

تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سرطان تیروئید: مقاله مروری

چکیده

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

سرطان تیروئید 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 تیروئید پیشرفته‌ای که شامل بدخیمی‌های خیلی کم تمایز یافته، آناپلاستیکی و سرطان تیروئید متاستاتیک یا تمایز یافته عود کننده که به ید رادیو اکتیو پاسخ نمی‌دهند، وجود ندارد. در سال‌های اخیر، درمان‌های سرطان‌های پیشرفته تیروئید 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. اپی ژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی در بیان ژن گفته می‌شود که بدون تغییر در توالی DNA اولیه رخ می‌دهد. مکانیسم‌های اصلی تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی شامل جهش، افزایش تعداد کپی ژن و متیلاسیون نابه‌جای ژن است. نواقص اپی ژنتیکی در بیشتر سرطان‌ها وجود دارد. ژن‌هایی که در کنترل تکثیر سلولی و تهاجم دخالت می‌کنند و همین‌طور ژن‌های خاص تمایز تیروئید در سرطان تیروئید 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 تیروئید ارائه کرده است. موضوع این مقاله در مورد رایج‌ترین تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سرطان تیروئید است.

کلمات کلیدی: سرطان، غدد درون‌ریز، اپی ژنتیک، ژنتیک، بدخیمی، تیروئید.

الهام شکبیا^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: ۲۲۴۳۲۹۸-۰۲۱
E-mail: heydari@endocrine.ac.ir

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.^۳

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

غده تیروئید 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 تیروئید میزان استفاده از منابع انرژی، سنتز پروتئین و کنترل حساسیت بدن به دیگر هورمون‌ها را کنترل می‌کند.^۱

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است که در دو دهه اخیر در جهان موارد ابتلا به این سرطان افزایش یافته است.^۳ در آمریکا افزایش سالیانه موارد ابتلا به سرطان تیروئید بین سال‌های

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

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

اساس مکانیسم اولیه مولکولی تومورزایی سرطان تیروئید 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 تیروئید 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 پری‌کلینیکال استفاده کرد.^۹ جراحی برداشتن تیروئید به همراه درمان کمکی با ید رادیواکتیو درمان اصلی سرطان‌های تیروئید مدولاری مشتق از سلول‌های پارافولیکولار است اما اغلب موثر نیست.^{۱۰}

۶۰۰ 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.^{۱۴} بعضی از تومورهای سرطان تیروئید پاپیلاری انسانی در داخل تومور از لحاظ ژنوتیپ *BRAF* ناهمگن هستند به این شکل که تعداد کمی از سلول‌ها دارای *BRAFV600E* و اکثراً نوع وحشی *BRAF* را دارند.^{۱۵} این مسئله این امر را مطرح می‌کند که آیا *BRAF-V600E* تومورزایی را در سرطان تیروئید پاپیلاری شروع می‌کند یا *BRAF-V600E* پس از ایجاد تومور تیروئید ایجاد می‌شود. اگرچه ممکن است همانگونه که پیش‌تر بیان شد، *BRAF-V600E* یک رخداد ژنتیکی ثانویه در تومورزایی سرطان تیروئید پاپیلاری باشد،^{۱۶} یک احتمال دیگر این است که هنگامی که سرطان تیروئید پاپیلاری به وسیله *BRAF-V600E* شروع شد تغییرات سرطان‌زایی دیگری مسئول تومورزایی سرطان تیروئید پاپیلاری می‌باشد.^{۱۷}

دومین جهش از لحاظ شیوع در سرطان تیروئید، جهش‌های *RAS* هستند. *RAS* هنگامی که 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 تیروئید دچار جهش شده که اکثراً شامل کدون ۱۲ و ۶۱ می‌شود. اگرچه *RAS* فعال کننده مسیرهای *MAPK* و *PI3K-AKT* است، جهش‌های *RAS* در سرطان تیروئید به‌نظر می‌رسد در تومورزایی تیروئید ترجیحاً مسیر *PI3K-AKT* را فعال می‌کند، به‌احتمال این امر به‌وسیله جهش‌های *RAS* در فسفریلاسیون *AKT* در سرطان تیروئید انجام می‌شود.^{۱۸} ایجاد جهش‌های *RAS* در آدنومای فولیکولار تیروئیدی، پیشنهاد می‌کند که *RAS* فعال شده ممکن است نقشی در تومورزایی اولیه سلول‌های تیروئید داشته باشد. اگرچه تغییرات ژنتیکی دیگری غیر از جهش *RAS* برای تغییر آدنومای فولیکولار تیروئیدی به سرطان تیروئید نیاز است، این امر با مطالعاتی که در آن بیان *HRAS* در سلول‌های نرمال تیروئید 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

