

مسیر PI3K و جهش‌های مؤثر در آن در بیماری‌زایی سرطان تیروئید:

مقاله مروری نقلی

دکتر صفورا پاکیزه‌کار^۱، دکتر سمانه حسین‌زاده^۱، زینب نیکان^۲، دکتر مریم‌السادات دانشپور^۱،
دکتر مهدی هدایتی^۱

۱) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز سلولی مولکولی، دانشکده علوم و تکنولوژی نوین، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران پزشکی، تهران، ایران، نشانی: مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان اعرابی، پلاک ۲۳، کدپستی: ۱۹۳۹۵۴۷۶۳، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati47@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان تیروئید شایع‌ترین سرطان غدد درون‌ریز است. مطالعه مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در سرطان تیروئید؛ مانند PI3K/AKT/mTOR و جهش‌های فعال‌کننده آن‌ها، به‌طور قابل‌توجهی درک ما از بیماری‌زایی مولکولی سرطان تیروئید را بهبود بخشیده است. هم‌چنین درمان‌های هدفمند، با استفاده از داروهایی که گیرنده‌های تیروزین‌کینازی و پروتئین‌های پایین‌دست آن‌ها را هدف قرار می‌دهند، افزایش یافته است. هدف از این مطالعه مروری بررسی انواع و نقش جهش‌های مسیر پیام‌رسانی PI3K در سرطان تیروئید می‌باشد. **مواد و روش‌ها:** جهت بررسی تغییرات صورت گرفته در مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR در سرطان تیروئید، پایگاه اطلاعاتی پاب مد و تارنمای ساینس دایرکت از دی‌ماه ۱۳۹۴ تا دی‌ماه ۱۴۰۱ مورد جستجو قرار گرفت. مقالات مرتبط با علائم بالینی، درمان‌های مرسوم، هیستوپاتولوژی، آزمون‌های تشخیصی و هم‌چنین گزارش‌های موردی، نامه به سردبیر، نتایج کنفرانس‌ها و نشست‌های سالانه از این مطالعه خارج شدند. سپس مقالات باقی مانده مورد مطالعه دقیق قرار گرفتند. کلیدواژه‌های به کار گرفته شده شامل نئوپلاسم تیروئید، کارسینوما تیروئید، سرطان تیروئید و PI3K بودند. یافته‌ها: جهش‌های پیکری و افزایش بیان ژن *PIK3CA*، جهش در مهارکننده تومور *PTEN* و پروتئین‌های *RAS*، *BRAF*، *RET*، جهش در *CTNNB1* و *EIF1AX*، بازآرایی ژن *RET* (*RET/PTC*)، *PAX8/PPARγ*، *NTRK* و هم‌چنین بازآرایی و جهش ژن *AKT* مهم‌ترین عوامل افزایش‌دهنده بیان پروتئین‌های مسیر *PI3K/AKT* هستند. این مسیر و ارتباطات آن با مسیرهای دیگر از دلایل اصلی ایجاد و عود سرطان تیروئید است. نتیجه‌گیری: شناخت شبکه داخل سلولی مسیرهای پیام‌رسان مولکولی مبتنی برگیرنده‌های تیروزین‌کینازی؛ مانند *PI3K/AKT/mTOR* و ارتباطات آن‌ها در حالت فیزیولوژیک و پاتولوژیک و هم‌چنین عوامل فعال‌کننده آن‌ها، هدف تحقیقات سال‌های اخیر به‌منظور پیشرفت درمان‌های ترکیبی با استفاده از مهارکننده‌های این مسیرها بوده است.

واژگان کلیدی: سرطان تیروئید، کارسینوم تیروئید، نئوپلاسم تیروئید، PI3K، AKT، بیماری‌زایی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۲ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۲/۲۷ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۳/۷

مقدمه

سلول‌های فولیکولی و پارافولیکولی غده تیروئید باشد. سلول‌های فولیکولی، سلول‌های اپیتلیالی مسئول جذب ید و سنتز هورمون تیروئید هستند و بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های تیروئید از آن‌ها ناشی می‌شوند. کارسینوم‌های مشتق شده از سلول‌های فولیکولی تیروئید را می‌توان بر اساس بافت‌شناسی و ریخت‌شناسی سلولی به چهار گروه

شایع‌ترین نوع بدخیمی‌های غدد درون‌ریز، سرطان یا کارسینوم^۱ تیروئید است که در بسیاری از کشورها به‌سرعت در حال افزایش است.^{۱،۲} منشأ کارسینوم تیروئید می‌تواند

استراتژی جستجو: مطالعات انجام‌گرفته در زمینه مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT در سرطان تیروئید در پایگاه اطلاعاتی پاب مد^{xvi} و تارنمای ساینس دایرکت^{xvii} مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو با کلیدواژه‌های PI3K، thyroid cancer، thyroid carcinoma، thyroid malignancy، thyroid neoplasia، در بازه زمانی دی ماه سال ۱۳۹۴ تا دی‌ماه ۱۴۰۱ انجام گرفت. به‌علاوه مطالعات مروری به‌منظور بررسی کارهای مرتبط در سال‌های پیش از آن، مورد جست و جو قرار گرفت.

معیارهای راه‌یابی و عدم راه‌یابی به مطالعه: مقالات اصلی که از دی‌ماه ۱۳۹۴ تا دی ماه ۱۴۰۱ چاپ‌شده بودند و به بررسی تغییرات مسیر PI3K در سرطان تیروئید پرداخته بودند، واجد شرایط ورود به این مطالعه بودند. مقالات مرتبط با علائم بالینی، درمان‌های مرسوم بدون رویکرد هدف قرار دادن مسیر پیام‌رسانی موردنظر، هیستوپاتولوژی و آزمون‌های تشخیصی در زمینه سرطان تیروئید و هم‌چنین گزارش‌های موردی، نامه به سردبیر، نتایج کنفرانس‌ها و نشست‌های سالانه از این مطالعه خارج شدند.

غربالگری مقالات و استخراج داده‌ها

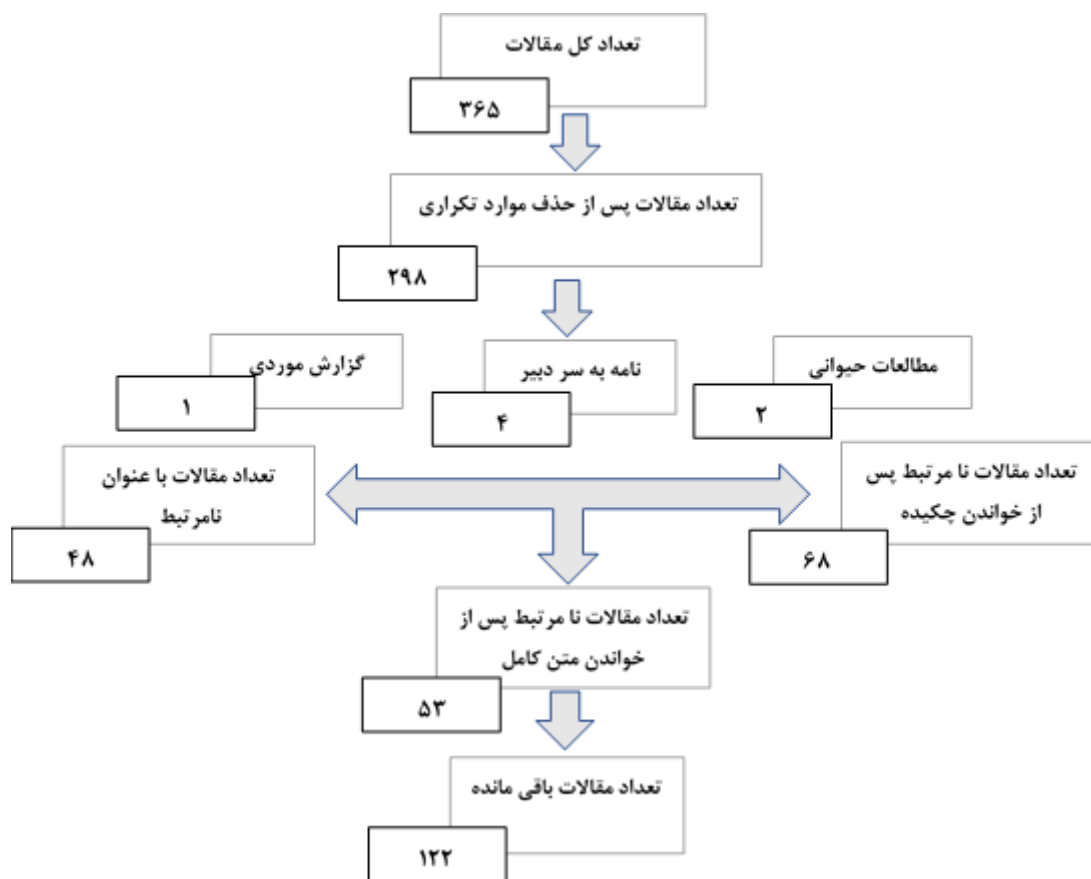
به‌منظور سهولت در غربالگری مقالات موارد بازیابی شده، نتایج جستجو به برنامه مندی منتقل گردید. پس از حذف موارد تکراری، عنوان و چکیده هر مقاله مورد بررسی قرار گرفت. در صورتی‌که چکیده مقاله مرتبط با موضوع به نظر می‌رسید، متن کامل مقاله مورد بازیابی قرار می‌گرفت. سپس داده‌های مربوط به تغییرات مسیر پیام‌رسانی PI3K در سرطان تیروئید و اهمیت آن در درمان استخراج و دسته‌بندی گردید. در نهایت ۳۶۵ مقاله با این راهبرد جستجو یافت شد و پس از اعمال معیارهای راه‌یابی ۱۲۲ مقاله برای مرور باقی ماند (شکل ۱).

