مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۱۴۳ ـ ۱۳۳ (مرداد ـ شهریور ۱۳۹۶)

مقاله‌ی مروری

متابولومیک و سرطان تیروئید: رویکردی نوین در کشف زیست-نشان‌گرها

زهرا نزهت[۱]، دکتر مهدی هدایتی[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۲]

۱) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر مهدی هدایتی؛
e-mail: Hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سرطان تیروئید، شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است. در حال حاضر، استاندارد طلایی برای بررسی گره‌های تیروئید، نمونه‌برداری سوزنی ظریف (FNAB) است. با وجود دقت بالای این روش، حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران نتایج سلول‌شناسی نامعینی دارند و تایید نهایی بدخیمی در این افراد نیازمند جراحی است. با توجه به این محدودیت، نیاز به ارائه‌ی رویکردی غیرتهاجمی جهت بهینه‌سازی این روش، ضروری به نظر می‌رسد. متابولومیک، مطالعه‌ی مجموعه‌ی کامل متابولیت-ها در نمونه‌های زیستی است و متابولیت‌ها انعکاسی از عملکردهای سلولی هستند. سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی، متابولیت‌های تغییر یافته‌ای را نشان می‌دهند. این مقاله، مروری بر نقش متابولومیک در ارزیابی و تشخیص سرطان‌های تیروئید است. مواد و روش‌ها: مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی متابولومیک و انواع سرطان‌های تیروئید، در بازه‌ی زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۷ در پایگاه‌های اطلاعاتی اصلی مانند Pubmed، Web of Science، Google Scholar، Scopus و Sciencedirect مورد جستجو قرار گرفتند. تمام مطالعات یافت شده به زبان انگلیسی بودند. یافته‌ها: روش‌های عمده‌ای که در مطالعات متابولوم سرطان‌های تیروئید مورد استفاده قرار گرفته‌اند، عبارتند از: روش‌های مبتنی بر رزونانس مغناطیسی هسته‌ای هیدروژن (H NMR) و طیف‌سنجی جرمی (MS). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعات، تغییر در مسیرهای متابولیکی قندها، چربی‌ها و نوکلئوتیدها و به تبع آن تغییر در مقدار متابولیت‌های مربوط به این مسیرها در نمونه‌های توموری تیروئید نسبت به بافت‌های طبیعی مشاهده شد. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در آینده‌ای نزدیک، مطالعات متابولومیک، به عنوان روش‌های مکمل، در کنار روش‌های مرسوم برای تشخیص و افتراق انواع سرطان‌های تیروئید از یکدیگر مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

واژگان کلیدی: سرطان تیروئید، زیست‌نشانگر، متابولومیک، پروفایل متابولیک، متابولوم

دریافت مقاله: ۹۶/۲/۱۶ـ دریافت اصلاحیه: ۹۶/٤/۲٤ ـ پذیرش مقاله: ۹٦/٤/۲۷

مقدمه

سرطان تیروئید، شایع‌ترین بدخیمی در میان سرطان‌های غدد درون‌ریز و ناحیه‌ی سر و گردن محسوب می‌شود و به طور کلی یک درصد از کل سرطان‌های انسان را به خود اختصاص می‌دهد.[۱] طبق مطالعات اپیدمیولوژی، شیوع این بیماری در سال‌های اخیر افزایش جهانی داشته است[۲،۳] و چنین افزایشی را به عوامل مختلفی مانند قرارگیری در معرض پرتوها، کمبود ید و تغییر در سبک زندگی نسبت می-دهند.[٤] در سال‌های اخیر، مرگ و میر ناشی از سرطان تیروئید در هر دو جنس (زن و مرد) افزایش یافته است.[٥] به لحاظ آسیب شناسی، سرطان‌های تیروئید به چهار گروه اصلی سرطان‌های فولیکولار[i](FTC)، پاپیلاری[ii] (PTC)، آناپلاستیک[iii] (ATC) و مدولاری[iv] (MTC) تقسیم می‌شوند. سرطان‌های FTC، PTC و ATC از سلول-های فولیکولار تیروئید و سرطان MTC از سلول‌های پارافولیکولار این بافت مشتق می‌شوند.[٦] تعیین نوع سرطان

i- Follicular thyroid cancer
ii- Papillary thyroid cancer
iii- Anaplastic thyroid cancer
iv- Medullary thyroid cancer

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

تیروئید، نقش بسیار مهمی در ارزیابی پیش‌آگهی بیماری و انتخاب درمان دارد.[۷] رایج‌ترین راهبرد برای تشخیص و درمان آسیب‌های تیروئید عبارت از سونوگرافی، نمونه برداری ظریف سوزنی[i] (FNAB) تحت سونوگرافی و در نهایت تصمیم‌گیری برای عمل جراحی بر اساس نتایج سلول-شناسی یا پایش بیمار است.[۸] هر یک از این روش‌ها با محدودیت‌هایی همراه هستند و در برخی از موارد به دلیل عدم تشخیص دقیق، منجر به جراحی‌های غیر ضروری می-شوند. بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که ترکیب روش‌های مرسوم تشخیص سرطان‌های تیروئید با روش‌های جدید تشخیص مولکولی، کمک قابل توجهی در کاهش این گونه جراحی‌های تشخیصی خواهد کرد.

متابولیت‌ها، میانجی‌های مولکولی و محصولات متابولیسم هستند که با یکدیگر متابولومِ مربوط به یک نمونه‌ی زیستی را می‌سازند.[۹] تغییرات متابولیک می‌توانند به دنبال تغییرات ژنتیکی اتفاق بیافتند. این تغییرات، کنترل فعالیت‌های آنزیمی توسط مسیرهای پیام‌رسانی، کاتابولیسم و مهار رقابتی یا فعال شدن توسط مولکول‌های کوچک را نشان می‌دهند. از آنجایی که تغییرات کوچک در فعالیت‌های آنزیمی منجر به تغییرات بزرگ در مقادیر متابولیت‌ها می-شوند، متابولوم می‌تواند برای ارزیابی یک سیستم زیستی مورد توجه قرار گیرد. متابولومیک، مطالعه‌ی تمام متابولیت-ها در یک سلول، بافت یا اورگانیسم برای درک جامع از یک فرآیند زیستی است.[۱۰] چنین رویکردی، اطلاعات ارزشمندی را درباره‌ی سلول‌های سرطانی ارائه می‌کند و امکان طبقه‌بندی انواع مختلف بدخیمی‌ها و تشخیص نشانگرهای زیستی بالقوه را در انواع سرطان‌ها فراهم می‌آورد.[۱۱] در مطالعات سرطان، پس از بررسی محصولات رونویسی ژنوم (mRNA و پروتئین)، مطالعه و بررسی متابولوم منطقی به نظر می‌رسد.[۸] در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری در ارتباط با متابولوم سرطان‌های تیروئید انجام گرفته است. در این مقاله‌ی مروری به بررسی و مرور این پژوهش‌ها پرداخته شده است.

۲- روش مطالعه

مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی متابولومیک و سرطان تیروئید، در پایگاه‌های اطلاعاتی اصلی مانند Pubmed، Web of Science، Google Scholar، Scopus و Sciencedirect مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو با استفاده از واژه‌های کلیدی "Thyroid cancer" یا "Thyroid carcinoma" و "Metabolomic" و "Metabolom" و Spectroscopy و "Papillary" و "Follicular" و "Anaplastic" و "Medullary" در بازه‌ی زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۷ انجام گرفت. تمام مقالات یافت شده به زبان انگلیسی بودند.

