بررسی پروفایل miRNA در انواع سرطان تیروئید

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

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

❑ چکیده

سرطان تیروئید که به عنوان رایج‌ترین سرطان در بین انواع سرطان‌های غدد درون ریز بدن شناخته می‌شود، شیوع رو به رشدی را طی چند دهه اخیر به همراه داشته است. از طرفی، تنها درصد کمی از موارد ابتلا با بدخیمی همراه بوده و اکثر آن‌ها جز تومورهای خوش خیم محسوب می‌شوند. لذا قدم اول جهت مدیریت صحیح این نوع سرطان، افتراق تومورهای بدخیم از خوش خیم و اتخاذ روش‌های درمانی متناسب با هر نوع از آن‌ها می‌باشد که امروزه تلاش می‌شود از نشانگرهای زیستی بدین منظور استفاده شود.

MicroRNA ها که جز تنظیم کننده‌های منفی بیان ژن در سطح پس از رونویسی محسوب می‌شوند، پروسه‌های سلولی مختلفی را از طریق هدف قرار دادن mRNA ها کنترل می‌کنند. این نوع مولکول‌های RNA غیر کد کننده در انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی به صورت اختصاصی بیان می‌شوند که از بررسی تنظیم مثبت و یا منفی آن‌ها، می‌توان به عنوان ابزارهای پیش آگهی، تشخیصی و حتی درمانی استفاده کرد.

در این مقاله مروری، خلاصه‌ای از اطلاعات انواع microRNA ها در انواع مختلف سرطان‌های تیروئید جمع‌آوری شده است.

کلمات کلیدی: سرطان تیروئید، میکرو RNA، نشانگرهای زیستی سرطانی، تشخیص مولکولی

❑ مقدمه

سرطان تیروئید[1] به عنوان شایع‌ترین بدخیمی دستگاه درون ریز بدن[2] شناخته می‌شود به طوری که در ایران، ۷۶/۱% از انواع سرطان‌های غدد درون ریز را به خود اختصاص داده است [۱]. براساس گزارش‌ها، سرطان تیروئید در ایران هفتمین سرطان شایع در بین زنان و چهاردهمین سرطان شایع در بین مردان می‌باشد [۲] و به دلایل نامعلومی نرخ ابتلای زنان حدوداً دو برابر مردان بوده که از دلایل احتمالی آن می‌توان به هورمون‌هایی که در بدن زنان ترشح می‌شود، اشاره کرد [۳]. در سه دهه اخیر،

1- Thyroid Cancer
2- Endocrine System

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

شیوع ابتلا به سرطان تیروئید به حدود ۳ برابر رسیده است که این افزایش براساس جنسیت، سن و منطقه جغرافیایی متفاوت است [۴].

غده تیروئید شامل دو نوع اصلی سلول‌هاست: سلول‌های فولیکولی و سلول‌های پارافولیکولی (سلول‌های C). از نظر هیستولوژی، سرطان‌های تیروئید می‌توانند از هر کدام از این نوع سلول‌ها مشتق شوند که دانستن منشأ سلولی مهم است، زیرا در خوش خیم یا بدخیم بودن تومور تاثیرگذار است، به طوری که بیشتر بدخیمی‌ها از سلول‌های فولیکولی منشأ می‌گیرند. به طور کلی انواع بدخیمی‌های سرطان تیروئید به چهار گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ۱) سرطان پاپیلاری تیروئید[۳] (PTC)، ۲) سرطان فولیکولار تیروئید[۴] (FTC)، ۳) سرطان آناپلاستیک تیروئید[۵] (ATC)، ۴) سرطان مدولاری تیروئید[۶] (MTC). از بین موارد فوق، PTC و FTC و ATC از سلول‌های فولیکولی و MTC از سلول‌های پارافولیکولی منشأ می‌گیرد [۵].

❑ MicroRNA (miRNAs)

حدود ۳۰ سال پیش هنگامی که microRNA ها برای اولین بار شناسایی شدند، در ابتدا تصور می‌شد که دسته‌ای از ژن‌های کدکننده پروتئین[۷] هستند در حالی که پژوهش‌های بعدی نشان داد که آن‌ها دسته‌ای از انواع RNA های غیر کد کننده[۸] می‌باشند که بعدها miRNA نام گرفتند [۶].

MicroRNA ها دارای طولی حدود ۲۴-۱۹ نوکلئوتید هستند و در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی[۹] نقش دارند. تخمین زده می‌شود که microRNA ها در تنظیم حداقل نیمی از رونوشت‌های کد کننده پروتئین‌های انسانی نقش دارند [۷].

