تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در سرطان تیروییدِ: *مقاله مروری*

الهام شکیبا[۱]، منیره موحدی[۱]
احمد مجد[۱]، مهدی هدایتی[۲*]

۱- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم زیستی، تهران، ایران.
۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[*] نویسنده مسئول: تهران، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی. کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳
تلفن: ۲۲۴۳۲۴۹۸ -۰۲۱
E-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۰۴/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۴/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۱۵ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۱/۲۵

چکیده

سرطان تیروییدِ یکی از بدخیمی‌های شایع غدد درون‌ریز است. پیشرفت‌های زیادی در مورد عوامل مولکولی بیماری‌زا مانند نقش اساسی مسیرهای پیام‌رسانی و اختلالات مولکولی آن در سال‌های اخیر انجام شده است. در حال حاضر درمان کارآمدی در مورد سرطان‌های تیروییدِ پیشرفته‌ای که شامل بدخیمی‌های خیلی کم تمایز یافته، آناپلاستیک و سرطان تیروییدِ متاستاتیک یا تمایز یافته عود کننده که به ید رادیو اکتیو پاسخ نمی‌دهند، وجود ندارد. در سال‌های اخیر، درمان‌های سرطان‌های پیشرفته تیروییدِ بر اساس شناسایی جهش‌های سرطان‌زای اصلی پیشنهاد شده است. اگرچه نتایج چند آزمایش در مرحله II نویدبخش است، هیچکدام از بیماران تحت درمان قرار گرفته کاملاً به درمان پاسخ نداده‌اند و درمان در بهترین حالت تنها در کنترل وضعیت بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته موثر است. اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی در بیان ژن گفته می‌شود که بدون تغییر در توالی DNA اولیه رخ می‌دهد. مکانیسم‌های اصلی تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی شامل جهش، افزایش تعداد کپی ژن و متیلاسیون نابه‌جای ژن است. نواقص اپی‌ژنتیکی در بیشتر سرطان‌ها وجود دارد. ژن‌هایی که در کنترل تکثیر سلولی و تهاجم دخالت می‌کند و همینطور ژن‌های خاص تمایز تیروییدِ در سرطان تیروییدِ دچار متیلاسیون نابه‌جا می‌شوند و همراه با تغییرات ژنتیکی موجب پیشرفت تومور می‌گردند. بسیاری از این تغییرات مولکولی، مارکرهای مولکولی جدیدی را برای پیش‌آگهی، تشخیص و هدف‌های درمانی در مورد سرطان تیروییدِ ارایه کرده است. موضوع این مقاله در مورد رایج‌ترین تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در سرطان تیروییدِ است.

کلمات کلیدی: سرطان، غدد درون‌ریز، اپی‌ژنتیک، ژنتیک، بدخیمی، تیروییدِ.

غده تیروییدِ یکی از بزرگترین غدد درون بدن است که از دو لوب متصل به هم تشکیل شده است. در قسمت جلویی گردن زیر برجستگی حنجره قرار دارد. غده تیروییدِ میزان استفاده از منابع انرژی، سنتز پروتیین و کنترل حساسیت بدن به دیگر هورمون‌ها را کنترل می‌کند.[۱]

سرطان تیروییدِ شایعترین بدخیمی غدد درون‌ریز است که در دو دهه اخیر در جهان موارد ابتلا به این سرطان افزایش یافته است.[۲و۳] در آمریکا افزایش سالیانه موارد ابتلا به سرطان تیروییدِ بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹، ۶٪ می‌باشد که در میان همه انواع سرطان‌ها بالاترین مقدار را دارد.[۲] اگرچه میزان مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان پایین است میزان عود یا دوره درمان بیماری بالا است که موجب افزایش ناتوانی در درمان و مرگ‌ومیر می‌شود.[۴و۵]

بر اساس آمار انیستیتو سرطان ایران، سرطان تیروییدِ ۱/۸٪ کل میانگین سنی بیماران ایرانی ۴۳ سال و نسبت زن به مرد ۱/۸ به ۱ بوده است. سرطان تیروییدِ در ایران هفتمین سرطان شایع در زنان و چهاردهمین در مردان و یازدهمین سرطان شایع در هر دو جنس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

است.[۶] انواع و زیر گروه‌های متفاوتی از سرطان تیرویید از نظر بافت‌شناسی با منشا سلولی، خصوصیات و پیش‌آگهی متفاوت وجود دارد (جدول ۱).[۵]

دو نوع سلول تیروییدی وجود دارد (سلول‌های تیروییدی فولیکولار و سلول‌های C پارافولیکولار) که سرطان تیرویید از آن‌ها آغاز می‌شود. اکثر سرطان‌های تیرویید، تومورهای مشتق شده از سلول‌های فولیکولار تیرویید شامل سرطان تیرویید پاپیلاری، سرطان تیرویید فولیکولار، سرطان تیرویید با تمایز کم، سرطان تیرویید آناپلاستیک می‌باشند. سرطان تیرویید فولیکولار و سرطان تیرویید پاپیلاری به‌عنوان سرطان تیرویید تمایز یافته تقسیم‌بندی می‌شوند. سرطان تیرویید مدولاری که از سلول‌های C پارافولیکولار مشتق می‌شود درصد کمی از سرطان‌های تیرویید را شامل می‌شود.[۲]

اساس مکانیسم اولیه مولکولی تومورزایی سرطان تیرویید مدولاری فعال‌سازی نابه‌جای سیگنالینگ ژن رت Rearranged during transfection (RET) است که با جهش در ژن رت ایجاد می‌شود، که در تومورهای مشتق شده از سلول‌های فولیکولار تیرویید وجود ندارد.[۷] RXDX-105 یک مولکول کوچک مهار کننده کیناز است که به شکل بالقوه ژن رت را مهار می‌کند. در بررسی پری‌کلینیکال RXDX-105 به‌عنوان درمانی موثر در سرطان‌های با منشا تغییرات در ژن رت تایید شده است.[۸] شناسایی یک مهار کننده انتخابی ژن رت با عملکرد بالا در موجود زنده و حداقل سمیت می‌تواند بر محدودیت‌های ترکیبات کلینیکی موجود غلبه کند. در بررسی ترکیب PKPD به‌عنوان یک مهار کننده اختصاصی ژن رت در مدل موشی اثر بخشی آن تایید و می‌توان از آن در مطالعات پری کلینیکال استفاده کرد.[۹] جراحی برداشتن تیرویید به همراه درمان کمکی با ید رادیواکتیو درمان اصلی سرطان‌های تیرویید مدولاری مشتق از سلول‌های پارافولیکولار است اما اغلب موثر نیست.[۱۰]