اصلی شامل کارسینوم تیروئید پاپیلاری (PTC)ⁱ، کارسینوم تیروئید فولیکولی (FTC)ⁱⁱ، کارسینوم تیروئید با تمایز ضعیف (PDTC)ⁱⁱⁱ و کارسینوم آناپلاستیک تیروئید (ATC)^{iv} تقسیم کرد. دو نوع PTC و FTC سرطان‌های تیروئید تمایز یافته (WDTC)^v هستند. دو نوع PDTC و ATC نادرترین و تهاجمی‌ترین انواع سرطان تیروئید را تشکیل می‌دهند.^۲ سلول‌های پارافولیکولی تیروئید هورمون کلسیتونین^{vi} را تولید و ترشح می‌کنند و منشأ ۳ تا ۵ درصد از نئوپلازی‌های مشتق از تیروئید هستند که به‌عنوان کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC)^{vii} شناخته می‌شوند.^۴ جهش در ژن‌هایی نظیر *BRAF*، *RAS*^{viii}، *PIK3CA*^{ix}، *PTEN*^x، *TP53*^{xi}، *CTNNB1*^{xii}، *ALK*^{xiii} و هم‌چنین تغییرات اپی‌ژنتیک، اپی‌ژنتیک، از جمله عوامل ایجادکننده سرطان تیروئید هستند.^{۵،۶} اساس مولکولی بیماری‌زایی سرطان تیروئید، فعالیت کنترل نشده مسیرهای پیام‌رسانی مختلف، از جمله *RASSF1*-*NF-κB*، *PI3K/AKT*، *RAF-MEK-ERK*، *MST1-FOXO3*، *WNT-β-catenin* و *HIF1α* می‌باشد.^{۷-۹} خانواده PI3K^{xiv} خانواده بزرگی از پروتئین‌های حفاظت‌شده^{xv} هستند که نقش کلیدی در تعداد بی‌شماری از فرآیندهای سلولی؛ مانند رشد، تکثیر، بقا و تحرک سلول ایفا می‌کنند.^۱ فعالیت PI3K توسط انکوژن‌های مختلف و گیرنده‌های عامل رشد تحریک می‌شود و افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسان PI3K یکی از مشخصه‌های اکثر سرطان‌ها است.^{۱۰} مطالعات نشان داده است مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT نقش اساسی در بیماری‌زایی سرطان تیروئید دارد.^{۱۱} مطالعه مروری حاضر به بررسی مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT و عوامل فعال‌کننده آن در سرطان تیروئید می‌پردازد.

- i-Papillary Thyroid Carcinoma
- ii-Follicular Thyroid Carcinoma
- iii-Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma
- iv-Anaplastic Thyroid Cancer
- v-Well Differentiated Thyroid Carcinoma
- vi-Calcitonin
- vii-Medullary Thyroid Cancer
- viii-Rat Sarcoma
- ix-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, Catalytic Subunit Alpha
- x-Phosphatase and Tensin Homolog
- xi-Transformation-related Protein 53
- xii-Catenin Beta 1
- xiii-Protein Kinase B
- xiv-Phosphoinositide 3-kinase
- xv-Conservative Protein

xvi-PubMed

xvii-Science Direct



شکل ۱- نحوه انتخاب مقالات براساس معیارهای ورود و خروج

است. جهش‌های *RAS* و انواع هم‌جوشی γ PAX8PPAR در C-PTC یافت نمی‌شوند اما در FV-PTC رایج هستند.^{۱۳}

سرطان تیروئید فولیکولار (FTC)^{iv}

کارسینوم تیروئید فولیکولار پس از PTC شایع‌ترین سرطان تیروئید است.^{۱۴} هم PTC و هم FTC در دسته سرطان‌های WDTC قرار می‌گیرند اما FTC رفتار تهاجمی‌تری نسبت به PTC از خود نشان می‌دهد.^{۱۵} عوامل اصلی انکوژنیک در FTC شامل جهش‌های تک نوکلئوتیدی *RAS* (*HRAS*، *NRAS* و *KRAS*) و همچنین بازآرایی‌های γ PAX8/PPAR است.^{۱۶} جهش ژن *RAS* در ۵۰-۴۰٪ موارد FTC و بازآرایی γ PAX8PPAR در ۴۰-۳۰٪ موارد مشاهده می‌شود. تغییرات مولکولی، جهش و تغییر در بیان ژن‌های مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT و همچنین افزایش بیان ژن *PIK3CA* در FTC مشاهده می‌شود. خاموش شدن ژن *PTEN* به علت جهش و تغییرات اپی‌ژنتیک نیز در برخی موارد FTC رخ می‌دهد.^{۱۳}

یافته‌ها

انواع مختلف سرطان تیروئید

سرطان پاپیلاری تیروئید (PTC)

شایع‌ترین نوع کارسینوم تیروئید، با منشأ سلول‌های فولیکولی، PTC است و ۸۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید از نوع WDTC را تشکیل می‌دهد. در PTC جهش در ژن‌های *RAS*، *BRAF* و بازآرایی‌های RET/PTC شایع است که منجر به تکثیر غیرطبیعی سلول‌های تیروئید می‌شود.^{۱۲} بر اساس ویژگی‌های ریخت‌شناسی و بیماری‌زایی، هم‌چنین تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به PTC، انواع مختلفی از سرطان پاپیلاری تیروئید شناسایی شده است. این انواع شامل C-PTCⁱ (۶۰-۵۰٪)، TCV-PTCⁱⁱ (۱۱-۵٪)، FVPTCⁱⁱⁱ (۲۴-۳۳٪) می‌باشد. از بین انواع مختلف سرطان پاپیلاری تیروئید، C-PTC دارای پیش‌آگهی بسیار خوب است در حالی‌که TCV-PTC بسیار مهاجم و امکان متاستاز آن بسیار زیاد

i-Conventional PTC

ii-Tall Cell Variant- Papillary Thyroid Carcinoma

iii-Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

iv-Follicular Thyroid Carcinoma

سرطان تیروئید با تمایز ضعیف (PDTC)

