بررسی نقش بیومارکرها در تشخیص و تمایز انواع سرطان تیروئید

● دکتر رضا نکوئیان
استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
nekouian.r@iums.ac.ir

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

❑ چکیده

سرطان تیروئید از جمله سرطان‌های شایع غدد درون ریز بدن می‌باشد که به طور تقریبی ۱/۸٪ از کل بدخیمی‌ها را در ایران شامل می‌شود (۱) و میزان شیوع آن در میان زنان بیشتر از مردان گزارش شده است. (۲) این نوع از سرطان به چهار زیر گروه اصلی شامل پاپیلاری (PTC)، فولیکولار (FTC)، مدولاری (MTC) و آناپلاستیک (ATC) طبقه بندی می‌شود (۳) برای تفکیک انواع مختلف این سرطان به طور معمول از روش‌های بیوپسی مانند FNAB استفاده می‌شود که روشی تهاجمی بوده و اختصاصیت پایینی دارد به طوری که حدوداً ۲۰ الی ۴۰ درصد نتایج حاصل از این روش قابل اطمینان نمی‌باشد. (۳) امروزه با پیشرفت‌های علم ژنتیک استفاده از مارکرهایی مثل miRNA ها جهت تشخیص، تفکیک، درمان و تعیین پیش آگهی این بیماری مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته است. (۴) در این مقاله مروری به برخی از مارکرها و نقش احتمالی آن‌ها در انواع سرطان تیروئید پرداخته‌ایم.

کلمات کلیدی: سرطان تیروئید، میکرو RNA، بیومارکر، پیام رسانی

❑ مقدمه

سرطان تیروئید سرطانی شایع در میان جوانان و میانسالان است به طوری که میزان تقریبی ۱/۸٪ از کل بدخیمی‌ها را به خود اختصاص می‌دهد. (۱) میزان ابتلا در زنان تقریباً ۲ برابر مردان گزارش شده است. متاسفانه در چند دهه اخیر در ایران این آمار صعودی بوده است به طور کلی این بدخیمی به چهار زیر گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شود: نوع پاپیلاری سرطان تیروئید[1]، فولیکولار[2]، مدولاری[3] و آناپلاستیک [4] که در این بین نوع پاپیلاری از شیوع بیشتری برخوردار است. (۵)

❑ تشخیص سرطان تیروئید

به طور معمول افرادی که به پزشک مراجعه می‌کنند بدون علامت هستند و تشخیص بدخیمی اغلب در چک‌های سالیانه به صورت اتفاقی مشخص می‌شود گر چه گاهی افراد با علائمی مثل گلودرد، گرفتگی و خشن شدن صدا و مشکلات بلع به پزشک مراجعه می‌کنند. (۶) با پیشرفت علم ژنتیک و روش‌های آزمایشگاهی نوین انتظار می‌رود روشی تخصصی برای تشخیص و ردیابی دقیق انواع این بدخیمی شناسایی شود اما متاسفانه امروزه سیر تشخیصی یکسان و

1- Papillary thyroid carcinoma (PTC)
2- Follicular thyroid carcinoma (FTC)
3- Medullary thyroid carcinoma (MTC)
4- Anaplastic thyroid carcinoma (ATC)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

استفاده از چند روش عمومی و معمول مثل سونوگرافی و CT-scan و در نهایت انجام FNAB[5] برای همه بیماران را شاهد هستیم. (۷) این در حالی است که متخصصان در جستجوی روش تخصصی و غیر تهاجمی با اختصاصیت بالا جهت تشخیص و تفکیک به موقع انواع سرطان‌ها از جمله سرطان تیروئید و پیش بینی پیش آگهی این بدخیمی می‌باشند. امید است با یافتن بیومارکرهایی مثل miRNA ها با انجام آزمایش‌های ساده‌ای مثل آزمایش خون بیماری تشخیص و تفکیک داده شود و به بیوپسی نیازی نباشد گر چه گاهی با انجام بیوپسی هم نتایج تفکیک شده و قابل اعتمادی به دست نمی‌آید و با وجود شانس بقای بالا در این بیماران اغلب افراد به علت تشخیص دیر هنگام و متاستاز[6] تومور به دیگر نقاط بدن ممکن است جان خود را از دست بدهند. (۸) ما در این بررسی مروری به پتانسیل انواع بیومارکرها در جهت تشخیص و تفکیک انواع سرطان تیروئید پرداخته‌ایم.