تغییرات ژنتیکی در سرطان تیرویید: تغییرات ژنتیکی متعددی نقش اساسی در تومورزایی تیرویید دارند که یک نمونه‌ی بارز جهش نقطه‌ای T1799A در BRAF است و موجب بیان پروتیین جهش یافته BRAF-V600E و بیان دایمی سرین ترئونین کیناز می‌شود.[۱۱] جهش در ژن BRAF-V600E کمابیش در ٤٥٪ سرطان‌های تیرویید پاپیلاری رخ می‌دهد.[۱۲] انواع کمیابی هم از جهش BRAF در سرطان تیرویید پاپیلاری شناسایی شده است که اکثرا نوکلئوتیدها را در اطراف کدون ٦۰۰ تحت تاثیر قرار می‌دهند.[۱۳] جهش BRAF-V600E با اشکال پاتولوژیک تهاجمی، افزایش احتمال عود، نداشتن تمایل به ید رادیواکتیو و عدم پاسخ به درمان مرتبط است.[۱٤] بعضی از تومورهای سرطان تیرویید پاپیلاری انسانی در داخل تومور از لحاظ ژنوتیپ BRAF ناهمگن هستند به این شکل که تعداد کمی از سلول‌ها دارای BRAFV600E و اکثرا نوع وحشی BRAF را دارند.[۱۵] این مسئله این امر را مطرح می‌کند که آیا BRAF-V600E تومورزایی را در سرطان تیرویید پاپیلاری شروع می‌کند یا BRAF-V600E پس از ایجاد تومور تیرویید ایجاد می‌شود. اگرچه ممکن است همانگونه که پیش‌تر بیان شد، BRAF-V600E یک رخداد ژنتیکی ثانویه در تومورزایی سرطان تیرویید پاپیلاری باشد،[۱٦] یک احتمال دیگر این است که هنگامی‌که سرطان تیرویید پاپیلاری به وسیله BRAF-V600E شروع شد تغییرات سرطان‌زایی دیگری مسئول تومورزایی سرطان تیرویید پاپیلاری می‌باشد.[۱۷]

دومین جهش از لحاظ شیوع در سرطان تیرویید، جهش‌های RAS هستند. RAS هنگامی‌که به GTP متصل می‌شود به حالت فعال است. GTPase در RAS، GTP را هیدرولیز کرده و RAS را به حالت غیرفعال متصل به GDP تبدیل می‌کند در نتیجه پیام‌رسانی RAS را خاتمه می‌دهد. جهش RAS باعث از بین رفتن فعالیت GTPase آن می‌شود، در نتیجه باعث می‌شود RAS در حالت فعال متصل به GTP باقی بماند. RAS سه ایزوفرم شامل KRAS، HRAS و NRAS دارد و NRAS در تیرویید دچار جهش شده که اکثرا شامل کدون ۱۲ و ٦۱ می‌شود. اگرچه RAS فعال کننده مسیرهای MAPK وPI3K-AKT است، جهش‌های RAS در سرطان تیرویید به‌نظر می‌رسد در تومورزایی تیرویید ترجیحا مسیر PI3K-AKT را فعال می‌کند، به‌احتمال این امر به‌وسیله جهش‌های RAS در فسفریلاسیون AKT در سرطان تیرویید انجام می‌شود.[۱۸] ایجاد جهش‌های RAS در آدنومای فولیکولار تیروییدی، پیشنهاد می‌کند که RAS فعال شده ممکن است نقشی در تومورزایی اولیه سلول‌های تیرویید داشته باشد. اگرچه تغییرات ژنتیکی دیگری غیر از جهش RAS برای تغییر آدنومای فولیکولار تیروییدی به سرطان تیرویید نیاز است، این امر با مطالعاتی که در آن بیان HRAS در سلول‌های نرمال تیرویید در کشت سلولی جهش یافته است، همخوانی دارد.[۱۹] شواهد بیشتر از موش‌های تراریخت به دست آمده که در آن بیان موتانت KRAS در غدد

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

جدول ۱: تومورهای تیروییدی و خصوصیات آن‌ها

نوع تومور	شیوع(درصد)	مبدا سلولی	مراقبت استاندارد و پیش‌آگهی	خصوصیات
آدنومای فولیکولار تیروییدی	خوش‌خیم می‌باشد	سلول‌های فولیکولار (منشا هورمون تیروییدی و تیروگلوبین)	معاینه، اگر مخاطره‌آمیز باشد تیروییدکتومی	تومور خوش‌خیم تیروییدی، ساختار مشابه سرطان تیروییدی فولیکولار اما محصور شده، بدون متاستاز، فاقد ویژگی‌های هسته‌ای سرطان تیروییدی پاپیلاری
سرطان تیروییدی پاپیلاری	۸۵-۸۰	سلول‌های فولیکولار	تیروییدکتومی و در برخی موارد درمان با ید رادیواکتیو، داروهای جدید، پیش‌آگهی کلی خوب	تمایزیافته، با ساختار پاپیلاری و هسته بزرگ، بیضی شکل، گرایش به متاستاز لنفاوی، زیر نوع سرطان تیروییدی پاپیلاری شامل سرطان پاپیلاری معمولی، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروییـــد، سرطان پاپیلاری سلول بلند و چند نوع کمیاب است
سرطان تیروییدی فولیکولار	۱۵-۱۰	سلول‌های فولیکولار	تیروییدکتومی و درمان با ید، پیش‌آگهی کلی خوب	بسیار تمایزیافته، تعداد سلول زیاد و فولیکول‌های کوچک فاقد ویژگی‌های هسته سرطان تیروییدی پاپیلاری، تهاجم به رگ‌ها، تمایل به متاستاز به رگ‌های خونی، سرطان تیروییدی سلول هرتل یک زیر نوع از سرطان تیروییدی فولیکولار است که شامل ۳-۲٪ سرطان‌های تیروییدی می‌شود که مشخصه آن سلول‌های سرطانی غنی از میتوکندری‌های بزرگ، هسته و هستک‌های متراکم و تمایل به متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف است.
سرطان تیروییدی با تمایز کم	۱۰-۵	سلول‌های فولیکولار	جراحی، درمان با ید، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، داروهای جدید، پیش‌آگهی بد	کم تمایزیافته، گاهی همپوشانی با سرطان تیروییدی پاپیلاری و سرطان تیروییدی فولیکولار دارد، تهاجم متوسط، بینابین سرطان تیروییدی تمایزیافته و تمایزنیافته
سرطان تیروییدی آناپلاستیک	۳-۲	سلول‌های فولیکولار	جراحی، شیمی‌درمانی، پرتو درمانی، داروهای جدید، به سرعت کشنده، مراقبت تسکینی	ترکیبی از سلول‌های دوکی، چندشکلی بزرگ و اپیتلوییدی، بسیار تهاجمی و متاستاتیک، بسیار مرگ‌بار، ممکن است از نو به‌وجود آید یا از سرطان تیروییدی پاپیلاری، سرطان تیروییدی فولیکولار یا سرطان تیروییدی با تمایز کم
سرطان تیروییدی مدولاری	۳-۲	سلول‌های پارافولیکولار C (منشا کلسیتونین)	جراحی شیمی‌درمانی داروهای جدید (مانند واندتانیب)	تهاجم متوسط، تمایل زیاد به متاستاز لنفاوی، جهش ژن رت، به‌صورت فامیلی نئوپلاسم چندگانه نوع ۲ یا اشکال تک‌گیر
لنفومای اولیه غده تیروییدی	<۱	لمفوسیت‌ها	شیمی‌درمانی	نوع غیرمعمول لنفوما
سرطان متاستازی از دیگر اندام‌ها	<۱	اندام‌های غیر از تیروییدی	تیروییدکتومی در موارد خاص، درمان سرطان اصلی	بیشتر از کلیه یا سرطان سینه متاستاز یافته، خصوصیات سرطان اولیه