MicroRNA ها که به عنوان تنظیم گرهای منفی[۱۰] شناخته می‌شوند، مکمل نواحی خاصی از mRN[۱۱]های هدف می‌شوند که با آن‌ها هیبرید شده و باعث تجزیه آن‌ها می‌شوند و یا اینکه جلوی ترجمه را می‌گیرند. MicroRNA ها همچنین به عنوان ژن‌های سرکوبگر تومور[۱۲] و یا انکوژن[۱۳] نیز عمل می‌کنند [۸].

از ویژگی‌های microRNA ها اختصاصیت پروفایل بیانی آن‌ها است به طوری که دارای بیان اختصاصی در انواع مختلف سلول‌ها و بیماری‌ها هستند و به عنوان اثر انگشت اختصاصی[۱۴] در بافت‌های سالم و ناسالم عمل می‌کنند. به دلیل اختصاصیت بیان microRNA‌ها در سرطان‌های مختلف، بسیاری از پژوهش‌ها microRNA ها را به عنوان بیونشانگرهای سرطانی[۱۵] معرفی کرده‌اند. ویژگی دوم منحصر به فرد miRNA ها، طول کوتاه آن‌ها است به طوری که

3- Papillary Thyroid Cancer
4- Follicular Thyroid Cancer
5- Anaplastic Thyroid Cancer
6- Medullary Thyroid Cancer
7- Protein-Coding Genes
8- non-coding RNAs
9- Post-transcriptional level
10- Negative Regulators
11- Messenger RNA
12- Tumor Suppressor Genes
13- Oncogenes
14- Specific fingerprint
15- Cancer biomarkers

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

عمومـاً از ۲۴ نوکلئوتیـد تجاوز نکـرده در نتیجه آن‌ها را در برابـر آنزیم‌هـای اندونوکلئولیتیک[۱۶] مقاوم می‌سـازد. MicroRNA ها در نمونه‌های بیولوژیک متنوعی از جمله خون، سـرم، بافت‌های تازه[۱۷] و بافت‌هـای فرمالین فیکس شده در پارافین[۱۸] قابل شناسایی هستند [۱۱-۹].

اهمیـت microRNA هـا به دلیل شـرکت کردن در فرآیندهـای فیزیولوژیـک پایـه‌ای از جمله رشـد، تکثیر سـلولی، تمایز سلولی، متابولیسم و مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوز) می‌باشـد [۱۲]. تحقیقات همچنین نشان داده‌اند که microRNA ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیسـتی[۱۹] در حیطه‌هـای پیش آگهی[۲۰] و تشـخیص[۲۱] در بیماری‌هـای مختلفی از جمله انواع سـرطان‌ها، اختلالات عصب شـناختی[۲۲]، بیماری‌های قلبـی عروقی و همچنین دیابت نوع ۲ استفاده شوند [۱۳].

مراحل ساخت[۲۳] یک miRNA بالغ (طبق شکل ۱):

در ابتـدا، آنزیـم RNA Pol II ژن‌هـای miRNA ها را در هسـته سـلول رونویسـی[۲۴] می‌کند و رونوشت اولیه miRNA[۲۵] (Pri-miRNA) کـه یـک RNA بـزرگ با طول متغیر اسـت، ایجاد می‌شـود. سـپس Pri-miRNA توسـط آنزیـم Drosha (یـک اندونوکلئـاز هسـته‌ای) و یـک پروتئین متصل شـونده به RNA دو رشـته‌ای به نام DGCR8، بـه پیش سـاز miRNA[۲۶] (Pre-miRNA) با طول ۸۰-۷۰ نوکلئوتید کوتـاه می‌گردد (که طی آن بخش سنجاق سـری[۲۷] از پیش سـاز طویل و بلند جدا می‌شود). سـپس Pre-miRNA توسـط ناقل هسـته‌ای اختصاصی اکسـپورتین۵[۲۸] به سیتوپلاسـم صادر می‌گـردد و در آنجا تحت عمـل آنزیم Dicer (یک اندونوکلئاز سیتوپلاسـمی) و یـک پروتئین متصل شـونده به RNA دو رشـته‌ای به نـام TRBP قـرار می‌گیرد کـه موجب پردازش بیشـتر Pre-miRNA و تبدیـل آن بـه یک RNA دو رشـته‌ای می‌شـود. یکی از رشته‌ها، رشته راهنما[۲۹] نامیده شده که در ادامه جهت تشکیل کمپلکس RISC[۳۰] انتخاب و رشته دیگر، رشته مسـافر[۳۱] نامیده شـده که تجزیه می‌گردد. کمپلکس RISC، حـاوی یک miRNA بالغ تک رشـته‌ای متصل به یک پروتئین چند دومینی به نام آرگونات اسـت که در ادامه به انتهـای ′۳ از ناحیه غیر قابل ترجمه شـونده[۳۲] mRNA هدف متصل می‌شـود که این اتصال به دو شکل می‌تواند رخ دهد: حالت اول زمانی اسـت که مکمل بودن بین miRNA و mRNA هدف آن کاملاً صحیح باشـد که در این صورت mRNA هدف شکسـته و تجزیه می‌شود. حالت دوم زمانی اسـت که مکمل بودن نسبی باشد که در این صورت موجب مهار بیان mRNA هدف می‌شود (جلوی فرآیند ترجمه[۳۳] را می‌گیرد) [۱۴].