جدول ۱: تومورهای تیروئید و خصوصیات آنها

نوع تومور	شیوع (درصد)	مبدأ سلولی	مراقبت استاندارد و پیش آگهی	خصوصیات
آدنومای فولیکولار تیروئیدی	خوش خیم می باشد	سلولهای فولیکولار (منشا هورمون تیروئید و تیروگلوبین)	معاینه، اگر مخاطره آمیز باشد تیروئیدکتومی	تومور خوش خیم تیروئید، ساختار مشابه سرطان تیروئید فولیکولار اما محصور شده، بدون متاستاز، فاقد ویژگی های هسته ای سرطان تیروئید پاپیلاری
سرطان تیروئید پاپیلاری	۸۰-۸۵	سلولهای فولیکولار	تیروئیدکتومی و در برخی موارد درمان با ید رادیواکتیو، داروهای جدید، پیش آگهی کلی خوب	تمایز یافته، با ساختار پاپیلاری و هسته بزرگ، بیضی شکل، گرایش به متاستاز لنفاوی، زیر نوع سرطان تیروئید پاپیلاری شامل سرطان پاپیلاری معمولی، واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید، سرطان پاپیلاری سلول بلند و چند نوع کمیاب است
سرطان تیروئید فولیکولار	۱۰-۱۵	سلولهای فولیکولار	تیروئیدکتومی و درمان با ید، پیش آگهی کلی خوب	بسیار تمایز یافته، تعداد سلول زیاد و فولیکولهای کوچک فاقد ویژگی های هسته سرطان تیروئید پاپیلاری، تهاجم به رگها، تمایل به متاستاز به رگهای خونی، سرطان تیروئید سلول هرتل یک زیر نوع از سرطان تیروئید فولیکولار است که شامل ۳-۲٪ سرطانهای تیروئید می شود که مشخصه آن سلولهای سرطانی غنی از میتوکندری های بزرگ، هسته و هستک های متراکم و تمایل به متاستاز و پیش آگهی ضعیف است.
سرطان تیروئید با تمایز کم	۵-۱۰	سلولهای فولیکولار	جراحی، درمان با ید، شیمی درمانی، پرتودرمانی، داروهای جدید، پیش آگهی بد	کم تمایز یافته، گاهی همپوشانی با سرطان تیروئید پاپیلاری و سرطان تیروئید فولیکولار دارد، تهاجم متوسط، بینابین سرطان تیروئید تمایز یافته و تمایز نیافته
سرطان تیروئید آناپلاستیک	۲-۳	سلولهای فولیکولار	جراحی، شیمی درمانی، پرتو درمانی، داروهای جدید، به سرعت کشنده، مراقبت تسکینی	ترکیبی از سلولهای دوکی، چندشکلی بزرگ و اپتلوئید، بسیار تهاجمی و متاستاتیک، بسیار مرگبار، ممکن است از نو به وجود آید یا از سرطان تیروئید پاپیلاری، سرطان تیروئید فولیکولار یا سرطان تیروئید با تمایز کم
سرطان تیروئید مدولاری	۲-۳	سلولهای پارافولیکولار C (منشا کلسیتونین)	جراحی شیمی درمانی داروهای جدید (مانند واندتانیپ)	تهاجم متوسط، تمایل زیاد به متاستاز لنفاوی، جهش ژن رت، به صورت فامیلی نئوپلاسم چندگانه نوع ۲ یا اشکال تک گیر
لنفومای اولیه غده تیروئید	<۱	لمفوسیت ها	شیمی درمانی	نوع غیر معمول لنفوما
سرطان متاستازی از دیگر اندامها	<۱	اندامهای غیر از تیروئید	تیروئیدکتومی در موارد خاص، درمان سرطان اصلی	بیشتر از کلیه یا سرطان سینه متاستاز یافته، خصوصیات سرطان اولیه

