

بررسی مهم‌ترین تغییرات ژنتیکی مؤثر در سرطان پاپیلاری تیروئید

● عطیه محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران



● دکتر رضا نکوئیان

استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران



nekouian.r@iums.ac.ir

چکیده

کلمات کلیدی: سرطان پاپیلاری تیروئید، عوامل ژنتیکی،

مسیرهای پیام رسانی

مقدمه

از نظر اپیدمیولوژی، سرطان تیروئید به عنوان شایع‌ترین بدخیمی در غدد درون ریز بدن شناخته می‌شود به طوری که در ایران ۱,۸٪ کل سرطان‌ها و ۷۶,۱٪ تمامی سرطان‌های غدد درون ریز بدن را شامل می‌شود [۱]. براساس گزارش‌های سایت SEER^۱ نیز در سال ۲۰۲۱، سرطان تیروئید ۲,۳٪ موارد جدید سرطان را شامل می‌شود. میزان مرگ و میر سالیانه ناشی از سرطان تیروئید به طور کلی کم بوده و ۵ نفر در هر میلیون نفر در سال گزارش شده است [۲] و شیوع آن در زنان حدوداً دو برابر مردان است [۳] و در ایران هشتمین سرطان شایع در بین زنان است [۱]. در چند دهه اخیر، این نوع سرطان با افزایش میزان ابتلا مواجه بوده [۴] که از دلایل آن می‌توان به قرار گرفتن در معرض تشعشعات رادیو اکتیو، داشتن رژیم غذایی با ید کم و داشتن زمینه ژنتیک اشاره کرد [۵]. به طور کلی، انواع بدخیمی‌های غده تیروئید شامل سرطان پاپیلاری تیروئید^۲، سرطان فولیکولار تیروئید^۳،

سرطان پاپیلاری تیروئید که به عنوان شایع‌ترین بدخیمی در بین انواع سرطان‌های دستگاه درون ریز گزارش شده است، شیوع رو به رشدی از لحاظ تعداد مبتلایان در چند دهه اخیر به همراه داشته و با توجه به درصد بالایی که به خود اختصاص داده (حدود ۸۰٪ از انواع سرطان‌های غده تیروئید)، در سال‌های اخیر، مطالعات گسترده‌ای در زمینه شناسایی مکانیسم‌های پاتوژنز مولکولی و عوامل ژنتیکی دخیل در ایجاد آن انجام شده است، با این هدف که بتوان از تغییرات مولکولی ایجاد شده به عنوان مارکرهایی در حوزه‌های مختلف پیش‌آگهی، تشخیص و درمان استفاده کرد.

گرچه با وجود همه تلاش‌ها، تاکنون پیشرفت‌های چشمگیری که منجر به استفاده از آن‌ها در زمینه‌های بالینی و عملی شود، ایجاد نشده و امید است در آینده‌ای نزدیک بتوان از روش‌های مولکولار به عنوان راهکارهای عملی در جهت مدیریت ابعاد مختلف سرطان تیروئید بهره برد. در این مقاله مروری، به طور خلاصه به بررسی عوامل مولکولی، به ویژه مسیرهای پیام رسانی دخیل در ایجاد سرطان پاپیلاری تیروئید پرداخته‌ایم.

1- Surveillance Epidemiology and End Results program

2- Papillary Thyroid Cancer(PTC)

3- Follicular Thyroid Cancer(FTC)



پاپیلاری تیروئید شامل: فعال شدن بیش از حد مسیرهای پیام رسانی $MAPK^{\gamma}$ و PI_3K^{α} (شکل ۱)، موتاسیون های نقطه‌ای در RAS و $BRAF$ ، بازآرایی‌های کروموزومی RET/PTC^{α} و تغییرات در بیان برخی $miRNA^{\alpha}$ هاست [۹،۱۰] که در ادامه به اختصار به توضیح هر یک خواهیم پرداخت.

