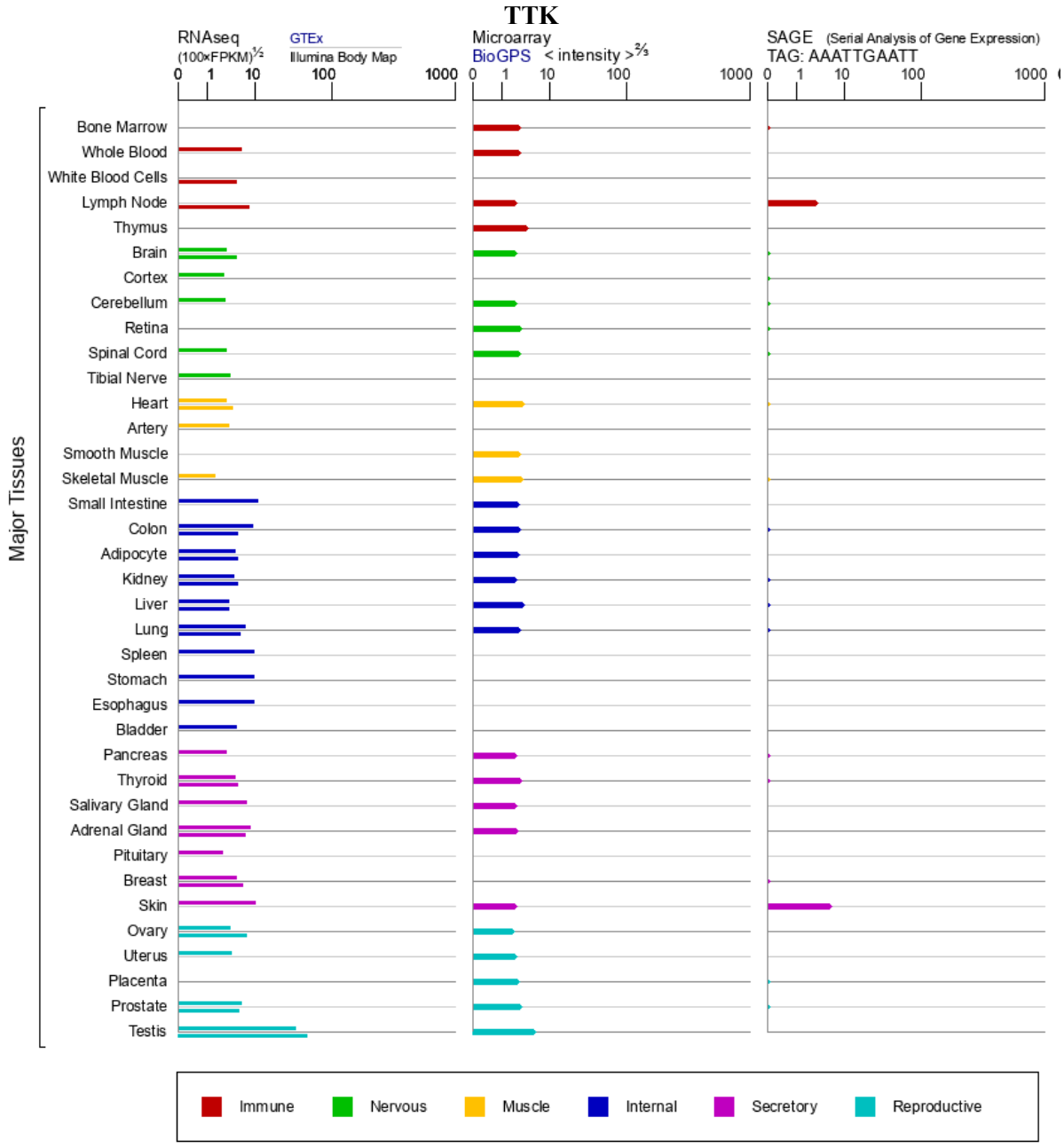
دومین واریانت شناسایی‌شده مربوط به ژن TTK بر روی کروموزوم ۶ در موقعیت ۸۰۷۴۹۴۹۲ (c.2210T>C) بود که منجر به تغییر اسیدآمینه‌ای از ایزولوسین به ترئونین شد. این جهش از نوع میس‌سنس (missense) است و به‌دلیل شواهد ناکافی درباره تأثیر آن بر عملکرد پروتئین، به‌عنوان واریانت با اهمیت بالینی نامشخص (VUS) طبقه‌بندی شده است. هیچ شناسه مرجع SNP (rsID) یا داده‌ای درباره فراوانی جمعیتی این واریانت در دسترس نبود.