تیروییدی سلول‌های تیروییدی را به سلول‌های سرطانی تبدیل نمی‌کند اما بیان همزمان موتانت KRAS و حذف PTEN موجب ایجاد سرطان تیروییدی فولیکولار تهاجمی می‌شود. جهش یا حذف ژن سرکوب‌کننده تومور PTEN تغییر ژنتیکی کلاسیکی است که مسیر PI3K-AKT را فعال می‌کند و اساس ژنتیکی در تومورزایی سلول‌های فولیکولار تیروییدی در سندرم کاودن است.[۲۰] در همه موارد وراثتی سرطان تیروییدی مدولاری جهش‌های نقطه‌ای ژن رت دیده می‌شود. بررسی جهش رده زایا می‌تواند در شناسایی افرادی که احتمال ابتلا به این بیماری را دارند دیده شود و بررسی جهش‌های سوماتیک رت در بافت توموری برای شناسایی پیش‌آگهی بیماری و درمان با داروهای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

مهار کننده فعالیت رت امکان‌پذیر می‌سازد.[۲۱] بررسی‌های انجام شده بر روی ژن رت بیماران مبتلا به سرطان تیروئید مدولاری جمعیت ایرانی نشان‌دهنده جهش‌های متفاوتی در این جمعیت نسبت به جهش‌های شناخته شده در جمعیت‌های دیگر است و اهمیت سابقه ژنتیکی اعضای خانواده بیماران مبتلا به سرطان تیروئید مدولاری را مشخص می‌کند[۲۲و۲۳] و بررسی جهش با استفاده از توالی‌یابی اگزون ۱۰، ۱۱، ۱۶ در این بیماران توصیه می‌شود.[۲۴و۲۵]

جهش PIK3CA که زیر واحد کاتالیتیک p110α در PI3K را کد می‌کند، در سرطان تیروئید به‌ویژه سرطان تیروئید فولیکولار، سرطان تیروئید با تمایز کم و سرطان تیروئید آناپلاستیک معمول است.[۱۸] مانند دیگر سرطان‌های انسانی، جهش‌های فعال‌کننده PIK3CA در سرطان تیروئید در اگزون ۹ و اگزون ۲۰ رخ می‌دهد. جهش AKT1 در مطالعه‌ای در سرطان تیروئید متاستاتیک یافت شده و ارتباط عملکردی آن هنوز مشخص نشده است.[۲۶]

دیگر ژن‌های مهم که در تومورزایی تیروئید جهش می‌یابند شامل βکاتنین، TP53، ایزوسیترات دهیدروژناز۱، کیناز لنفوما آناپلاستیک (ALK) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی هستند.[۲۷و۲۰و۲۸و۲۹و۳۰] در سرطان تیروئید سلول هرتل جهش NADH دهیدروژناز (یوبی کوئینون) 1α ساب کمپلکس ۱۳ (NADH dehydrogenase (Ubiquinone) 1α subcomplex 13) کمابیش معمول هستند.[۳۱] بر خلاف دیگر سرطان‌های تیروئید، در سرطان تیروئید سلول هرتل دارای تغییرات ژنتیکی کلاسیک مانند BRAF، RAS و یا RET-PTC دیده نمی‌شود،[۳۲] اما در این بیماری هاپلوئید شدن DNA مشاهده می‌شود.[۳۳]

تکثیر ژن سرطان‌زا یا بالا رفتن تعداد کپی، یک مکانیسم ژنتیکی مهم دیگر در تومورزایی تیروئید است. این مورد به‌ویژه در مورد ژن‌های کد کننده گیرنده‌های تیروزین کیناز صادق است.[۳۴] بالا رفتن تعداد کپی در مورد ژن‌هایی که اعضای مسیر PI3K-AKT را کد می‌کنند شامل PIK3CA، PIK3CB، پروتیین کیناز ۱ وابسته به ۳ فسفو اینوزیتید، AKT1 و یا AKT2 رایج است.[۱۸و۳۴] در مجموع بالا رفتن تعداد کپی این ژن‌ها در سرطان تیروئید آناپلاستیک شایعتر از سرطان تیروئید تمایزیافته (Differentiated thyroid cancer) است که بیانگر این مطلب است که این تغییرات ژنتیکی در پیشرفت و تهاجمی بودن سرطان تیروئید مهم هستند. بالارفتن تعداد کپی این ژن‌ها در سرطان تیروئید آناپلاستیک یا از طریق تکثیر ژنتیکی یا ناپایداری کروموزومی و آنوپلوئیدی ایجاد می‌شود. نتیجه مهم بالا رفتن تعداد کپی، فعال‌سازی مسیرهای پایین دست پیام‌رسانی می‌باشد که پیشنهاد می‌شود به‌وسیله افزایش تعداد کپی ژن‌های کد کننده گیرنده‌های تیروزین کیناز، در نتیجه افزایش فسفوریلاسیون AKT و ERK در سرطان تیروئید همراه می‌باشد.[۳۴] بسیاری از این ژن‌ها که تعداد کپی آن‌ها افزایش می‌یابد پروتو انکوژن هستند. مکانیسم تومورزایی آن‌ها در تیروئید از طریق افزایش بیان پروتیین و فعال‌سازی نابه‌جای مسیرهای سیگنالینگ که در آن‌ها دخالت دارند، است.[۱۸و۳۴]

جالب توجه است که در سرطان تیروئید تمایزیافته‌ها جهش PIK3CA منحصر به افزایش تعداد کپی است که بیانگر این مطلب است که هر کدام از این تغییرات ژنتیکی، کافی برای ایجاد تومور از طریق مسیر PI3K-AKT است.[۳۵] اگرچه در سرطان تیروئید آناپلاستیک تمایز نیافته تهاجمی جهش‌های PIK3CA و تکثیر همزمان در یک تومور رخ می‌دهد[۳۴و۳۶] که مکانیسمی است که از طریق آن جهش PIK3CA می‌تواند تکثیر و موجب پیشرفت و تهاجم سرطان تیروئید شود. تکثیر ژنتیکی یا افزایش تعداد کپی GTPase فعال‌کننده پروتیین ۱ حاوی موتیف IQ (IQ motif containing GTPase activating protein) یک رخداد ژنتیکی مهم دیگری است که به‌تازگی در سرطان تیروئید کشف شده است.[۳۷] فعال‌کننده پروتیین ۱ حاوی موتیف IQ یک پروتیین داربستی چند کاره است که بیان پروتیین را افزایش می‌دهد و با تهاجم سلول‌های سرطانی مرتبط است. افزایش تعداد کپی فعال کننده پروتیین ۱ حاوی موتیف IQ و جهش BRAFV600E به‌طور چشمگیری با افزایش احتمال عود سرطان تیروئید پاپیلاری مرتبط است.[۳۷]

بهترین نمونه‌ی جابه‌جایی ژن که موجب نوآرایی اونکوژنی در سرطان تیروئید می‌شود RET-PTC (نوآرایی ژن RET در سرطان تیروئید پاپیلاری) است. بیشتر از ۱۰ نوع جابه‌جایی RET-PTC بر اساس نوع ژن‌های شریک وجود دارد و رایجترین انواع شامل RET-PTC1 و RET-PTC3 هستند RET یک پروتو انکوژن است که گیرنده‌های تیروزین کیناز را کد می‌کند.[۳۸و۳۹] RET-PTC در نتیجه نوآرایی ژنتیکی بین قسمت ′3 تیروزین کیناز ژن رت و قسمت ′5 ژن دیگر مانند دومین حاوی Coiled- coil ژن ۶ (Coiled- coiled-coil coil domain-containing protein 6, CCDC6 و یا H4) در RET-