❑ ژن‌های جهش یافته در سرطان تیروئید

در پروژه ژنوم انسان، انواع جهش‌ها در بسیاری از بیماری‌ها کشف شده است. در این میان، ژن‌های جهش یافته‌ای وجود دارد که از نظر میزان فراوانی و پروفایل بیان از هم متمایز بوده و بررسی‌ها حاکی از این می‌باشد که شاید بتوان با بررسی جهش‌ها در بافت‌های توموری انواع سرطان تیروئید را از هم متمایز کرد. به طور مثال در نوع پاپیلاری سرطان تیروئید (PTC)، ژن BRAFV600E فعال در مسیر پیام رسانی Map kinase و دارای موقعیت کروموزومی 7q34، جهش غالب بوده و موجب بیان دائمی یک سرین- ترئونین کیناز می‌شود. (۹) بررسی‌های آماری نشان می‌دهد که نوع جهش یافته این ژن با شکل تهاجمی بیماری، افزایش احتمال عود، نداشتن تمایل به ید رادیواکتیو و عدم پاسخ به درمان مرتبط است. (۹) این در حالی است که در نوع فولیکولار (FTC) جهش‌های غالب شامل NRAS -p53-PTEN می‌باشد که در این بین ژن NRAS در موقعیت کروموزومی 1q13.2 بیشترین میزان جهش را به خود اختصاص می‌دهد. RAS هنگامی که به GTP متصل می‌شود، در حالت فعال خود می‌باشد GTPase در RAS، GTP را هیدرولیز کرده و RAS را به حالت غیر فعال متصل به GDP تبدیل می‌کند در نتیجه پیام رسانی RAS را خاتمه می‌دهد. جهش RAS باعث از بین رفتن فعالیت GTpase آن شده، در نتیجه باعث می‌شود RAS در حالت فعال متصل به GTP باقی بماند و مسیر PI3K-AKT فعال شود. (۱۰) این در حالی است که پروفایل ۳ ژن غالب جهش یافته در نوع مدولاری با وجود تشابهاتی با سایرین دارای تفاوت‌هایی است و به صورت RET-HRAS-KRAS می‌باشد که در این میان جهش RET در موقعیت کروموزومی 10q11.2 در اکثریت بیماران وجود دارد. (۱۱)

❑ بررسی نقش احتمالی miRNA ها در تفکیک انواع سرطان تیروئید

miRNA ها RNA های کوچک تک رشته‌ای غیر کد کننده‌ای[7] هستند که به طور تقریبی حدود ۲۲ نوکلئوتید طول داشته و در گیاهان، جانوران و برخی از ویروس‌ها یافت می‌شوند. miRNA ها بیان ژن‌ها را پس از رونویسی از طریق تجزیه mRNA یا مهار ترجمه آن‌ها، کنترل می‌کنند. این ساختارهای مولکولی در کنترل فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی شرکت نموده و بسیاری از آن‌ها می‌توانند به عنوان انکوژن و یا مهارکننده‌های توموری عمل نمایند. (۱۲) مطالعات نشان می‌دهد می‌توان از پروفایل بیانی کاهشی یا افزایشی miRNA ها در تشخیص درمان و پایش انواع بیماری‌ها استفاده کرد. (۱۳) ما در ادامه به پروفایل بیان برخی از miRNA ها در انواع سرطان تیروئید و نقش احتمالی آن‌ها به عنوان بیومارکر می‌پردازیم.