۳- متابولیسم سرطان

سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی، متابولیسم تغییر یافته‌ای دارند. طی چندین دهه، مطالعات پایه و بالینی گسترده نشان داده‌اند که متابولیسم ویژه‌ی سرطان می‌تواند زمینه‌ی مهمی جهت کشف راهبردهای درمانی در سرطان باشد.[۱۲] تفاوت اصلی سلول‌های سرطانی و سلول-های طبیعی، مربوط به مسیرهای دخیل در تولید انرژی است. در بافت‌های سالم، در طول چرخه‌ی کربس و فسفریلاسیون اکسیداتیو، برای تولید NADH[ii] و ATP[iii] گلوکز مصرف می‌شود.[۱۱] در مقایسه با گلیکولیز، مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو به ازای هر مولکول گلوکز، مقادیر زیادی ATP تولید می‌کند. بررسی‌ها نشان می‌دهند که اکثر سلول‌های سرطانی از گلیکولیز هوازی (اثر واربرگ[iv]) برای تولید انرژی انرژی و اجزای سازنده‌ی سلول استفاده می‌کنند.[۱۳،۱۴] بر اساس اثر واربرگ، سلول‌های سرطانی در مقابل مصرف مقادیر زیادی گلوکز و بدون توجه به حضور اکسیژن، مقادیر زیادی اسید لاکتیک تولید می‌کنند؛[۱۵] این پدیده می‌تواند در تشخیص بالینی تومورها مورد استفاده قرار گیرد.[۱۰،۱۱]

اسیدهای چرب و چربی‌ها از ترکیبات مهم دیگری هستند که به مقادیر زیاد در متابولوم سرطان یافت می‌شوند. سنتز اسیدهای چرب، نیازمند NADPH[v] و استیل‌کوآنزیم آ است. در سلول‌های سرطانی، NADPH از طریق افزایش گلوتامینولیز و مسیر پنتوز فسفات (PPP)[vi] تولید می‌شود.[۱۶] محصولات ثانویه‌ی مسیر پنتوز، پنتوز فسفات‌های مورد نیاز برای سنتز اسیدهای نوکلئیک (DNA و RNA) را فراهم می-آورد.[۱۷] علاوه بر NADPH و استیل‌کوآنزیم آ، از دیگر تغییرات مهمی که با تکثیر سلول‌های سرطانی همراه است،

i- Fine needle aspiration biopsy

ii-Nicotinamide adenine dinucleotide
iii- Adenosine triphosphate
iv- Warburg effect
v-Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
vi- Pentose phosphate pathway

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

تغییر در نسبت متابولیت‌های حاوی کولین می‌باشد.[۱۰،۱۷] ترکیبات حاوی کولین، مانند فسفوکولین، فسفاتیدیل کولین و گلیسروفسفوکولین، اجزای مهم غشای سلولی هستند. فسفولیپیدها اجزای اصلی غشای سلولی هستند و شکل و سیالیت آن را تعیین می‌کنند. بنابراین تغییرات فسفولیپیدهای غشایی ممکن است جنبه‌های فنوتیپی سرطان مانند توانایی تهاجم و متاستاز را تحت تاثیر قرار دهند. تغییرات مقادیر چربی‌ها و مشتقات آن‌ها در بیمارانی با انواع مختلف سرطان‌ها از جمله سرطان تیروئید مشاهده شده است. چربی‌های اشباع و غیراشباع سازنده‌ی غشای سلولی ممکن است از طریق سیتوزول حرکت کنند و در وزیکول‌های سیتوزولی تجمع یابند. نشان داده شده است که چنین چربی-های متحرکی با پیشرفت بیماری ارتباط دارند.[۱۰،۱۱] اگر چه به طور کلی، افزایش مقادیر فسفولیپیدها و محصولات گلیکولیز نشان‌دهنده‌ی سلول سرطانی هستند، اما مقادیر ویژه‌ی متابولیت‌های مختلف ممکن است وابسته به نوع سرطان باشند.[۱۱]

۴- روش‌های بررسی متابولومیک

در بدن انسان تقریبا ۳۸۰۰۰ نوع متابولیت تولید می‌شود. این ترکیبات قطبیت مختلف دارند و بنابراین اندازه‌گیری همه‌ی آن‌ها با استفاده از یک روش امکان‌پذیر نیست. عوامل مختلف، مانند جنس، سن، سبک زندگی، استعمال دخانیات و فعالیت‌های فیزیکی، تجزیه و تحلیل متابولیت‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند. مهم‌ترین مرحله در مطالعات متابولومیک، انتخاب نمونه و آماده‌سازی آن است. رایج‌ترین نمونه‌های مورد استفاده در این مطالعات عبارتند از خون، ادرار، بزاق، بافت، رده‌ی سلولی، مایع مغزی ـ نخاعی، تنفس (باز دم) و مایع آمنیوتیک. روش مورد استفاده برای تجزیه و تحلیل متابولیت‌ها به نوع نمونه بستگی دارد.[۱۸] در بیشتر مطالعات انجام گرفته در زمینه‌ی متابولومیک سرطان تیروئید، از نمونه‌های بافتی استفاده شده است و تعداد محدودی از مطالعات بر روی مایعات زیستی مانند سرم، پلاسما یا ادرار هستند. این نمونه‌ها، منابع ارزشمندی برای زیست‌نشانگرهای تشخیصی برای سرطان‌های تیروئید هستند و روش‌های جمع‌آوری آن‌ها روش‌های بسیار کم تهاجمی هستند.[۱۹] رایج-ترین روش‌های تجزیه و تحلیل در مطالعات متابولومیک سرطان عبارتند از:

۴-۱- رزونانس مغناطیس هسته‌ای[i] (NMR)

در این روش از میدان مغناطیسی قوی و امواج رادیویی برای تهییج هسته‌های اتم‌ها استفاده می‌شود. جذب انرژی امواج رادیویی، امکان حرکت هسته‌ها از اسپین‌هایی با تراز انرژی پائین به اسپین‌هایی با تراز انرژی بالا را فراهم می-آورد. سپس تابش پرتو طی فرآیند استراحت، آشکارسازی می‌شود. از میان روش‌های مورد استفاده در مطالعات پزشکی، NMR به دلیل سرعت بالا، کمّی و مقرون به صرفه بودن توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. این روش به مقدار کمی از نمونه نیاز دارد و نتایج قابل تکرار ارائه می-دهد. NMR روش قدرتمندی برای شناسایی تعداد بسیار زیادی از متابولیت‌ها در مایعات پیچیده‌ی زیستی است زیرا هر متابولیت الگوهای چندگانه‌ی منحصر به فردی دارد.[۱۸] روش (HR-MAS[ii]) یک روش مبتنی بر NMR است که برای تمایز گره‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید به کار می‌رود. استفاده‌ی بالینی از این روش به دلیل مشکلات دسترسی به دستگاه، محدود است.[۲۰]

۴-۲- طیف‌سنجی جرمی همراه با کروماتوگرافی گازی[iii]

کروماتوگرافی گازی (GC)، یک روش جداسازی است که از بیش از ۵۰ سال قبل مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش، آنالیت‌ها به سطح یک ستون متصل می‌شوند، سپس ترکیبات منحصر به فرد با توجه به فرّاریتشان با استفاده از یک شیب دمایی به ترتیب شسته شده و وارد یک آشکار ساز می‌شوند. رایج‌ترین روش آشکار سازی، آشکاری سازی توسط یونش شعله‌ای (FID)[iv] است. این روش پاسخی را می‌دهد که متناسب با محتوای کربن آنالیت است و برای سنجش آنالیت بسیار مفید است. کروماتوگرافی گازی در ترکیب با طیف سنجی جرمی (GC-MS) نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد و علاوه بر آشکارسازی آنالیت به صورت پیک، اطلاعات بیشتری را در مورد آن ارائه کند.[۲۱] روش GC-MS بسیار حساس و برای متابولیت‌های فرّار مناسب است.[۱۸]

i- Nuclear magnetic resonance
ii-High-resolution magic angel spinning
iii- Gas chromatography–mass spectrometry
iv- Flame ionization detection

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

۴-۳- طیف‌سنجی جرمی همراه با کروماتوگرافی مایع[i]