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

PTC1 و فعال کننده رسپتور هسته‌ای٤ (Nuclear receptor co-activator 4 و یا ELE1) در RET-PTC3 ایجاد می‌شود.[٤٠] مجاورت فضایی ژن رت و ژن شریک در هسته اساس ساختاری تشکیل نوآرایی RET-PTC است.[٤١] نتیجه نوآرایی دیمر شدن غیر وابسته به لیگاند و فعالیت تیروزین کینازی همیشگی RET است. RET-PTC در آدنومای فولیکولار تیروییدی و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیرویید رخ می‌دهد، اما در سرطان تیرویید پاپیلاری کلاسیک رایج‌تر است.[٤٢] مطالعه‌ای اخیر ارتباط بین وجود RET-PTC و میزان رشد بالای تومورهای تیرویید خوش‌خیم را نشان می‌دهد. اگرچه نقش RET-PTC در تومورزایی اولیه تیرویید مشخص نیست، ولی یک اونکو پروتیین کلاسیک است که مسیرهای MAPK و PI3K-AKT را فعال می‌کند.[٤٣] RET-PTC هر دو مسیر را به‌وسیله فرستادن واسطه‌های پیام‌رسانی به Tyr1062 در دومین داخل سلولی پروتیین ادغام کننده RET فعال می‌کند.[٤٤]

از این‌رو تعجب‌آور نیست که RET-PTC در آدنومای فولیکولار تیروییدی یا واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیرویید ایجاد می‌شود. آدنومای فولیکولار تیروییدی و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیرویید تومورهای تیرویید فولیکولار هستند که در آن‌ها مسیر PI3K-AKT نقش اساسی در تومورزایی دارد.[٤٥] ژن ادغام PAX8–PPARG (Paired box 8 (pax8)–peroxisome proliferator fusion gene activated receptor-γ (Pparg)) یک اونکوژن نوترکیب اصلی در سرطان تیرویید است که در ٦٠٪ سرطان تیرویید فولیکولار و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیرویید رخ می‌دهد.[٤٦] PAX8–PPARG در آدنومای فولیکولار تیروییدی هم ایجاد می‌شود، اگرچه همانند RET-PTC شیوع آن در تومور تیرویید خوش‌خیم کم است و نقش سرطان‌زایی آن مشخص نیست. PAX8-PPARγ تاثیر منفی روی نوع وحشی سرکوب‌کننده تومور PPARγ دارد و ژن‌های پاسخ‌دهنده به PAX8 خاصی را فعال می‌کند.[٤٧] بیان PPARγ در سرطان تیرویید فولیکولار که در مدل موشی TRβPV (که جهش یافته منفی سرکوب شده رسپتور β هورمون تیرویید (TRβ) انسانی را بیان می‌کند) ایجاد شده بود، کاهش می‌یابد که موجب تومورزایی تیرویید فولیکولار می‌شود.[٤٨] ژن همجوشی AKAP9-BRAF که موجب فعال‌سازی کیناز BRAF می‌شود در سرطان تیرویید پاپیلاری القا شده با پرتو یونیزان رخ می‌دهد، اما در سرطان تیرویید پاپیلاری تک‌گیر ایجاد نمی‌شود.[٤٩و٥٠] بر خلاف RET-PTC اهمیت AKAP9-BRAF در تومورزایی تیرویید با توجه به کمیاب بودن آن محدود می‌باشد.

تغییرات اپی‌ژنتیک: در اوایل ۱۹٤۰ کونراد هال ودینگتون (Conrad Hal Waddington) نام اپی‌ژنتیک را به‌عنوان برهمکنش بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها که فنوتیپ را ایجاد می‌کند به‌کار برد.[٥١] امروزه اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی در بیان ژن که بدون تغییر در توالی اولیه DNA رخ می‌دهد گفته می‌شود.[٥٢] فرآیند اپی‌ژنتیک حالت‌های فشرده شده یا غیرفشرده موضعی یا کلی کروماتین که بیان ژن را تعیین می‌کنند ایجاد می‌کند یا حفظ می‌کند.[٥٣] اثر متقابل این فرآیندها امروزه اپی‌ژنوم نامیده می‌شود. وضعیت اپی‌ژنتیکی مشخص می‌کند که ژنوم یک یوکاریوت در سلول‌های مختلف در انواع سلول‌های متفاوت و در مراحل مختلف رشد چگونه بروز کند و اگر اختلالی در آن به‌وجود آید باعث ایجاد سرطان و دیگر بیماری‌ها می‌شود. در حقیقت ناهنجاری‌های اپی‌ژنتیکی در تمام سرطان‌ها رخ می‌دهد و همراه با تغییرات ژنتیکی موجب ایجاد تومور می‌شود. افزون‌برآن همراه با تغییرات ژنتیکی، آن‌ها در اولین مراحل تومورزایی نقش دارند.[٥٣] همچنین این امر را می‌توان با تعداد افزاینده ژن‌های سرکوب‌کننده تومور که اغلب به‌صورت اپی‌ژنتیکی خاموش می‌شوند اما به‌ندرت در مراحل پیش از پیش‌تهاجمی در بسیاری از سرطان‌ها از لحاظ ژنتیکی جهش یافته است، نتیجه‌گیری کرد.[٥٤] داده‌های اپی‌ژنتیکی که قابلیت به ارث رسیدن را دارند شامل سه دسته می‌شوند: متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون‌ها و RNA های غیر کد کننده.[٥٥]

متیلاسیون DNA در دی‌نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد و نتیجه آن خاموش‌سازی ژن و نواحی ژنومی غیر کد کننده است. سه نوع DNA متیل ترانسفراز DNA methyltransferase (DNMT) وجود دارد. DNMT1 که الگوی متیلاسیون موجود پس از رونویسی را ثابت نگه می‌دارد و DNMT3A و DNMT3B که CpG هایی که پیش‌تر متیله نشده را مورد هدف قرار می‌دهد. ژنوم سرطانی با هیپومتیلاسیون کلی و هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در پروموتر ژن‌هایی که نقش مهمی در تنظیم چرخه سلولی، آپوپتوز، تمایز و اتصال سلولی ایفا می‌کند توصیف می‌شود.[٥٥] تغییرات پس از ترجمه دنباله N ترمینال هیستون‌ها شامل استیلاسیون، متیلاسیون، فسفوریلاسیون، یوبیکویتیناسیون، سامویله‌شدن (SUMOylation) و ADP ریبوزیلاسیون می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

تغییرات هیستون‌ها می‌تواند موجب فعال‌سازی یا سرکوب ژن‌ها شود که این امر وابسته به نوع رزیدویی که تغییر کرده یا نوع تغییر می‌باشد.[٥٦] در مجموع تغییرات هیستون‌ها ساختار کروماتین را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در نتیجه رونویسی ژن، ترمیم DNA، ترجمه و نقاط تنظیمی چرخه سلولی (Checkpoint) را تحت تاثیر قرار می‌دهد.[٥٧]