بررسی‌ها نشان می‌دهد miRNA146b نقش در

5- fine-needle aspiration biopsy (FNAB)
6- Metastasis
7- Non coding

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

مهاجرت، تکثیر و تهاجم[8] سلول‌های توموری دارد. همچنین در مقاومت این تومورها نسبت به شیمی درمانی خصوصاً در سلول‌های دارای جهش BRAFV600E نقش به سزایی دارد. (۱۴) این در حالی است که مطالعات دیگری نشان داده‌اند miRNA146b در بیمارانی که دارای متاستاز غده لنفاوی هستند، نسبت به نمونه‌های سالم بیان بیشتری دارد. (۱۵) بررسی دیگری نشان داده است miRNA204 تومور ساپرسوری است که باعث مرگ سلولی و کاهش تکثیر سلول‌ها می‌شود. تحقیقات حاکی از این است که کاهش بیان این miRNA در بیماران PTC می‌تواند به عنوان بیومارکری جهت پیش بینی پروگنوز بیماری مورد استفاده قرار گیرد. (۱۶) همچنین به نظر می‌رسد miRNA222 و miRNA221 در پیش بینی عود مجدد بیماری حائز اهمیت هستند. (۱۷،۱۶) بیان miRNA ها در PTC با FTC متفاوت است miRNA21 و miRNA181a-5p با حساسیت ۱۰۰٪ و اختصاصیت ۷۷٪، FTC را از سایرین متمایز می‌کند. همچنین miRNA7-5p در تشخیص FTC و PTC از تومورهای خوش خیم غده تیروئید مورد استفاده قرار می‌گیرند. (۱۷) مطالعات دیگری بیان می‌کنند miRNA146b و miRNA221 که در PTC تنظیم افزایشی[9] در FTC نیز بیان افزایشی دارند. در مقایسه‌ای که بین سلول‌های FTC و نرمال صورت گرفت تنظیم کاهشی[10] miRNA199b نظر بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. (۱۸) این در حالی است که از miRNA هایی که دارای بیان کاهشی در MTC هستند می‌توان به miRNA200b و miRNA7 اشاره کرد همچنین نشان داده شده است که miRNA224 دارای بیان افزایشی در نمونه تومورهای MTC می‌باشد و شاید بتوان از این miRNA ها برای تفکیک MTC از سایرین استفاده کرد. (۱۹) نوع ATC یا آنا پلاستیک که جزء بدخیم‌ترین انواع سرطان تیروئید طبقه بندی می‌شود دارای بیان متفاوتی از miRNA ها نسبت به سایرین می‌باشد. به طور مثال در مقایسه صورت گرفته نوع ATC با تومورهای خوش خیم تیروئیدی[11] miRNA25 دارای تنظیم کاهشی است. همچنین در تحقیقی که توسط دانشگاه Loma Linda در کالیفرنیا صورت گرفت مشخص شد miRNA200 و miRNA30a که نوعی تومور ساپرسور هستند دارای بیان کاهش یافته‌ای در نوع ATC در مقایسه با انواع تمایز یافته سرطان تیروئید و بافت تیروئیدی سالم است. (۱۹،۱۸) همچنین در مطالعات صورت گرفته بررسی‌ها نشان می‌دهد، سلول‌های توموری ATC در مقایسه با سلول‌های ندولی خوش خیم، میزان کاهش یافته‌ای از miRNA25 را بیان می‌کنند. (۲۰،۱۹) همچنین مطالعه دیگری کاهش بیان miRNA200 را که نوعی تومور ساپرسور می‌باشد را، با افزایش پتانسیل تهاجم مرتبط می‌سازد. (۲۱) (به جدول شماره ۱ رجوع شود). لازم به ذکر است در مطالعات اخیر صورت گرفته روی جمعیت ایرانی دارای نوع PTC و مقایسه‌ای که میان miR هایی مثل miR-34b،miR146b و ... صورت گرفت میزان افزایش یافته معناداری که در miRNA146 در این بیماران مشاهده شد نقش احتمالی miRNA ها در تعیین پیش آگهی این نوع سرطان را بیش از پیش روشن می‌سازد، (۲۲) همچنین بررسی دیگر صورت گرفته در افراد دارای MTC در ایران و تنظیم افزایشی miRNA-127 نیز در جهت تشخیص و پیش بینی پیش آگهی این نوع سرطان صحه‌ای دیگر بر لزوم استفاده از miRNA ها به عنوان بیومارکر به جای استفاده از انواع روش‌های تهاجمی در سرطان تیروئید می‌باشد (۲۳). گر چه لازم به ذکر است به مطالعات بیشتری برای یافتن و تفکیک انواع miRNA هانیاز است تابتوان بااطمینان خاطر بیشتری در جهت تفکیک انواع سرطان تیروئید آن‌ها را ردیابی کرده و تشخیص دقیق‌تری حاصل شود.