کروماتوگرافی مایع که با طیف سنجی جرمی (LC-MS) همراه است، از روش‌های بسیار مهم در مطالعات متابولومیک است. رایج‌ترین ستون مورد استفاده در LC، ستون فاز معکوس است و منبع یونی برای آشکار سازی ترکیبات یونی و مهار یونی، یونیزاسیون به روش الکترواسپری است. روش LC-MS طیف وسیعی از متابولیت‌ها را جداسازی، شناسایی و اندازه‌گیری کمّی می‌کند. حساسیت بالا، عدم نیاز به مشتق سازی و توانایی تجزیه و تحلیل متابولیت‌های ناپایدار در برابر دما از مزایا و گران بودن، وقت گیر بودن و تکرار پذیری پایین از معایب آن هستند.[۱۸،۲۲،۲۳] در سال‌های گذشته برای رفع معایب LC-MS از روش‌هایی مانند LC-MA-MS، MALDI-MS و LC-NMR-MS استفاده شده است. به دلیل وجود تحلیلگر ثانویه، LC-MS-MS برای تایید و شناسایی مولکول‌های ناشناس استفاده می‌شود.[۱۸]

۴-۴- روش MALDI-MSI[ii]:

این روش، یک روش طیف سنجی جرمی مبتنی بر بافت شناسی است که امکان ردیابی و اندازه‌گیری سه بعدی ترکیبات را در جایگاه اصلی بافت فراهم می‌آورد. در روش MALDI-MSI، برش‌های بافتی بر روی یک حامل قرار داده می‌شوند. زمانی که بعد از اندازه‌گیری، ارزیابی‌های بافتی ضروری باشند، اسلایدهای شیشه‌ای پوشیده با اکسید ایندیم قلع، هدف ترجیحی MALDI-MSI خواهند بود. این اسلایدها هادی الکتریکی هستند. نمونه با یک ماتریکس پوشیده می‌شود؛ این ماتریکس انرژی لیزر را جذب می‌کند و به آنالیت انتقال می‌دهد و در نتیجه منجر به تخریب و یونیزاسیون می‌شود. بسته به نوع ماتریکس مورد استفاده، طیف وسیعی از گروه‌های مولکولی مانند پروتئین‌ها، پپتیدها، گلیکان‌ها، لیپیدها و مولکول‌های برون‌زاد (اگزوژن) می‌توانند شناسایی شوند. داده‌های حاصل از این روش برای شناسایی محتوای مولکولی بافت‌ها تحت شرایط مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند.[۲۴]

۵- چالش‌های موجود در تشخیص سرطان‌های تیروئید

در حال حاضر، استاندارد طلایی برای بررسی گره‌های تیروئید، FNAB است و بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، در ابتدا بر اساس نتایج حاصل از این روش تشخیص داده می‌شوند. علی‌رغم دقت بالا، در ۲۰ تا ۳۰ درصد از موارد، FNAB در تعیین ماهیت گره‌های تیروئیدی ناتوان است[۱] و تایید نهایی بدخیمی در این افراد، بعد از جراحی و بر اساس نتایج بافت شناسی میسر می‌گردد.[۷] از مسائل مهم در تشخیص سرطان تیروئید، تمایز بین آدنومای فولیکولار، سرطان فولیکولار و گونه‌ی فولیکولار سرطان پاپیلاری[iii] است.[۲۵] در برخی از موارد، زمانی که الگوهای بافت‌شناسی مبهم باشند، طبقه‌بندی مناسب امکان پذیر نخواهد بود.[۷] برای مثال، تمایز بافت‌شناسی FTC از آدنومای فولیکولار، بر اساس حضور تهاجم کپسولی و یا عروقی است؛ چنین ویژگی نمی‌تواند در اجزای حاصل از FNAB مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد.[۲۶] از سوی دیگر، ساختارهای پاپیلاری سلول‌های فولیکولار ممکن است در گواتر گرهی، کیست‌ها، مناطق هایپرپلاستیک تومورهای فولیکولار و بیماری گریوز نیز مشاهده شوند و به لحاظ میکروسکوپی، آدنومای ترابکولار[iv] ممکن است سرطان PTC PTC یا MTC را تقلید کند.[۲۵] بنابراین ویژگی‌های سلولی به تنهایی نمی‌توانند تومورهای تیروئیدی یافت شده را به گروه‌های بدخیم یا خوش‌خیم طبقه‌بندی کنند و برای تشخیص نهایی، پیشنهاد می‌شود که بیماران تحت جراحی تشخیصی قرار گیرند. پس از جراحی، حدود ۳۰ درصد از این موارد، به عنوان بدخیمی تشخیص داده می‌شوند.[۲۶]

سونوگرافی و سایر روش‌های تصویربرداری مانند CT اسکن[v]، تصویربرداری استاندارد رزونانس مغناطیسی[vi] و PET[vii] توانایی و دقت لازم را در تمایز تومورهای خوش خیم از تومورهای بدخیم ندارند.[۸] بنابراین با توجه به محدودیت‌های روش‌های موجود، چنین به نظر می‌رسد که نتایج حاصل از این روش‌ها باید توسط نشانگرهای مولکولی مورد تایید قرار گیرند.[۱۱]

i- Liquid chromatography–mass spectrometry
ii - Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging

iii- Follicular variant of papillary carcinoma
iv-Hyalinising trabecular adenoma
v- Computed tomography
vi- Standard magnetic resonance imaging
vii- Positron emission tomography

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

پیشرفت‌های حاصل در زیست‌شناسی مولکولی و استفاده از آن در پزشکی منجر به انجام مطالعات در زمینه‌ی ژنتیک سرطان‌ها از جمله سرطان تیروئید شده است. مهم‌ترین تغییرات ژنتیکی کشف شده عبارتند از: جهش‌های ژن BRAF[i]،[۲۷] جهش‌های ژن RAS[ii]، جا به جایی PAX8/PPARγ و جا به جایی پروتوآنکوژن RET/PTC در سرطان پاپیلاری تیروئید[۲۸] و جهش‌های ژن RET[iii] در سرطان مدولاری تیروئید.[۲۹] علاوه بر این، در مطالعات مختلف از پروفایل‌های RNAهای کوچک (miRNA) برای تمایز میان PTC و بافت طبیعی تیروئید و نیز میان FTC و آدنومای فولیکولار استفاده شده است.[۲۸] علی‌رغم کشف پروفایل‌های متعدد miRNA برای سرطان‌های تیروئید، تفاوت معنی‌داری در مقدار برخی از این مولکول‌ها بین نمونه‌های سرطانی و سالم یافت نشد. مطالعات دیگری نیز در ارتباط با ترکیبات رونویسی شده توسط شماری از ژن‌هایی که در سرطان‌های تیروئید افزایش بیان نشان می‌دهند، انجام گرفت. در این مطالعات نیز تعدادی از عوامل رونویسی به عنوان زیست‌نشانگرهای بالقوه معرفی شدند. اما متعاقب این مطالعات، بررسی‌های دیگر، وجود تفاوت معنی‌دار در مقادیر این مولکول‌ها میان افراد سالم و بیمار را تایید نکردند.[۸] تا به امروز آزمون‌های مولکولی مختلفی در کنار تجزیه و تحلیل‌های بافت‌شناسی برای تشخیص سرطان‌های تیروئید مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما هیچ‌یک از آن‌ها برای کاربرد بالینی مورد تایید قرار نگرفته‌اند.[۱۱] بنابراین، چنین به نظر می‌رسد که یافتن نشانگرهای اختصاصی برای سرطان تیروئید بسیار چالش برانگیز است و مطالعات بیشتر بر روی نشانگرهای بالقوه‌ی این بیماری، جهت تعیین دستورالعمل‌های مقرون به صرفه، ضروری است.

