

• 论 著 •

## 基于转录组数据分析的妊娠乳腺癌复发关键基因识别研究\*

尹金宝<sup>1</sup>, 唐泽立<sup>1</sup>, 梁 兰<sup>2△</sup>

(广东医科大学: 1. 病理系; 2. 生物医学工程系, 广东 东莞 523808)

**[摘要]** **目的** 通过转录组数据分析, 识别妊娠乳腺癌复发的关键基因。**方法** 下载 GEO 数据库中妊娠乳腺癌相关的基因集 GSE53031 的基因表达谱。利用“limma”软件包中的 Wilcoxon 检验方法对妊娠乳腺癌复发组和非复发组患者之间的基因表达差异进行分析。使用 R 软件包“ClusterProfiler”对这些差异基因进行基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。使用 STRING 在线数据库构建差异基因的蛋白质相互作用网络(PPI 网络), 并使用“igraph”包对 PPI 网络进行分析以识别妊娠乳腺癌复发的关键基因。借助 Kaplan-Meier(KM)方法和单因素 Cox 回归分析评估关键基因与妊娠乳腺癌患者无复发生存之间的关系。**结果** 在数据集 GSE63514 中, 获得 840 个在妊娠乳腺癌复发样本中表达差异显著的基因, 其中上调基因 390 个和下调基因 450 个。GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析结果显示, 多个差异表达基因在细胞周期调控、错配修复、RNA 降解、DNA 复制、乳腺癌、p53 信号通路等条目中显著富集。PPI 网络分析结果显示, 将网络中排名前 10 的节点基因: PLK1、STAT3、SRC、UHRF1、UBE2C、UBE2T、TRIP13、RAD51、MYC 和 TPX2 初步定义为妊娠乳腺癌复发的关键基因。KM 分析和单因素 Cox 分析结果均显示, PLK1、UBE2C、UBE2T、TRIP13、RAD51 和 TPX2 是妊娠乳腺癌复发的风险基因 [ $P < 0.05$ , 风险比( $HR$ )  $> 1$ ], 而 STAT3 则是妊娠乳腺癌复发的保护基因 ( $P < 0.05$ ,  $HR < 1$ )。UBE2C、TPX2、UBE2T、TRIP13、PLK1、RAD51 和 STAT3 确定为最终识别出的妊娠乳腺癌复发关键基因。**结论** 研究识别出 7 个妊娠乳腺癌复发的关键基因(UBE2C、TPX2、UBE2T、TRIP13、PLK1、RAD51 和 STAT3), 为后续开展妊娠乳腺癌复发研究提供了候选分子。

**[关键词]** 妊娠乳腺癌; 复发; 生物信息; 关键基因; 转录组数据分析

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.004

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1009-5519(2024)11-1823-06

文献标识码: A

Study on the identification of key genes for recurrent breast cancer during pregnancy  
based on transcriptome data analysis\*

YIN Jinbao<sup>1</sup>, TANG Zeli<sup>1</sup>, LIANG Lan<sup>2△</sup>

(1. Department of Pathology; 2. Department of Biomedical Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong 523808, China)

**[Abstract]** **Objective** To identify the key genes associated with recurrent breast cancer in pregnancy by transcriptome data analysis. **Methods** The gene expression profiles of the GSE53031 gene set, which was associated with pregnancy-associated breast cancer, were downloaded from the GEO database. Gene expression differences between recurrent and non-recurrent breast cancer patients in pregnancy were analyzed using the Wilcoxon test method in the “limma” software package. The R package “ClusterProfiler” was used to perform Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of these differentially expressed genes. The protein-protein interaction (PPI) network of differentially expressed genes was constructed using the STRING online database, and the “igraph” package was used to analyze the PPI network to identify key genes of breast cancer recurrence during pregnancy. Kaplan-Meier(KM) method and univariate Cox regression analysis were used to evaluate the relationship between the key genes and recurrence-free survival of breast cancer patients during pregnancy. **Results** In the GSE63514 dataset, 840 genes with significant differences in the expression of recurrent breast cancer samples in pregnancy were obtained, including 390 up-regulated genes and 450 down-regulated genes. GO functional

\* 基金项目: 广东省卫生健康委员会医学科研基金项目(A2023169)。

作者简介: 尹金宝(1983—), 博士研究生, 实验师, 主要从事生物信息学、机器学习在疾病领域相关研究。△ 通信作者, E-mail:

304807898@qq.com。

annotation and KEGG pathway enrichment analysis showed that multiple differentially expressed genes were significant enriched in cell cycle regulation, mismatch repair, RNA degradation, DNA replication, breast cancer, and p53 signaling pathway. PPI network analysis showed that the top 10 node genes in the network were PLK1, STAT3, SRC, UHRF1, UBE2C, UBE2T, TRIP13, RAD51, MYC, and TPX2, which were initially defined as the key genes for the recurrence of breast cancer in pregnancy. KM analysis and univariate Cox analysis showed that PLK1, UBE2C, UBE2T, TRIP13, RAD51 and TPX2 were risk genes for the recurrence of breast cancer in pregnancy [ $P<0.05$ , hazard ratio( $HR$ ) $>1$ ], while STAT3 was a protective gene for the recurrence of breast cancer in pregnancy ( $P<0.05$ ,  $HR<1$ ). UBE2C, TPX2, UBE2T, TRIP13, PLK1, RAD51, and STAT3 were identified as the key genes for recurrence of breast cancer in pregnancy. **Conclusion** Seven key genes (UBE2C, TPX2, UBE2T, TRIP13, PLK1, RAD51, and STAT3) of breast cancer recurrence in pregnancy were identified, which provided candidate molecular for future research on the recurrence of breast cancer in pregnancy.

**[Key words]** Breast cancer in pregnancy; Recurrence; Bioinformatics; Key genes; Transcriptome data analysis

妊娠乳腺癌是妊娠期间女性较常见的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。据统计,每 3 000~10 000 名妇女中有 1 人在妊娠期间被确诊为乳腺癌,占总乳腺癌病例的 0.2%~3.8%<sup>[3]</sup>。近年来,随着妇女生育年龄的推迟,妊娠乳腺癌的发病率呈上升趋势。妊娠乳腺癌复发是指妊娠乳腺癌患者在完成初次治疗后,乳腺癌再次出现或扩散到其他部位。相对于非妊娠乳腺癌,激素变化及哺乳过程中的乳腺组织重塑使得妊娠乳腺癌在临床特征和生物学行为上表现为独有特征。通过利用生物信息学方法对组织样本的基因表达、突变和遗传变异等数据进行分析,可以深入了解疾病的发生机制、复发风险因素及识别潜在的治疗靶点。目前,关于妊娠乳腺癌复发相关基因的研究较缺乏。因此,本研究通过借助生物信息学的分析方法对妊娠乳腺癌复发相关基因表达谱进行挖掘,以期发现更多妊娠乳腺癌复发相关的基因,从而为妊娠乳腺癌复发分子机制的研究及制订个体化的治疗策略提供支持和帮助。

## 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 使用 R 软件包“GEOquery”下载并提取数据集 GSE53031,该数据集包含 54 例妊娠乳腺癌患者的基因表达谱及其对应的样本信息。所采用的平台为 GPL13667[HG-U219]Affymetrix Human Genome U219 Array。54 例患者中 15 例为妊娠乳腺癌复发(复发组),另外 35 例未出现复发(非复发组),同时记录每例患者的无复发生存时间。数据集矩阵文件下载完毕,使用相应的平台文件对探针进行重注释。借助“Limma”软件包中的 normalize Between Arrays 函数,对基因表达谱进行分位数标准化处理,以便进行后续的分析工作。

## 1.2 方法

**1.2.1 差异表达分析** 利用“Limma”包中 Wilcoxon 检验方法对复发组与非复发组患者的基因表达进行差异分析,以  $P<0.05$  为标准定义和筛选差异表达基

因。加载 R 软件包“Ggplot2”和“Heatmap”绘制火山图和热图。

**1.2.2 差异基因的基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析** 使用 R 软件包“Cluster Profiler”对差异基因进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。GO 分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3 个部分。在分析过程中,将以  $FDR<0.05$  作为显著性阈值来筛选结果,并将显著富集的部分以气泡图的形式呈现。

**1.2.3 蛋白质相互作用网络(PPI 网络)构建及妊娠乳腺癌复发关键基因的识别** 利用 STRING 在线数据库(<https://string-db.org/>)构建差异表达基因的 PPI 网络,具体分析过程中选用默认参数。获得差异基因间相互作用信息的 PPI 网络后,利用“Igraph”软件包中的“degree(度)”“closeness(接近中心性)”“betweenness(介数中心性)”“Page Rank(页面排名)”和“eigenvalue(特征值)”5 种算法评估基因网络中每个节点的重要性。最后,利用文献[4]中的算法对上述 5 种算法获得节点值进行整合,并将 PPI 网络中排名前 10 的节点基因确定为妊娠乳腺癌复发的关键基因。