16- Endo nucleolytic
17- Fresh Samples
18- Formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) Samples
19- Biomarker
20- Prognosis
21- Diagnosis
22- Neurological Disorders
23- Biogenesis
24- Transcription
25- Primary miRNA
26- Precursor RNA
27- Hairpin
28- Exportin-5
29- Guide Strand
30- RNA Induced Silencing Complex
31- Passenger Strand
32- Untranslated Region (UTR)
33- Translation

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

❑ انواع microRNA های گزارش شده در انواع سرطان‌های تیروئید

پژوهش‌هـــای زیـــادی در حـــال انجـــام هســـتند که از microRNA هـــا به عنوان ابزارهـــای قدرتمندی در پیش آگهی، تشـــخیص و درمان ســـرطان‌های تیروئید استفاده می‌کنند. پروفایل بیانـــی microRNA ها، تغییر پذیری[۳۴] چشـــم گیری را در بین انواع مختلف سرطان‌های تیروئیدی حتی آن‌هایی که از یک منشأ سلولی نشات گرفته‌اند، نشان می‌دهد. به عنـــوان مثال نوع MTC که از ســـلول‌های C منشـــأ می‌گیرد، بیان microRNA کاملاً متفاوتی نسبت به آن‌هایی که از سلول‌های فولیکولار منشأ می‌گیرند، دارد [۱۵].

از آنجایـــی کـــه PTC فراوان‌تریـــن نوع ســـرطان‌های تیروئیدی محســـوب می‌شود، بیشـــتر پژوهش‌ها در حیطه بررســـی پروفایل بیانی microRNA هـــا، بر روی رده‌های ســـلولی PTC و نمونه‌های بیماران آن انجام شـــده اســـت [۱۶]. براســـاس مطالعه‌ای که در ســـال ۲۰۱۶ انجام شده، نشـــان داده اســـت که میزان بیـــان miRNA 146-b در سرطان PTC تا ۲۸/۹ برابر افزایش یافته است [۱۷]. علاوه بر آن، پژوهش‌های بسیار دیگری نیز نشان داده‌اند که بیان miRNA 146-b در PTC دچار تنظیم مثبت[۳۵] می‌شـــود [۲۰-۱۸]. بررســـی‌های دیگـــری ثابت کرده‌انـــد که بیان miRNA 146-b در نمونه‌هایی که دچار متاســـتاز به گره لنفاوی[۳۶] شده‌اند، به میزان زیادی افزایش یافته است [۲۱].

Acibucu و همکاران و Yip و همکاران نشان داده‌اند که بیان miRNA 221 و miRNA 222 در نمونه‌های PTC در مقایسه با نمونه‌های سالم تیروئیدی دچار تنظیم مثبت شده و همچنین همراه با افزایش ریسک عود تومور[۳۷] همراه می‌باشـــند. بنابراین، هر چه میزان بیان miRNA 146-b، miRNA 221 و miRNA 222 بیشتر باشد، ریسک عود مجدد تومور نیز بیشـــتر می‌شـــود. به علاوه این که ارتباط معنـــاداری میان تنظیم مثبت این ســـه نـــوع miRNA و بدخیمی تومور[۳۸] نیز مشاهده شده است [۲۲،۲۳].