۶- متابولومیک در مطالعات سرطان‌های تیروئید:

تمایز میان آسیب‌های مختلف بافت تیروئید، مانند گره‌های غیرسرطانی، آدنومای فولیکولار و تومورهای بدخیم به لحاظ بالینی از اهمیت بسیاری برخوردار است. مطالعات مختلف حاکی از توانایی روش NMR در تمایز میان متابولیت‌های تیروئید طبیعی و تیروئید بدخیم هستند.[۲۰،۳۰،۳۱] میکولی[iv] و همکارانش، در مطالعه‌ای روش HR MRS را در تمایز تومورهای خوش خیم و بدخیم تیروئید مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بافت‌های طبیعی و سرطانی تیروئید می‌توانند با استفاده از غلظت‌های متفاوت اسیدهای آمینه و لیپیدهای متعدد از یکدیگر تشخیص داده شوند. علاوه بر این، سرطان‌های خوش خیم و بدخیم تیروئید نیز در مقادیر لاکتات، تورین، کولین، فسفوکولین، میواینوزیتول و شیلو-اینوزیتول‌ها با یکدیگر متفاوت بودند. مقادیر لاکتات و تورین در بافت‌های بدخیم (PTC, FVPTC, FTC) و مقادیر کولین، فسفوکولین، میواینوزیتول و شیلو-اینوزیتول‌ها در نمونه‌های خوش‌خیم بیشتر بودند. تحلیل آماری نتایج این مطالعه نشان داد که، تقریبا ۷۷ درصد از نمونه‌ها به درستی تشخیص داده شدند. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری میان زیرگروه‌های مختلف سرطان تیروئید مشاهده نشد.[۲۰] در یک مطالعه‌ی متابولومیک که توسط دیجا[v] و همکارانش انجام گرفت، از روش H NMR برای شناسایی متابولیت‌های موجود در بافت‌های سالم، گره‌های غیرسرطانی، آدنومای فولیکولار و بافت‌های بدخیم تیروئید استفاده شد. تحلیل نتایج، نه تنها حاکی از وجود تفاوت مقادیر واضح میان متابولیت‌های بافت‌های سالم و آسیب دیده‌ی تیروئید بود، بلکه متابولوم مربوط به انواع زیرگروه‌های آسیب‌های تیروئیدی نیز با یکدیگر متفاوت بودند. زیست‌نشان‌گرهای بالقوه که در تمام بافت‌های آسیب دیده‌ی تیروئید یافت شدند، عبارت بودند از: آلانین، متیونین، استون، گلوتامات، گلایسین، لاکتات، تیروزین، فنیل‌آلانین و هیپوگزانتین. تغییرات متابولیکی در سرطان تیروئید به طور عمده با تنظیم‌کنندگان اسمزی (تورین، میواینوزیتول و شیلو-اینوزیتول)، سیترات و اسیدهای آمینه‌ی چرخه‌ی کربس در ارتباط هستند. در این مطالعه، کاهش مقادیر میواینوزیتول، شیلو-اینوزیتول و محتوای لیپیدی در بافت‌های سرطانی یافت شد و مقدار افزایش یافته‌ای از لاکتات در بافت‌های سرطانی و سایر آسیب‌های تیروئید مشاهده شد. به علاوه، آدنومای فولیکولار به طور همزمان ویژگی‌های متابولیکی گره‌های خوش‌خیم و بافت سرطانی را نشان داد.[۳۲] برای بررسی توانایی روش HR MRS در تشخیص سرطان پاپیلاری تیروئید، جوردن[vi] و همکارانش از نمونه‌های FNAB (٤ نمونه‌ی PTC، ٤ نمونه‌ی آدنومای فولیکولار و ٥ نمونه‌ی طبیعی)

i- B-Rapidly accelerated fibrosarcoma
ii- Rat sarcoma
iii- Rearranged during transfection
iv-Miccoli

v- Deja
vi- Jordan

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

برای تهیه‌ی پروفایل‌های متابولیکی استفاده کردند. مقایسه‌ی پروفایل‌های متابولیکی حاصل از سه وضعیت آسیب شناختی، تفاوت‌های معنی‌داری میان PTC و تومورهای خوش خیم تیروئید را نشان دادند. یافته‌های حاصل از این مطالعه، حاکی از توانایی بالقوه‌ی HR MSR به عنوان یک روش کمکی در تشخیص و افتراق سرطان‌های تیروئید در کنار روش‌های تشخیصی مرسوم است.[۳۰] در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر، دو گروه شامل ۸ نمونه‌ی FTC و ۱۷ نمونه‌ی خوش خیم را با استفاده از روش H NMR با یکدیگر مقایسه کردند. در این مطالعه، همبستگی قابل توجهی میان نتایج بافت شناسی و نتایج حاصل از MRS وجود داشت. نتایج حاصل از بررسی‌های متابولیکی حاکی از افزایش مقادیر کولین در هر ۸ نمونه‌ی توموری بود، در حالی که مقدار کولین فقط در یک نمونه‌ی خوش‌خیم افزایش یافته بود. در این مطالعه نیز روش MRS روشی حساس در افتراق تورمورهای خوش‌خیم از نمونه‌های بدخیم تیروئید معرفی شد.[۳۳] در مطالعه‌ی متابولومیک با استفاده از HR MAST، تیان[i] و همکارانش نشان دادند که مقادیر متابولیت‌های مختلف مانند کولین، گلیسروفسفوکولین، فسفوکولین، فسفواتانول آمین، گلوتاتیون، لاکتات، تورین، میواینوزیتول، اینوزین، فومارات، اسیدهای آمینه، استات، سوکسینات، سی یلواینوزیتول و فومارات در نمونه‌های بافتی PTC افزایش یافت، در حالی که مقدار لیپید در مقایسه با نمونه‌های سالم کاهش مقدار نشان داد. علاوه بر این، پروفایل بافت‌های بدخیم با پروفایل بافت‌های خوش خیم نیز با یکدیگر مقایسه شدند. این مقایسه نشان داد که در نمونه‌های بدخیم مقادیر فسفوکولین، گلیسروفسفوکولین، فسفواتانول آمین، لاکتات، اسیدهای آمینه، یوراسیل، هیپوگزانتین و گزانتین افزایش و مقادیر سیترات، سی یلواینوزیتول و میواینوزیتول، اینوزین، یوریدین و کولین کاهش یافت. به طور کلی، نتایج حاصل از این مطالعه، تغییرات مسیرهای اصلی متابولیک، شامل متابولیسم انرژی (گلیکولیز و چرخه‌ی کربس)، بیوسنتز پروتئین، اسیدهای نوکلئیک و فسفاتدیل کولین را نشان می‌دهند.[۳۴] در مطالعه‌ی دیگری، تورگروسا[ii] و همکارانش از طیف سنجی HR MAS، برای تمایز میان انواع تومورهای تیروئید (۲۸ نمونه‌ی بدخیم، ٤ نمونه‌ی غیرسرطانی و ٤٠ نمونه‌ی آدنومای فولیکولار) و نمونه‌های سالم استفاده کردند. علاوه بر این، ۳۸ نمونه‌ی بدخیم (۱۰ نمونه‌ی FTC، ۲۷ نمونه‌ی PTC و ۱ نمونه‌ی ATC) با ۳٤ نمونه‌ی خوش‌خیم مقایسه شدند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در نمونه‌های بافتی بدخیم، مقادیر فنیل آلانین، لاکتات و تورین افزایش و مقادیر کولین و مشتقات آن به طور معنی‌داری نسبت به نمونه‌های خوش‌خیم کاهش یافتند.[۳۵] ریو[iii] و همکارانش از H NMR برای بررسی متابولوم نمونه‌های حاصل از FNAB با هدف تشخیص سرطان تیروئید پیش از جراحی استفاده کردند. در این مطالعه، متابولوم ۳۵ نمونه‌ی PTC و ٦۹ نمونه‌ی گره فولیکولار خوش خیم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی، نشان‌دهنده‌ی افزایش مقادیر نسبی لاکتات، کولین، فسفوکولین و گلایسین در نمونه‌های PTC و افزایش مقادیر نسبی سیترات، گلوتامین و گلوتامات در نمونه‌های توموری خوش خیم بود. در این مطالعه، پروفایل مربوط به نمونه‌های BRAF مثبت و BRAF منفی سرطان PTC نیز با یکدیگر مقایسه شدند، اما تفاوت معنی‌داری به لحاظ آماری میان متابولیت‌های موجود در این دو پروفایل یافت نشد.[۳٦] حجم نمونه‌ی مورد استفاده در این مطالعه قابل توجه بود و با توجه به یافته‌های آن می‌توان تجزیه و تحلیل متابولوم نمونه‌های حاصل از FNAB را به عنوان یک روش تشخیصی نسبتا کم تهاجم در تشخیص پیش از جراحی تیروئید و جهت کاهش جراحی‌های غیر ضروری مورد توجه قرار داد.