8- Invasion
9- Up-Regulated
10- Down-Regulated
11- Benign thyroid carcinoma

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

❑ نتیجه گیری

در سال‌های اخیر اهمیت وجود روشی غیر تهاجمی و اختصاصی برای جلوگیری از درمان‌های نابجا و به موقع در انواع سرطان‌ها از جمله سرطان تیروئید بیش از پیش به چشم می‌خورد امید است با پیشرفت روش‌های مولکولی و ژنتیکی در آینده‌ای نه چندان دور و استفاده از پروفایل بیانی متفاوت miRNA ها انواع سرطان تیروئید با اختصاصیت و حساسیت بالاتری از یکدیگر تفکیک شده و نیاز به روش‌های تهاجمی از جمله FNAB کاهش یابد به طوری که آزمایش‌های ساده‌ای همچون آزمایش خون منجر به تشخیصی دقیق و تخصصی شده و درمان و پایش بیمار بیش از پیش هموار گردد. گر چه نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیشتری جهت یافتن بیومارکر هایی مثل miRNA ها به چشم می‌خورد تا بتوان با اختصاصیت بیشتر و اطمینان بالاتری از این بیومارکر ها جهت تشخیص و درمان و پیش بینی پیش آگهی بیماری استفاده کرد.

miRNA های افزایشی	miRNA های کاهشی	موقعیت کروموزومی	ژن‌های جهش یافته	نوع سرطان
miRNA146b miR222 miR221	miR-146b-5p miRNA204	7q34 1p13.2 10q11.21	BRAFV600E 2.NRAS 3.RET	1.PTC
miRNA146b miRNA222 miRNA221	miRNA199b	1p13.2 17q13.1 10q23.31	NRAS TP53 PTEN	2.FTC
miRNA224	miRNA200b miRNA7	10q11.21 11p.15.5 12p12.2	RET HRAS KRAS	3.MTC
miRNA222	miRNA200 miRNA30a miRNA25	17q13.1 7q34 1p13.2	TP53 BRAF NRAS	4.ATC

www.mycancergenome.org

جدول ۱) بررسی تنظیم کاهشی و افزایشی miRNA ها و ژن‌های جهش یافته در انواع سرطان تیروئید

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

References:

1- Ghafouri-Fard, S., Shirvani-Farsani, Z., & Taheri, M. (2020). The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. Non-Coding RNA Research, 5(3), 88–98. https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.06.001.

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

5- Dragomir, M.; Mafra, A.C.P. Using microRNA Networks to Understand Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 1871. [CrossRef] [PubMed].

6- 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.

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 diferentiated 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 beneits, 2015. 8(1): p.30.

9- Fagin, J.A., Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics—role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. 2004, Oxford University Press.

10- 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.

11- 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.

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

13- D. Dai, Y. Tan, L. Guo, A. Tang, and Y. Zhao, "Identification of exosomal miRNA biomarkers for diagnosis of papillary thyroid cancer by small RNA sequencing," Eur. J. Endocrinol., vol. 182, no. 1, pp. 111–121, 2019.

14- L. Hitu et al., "Microrna in papillary thyroid carcinoma: A systematic review from 2018 to June 2020," Cancers, vol. 12, no. 11. MDPI AG, pp. 1–22, Nov. 01, 2020, doi: 10.3390/cancers12113118.

15- X. Zou et al., "A three-microRNA panel in serum as novel biomarker for papillary thyroid carcinoma diagnosis," Chin. Med. J. (Engl)., vol. 133, no. 21, pp. 2543–2551, 2020, doi: 10.1097/cm9.0000000000001107.

16- R. Laukiene, V. Jakubkevicius, L. Ambrozaityte, L. Cimbalistiene, and A. Utkus, "Dysregulation of microRNAs as the risk factor of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Systematic review," Endokrynol. Pol., vol. 72, no. 2, pp. 145–152, 2021.

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

18- K. Santiago, Y. Chen Wongworawat, and S. Khan, "Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes," J. Oncol., vol. 2020, 2020.

19- A. K. D'Cruz et al., "Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer," Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology, vol. 275, no. 6, pp. 1375–1384, 2018.

20- C. S. Fuziwara and E. T. Kimura, "MicroRNA deregulation in anaplastic thyroid cancer biology," Int. J. Endocrinol., vol. 2014, 2014.

21- 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.

22-Sara Nazari, Ahmad Majd, Iraj Heydari and Mohammad Reza Mohajeri Tehrani, et al. "Association of Serum and Tumor Tissue microRNA Profile with Aggressiveness of Papillary Thyroid Carcinoma in an Iranian Population." J Mol Biomark Diagn 12 (2021): 448.

23- Hosseinzadeh S, Pakizehkar S, Hedayati M Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]