تیروئید در سندرم کاودن است.^{۲۰} در همه موارد وراثتی سرطان تیروئید مدولاری جهش های نقطه ای ژن رت دیده می شود. بررسی جهش رده زایا می تواند در شناسایی افرادی که احتمال ابتلا به این بیماری را دارند دیده شود و بررسی جهش های سوماتیک رت در بافت توموری برای شناسایی پیش آگهی بیماری و درمان با داروهای

تیروئید سلولهای تیروئید را به سلولهای سرطانی تبدیل نمی کند اما بیان همزمان موتانت KRAS و حذف PTEN موجب ایجاد سرطان تیروئید فولیکولار تهاجمی می شود. جهش یا حذف ژن سرکوب کننده تومور PTEN تغییر ژنتیکی کلاسیکی است که مسیر PI3K-AKT را فعال می کند و اساس ژنتیکی در تومورزایی سلولهای فولیکولار

ناپایداری کروموزومی و آنپلوئیدی 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 ناه‌جای مسیرهای سیگنالینگ که در آن‌ها دخالت دارند، است.^{۳۴،۱۸}

جالب توجه است که در سرطان تیروئید تمایز یافته‌ها 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.^{۳۶،۳۷} 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 فعال‌کننده پروتیین ۱ حاوی موتیف IQ و جهش BRAFV600E به‌طور چشمگیری با افزایش احتمال عود سرطان تیروئید پایلاری مرتبط است.^{۳۷}

بهترین نمونه‌ی جابه‌جایی ژن که موجب نوآرایی اونکوژنی در سرطان تیروئید می‌شود RET-PTC (نوآرایی ژن RET در سرطان تیروئید پایلاری) 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.^{۳۸،۳۹} RET-PTC در نتیجه نوآرایی ژنتیکی بین قسمت 3' تیروزین کیناز ژن رت و قسمت 5' ژن دیگر مانند دومین حاوی Coiled-coil ژن 6 (Coiled-coiled-coil) در RET-CCDC6، coil domain-containing protein 6، یا H4) در RET-

مهار کننده فعالیت رت امکان‌پذیر می‌سازد.^{۴۱} 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.^{۴۲} و بررسی جهش با استفاده از توالی‌یابی آگزون ۱۰، ۱۱، ۱۶ در این بیماران توصیه می‌شود.^{۲۵،۲۴}

جهش PIK3CA که زیر واحد کاتالیتیک p110 α 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 آگزون ۹ و آگزون ۲۰ رخ می‌دهد. جهش AKT1 در مطالعه‌ای در سرطان تیروئید متاستاتیک یافت شده و ارتباط عملکردی آن هنوز مشخص نشده است.^{۴۱}

دیگر ژن‌های مهم که در تومورزایی تیروئید جهش می‌یابند شامل β کاتین، TP53، ایزوسیترات دهیدروژناز ۱، کیناز لئوفا آناپلاستیک (ALK) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی هستند.^{۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰} در سرطان تیروئید سلول هرتل جهش NADH دهیدروژناز (یوبی کوئینون) 1 α ساب کمپلکس ۱۳ (NADH dehydrogenase (Ubiquinone) 1 α subcomplex 13) کمابیش معمول هستند.^{۳۱} بر خلاف دیگر سرطان‌های تیروئید، در سرطان تیروئید سلول هرتل دارای تغییرات ژنتیکی کلاسیک مانند RAS، BRAF، و یا RET-PTC دیده نمی‌شود،^{۳۲} اما در این بیماری‌ها پلویید 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.^{۴۴} بالا رفتن تعداد کپی در مورد ژن‌هایی که اعضای مسیر PI3K-AKT را کد می‌کنند شامل PIK3CB، PIK3CA، پروتیین کیناز ۱ وابسته به ۳ فسفو اینوزیتید، AKT1 و یا AKT2 رایج است.^{۳۴،۱۸} در مجموع بالا رفتن تعداد کپی این ژن‌ها در سرطان تیروئید آناپلاستیک شایعتر از سرطان تیروئید تمایز یافته (Differentiated thyroid cancer) است که بیانگر این مطلب است که این تغییرات ژنتیکی در پیشرفت و تهاجمی بودن سرطان تیروئید مهم هستند. بالا رفتن تعداد کپی این ژن‌ها در سرطان تیروئید آناپلاستیک یا از طریق تکثیر ژنتیکی یا