شکل ۲ سطوح بیان بافت-ویژه ژن TTK را نشان می‌دهد و نقش آن را در فرآیندهای تکثیری برجسته می‌سازد (۹).

شکل ۲: نمایه بیان ژن TTK در بافت‌های انسانی

(بیان بافت‌ویژه ژنTTK ، که یک کیناز کنترل نقطه‌ای میتوز است و فعالیت آن در بافت‌های دارای تکثیر سلولی برجسته می‌باشد)

Fig 2:Tissue-specific expression profile of the TTK gene in human tissues.
(TTK shows high expression in proliferative tissues, reflecting its role as a mitotic checkpoint kinase.)



[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

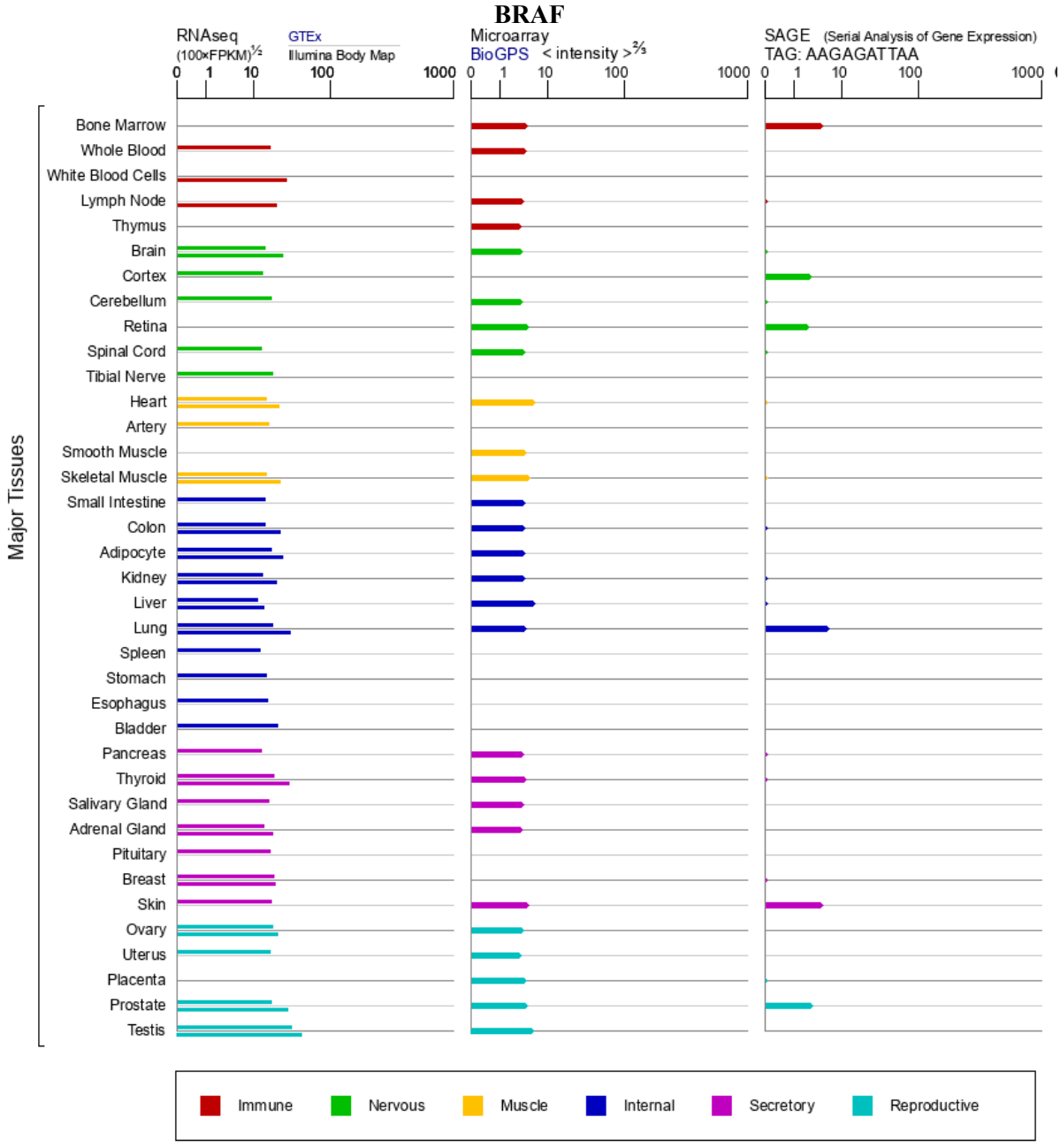
سومین واریانت شناسایی‌شده در ژن BRAF و بر روی کروموزوم ۷ در موقعیت ۱۴۰۴۳۴۵۷۵ (c.2128-5dup) قرار داشت. این تکرار در ناحیه اینترون ممکن است بر فرآیند splice شدن mRNA یا تنظیم بیان ژن تأثیر بگذارد، اگرچه پیامد عملکردی دقیق آن هنوز مشخص نیست. مشابه واریانت TTK، تغییر ژنی در BRAF نیز در حال حاضر به‌عنوان یک واریانت با اهمیت بالینی نامشخص (VUS) طبقه‌بندی می‌شود.