**1.2.4 关键基因的无复发生存分析** 使用 Kaplan-Meier(KM)方法和单因素 Cox 回归分析来评估妊娠乳腺癌中关键基因与无复发生存之间的关系。KM 分析过程中按照最佳截取值的方法将样本分为高表达组和低表达组,2 组样本间无复发生存差异性采用 log-rank 检验。针对 KM 曲线和 Cox 回归分析的结果,以  $P<0.05$  为标准进一步明确妊娠乳腺癌复发相关关键基因。

**1.3 统计学处理** 数据分析均采用 R3.6.3 和 Rstudio 软件完成,涉及的统计学分析除特殊说明外,均以  $P<0.05$  表示为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 差异表达分析** 共获得 840 个表达差异的基

因。其中,包括在妊娠乳腺癌复发样本中上调基因 390 个和下调基因 450 个,见图 1。

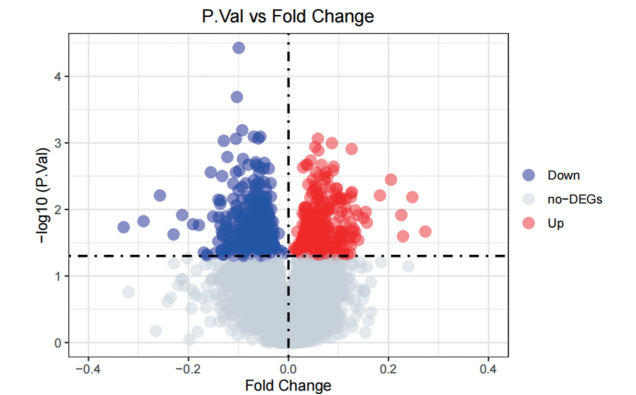
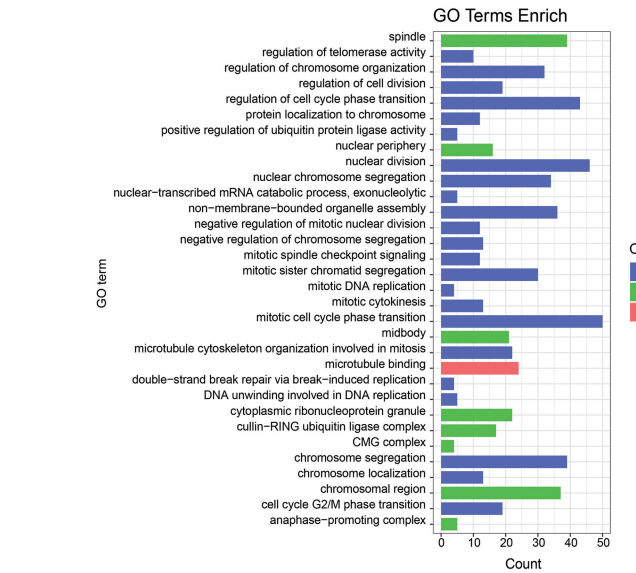


图 1 差异表达分析火山图

2.2 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析 GO 功



能注释富集分析结果显示,差异表达基因在以下 BP 中显著富集:有丝分裂细胞周期阶段转换、有丝分裂姐妹染色单体分离、染色体组织的调节、细胞核分裂、染色体分离、细胞周期阶段转换的调节、核染色体分离、负调节染色体分离、有丝分裂纺锤体检查点信号传导。此外,在 CC 条目中,差异表达基因富集于染色体区域、纺锤体、中部体、细胞核周边、胞质核糖核蛋白颗粒、Cullin-RING 泛素连接酶复合物和 CMG 复合物等。而在微管结合 MF 条目中,差异表达基因也得到了显著富集。另外,KEGG 通路富集分析结果显示,差异表达基因显著富集在细胞周期、轴突引导、错配修复、RNA 降解、DNA 复制、乳腺癌、孕激素介导的卵母细胞成熟、肌醇磷酸盐代谢、p53 信号通路等条目。具体见图 2。

