مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۹۷ ـ ۲۸۳ (مرداد ـ شهریور ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

مروری کلی بر دستگاه ایمنی در سرطان‌های تیروئید

دکتر معصومه محمدی[۱]، دکتر علیرضا جلالی[۱]، دکتر نریمان مصفا[۲]

۱) مرکز تحقیقات بالینی سرطان، بیمارستان میلاد، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. **نشانی مکاتبه با نویسنده مسئول:** تهران، بزرگراه همت، جنب برج میلاد، بیمارستان میلاد، برج مرکزی، طبقه ۱۲، مرکز تحقیقات بالینی سرطان، کدپستی : ۱۴۴۹۶۱۴۵۳۱، دکتر معصومه محمدی؛
e-mail: mgm8362@gmail.com

چکیده

مقدمه: توانایی فرار سلول‌های توموری از پاسخ ایمنی میزبان و سازگاری آن‌ها با شرایط مختلف، کنترل و درمان سرطان را به یک چالش پیچیده بدل کرده است. هدف از این مطالعه مروری جمع‌آوری یافته‌های مرتبط با چگونگی تاثیر دستگاه ایمنی بر بروز و پیشرفت بدخیمی و تعیین وضعیت بالینی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید می‌باشد. مواد و روش‌ها: گردآوری و جمع‌بندی اطلاعات از پژوهش‌های انجام شده در ارتباط با ایمنی‌شناسی سرطان تیروئید؛ با استفاده از واژگان کلیدی مناسب: سرطان‌های تیروئید مدولاری، پاپیلاری، فولیکولار و آناپلاستیک، انواع سلول‌های ایمنی، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، پیشرفت بیماری، مسیرهای پیام‌رسان سلولی، پروتوانکوژن، ژنتیک و اپی‌ژنتیک است که در پایگاه‌های اطلاعاتی سید، مگ ایران، پابمد، اسکاپوس، گوگل اسکولار و پایگاه داده وب او ساینس بررسی شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده ۹۹ مقاله که بیشترین ارتباط را با اهداف این مطالعه داشتند بدون محدودیت زمانی؛ نتخاب و مطالعه شدند. یافته‌ها: وجود سلول‌های ایمنی و ساختار و ترکیبات مولکولی سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های ریز محیط تومور می‌تواند نقش دستگاه ایمنی را در شروع و پیشرفت تومور توضیح دهد. همچنین تعادل میان فعالیت ضد توموری و حتی محرک توموری سلول‌های ایمنی؛ که به محیط تومور انتشار می‌یابند، ممکن است در پیش اگهی سرطان دخیل باشد. نتیجه‌گیری: سلول‌ها و واسطه‌های دستگاه ایمنی موجود در ریز محیط اطراف تومور، در بروز و پیشرفت بدخیمی موثر هستند. شناخت دقیق ریز محیط اطراف تومور و عناصر موثر در این محیط، می‌تواند علاوه بر تعیین وضعیت بالینی بیماران، در درمان سرطان تیروئید نیز کمک شایانی بنماید.

واژگان کلیدی: سلول‌های ایمنی، سرطان تیروئید، سایتوکاین، کموکاین، پیشرفت بیماری
دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۶/۱۴ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۱۰/۲۴ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۹

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی عروقی در جهان است و هزینه‌های زیادی را به نظام سلامت تمام جوامع تحمیل می نماید. با پیشرفت علوم مختلف؛ به ویژه ایمنی شناسی سرطان، مباحثی مانند سازوکارهای تومورزایی، راه‌های مقابله با تومور، درمان‌های موفق و کاهش اثرات جانبی درمان‌ها، مورد توجه پژوهش‌گران قرار گرفته است. هم اکنون پژوهش‌های هدفمند و بنیادی فراوانی در زمینه ایمنی‌شناسی سرطان در حال انجام است. هدف نهایی این‌گونه مطالعات یافتن راهی برای تقویت ایمنی ذاتی، سلولی، هومورال و مهار سازوکارهای سرکوب پاسخ ایمنی توسط تومور، فرار تومور از پاسخ ایمنی و کنترل رشد تومور است.[۱]

شیوع سرطان تیروئید، به عنوان فراوان‌ترین سرطان غدد درون‌ریز، در جهان رو به افزایش است.[۲] ارتباط بین التهاب مزمن و بروز سرطان تیروئید، نقش مجموعه‌ای از سلول‌ها و واسطه‌های ایمنی ویژه را در زمینه پیشرفت و نتایج بالینی (پیش آگهی و حتی پاسخ به درمان) سرطان تیروئید تایید می‌کند. به طور کلی دستگاه ایمنی نقش کلیدی در شروع و پیشرفت سرطان دارد و برای توسعه تومورها، لازم است که سلول‌های سرطانی توانایی فرار از تخریب توسط دستگاه

ایمنی را به دست آورند. هم مطالعات برون‌تنی[i] و هم مطالعات درون‌تنی[ii] نشان داده است که سلول‌های تومور تیروئید می‌توانند با ایجاد یک ریزمحیط سرکوب‌کننده ایمنی از پاسخ ایمنی جلوگیری کنند ازجمله، با به کارگیری سلول‌های سرکوبگر دستگاه ایمنی مانند ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs)[iii]، مست سل‌های مرتبط با تومور (TAMCs)[iv]، سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSC)[v]، نوتروفیل‌های مرتبط با تومور (TANs)[vi]، سلول‌های T تنظیمی (Tregs)[vii] و یا با بیان نقاط بازرسی ایمنی منفی مانند لیگاند مرگ بر نامه‌ریزی شده (PD-L1)[viii]، پروتئین مرتبط با لنفوسیت T کشنده ٤ (CTLA-4)[ix] و یا با کمک آنزیم‌های سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی مثل ایندول‌آمین ۲،۳-دی_اکسیژناز ۱(IDO1)[x] در فرار سلول‌های سرطانی تیروئید از تخریب کمک کرده و به این ترتیب دستگاه ایمنی می‌تواند در پیش آگهی و پیشرفت بدخیمی دخیل باشد.[۳]

در این مقاله مروری، سعی شده به یافته‌هایی که به توضیح چگونگی عملکرد دستگاه ایمنی در پیشرفت و بدخیمی و نتایج بالینی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید تاثیر می‌گذارد، از جمله عوامل اصلی ریز محیط تومور که نقش مهمی در حفاظت تومور از پاسخ‌های ایمنی دارد، اشاره شود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مرور نقلی[xi] است. نتایج به چاپ رسیده از پژوهش‌های انجام شده در ارتباط با ایمنی‌شناسی سرطان تیروئید و پاسخ‌های ایمنی که نقش مهمی در پیشرفت سرطان دارند و ممکن است در تشخیص تومور بدخیم کمک‌کننده باشند، برای استخراج و جمع‌بندی اطلاعات مورد استفاده قرار گرفتند.