مهم‌ترین مکانیسم انکوژنیک که در ۸۰٪ تومورها دیده می‌شود، فعال شدن مسیر $MAPK$ بوده که سه پروتئوکونژن RAS ، $BRAF$ و RET در فعال شدن آن نقش دارند [۱۱]. مسیر $MAPK$ یکی از پیچیده‌ترین آبشارهای پیام رسانی سلولی بوده که مانند پلی ارتباطی، سیگنال‌های خارج سلولی را به پاسخ‌های درون سلولی پیوند می‌دهد. این مسیر شامل تعداد زیادی کیناز بوده و فرآیندهایی مانند رشد، تکثیر و بقای سلولی را حفظ می‌کند [۱۲]. طرح کلی این مسیر پیام رسانی شامل اتصال یک یا چند فاکتور رشد^{۱۱} به گیرنده‌های اختصاصی فاکتورهای رشد^{۱۲} بوده است. در ادامه RAS فعال شده که موجب فسفوریله و فعال کردن RAF کیناز در پایین دست خود می‌شود. سپس RAF کیناز نیز به نوبه خود با فسفوریله کردن فاکتور MEK آن را فعال کرده و MEK نیز ERK را با فسفوریله کردن فعال می‌کند که در نتیجه ERK به هسته رفته و موجب فسفوریله کردن فاکتورهای رونویسی خاصی می‌شود [۱۳،۱۴].

مسیر پیام رسانی PI_3K که به عنوان یکی از تنظیم کننده‌های چرخه سلولی محسوب می‌شود، در فرآیندهای رشد سلولی، تکثیر و تمایز و حرکات سلولی نیز نقش داشته و یکی از مهم‌ترین مسیرهای پیام رسانی داخل سلولی است. به علاوه اختلال در این مسیر پیام رسانی در بسیاری از سرطان‌ها دیده شده است [۱۵].

فعال شدن این مسیر با اتصال فاکتورهای رشد به

سرطان آناپلاستیک تیروئید^۴ و سرطان مدولاری تیروئید^۵ بوده که در این بین، سرطان تیروئید پاپیلاری بیشترین نرخ ابتلا (حدود ۸۰٪ موارد) را داشته، با این وجود نرخ بقا در این بیماران بالا بوده و حدود ۹۰٪ است [۶].

□ روش‌های تشخیص سرطان پاپیلاری تیروئید

در اکثر موارد، سرطان پاپیلاری تیروئید بدون علامت بوده و بیماران معمولاً به صورت تصادفی هنگام معاینه‌های فیزیکی و چکاپ‌های سالیانه متوجه آن می‌شوند اما از نشانه‌های شایع آن می‌توان به وجود تورم و توده در ناحیه گردن و غدد لنفاوی، خشن شدن ناگهانی صدا و احساس مشکل در بلع آب و مواد غذایی اشاره کرد [۷]. پزشک متخصص برای تشخیص سرطان پاپیلاری تیروئید از روش‌های مختلف استفاده می‌کند، از جمله انجام آزمایش خون به منظور بررسی هورمون‌های تیروئیدی و فاکتورهای مرتبط، سونوگرافی از ناحیه گردن و غده تیروئید و از همه مهم‌تر انجام نمونه برداری و بیوپسی به روش تهاجمی $FNAB^6$ که طی آن تعدادی سلول از ناحیه مشکوک برداشته شده و زیر میکروسکوپ بررسی می‌شود و تشخیص خوش خیم و یا بدخیم بودن تومور صورت می‌گیرد. با این حال حدود ۲۰-۴۰٪ از نتایج روش $FNAB$ نامشخص می‌باشند و نمی‌توان به طور قطعی خوش خیم بودن یا بدخیم بودن تومور را تشخیص داد [۸]. لذا امروزه تلاش‌های گسترده‌ای به منظور کشف و توسعه روش‌های تشخیص مولکولی در حال انجام است، به طوری که بتوان با روش‌های غیر تهاجمی و با حساسیت بالا به تشخیص قطعی سرطان پاپیلاری تیروئید رسید.

□ مسیرهای مهم در سرطان پاپیلاری تیروئید

مطالعات نشان داده مهم‌ترین تغییرات ژنتیکی مرتبط با سرطان

- 4- Anaplastic Thyroid Cancer(ATC)
- 5- Medullary Thyroid Cancer(MTC)
- 6- Fine-needle Aspiration Biopsy
- 7- Mitogen-activated pro kinase pathway
- 8- Phosphoinositide 3-kinase
- 9- Chromosomal rearrangement
- 10- Micro RNA
- 11- Growth Factor
- 12- Specific Growth Factor Receptor

گیرنده‌های تیروزین کینازی آغاز شده که این اتصال آنزیم PI_3K را فعال می‌کند. PI_3K به عنوان یک کیناز موجب فسفوریله کردن PIP_2 و تولید PIP_3 می‌شود. PIP_3 نیز با فسفوریله کردن Akt موجب فعال کردن آن می‌شود. در ادامه Akt نیز به نوبه خود موجب فسفوریله و فعال کردن mTOR در پایین دست خود شده که mTOR می‌تواند در فرآیندهای مختلفی نقش داشته باشد [۱۶، ۱۷].