در PTC بیـــان miRNA 204 در مقایســـه با بافت‌های نرمال تیروئیـــدی دچار تنظیـــم منفی[۳۹] می‌شـــود [۱۶]. miRNA 204 کـــه به عنوان miRNA ســـرکوب کننده تومور شناســـایی می‌شـــود، در ســـرطان‌های کلیه، رحم و پستان نیز دچار تنظیم منفی می‌شود [۲۴،۲۵].

در مورد نوع FTC، ثابت شـــده اســـت کـــه میزان بیان miRNA 146-b، miRNA 221 و miRNA 222 (همانـــند PTC) و miRNA 183 تنظیـــم مثبـــت و miRNA 199-b دچار تنظیم منفی می‌شود [۲۶].

ATC جز تومورهای بســـیار بدخیم محســـوب می‌شود. بررســـی پروفایل بیانی miRNA های مرتبط با آن نشـــان می‌دهد که miRNA 30d، miRNA 125-b، miRNA 26-a و miRNA 30a-5p دچار تنظیم منفی می‌شـــوند. همانند PTC و FTC، مطالعات نشـــان داده‌انـــد که در ATC نیز شاهد تنظیم مثبت بیان miRNA 222 هستیم [۲۷،۲۸].

ارتبـــاط معناداری میان تنظیـــم منفی miRNA 30a و miRNA 200 در ATC با افزایش بدخیمی تومور و میزان مرگ و میر دیده شده است [۲۹].

در مـــورد بیماران مبتلا به MTC، Pennelli و همکاران

34- variability
35- Upregulated
36- Lymph node metastasis
37- Recurrence
38- Tumor aggression
39- Downregulation

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

نشـــان دادند که افزایش بیـــان miRNA 224 می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیش آگهی دهنده مفید عمل کند [۳۰]. گروهی دیگر نشـــان دادند که میزان بیان miRNA 200b و miRNA 200c در بیمـــاران مبتـــلا به MTC که دچار متاستاز شـــدند، به طور چشـــم گیری دچار تنظیم منفی می‌شـــود [۳۱]. Hudson و همکاران گـــزارش کردند که میزان بیـــان miRNA 375 و miRNA 10-a در MTC دچار تنظیم مثبت می‌شوند [۳۲].

❑ microRNA ها به عنوان ابزارهای تشخیصی در سرطان تیروئید

ندول های تیروئیدی[۴۰] شـــایع‌ترین بیمـــاری تیروئیدی هســـتند و تخمین زده می‌شود حدود ۵۰٪ جمعیت دارای ندول های تیروئیدی قابل تشخیص توسط اولتراسونوگرافی هستند. با این حال، تنها ۵٪ ندول های تیروئیدی بدخیم[۴۱] هستند. بنابراین تشخیص ندول های خوش خیم[۴۲] از بدخیم بسیار حائز اهمیت می‌باشد. روش‌های سنتی تشخیصی مانند نمونه برداری FNA[۴۳] و آزمایش‌های سیتولوژیکی[۴۴] همیشه در افتراق بین تومورهای خوش خیم و بدخیم به درســـتی عمل نمی‌کنند به طوری که تقریباً ۲۰٪ نتایج، نامشـــخص گزارش می‌شوند. بنابراین نیاز به روش‌های تشخیصی جدید که امکان تشـــخیص تومورهای خـــوش خیم از بدخیم را با اختصاصیت[۴۵] و حساســـیت[۴۶] بالایی گـــزارش کنند، وجود دارد که امروزه تلاش می‌شود که از microRNA ها بدین منظور استفاده شود [۳۳،۳۴].

Nikiforova و همـــکاران بررســـی پروفایـــل بیانـــی مجموعـــه‌ای از microRNA هـــا را پیشـــنهاد داده‌اند که شـــامل microRNA 146-b، microRNA 155، microRNA187، microRNA 197، microRNA 221، microRNA 222 و microRNA 224 می‌باشـــد. نویسندگان ادعا می‌کنند که اگر یکی از microRNA های انتخاب شده به اندازه دو برابر تنظیم مثبت شود، حساسیت تشخیص ســـرطان ۱۰۰٪ و اختصاصیت به ۹۴٪ می‌رسد و هنگامی که ســـه تا microRNA و یا بیشتر تنظیم مثبت شوند، حساســـیت تشخیص ســـرطان ۸۸٪ و اختصاصیت ۱۰۰٪ گزارش می‌شود [۳۵].