با استفاده از ترکیبی از واژه‌های کلیدی از جمله سرطان‌های تیروئید مدولاری (MTC)[xii]، پاپیلاری(PTC) [xiii]، فولیکولار (FTC) [xiv] و آناپلاستیک(ATC) [xv]، انواع سلول‌های ایمنی، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، متاستاز، پیشرفت، مسیرهای پیام‌رسان سلولی، پروتوانکوژن، ژنتیک و اپی-ژنتیک بدون هیچ گونه محدودیت زمانی در پایگاه‌های اطلاعاتی سید[xvi]، مگ ایران[xvii]، پابمد[xviii]، اسکوپوس[xix]، گوگل اسکولار[xx] و پایگاه داده وب او ساینس[xxi] بررسی شدند. سپس مقالات متناسب با هدف مطالعه؛ که شامل مقالات اصیل و مروری بودند، بر اساس عنوان، انتخاب شدند. در مرحله بعد خلاصه و سپس متن کامل مقالات مورد مطالعه قرار گرف و مقالات مرتبط وارد مطالعه شدند. مطالعاتی نیز از طریق جستجوی دستی از مراجع مقالات مرتبط و برخی مطالعات مروری، شناسایی و بررسی شدند. مقالاتی که با هدف مطالعه ارتباط نداشتند از مطالعه حذف و در نهایت بر اساس معیارهای ورود و خروج، متن ۱۳۱ مقاله واجد شرایط به طور کامل مطالعه و در نهایت از ۹۹ مقاله در این مطالعه مروری استفاده شد.

همه‌گیری و عوامل خطر سرطان تیروئید:

سرطان تیروئید حدود ۹۰٪ از بدخیمی‌های غدد درون‌ریز و ۷۰٪ از مرگ‌های سرطان غدد درون‌ریز را به خود اختصاص داده است که متاسفانه در دهه اخیر شیوع این سرطان رو به افزایش است. عوامل خطر مطرح در این سرطان، جنسیت مونث، داشتن گواتر یا گره‌های تیروئید[xxii]، سابقه خانوادگی، کمبود ید، چاقی و قرار داشتن در معرض اشعه‌های یونیزان می‌باشد.[٤] به طور کلی سرطان‌های تیروئید به دو گروه عمده؛ سرطان‌های مشتق از سلول‌های فولیکولار و سرطان‌های مشتق از سلول‌های پارافولیکولار طبقه‌بندی می‌شوند. گروه اول شامل سرطان‌های پاپیلاری)، فولیکولار و آناپلاستیک و گروه دوم شامل سرطان مدولاریمی‌باشد. بیش از ۹۰٪ سرطان‌های تیروئید ناشی از سلول‌های فولیکولار و کمتر از ۳ درصد آن‌ها مربوط به سلول‌های پارافولیکولار است.[٥]

i-In Vitro
ii-In Vivo
iii-Tumor-associated Macrophage
iv-Tumor-associated Mast Cell
v-Myeloid-derived Suppressor Cell
vi-Tumor Associated Neutrophil
vii-Regulatory T cell
viii-Programmed Death-Ligand 1
ix-T-lymphocyte Associated Protein 4
x-Indoleamine 2,3-dioxygenase 1
xi-Narrative Review
xii-Medullary Thyroid Carcinoma
xiii-Papillary Thyroid Carcinoma

xiv-Follicular Thyroid Carcinoma
xv-Anaplastic Thyroid Carcinoma
xvi-Sid
xvii-Magiran
xviii-PubMed
xix-Scopus
xx-Google Scholar
xxi-ISI Web of Science Database
xxii-Thyroid nodule

ژنتیک سرطان تیروئید

سرطان تیروئید بر اساس سطح تمایز سلولی به دو گروه تقسیم میشوند. گروه تمایز یافته[i] که نوع پاپیلاری و فولیکولار در این دسته قرار می‌گیرند، و گروهی که به خوبی تمایز نیافته‌اند[ii] و شامل کارسینوم آناپلاستیک تیروئید می‌شود. به طور کلی مشخص شده است که سلول‌های سرطانی هر چه سطح تمایز کمتری داشته باشند، قدرت تهاجم بیشتری خواهند داشت.[۵]

سرطان پاپیلاری تیروئید شایع‌ترین سرطان تیروئید است و ۸۰-۷۰ ٪موارد را شامل می‌شود. گسترش و پیشرفت به غدد لنفاوی در این نوع سرطان نیز بیشتر از سایر انواع است. سرطان فولیکولار تیروئید با شیوع حدود ۱۰-۵ ٪ است. این دو نوع سرطان نتایج درمانی خوبی را نشان می‌دهند. سرطان آناپلاستیک تیروئید شیوع کمتری دارد (۵-۲ ٪) ولی بسیار تهاجمی و کشنده است.[۶]

سرطان پاپیلاری به دنبال جهش در ژن‌های مسیر سیگنالینگ PI3K-AKT[iii]و MAPK[iv] از قبیل ژن RET (بیان‌کننده پروتوانکوژن رسیتور تیروزین کینازی ret) و همچنین ژن‌های RAS و BRAF رخ می‌دهد.[۷]

یک مقایسه چند منظوره جامع که بر روی ٤٩٦ مورد سرطان پاپیلاری انجام شده است نشان داده که بیشترین تغییرات ژنتیکی مربوط به ژن‌های RAS و BRAF است که بیانگر نقش اصلی آن‌ها در شروع سرطان پاپیلاری تیروئید امی‌باشد. در این مطالعه مشخص شده است که سرطان پاپیلاری را می‌توان به دو زیر گروه تقسیم کرد: زیرگروه اول شامل مواردی است که در آن ژن BRAF دچار جهش شده، سلول‌ها کمتر تمایز یافته‌اند، بسیار هتروژن هستند و ژن‌های پایین دست مسیر فعال‌سازی MAPK بیان بیشتری دارند. زیر گروه دوم شامل مواردی است که با جهش ژن RAS همراه هستند، سلول‌ها تمایز بهتری را نشان می‌دهند و پیش‌آگهی بیماری نیز مطلوبتر است.[۸]

در سرطان فولیکولار تیروئید اغلب جهش در ژن‌های PAX8/PPARγ[v] دیده می‌شود. هم‌چنین مواردی از جهش‌های سوماتیک در ژن‌های PTEN[vi] و PI3KCA[vii] در این نوع از سرطان گزارش شده است. هم‌چنین گزارش شده است که جهش جرم لاین ژن PTEN می‌تواند عاملی برای ایجاد سرطان فولیکولار در مبتلایان به سندروم کاودن[viii] باشد.