BRAF یک سرین-ترئونین کیناز است که به صورت اختصاصی بافت^{۱۳} بیان شده و در سلول‌های فولیکولی تیروئید به مقدار فراوانی یافت می‌شود [۱۸]. بعد از سرطان ملانوما، PTC فراوان‌ترین سرطان انسانی است که موتاسیون BRAF به فراوانی در آن دیده می‌شود به طوری که به صورت میانگین در ۴۵٪ موارد مشاهده شده است [۱۹].

بررسی‌ها نشان داده شایع‌ترین موتاسیونی که در ژن BRAF رخ می‌دهد (در ۹۰٪ موارد)، تبدیل^{۱۴} باز تیمین به آدنین در نوکلئوتید ۱۷۹۹ (T 1799 A) می‌باشد که طی این جانشینی^{۱۵}، در ریشه^{۱۶} ۶۰۰ آمینواسید والین به گلوتامات تبدیل شده و منجر به تولید پروتئینی جهش یافته با عنوان BRAF^{V600E} می‌شود، در نتیجه تومورزایی از طریق فعال سازی مداوم مسیر پیام رسانی MAPK رخ می‌دهد [۲۰].

دومین جهش از لحاظ شیوع در PTC، جهش‌های RAS است که دارای سه ایزوفرم H-RAS، N-RAS و K-RAS می‌باشد. RAS یک GTPase مونومریک بوده که در صورت اتصال به GTP فعال است و با هیدرولیز GTP به GDP (خاصیت GTPase ایی) غیر فعال شده که متعاقباً باعث خاتمه مسیر پیام رسانی مبتنی بر RAS می‌شود. ایجاد جهش در Ras موجب از بین رفتن خاصیت GTPase ایی در آن و باقی ماندن در وضعیت فعال و

متصل به GTP می‌شود [۲۱].

به طور کلی مسیر پیام رسانی RAS-RAF-MEK-ERK (شکل ۱) در ۳۰٪ سرطان‌های انسانی بیش از حد فعال^{۱۷} می‌شود [۲۲]. گرچه موتاسیون در RAS از طریق دو مسیر می‌تواند باعث تومورزایی شود (هم مسیر پیام رسانی MAPK و هم مسیر پیام رسانی PI_3K) اما به نظر می‌رسد که در تومورزایی PTC مسیر PI_3K نقش بیشتری دارد [۲۳].

مطالعات گذشته نشان داده‌اند جهش در ژن‌های BRAF و RAS می‌تواند در ایجاد متاستاز و رفتار تهاجمی تومور نقش داشته باشد.

نوآرایی کروموزومی در RET که نوعی گیرنده تیروزین کینازی است از نمونه‌های نوآرایی کروموزومی مرتبط با PTC بوده که طی آن قسمت ۳ از ژن RET با قسمت ۵ از ژنی دیگر (به عنوان مثال CCD6) فیوژ می‌شود [۲۴] که طی این میانکنش^{۱۸}، پروتئین کایمری^{۱۹} تولید شده که منجر به فعال شدن مسیر MAPK به طور پیوسته می‌شود [۲۵].

□ نقش miRNA ها در سرطان پاپیلاری تیروئید

علاوه بر تغییرات ایجاد شده در بیان برخی ژن‌ها، microRNA ها نیز نقش مهمی در بروز بسیاری بیماری‌ها از جمله سرطان‌ها دارند. MicroRNA ها، با طولی حدود ۲۵-۱۹ نوکلئوتید، دسته‌ای از RNA های غیر کد کننده هستند که آمینو اسیدی کد نمی‌کنند بلکه به عنوان تنظیم کننده‌های بعد از رونویسی بیان ژن‌ها نقش دارند. بدین ترتیب که با اتصال به بخش 3'UTR از mRNA ها، موجب تجزیه آن‌ها و یا مهار بیانشان می‌شوند [۲۶]. پژوهش‌های گذشته، بی‌نظمی^{۲۱} در بیان MiRNA ها را به عنوان بیومارکر های بالقوه‌ای

- 13- Tissue specific
- 14- Trans version
- 15- Substitution
- 16- Residue
- 17- Hyper activate
- 18- interaction
- 19- Chimeric protein
- 20- Untranslated Region
- 21- dysregulation



چشمگیری در زمینه استراتژی‌های درمانی بیماران سرطانی دست پیدا کرد.