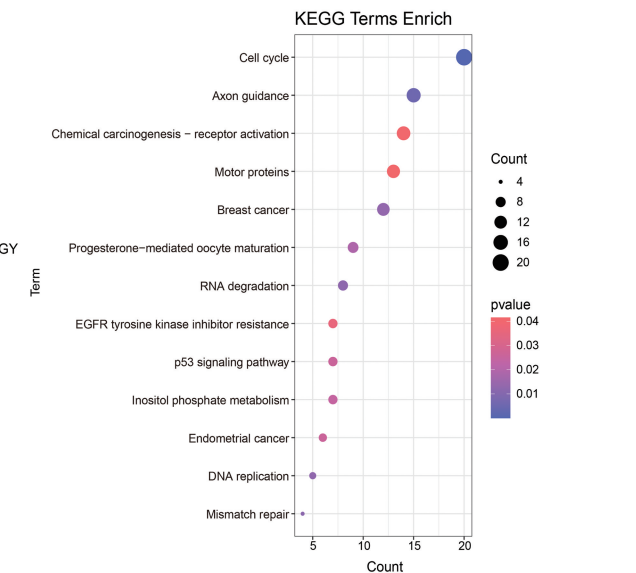


图 2 差异表达基因的 GO 和 KEGG 通路富集分析

2.3 PPI 网络构建与关键基因的分析 PPI 网络分析中整合评分最高(0.999 分)基因构建 PPI 网络,见图 3。将 PPI 网络中得分最高的前 10 个节点基因,包括 PLK1、STAT3、SRC、UHRF1、UBE2C、UBE2T、TRIP13、RAD51、MYC 和 TPX2 定义为妊娠乳腺癌复发关键基因,上述基因在 PPI 网络中的整合评分见表 1。

2.4 妊娠乳腺癌复发关键基因的无复发生存分析 KM 生存分析及 log-rank 检验结果显示,UBE2C、TPX2、UBE2T、TRIP13、PLK1、RAD51、STAT3 共 7 个基因的高、低表达组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 4。其中,PLK1、UBE2C、UBE2T、TRIP13、RAD51 和 TPX2 的风险比(HR)均大于 1,提示上述 6 个基因均是妊娠乳腺癌复发的风险基因,而 STAT3 的 HR 值小于 1 则说明该基因是妊娠乳腺癌复发的保护基因。单因素 Cox 分析结果与 KM 分析较一致,PLK1、UBE2C、UBE2T、

TRIP13、RAD51 和 TPX2 均与妊娠乳腺癌复发风险呈正相关( $P<0.05$ ),而 STAT3 与妊娠乳腺癌复发风险呈负相关( $P<0.05$ ),见图 5。结合 KM 分析和单因素 Cox 分析结果,最终确定 7 个基因(UBE2C、TPX2、UBE2T、TRIP13、PLK1、RAD51 和 STAT3)为妊娠乳腺癌复发关键基因。