این نوع از سرطان تیروئید با عدم وجود ویژگی‌های هسته‌ای کلاسیک PTC، فعالیت میتوزی بالا و نکروز بافت مشخص می‌شود.^{۱۷} بیماران مبتلا به PDTC اغلب تهاجم عروقی و متاستاز به غدد لنفاوی، گسترش به نواحی خارج تیروئید و گاهی متاستازهای دوردست را تجربه می‌کنند. نرخ جهش در PDTC در مقایسه با WDTC بالاتر است. جهش‌های ژن *RAS* در ۵۰-۲۰٪ موارد و جهش‌های *BRAF* در بیشتر از ۳۰٪ موارد PDTC مشاهده می‌شود. جهش‌های مرتبط با تهاجم تومور در PDTC جهش ژن‌های *RAS* و *BRAF* همراه با جهش در پروموتور *TERT* در ۵۰-۲۰٪ موارد و جهش ژن *TP53* در ۳۵-۱۰٪ موارد می‌باشد. دیگر تغییرات ژنتیکی مانند جهش در *CTNBI* و *EIFIAX* و بازآرایی‌های *ALK* در PDTC مشاهده می‌شود.^{۱۸}

سرطان تیروئید آناپلاستیک (ATC)

سرطان تیروئید آناپلاستیک نوع نادری (۱/۷٪) از سرطان تیروئید با رفتار شدیداً تهاجمی و با نرخ مرگ و میر بسیار بالاست. سرعت گسترش و رشد آن بسیار زیاد و در بسیاری از موارد به ریه‌ها، استخوان و مغز متاستاز می‌دهد.^{۱۸} این سرطان پیش‌آگهی بسیار بدی دارد و ۵۰-۲۰٪ از سرطان‌های تیروئید منجر به مرگ، از این نوع می‌باشد. از آنجایی‌که ATC نسبت به درمان‌های موجود و حتی شیمی درمانی مقاوم است، نیاز به درمان‌های جدید وجود دارد. درک بهتر از بیماری‌زایی مولکولی ATC امکان کشف روش‌های درمانی جدید را فراهم کرده است. تغییرات ژنتیکی با فراوانی بالا؛ شامل جهش در ژن‌های *BRAF* (۲۰-۴۵٪)، *TP53* (بیشتر از ۷۰٪) و *RAS* (۳۰-۴۰٪) می‌باشد. همچنین در انواع تهاجمی‌تر تومور جهش در پروموتور *TERT*، جهش در *KMT*، *NFI*، *EIFIAX* و همچنین جهش‌های پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT نیز مشاهده می‌شود.^{۱۹}

سرطان مدولاری تیروئید (MTC)

سرطان مدولاری تیروئید که ۳-۴٪ بدخیمی‌های تیروئید را به خود اختصاص می‌دهد از سلول‌های پارافولیکولار تیروئید منشأ می‌گیرد.^{۲۰} این نوع از سرطان تیروئید به دو نوع تک گیر و ارثی تقسیم می‌شود، که نوع ارثی نوعی از سندرم‌های MEN 2^۱ است. فراوانی جهش‌های پروتئین‌های *RET* در سلول‌های زایا در MTC ارثی بسیار زیاد است در

حالی‌که جهش‌های پیکری در پروتئین‌های *RET* و جهش‌های ژن *RAS* با فراوانی کمتر، جهش‌های شایع در MTC تک‌گیر است.^۱ جهش در دو ژن *RET* و *RAS* می‌تواند منجر به فعال شدن مسیرهای انکوژنیک مانند PI3K-AKT شود.^{۲۱،۲۲} با وجود پیشرفت‌های اخیر، هنوز درمان MTC‌های پیش‌رونده و متاستاز دهنده چالش‌برانگیز است و مطالعات برای درمان هدفمند از طریق مهار گیرنده‌های تیروزین کینازی هنوز ادامه دارد.^۴

ساختار پروتئین‌های خانواده PI3K

سلول‌های انسان سه کلاس مختلف از پروتئین‌های PI3K را بیان می‌کنند. پروتئین‌های کلاس I در پستانداران هترو دایمرهایی متشکل از یکی از ۴ ایزوفرم زیر واحدهای کاتالیتیک p110 α ، p110 β ، p110 γ و p110 δ و همچنین یکی از پنج ایزوفرم زیر واحدهای تنظیمی مختلف p85 α ، p55 α ، p50 α ، p85 β و p55 γ هستند. زیر واحدهای کاتالیتیک به ترتیب توسط ژن‌های *PIK3CB*، *PIK3CA*، *PIK3CG* و *PIK3CD* کد می‌شوند. سه زیر واحد تنظیمی p85 α ، p55 α و p50 α توسط ژن *PIK3RI* و زیر واحدهای p85 β و p55 γ به ترتیب توسط ژن‌های *PIK3R2* و *PIK3R3* کد می‌شوند. پروتئین‌های کلاس II به سه دسته (PI3KC2 α ، β ، γ) تقسیم می‌شوند و عملکرد آن‌ها به خوبی شناخته نشده است. پروتئین‌های کلاس III دارای تنها یک نوع (hVPS34) هستند که در نقل و انتقالات و زیكولی نقش دارد. از نظر فعالیت کینازی پروتئین‌های کلاس I، PIPⁱⁱ، PIP2ⁱⁱⁱ و PIP3^{iv}، پروتئین‌های کلاس II، PIP و PIP2 و پروتئین‌های کلاس III فقط PIP تولید می‌کنند.^۶ بیشترین مطالعه بر روی پروتئین‌های کلاس I انجام شده است.^{۱۰} پروتئین‌های کلاس I بر اساس نوع زیر واحد کاتالیتیک توسط گیرنده‌های تیروزین کیناز و یا گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G فعال می‌شوند. پروتئین‌های کلاس I به دودسته A و B تقسیم می‌شوند.^{۲۳} در پروتئین‌های نوع A یکی از زیر واحدهای کاتالیتیک p110 α ، p110 β و p110 δ همراه با یکی از زیر واحدهای تنظیمی، ساختار پروتئین را تشکیل می‌دهند. همه انواع پروتئین‌های نوع A می‌توانند توسط گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTKs)^v، مانند EGFR^{vi}،

ii-Phosphatidylinositol Phosphate

iii-Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate

iv-Phosphatidylinositol (3,4,5)-Trisphosphate

v-Receptor Tyrosine Kinases

vi-Epidermal Growth Factor Recepto

i-Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

فعالیت GTPase، از جمله پروتئین‌های خانواده RAS و GEF^{xii} می‌شود. پروتئین AKT واسطه اصلی مسیرهای پیام‌رسانی PI3K است و فعال شدن مسیر PI3K/AKT/mTOR در بسیاری از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، مانند تکثیر سلولی، رگ‌زایی، متابولیسم، تمایز و بقا ضروری است.^{۲۷} در بین سه ایزوفرم AKT1، AKT2 و AKT3 در سرطان تیروئید به شدت بیان و فعال می‌شوند، که نشان‌دهنده نقش مهم این دو ایزوفرم در تومورزایی تیروئید است.^{۲۸} یکی از پروتئین‌های پایین‌دست اصلی AKT در رشد سلولی و کنترل متابولیسم، سرین/ترئونین کینازی به نام mTOR است. پروتئین mTOR هسته اصلی دو مجموعه پروتئینی mTORC1^{xiii} و mTORC2^{xiv} را تشکیل می‌دهد که از نظر عملکردی متفاوت هستند.^{۲۹} پس از فعال شدن گیرنده‌های تیروزین کینازی و افزایش PIP3 توسط PI3K، اتصال AKT به PIP3 در غشاء باعث ایجاد تغییر ساختاری در ساختار پروتئین AKT می‌شود. این تغییر ساختار در پروتئین AKT، منجر به فسفریلاسیون AKT در جایگاه T308 توسط PDK1 و به دنبال آن فسفریلاسیون جایگاه S473 توسط mTORC2 می‌شود، و در نتیجه این دو رویداد فسفریلاسیون، پروتئین AKT فعال می‌شود.^{۳۰} کمپلکس پروتئینی mTORC1 یکی از پروتئین‌های پایین‌دست AKT است که فعال شدن آن سلول را به سمت سنتز پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک به منظور رشد و تکثیر هدایت می‌کند.^{۳۱} از دیگر پروتئین‌های پایین‌دست AKT، پروتئین FOXO^{xv} است که در نقش عامل رونویسی، باعث افزایش بیان پروتئین‌های خانواده Bcl2 و مهار رشد سلولی و پیشرفت سلول به سمت آپوپتوز می‌شود.^{۳۲} فسفریلاسیون FOXO توسط AKT، منجر به تنظیم منفی و مهار FOXO می‌شود و به بقا، رشد و تکثیر سلول کمک می‌کند.^{۳۳} آنزیم‌های فسفاتاز به‌ویژه PTEN کنترل منفی مسیر PI3K را اعمال می‌کنند و با دفسفوریلاسیون PIP3 عملکرد PI3K را مهار می‌کنند.^۶ در شکل ۲ مسیر PI3K شرح داده شده است.