ایجاد نمی‌شود.^{۴۹،۵۰} بر خلاف RET-PTC اهمیت AKAP9-BRAF در تومورزایی تیروئید با توجه به کمیاب بودن آن محدود می‌باشد. تغییرات اپیژنتیک: در اوایل ۱۹۴۰ کونراد هال و دینگتون (Conrad Hal Waddington) نام اپیژنتیک را به‌عنوان برهمکنش بین ژن‌ها و محصولات آن‌ها که فنوتیپ را ایجاد می‌کند به‌کار برد.^{۵۱} امروزه اپیژنتیک به مطالعه تغییرات ارثی در بیان ژن که بدون تغییر در توالی اولیه DNA رخ می‌دهد گفته می‌شود.^{۵۲} فرآیند اپیژنتیک حالت‌های فشرده شده یا غیرفشرده موضعی یا کلی کروماتین که بیان ژن را تعیین می‌کنند ایجاد می‌کند یا حفظ می‌کند.^{۵۳} 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. افزون‌بر آن همراه با تغییرات ژنتیکی، آن‌ها در اولین مراحل تومورزایی نقش دارند.^{۵۴} همچنین این امر را می‌توان با تعداد افزایش 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.^{۵۵} داده‌های اپیژنتیکی که قابلیت به ارث رسیدن را دارند شامل سه دسته می‌شوند: متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون‌ها و RNA های غیر کد کننده.^{۵۶}

متیلاسیون DNA در دی‌نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد و نتیجه آن خاموش‌سازی ژن و نواحی ژنومی غیر کد کننده است. سه نوع DNA متیل ترانسفراز (DNMT) DNA methyltransferase 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 پروموتور ژن‌هایی که نقش مهمی در تنظیم چرخه سلولی، آپوپتوز، تمایز و اتصال سلولی ایفا می‌کند توصیف می‌شود.^{۵۷} تغییرات پس از ترجمه دنباله N ترمینال هیستون‌ها شامل استیلاسیون، متیلاسیون، فسفوریلاسیون، یوئیکویتیناسیون، سامویله‌شدن (SUMOylation) و ADP ریبوزیلاسیون می‌باشد.

PTC1 و فعال‌کننده رسپتور هسته‌ای ۴ (Nuclear receptor co-activator 4 یا ELE1) در RET-PTC3 ایجاد می‌شود.^{۴۱} مجاورت فضایی ژن رت و ژن شریک در هسته اساس ساختاری تشکیل نوآرایی RET-PTC است.^{۴۱} نتیجه نوآرایی دایمر شدن غیر وابسته به لیگاند و فعالیت تیروزین کینازی همیشگی RET است. RET-PTC در آدنومای فولیکولار تیروئیدی و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید رخ می‌دهد، اما در سرطان تیروئید پاپیلاری کلاسیک رایج‌تر است.^{۴۲} مطالعه‌ای اخیر ارتباط بین وجود RET-PTC و میزان رشد بالای تومورهای تیروئید خوش‌خیم را نشان می‌دهد. اگرچه نقش RET-PTC در تومورزایی اولیه تیروئید مشخص نیست، ولی یک اونکو پروتیین کلاسیک است که مسیرهای MAPK و PI3K-AKT را فعال می‌کند.^{۴۳} RET-PTC هر دو مسیر را به‌وسیله فرستادن واسطه‌های پیام‌رسانی به Tyr1062 در دومین داخل سلولی پروتیین ادغام‌کننده RET فعال می‌کند.^{۴۴}