سرطان‌های تمایز نیافته تیروئید و آناپلاستیک با جهش در PIK3CA, TP53[ix] و CTNNB1[x] همراه هستند. هم‌چنین در موارد گسترش یافته سرطان تیروئید جهش در ژن AKt1 هم مشاهده می‌شود. اخیراً تغییرات ژنتیکی دیگری از قبیل جهش در ژن‌های ETV6/NTRK3, STRN/ALK و TERT در ارتباط با سرطان‌های تیروئید نیز شناسایی شده است.[۹]

سرطان مدولاری تیرویید از بدخیم‌ترین انواع سرطان تیرویید است و تا ۱۰ درصد کل انواع این بیماری را شامل می‌شود. هفتاد و پنج درصد موارد سرطان مدولاری تک‌گیر هستند و فقط ۲۵ درصد از طریق توارث مبتلا می‌شوند.[۱۰] در موارد وراثتی، توارث به صورت اتوزوم غالب است و جهش‌های افزایش عملکرد پروتوآنکوژن RET و همچنین تغییرات اپی-ژنتیکی مختلفی در ارتباط با ایجاد آن شناسایی شده‌اند.[۱۱،۱۲]

واسطه‌های ایمنی در سرطان تیروئید

۱- سایتو کاین‌ها

ترشح سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های فولیکولار تیروئید و به میزان بیشتری توسط سلول‌های ایمنی انتشار یافته به داخل تومورانجام می‌شود. این مواد در بیماری‌زایی ناهنجاری‌های خودایمنی نقش داشته و به شروع و گسترش سرطان تیروئید هم کمک می‌کنند.[۱۳]

اینترلوکین ۱ (IL-1) یکی از عوامل مروج رشد تومور از طریق القاء ژن‌های موثر در گسترش و پیشرفت سرطان مثل ژن MMP[xi] و ژن‌های موثر در رگزایی مثل CXCL8/IL-8، VEGF[xii] و همچنین القای سایتوکاین‌های IL-6، TGF-α[xiii] و TGF-β[xiv] باشد. اینترلوکین ۱ سلول‌های تیروئید را تحریک به تکثیر نموده ضمن این‌که در محیط آزمایشگاهی این سلول‌ها را وادار به تولید IL-8 می‌نماید در مطالعه‌ای که روی ۱۱۵ نفر بیمار مبتلا به اختلالات مختلف تیروئید و ۳۰

i-Well-differentiated
ii-Poorly Differentiated
iii-Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT
iv-Mitogen-activated Protein Kinases
v-Paired Domain Transcription Factor 8 and the Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Gene
vi-Phosphatase and Tensin Homolog
vii-Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
viii-Cowden
ix-Transformation-related Protein 53
x-Catenin beta-1 gene
xi-Matrix Metalloproteinase
xii-Vascular Endothelial Growth Factor
xiii-Transforming Growth Factor Alpha
xiv-Transforming Growth Factor Beta

مورد شاهد سالم انجام شد مشخص گردید که در التهاب تیروئید همراه با تحلیل رفتگی[i] میزان IL-1 بیشتر و در سرطان پاپیلاری میزان IL-1 در سرم کمتر از موارد شاهد سالم بود.[۱۴] در مطالعه دیگری میزان IL-1 در سرطان فولیکولار و آناپلاستیک بیشتر بود.[۱۵،۱۶]

اینترلوکین‌های ۳ و ٤ نیز سایتوکاین‌هایی هستند که نقش مهمی در ایمنی اکتسابی یا ثانویه دارند. منشا اولیه IL-4 سلول‌های Th2، بازوفیل‌ها و T های کمک‌کننده فولیکولار (Tfh)[ii] هستند. در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است تفاوت معنی‌داری در مقدار IL-4 سرم بین افراد مبتلا به سرطان تیروئید و افراد شاهد وجود داشته است.[۱۵] قرار گرفتن در معرض IL-4 یا IL-3 باعث فعال‌سازی تیپ ۲ ماکروفاژها (M2) و ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAM) در سرطان تیروئید می‌شوند. اخیراً رابطه‌ای بین تابش اشعه یونیزه‌کننده[iii] با میزان IL-3 و استرس اکسیداتیو القاگر آسیب به DNA در سلول‌های تیروئید مشاهده شده است. در معرض قرار دادن سلول‌های تیروئید با اشعه یونیزه کننده باعث تولید IL-3 می‌شود که به نوبه خود تولید استرس اکسیداتیو القاگر آسیب به DNA را از طریق فعال‌سازی p38 MAPK افزایش می‌دهد. این سازوکار ممکن است پاسخی برای بی‌ثباتی ژنتیکی و ظهور کلون‌های نئوپلاستیک باشد.[۱۶]

اینترلوکین ۱۰ (IL-10) یک سایتوکاین چنداثر[iv] است که پاسخ ایمنی را در محیط داخل تومور به سمت Th2 می‌برد. ماکروفاژهای مرتبط با تومور و حتی خود سلول‌های توموری توانایی تولید IL-10 را دارند. در یک مطالعه که سطح سرمی IL-10 را بین ۳۰ نمونه خون محیطی مبتلایان به سرطان پاپیلاری، که داری گره‌های گواتر هم بودند، و گروهی که فقط گواتر نودولدار داشتند مقایسه کرد، مشخص شد که سطح سرمی IL-10 در گروه مبتلا به سرطان پاپیلاری به طور معنی‌داری بالاتر بود.[۱۷] همچنین در مطالعه دیگری که در محیط آزمایشگاهی روی سلول‌های سرطانی انجام شد مشخص گردید که این سلول‌ها با تولید IL-4 و IL-10 باعث افزایش بیان ژن‌ها و پروتئین‌های ضد مرگ سلولی[v] از قبیل PED/PEA-15، cFLIP، Bcl-xL، Bcl-2 می‌شوند.[۱۸]

اینترلوکین-۲٤ (IL-24) عضوی از خانواده سایتوکاین‌های IL-10 است و نقش مهاری قوی در رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی دارد.[۱۹] این سایتوکاین از سلول‌های تیروئید موش‌های تراریخته RET/PTC3 بیان می‌شود و سلول‌های بیان‌کننده RET/PTC3 را از تغییر و سرطانی شدن محافظت می‌کند. در تومورهای تمایز نیافته که این اینترلوکین کم بیان می‌شود شاهد کاهش بیان RET/PTC3 هستیم که گواهی ر نقش مهاری IL-24 در گسترش سرطان است.[۲۰]

اینترلوکین-٦ نیز سایتوکاینی است که در تنظیم تکثیر و متابولیسم سلول‌ها نقش دارد. اینترلوکین ٦ و لیگاند مرگ سلولی برنامه ریزی شده ۱ (PD-L1)[vi] در سرطان تیروئید به شدت بیان می شوند و با شدت بیماری ارتباط دارند.[۲۱] در مطالعه‌ای که در محیط رویی سلول‌های سرطانی تیروئید انجام شد، مشخص گردید ماست سل در این محیط افزایش داشته که عامل ترشح و افزایش IL-6 در این محیط بوده است ضمن این‌که مشخص شد IL-6 به تبدیل سلول‌های اپیتلیال به مزانشیمال و سرطانی شدن سلول های تیروئید کمک می‌کند.[۲۲]