گیرنده‌های PDGFR،ⁱ FGFR،ⁱⁱ IGF-1R،ⁱⁱⁱ VEGFR،^{iv} گیرنده‌های اینترلوکین، گیرنده‌های اینترفرون و گیرنده‌های اینتگرین فعال شوند. پروتئین‌هایی که زیر واحد کاتالیتیک آن‌ها p110 β است می‌توانند توسط گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G فعال شوند. علاوه بر این، پروتئین‌های داخل سلولی مانند پروتئین کیناز C (PKC)^v، SHP1، Rac، Rho و Src نیز می‌توانند پروتئین‌های کلاس I را فعال کنند.^{۲۴} پروتئین‌های کلاس B از یک زیر واحد کاتالیزوری p110 γ تشکیل شده است که به یک زیر واحد تنظیمی p101 متصل می‌شود و توسط گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G فعال می‌شوند.^۱ علاوه بر این، PI3K های کلاس I دارای یک دامنه اتصال به پروتئین RAS هستند که امکان فعال‌سازی توسط RAS را فراهم می‌کند. فعال شدن RAS می‌تواند جابجایی غشایی و فعال‌سازی زیر واحد p110 از PI3K را القا کند. مطالعات نشان داده است این عمل در بسیاری از تومورها برای تومورزایی با واسطه پروتئین RAS ضروری است.^{۳۳}

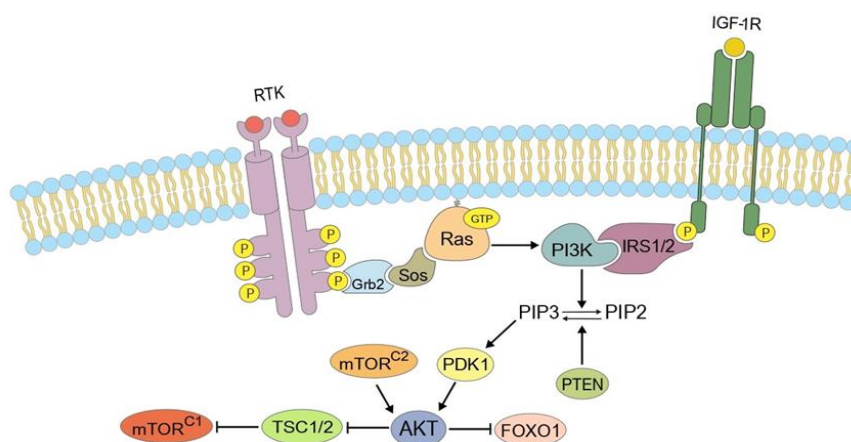
فعال شدن پروتئین‌های خانواده PI3K

نحوه فعال‌سازی PI3K به کلاس و نوع PI3K وابسته است.^۲ اکثر انواع PI3K توسط گیرنده‌های تیروزین کینازی فعال می‌شوند. گیرنده‌های تیروزین کینازی در سطح سلول بسیاری از مسیرهای پیام‌رسانی پایین‌دست مانند MAPK، PI3K/AKT و JAK/STAT را فعال می‌کنند. فعال شدن این گیرنده‌ها باعث افزایش اتوفسفریلاسیون رزیدوهای تیروزین در پروتئین‌های پایین‌دست مسیر می‌شود که این تیروزین‌های فسفریله توسط پروتئین‌های آداپتور شناسایی می‌شوند.^۳ پروتئین‌های آداپتور مانند IRS^{vi}، هتروداپتورهای PI3K و سوبستراهای لیپیدی آن‌ها در غشای پلاسمایی را در کنار هم قرار می‌دهند.^{۳۱} آنزیم PIP2، PI3K را فسفریله و به PIP3 تبدیل می‌کند. این پیام‌رسان لیپیدی غشای پلاسمایی باعث فعال‌سازی پروتئین‌هایی با دومین‌های PH^{vii} مانند AKT^{viii}، PDK1^{ix}، mTOR^x، پروتئین‌های خانواده Tec از جمله BTKs^{xi} و همچنین فعال شدن پروتئین‌های دارای

- i-Platelet-derived Growth Factor Receptor
- ii-Fibroblast Growth Factor Receptor
- iii-Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
- iv-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- v-Protein Kinase C
- vi-Insulin Receptor Substrate 1
- vii-Pleckstrin Homology
- viii-Protein Kinase B (PKB)
- ix-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1
- x-The Mammalian Target of Rapamycin
- xi-Bruton's Tyrosine Kinase

- xii-Guanine Nucleotide Exchange Factors
- xiii-mTOR Complex 1
- xiv-mTOR Complex2
- xv- Forkhead Box O Protein

PI3K pathway



شکل ۲- اجزای اصلی مسیر PI3K: فعال شدن گیرنده تیروزین کینازی و پروتئین RAS، منجر به فعال شدن PI3K و سپس فسفریلاسیون PIP2 و تبدیل آن به PIP3 می‌شود. پروتئین AKT توسط PDK1 و mTORC2 فعال می‌شود. فعال شدن AKT منجر به غیر فعال شدن عوامل رونویسی پیش برنده آپوپتوز مانند FOXO1، TSC1/2 و mTORC1 می‌گردد.

رویکرد درمانی در نظر گرفته می‌شود. مهار مسیر PI3K/AKT/mTOR هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در مدل‌های حیوانی اثرات درمانی مفیدی در سرطان خون دارد، به طوری که استفاده از مهارکننده‌های دوگانه PI3K/PDK1، PI3K/mTOR و AKT/RTK، و همچنین مهارکننده‌های Akt، در mTOR و PI3K در CMLⁱⁱⁱ، AML^{iv}، APL^v، CLL^{vi}، ALL^{vii} و T-ALL^{viii} اثر درمانی بهتری نسبت به درمان‌های معمولی دارد.^۱ همچنین در AML، مشاهدات نشان می‌دهد که افزایش بیان هر یک از پروتئین‌های مسیر PI3K/AKT/mTOR بین بیماران متفاوت است و افزایش فعالیت این مسیر منجر به پیش آگهی نامطلوب بیماری می‌شود.^{۳۷} در سرطان پروستات میزان فعالیت مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT با فعالیت مسیر پیام‌رسانی گیرنده آندروژن (AR)^{ix} در ارتباط است. گیرنده آندروژن یک گیرنده هسته‌ای ۱۱۰ کیلو دالتونی است که پس از فعال شدن توسط آندروژن، به‌عنوان فعال‌کننده رونویسی ژن‌های هدفی عمل می‌کند که رشد و تمایز سلول‌های اپیتلیال پروستات را تنظیم می‌کنند. فعال‌سازی مسیر PI3K منجر به فسفریلاسیون AKT و در نتیجه

مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT و تومورزایی

افزایش یا کاهش بیان پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان نقش دارد. خانواده PI3Ks به سه کلاس I، II و III تقسیم می‌شوند که فقط PI3K های کلاس I (A و B) در ایجاد سرطان نقش دارند.^۲ در سرطان کولورکتال، شایع‌ترین جهش‌های مشاهده شده در مسیرهای پیام‌رسانی جهش و بیان بیش‌ازحد ژن *IGF2*، جهش *PIK3CA* و جهش و حذف *PTEN* می‌باشد.^{۳۴} البته جهش‌های کمتر شناخته شده با فراوانی کمتر وجود دارند که ممکن است پروتئین‌های مسیر PI3K/AKT را به سمت بیان بیش از حد سوق دهند و در نتیجه رشد بدخیمی را تقویت کنند. در تومورهای پستان، جهش‌های پیکری *PIK3CA* در اگزون ۹ و اگزون ۲۰ گزارش شده است.^{۳۵} درمان‌های ضد سرطانی با هدف قرار دادن مولکول‌های کلیدی در مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT/mTOR در سال‌های اخیر به یک کانون تحقیقاتی در سرطان پستان تبدیل شده است. به‌عنوان مثال داروی الپلیزیبⁱ با هدف قرار دادن PI3K و داروی اورولیموسⁱⁱ باهدف قرار دادن mTOR در درمان سرطان پستان مفید بوده‌اند.^{۳۶} در انواع مختلف سرطان خون این مسیر می‌تواند به‌عنوان یک عامل بقای سلول‌های بنیادی لوسمی عمل کند و مهار آن به‌عنوان یک

iii-Chronic Myeloid Leukaemia

iv-Acute Myeloid Leukemia

v-Acute Promyelocytic Leukaemia

vi-Chronic Lymphocytic Leukemia

vii-B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

viii-T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

ix-Androgen Receptor

i-Alpelisib

ii-Everolimus

مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT و سرطان تیروئید

فعالیت خارج از کنترل مسیر PI3K-AKT هم‌چنین نقش اساسی در پیشرفت و بیماری‌زایی سرطان تیروئید دارد.^{۴۰} افزایش کپی ژنومی، جهش‌های پیکری و افزایش بیان ژن *PIK3CA* در PTC نادر است اما در FTC، PDTC و ATC نسبتاً شایع است که نقش این رویدادهای ژنتیکی در پیشرفت به اشکال تمایز نیافته سرطان تیروئید را نشان می‌دهد. علاوه بر جهش و افزایش بیان *PIK3CA*، به‌طور معمول جهش در سایر ژن‌های کدکننده این مسیر مانند *AKT1*، *AKT2*، *AKT3*، *MTOR* نیز وجود دارد که اهمیت این مسیر پیام‌رسانی در تومورزایی تیروئید را روشن می‌سازد (جدول ۱).^{۶۱}

افزایش فعالیت رونویسی گیرنده AR از طریق مهار عامل رونویسی FOXO1 می‌شود. درک روزافزون از افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT این امید را ایجاد کرده است که مهارکننده‌های جدید این مسیر منجر به ایجاد مزایای درمانی شوند. در واقع، ارتباط بین مسیر PI3K/AKT و مسیرهای دیگر، مانند مسیرهای پیام‌رسانی AR، WNT و ERK نقش اساسی در پیشرفت بیماری و مقاومت دارویی در سرطان پروستات.^{۶۸} مطالعات نشان داده است GSK458 مهارکننده دوگانه PI3K/mTOR به‌شدت مانع از ایجاد تومور و متاستاز سرطان تخمدان می‌شود و ممکن است بتواند کاندید جذابی برای درمان سرطان تخمدان باشد.^{۶۹}

جدول ۱- جهش‌های تک نوکلئوتیدی ژن‌های مسیر PI3K/AKT

Gene	SNP ID	Gene region	References
<i>AKT1</i>	rs3803300	5' UTR	۵۴،۵۵،۶۵،۷
	rs3803304	Intron 12	۵۸،۵۹،۶۰
	rs2494732	Intron 12	۶۱
	rs2498804	3' UTR	۵۸،۶۱،۶۰
<i>AKT2</i>	rs3730050	Intron 2	۶۲
<i>AKT3</i>	rs4132509	Intron 4	۶۲
<i>MTOR</i>	rs11121704	Intron 14	۶۳
	rs2295080	5' UTR	۶۳
<i>PIK3CA</i>	rs2699887	Intron 1	۶۱،۶۰
	rs2677760	5' UTR	۶۴

صورت گیرد.^{۴۱} فعالیت خارج از کنترل مسیر PI3K به فعالیت تومورزایی جهش‌های پروتوآنکوژن *RET* کمک می‌کند؛ و در نتیجه هدف قرار دادن این مسیر از طریق مهارکننده‌های خاص آن مانند کابوزانتینیبⁱ و وندتانیبⁱⁱ یک رویکرد درمانی بالقوه جذاب برای بیماران مبتلا به MTC های پیشرفته است.^{۴۲،۴۱} بازآرایی ژن *RET* که به‌عنوان بازآرایی RET/PTCⁱⁱⁱ شناخته می‌شود، شایع‌ترین تغییر ژنتیکی در PTC است. انواع مختلف از بازآرایی RET/PTC وجود دارد که از ترکیب ناحیه تیروزین کینازی پروتوآنکوژن *RET* و انواع ژن‌ها ایجاد می‌گردد که شایع‌ترین آن‌ها RET/PTC1 و RET/PTC3 است.^{۴۲} بازآرایی‌های ژن *RET* به دو دلیل انکوژنیک هستند. اول این‌که این بازآرایی، مکانیسمی برای بیان نابجای *RET* در انواعی از سلول‌ها ایجاد می‌کند که در آن‌ها ژن *RET* به‌طور معمول، از نظر رونویسی خاموش

از آنجایی‌که این بیماران زمانی که تومورهای آن‌ها به درمان متعارف با ید رادیواکتیو مقاوم می‌شود، پیش‌آگهی ضعیفی دارند، تلاش‌هایی برای شناسایی اهداف احتمالی برای درمان در این مسیر انجام شده است.^{۴۰} هم‌چنین در سرطان تیروئید، جهش در پروتوآنکوژن *RET* نیز خود منجر به افزایش فعالیت PI3K/AKT/mTOR می‌گردد. بیان بیش از حد گیرنده‌های تیروزین کینازی RET در نتیجه جهش در این پروتوآنکوژن صورت می‌گیرد. اتصال لیگاند منجر به دایمری شدن گیرنده‌ها و اتوفسفریلاسیون رزیدوهای تیروزین در پروتئین گیرنده می‌شود. سپس پروتئین‌های آداپتور فعال‌شده و مسیرهای پایین‌دست مانند MAPK و PI3K فعال می‌گردند.^{۴۱} جهش در پروتوآنکوژن *RET* در تمام MTC های ارثی و حدود ۶۶٪ از MTC های تک‌گیر رخ می‌دهد و در بیماری‌زایی نقش اساسی دارد.^{۶۰} بر اساس دستورالعمل‌ها، در تمام موارد مبتلا به MTC اعم از تک‌گیر و پراکنده، مستقل از تظاهرات بالینی بررسی جهش‌های پروتوآنکوژن *RET* باید