شکل ۳ بیان ژن BRAF را در بافت‌های مختلف نشان می‌دهد و بر اهمیت زیستی این ژن تأکید دارد (۱۰).

شکل ۳: بیان ژن BRAF در بافت‌های انسانی

(الگوهای پایه‌ای بیان ژن BRAF که در مسیر سیگنالینگ MAPK نقش دارد، در انواع مختلفی از بافت‌ها)

Fig 3: BRAF gene expression in human tissues.
(Basic expression patterns of BRAF, a key component of the MAPK signaling pathway, across various tissue types.)



[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

به‌طور کلی، یافته‌های ژنتیکی نشان‌دهنده ارتباط احتمالی میان جهش در ژن SAMD9 و افزایش خطر ابتلا به سرطان هستند، در حالی‌که اهمیت بالینی واریانت‌های موجود در ژن‌های TTK و BRAF نیازمند بررسی‌های عملکردی بیشتر است.

علاوه بر این، نرخ شیوع جهش‌های ژن‌هایSAMD9 ، TTKو BRAF در سرطان پستان در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱: فراوانی جهش‌های ژن‌هایSAMD9، TTKو BRAF در گروه‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان (خلاصه‌ای از نرخ‌های گزارش‌شده جهش در این سه ژن، بر اساس نمونه‌های سرطان پستان موجود در پایگاه‌های داده ژنومی عمومی)

Table 1: Prevalence of SAMD9, TTK, and BRAF mutations in breast cancer patient cohorts. (A summary of reported mutation frequencies for these three genes based on public genomic databases of breast cancer samples.)