فاکتور رشد توموری بتا[vii] (TGF-β)، سایتوکاینی است که به میزان زیادی در سرطان‌های بدخیم بیان می‌شود. سلول‌های دندریتیک با ترشح این سایتوکاین باعث افزایش سلول‌های T تنظیمی[viii] می‌شوند. همچنین TGF-β با افزایش بیان Foxp8 در سلول‌های TCD8+ باعث مهار فعالیت ضد توموری سلول‌های T می‌شود.[۲۳] نتایج مطالعه‌ای که روی موش‌های BRAF ترانسژنیک مبتلا به سرطان پاپیلاری انجام شده است نشان داده که TGF-β ترشح شده از سلول‌های تیروئید و ماکروفاژهای مرتبط با تومور به تهاجمی شدن سلول‌های سرطانی تیروئید، تبدیل سلول‌های اپیتلیال به مزانشیمال و ایجاد سرطان نوع تمایز نیافته، کمک می‌کند.[۲٤] در مطالعه بر روی نمونه‌های انسانی نیز مشخص شده است که در سرطان پاپیلاری بدون موتاسیون در ژن BRAF، بیان TGF-β افزایش داشته است.[۲۵]

اینترلوکین-۱۷ (IL-17) عمدتاً توسط سلول‌های Th17CD4+ ترشح می‌شود هر چند که از سلول‌های Tc17CD8+ انسانی هم ترشح می‌شود. پاسخ این سایتوکاین

i-Atrophic Autoimmune Thyroiditis (AAT)
ii-T Follicular Helper Cells
iii-IR: Ionizing Radiation
iv-Pleiotropic
v-Anti-apoptotic Proteins

vi-Programmed Cell Death Ligand 1
vii-Transforming Growth Factor Beta (TGF-β)
viii-Regulatory T cell

در سرطان‌های مختلف متفاوت است؛ به طوری‌که در برخی فعالیت ضد توموری دارد و در برخی دیگر محرک تومور است. فعالیت تومورزایی IL-17 به دنبال تحریک رگ‌زایی و فعال کردن سلول‌های مهارگر ایمنی مشتق از میلوئید (MDSC)[i] رخ می‌دهد. اینترلوکین-۱۷ در بیماران سرطان تیروئید هم در مقایسه با گروه شاهد سالم سطح سرمی بالاتری دارد ضمن این‌که تعداد سلول‌های Th17CD4+ هم بیشتر بوده است.[۲۶]

IL-21 اینترلوکین ۲۱ (IL-21) نیز یکی از سایتوکاین‌هایی است که در سرطان تیروئید افزایش دارد. در مطالعه‌ای که روی ۶۱۵ بیمار مبتلا به سرطان تیروئید و ۶۰۰ فرد سالم انجام شد مشخص گردید که IL-21 سطح بالاتری در بیماران داشته و برخی از پلی‌مورفیسم‌های پروموتور آن با خطر پیشرفت سرطان در اتباط است.[۲۷]

خانواده اینترفرون‌ها از جمله تیپ ۱ (IFN-α/β)، تیپ ۲ (IFNγ) و تیپ ۳ (IFN-λ/s) توانایی القای مرگ در سلول‌های سرطانی را دارند و محورهای مراقبت ایمنی[ii] از سرطان را کنترل می‌کنند.[۲۸] IFNγ تمایز سلول‌های Th1 و ماکروفاژهای M1 را القا و تسریع می‌کند.[۲۹] تیپ ۱ از اینترفرون‌ها هم باعث افزایش القای سلول‌های دندریتیک و سلول‌های +TCD8 و سلول‌های کشنده طبیعی می‌شوند ولی سلول‌های سرکوب‌گر ایمنی Treg را کاهش می‌دهند.[۳۰] در سرطان تیروئید تیپ ۱ و ۲ اینترفرون‌ها در محیط آزمایشگاهی بیان مولکول‌های MHC-I در سلول‌های سرطانی تیروئید انسانی را افزایش داده بنابراین مانع از فرار سلول‌های سرطانی تیروئید از ایمنی و تقویت توانایی سلول‌های سرطانی به تخریب توسط ایمنی می‌شوند.[۳۳،۳۴]

به طور خلاصه، اینترلوکین‌ها تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی تیروئید را تنظیم می کنند و می‌توانند در تشخیص بیماری‌های خوش‌خیم و بدخیم تیروئید، پیش‌بینی خطر تومورزایی، ارزیابی پیش آگهی و نظارت بر عود سرطان تیروئید کاربرد داشته باشند.[۳۱] از مهم‌ترین سایتوکاین‌های موثر در رگزایی و گسترش سرطان TGFα، IL-17، IL-6، IL-1 و TGFβ هستند.

هم‌چنین IL-10، IL-4، IL-3 و IL-21 با فعال‌سازی ماکروفاژها و سلول‌های T مرتبط با تومور، منجر به بی‌ثباتی ژنتیکی و ظهور کلنی‌های نئوپلاستیک می‌شوند که در سرطان‌های تیروئید در مقایسه با افراد سالم بیان بیشتری داشته‌اند. در مقابل IL-24 و خانواده اینترفرون‌ها هم که در سرطان‌های تیروئید بیشتر بیان شده‌اند با القای توانایی مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، محور مراقبت ایمنی با سرطان را کنترل می‌کنند.

۲- کموکاین‌ها

کموکاین‌ها مولکول‌های کوچکی شبیه سایتوکاین‌ها هستند و در القای رگزایی نقش دارند.[۳۲] به طور کلی سلول‌های تیروئید کموکاین‌های CXCL10[iii]، CXCL9، IL-8 CXCL8، CXCL1 و CXCL11 را در هر شرایطی تولید می‌کنند.[۳۳] اما در سلول‌هایی سرطانی تیروئید به دنبال فعال شدن مسیر MAPK توسط انکوژن‌های RET، RAS و BRAF تولید این کموکاین‌ها دستخوش تغییر می‌شود. البته در سرطان پاپیلاری CXCL9 و CXCL11 اثر ضد تکثیری قابل توجهی در سلول‌های PTC ایجاد و مهاجرت را در سلول‌های PTC مهار می‌کنند.[۳۴]

طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی تیروئید نوع پاپیلاری و آناپلاستیک در شرایط پایه IL-8 را ترشح و در شرایط التهاب IL-1 و TNFα را آزاد می‌کنند.[۳۵] القای انوکوژن RET/PTC در سلول‌های تیروئید باعث بیان و ترشح CCL2, CCL20 و IL-8 شده همان‌گونه که در نمونه‌های PTC هم بیان بیشتری از آن‌ها مشاهده شده است.[۳۶] موزا[iv] و همکارانش در مطالعه‌ای میزان CCL2 و IL-8 را در نمونه‌های بافت PTC، بافت ملتهب تیروئید و بافت طبیعی اندازه‌گیری نمودند و مشاهده کردند که مقادیر در بافت PTC بیشتر از بقیه بوده است. هم‌چنین آنان دریافتند که میزان IL-8 در بافت طبیعی و ملتهب تیروئید یکسان بود و بنابراین پیشنهاد دادند که این کموکاین نقش بسزایی در التهاب همراه با سرطان دارد.[۳۷] در مدل حیوانی پیوند شده با بافت سرطانی تیروئید، IL-8 باعث رشد و پیشرفت تومور از طریق فعال‌سازی مسیر NF-kB شد.[۳۸] گالدیرو[v] و همکارانش در مطالعه‌ای با به کارگیری آدنوویروس dl922-947 توانستند میزان CCL2 و IL-8 را در سلول‌های ATC کاهش دهند که به دنبال آن میزان رگزایی و تهاجم در این سلول‌ها کاهش یافت که تاییدی است بر نقش IL-8 در رگزایی و گسترش تومور.[۳۹]

i-Myeloid-derived Suppressor Cell
ii-Immune-surveillance

iii-Chemokine (C-X-C motif) Ligand
iv-Muzza
v-Galdiero

در سرطان تیروئید علاوه بر سلول‌های سرطانی، سلول‌های ایمنی انتشار یافته به بافت توموری هم باعث ترشح کموکاین‌ها می‌شوند. نشان داده شده است که افزودن IL-8 ترشح شده از ماست سل‌ها؛ به محیط کشت سلول‌های تیروئید، موجب تبدیل وضعیت آن‌ها اپیتالیالی به مزانشیمی[i] می‌شود.[۳۲] همچنین در مطالعه دیگری مشخص شده است که ماکروفاژهای مرتبط با تومور که از بیماران مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید گرفته شده‌اند، کموکاین IL-8 را ترشح می کنندکه خود دلیلی بر تهاجم و گسترش سلول‌های سرطان پاپیلاری در بدن است.[۴۰]

در خطوط سلولی سرطان پاپیلاری و آناپلاستیک هم مشاهده شده است که به صورت اتوکراین کموکاین‌های CXCL10[ii] و CXCL1[iii] چه در شرایط پایه و چه در شرایط التهابی تشرح می‌شوند که تکثیر و تهاجم را برای خود حفظ می‌کنند.[۴۴،۴۵] از طرف دیگر CXCL10 و CXCL1 ترشح شده از ماست سل‌ها باعث تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطانی تیروئید از طریق به کارگیری CXCR2[iv] و CXCR3[v] در این سلول‌ها می‌شوند.[۴۱] همچنین افزایش کموکاین CXCL12[vi] و گیرنده‌اش(CXCR7)[vii]، در بیماران سرطان پاپیلاری گزارش شده است.[۴۲] کموکاین CXCL12 نیز در بیماران مبتلا به سرطان پاپیلاری، در مقایسه با مبتلایان به دیگر سرطان‌های تیروئید، به مقدار زیادی وجود دارد که ویژگی و حساسیت مناسبی برای استفاده به عنوان شاخص زیستی برای تشخیص سرطان پاپیلاری برخوردار است.[۴۳] مطالعه بر روی سلول‌های سرطانی تیروئید در محیط آزمایشگاهی نشان داده که محور CXCL12-CXCR7 باعث افزایش تکثیر و قدرت تهاجم این سلول‌های سرطانی می‌شود.[۴۴] هم‌چنین مطالعات مشابه نشان داده اند که کموکاین CCL20[viii]، از طریق فعال‌سازی مسیر NF-kB، در افزایش تکثیر و قدرت تهاجم سلول‌های سرطانی تیروئید در محیط آزمایشگاهی موثر است.[۴۵]

۳- عوامل رگزایی

تشکیل عروق خونی و لنفی پروسه پیچیده‌ای است که نیاز به تعادل میان سیگنال‌های مهاری و سیگنال‌های تحریکی از قبیل کموکاین‌ها، سنسورهای اکسیژن، آنژیوپوئتین و عامل رشد عروقی دارد.[۴۶]

سلول‌های ایمنی مختلفی که به داخل تومور منتشر می شوند، با ترشح عوامل موثر در رگزایی، بر گسترش تومور اثر می‌گذارند؛ از جمله ماست سل‌ها که منبع اصلی ترشح عامل رشد عروقی (VEGF)[ix] نوع A، B، C و D هستند.[۴۷] علاوه بر این فاکتور، ماست سل‌های داخل تومورهای تیروئید توانایی تولید کموکاین‌های IL-8 که در رشد و تکثیر تومور از طریق فعال‌سازی NF-kB موثرند را دارند.[۲۲]

از دیگر سلول‌ها ماکروفاژها هستند که در تولید ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9)[x]، سیکلواکسیژناز ۲ (Cox-2)[xi] و القاگر نیتریک اکسید سنتتاز (iNOS)[xii] (به عنوان عنوان آنزیم‌های موثر در رگزایی) نقش دارند.[۲۹]

سلول‌های کشنده طبیعی انتشاریافته به تومورها عامل رشد اندوتلیال عروقی A (VEGF-A)[xiii] و IL-8 تولید می‌کنند.[۴۸] سلول‌های دندریتیک نیز توانایی تولید VEGF-A و IL-8 و استئوپونتین را دارند.[۴۹] ائوزینوفیل‌ها هم به عنوان آغازگر رگزایی معرفی شده‌اند و در سرطان نوع ATC به مقدار زیادی مشاهده می‌شوند؛ و این افزایش یکی از نشانه‌های سرطان آناپلاستیک تیروئید است.[۵۰] سلول‌های T تنظیمی نقش مهمی در پایداری و حفظ تلرانس محیطی در تیروئید و رگزایی تومورها از طریق ترشح VEGF-A دارند.[۵۱] همچنین مشخص شده که سلول‌های سرکوب‌کننده مشتق شده از میلوئید (MDSC) با ترشح VEGF-A و MMP-9 در این زمینه اثرگذار هستند. دیگر سلول‌ها از جمله نوتروفیل‌ها و بازوفیل‌ها و سلول‌های منوسیت بیان‌کننده Tie2[xiv] هم با ترشح عوامل رگزایی در این زمینه موثرند ولی تاکنون در سرطان تیروئید گزارش نشده است.[۵۲]

i-Epithelial-to-mesenchymal Transition
ii-C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
iii-C-X-C Motif Chemokine Ligand 1
iv-C-X-C Chemokine Receptor 2
v-C-X-C Chemokine Receptor 3
vi-C-X-C Motif Chemokine Ligand 12
vii-C-X-C Chemokine Receptor 7
viii-Chemokine (C-C motif) Ligand 20

ix-Vascular Endothelial Growth Factor
x-Matrix Metalloproteinase 9
xi-CICLOXIENASE 2
xii-Inducible Nitric Oxide Synthase
xiii-Vascular Endothelial Growth Factor A
xiv-Tie2-expressing Monocyte (TEM)