استیلاسیون هیستون و داستیلاسیون به ترتیب موجب فعال‌سازی و توقف رونویسی ژن می‌شود و آنزیم‌هایی که موجب این تغییرات می‌شوند شامل هیستون استیل ترانسفرازها و هیستون داستیلازها هم می‌توانند پروتیین‌های غیرهیستونی شامل p53، Hsp90 و α توبولین را هدف قرار دهند.[٥٨] چهار نوع هیستون داستیلازها وجود دارد: کلاس I شامل هیستون داستیلازها ۱، ۲، ۳ و ۸ است. کلاس II شامل هیستون داستیلازهای ٤، ٥، ٦، ۷، ۹ و ۱۰ می‌باشد. کلاس III سیرتوئین‌ها (SIRT1-7) هستند و کلاس IV شامل هیستون داستیلاز ۱۱ است. تغییرات در دست‌ورزی هیستون‌ها (Histon Modification) موجب ایجاد و پیشرفت سرطان شود.[٥٦]

بیشترین تغییرات اپی‌ژنتیک هیستون‌ها شامل استیلاسیون و متیلاسیون می‌شود: کاهش در H4K16 منواستیله و افزایش در تری‌متیلاسیون H4-K20 ویژگی عمومی سلول‌های سرطانی است.[٥٩] بیان تغییریافته هیستون داستیلازها در ٥-٤٠٪ بافت‌های سرطانی مشاهده می‌شود.[٦٠] هیستون داستیلاز ۱ در سرطان‌های پروستات کلون، معده و سرطان سینه دیده می‌شود. هیستون داستیلاز ۲ در سرطان‌های کولورکتال، دهانه رحم و معده بیش از حد بیان می‌شود، درحالی‌که بیان بیش از حد هیستون داستیلاز ٦ در نمونه‌های سرطان سینه مشاهده می‌شود.[٦١]

MicroRNA ها (miR)، RNA های غیر کد کننده کوچکی (۲٥-۱۹ نوکلئوتید) هستند که جدیدترین کلاس مولکول‌های شناخته شده درگیر در تنظیم اپی‌ژنتیک هستند. عملکرد آن‌ها به‌عنوان تنظیم کننده‌های منفی بیان ژن‌های کد کننده پروتیین فرآیندهای اصلی مانند رشد، آپوپتوز، تکثیر سلولی، پاسخ ایمنی و خون‌سازی می‌باشد.[٦٢]

ژن‌های مختلفی در تنظیم تکثیر سلولی و تهاجم همانند ژن‌های مختص تمایز تیرویید شامل CITED1 و TF-1 در سرطان تیرویید خاموش می‌شوند.[٦٣و٦٤] متیلاسیون غیرطبیعی می‌تواند ژن‌های اختصاصی تیرویید مانند ناقل همزمان -Na+/I، پروموتور گیرنده TSH، ژن‌های انتقال دهنده ید در سطح رأسی سلول فولیکولی تیرویید (پندرین و SCL5A8) را درگیر کند. مهار این مولکول‌های متابولیزه کننده ید در غده تیرویید منجر به تحلیل قابلیت سلول‌های سرطانی برای تغلیظ ید شده و تومورها را در برابر درمان با ید رادیواکتیو مقاوم می‌کند.[٦٥]

در سرطان تیرویید، متیلاسیون نابه‌جای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور معمول است. مهارکننده‌های CDK مانند p27KIP1 و p16INK4A اغلب تنظیم منفی می‌شوند. متیلاسیون جزایر CpG در p16INK4A در ۳۰٪ نئوپلاسم‌های تیرویید مشاهده شده است.[٦٦] افکتور سرکوب‌کننده تومور RAS (دومین ارتباطی خانواده RAS1، ایزوفرم پیرایشگر RASSF1A: A) حاوی یک دومین ارتباطی است و در تنظیم چرخه سلولی و آپوپتوز نقش دارد.[٦٧]

در تیرویید متیلاسیون پروموتور RASSF1A در بیش از ۳۰٪ تومورهای تیرویید سالم و بدخیم وجود دارد. شیوع بالای هیپرمتیلاسیون RASSF1A هم در آدنومای فولیکولار تیرویدی خوش‌خیم (۳۳ تا ٤٤٪) و افزایش در سرطان تیرویید فولیکولار (۷۰ تا ۱۰۰٪) نشان می‌دهد که خاموش شدن اپی‌ژنتیکی RASSF1A یک مرحله ابتدایی، در تومورزایی تیرویید است.[٦٨] PTEN، فسفاتازی که مسیر PI3K/Akt را خاتمه می‌دهد، در ٥۰٪ سرطان‌های پاپیلاری و کمابیش ۱۰۰٪ آدنوما و سرطان‌های فولیکولار نابه‌جا متیله شده که بیانگر دخالت آن در تومورزایی است.[٦٩]

Rap1GAP یک پروتیین فعال‌کننده Rap1GTPase است که پروتیین Rap1 متعلق به خانواده RAS را با تسهیل هیدرولیز GTP به GDP مهار می‌کند. در سرطان‌های تیرویید انسانی، بیان Rap1GTPase اغلب در نتیجه هیپرمتیلاسیون پروموتر و یا از دست رفتن هتروزیگوسیتی (Loss of heterozygosity) کم شده یا از بین رفته است.[۷۰]

ارتباط نزدیک بین جهش BRAF و متیلاسیون نابه‌جای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور در سرطان تیرویید پاپیلاری شامل ژن‌های مسئول مهار کننده بافتی متالوپروتیناز ماتریکس (TIMP3)، پروتیین کیناز عامل مرگ Death-associated protein kinase (DAPK)، گیرنده رتینویک اسید بتا retinoic acid receptor β (RARβ2) گزارش شده است.[۷۱] این امر با ویژگی‌های پاتولوژیکی با ریسک بالای سرطان تیرویید پاپیلاری شامل تهاجم به بیرون تیرویید، متاستاز

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

به غدد لنفاوی و مراحل پیشرفته بیماری (III و IV) مرتبط است.[۷۲] TIMP3رشد تومور، آنژیوژنز، تهاجم و متاستاز را با مهار تخریب ماتریکس بینابینی که توسط MMP-3 ایجاد می‌شود و با بلوک کردن اتصال VEGF به گیرنده VEGF، سرکوب می‌کند.[۷۳] در نتیجه خاموش شدن به واسطه متیلاسیون ژن TIMP3 نقش مهمی در تهاجم و پیشرفت سرطان ناشی از جهش در سرطان تیرویید پاپیلاری دارد.