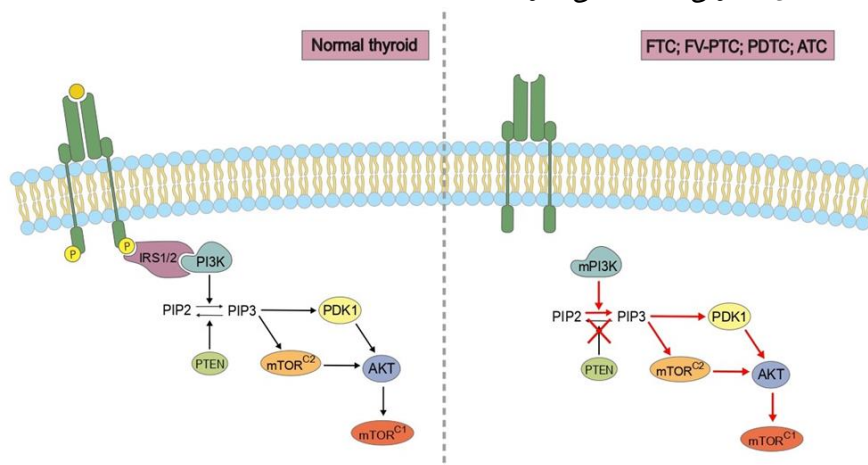
i-Cabozantinib

ii-Vandetanib

iii-RET/PTC Rearrangement

شایع‌ترین جهش این ژن در سرطان تیروئید، BRAF (V600E) است که در کارسینوم‌های پاپیلاری بسیار شایع است و در یک سوم کارسینوم‌های تمایز نیافته یا آناپلاستیک یافت می‌شود. این جهش باعث فعالیت پایدار خاصیت کینازی BRAF و فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی PI3K-AKT و MAPK می‌شود.^{۴۷} بازآرایی‌های *NTRK* نیز از دیگر تغییرات ژنتیکی شایع خصوصاً در PTC تک‌گیر است که منجر به فعال شدن مسیرهای انکوژنیک از جمله AKT/PI3K می‌شود.^۴ اعضای خانواده NTRKs تیروزین کینازهایی عضو خانواده گیرنده‌های نوروتروفین هستند، که توسط عوامل رشد نوروتروفیک مانند NGFⁱⁱⁱ فعال می‌شوند.^۶ متعاقب اتصال لیگاند و اتوفسفریلاسیون گیرنده، پروتئین‌های آداپتور و سپس مسیرهای PI3K-AKT و MAPK فعال می‌شوند.^{۴۸} بازآرایی ژن *NTRK3* با ژن‌های متفاوتی مانند *ETV6* و *RBPMS* در PTC مشاهده شده است.^{۴۹} از دیگر بازآرایی‌های ژنی مرتبط با افزایش فعالیت مسیر پیام‌رسانی PI3K-AKT بازآرایی ژن *ALK* است که با فراوانی کم در کارسینومای تیروئید مشاهده می‌شود. بازآرایی‌های *ALK* در PTC، PDTC و ATC مشاهده شده است، اما در FTC وجود ندارد.^۱ جهش‌های نقطه‌ای ژن *ALK* نیز در ATC یافت شده است که منجر به فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی MAPK و PI3K می‌شود.^۱ شکل ۳ مسیر PI3K در سرطان تیروئید را نشان می‌دهد.

دوم این‌که، در همه موارد، یک دومین تیروزین کیناز *RET* داخل سلولی ایجاد می‌شود که قادر به فعال‌سازی مستقل از لیگاند است که قادر به فعال‌سازی MAPK و PI3K-AKT می‌باشد.^{۴۴} از دیگر فعال‌کننده‌های مسیر PI3K-AKT در سرطان تیروئید می‌توان به جهش ژن *RAS* و به دنبال آن بازآرایی PAX8/PPAR γ اشاره کرد.^۱ جهش‌های *RAS* را می‌توان در تمام مراحل تمایزی تومورهای تیروئید، از FTA، تا WDTC و هم‌چنین در فرم‌های تهاجمی PDTC و ATC یافت، که این جهش‌ها خود منجر به فعال شدن مسیرهای پایین‌دست مانند PI3K-AKT می‌شوند. این فعال‌سازی می‌تواند از طریق فعال کردن و پایدارسازی β -catenin باشد.^{۴۵} بازآرایی PAX8/PPAR γ از شایع‌ترین تغییرات ژنتیکی در FTC است و در FV-PTC و FTA نیز با فراوانی کمتر دیده می‌شود. اگرچه PPAR γ در سطوح پایین در بافت تیروئید بیان می‌شود، افزایش بیان پروتئین پیوندی یا کایمیک^۱ که توسط پروموتور PAX8 هدایت می‌شود در سلول‌های تیروئید به فراوانی مشاهده شده است. پروتئین PPAR γ به‌عنوان یک عامل رونویسی باعث افزایش رونویسی ژن *PTEN* می‌شود و در نتیجه به‌طور غیرمستقیم پیام‌رسانی PI3K را فعال می‌کند.^{۴۶} از دیگر تغییرات ژنتیکی مرتبط با فعال شدن مسیر PI3K-AKT که در سرطان تیروئید، مورد مطالعه قرار گرفته است جهش ژن *BRAF* است. پروتئین BRAF سرین-ترئونین کینازی که توسط پروتئین RAS، فعال و سپس به غشای سلولی منتقل می‌شود.



شکل ۳- تغییرات ژنتیکی مسیر PI3K در سرطان تیروئید. در حالت نرمال اتصال لیگاند به رسپتورهای تیروزین کینازی، باعث اتوفسفریلاسیون گیرنده، فعال شدن پروتئین‌های آداپتور و سپس PI3K می‌شود. فعال شدن PI3K منجر به فسفریلاسیون PIP2 و تبدیل آن به PIP3 می‌شود. تولید PIP3 باعث فسفریلاسیون AKT توسط PDK1 و mTORC2 می‌گردد. از سوی دیگر PTEN، PIP3 را دفسفریله و به PIP2 تبدیل می‌کند. جهش در زیر واحد کاتالیتیک PI3K (mPI3K) و هم‌چنین جهش در PTEN (mPTEN) منجر به فعال شدن مسیر، بدون وجود لیگاند می‌شود.

i- Chimeric

ii- NTRK Rearrangements

iii- Nerve Growth Factor

بحث

مسیرهای MAPK و PI3K/AKT اهداف بسیاری از تحقیقات برای درمان‌های هدفمند هستند.^{۵۲}

نتیجه‌گیری

در طی سالیان گذشته، تغییرات ژنتیکی مرتبط با کارسینوم تیروئید به میزان زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. از میان این تغییرات ژنتیکی، شناخت شبکه داخل سلولی مسیرهای پیام‌رسانی مبتنی برگیرنده‌های تیروزین کینازی مانند PI3K/AKT/mTOR، MAPK و همچنین ارتباطات آن‌ها در حالت فیزیولوژیک و جهش‌های ایجاد شده در حالت پاتولوژیک، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. علت این تمرکز روزافزون، نیاز به داروهای مهارکننده این گیرنده‌ها، به دلیل عدم موفقیت درمان‌های معمول مانند شیمی درمانی و نیاز به درمان‌های ترکیبی بوده است. تعدادی از این داروها در حال حاضر به مرحله استفاده کلینیکی رسیده‌اند اما متأسفانه مقاومت دارویی و در نتیجه عود بیماری مسئله‌ای است که حل آن نیاز به روشن‌تر شدن مکانیسم‌های دخیل در عدم پاسخ به درمان به صورت پایدار، به مدد تحقیقات آینده دارد. در حال حاضر امید زیادی به استفاده از مهارکننده‌های دو مسیر MAPK و PI3K/AKT به‌طور هم‌زمان وجود دارد و این موضوع اساس بسیاری از تحقیقات پیش‌بالینی است که بسیاری از آن‌ها اثر هم‌افزایی این مهارکننده‌ها را نشان داده‌اند.

سپاسگزاری: از مرکز سلولی مولکولی پژوهشکده غدد و متابولیسم و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت از این مطالعه قدردانی می‌شود.
تضاد منافع: "نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد."

مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT با سایر مسیرهای پیام‌رسانی سلولی مانند Wnt- β catenin، FOXO3، NF κ B و MAPK که در فرآیند تومورزایی نقش دارند، در ارتباط است.^{۵۰،۵۱} در انواع مختلف سرطان‌ها و هم‌چنین سرطان تیروئید جهش در ژن‌های این مسیرهای پیام‌رسانی در بیماری‌زایی سرطان نقش اساسی دارد.^{۵۱} جهش‌های RAS خود می‌تواند فعال‌کننده مسیر PI3K/AKT باشد. جهش در مهارکننده تومور PTEN و غیرفعال شدن پروتئین آن، هم‌زمان با فعال شدن انکوژن RAS باعث فعال شدن مسیر PI3K/AKT می‌شود که نقش مهمی در سرطانی شدن بافت تیروئید دارد.^{۵۲،۵۳} مطالعات نشان داده است در حدود ۱۲٪ از ATC ها جهش و یا حذف ژن PTEN و در نتیجه فعالیت بیش از حد مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT وجود داشته است و این جهش منجر به ایجاد سرطان‌های تهاجمی‌تر شده است.^{۵۴} هم‌چنین جهش‌های پیکری و افزایش بیان ژن PIK3CA، جهش در پروتئینکوژن RET، بازآرایی ژن RET، بازآرایی PAX8/PPAR γ ، جهش ژن BRAF، بازآرایی‌های NTRK و بازآرایی و جهش AKT از دیگر جهش‌های افزایش‌دهنده بیان پروتئین‌های مسیر PI3K/AKT هستند.^۱ از دلایل اصلی ایجاد و عود سرطان تیروئید شبکه پیچیده از ارتباطات بین مسیرهای پیام‌رسانی سلولی است که جهش در هر یک می‌تواند باعث افزایش بیان انواع پروتئین‌های مسیرهای دیگر گردد. به همین دلیل است که استفاده از مهارکننده‌های

References

- Hosseinzadeh S, Pakizehkar S, Hedayati M. The Role of miRNA Dysregulation in Thyroid Cancer Development by Targeting the Main Signaling Pathways. Iran J Endocrinol Metab 2021; 22: 447.
- Heydarzadeh S, Kia SK, Zarkesh M, Pakizehkar S, Hosseinzadeh S, Hedayati M. The Cross-Talk between Polyphenols and the Target Enzymes Related to Oxidative Stress-Induced Thyroid Cancer. Oxid Med Cell Longev 2022; 2022: 2724324.
- Xu L, Zou Q, Jiao J, Zhang Y. Postoperative radioiodine therapy impact on survival in poorly differentiated thyroid carcinoma: a population-based study. Nucl Med Commun 2022; 43: 145-51.
- Zarkesh M, Arab N, Tavangar SM, Nozhat Z, Fanaei SM, Hedayati M. Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer. Pathol - Res Pract 2022; 229: 153694.
- Hossainzadeh S, Pakizehkar S. RET proto-oncogene mutations in the diagnosis of medullary thyroid cancer: a review article. Tehran Univ Med J 2022; 79: 833-45.
- Zaballos MA, Santisteban P. Key signaling pathways in thyroid cancer. J Endocrinol 2017; 235: R43-R61.
- Jin S, Borkhuu O, Bao W, Yang YT. Signaling Pathways in Thyroid Cancer and Their Therapeutic Implications. J Clin Med Res 2016; 8: 284-96.
- Miao X, Zhao Y. ST6GalNAcII mediates tumor invasion through PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway in follicular thyroid carcinoma. Oncol Rep 2016; 35: 2131-40.
- Maruei-Milan R, Saravani M, Heidari Z, Asadi-Tarani M, Salimi S. Effects of the MTOR and AKT1 genes polymorphisms on papillary thyroid cancer development. IUBMB Life 2020; 72: 2601-10.
- Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. Cell 2017; 170: 605-35.
- Wong K, Di Cristofano F, Ranieri M, De Martino D, Di Cristofano A. PI3K/mTOR inhibition potentiates and

- extends palbociclib activity in anaplastic thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26: 425-36.
12. Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: Impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics* 2021; 11: 6251-77.
13. Laha D, Nilubol N, Boufraquech M. New Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 1-9.
14. Yang T, Zhai H, Yan R, Zhou Z, Gao L, Wang L. LncRNA CCAT1 promotes cell proliferation, migration, and invasion by down-regulation of miR-143 in FTC-133 thyroid carcinoma cell line. *Brazilian J Med Biol Res* 2018; 51: 1-10.
15. Chen X, Wang R, Xu T, Zhang Y, Li H, Du Ch, et al. Identification of candidate genes associated with papillary thyroid carcinoma pathogenesis and progression by weighted gene co-expression network analysis. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 694-713.
16. Qin H, Liu J, Yu M, Wang H, Thomas AM, Li Sh, et al. FUT7 promotes the malignant transformation of follicular thyroid carcinoma through α 1,3-fucosylation of EGF receptor. *Exp Cell Res* 2020; 393: 112095.
17. Jin M, Song DE, Ahn J, et al. Genetic Profiles of Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 892.
18. Milošević Z, Banković J, Dinić J, et al. Potential of the dual mTOR kinase inhibitor AZD2014 to overcome paclitaxel resistance in anaplastic thyroid carcinoma. *Cell Oncol (Dordr)* 2018; 41: 409-26.
19. Bonhomme B, Godbert Y, Perot G, Ghuzlan AA, Bardet S, Belleannee G, et al. Molecular Pathology of Anaplastic Thyroid Carcinomas: A Retrospective Study of 144 Cases. *Thyroid* 2017; 27: 682-92.
20. Nozhat Z, Zarkesh M, Baldini E, Mohammadi-Yeganeh S, Azizi F, Hedayati M. Antineoplastic Activity of an Old Natural Antidiabetic Biguanide on the Human Thyroid Carcinoma Cell Line. *Anticancer Agents Med Chem* 2022; 22: 713-20.
21. 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: 564-9.
22. Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Noori Nayer B, Mohajeri Tehrani MR, 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: 373-82.
23. Rathinaswamy MK, Burke JE. Class I phosphoinositide 3-kinase (PI3K) regulatory subunits and their roles in signaling and disease. *Adv Biol Regul* 2020; 75: 100657.
24. Burrows N, Williams J, Telfer BA, Resch J, Valentine HR, Fitzmaurice RJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and PI3K-related kinase (PIKK) activity contributes to radioresistance in thyroid carcinomas. *Oncotarget* 2016; 7: 63106-23.
25. Butti R, Das S, Gunasekaran VP, Yadav AS, Kumar D, Kundu GC. Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer: signaling, therapeutic implications and challenges. *Mol Cancer* 2018; 17: 34.
26. Shaw LM. The insulin receptor substrate (IRS) proteins: At the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle* 2011; 10: 1750-6.
27. Xu F, Na L, Li Y, Chen L. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci* 2020; 10: 54.
28. Crezee T, Petrulea M, Piciu D, Jaeger M, Smit JW, Plantinga TS, et al. Akt1 genetic variants confer increased susceptibility to thyroid cancer. *Endocr Connect* 2020; 9: 1065-74.
29. Soliman GA, Abzalimov RR, He Y. mTORC1 and mTORC2 Complexes Regulate the Untargeted Metabolomics and Amino Acid Metabolites Profile through Mitochondrial Bioenergetic Functions in Pancreatic Beta Cells. *Nutrients* 2022; 14: 3022.
30. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? *Front Oncol* 2022; 12: 1-17.
31. Buddham R, Chauhan S, Narad P, Mathur P. Reconstruction and Exploratory Analysis of mTORC1 Signaling Pathway and Its Applications to Various Diseases Using Network-Based Approach. *J Microbiol Biotechnol* 2022; 32: 365-77.
32. Wang Y, Yang R, Yan F, Jin Y, Liu X, Wang T. Mediator Proteins Protects Cerebral Microvascular Endothelial Cells Against Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation-Induced Injury via the PI3K/Akt/FoxO Pathway: A Study of Network Pharmacology Analysis and Experimental Validation. *Neurochem Res* 2022; 47: 347-57.
33. Xian Zhang, Jiajia Ge, Xuejuan Zhu, Haifeng Zhang, Yuanzi Wang, Tongtong Xu, et al. Effects and Mechanism of Oxymatrine Combined with Compound Yinchen Granules on the Apoptosis of Hepatocytes through the Akt/FoxO3a/Bim Pathway. *Biomed Res Int* 2022; 2022: 8644356.
34. Dong S, Liang S, Cheng Z, Zhang X, Luo L, Li L, et al. ROS/PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin signalings activate HIF-1 α -induced metabolic reprogramming to impart 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41: 1-27.
35. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: From molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1-24.
36. Ma F, Xu B. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer Innov* 2022; 1: 25-54.
37. Nepstad I, Hatfield KJ, Grønningsæter IS, Reikvam H. The PI3K-AKT-MTOR signaling pathway in human acute myeloid leukemia (AML) cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2907.
38. Shorning BY, Dass MS, Smalley MJ, Pearson HB. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: At the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1-47.
39. Zhao Y, Yu Y, Jiang P, Li Y, Wang C, Zhang R. The PI3K/mTOR dual inhibitor GSK458 potently impedes ovarian cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell Oncol* 2020; 43: 669-80.
40. Zheng H, Lin Q, Rao Y. A-Kinase Interacting Protein 1 Knockdown Restores Chemosensitivity via Inactivating PI3K/AKT and β -Catenin Pathways in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Front Oncol* 2022; 12: 854702.
41. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikula A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1-24.
42. Gloria Irene Manfredi, Alessandra Dicitore, Germano Gaudenzi, Michele Caraglia, Luca Persani, Giovanni Vitale. PI3K/Akt/mTOR signaling in medullary thyroid cancer: a promising molecular target for cancer therapy. *Endocrine* 2015; 48: 363-70.