سلول‌های ایمنی موجود در محیط سرطان تیروئید

محیط اطراف تومور شامل سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها، خون و عروق لنفاتیک، سلول‌های پیش‌ساز سلول‌های اپیتلیال و ترکیبات ماتریکسی خارج از سلول (EMC)[i] است که نقش مهمی در تشکیل و گسترش تومور دارند. محیط بافت طبیعی، قادر به مهار بدخیمی بوده در صورتی‌که بافت‌هایی که پاتوژنیک شده‌اند این قدرت را نداشته و ممکن است باعث القای تومور گردند.[۵۸،۵۹] از جمله سلول‌های ایمنی مطرح و ارزیابی شده در سرطان‌های تیروئید، ماکروفاژهای مرتبط با تومور، سلول های دندریتیک، ماست سل‌های مرتبط با تومور، نوتروفیل‌های مرتبط با تومور، سلول های مهارگر مشتق از میلوئید، سلول های کشنده طبیعی، سلول‌های T کشنده +CD8 و سلول‌های T +CD4 هستند که به تحقیقاتی که در زمینه این سلول‌ها در سرطان تیروئید انجام شده است اشاره خواهد شد. خلاصه‌ای از عملکرد این سلول‌ها در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول ۱- خلاصه از عملکرد سلول‌های ایمنی موجود در ریز محیط سرطان‌های تیروئید

سلول ایمنی موجود در ریز محیط تومور	عملکرد	منابع
ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs)	ماکروفاژهای مرتبط با تومور با واسطه تولید CXCL8/IL-8 باعث تهاجم و تکثیر بیشتر در رده‌های سلولی سرطان تیروئید در محیط آزمایشگاهی می‌شوند.	۴۲
سلول‌های دندریتیک (DC)	عامل رشد هپاتوسیت (HGF) باعث افزایش فعالیت کموتاکتیک سلول‌های دندریتیک از طریق به کارگیری رسپتور Met روی سلول‌های سرطان تیروئید می‌شود. این سلول‌ها دارای فنوتیپی نابالغند که در عرضه آنتی‌ژن دچار نقص هستند.	۶۷
ماست سل‌های مرتبط با تومور (TAMCs)	ماست سل‌های مرتبط با تومور، سلول‌های سرطانی تیروئید را با ترشح CXCL10 و CXCL1 تحریک به تکثیر و گسترش می‌کنند. ماست سل‌ها همچنین با ترشح IL-8 باعث القای سلول‌های اپیتلیال به مزانشیمال شده که به این ترتیب می‌توانند باعث حفظ قدرت تهاجمی سرطان تیروئید شوند.	۴۵ و ۲۳
نوتروفیل‌های مرتبط با تومور (TANs)	میزان بالاتر نوتروفیل‌های مرتبط با تومور با سایز تومور بزرگتر و خطر بیشتر بازگشت در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید همراه است.	۷۵
سلول‌های مهارگر مشتق از میلوئید (MDSCs)	میزان MDSC خون محیطی در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده و ارتباط مستقیمی با میزان IL-10 دارد بنابراین میان MDSC و سیستم مهارگر ایمنی ارتباطی مطرح شده است.	۷۸
سلول‌های کشنده طبیعی (NK)	سلول‌های کشنده طبیعی با بروز رسپتور NKG2D به لیگاند مربوطه (ULBP2/5/6) روی رده سلولی سرطان آناپلاستیک متصل شده و لیز سلولی را باعث می‌شوند.	۸۵
سلول‌های T کشنده +CD8	در DTC از نوع پاپیلاری و فولیکولار افزایش سلول‌های CD8 و Cox-2 خطر عود بیماری را بیشتر می‌کند. حضور میزان کم سلول‌های +CD8/Foxp3 در داخل تومورهای پاپیلاری که در BRAF دچار جهش شده‌اند با افزایش بیان مولکول‌های مهارگر ایمنی مثل آرژیناز۱، ایندولیمین دی اکسیژناز (IDO) و PD-L1 همراه است.	۹۰ و ۹۱
سلول‌های T +CD4	سلول‌های T تنظیمی که فعالیت تومورزایی ابتدایی دارند با تولید IL-10 یا بیان مولکول‌های مهارگر ایمنی مثل PD-1، GITR، CTLA4 و تحریک رگزایی از طریق تولید VEGF-A فعالیت آنتی‌توموری ایمنی را متوقف و به گسترش تومور می‌کنند.	۹۵

i- Extracellular Matrix Components

ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs)[i]

ماکروفاژهای مرتبط با تومور بیشترین جمعیت گویچه‌های سفید حاضر در تومورهای جامد هستند.[۵۳] به طور کلی، ماکروفاژها به ۲ دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از: ماکروفاژهای کلاسیک M1 وآلترناتیو M2 که هر یک دارای خصوصیات خاص خود می‌باشند. عوامل مختلفی از جمله تاثیر مولکول‌های مختلف، عوامل رونویسی، سازوکارهای اپی‌ژنتیک و تنظیم‌کننده‌های پس از رونویسی باعث ایجاد فنوتیپ‌های مختلف در ماکروفاژ می‌شوند برای مثال در ایجاد ماکروفاژ نوع M1، اینترفرون گاما (IFNɣ[ii]) و همچنین محرک‌های میکروبی مانند لیپو پلی‌ساکارید و سایتوکاین‌هایی مانند TNF و GM-CSF نقش دارند. ماکروفاژهای M2 زمانی حاصل می‌شوند که در معرض IL-3, IL-4, IL-10 و کمپلکس‌های ایمنی، گلوکوکوتیکوئید و ویتامین D3 قرار گیرند. به طور کلی این سلول‌ها (TAMها) ضمن سرکوب پاسخ ایمنی باعث تحریک رگزایی و گسترش تومور می‌گردند.[۲۹]