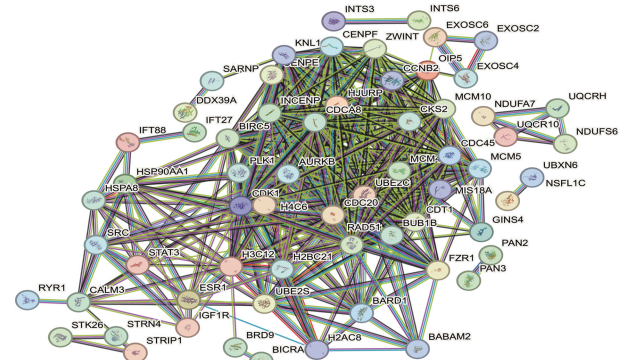
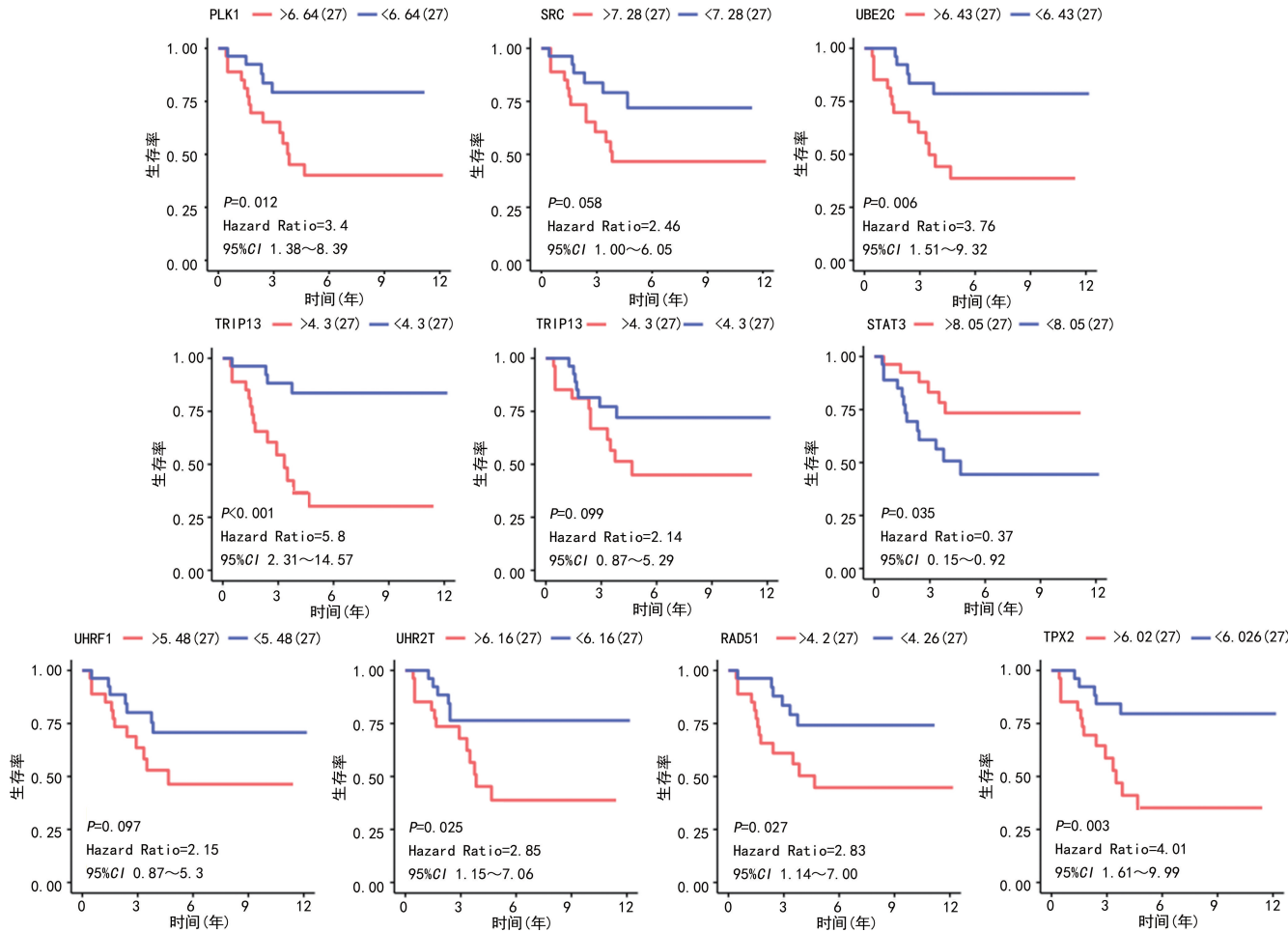


图 3 部分差异表达基因的 PPI 网络

| 表 1 10 个关键基因在 PPI 网络中节点重要性评分 |     |               |                   |               |               |               |
|------------------------------|-----|---------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|
| 基因                           | 度值  | 接近中心性         | 介数中心性             | 页面排名          | 特征值           | 评分(分)         |
| UHRF1                        | 65  | 0.333 333 333 | 696.878 999 200   | 0.017 899 138 | 0.759 110 449 | 0.978 901 173 |
| UBE2C                        | 63  | 0.090 909 091 | 887.541 317 900   | 0.017 339 821 | 0.791 369 574 | 0.970 651 532 |
| RAD51                        | 93  | 0.019 607 843 | 1 771.995 897 000 | 0.008 618 625 | 0.883 785 037 | 0.946 876 816 |
| STAT3                        | 61  | 0.030 303 030 | 1 707.960 674 000 | 0.015 794 570 | 0.224 751 622 | 0.942 394 926 |
| SRC                          | 61  | 0.027 027 027 | 1 684.643 673 000 | 0.015 718 268 | 0.188 472 084 | 0.934 787 674 |
| PLK1                         | 94  | 0.007 692 308 | 2 163.174 689 000 | 0.007 088 812 | 0.954 992 134 | 0.924 039 009 |
| MYC                          | 121 | 0.005 714 286 | 8 946.628 476 000 | 0.006 006 829 | 0.614 940 111 | 0.912 349 586 |
| UBE2T                        | 44  | 0.166 666 667 | 46.713 739 580    | 0.016 638 200 | 0.613 250 438 | 0.897 407 405 |
| TRIP13                       | 56  | 0.071 428 571 | 99.164 762 910    | 0.007 960 038 | 0.720 531 999 | 0.888 611 498 |
| TPX2                         | 62  | 0.062 500 000 | 378.308 988 300   | 0.005 479 416 | 0.785 865 223 | 0.884 777 792 |