43. Sonia Moretti , Elisa Menicali , Nicole Nucci , Pasquale Voce , Renato Colella Rosa Marina Melillo, et al. Signal Transducer and Activator of Transcription 1 Plays a Pivotal Role in RET/PTC3 Oncogene-induced Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1. *J Biol Chem* 2017; 292: 1785-97.
44. Subbiah V, Cote GJ. Advances in targeting RET-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020; 10: 498-505.
45. Sastre-Perona A, Riesco-Eizaguirre G, Zaballos MA, Santisteban P. β -catenin signaling is required for RAS-driven thyroid cancer through PI3K activation. *Oncotarget* 2016; 7: 49435-49.
46. Liu H, Cao B, Li C, Han L, Xu H, Lin J, et al. Comparative and mechanistic study of pharmacodynamic difference in anti-breast cancer activity between water and liquor extracts of Xiaojin Pills. *J Ethnopharmacol* 2022; 291: 115104.
47. Lee M, Untch BR, Xu B, Ghossein R, Han C, Kuo F, et al. Genomic and Transcriptomic Correlates of Thyroid Carcinoma Evolution after BRAF Inhibitor Therapy. *Mol Cancer Res* 2022; 20: 45-55.
48. Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation and Thyroid Cancer in Children and Adolescents. Proposed Impending Mechanisms. *Horm Res Paediatr*. Published online April 2022.
49. Lange AM, Lo HW. Inhibiting TRK Proteins in Clinical Cancer Therapy. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 105.
50. Zou M, BinEssa HA, Al-Malki YH, Al-Yahya S, Al-Alwan M, Al-Jammaz I, et al. β -Catenin Attenuation Inhibits Tumor Growth and Promotes Differentiation in a BRAF(V600E)-Driven Thyroid Cancer Animal Model. *Mol Cancer Ther* 2021; 20: 1603-13.
51. Xu Z, Liu X, Zhuang D. Artesunate inhibits proliferation, migration, and invasion of thyroid cancer cells by regulating the PI3K/AKT/FKHR pathway. *Biochem Cell Biol* 2022; 100: 85-92.
52. Laetitia G, Sven S, Fabrice J. Combinatorial Therapies in Thyroid Cancer: An Overview of Preclinical and Clinical Progresses. *Cells* 2020; 9: 830.
53. Cristina Montero-Conde, Luis J Leandro-Garcia, Xu Chen, Gisele Oler, Sergio Ruiz-Llorente, et al. Transposon mutagenesis identifies chromatin modifiers cooperating with Ras in thyroid tumorigenesis and detect ATXN7 as a cancer gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: E4951-E4960.
54. Guo Q, Lu T, Chen Y, Su Y, Zheng Y, Chen Z, et al. Genetic variations in the PI3K-PTEN-AKT-mTOR pathway are associated with distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy. *Scientific Reports* 2016; 6: 37576.
55. Lee SY, Choi JE, Jeon HS, Choi YY, Lee WK, Lee EB, et al. A panel of genetic polymorphism for the prediction of prognosis in patients with early stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *PloS One* 2015; 10: e0140216.
56. Wang Y, Lin L, Xu H, Li T, Zhou Y, Dan H, et al. Genetic variants in AKT1 gene were associated with risk and survival of OSCC in Chinese Han population. *Journal of Oral Pathology Medicine* 2015; 44: 45-50.
57. Kim MJ, Kang HG, Lee SY, Jeon HS, Lee WK, Park JY, et al. AKT1 polymorphisms and survival of early stage non-small cell lung cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2012; 105: 167-74.
58. Hildebrandt MA, Yang H, Hung MC, Izzo JG, Hwang M, Lin J, et al. Genetic variations in the PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway are associated with clinical outcomes in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 857-71.
59. Pfisterer K, Fusi A, Klinghammer K, Knodler M, Nonnenmacher A, Keilholz U. PI3K/PTEN/AKT/mTOR polymorphisms: association with clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving cetuximab-docetaxel. *Head and Neck* 2015; 37: 471-8.
60. Pu X, Hildebrandt MA, Lu C, Lin J, Stewart DJ, Ye Y, et al. PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway genetic variation predicts toxicity and distant progression in lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2011; 71: 82-8.
61. Li Q, Yang J, Yu Q, Wu H, Liu B, Xiong H, et al. Associations between single-nucleotide polymorphisms in the PI3K-PTEN-AKT-mTOR pathway and increased risk of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 2013; 19: 6252-60.
62. Chen M, Gu J, Delclos GL, Killary AM, Fan Z, Hildebrandt MA, et al. Genetic variations of the PI3K-AKT-mTOR pathway and clinical outcome in muscle invasive and metastatic bladder cancer patients. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1387-91.
63. Shao J, Li Y, Zhao P, Yue X, Jiang J, Liang X, et al. Association of mTOR polymorphisms with cancer risk and clinical outcomes: a meta-analysis. *PloS One* 2014; 9: e97085.
64. Pande M, Bondy ML, Do KA, Sahin AA, Ying J, Mills GB, Thompson PA & Brewster AM. Association between germline single nucleotide polymorphisms in the PI3K-AKT-mTOR pathway, obesity, and breast cancer disease-free survival. *Breast Cancer Research and Treatment* 2014; 147: 381-7.

Review Article

The PI3K Pathway and Its Driver Mutations in Thyroid Cancer Pathogenesis: A Narrative Review

Pakizehkar S¹ , Hosseinzadeh S¹ , Niknan Z² , Daneshpour MS¹ , Hedayati M¹ 

¹Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 21/02/2023 Accepted: 28/05/2023

Abstract

Introduction: Thyroid cancer is the most common endocrine cancer. The study of the signaling pathways involved in thyroid cancer, such as PI3K/AKT/mTOR and their driver mutations, has significantly improved the understanding of the molecular pathogenesis of thyroid cancer. Consequently, targeted therapies have been developed using tyrosine kinase receptors and cascade proteins inhibitors. **Materials and Methods:** PubMed database and Science Direct website were searched to investigate the alterations in this signaling pathway in thyroid cancer from January 2016 to January 2023. Articles related to clinical symptoms, conventional treatments, histopathology, and diagnostic tests, as well as reports, letters to the editor, results of conferences, and annual meetings, were excluded from the study. Then the remaining articles were carefully studied. **Keywords** included thyroid neoplasm, thyroid carcinoma, thyroid cancer, and PI3K. **Results:** Somatic mutations and increased expression of the PIK3CA gene, the mutations in PTEN tumor suppressor gene, RAS, BRAF, and RET proto-oncogene mutations, CTNNB1 and EIF1AX gene mutations, RET/PTC, PAX8/PPARY, and NTRK rearrangements, as well as AKT mutations and rearrangements, were the most important alterations that increased the expression of PI3K/AKT pathway proteins. This pathway and its connections with other signaling pathways were one of the leading reasons for the development and recurrence of thyroid cancer. **Conclusion:** Understanding the intracellular network of signaling pathways based on tyrosine kinase receptors, such as PI3K, and their cross-talk in physiological and pathological conditions, as well as their driver mutations, are the goal of research in recent years to develop combination therapies using inhibitors of these pathways.

Keywords: Thyroid cancer, Thyroid carcinoma, Thyroid neoplasia, PI3K, AKT, Pathogenesis