همان گونه که اشاره شد، طیف سنجی جرمی و روش‌های مبتنی بر آن (مانند MALDI MS) یکی دیگر از روش‌های مورد استفاده برای مقایسه‌ی متابولیت‌های نمونه‌های زیستی مختلف است. در مطالعه‌ای که توسط ایشی‌کاوا[iv] در کشور ژاپن انجام شد، از تصویربرداری طیف سنجی جرمی[v] (IMS) برای بررسی تفاوت میان متابولیت‌های سرطان PTC و متابولیت‌های بافت طبیعی استفاده کردند. یافته‌ها نشان دادند که مقادیر فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین به طور قابل توجهی در نمونه‌های PTC افزایش می‌یابد. در این مطالعه، بیان آنزیم SCD1[vi] در نمونه‌های سرطان پاپیلاری تیروئید به طور قابل توجهی افزایش یافت.[۳۷]

i-Tian
ii-Torregrossa

iii-Ryoo
iv- Ishikawa
v- Imaging mass spectrometry
vi-Stearoyl-CoA desaturase-1

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

گو[i] و همکارانش از روش MALDI MS برای ارزیابی پروفایل‌های لیپیدی مربوط به نمونه‌های سرمی و بافتی به دست آمده از بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم و خوش‌خیم تیروئید استفاده کردند. این بررسی شامل سه گروه سالم، تومورهای خوش‌خیم و تومورهای بدخیم و هدف از این مطالعه تمایز گروه سالم از گروه بدخیم، گروه سالم از گروه خوش‌خیم و گروه خوش‌خیم از گروه بدخیم بود. نتایج به دست آمده از این بررسی نشان دادند که مقادیر ۱۰ نوع چربی (۳ نوع فسفاتیدیل کولین، ٦ نوع فسفاتیدیک اسید و ۱ نوع اسفنگومیلین) تفاوت معنی‌داری را در این سه گروه (در هر دو نمونه‌ی سرمی و بافتی) داشتند. از سوی دیگر، بیان بیش از حد دو آنزیم FNAS[ii] و SCD1 در نمونه‌های بافتی و سرمی گروه تومورهای بدخیم مشاهده شد. این آنزیم‌ها از طریق انتشار از بافت‌های توموری به درون خون نفوذ می‌کنند و مقادیر چربی‌های سرطان‌زا را در نمونه‌های سرمی بیماران PTC افزایش می‌دهند.[۳۸] نتایج حاصل از دو مطالعه‌ی فوق با یکدیگر هم راستا است و هر دو مطالعه افزایش مقدار آنزیم SCD1 را در نمونه‌های بافتی سرطان پاپیلاری تیروئید نشان می‌دهند. در مطالعه‌ای دیگر، برای تهیه‌ی پروفایل متابولوم نمونه‌های سرمی بیماران مبتلا به PTC، گواتر گرهی و نمونه‌های سالم و مقایسه‌ی آن‌ها با یکدیگر، یو[iii] و همکارانش از روش کروماتوگرافی مایع-طیف سنجی جرمی (LC-MS) استفاده کردند. تحلیل آماری چند متغیره، تغییرات معنی‌داری را در مقدار متابولیت‌های مختلف میان این سه گروه نشان داد. نتایج، حاکی از کاهش مقادیر بسیاری از این متابولیت‌ها در سرم بیماران مبتلا به سرطان و گواتر بود. تفاوت عمده‌ی متابولیکی، در متابولیسم چربی‌ها (اسیدهای چرب آزاد که در واکنش‌های بیوشیمیایی مانند اکسیداسیون بتا و سنتز اجسام کتونی مورد استفاده قرار می‌گیرند)، به ویژه مقادیر اسید هیدروکسی بوتیریک در گروه PTC نسبت به دو گروه دیگر مشاهده شد. با توجه به نتایج به دست آمده، محققان اسید هیدروکسی بوتیریک (محصول واسطه در متابولیسم اسیدهای چرب) را به عنوان یک نشانگر بالقوه در تمایز PTC از گواتر گرهی معرفی کردند.[۳۹] در مطالعه‌ای متفاوت، گو و همکارانش از نمونه‌ی بازدم برای بررسی متابولوم آسیب‌های مختلف تیروئید استفاده کردند. برای این بررسی، ۳۹ بیمار مبتلا به PTC، ۲۵ بیمار مبتلا به گواتر گرهی و ۳۲ نفر داوطلب سالم انتخاب شدند و نمونه‌های بازدم از تمام افراد جمع آوری شد. در این مطالعه، برای تعیین پروفایل متابولوم از کروماتوگرافی گازی-طیف سنجی جرمی (GC-MS) استفاده شد. با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، گروه‌های مختلف در موارد ذیل با یکدیگر متفاوت بودند:

- گروه مبتلا به گواتر گرهی و گروه سالم در ۹ متابولیت شامل:
- گروه مبتلا به گواتر گرهی و گروه سالم در ۹ متابولیت شامل:

اسید سولفوروس، سیکلوهگزیل متیل هگزیل استر، ایزولانگیفولین-٥-اُل، ۳،٥-دکادین-۷-ین، ٦-تی بوتیل-۲،۲،۹،۹-تترامتیل، سیکلوهگزانون، ٤-هیدروکسی بوتبریک اسید، فنول و ۲،۲-دی متیل دکان

- گروه PTC و گروه سالم در ۸ متابولیت شامل:

سیکلوهگزانون، ٤-هیدروکسی بوتیریک اسید، فنول، ۲،۲-دی متیل دکانون، اتیل هگزانول، اتیلن گلیکول مونوونیل استر، سیکلوپروپان، ۱-برومو-۱-(۳-متیل-۱-پنتنیدیلن)-۲،۲،۳،۳-تترامتیلن

- و گروه PTC و گروه گواتر گرهی در ٤ متابولیت شامل:

۳-متیل-اُکسیران-۲-ایل-متانول، سیکلوپنتان، ۱،۱،۳-تری متیل-۳-(۲-متیل-۲-پروپنیل) و ترنس-۲-دودسیل-۱-اُل

این متابولیت‌ها نقش بسیار مهمی در طبقه‌بندی آسیب‌های تیروئید داشتند و به نظر می‌رسد که اندازه‌گیری متابولیت‌های فرّار موجود در بازدم به عنوان یک روش غیرتهاجمی می‌تواند برای تشخیص بالینی بیماری‌های تیروئید مورد استفاده قرار گیرد.[٤٠] هم سویی مطالعه‌ی یائو[iv][۳۹] و گو[٤٠] در ارتباط با افزایش مقدار اسید بوتیریک، به ترتیب در نمونه‌های سرمی و تنفس، می‌تواند تاییدکننده‌ی توانایی روش بررسی نمونه‌های تنفسی در تشخیص سرطان‌های تیروئید باشد. اوجاکوسکا[v] و همکارانش برای مقایسه‌ی پروفایل متابولوم تومورهای مختلف تیروئید با پروفایل متابولوم نمونه‌های سالم، از بافت‌های پارافینه و روش GC-MS استفاده کردند. نمونه‌ها شامل بافت‌های FTC، PTC، MTC، ATC، آدنومای فولیکولار و طبیعی