در نتیجـــه، امـــروزه ســـعی می‌شـــود کـــه از پتانســـیل بالای microRNA ها در زمینه‌های مختلف پیش آگهی، تشـــخیص و درمان بیماری‌ها از جمله ســـرطان تیروئید استفاده شود به طوری که از بررســـی مجموعه‌ای از آن‌ها بتوان با اختصاصیت و حساسیت بالایی به عنوان نشـــانگرهای زیستی سرطانی بهره برد که به عنوان ابزارهای غیر تهاجمی[۴۷] تشخیص‌های مولکولی[۴۸] محسوب می‌شوند.

40- Thyroid Nodules
41- Malignant
42- Benign
43- Fine-needle aspiration (FNA) biopsy
44- Cytological Examinations
45- Specificity
46- Sensitivity
47- Non-invasive
48- Molecular Diagnostic

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

جدول ۱: خلاصه‌ای از miRNA های ذکرشده در متن که در انواع مختلف سرطان تیروئید دچار بی نظمی می‌شوند

نوع سرطان تیروئید	miRNA های تنظیم مثبت شده	miRNA های تنظیم منفی شده	منبع
PTC	miRNA 146-b miRNA 221 miRNA 222	miRNA 204	[16, 18-20, 22, 23]
FTC	miRNA 146-b miRNA 221 miRNA 222 miRNA 183	miRNA 199-b	[26]
ATC	miRNA 222	miRNA 26-a miRNA 125-b miRNA 30d miRNA 30-a-5b	[27-29]
MTC	miRNA 375 miRNA 224 miRNA 10-a	miRNA 200-b miRNA 200-c	[30-32]

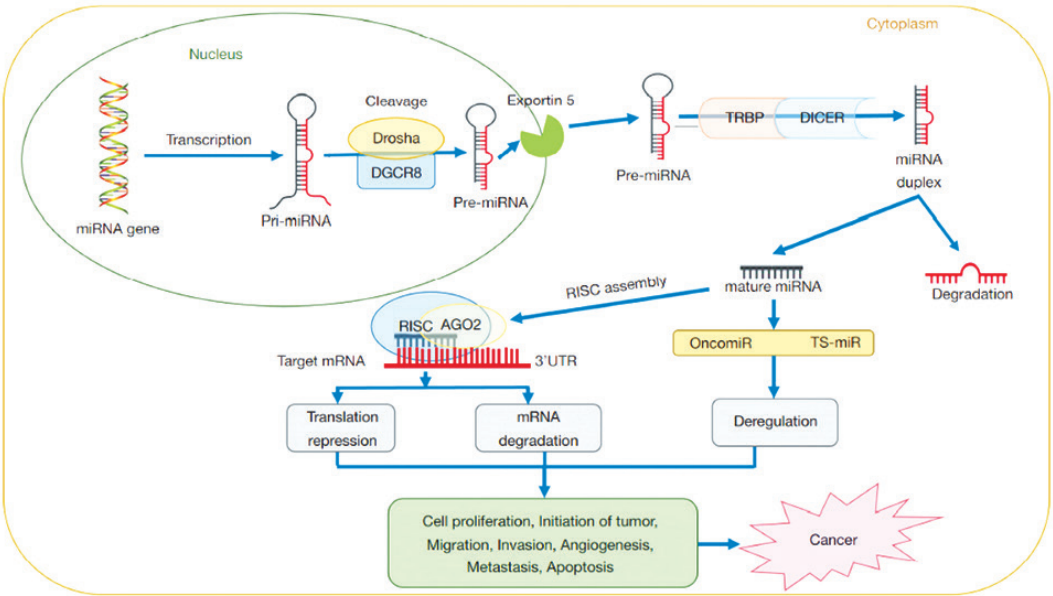

Figure 1 Biogenesis of microRNAs and their implication in the occurrence of cancer.

شکل ۱: مراحل ساخت miRNA ها [۱۴]

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]

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- TAGHAVI, K.H., et al., A comprehensive study on national and sub national trend in thyroid cancer prevalence in the iranian population, 1990–2010. 2016.

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- Pellegriti, G., et al., Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. Journal of cancer epidemiology, 2013. 2013.

5- Farrag, T.Y., et al., Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2006. 132(10): p. 1047-1051.

6- Hammond, S.M., An overview of microRNAs. Advanced drug delivery reviews, 2015. 87: p. 3-14.

7- Krol, J., I. Loedige, and W. Filipowicz, The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. Nature Reviews Genetics, 2010. 11(9): p. 597-610.

8- Nielsen, C.B., et al., Determinants of targeting by endogenous and exogenous microRNAs and siRNAs. Rna, 2007. 13(11): p. 1894-1910.