Gene	Prevalence of Mutations in Breast Cancer	Source Frequency
SAMD9	<1%	(11)
TTK	5-10%	(12)
BRAF	<5%	(13)

بحث

اهمیت این مطالعه در بررسی جهش‌های ژنتیکی کمتر شناخته‌شده و نقش آن‌ها در بروز سرطان پستان نهفته است، به‌ویژه با تمرکز بر ژن‌های SAMD9، TTK و BRAF. این ژن‌ها به‌عنوان عواملی که می‌توانند در فرایند شکل‌گیری سرطان پستان تأثیرگذار باشند، شناسایی شده‌اند، اما نقش آن‌ها در سایر انواع سرطان‌ها هنوز به‌خوبی شناخته نشده است. هدف ما گسترش دانش در زمینه فراوانی و تأثیر جهش‌های این ژن‌ها نه‌تنها در سرطان پستان، بلکه در طیفی از سرطان‌های دیگر نیز می‌باشد.

جهش‌های موجود در ژن SAMD9 که در این مطالعه شناسایی شده‌اند، در سرطان پستان نسبتاً نادر هستند و شیوع آن‌ها کمتر از ۱ درصد گزارش شده است(۱۴).

با این‌حال، این جهش در سایر انواع سرطان، به‌ویژه در سندرم‌های میلودیس‌پلاستیک (MDS) و لوسمی میلوئیدی حاد (AML)، شیوع بیشتری دارد؛ به‌طوری‌که فراوانی جهش در این بیماری‌ها بین ۲ تا ۷ درصد گزارش شده است (۱۵).

علاوه‌براین، جهش‌های ژن SAMD9 در سرطان‌های کولورکتال، ریه و پروستات نیز گزارش شده‌اند، هرچند این موارد همچنان نادر بوده و معمولاً در کمتر از ۱ درصد از موارد مشاهده می‌شوند (۱۶).

یافته‌ها نشان می‌دهد که جهش‌های ژن SAMD9 نقشی فراتر از سرطان پستان دارند و در ایجاد تومورهای خونی و برخی تومورهای جامد نیز مؤثر هستند.

ژن TTK که کدکننده یک کیناز کنترل‌کننده نقطه وارسی میتوزی است، در مقایسه با ژن SAMD9 با فراوانی بیشتری در سرطان پستان دچار جهش می‌شود؛ به‌طوری‌که حدود ۵ تا ۱۰ درصد از موارد سرطان پستان دارای جهش در این ژن هستند. همچنین، جهش‌های ژن TTK در سایر سرطان‌ها از جمله سرطان ریه نیز مشاهده شده‌اند که فراوانی آن‌ها بین ۳ تا ۷ درصد گزارش شده است (۱۷).

علاوه بر این، جهش‌های ژن TTK در سرطان کولورکتال و سرطان پانکراس نیز دیده شده‌اند، به‌طوری که فراوانی گزارش‌شده آن‌ها بین ۱ تا ۵ درصد متغیر است (۱۸). این نتایج نشان می‌دهد که ژن TTK به‌عنوان یکی از ژن‌های مهم در تحقیقات سرطان، به‌ویژه از نظر نقش احتمالی آن در بی‌ثباتی ژنومی و مقاومت درمانی، مورد توجه قرار گرفته است. در مورد ژنBRAF، اگرچه جهش در این ژن در سرطان پستان نادر بوده و شیوع آن کمتر از ۵ درصد گزارش شده است (۱۳) اما در سایر انواع سرطان‌ها شیوع قابل‌توجهی دارد. در ملانوما، جهش‌های ژن BRAF در حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد از موارد مشاهده می‌شود (۱۹) در حالی که در سرطان کولورکتال و سرطان ریه، میزان جهش در ژن BRAF بین ۵ تا ۱۵ درصد گزارش شده است (۲۰). افزون بر این، جهش‌های ژن BRAF در سرطان تیروئید نیز شایع هستند و فراوانی آن‌ها بین ۴۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است. وجود این جهش‌ها در انواع مختلف سرطان نشان می‌دهد که ژن BRAF در فرایندهای مختلف تومورزایی، از جمله رشد تومور، مقاومت در برابر آپوپتوز و

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

متاستاز، نقش حیاتی ایفا می‌کند. اگرچه نقش دقیق جهش‌های BRAF در سرطان پستان هنوز به‌طور کامل روشن نشده است، اما ارتباط آن با سایر انواع سرطان‌ها لزوم انجام مطالعات بیشتر را برجسته می‌سازد (۲۱).