注:95%CI 为 95%可信区间。

图 4 核心基因的 KM 生存分析

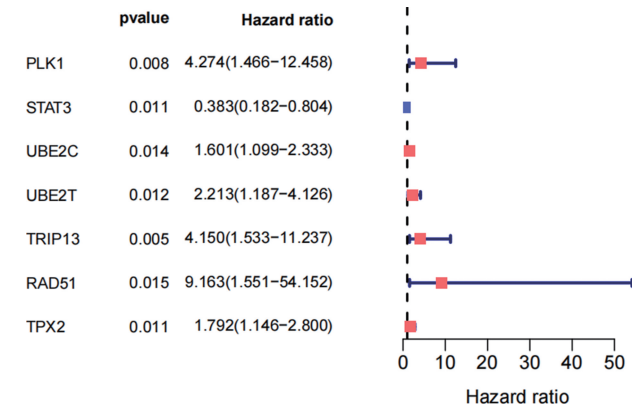


图 5 核心基因的单变量 Cox 分析

### 3 讨论

基因研究在肿瘤复发的理解和预测方面起着重要作用。通过研究基因与肿瘤复发之间的关系,可以深入了解肿瘤复发的机制和风险因素,进而实现更精准的肿瘤复发预测、个体化治疗和改善患者的预后。

在乳腺癌的临床实践中,广泛应用的 21 基因复发评分、50 基因复发风险、8 基因内分泌预测和 7 基因乳腺癌指数等评估方法显示开展基因与乳腺癌复发间关系的重要性。

鉴于目前关于妊娠乳腺癌复发相关的基因研究的缺乏,本研究基于基因转录组数据,利用生物信息

学分析方法识别出了 7 个与妊娠乳腺癌复发相关的基因。其中,UBE2C 是细胞周期调节器 FOXM1 的转录目标,能编码 E2 泛素偶联酶家族成员之一的泛素偶联酶 2C<sup>[5]</sup>。该基因在乳腺癌中已被广泛研究,有研究结果显示,UBE2C 不仅可以通过 AKT/mTOR 信号通路影响乳腺癌细胞的增殖,而且还可以通过下调 Numb 导致乳腺癌较差的预后,被认为是侵袭性乳腺癌中一种预后较差的生物标志物<sup>[6-8]</sup>。目前尚缺乏有关 UBE2C 和妊娠乳腺癌复发关系的报道。KIM 等<sup>[9]</sup>研究结果显示,UBE2C 过度表达通过促进雌激素依赖/独立细胞增殖可促进早期激素受体阳性和 HER-2 阴性乳腺癌患者的复发,这为阐明妊娠乳腺癌复发的分子机制提供了思路。近年来,TPX2 也成了乳腺癌研究领域的热点分子,OUMEDDOUR 等<sup>[10]</sup>利用生物信息学方法识别出 TPX2 与乳腺癌的发生、发展密切相关,是乳腺癌潜在的关键基因。关于 TPX2 在乳腺癌作用机制的研究中,尽管 WANG 等<sup>[11]</sup>研究结果显示 NCOA5 是 TPX2 在促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成方面的下游靶点,而 CHEN 等<sup>[12]</sup>则发现靶向 TPX2 可以通过抑制 PI3K/AKT/P21 信号通路和激活 p53 通路来抑制细胞增殖并促进凋亡,但其具体机制还需要进一步深入研究。UBE2T 和 UBE2C 同属 UBE 家族,目前研究显示 UBE2T 与多种肿瘤如肝癌、肺癌、胃癌恶性进展相关。在乳腺癌中,UBE2T 被认为是乳腺癌免疫调节相关的预后生物标志物<sup>[13]</sup>。有研究结果显示,UBE2T 不仅可以通过调节 PI3K/AKT 信号通路促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和糖酵解,而且还可以通过抑制 DNA 复制应激促进乳腺癌肿瘤细胞生长<sup>[14-15]</sup>。TRIP13 基因是编码蛋白 AAA+ATPase 蛋白超家族成员之一。有研究结果显示,TRIP13 可能作为一个癌基因在多种肿瘤中发挥作用<sup>[16]</sup>。关于其与乳腺癌基因关系的研究中,MITSUEDA 等<sup>[17]</sup>研究发现,TRIP13 受 miR-30c-1-3p 和 miR-30c-2-3p 的调控可以导致乳腺癌细胞的侵袭性;而 LIU 等<sup>[18]</sup>研究结果则表明,KIF18B 可以通过靶向 TRIP13 并激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路,促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。PLK1 编码蛋白是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的成员之一,其在三阴性乳腺癌(TNBC)中作为一个致癌基因的角色已经被明确认定,长链非编码 RNA AFAP1-AS1 可以靶向 PLK1 活化及参与 TNBC 细胞有丝分裂中的功能机制,而  $\alpha$ -谷固酮可以通过靶向 p53/CCNB1/PLK1 通路诱导 TNBC 的细胞周期阻滞和凋亡<sup>[19-20]</sup>。RAD51 基因是一种 DNA 重组酶,在同源重组中起关键作用。该基因与乳腺癌的关联性同样已得到了多项研究的支持,RAD51 基因的突变可以导致乳腺癌的易感性增加,RAD51 在乳腺癌中显著上调,其上调可以促进转移基因的表达<sup>[21-23]</sup>。STAT 3 是信号传导和转录激活因子(STAT)