از این‌رو تعجب‌آور نیست که RET-PTC در آدنومای فولیکولار تیروئیدی یا واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید ایجاد می‌شود. آدنومای فولیکولار تیروئیدی و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید تومورهای تیروئید فولیکولار هستند که در آن‌ها مسیر PI3K-AKT نقش اساسی در تومورزایی دارد.^{۴۵} ژن ادغام Paired box 8 (pax8)-peroxisome proliferator (PAX8-PPARG) (fusion gene activated receptor- γ (Pparg) یک اونکوژن نوترکیب اصلی در سرطان تیروئید است که در ۶۰٪ سرطان تیروئید فولیکولار و واریانت فولیکولار کارسینوم پاپیلاری تیروئید رخ می‌دهد.^{۴۶} PAX8-PPARG در آدنومای فولیکولار تیروئیدی هم ایجاد می‌شود، اگرچه همانند RET-PTC شیوع آن در تومور تیروئید خوش‌خیم کم است و نقش سرطان‌زایی آن مشخص نیست. PAX8-PPAR γ تاثیر منفی روی نوع وحشی سرکوب‌کننده تومور PPAR γ دارد و ژن‌های پاسخ‌دهنده به PAX8 خاصی را فعال می‌کند.^{۴۷} بیان PPAR γ در سرطان تیروئید فولیکولار که در مدل موشی TR β PV (که جهش یافته منفی سرکوب شده رسپتور β هورمون تیروئید (TR β) انسانی را بیان می‌کند) ایجاد شده بود، کاهش می‌یابد که موجب تومورزایی تیروئید فولیکولار می‌شود.^{۴۸} ژن همجوشی AKAP9-BRAF که موجب فعال‌سازی کیناز BRAF می‌شود در سرطان تیروئید پاپیلاری القا شده با پرتو یونیزان رخ می‌دهد، اما در سرطان تیروئید پاپیلاری تک‌گیر

TSH، ژن‌های انتقال دهنده ید در سطح رأسی سلول فولیکولی تیروئید (پندرین و SCL5A8) را درگیر کند. مهار این مولکول‌های متابولیزه کننده ید در غده تیروئید منجر به تحلیل قابلیت سلول‌های سرطانی برای تغلیظ ید شده و تومورها را در برابر درمان با ید رادیواکتیو مقاوم می‌کند.^{۶۵}

در سرطان تیروئید، 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 تیروئید مشاهده شده است.^{۶۶} 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.^{۶۷}

در تیروئید متیلاسیون پروموتور RASSF1A در بیش از ۳۰٪ تومورهای تیروئید سالم و بدخیم وجود دارد. شیوع بالای هیپرمتیلاسیون RASSF1A هم در آدنومای فولیکولار تیروئیدی خوش‌خیم (۳۳ تا ۴۴٪) و افزایش در سرطان تیروئید فولیکولار (۷۰ تا ۱۰۰٪) نشان می‌دهد که خاموش شدن اپی‌ژنتیکی RASSF1A یک مرحله ابتدایی، در تومورزایی تیروئید است.^{۶۸} PTEN، فسفاتازی که مسیر PI3K/Akt را خاتمه می‌دهد، در ۵۰٪ سرطان‌های پاپیلاری و کمابیش ۱۰۰٪ آدنوما و سرطان‌های فولیکولار نابه‌جا متیله شده که بیانگر دخالت آن در تومورزایی است.^{۶۹}

Rap1GAP یک پروتئین فعال‌کننده Rap1GTPase است که پروتئین Rap1 متعلق به خانواده RAS را با تسهیل هیدرولیز GTP به GDP مهار می‌کند. در سرطان‌های تیروئید انسانی، بیان Rap1GTPase اغلب در نتیجه هیپرمتیلاسیون پروموتور و یا از دست رفتن هتروزایگوسیتی (Loss of heterozygosity) کم شده یا از بین رفته است.^{۷۰}

ارتباط نزدیک بین جهش BRAF و متیلاسیون نابه‌جای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور در سرطان تیروئید پاپیلاری شامل ژن‌های مسئول مهار کننده بافتی متالوپروتئیناز ماتریکس (TIMP3)، پروتئین کیناز عامل مرگ (Death-associated protein kinase (DAK))، گیرنده رتینوئیک اسید بتا (RARβ2) و رتینوئیک اسید بتا (RARβ2) گزارش شده است.^{۷۱} این امر با ویژگی‌های پاتولوژیکی با ریسک بالای سرطان تیروئید پاپیلاری شامل تهاجم به بیرون تیروئید، متاستاز