نتیجه گیری

با توجه به اختصاص یافتن درصد بالایی ابتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید در بین انواع سرطان‌های غدد درون ریز و نقش حیاتی غده تیروئید در تنظیم متابولیسم و سوخت و ساز بدن، در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به منظور درک و شناسایی عوامل ژنتیکی و منشأ مولکولی دخیل در سرطان پاپیلاری تیروئید انجام شده با این امید که بتوان از تغییرات حاصله به عنوان نشانگرهایی در حوزه‌های پیش آگهی، تشخیص و درمان بهره برد.

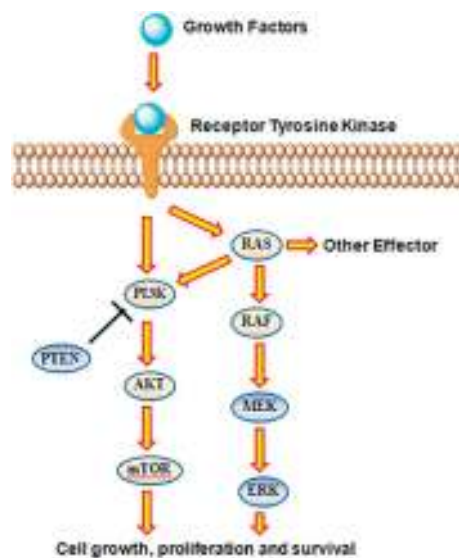
در پیش آگهی و تشخیص انواع مختلفی از سرطان‌ها گزارش کرده‌اند و تقریباً در همه سرطان‌ها، پروفایل بیانی MiRNA ها تغییر می‌کند [۲۷]. به عنوان مثال، در مورد PTC پژوهش‌های مختلفی بیان بالای miR-146b و miR-222، miR-221 و miR-181b را در بافت‌های توموری تیروئیدی در مقایسه با بافت‌های کنترلی سالم گزارش کرده‌اند [۲۸،۲۹]. MiRNA ها به دلیل پایداری‌شان در نمونه‌های بیولوژیکی مختلف (مانند خون، سرم و ادرار) و اختصاصی بودن بیانشان در بافت‌ها، به عنوان بیومارکر های نوید بخشی در زمینه تشخیص زود هنگام سرطان‌ها در نظر گرفته شده‌اند [۳۰] و امید است بتوان با توسعه روش‌های سنجش miRNA ها، به پیشرفت‌های

نام ژن	موقعیت کروموزومی	مسیر پیام رسانی	بیشترین موارد بیماری مرتبط ^{۲۳}
BRAF	7q34	MAP kinase signaling	سرطان کلون، سرطان ریه، سرطان پاپیلاری تیروئید
K-RAS	12p12.1	MAP kinase signaling PI ₃ K/AKT/mTRO pathway	سرطان ریه، سرطان پانکراس، سرطان پاپیلاری تیروئید
N-RAS	1p13.2	MAP kinase signaling	سرطان ملانوما، سرطان کولون، سرطان لوکمیا، سرطان پاپیلاری تیروئید
H-RAS	11p15.5	MAP kinase signaling	سرطان مثانه، سرطان ریه، سرطان کولون، سرطان پاپیلاری تیروئید
RET	10q11.2	MAP kinase signaling	سرطان ریه، سرطان پاپیلاری تیروئید، سرطان آناپلاستیک تیروئید