家族的主要成员,参与细胞周期和免疫调控等众多复杂作用。尽管 SONG 等<sup>[24]</sup>研究结果显示,STAT 3 可以通过与 VGLL4 相互作用抑制 TNBC,而在本研究中,STAT 3 被识别为唯一一个抑制妊娠乳腺癌复发的保护性基因。但截至目前,报道更多的是 STAT 3 可以通过不同机制促成乳腺癌的恶性进展,如 SUN 等<sup>[25]</sup>研究结果显示,STAT3 可以被 SIX4 活化促进乳腺癌转移,而 PANG 等<sup>[26]</sup>也发现 NEAT1/miR124/STAT3 反馈回路促进了乳腺癌进展。关于 STAT3 与乳腺癌及与妊娠乳腺癌复发之间具体作用机制,尚需要更多的研究。据报道,肿瘤抑制基因、细胞增殖和凋亡调控基因、DNA 损失修复及免疫调控等基因与妊娠乳腺癌的发生风险存在密切关系<sup>[27]</sup>。而本研究识别出的 7 个基因在乳腺癌的分子机制研究中均表现出与细胞周期、细胞增殖、DNA 修复及免疫调控相关,这也进一步验证和支持本研究所识别出的基因与妊娠乳腺癌复发风险关系的可靠性。

综上所述,本研究通过对妊娠乳腺癌转录组数据进行分析,识别出包括 UBE2C、TPX2、UBE2T、TRIP13、PLK1、RAD51 和 STAT3 在内的 7 个妊娠乳腺癌复发相关的关键基因。通过对这些基因的识别,可以更好地了解妊娠乳腺癌复发的机制,并为其预测、诊断和治疗提供新的方向。同时,也还需要进一步的研究来验证这些基因在妊娠乳腺癌复发中的功能和潜在机制。

## 参考文献

- [1] LEE G E, MAYER E L, PARTRIDGE A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(3):417-421.
- [2] ZAGOURI F, PSALTOPOULOU T, DIMITRAKAKIS C, et al. Challenges in managing breast cancer during pregnancy[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(Suppl 1):S62-S67.
- [3] WANG B, YANG Y F, JIANG Z S, et al. Clinicopathological characteristics, diagnosis, and prognosis of pregnancy-associated breast cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(5):1060-1068.
- [4] ZHOU S H, HUANG Y E, LIU H Z, et al. Single-cell RNA-seq dissects the intratumoral heterogeneity of triple-negative breast cancer based on gene regulatory networks[J]. *Mol Ther Nucl Acids*, 2021, 23:682-690.
- [5] NICOLAU-NETO P, PALUMBO A, DE MARTINO M, et al. UBE2C is a transcriptional target of the cell cycle regulator FOXM1[J]. *Genes(Basel)*, 2018, 9(4):188.
- [6] LU Z N, SONG J, SUN T H, et al. UBE2C affects breast cancer proliferation through the