تغییرات هیستون‌ها می‌تواند موجب فعال‌سازی یا سرکوب ژن‌ها شود که این امر وابسته به نوع رزیدویی که تغییر کرده یا نوع تغییر می‌باشد.^{۶۵} 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.^{۶۷}

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 پروتئین‌های غیرهیستونی شامل p53، Hsp90 و α توبولین را هدف قرار دهند.^{۶۸} چهار نوع هیستون داستیلازها وجود دارد: کلاس I شامل هیستون داستیلازها ۱، ۲، ۳ و ۸ است. کلاس II شامل هیستون داستیلازهای ۴، ۵، ۶، 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.^{۶۹}

بیشترین تغییرات اپی‌ژنتیک هیستون‌ها شامل استیلاسیون و متیلاسیون می‌شود: کاهش در H4K16 منواستیل و افزایش در تری‌متیلاسیون H4-K20 ویژگی عمومی سلول‌های سرطانی است.^{۶۹} بیان تغییر یافته هیستون داستیلازها در ۵-۴۰٪ بافت‌های سرطانی مشاهده می‌شود.^{۶۹} هیستون داستیلاز ۱ در سرطان‌های پروستات کولون، معده و سرطان سینه دیده می‌شود. هیستون داستیلاز ۲ در سرطان‌های کولورکتال، دهانه رحم و معده بیش از حد بیان می‌شود، در حالی‌که بیان بیش از حد هیستون داستیلاز ۶ در نمونه‌های سرطان سینه مشاهده می‌شود.^{۶۱}

MicroRNA ها (miR)، RNA های غیر کد کننده کوچکی (۲۵-۱۹ نوکلئوتید) هستند که جدیدترین کلاس مولکول‌های شناخته شده درگیر در تنظیم اپی‌ژنتیک هستند. عملکرد آن‌ها به‌عنوان تنظیم کننده‌های منفی بیان ژن‌های کد کننده پروتئین فرآیندهای اصلی مانند رشد، آپوپتوز، تکثیر سلولی، پاسخ ایمنی و خون‌سازی می‌باشد.^{۶۲} ژن‌های مختلفی در تنظیم تکثیر سلولی و تهاجم همانند ژن‌های مختص تمایز تیروئید شامل CITED1 و TF-1 در سرطان تیروئید خاموش می‌شوند.^{۶۳} متیلاسیون غیرطبیعی می‌تواند ژن‌های اختصاصی تیروئید مانند ناقل همزمان Na⁺/I⁻، پروموتور گیرنده

containing PHD and RING finger domains) 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 تیروئید و ارتباط بین چنین تغییراتی و سرطان تیروئید در حال حاضر در دسترس است. اگرچه به‌تازگی این‌که آیا استیل‌اسیون هیستون‌ها به‌صورت کلی در بافت سرطان تیروئید تغییر می‌کند بررسی شده است.^{۸۱} نشان داده شده است که میزان استیل‌اسیون H3 در رزیدی K18 در سرطان‌های تمایز نیافته در مقایسه با تمایز یافته کمتر است. که نشان‌دهنده کاهش استیل‌اسیون در تومورهای تیروئید است. هیپرمتیلاسیون CpG در ناحیه پروموتور فاکتور رونویسی ۱ (TTF-1)، که برای اندام‌زایی تیروئید ضروری است، همراه با افزایش دی‌متیل-H3-K9 در دسته‌ای از سلول‌های سرطانی تیروئید که بیان TTF-1 را از دست داده‌اند مشاهده شده است.^{۸۲} افزون‌بر آن به‌تازگی نشان داده شده که بیان افزایشنده Zeste homolog2 (EZH2)، یک متیل ترانسفراز به لیزین در هیستون‌ها متعلق به خانواده پروتئینی گروه پلی‌کامب (Polycomb)، در سرطان تیروئید آناپلاستیک افزایش می‌یابد و مستقیماً موجب خاموشی رونویسی ژن PAX8 و تمایز سرطان تیروئید آناپلاستیک می‌شود.^{۸۳}