www.mycancergenome.org

22- Upregulation

23- Top disease cases



شکل ۱: نحوه فعالیت دو مسیر پیام رسانی PI₃K و MAPK

Vivek Asati et al, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.012>

References

- 1- Hajizadeh, N., M.A. Pourhoseingholi, and A. Baghestani, Incidence rate of thyroid cancer in Iranian population, trend analysis from 2003 to 2009. *International Journal of Epidemiologic Research*, 2015. 2(1): p. 12-17.
- 2- Lim, H., et al., Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *Jama*, 2017. 317(13): p. 1338-1348.
- 3- Caron, N., et al., Selective modified radical neck dissection for papillary thyroid cancer—is level I, II and V dissection always necessary? *World journal of surgery*, 2006. 30(5): p. 833-840.
- 4- Tolou Ghamari, Z., Thyroid cancer in Isfahan province, Iran; prevalence and demographic characteristics. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, 2019. 8(1).
- 5- Burman, K.D. and L. Wartofsky, Clinical practice. Thyroid nodules. *The New England journal of medicine*, 2015. 373(24): p. 2347-2356.
- 6- Pupilli, C., et al., Circulating BRAFV600E in the diagnosis and follow-up of differentiated papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 98(8): p. 3359-3365.
- 7- Cooper, D.S., et al., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. 19(11): p. 1167-1214.
- 8- Nguyen, Q.T., et al., Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. *American health & drug benefits*, 2015. 8(1): p. 30.
- 9- Nikiforov, Y.E. and M.N. Nikiforova, Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011. 7(10): p. 569-580.
- 10- Chen, Y.-T., et al., MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, 2008. 21(9): p. 1139-1146.
- 11- Fagin, J.A., Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics—role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. 2004, Oxford University Press.
- 12- Soleimani, A., et al., The potential role of regulatory microRNAs of RAS/MAPK signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *Journal of cellular biochemistry*, 2019. 120(12): p. 19245-19253.
- 13- Wu, D.-C., et al., Activation of mitogen-activated protein kinases after permanent cerebral artery occlusion in mouse brain. *Journal of*





Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2000. 20(9): p. 1320-1330.

14- Braicu, C., et al., A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer. *Cancers*, 2019. 11(10): p. 1618.

15- Samadian, A., T. Naji, and M. Totonchi, The role of signaling pathways in derivation and maintenance of mouse embryonic stem cells. *KAUMS Journal (FEYZ)*, 2014. 18(5): p. 484-496.

16- Vanhaesebroeck, B., et al., Synthesis and function of 3-phosphorylated inositol lipids. *Annual review of biochemistry*, 2001. 70(1): p. 535-602.

17- Jiang, N., et al., Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Molecular biology reports*, 2020. 47(6): p. 4587-4629.

18- Peyssonnaud, C. and A. Eychène, The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biology of the Cell*, 2001. 93(1-2): p. 53-62.

19- Kim, S.K., et al., Clinical and pathological features and the BRAF V600E mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis. *Thyroid*, 2009. 19(2): p. 137-141.

20- Wan, P.T., et al., Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*, 2004. 116(6): p. 855-867.

21- Takayama, T., et al., Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *Journal of gastroenterology*, 2006. 41(3): p. 185-192.

22- Balmanno, K. and S. Cook, Tumour cell survival signalling by the ERK1/2 pathway. *Cell Death & Differentiation*, 2009. 16(3): p. 368-377.

23- Abubaker, J., et al., Clinicopathological analysis of papillary thyroid cancer with PIK3CA alterations in a Middle Eastern population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008. 93(2): p. 611-618.

24- Alvandi, E., et al., Molecular analysis of the RET proto-oncogene key exons in patients with medullary thyroid carcinoma: a comprehensive study of the Iranian population. *Thyroid*, 2011. 21(4): p. 373-382.

25- Ciampi, R. and Y.E. Nikiforov, RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology*, 2007. 148(3): p. 936-941.

26- Farazi, T., et al., MicroRNA cancer regulation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013. 774: p. 1-20.

27- Lu, J., et al., MicroRNA expression profiles classify human cancers. *nature*, 2005. 435(7043): p. 834-838.

28- Pallante, P., et al., MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocrine-related cancer*, 2006. 13(2): p. 497-508.

29- Qiu, J., et al., Identification of key genes and miRNAs markers of papillary thyroid cancer. *Biological research*, 2018. 51.

30- Makarova, J.A., et al., Intracellular and extracellular microRNA: an update on localization and biological role. *Progress in histochemistry and cytochemistry*, 2016. 51(3-4): p. 33-49.