- AKT/mTOR signaling pathway[J]. Chin Med J(Engl), 2021, 134(20):2465-2474.
- [7] GUO Y J, CHEN X Y, ZHANG X W, et al. UBE2S and UBE2C confer a poor prognosis to breast cancer via downregulation of Numb[J]. Front Oncol, 2023, 13:992233.
- [8] KARIRI Y, TOSS M S, ALSALEEM M, et al. Ubiquitin-conjugating enzyme 2C(UBE2C) is a poor prognostic biomarker in invasive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 192(3):529-539.
- [9] KIM Y J, LEE G, HAN J, et al. UBE2C overexpression aggravates patient outcome by promoting estrogen-dependent/independent cell proliferation in early hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9:1574.
- [10] OUMEDDOUR A. Screening of potential hub genes and key pathways associated with breast cancer by bioinformatics tools[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(11):e33291.
- [11] WANG T, ZHANG F L, ZHANG P R. Role of the TPX2/NCOA5 axis in regulating proliferation, migration, invasion and angiogenesis of breast cancer cells[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(6):304.
- [12] CHEN M, ZHANG H, ZHANG G, et al. Targeting TPX2 suppresses proliferation and promotes apoptosis via repression of the PI3k/AKT/P21 signaling pathway and activation of p53 pathway in breast cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 507(1/4):74-82.
- [13] XIAO Y, DENG Z Q, LI Y S, et al. ANLN and UBE2T are prognostic biomarkers associated with immune regulation in breast cancer: A bioinformatics analysis[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1):193.
- [14] QIAO L, DONG C, MA B L. UBE2T promotes proliferation, invasion and glycolysis of breast cancer cells by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2022, 42(2):151-159.
- [15] DUTTA R, GURUVAIAH P, REDDI K K, et al. UBE2T promotes breast cancer tumor growth by suppressing DNA replication stress[J]. NAR Cancer, 2022, 4(4):zac035.
- [16] LAN J, HUANG J Z, TAO X Y, et al. Evaluation of the TRIP13 level in breast cancer and insights into potential molecular pathways[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(9):2673-2685.
- [17] MITSUEDA R, TODA H, SHINDEN Y, et al. Oncogenic targets regulated by Tumor-Suppressive miR-30c-1-3p and miR-30c-2-3p: TRIP13 facilitates cancer cell aggressiveness in breast cancer[J]. Cancers(Basel), 2023, 15(16):4189.
- [18] LIU L, ZHANG Z F, XIA X L, et al. KIF18B promotes breast cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting TRIP13 and activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2022, 23(4):112.
- [19] CEN S Z, PENG X J, DENG J W, et al. The role of AFAP1-AS1 in mitotic catastrophe and metastasis of triple-negative breast cancer cells by activating the PLK1 signaling pathway[J]. Oncol Res, 2023, 31(3):375-388.
- [20] WU Y H, ZHOU T, QIAN D, et al. Z-Guggulsterone induces cell cycle arrest and apoptosis by targeting the p53/CCNB1/PLK1 pathway in Triple-Negative breast cancer[J]. ACS Omega, 2023, 8(2):2780-2792.
- [21] BERTI M, TELONI F, MIJIC S, et al. Sequential role of RAD51 paralog complexes in replication fork remodeling and restart[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):3531.
- [22] LAURINI E, MARSON D, FERMEGLIA A, et al. Role of rad51 and DNA repair in cancer: A molecular perspective[J]. Pharmacol Ther, 2020, 208:107492.
- [23] SHI Y Q, JIN J, WANG X, et al. DAXX, as a tumor suppressor, impacts DNA damage repair and sensitizes BRCA-Proficient TNBC cells to PARP inhibitors[J]. Neoplasia, 2019, 21(6):533-544.
- [24] SONG H M, LUO Q F, DENG X C, et al. VGLL4 interacts with STAT3 to function as a tumor suppressor in triple-negative breast cancer[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(11):1-13.
- [25] SUN X, MA J, CHEN Q, et al. SIX4 promotes metastasis through STAT 3 activation in breast cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(1):224-236.
- [26] PANG Y M, WU J, LI X, et al. NEAT1/miR-124/STAT3 feedback loop promotes breast cancer progression[J]. Int J Oncol, 2019, 55(3):745-754.
- [27] KORAKITI A M, MOUTAFI M, ZOGRAFOS E, et al. The genomic profile of pregnancy-associated breast cancer: A systematic review[J]. Front Oncol, 2020, 10:1773.