آنالیز مقایسه‌ای بیان miRNA در بافت طبیعی تیروئید و بافت سرطانی نشان داد که در بافت سرطانی تیروئید miRNA ۳۲٪ افزایش یافته و در ۳۸٪ موارد کاهش یافته‌اند: افزون‌بر این مشخصات بیان miRNA در انواع تومورهای خاص اساساً 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 تیروئید آناپلاستیک می‌شود.^{۸۵} اخیراً گزارش شده است که دو مهارکننده هیستون داستیلاز تریکواستاتین A و ورینواستات بیان بیش از حد miR-129-5p، استیل‌اسیون هیستون‌ها و مرگ سلولی را در رده‌های

به غدد لنفاوی و مراحل پیشرفته بیماری (III و IV) مرتبط است.^{۷۶} TIMP3 رشد 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 تیروئید 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 تمایز یافته به سرطان تیروئید آناپلاستیک است.^{۷۵} متیلاسیون نابه‌جا شامل ژن‌های خاص تیروئید مانند ناقل Na⁺/I⁻ (NIS)، پروموتور رسپتور TSH، ژن‌های مسئول انتقال بالقوه ید راسی سلول فولیکولار تیروئید (پندرین و SCL5A8) هم می‌شود.^{۷۷،۷۶} سرکوب مولکول‌های متابولیزه‌کننده ید تیروئید 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 پروموتور 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 تیروئید پاپیلاری مرتبط است.^{۶۳}

در مردان مبتلا به سرطان تیروئید 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 تیروئید می‌شود که در مردان ۱۰ برابر و در زنان پنج برابر کاهش می‌یابد.^{۷۸،۷۷} 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 پروتئین‌های هدف قرار دهنده DNMT، مانند UHRF1 (Ubiquitin1 like

جهت مدیریت سرطان تیروئید ایجاد می‌کند. داروهای اپی ژنتیکی که دو مکانیسم اصلی تغییرات اپی ژنتیکی 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 اپی ژنتیکی که به تنهایی جهت درمان سرطان تیروئید پیشرفته به‌کار رفته است را مشخص خواهد کرد. ارتباطات پیچیده بین مسیرهای سیگنالینگ پروتئینی جهت تاثیر اساسی بر رشد سرطان تیروئید باید مهار شود. از این جهت، داروهای اپی ژنتیکی که همراه با مولکول‌های هدف دیگر به‌کار می‌روند ممکن است میزان پاسخ را به درمان در سرطان تیروئید 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.

سلولی سرطانی پاپیلاری و آناپلاستیک و کشت سلولی ابتدایی (Primary culture) سلول‌های سرطانی تیروئید القا می‌کنند.^{۸۶} پیشرفت‌های زیادی در شناخت بیماری‌زایی مولکولی سرطان تیروئید 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 تیروئید می‌شود. این مکانیسم، اساس بسیاری از تغییرات انکوژنی 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، سیگنالینگ انکوژنی را در سرطان تیروئید هم‌افزایی (سینرژی) و تقویت می‌کند. درک پاتوژنز مولکولی سرطان تیروئید فرصت‌های نوینی را جهت ایجاد استراتژی‌های جدید بالینی

References

- Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012
- 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/
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- 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.
- 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.
- Taghavi Kojidi H, Farzadfar F, Peykari N, Larjani 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):245-62.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Xing M. BRAFV600E mutation and papillary thyroid cancer: chicken or egg? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2295-8.
- 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.
- Bond JA, Wylie FS, Rowson J, Radulescu A, Wynford-Thomas D. In vitro reconstruction of tumour initiation in a human epithelium. *Oncogene* 1994;9(1):281-90.
- Gustafson S, Zbuk KM, Seacheri C, Eng C. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007;34(5):428-34.
- Elisei R, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Viola D, Biagini A, et al.

- 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, Chitalo 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. IQGAPI 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-PPARGamma 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.

- 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, Zaayer 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. Puppini 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.

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, RAR β 2, 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.