E کادهرین به کاتنین متصل می‌شود تا اتصال سلول به سلول دیگر از یک نوع وابسته به کلسیم و ساختار بافت اپی‌تلیال طبیعی را ایجاد کند. تخریب کمپلکس E کادهرین/کاتنین موجب متاستاز تومور می‌شود و کاهش بیان E کادهرین در مراحل پیشرفته سرطان‌های با تمایز کم مشاهده می‌شود.[۷۴] این امر همراه با تبدیل سرطان تمایزیافته به سرطان تیرویید آناپلاستیک است.[۷۵] متیلاسیون نابه‌جا شامل ژن‌های خاص تیرویید مانند ناقل Na+/I– (NIS)، پروموتر رسپتور TSH، ژن‌های مسئول انتقال بالقوه ید راسی سلول فولیکولار تیرویید (پندرین و SCL5A8) هم می‌شود.[۷۶و۷۷] سرکوب مولکول‌های متابولیزه کننده ید تیرویید موجب از دست رفتن توانایی سلول‌های سرطانی در تجمع ید و در نتیجه عدم حساسیت تومورها به درمان ید رادیو اکتیو می‌شود. هیپومتیلاسیون CpG در ناحیه پروموتر CITED1 (Cbp/p300 interacting transactivators with glutamic acid [E] and aspartic acid [D]-rich C-terminal domain: برهمکنش فعال کننده‌های Cbp/p300 با دومین C ترمینال غنی از گلوتامیک اسید و آسپارتیک اسید) با بیان بالاتر CITED1 mRNA در بافت سرطان تیرویید پاپیلاری مرتبط است.[۶۳]

در مردان مبتلا به سرطان تیرویید پاپیلاری پیش‌آگهی ضعیف‌تر و تهاجم بیشتر دیده می‌شود. از این‌رو نقش آندروژن و رسپتور آن در این بیماری اهمیت می‌یابد. بررسی الگوی متیلاسیون ژن AR (گیرنده آندروژن) بیانگر افزایش جایگاه‌های هیپرمتیله در ژن AR و کاهش بیان AR RNA در بافت توموری نسبت به بافت نرمال تیرویید می‌شود که در مردان ۱۰ برابر و در زنان پنج برابر کاهش می‌یابد.[۷۷و۷۸] معکوس کردن ناهنجاری‌های متیلاسیون DNA و خاموش شدن ژن از طریق مهار DNA متیل ترانسفرازها (DNMT) الگوی بالقوه مهمی در درمان سرطان است. رویکردهای جدید، شامل کاهش پروتیین‌های هدف قرار دهنده DNMT، مانند UHRF1 (like, Ubiquitin1 containing PHD and RING finger domains1)، می‌تواند ظرفیت دمتیلاسیون مهارکننده‌های متیلاسیون DNA موجود جهت شناسایی پتانسیل درمانی آن‌ها را نشان دهد.[۷۹] UHRF1 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر مهم در سرطان به‌کار رود. در بسیاری از سرطان‌ها به میزان زیادی بیان می‌شود. UHRF1 یک تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیکی مهمی در حفظ متیلاسیون DNA و کد هیستونی در سلول است. بسیاری از مطالعات، UHRF1 را به‌عنوان ابزاری قدرتمند در تشخیص و پیش‌آگهی شناسایی سرطان‌های متفاوت و پیش‌بینی پاسخ درمان و ارزیابی ریسک پیشرفت و عود تومور تایید کرده‌اند.[۸۰]

متاسفانه داده‌های کمی در مورد تغییرات هیستون‌ها در سرطان تیرویید و ارتباط بین چنین تغییراتی و سرطان تیرویید در حال حاضر در دسترس است. اگرچه به‌تازگی این‌که آیا استیلاسیون هیستون‌ها به‌صورت کلی در بافت سرطان تیرویید تغییر می‌کند بررسی شده است.[۸۱] نشان داده شده است که میزان استیلاسیون H3 در رزیدوی K18 در سرطان‌های تمایز نیافته در مقایسه با تمایز یافته کمتر است که نشان‌دهنده کاهش استیلاسیون در تومورهای تیرویید است. هیپرمتیلاسیون CpG در ناحیه پروموتر فاکتور رونویسی ۱ (TTF-1)، که برای اندام‌زایی تیرویید ضروری است، همراه با افزایش دی متیل–H3-K9 در دسته‌ای از سلول‌های سرطانی تیرویید که بیان TTF-1 را از دست داده‌اند مشاهده شده است.[۸۲] افزون‌برآن به‌تازگی نشان داده شده که بیان افزاینده Zeste homolog2 (EZH2)، یک متیل ترانسفراز به لیزین در هیستون‌ها متعلق به خانواده پروتیینی گروه پلی‌کامب (Polycomb)، در سرطان تیرویید آناپلاستیک افزایش می‌یابد و مستقیما موجب خاموشی رونویسی ژن PAX8 و تمایز سرطان تیرویید آناپلاستیک می‌شود.[۸۳]

آنالیز مقایسه‌ای بیان miRها در بافت طبیعی تیرویید و بافت سرطانی نشان داد که در بافت سرطانی تیرویید miRها ۳۲٪ افزایش یافته و در ۳۸٪ موارد کاهش یافته‌اند: افزون‌براین مشخصات بیان miRها در انواع تومورهای خاص اساسا متفاوت است.[۸۴] تنظیم منفی خانواده‌های miR-200 و miR-30 که ضد تهاجم هستند موجب ایجاد گذار اپیتلیال مزانشیمی و پتانسیل تهاجمی در سرطان تیرویید آناپلاستیک می‌شود.[۸۵] اخیرا گزارش شده است که دو مهار کننده هیستون داستیلاز تریکواستاتین A و ورینواستات بیان بیش از حد miR-129-5p، استیلاسیون هیستون‌ها و مرگ سلولی را در رده‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

سلولی سرطانی پاپیلاری و آناپلاستیک و کشت سلولی ابتدایی (Primary culture) سلول‌های سرطانی تیرویید القا می‌کنند.[۸۶]

پیشرفت‌های زیادی در شناخت بیماری‌زایی مولکولی سرطان تیرویید در سال‌های اخیر، مانند نقش اساسی مسیرهای سیگنالینگ (مانند مسیرهای MAPK و PI3K-AKT) انجام شده است. فعال‌سازی این مسیرها که اغلب با یکدیگر ارتباط و همکاری نزدیک دارند، مکانیسم انکوژنی اولیه را تشکیل می‌دهد که موجب رشد و پیشرفت سرطان تیرویید می‌شود. این مکانیسم، اساس بسیاری از تغییرات اونکوژنی می‌باشد که این مسیرها را فعال می‌کنند. مشخص شده است که اختلالات مولکولی ثانویه مهم که با فعال شدن بیش از حد این مسیرها تحریک می‌شوند، سیگنالینک اونکوژنی را در سرطان تیرویید هم‌افزایی (سینرژی) و تقویت می‌کند. درک پاتوژنز مولکولی سرطان تیرویید فرصت‌های نوینی را جهت ایجاد استراتژی‌های جدید بالینی جهت مدیریت سرطان تیرویید ایجاد می‌کند. داروهای اپی‌ژنتیکی که دو مکانیسم اصلی تغییرات اپی‌ژنتیکی شامل متیلاسیون و استیلاسیون DNA را تحت تاثیر قرار می‌دهند، مورد توجه فزاینده متخصصان غدد و همینطور انکولوژیست‌ها می‌باشد. نتایج قطعی از آزمایش‌های بالینی، اثر واقعی داروهای اپی‌ژنتیکی که به تنهایی جهت درمان سرطان تیرویید پیشرفته به‌کار رفته است را مشخص خواهد کرد. ارتباطات پیچیده بین مسیرهای سیگنالینگ پروتیینی جهت تاثیر اساسی بر رشد سرطان تیرویید باید مهار شود. از این جهت، داروهای اپی‌ژنتیکی که همراه با مولکول‌های هدف دیگر به‌کار می‌روند ممکن است میزان پاسخ را به درمان در سرطان تیرویید پیشرفته، یا با باز کردن ساختار کروماتین و در معرض قرار دادن بیشتر آن به داروی هدف قرار دهنده DNA، یا با هم‌افزایی با داروهای ضد میتوزی افزایش دهد.