i-Guo
ii- Fatty acid synthase
iii- Yao
iv- Yao
v-Wojakowska

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

بودند. در این مطالعه، متابولوم سرطان با استفاده از مقادیر متغیر اسیدهای چرب و چربی‌ها مشخص شد. نتایج، حاکی از مقادیر بالای استرهای اسیدهای چرب در نمونه‌های سالم در مقایسه با تومورهای تیروئید بود، اما در ارتباط با سرطان MTC چنین تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.[۱۱] در ارتباط با تفاوت مقادیر چربی و اسیدهای چرب در پروفایل بافت‌های توموری و سالم تیروئید، مطالعات مختلف نتایج متفاوتی را ارائه کرده‌اند. در مطالعات انجام گرفته توسط میکولی[۳۰] و دیجا[۳۲] که از روش‌های مبتنی بر NMR استفاده کردند، کاهش مقادیر چربی‌ها در بافت‌های توموری گزارش شد، در حالی که در دو مطالعه‌ی مبتنی بر روش MS[۳۷،۳۹] مقادیر چربی‌ها در بافت‌های توموری افزایش قابل توجهی را نسبت به بافت‌های سالم نشان دادند. مطالعه‌ی دیگری که در آن از روش GC-MS برای بررسی متابولوم سرطان‌های تیروئید استفاده شده است، مطالعه‌ی چن[i] و همکارانش بر روی نمونه‌های PTC و بافت سالم تیروئید است. تغییرات متابولیکی عمده در متابولیسم قندها (کاهش گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز، مانوز، رامنوز و ۲-کتو-دی-گلوکونیک اسید)، متابولیسم نوکلئوتیدها (کاهش مالونیک اسید و افزایش اینوزین) و متابولیسم چربی‌ها (افزایش کلستـــرول و آراشیدونیک اسید) مشاهده شد. در این روش، علاوه بر تهیه‌ی پروفایل متابولوم بافتی، برای تایید بیان ژن‌های آنزیم‌های مرتبط با تغییرات متابولیکی سرطان‌های تیروئید، از روش RT-qPCR[ii] استفاده شد. مقادیر mRNA مربوط به آنزیم‌های گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز، فسفوگلیسرات کیناز-۱، لاکتات دهیدروژناز، پروستاگلاندین اندوپراکسیداز سنتاز-۲ و فسفوگلیسرات دهیدروژناز که از آنزیم‌های مهم در متابولیسم قندها و لیپیدها هستند، در نمونه‌های PTC نسبت به نمونه‌های طبیعی تیروئید افزایش داشت.[۴۱] شانگ[iii] و همکارانش از یک روش مبتنی بر GC-MS به نام کروماتوگرافی در زمان پرواز[iv](GC-TOF-MS)، برای بررسی نشانگرهای بالقوه در تشخیص سرطان‌های تیروئید استفاده کردند. نمونه‌های به کار رفته در این مطالعه، نمونه-های بافتی PTC بود و برای تایید نتایج به دست آمده از روش GC-TOF-MS، از یک روش مبتنی بر LC-MS نیز استفاده شد. در نهایت، اسید اولئیک، اسید لینولئیک، گالاکتینول، سوربیتول، اسید آراشیدونیک، اسید گلوتاریک، مِلیبیوز، گلوکز، یوریدین و ملاتونین به عنوان متابولیت‌های تغییر یافته در نمونه‌های سرطانی معرفی شدند که از میان آن‌ها سوربیتول، گلوکز، گالاکتیول، مِلیبیوز و ملاتونین بیشترین تغییر را نشان دادند. با توجه به این یافته، محققان نتیجه‌گیری کردند که مسیر متابولیسم گالاکتوز، مهم‌ترین مسیری است که پیشروی PTC را تحت تاثیر قرار می‌دهد و آنزیم آلفا-گالاکتوزیداز می‌تواند به عنوان یک هدف بالقوه برای درمان PTC مورد توجه قرار گیرد.[۴۲] در مطالعه‌ی انجام گرفته توســط خو[v] و همکارانــش نیز از دو روش GC-TOF-MS و LC-MS برای بررسی متابولوم سرطان تیروئید استفاده شد. نمونه‌های بافتی توموری و غیرتوموری از ۵۷ بیمار مبتلا به PTC و ۴۸ بیمار مبتلا به تومور خوش‌خیم تیروئید جمع‌آوری شد. نتایج حاصل از مطالعه، حاکی از افزایش متابولیسم پورین و پریمیدین و افزایش مقادیر تورین و هیپوتورین در نمونه‌های PTC بود. مقادیر اسید چرب و اسید صفراوی در هر دو گروه به ویژه در نمونه‌های تومورهای خوش‌خیم افزایش داشت. پروفایل‌های مربوط به متابولوم دو گروه تومورهای خوش خیم و بدخیم در برخی از متابولیت‌ها مشابه و در برخی دیگر به طور قابل توجهی با یکدیگر متفاوت بودند. این امر می‌تواند نشان از مسیرهای متابولیکی مشترک و منحصر به فرد طی تومورزایی از تومورهای خوش‌خیم به تومورهای بدخیم باشد.[۴۳] در مطالعه‌ی دیگری، گو[vi] و همکارانش مقادیر اسیدهای آمینه‌ی آزاد را در نمونه‌های پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان‌های مختلف از جمله سرطان تیروئید را با استفاده از یک تحلیل‌گر اسید آمینه اندازه‌گیری کردند. در نمونه‌های دریافت شده از بیماران مبتلا به سرطان تیروئید، مقادیر ترئونین و آرژنین افزایش و مقادیر آسپارتات، گلوتامات و پرولین کاهش داشت و پژوهش‌گران توانستند با استفاده از این پروفایل میان دو گروه سرطانی و سالم تمایز قائل شوند.[۴۴] جدول یک، خلاصه‌ای از متابولیت‌های مرتبط با سرطان‌های تیروئید را نشان می‌دهد.

۷- نتیجه‌گیری:

در حال حاضـــر، روش FNAB استاندار طلایی برای تشخیص و افتراق سرطان‌های مختلف تیروئید از یکدیگر

i- Chen
ii- Real time quantitative polymerase chain reaction
iii- Shang
iv- Gas chromatography-time of flight mass spectrometry