اکثر مطالعات مربوط به نقش TAM در سرطان تیروئید موید ارتباط بین میزان حضور TAM در تومور و شدت و حدت آثار هیستو پاتولوژیکی و بالینی است. در حقیقت TAMها در سرطان‌های نوع تمایز نیافته بیشتر هستند.[۵۴] در سرطان پاپیلاری هم میزان TAMها با میزان گسترش به لنف‌ها و سایز تومور و کاهش بقا رابطه مستقیمی دارد.[۵۵] در سرطان تعداد سلول‌های تمایز نیافته، تعداد TAMها با تهاجم کپسولی و گسترش سرطان به خارج از تیروئید رابطه مستقیم دارد.[۵۴] همچنین در سرطان آناپلاستیک بیش از ۵۰٪ سلول‌های ایمنی فیلتر شده در تومور همین TAMها هستند.[۵۶]

در مدل حیوانی تراریخته BRAF (V600E) که سرطان تیروئید القا شده است، تومورها دارای مقدار زیادی از TAMها هستند که به علت افزایش بیان CSF-1 و CCL2 توسط سلول‌های تومور، به داخل ضایعه فیلتر شده‌اند. در این مدل، TAMها فنوتیپ M2 را نشان می‌دهند که آرژیناز -۱[iii]، CCL22[iv] و IL-10 و به مقدار کمتر IL-12 را ترشح می‌کنند. در این نوع مدل مشخص شده که با تخلیه TAMها رشد تومورها هم کاهش پیدا می‌کند.[۵۷]

در مطالعه انسانی، TAMهای تخلیص شده از تومورهای پاپیلاری بیان بیشتری از IL-10 و CD206 را در مقایسه مونوسیت‌های خون محیطی دارند.[۵۸] در مطالعه دیگری مشخص شد این سلول‌های تخلیص شده از سرطان تیروئید به واسطه تولید CXCL8/IL-8 باعث تهاجم و تکثیر بیشتر در رده‌های سلولی سرطان تیروئید در محیط آزمایشگاهی می‌شوند.[۴۰]

سلول‌های دندریتیک (DC)[v]

سلول‌های دندریتیک سلول‌هایی هستند که از مغز استخوان منشاء گرفته و تقریباً در تمام بافت‌ها حضور دارند. این سلول‌ها با عرضه آنتی‌ژن، پلی بین دستگاه ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می‌کنند. سلول‌های توموری به خودی خود سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ضعیفی هستند و برای ایجاد ایمنی ضد تومور، سلول‌های دندریتیک عملاً باید عرضه آنتی‌ژن را انجام دهند. اما سلول‌های دندریتیک فیلتر شده به تومور عمدتاً فنوتیپی نابالغ دارند که در عرضه آنتی‌ژن دچار نقص هستند.[۵۹] انواع S100+، CD1a+ و CD83+ از سلول‌های دندریتیکی هستند که در سرطان پاپیلاری در مقایسه با بافت طبیعی و سالم تیروئید افزایش دارند.[۶۰] در یک مطالعه مشخص شد که محیط گرفته شده از کشت اولیه سرطان پاپیلاری[vi] باعث کموتاکسی سلول‌های دندریتیک مشتق از منوسیت‌ها می‌شود. عامل رشد هپاتوسیت (HGF)[vii] نیز باعث افزایش این فعالیت کموتاکتیک از طریق به کارگیری رسپتور Met روی سلول‌های سرطان تیروئید می‌شود.[۶۱]

در مطالعه دیگری بافت سرطان فولیکولار، سرطان پاپیلاری، سرطان آناپلاستیک و تمایز نیافته تیروئید از نظر میزان سلول‌های دندریتیک CD1a+ مقایسه شدند و مشخص شد که در سرطان پاپیلاری و فولیکولار این نوع از سلول‌ها بیشتر به داخل تومور منتشر می‌شوند که باز هم این میزان در سرطان پاپیلاری بیشتر از فولیکولار بود ولی در سرطان آناپلاستیک و تمایز نیافته تیروئید میزان این سلول‌های دندریتیک کم و یا صفر بود.[۶۲]

ماست سل‌های مرتبط با تومور (TAMCs)[viii]

فراتر از نقش محوری آن‌ها در آلرژی، دفاع علیه انگل‌ها و تنظیم ایمنی، ماست سل‌های مرتبط با تومور در بیولوژی

i-Tumor Associated Macrophage
ii-Interferon ɣ
iii-Arginase-1
iv-C-C Motif Chemokine 22

v-Dendritic Cells
vi-Conditioned Media
vii-Hepatocyte Growth Factor
viii-Tumor-associated Mast Cell

تومورها نقش مهمی دارند.[۶۳] در یک مطالعه کوهورت که روی ۹۶ بیمار مبتلا به سرطان پاپیلاری صورت گرفت، مشخص شد که TAMCها به میزان بیشتری در مقایسه با بافت سالم و طبیعی تیروئید حضور دارند.[۴۱] هم‌چنین در سرطان فولیکولار TAMCها نسبت به آدنوماها بیشترند.[۶۴]

در مطالعه دیگری مشخص شد که محیط رویی گرفته شده از رده سلولی تیروئید باعث کموتاکسی ماست سل‌ها می‌شود که احتمالاً از طریق ترشح عامل رشد عروقی (VEGF-A) که رسپتورش در ماست سل‌ها وجود دارد این کوتاکسی رخ می‌دهد.[۵۲،۷۲] علاوه بر این مشخص شده که سلول‌های تیروئید، ماست سل‌ها را برای ترشح سایتوکاین‌هایی مثل GM-CSF، TNF-a، IL-6 و کموکاین‌هایی مثل CXCL10 و CXCL1 فعال می‌کنند. در مقابل، ماست سل‌ها، سلول‌های سرطانی تیروئید را با ترشح CXCL10 و CXCL1 تحریک به تکثیر و گسترش می‌کنند. در یک مدل آزمایشگاهی زنوگرافت نیز ماست سل‌ها باعث افزایش سایز و گسترش و تکثیر سلول‌های سرطانی شدند به طوری‌که با کرومولین[i] که یک مهارگر ماست سلی است این تاثیرات هم مهار شد.[۴۱] ماست سل‌ها همچنین با ترشح CXCL8/IL-8 باعث القای سلول‌های اپیتلیال به مزانشیمال شده که به این ترتیب می‌توانند باعث حفظ قدرت تهاجمی سرطان تیروئید شوند.[۲۲]

نوتروفیل‌های مرتبط با تومور (TANs)[ii]

نوتروفیل‌ها در مراحل اولیه التهاب حضور دارند و علیه پاتوژن‌های خارج سلولی فعالیت می‌کنند.[۶۵] نقش نوتروفیل‌ها در سرطان پیش‌بینی شده است. در حقیقت الگوی جدیدی که در این رابطه پیشنهاد شده است، جهت‌گیری نوتروفیل‌ها به سمت فنوتیپ ضدتوموری N1 و یا پروتوموری N2 در پاسخ به سیگنال‌های محیطی است.[۶۶] در انسان تناسب نوتروفیل‌های خون محیطی و لنفوسیت‌ها (NLR)[iii] به عنوان شاخص التهاب سیستمیک پیشنهاد شده است و مشخص شده که با توسعه تومور همراه است.[۶۷] در واقع میزان بالاتر NLR با سایز تومور بزرگتر و خطر بیشتر بازگشت در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید همراه است.[۶۸]

میزان NLR در سرطان تیروئید در مقابل افراد سالم بیشتر است.[۶۹] هر چند که در یک مطالعه‌ای اخیراً مشخص شده که NLR برای تشخیص ضایعات خوش‌خیم و بدخیم مناسب نیست.[۷۰] بنابراین با این یافته‌های ضد و نقیض تشخیص و پیش آگهی NLR در سرطان تیروئید کامل مشخص و تایید نشده است. در حال حاضر هیچ مطالعه‌ای در مورد وقوع، نقش‌ها و اهمیت پیش آگهی نوتروفیل‌های مرتبط با تومور در سرطان تیروئید وجود ندارد.