References

1. Boron WF, Boulpaep EL, editors. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Jan 15]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
4. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, et al; National Comprehensive Cancer Network. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(11):1228-74.
5. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
6. Taghavi Kojidi H, Farzadfar F, Peykari N, Larijani B, Rahimzadeh S, Rezaei-Darzi E, et al. A comprehensive study on national and sub national trend in thyroid cancer prevalence in the Iranian population, 1990-2010. *Iran J Diabetes Metab* 2016;15(2):91-100.
7. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367(6461):375-6.
8. Li GG, Somwar R, Joseph J, Smith RS, Hayashi T, Martin L, et al. Antitumor activity of RXDX-105 in multiple cancer types with RET rearrangements or mutations. *Clin Cancer Res* 2017;23(12):2981-90.
9. Watson M, Small H, Acton B, Begum H, Hitchin S, Jordan A, et al. A potent and selective RET inhibitor with efficacy in RET-driven mouse models of medullary thyroid carcinoma and lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2017;77(13 Suppl):2092.
10. Meijer JA, Bakker LE, Valk GD, de Herder WW, de Wilt JH, Netea-Maier RT, et al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2013;168(5):779-86.
11. Cohen Y, Xing M, Mambo E, Guo Z, Wu G, Trink B, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(8):625-7.
12. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):245-62.
13. Hou P, Liu D, Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and. A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle* 2007;6(3):377-9.
14. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6373-9.
15. Guerra A, Sapio MR, Marotta V, Campanile E, Rossi S, Forno I, et al. The primary occurrence of BRAF(V600E) is a rare clonal event in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):517-24.
16. Vasko V, Hu S, Wu G, Xing JC, Larin A, Savchenko V, et al. High prevalence and possible de novo formation of BRAF mutation in metastasized papillary thyroid cancer in lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5265-9.
17. Xing M. BRAFV600E mutation and papillary thyroid cancer: chicken or egg? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2295-8.
18. Abubaker J, Jehan Z, Bavi P, Sultana M, Al-Harbi S, Ibrahim M, et al. Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):611-8.
19. Bond JA, Wyllie FS, Rowson J, Radulescu A, Wynford-Thomas D. In vitro reconstruction of tumour initiation in a human epithelium. *Oncogene* 1994;9(1):281-90.
20. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007;34(5):428-34.
21. Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Viola D, Biagini A, et al.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

Ret Oncogene and Thyroid Carcinoma. *J Genet Syndr Gene Ther* 2014;5:214.
22. Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikhol Eslami S, Rezghi Barez S, Hoghooghi Rad L, Azizi F. Predominant RET germline mutations in exons 10, 11, and 16 in Iranian patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2011;2011:264248.
23. Yeganeh MZ, Sheikholeslami S, Dehbashi Behbahani G, Farashi S, Hedayati M. Skewed mutational spectrum of RET proto-oncogene Exon10 in Iranian patients with medullary thyroid carcinoma. *Tumour Biol* 2015;36(7):5225-31.
24. Zarif-Yeganeh M, Sheikholeslami S, Dehbashi-Behbahani G, Farashi S, Hoghooghi-Rad L, Azizi F, et al. Point mutations in RET proto-oncogene exon 10 in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Kerman Univ Med Sci* 2015;22(3):249-60.
25. Hedayati M, Nabipour I, Rezaei-Ghaleh N, Azizi F. Germline RET mutations in exons 10 and 11: an Iranian survey of 57 medullary thyroid carcinoma cases. *Med J Malaysia* 2006;61(5):564-9.
26. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, Rivera M, Heguy A, Ladanyi M, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885-93.
27. Garcia-Rostan G, Tallini G, Herrero A, D'Aquila TG, Carcangiu ML, Rimm DL. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1999;59(8):1811-5.
28. Murugan AK, Bojdani E, Xing M. Identification and functional characterization of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutations in thyroid cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393(3):555-9.
29. Murugan AK, Xing M. Anaplastic thyroid cancers harbor novel oncogenic mutations of the ALK gene. *Cancer Res* 2011;71(13):4403-11.
30. Murugan AK, Dong J, Xie J, Xing M. Uncommon GNAQ, MMP8, AKT3, EGFR, and PIK3R1 mutations in thyroid cancers. *Endocr Pathol* 2011;22(2):97-102.
31. Máximo V, Botelho T, Capela J, Soares P, Lima J, Taveira A, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92(10):1892-8.
32. Musholt PB, Musholt TJ, Morgenstern SC, Worm K, Sheu SY, Schmid KW. Follicular histotypes of oncocytic thyroid carcinomas do not carry mutations of the BRAF hot-spot. *World J Surg* 2008;32(5):722-8.
33. Corver WE, Ruano D, Weijers K, den Hartog WCE, van Nieuwenhuizen MP, de Miranda N, et al. Genome haploidisation with chromosome 7 retention in oncocytic follicular thyroid carcinoma. *PLoS One* 2012;7(6):e38287.
34. Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3106-16.
35. Wang Y, Hou P, Yu H, Wang W, Ji M, Zhao S, et al. High prevalence and mutual exclusivity of genetic alterations in the phosphatidylinositol-3-kinase/akt pathway in thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2387-90.
36. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1161-70.
37. Liu Z, Liu D, Bojdani E, El-Naggar AK, Vasko V, Xing M. IQGAP1 plays an important role in the invasiveness of thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(24):6009-18.
38. Santoro M, Thomas GA, Vecchio G, Williams GH, Fusco A, Chiappetta G, et al. Gene rearrangement and Chernobyl related thyroid cancers. *Br J Cancer* 2000;82(2):315-22.
39. Klugbauer S, Demidchik EP, Lengfelder E, Rabes HM. Molecular analysis of new subtypes of ELE/RET rearrangements, their reciprocal transcripts and breakpoints in papillary thyroid carcinomas of children after Chernobyl. *Oncogene* 1998;16(5):671-5.
40. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148(3):936-41.
41. Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, Medvedovic M, Fagin JA, Nikiforov YE. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science* 2000;290(5489):138-41.
42. Marotta V, Guerra A, Sapio MR, Vitale M. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011;165(4):499-507.
43. Castellone MD, De Falco V, Rao DM, Bellelli R, Muthu M, Basolo F, et al. The beta-catenin axis integrates multiple signals downstream from RET/papillary thyroid carcinoma leading to cell proliferation. *Cancer Res* 2009;69(5):1867-76.
44. Hayashi H, Ichihara M, Iwashita T, Murakami H, Shimono Y, Kawai K, et al. Characterization of intracellular signals via tyrosine 1062 in RET activated by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Oncogene* 2000;19(39):4469-75.
45. Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(7):697-706.
46. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000;289(5483):1357-60.
47. Placzkowski KA, Reddi HV, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. The role of the PAX8/PPARgamma Fusion oncogene in thyroid cancer. *PPAR Res* 2008;2008:672829.
48. Ying H, Suzuki H, Zhao L, Willingham MC, Meltzer P, Cheng SY. Mutant thyroid hormone receptor beta represses the expression and transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during thyroid carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63(17):5274-80.
49. Ciampi R, Knauf JA, Kerler R, Gandhi M, Zhu Z, Nikiforova MN, et al. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J Clin Invest* 2005;115(1):94-101.
50. Lee JH, Lee ES, Kim YS, Won NH, Chae YS. BRAF mutation and AKAP9 expression in sporadic papillary thyroid carcinomas. *Pathology* 2006;38(3):201-4.
51. Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):10-3.
52. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(1):27-36.
53. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet* 2006;7(1):21-33.
54. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128(4):683-92.
55. Baylin SB, Herman JG. DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. *Trends Genet* 2000;16(4):168-74.
56. Chi P, Allis CD, Wang GG. Covalent histone modifications: miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2010;10(7):457-69.
57. Sawan C, Vaissière T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. *Mutat Res* 2008;642(1-2):1-13.
58. Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000;64(2):435-59.
59. Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, Espada J, Schotta G, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005;37(4):391-400.
60. Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, Aishima S, Yao T, Hosoi F, et al.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. *Oncol Rep* 2007;18(4):769-74.
61. Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications. *Mol Cancer Ther* 2009;8(6):1409-20.
62. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013;774:1-20.
63. Sassa M, Hayashi Y, Watanabe R, Kikumori T, Imai T, Kurebayashi J, et al. Aberrant promoter methylation in overexpression of CITED1 in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2011;21(5):511-7.
64. Kondo T, Nakazawa T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest* 2009;89(7):791-9.
65. Zarkesh M, Taghaddosi M, Azizi F, Zadeh Vakili A, Hedayati M. Importance of epigenetic changes in the thyroid cancer incidence and their therapeutic applications. *Modares J Med Sci (Pathobiology)* 2014;17(3):1-24.
66. Elisei R, Shiohara M, Koeffler HP, Fagin JA. Genetic and epigenetic alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitors p15INK4b and p16INK4a in human thyroid carcinoma cell lines and primary thyroid carcinomas. *Cancer* 1998;83(10):2185-93.
67. Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF1A tumor suppressor. *J Cell Sci* 2007;120(Pt 18):3163-72.
68. Schagdarsurengin U, Gimm O, Hoang-Vu C, Dralle H, Pfeifer GP, Dammann R. Frequent epigenetic silencing of the CpG island promoter of RASSF1A in thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2002;62(13):3698-701.
69. Alvarez-Nuñez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid* 2006;16(1):17-23.
70. Zuo H, Gandhi M, Edreira MM, Hochbaum D, Nimgaonkar VL, Zhang P, et al. Downregulation of Rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors. *Cancer Res* 2010;70(4):1389-97.
71. Hoque MO, Rosenbaum E, Westra WH, Xing M, Ladenson P, Zeiger MA, Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4011-8.
72. Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2006;119(10):2322-9.
73. Anand-Apte B, Bao L, Smith R, Iwata K, Olsen BR, Zetter B, et al. A review of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and experimental analysis of its effect on primary tumor growth. *Biochem Cell Biol* 1996;74(6):853-62.
74. Graff JR, Greenberg VE, Herman JG, Westra WH, Boghaert ER, Ain KB, et al. Distinct patterns of E-cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, Hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58(10):2063-6.
75. Wiseman SM, Masoudi H, Niblock P, Turbin D, Rajput A, Hay J, et al. Derangement of the E-cadherin/catenin complex is involved in transformation of differentiated to anaplastic thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2006;191(5):581-7.
76. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28(7):742-62.
77. Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148(3):948-53.
78. Gupta A, O'Connell T, Jones M, Singh K, Schwarcz M, Rasamny JK, et al. Methylation and expression of androgen receptor in papillary thyroid cancer. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC, Philadelphia, PA: AACR; Cancer Res 2017;77(13 Suppl).
79. Cai Y, Tsai HC, Yen RC, Zhang YW, Kong X, Wang W, et al. Critical threshold levels of DNA methyltransferase 1 are required to maintain DNA methylation across the genome in human cancer cells. *Genome Res* 2017;27(4):533-544.
80. Ashraf W, Ibrahim A, Alhosin M, Zaayter L, Ouararhni K, Papin C, et al. The epigenetic integrator UHRF1: on the road to become a universal biomarker for cancer. *Oncotarget* 2017;8(31):51946-51962.
81. Puppin C, Passon N, Lavarone E, Di Loreto C, Frasca F, Vella V, et al. Levels of histone acetylation in thyroid tumors. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;411(4):679-83.
82. Kondo T, Nakazawa T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Lab Invest* 2009;89(7):791-9.
83. Borbone E, Troncone G, Ferraro A, Jasencakova Z, Stojic L, Esposito F, et al. Enhancer of zeste homolog 2 overexpression has a role in the development of anaplastic thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):1029-38.
84. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600-8.
85. Braun J, Hoang-Vu C, Dralle H, Hüttelmaier S. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. *Oncogene* 2010;29(29):4237-44.
86. Brest P, Lassalle S, Hofman V, Bordone O, Gavric Tanga V, Bonnetaud C, et al. MiR-129-5p is required for histone deacetylase inhibitor-induced cell death in thyroid cancer cells. Endocr Relat Cancer 2011;18(6):711-9.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]