این یافته‌ها به اهمیت گسترده‌تر جهش‌های ژن‌های SAMD9، TTK و BRAF در زیست‌شناسی سرطان اشاره دارند. ارزیابی فراوانی این جهش‌ها در انواع مختلف سرطان می‌تواند درک عمیق‌تری از نقش آن‌ها در زمینه‌های مستعدکنندگی به سرطان، پیشرفت بیماری، و همچنین هدف‌های درمانی بالقوه فراهم سازد. این مطالعه بر ضرورت انجام غربالگری ژنتیکی در سرطان‌هایی با سابقه خانوادگی و بروز زودهنگام تأکید می‌کند، چرا که این واریانت‌های ژنتیکی ممکن است اطلاعات ارزشمندی برای تدوین راهبردهای درمانی شخصی‌سازی‌شده در اختیار قرار دهند.

نتیجه‌گیری

این گزارش موردی به شناسایی واریانت‌های ژنتیکی نادر در ژن‌های SAMD9، TTKو BRAF در بیماری مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک می‌پردازد. یافته‌ها نشان می‌دهند که اختلال در مکانیسم‌های سرکوب تومور، بی‌ثباتی ژنومی و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی می‌تواند در شکل‌گیری و پیشرفت سرطان نقش داشته باشد. اگرچه اهمیت بالینی برخی از این واریانت‌ها همچنان در هاله‌ای از ابهام قرار دارد، اما وجود چنین جهش‌هایی بر ضرورت انجام آزمون‌های ژنتیکی جامع و ارائه مشاوره تخصصی در بیماران مبتلا به سرطان پستان با بروز زودهنگام یا سابقه خانوادگی، تأکید دارد. انجام مطالعات عملکردی بیشتر برای تبیین دقیق‌تر نقش این ژن‌ها در زمینه مستعدکنندگی به سرطان پستان و توسعه راهبردهای درمانی هدفمند، کاملاً ضروری به نظر می‌رسد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافع در ارتباط با این مقاله وجود ندارد.

References

1. Terpstra A, West CE, Fennis J, Schouten J, Van der Veen E. Hypocholesterolemic effect of dietary soy protein versus casein in rhesus monkeys (Macaca mulatta). The American Journal of Clinical Nutrition. 1984;39(1):1-7. doi:10.1093/ajcn/39.1.1
2. Subaşıoğlu A, Güç ZG, Gür EÖ, Tekindal MA, Atahan MK. Genetic, surgical and oncological approach to breast cancer, with BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN and TP53 variants. European Journal of Breast Health. 2023;19(1):55. doi:10.4274/ejbh.galenos.2022.2022-7-2
3. Yiallourou A. Hereditary Breast Cancer Syndromes Breast cancer represents the most common type of cancer affect-ing the female population worldwide. According to the most recent data from the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), breast cancer has surpassed lung cancer as the leading cause of. Breast Cancer Management for Surgeons: An Examination Guide. 2023:79. DOI:10.1111/his.14808
4. chek n, rad51c rd. Germline genetic testing for gene variants associated with breast cancer in individuals at moderate and high breast cancer risk (e.g., chek2, atm, bard1, etc.). doi:10.1016/j.breast.2022.06.003
5. Imyanitov EN, Kuligina ES, Sokolenko AP, Suspitsin EN, Yanus GA, Iyevleva AG, et al. Hereditary cancer syndromes. World Journal of Clinical Oncology. 2023;14(2):40. doi: 10.5306/wjco.v14.i2.40
6. Elengoe A. A Short Review on Breast Cancer: A Short Review on Breast Cancer. International Journal of Biotechnology and Biomedicine (IJBB). 2024;1(1):1-11. doi:10.31674/ijbb.2024.v01i01.001
7. Huang Y, Qiu Y, Ding L, Ren S, Jiang Y, Luo J, et al. Somatic mutations in four novel genes contribute to homologous recombination deficiency in breast cancer: a real-world clinical tumor sequencing study. The Journal of Pathology: Clinical Research. 2024;10(2):e12367. doi: 10.1002/2056-4538.12367.
8. Kiecolt-Glaser JK, Bane C, Glaser R, Malarkey WB. Love, marriage, and divorce: newlyweds' stress hormones foreshadow relationship changes. Journal of consulting and clinical psychology. 2003;71(1):176. doi:10.1037/0022-006X.71.1.176.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]