v-Xu
vi-Gu

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

است. تا به امروز، در کنار تجزیه و تحلیل‌های بافت‌شناسی، آزمون‌های مختلف مولکولی مانند شناسایی جهش‌های ژنتیکی و ارزیابی پروتئین‌ها توسط روش ایمونوهیستوشیمی مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اما هیچ یک از آن‌ها کاربرد واقعی در تشخیص بالینی نداشته‌اند.[۱۱] طی دهه‌های گذشته، زیست شناسی مولکولی و فیزیولوژی برای دست‌یابی به اطلاعات زیست‌مولکولی و عملکردی مورد استفاده قرار گرفتند، اما این راه‌بردها، داده‌های محدودی را ارائه کردند که مولکول‌های هدف و مسیرهای مرتبط را مورد توجه قرار می‌داد و در بررسی کامل و یک پارچه‌ی یک سیستم زیستی، ناتوان بودند. به همین دلیل، توسعه‌ی راه-بردهایی تحت عنوان «اُمیک‌ها»[i] انقلاب عظیمی در این حیطه‌ی علمی ایجاد کرد که امروزه کاربرد بسیار گسترده‌ای در زیست‌شناسی نظام‌نگر[ii] دارند. هدف از اُمیک‌ها، شناسایی مجموعه‌ی کاملی از زیست‌مولکول‌های (ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها) موجود در بافت، سلول، مایعات زیستی یا اندام است که در نهایت حجم عظیمی از داده‌ها را ارائه می‌کنند. این داده‌ها توسط ابزارهای آمار زیستی و بیوانفورماتیکی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.[۴۵] متابولیت‌ها مولکول‌هایی هستند که در نتیجه‌ی واکنش‌های آنزیمی طی فرآیند سوخت و ساز در داخل سلول به وجود می‌آیند و بازتابی از نحوه‌ی عملکرد یک سلول و در نهایت یک اندام خاص هستند.[۴۶] متابولومیک، اُمیکی است که به مطالعه‌ی مجوعه‌ی کاملی از متابولیت‌ها در سلول، بافت یا اندام می‌پردازد.[۴۵] طبق تعریف نکلسون، متابولومیک، اندازه‌گیری کمّی پاسخ سیستم‌های زیستی به تحریکات فیزیوپاتولوژیکی و تغییرات ژنتیکی است.[۴۷] از آن جایی که متابولیت‌ها نقطه‌ی نهایی بیان ژن و فعالیت سلول هستند، متابولومیک روند کلی‌نگری را برای درک فنوتیپ یک اورگانیسم فراهم می‌کند و نقش اساسی در زیست‌شناسی نظام‌نگر دارد.[۴۵] در سال‌های اخیر، مطالعات متابولومیک در پژوهش‌های مربوط به سرطان‌های تیروئید مورد توجه قرار گرفته‌اند و مطالعات مختلفی در این زمینه انجام گرفته است. هدف اصلی متابولومیک، تعیین مقادیر متابولیت‌های موجود در نمونه‌های زیستی و ارتباط افزایش و کاهش مقادیر آن‌ها با علایم بالینی است. از مزایای این مطالعات توانایی استفاده از نمونه‌های جمع‌آوری شده با روش‌های کم تهاجم و یافتن یک نشانگر یا تعیین پروفایل متابولیت‌ها می‌باشد.[۸] به طور کلی روش‌های عمده‌ای که در مطالعات متابولوم سرطان‌های تیروئید مورد استفاده قرار گرفته است، عبارتند از روش‌های مبتنی بر رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (H NMR) و طیف سنجی جرمی (MS). بیشتر مطالعات انجام گرفته، بر روی نمونه‌های بافتی سرطان پاپیلاری تیروئید بود و تعداد اندکی از بررسی‌ها از نمونه‌های سرمی استفاده کرده بودند. علی‌رغم استفاده از روش‌ها و نمونه‌های متفاوت، در تمام این بررسی‌ها تفاوت معنی‌داری میان پروفایل‌های متابولومیک نمونه‌های توموری خوش‌خیم، بدخیم و نمونه‌های سالم کشف شد و متابولیت‌های تغییر یافته در اکثر این مطالعات مشترک بودند. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعات، تغییر در مسیرهای متابولیکی قندها، چربی‌ها و نوکلئوتیدها و در نتیجه تغییر در مقدار متابولیت‌های مربوط به این مسیرها در نمونه‌های توموری تیروئید نسبت به بافت‌های طبیعی مشاهده شد (جدول ۱).

جدول ۱- خلاصه‌ای از مطالعات انجام شده بر روی متابولوم سرطان‌های تیروئید

روش مورد استفاده	متابولیت‌های تغییر یافته	نمونه‌ی مورد استفاده	شماره‌ی منبع
MRS	کولین	بافت	۳۴
HRMSR	چربی‌ها و اسیدهای آمینه	بافت و نمونه‌های FNAB	۳۱
H NMR	آلانین، متیونین، استون، گلوتامات، گلایسین، لاکتات، تیروزین، فنیل آلانین، هیپوگزانتین، سی یلو و میوانیوزیتول	بافت	۱۸
H NMR	چربی‌ها	بافت	۲۱
MALDI MS	مقادیر ۱۰ نوع چربی (۳ نوع فسفاتیدیل کولین، ۶ نوع فسفاتیدیک اسید و ۱ نوع اسفنگومیلین)	بافت و سرم	۳۹
LC-MS	چربی‌ها (اسیدهای چرب آزاد که در واکنش‌های بیوشیمیایی مانند اکسیداسیون بتا و سنتز اجسام کتونی مورد استفاده قرار می‌گیرند)	سرم	۴۰
IMS	فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین	بافت	۳۸
GC-MS	متابولیت‌های فرّار	بازدم	۴۱
GC-MS	اسیدهای چرب و چربی‌ها	بافت	۱۲
GC-MS	قندها (کاهش گلوکز، فروکتوز، گالاکتوز، مانوز، رامنوز و ۲-کتو-دی-گلوکونیک اسید)، متابولیسم نوکلئوتیدها (کاهش مالونیک اسید و افزایش اینوزین) و متابولیسم چربی‌ها (افزایش کلسترول و آراشیدونیک اسید)	بافت	۴۲
(GC-TOF-MS)	سوربیتول، گلوکز، گالاکتیول، میلیبیوز و ملاتونین	بافت	۴۳
GC-TOF-MS LC-MS	پورین، پریمیدین، اسید چرب و اسید صفراوی	بافت	۴۴
تحلیل‌گر اسید آمینه	ترئونین، آرژنین، آسپارتات، گلوتامات و پرولین	پلاسما	۴۵

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

مطالعات متابولومیک، دانش نوپایی در زمینه‌ی کشف زیست‌نشان‌گرهای مولکولی سرطان‌های تیروئید است و توانایی مناسبی در تمایز بدخیمی‌های تیروئید از سایر اختلالات تیروئید را دارد و به نظر می‌رسد که در آینده‌ای نزدیک به عنوان روش‌های تکمیلی در کنار روش‌های مرسوم تشخیص بالینی آسیب‌های تیروئید مورد استفاده قرار گیرند. علاوه بر این، با کشف مسیرهای متابولیکی تغییر یافته در سرطان‌های تیروئید، با هدف قرار دادن آنزیم‌های مختلف دخیل در این مسیرها، اهداف درمانی جدیدی پیش روی محققین قرار خواهند گرفت.