9- Sood, P., et al., Cell-type-specific signatures of microRNAs on target mRNA expression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. 103(8): p. 2746-2751.

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

11- Zen, K. and C.Y. Zhang, Circulating microRNAs: a novel class of biomarkers to diagnose and monitor human cancers. Medicinal research reviews, 2012. 32(2): p. 326-348.

12- Liu, Y., et al., A meta-analysis of circulating microRNAs in the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. PloS one, 2021. 16(5): p. e0251676.

13- Santiago, K., Y. Chen Wongworawat, and S. Khan, Differential MicroRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. Journal of oncology, 2020. 2020.

14- Sharma, P.C. and A. Gupta, MicroRNAs: potential biomarkers for diagnosis and prognosis of different cancers. Translational Cancer Research, 2020. 9(9): p. 5798-5818.

15- Nikiforova, M.N., S.I. Chiosea, and Y.E. Nikiforov, MicroRNA expression profiles in thyroid tumors. Endocrine pathology, 2009. 20(2): p. 85-91.

16- Swierniak, M., et al., In-depth characterization of the microRNA transcriptome in normal thyroid and papillary thyroid carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. 98(8): p. E1401-E1409.

17- Czajka, A.A., et al., Family of microRNA-146 regulates RARβ in papillary thyroid carcinoma. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0151968.

18- Sun, Y., et al., Expression of miRNAs in papillary thyroid carcinomas is associated with BRAF mutation and clinicopathological features in Chinese patients. International Journal of Endocrinology, 2013. 2013.

19- Chen, Y.-T., et al., MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. Modern Pathology, 2008. 21(9): p. 1139-1146.

20- Chou, C.-K., et al., miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAFV600E mutation. Thyroid, 2010. 20(5): p. 489-494.

21- Ab Mutalib, N.-S., et al., Integrated microRNA, gene expression and transcription factors signature in papillary thyroid cancer with lymph node metastasis. PeerJ, 2016. 4: p. e2119.

22- Acibucu, F., et al., Correlations between the expression levels of micro-RNA146b, 221, 222 and p27Kip1 protein mRNA and the clinicopathologic parameters in papillary thyroid cancers. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2014. 122(03): p. 137-143.

23- Yip, L., et al., MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. Annals of surgical oncology, 2011. 18(7): p. 2035-2041.

24- Gowrishankar, B., et al., MicroRNA expression signatures of stage, grade, and progression in clear cell RCC. Cancer biology & therapy, 2014. 15(3): p. 329-341.

25- Lee, H., et al., MicroRNA expression profiling and Notch1 and Notch2 expression in minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix. World Journal of Surgical Oncology, 2014. 12(1): p. 1-9.

26- Wojtas, B., et al., Differential miRNA expression defines migration and reduced apoptosis in follicular thyroid carcinomas. Molecular and cellular endocrinology, 2014. 388(1-2): p. 1-9.

27- Visone, R., et al., Erratum: specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. Oncogene, 2016. 35(39): p. 5214-5214.

28- Aherne, S.T., et al., Altered expression of mir-222 and mir-25 influences diverse gene expression changes in transformed normal and anaplastic thyroid cells, and impacts on MEK and TRAIL protein expression. International Journal of Molecular Medicine, 2016. 38(2): p. 433-445.

29- Boufraqech, M., et al., miR30a Inhibits LOX Expression and Anaplastic Thyroid Cancer ProgressionmiR30a and LOX in Anaplastic Thyroid Cancer. Cancer research, 2015. 75(2): p. 367-377.

30- Pennelli, G., et al., The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma. Human pathology, 2015. 46(1): p. 50-57.

31- Santarpia, L., et al., A miRNA signature associated with human metastatic medullary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer, 2013. 20(6): p. 809-823.

32- Hudson, J., et al., Overexpression of miR-10a and miR-375 and downregulation of YAP1 in medullary thyroid carcinoma. Experimental and molecular pathology, 2013. 95(1): p. 62-67.

33- Wójcicka, A., M. Kolanowska, and K. Jażdżewski, Mechanisms in endocrinology: microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. European journal of endocrinology, 2016. 174(3): p. R89-R98.

34- Lin, J.D., et al., Thyroid ultrasonography with fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of thyroid cancer. Journal of clinical ultrasound, 1997. 25(3): p. 111-118.

35- Nikiforova, M.N., et al., MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. 93(5): p. 1600-1608.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2023-02-05]