9. Sorokowski P, Żelaźniewicz A, Nowak J, Groyecka A, Kaleta M, Lech W, et al. Romantic love and reproductive hormones in women. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019;16(21):4224. doi10.3390/ijerph16214224.
10. Marazziti D, Canale D. Hormonal changes when falling in love. Psychoneuroendocrinology. 2004;29(7):931-6. doi: 10.1016/j.psyneuen.2003.08.006.
11. Inaba T, Nagamachi A. Revertant somatic mosaicism as a cause of cancer. Cancer Science. 2021;112(4):1383-9. doi:10.1111/cas.14852.
12. Rivera-Rivera Y, Vargas G, Jaiswal N, Núñez-Marrero A, Li J, Chen D-T, et al. Ethnic and racial-specific differences in levels of centrosome-associated mitotic kinases, proliferative and epithelial-to-mesenchymal markers in breast cancers. Cell Division. 2022;17(1):6. doi:10.1186/s13008-022-00082-3.
13. Owsley J, Stein MK, Porter J, In GK, Salem M, O'Day S, et al. Prevalence of class I–III BRAF mutations among 114,662 cancer patients in a large genomic database. Experimental Biology and Medicine. 2021;246(1):31-9. doi: 10.1177/1535370220959657.
14. Łukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. Cancers. 2021;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
15. Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, Ma J, Walsh M, Schwartz J, et al. Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes. JCI insight. 2018;3(14):e121086. doi:10.1172/jci.insight.121086.
16. Hershkovitz D, Gross Y, Nahum S, Yehezkel S, Sarig O, Uitto J, et al. Functional characterization of SAMD9, a protein deficient in normophosphatemic familial tumoral calcinosis. Journal of Investigative Dermatology. 2011;131(3):662-9. doi: 10.1038/jid.2010.387.
17. Tsai Y-M, Wu K-L, Chang Y-Y, Hung J-Y, Chang W-A, Chang C-Y, et al. Upregulation of Thr/Tyr kinase increases the cancer progression by neurotensin and dihydropyrimidinase-like 3 in lung cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(5):1640. doi:10.3390/ijms21051640.
18. Niittymäki I, Gylfe A, Laine L, Laakso M, Lehtonen HJ, Kondelin J, et al. High frequency of TTK mutations in microsatellite-unstable colorectal cancer and evaluation of their effect on spindle assembly checkpoint. Carcinogenesis. 2011;32(3):305-11. doi: 10.1093/carcin/bgq272.
19. Castellani G, Buccarelli M, Arasi MB, Rossi S, Pisanu ME, Bellenghi M, et al. BRAF mutations in melanoma: biological aspects, therapeutic implications, and circulating biomarkers. Cancers. 2023;15(16):4026. doi:10.3390/cancers15164026.
20. Thiel A, Ristimäki A. Toward a molecular classification of colorectal cancer: the role of BRAF. Frontiers in oncology. 2013;3:281. doi:10.3389/fonc.2013.00281.
21. Henke LE, Pfeifer JD, Ma C, Perkins SM, DeWees T, El-Mofty S, et al. BRAF mutation is not predictive of long-term outcome in papillary thyroid carcinoma. Cancer medicine. 2015;4(6):791-9. doi:10.1002/cam4.417.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.61882/ijbd.18.3.6]