References

1. Nozhat Z, Azizi F, Hedayati M. A Review on Molecular Biomarkers of Thyroid Carcinoma. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences 2015; 25: 154-70. [Farsi]
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer" epidemic": screening and overdiagnosis.N Engl J Med 2014; 371: 1765-7.
3. Pandeya N, McLeod D, Balasubramaniam K, Baade PD, Youl P, Bain C, et al. Increasing thyroid cancer incidence in Queensland, Australia 1982–2008–true increase or overdiagnosis? Clinical endocrinology 2016; 84: 257-64.
4. Nozhat Z, Hedayati M, Azizi F. Thyroid Cancer Epidemic: A Peril or an Alarm? International Journal of Endocrinology and Metabolism 2015; 13.
5. Leenhardt L, Grosclaude P, editors. Epidemiology of thyroid carcinoma over the world. Annales d'endocrinologie; 2011.
6. Wartofsky L, Van Nostrand D. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management: Springer;2016.
7. Faquin WC. The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation. Archives of pathology and laboratory medicine 2008;132: 622-32.
8. Wojtowicz W PD, Balcerzak W, Mlynarz P. Metabolomics Methods as a New Diagnostic Tool for Thyroid Nodules. Metabolomics 2016; 6: 1-6.
9. Fuss TL, Cheng LL. Evaluation of Cancer Metabolomics Using ex vivo High Resolution Magic Angle Spinning (HRMAS) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). Metabolites 2016; 6: 11.
10. Denkert C, BucherE, Hilvo M, Salek R, Oreši M, Griffin J, et al. Metabolomics of human breast cancer: new approaches for tumor typing and biomarker discovery. Genome medicine 2012; 4: 37.
11. Wojakowska A, Chekan M, Widlak P, Pietrowska M. Application of metabolomics in thyroid cancer research. International journal of endocrinology 2015; 2015.
12. Kim WG, Kim WB. Understanding of Cancer Cell Metabolism and Thyroid Cancer. International Journal of Thyroidology 2015;8: 147-52.
13. Curry JM, Tuluc M, Whitaker-Menezes D, Ames JA, Anantharaman A, Butera A, et al. Cancer metabolism, stemness and tumor recurrence: MCT1 and MCT4 are functional biomarkers of metabolic symbiosis in head and neck cancer. Cell Cycle 2013; 12: 1371-84.
14. Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation. Annual review of cell and developmental biology 2011; 27: 441-64.
15. Gill KS, Tassone P, Hamilton J, Hjelm N, Luginbuhl A, Cognetti D, et al. Thyroid Cancer Metabolism: A Review. Journal of thyroid disorders and therapy 2016; 5.
16. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. Nature Reviews Cancer 2011; 11: 85-95.
17. Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. NatureReviews Cancer 2011;11:835-48.
18. Oskouie AA, Taheri S. Recent developments and application of metabolomics in cancer diseases. Journal of Paramedical Sciences 2015; 6.
19. Farrokhi Yekta R, Rezaie Tavirani M, Arefi Oskouie A, Mohajeri-Tehrani M,Soroush A. The metabolomics and lipidomics window into thyroid cancer research. Biomarkers 2016: 1-9.
20. Miccoli P, Torregrossa L, Shintu L, Magalhaes A, Chandran J, Tintaru A, et al. Metabolomics approach to thyroid nodules: A high-resolution magic-angle spinning nuclear magnetic resonance–based study. Surgery 2012; 152: 1118-24.
21. Fancy S-A, Rumpel K. GC-MS-based metabolomics. Biomarker Methods in Drug Discovery and Development 2008: 317-40.
22. Lu W, Bennett BD, Rabinowitz JD. Analytical strategies for LC–MS-based targeted metabolomics. Journal of Chromatography B 2008; 871: 236-42.
23. Theodoridis G, Gika HG, Wilson ID. LC-MS-based methodology for global metabolite profiling in metabonomics/metabolomics. TrAC Trends in Analytical Chemistry 2008; 3; 251-60.
24. Ly A, Buck A, Balluff B, Sun N, Gorzolka K, Feuchtinger A, et al. High-mass-resolution MALDI mass spectrometry imaging of metabolites from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Nature protocols 2016; 11: 1428-43.
25. Wojakowska A, Chekan M, Marczak u, Polanski K, Lange D, Pietrowska M, et al. Detection of metabolites discriminating subtypes of thyroid cancer: molecular profiling of FFPEsamples using the GC/MS approach. Molecular and cellular endocrinology 2015; 417: 149-57.
26. Ustun B, Chhieng D, Prasad ML, Holt E, Hammers L, Carling T, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: accuracy of FNA diagnosis and implicationsfor patient management. Endocrine pathology 2014; 25: 257-64.
27. Jin L, Sebo TJ, Nakamura N, Qian X, Oliveira A, Majerus JA, et al. BRAF mutation analysis in fine needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid. Diagnostic Molecular Pathology 2006; 15; 136-43.
28. Boufraqech M, Patel D, Xiong Y, Kebebew E. Diagnosis of thyroid cancer: state of art. Expert opinion on medical diagnostics 2013; 7: 331-42.
29. Nozhat Z, Hedayati M, Pourhassan H. Signaling pathways in medullary thyroid carcinoma: therapeutic implications. International Journal of Endocrine Oncology. 2016; 3: 299-312.
30. Jordan KW,Adkins CB, Cheng LL, Faquin WC. Application of magnetic-resonance-spectroscopy-based metabolomics to the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Acta cytologica 2011; 55: 584-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

31. Elshafey R, Elattar A, Mlees M, Esheba N. Roleof quantitative diffusion-weighted MRI and 1 H MR spectroscopy in distinguishing between benign and malignant thyroid nodules. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine 2014; 45: 89-96.
32. Deja Sa, Dawiskiba T, Balcerzak W, Orczyk-Pawi owicz M, G ód M, Pawe ka D, et al. Follicular adenomas exhibit a unique metabolic profile. 1 H NMR studies of thyroid lesions. PLoS One 2013; 8: e84637.
33. Gupta N, Goswami B, Chowdhury V, Ravishankar L, Kakar A. Evaluation of the role of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of follicular malignancies of thyroid. Archives of Surgery 2011; 146: 179-82.
34. Tian Y, Nie X, Xu S, Li Y, Huang T, Tang H, et al. Integrative metabonomics as potential method for diagnosis of thyroid malignancy. Scientific reports 2015; 5: 14869.
35. Torregrossa L, Shintu L, Nambiath Chandran J, Tintaru A, Ugolini C, Magalha es Ar, et al. Toward the reliable diagnosis of indeterminate thyroid lesions: a HRMAS NMR-based metabolomics case of study. Journal of ProteomeResearch 2012; 11: 3317-25.
36. Ryoo I, Kwon H, Kim SC, Jung SC, Yeom JA, Shin HS, et al. Metabolomic analysis of percutaneous fine-needle aspiration specimens of thyroid nodules: Potential application for the preoperative diagnosis of thyroid cancer. Scientific Reports 2016; 6.
37. Ishikawa S, Tateya I, Hayasaka T, Masaki N, Takizawa Y, Ohno S, et al. Increased expression of phosphatidylcholine (16: 0/18: 1) and (16: 0/18: 2) in thyroid papillary cancer. PLoS One 2012; 7: e48873.
38. Guo S, Qiu L, Wang Y, Qin X, Liu H, He M, et al. Tissue imaging and serum lipidomic profiling for screening potential biomarkers of thyroid tumors by matrix-assisted laser desorption/ionization-Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. Analytical andbioanalytical chemistry 2014; 406: 4357-70.
39. Yao Z, Yin P, Su D, Peng Z, Zhou L, Ma L, et al. Serum metabolic profiling and features of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter. Molecular BioSystems 2011; 7: 2608-14.
40. Guo L, Wang C, Chi C,Wang X, Liu S, Zhao W, et al. Exhaled breath volatile biomarker analysis for thyroid cancer. Translational Research 2015; 166: 188-95.
41. Chen M, Shen M, Li Y, Liu C, Zhou K, Hu W, et al. GC-MS-based metabolomic analysis of human papillary thyroid carcinoma tissue. International journal of molecular medicine 2015; 36: 1607-14.
42. Shang X, Zhong X, Tian X. Metabolomics of papillary thyroid carcinoma tissues: potential biomarkers for diagnosis and promising targets for therapy. Tumor Biology 2016; 37: 11163-75.
43. Xu Y, Zheng X, Qiu Y, Jia W, Wang J, Yin S. Distinct metabolomic profiles of papillary thyroid carcinoma and benign thyroid adenoma. Journal of proteome research 2015; 14: 3315-21.
44. Gu Y, Chen T, Fu S, Sun X, Wang L, Wang J, et al.Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. Journal of translational medicine 2015; 13: 35.
45. Sussulini A, editor. Metabolomics: From Fundamentals to Clinical Applications. Springer; 2017 Feb 25.
46. Harris E. Biochemical Facts Behind The Definition And Properties Of METABOLITES.2014.
47. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. Xenobiotica 1999; 29: 1181-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]

ReviewArticle

Metabolomics and Thyroid Cancers: New Approaches for Biomarkers Discovery

Nozhat Z[1], Hedayati M[1], Azizi F[2]

[1]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, & [2]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 06/05/2017 **Accepted**: 18/07/2017

Abstract

Introduction: Thyroid cancer is the most common malignancy of endocrine systems. Nowadays, Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) is the gold standard in the diagnosis of thyroid cancers. Despite the high accuracy of this method, roughly 20-30 % of patients have indeterminate cytological results and surgery (histo pathological examination) is required for final confirmation of malignancy, a limitation, for which the need to provide a non-invasive approach seems necessary. Metabolomics is the study of a complete set of metabolites in biologic samples and compared to normal cells, metabolites in cancer cells show alterations. This article reviews the role of metabolomics i.e studies in the discrimination and diagnosis of thyroid cancers. Materials and Methods: A literature search was performed in main databases including PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus and Sciencedirect in a 7-year time frame from 2010 to 2017. All the articles obtained were in English. Results: Nuclear magnetic resonance (NMR) - and mass spectrometry (MS) - based techniques are the main methods in metabolomic studies, and based on the results of these studies, changes in carbohydrates, lipids and nucleotides' metabolic pathways and the resulting metabolite alterations observed in thyroid tumors were compared with normal tissues. Conclusion: It seems that in the near future, metabolomic studies, besides conventional methods will be used for diagnosis and differentiation of different types of thyroid cancers and will most likely introduce altered metabolic pathways as therapeutic targets.

Keywords: Thyroid cancer, Biomarker, Metabolomic, Metabolomic Profile, Diagnosis, Metabolome

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.3.1.1]