TUMJ Tehran University Medical Journal, March 2018; Vol. 75, No. 12: 849-859 Review Article

Genetic and epigenetic alteration in thyroid cancer: *review article*

Elham Shakiba Ph.D.[1]
Monireh Movahedi Ph.D.[1]
Ahmad Majd Ph.D.[1]
Mehdi Hedayati Ph.D.[2*]

1- Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2- Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
P.O.Box: 1985717413
Tel: +98- 21- 22432498
E-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Abstract

Received: 27 Jun. 2017 Revised: 04 Jul. 2017 Accepted: 04 Feb. 2018 Available online: 14 Feb. 2018

Thyroid cancer is one of the most common endocrine malignancies and in the last two decades the number of involved people in the world has been increased. Thyroid cancer in Iran is the seventh most common cancer in women and 14th in men. In recent years many achievements regarding to molecular pathogenic factors such as the substantial role of signaling pathways and molecular abnormalities have been made. Nowadays there is no efficient treatment for progressed thyroid cancer that does not respond to radioiodine therapy which are included poorly differentiated, anaplastic and metastatic or recurrent differentiated thyroid cancer. Although the results of some clinical trials in phase II for treatment of progressed thyroid cancer are rewarding but none of the treated patients responded to treatment and only a few of them responded partially to the treatment which indicates that the treatment can only control the condition of patients with advanced disease, therefore it is needed to consider other alternative solutions which would be helpful in controlling the disease. Epigenetic is referred to study of heritable changes in gene expression without changes in primary DNA sequence. The main mechanisms of genetic and epigenetic alterations are including mutations, increasing the gene copy number and aberrant gene methylation. Epigenetic defects are prevalent in different types of cancers. Aberrant methylation of genes that control cell proliferation and invasion (p16INK4A, RASSF1A, PTEN, Rap1GAP, TIMP3, DAPK, RARβ2, E-cadherin, and CITED1), as well as specific genes involved in differentiation of thyroid cancer (Na+/I- symport, TSH receptor, pendrin, SL5A8, and TTF-1) in association with genetic alterations, leads to tumor progression. Growing evidence shows that acquired epigenetic abnormalities participate with genetic alterations to cause altered patterns of gene expression or function. Many of these molecular changes can be used as molecular markers for prognosis, diagnosis and new therapeutic targets for thyroid cancer. This article is about the most common genetic and epigenetic alterations in thyroid cancer which can be complementary together in recognition of new treatments for the disease.

Keywords: cancer, endocrine, epigenetic, genetic, malignancy, thyroid.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-22]