سلول‌های مهارگر مشتق از میلوئید (MDSCs)[iv]

توسعه سرطان همراه با گسترش جمعیت ناهمگن سلول‌های میلوئیدی به نام سلول‌های مهارگر مشتق از میلوئید (MDSCs)، همراه با خواص سرطان‌زایی و مهار ایمنی است. MDSCها بر اساس فنوتیپ و مورفولوژی به دو دسته مونوسیتیک (Mo-MDSCs) و گرانولوسیتیک (G-MDSCs) تقسیم‌بندی می‌شوند. در سرطان آناپلاستیک تیروئید میزان MDSC خون محیطی در مقایسه با افراد سالم بیشتر بوده و ارتباط مستقیمی با میزان IL-10 دارد بنابراین میان MDSC و دستگاه مهارگر ایمنی ارتباطی مطرح شده است.[۷۱]

در یک مطالعه کوهورت که روی ۲۵۳ مورد PTC و ۱۳ مورد FTC انجام شد مشخص گردید که میزان MDSC منتشر شده به داخل تومور ارتباطی با ویژگی‌های کلینیک-پاتولوژیکال ندارد.[۷۲] متاسفانه تشخیص MDSCهای انسانی به دلیل عدم وجود ماکر اختصاصی کار پیچیده‌ای است گرچه مطرح شده که فنوتیپ‌های MDSCها می‌توانند با فعالیت سرکوبگری خود تشخیص داده شوند.[۷۳] بنابراین مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است تا نقش این نوع سلول‌ها در سرطان تیروئید شناسایی شود. اخیراً در مطالعه ای از طریق رویکردهای ژنتیکی و پاتولوژیک، نشان داده شده است که در موارد جهش در BRAF با افزایش نفوذ سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید باعث رشد سرطان تیروئید می‌شود و از طرفی سرکوب MDSCs اثر درمانی مهارگر مسیر سیگنالینگ MAPK را بهبود می‌بخشد.[۷۴]

سلول‌های کشنده طبیعی (NK)[v]

سلول‌های NK جزئی از خانواده ایمنی ذاتی بوده و نقش مهمی را در ایمنی علیه تومور و مراقبت ایمنی از تومور دارند. بر اساس بروز CD56 یا CD16 به دو زیر گروه تقسیم می‌شوند. NKهای دارای CD56 قدرت بیشتری در تولید سایتوکاین دارند در صورتی‌که NKهای دارایCD16

i-Cromolyn
ii-Tumor Associated Neutrophil
iii-Neutrophil to Lymphocyte Ratio

iv-Myeloid-derived Suppressor Cell
v-Natural Killer Cell

فعالیت کشنده بیشتری دارند.[۷۵] فلوسایتومتری و آنالیز خون محیطی در بیماران PTC و MNG نشان می‌دهد که میزان NK منتشر شده در تومور در PTC بیشتر از بیماران گواتری و افراد سالم بود ضمن این‌که میزان NK در بیماران PTC با مرحله سرطان ارتباط منفی داشت.[۷۶] در مطالعه دیگری هم مشخص شد که NKهای CD56 رابطه معکوسی با مراحل بیماری (در مبتلایان به PTC) داشته در صورتی‌که میزان NKهای CD16 ارتباط مثبتی دارد. این یافته‌ها نشان از اثرات متفاوت تغییرات فنوتیپی سلول‌ها در محیط داخلی تومور دارد.[۷۷]

رده سلولی سرطان آناپلاستیک به لیز توسط NKهای خون محیطی حساس هستند به طوری‌که NK ها با بروز رسپتور NKG2D[i] به لیگاند مربوطه (ULBP2/5/6) روی رده سلولی سرطان آناپلاستیک متصل شده و لیز سلولی را باعث می‌شوند. از طرف دیگر رده‌های سلولی از نوع آناپلاستیک با فعال‌سازی محور CXCL10-CXCR3 axis مهاجرت NKها را فراهم می‌کنند.[۷۸] این مطالعه گویای این است که سرطان آناپلاستیک با سلول درمانی توسط NKها قابل درمان خواهد بود.

در این رابطه مطالعه دیگری نیز نشان داده شد که با کمک IL-12 می‌توان در بیماران سرطان پاپیلاری درمان انجام داد. در این مطالعه موش‌هایی که در ژن BRAF دچار جهش شدند بعد از ۵ هفته تومور تیروئید، خود را نشان داد که با استفاده از IL-12 نوترکیب هم رشد تومور کنترل شد و هم علائم بهبود پیدا کرد. در واقع IL-12 با افزایش فعالیت سلول‌های کشنده TCD8 و NKها و افزایش فنوتیپ M1 ماکروفاژها در تومور باعث بهبود و درمان سرطان پاپیلاری تیروئید می‌شود.[۷۹]

سلول‌های T کشنده طبیعی (NKT)[ii]

سلول‌های سلول‌های T کشنده طبیعی جمعیتی از لنفوسیت‌های هتروژنی هستند که خصوصیاتی از سلول‌های T و NK را نشان می‌دهند. این سلول‌ها با فنوتیپ CD3+، CD56+، CD16+ جمعیت کوچکی از لنفوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند در حالی‌که به فراوانی در کبد وجود دارند. این فراوانی در خون محیطی کمتر از ۱۰ درصد و در کبد بیشتر از ۳۰ درصد گزارش شده است. این سلول‌ها منحصر به MHC[iii] نمی‌باشند و گیرنده αβ در سطح آن‌ها آنتی‌ژن‌های لیپیدی را که به وسیله مولکول‌های CD1 (مولکول‌های شبه MHC1) عرضه می‌شوند، شناسایی می‌کنند. این سلول‌ها به سرعت قادر به ترشح سایتوکاین‌هایی مثل اینترلوکین ٤ و اینترفرون گاما می‌باشند و ممکن است سلول‌های B مارژینال را در تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های لیپیدی کمک کنند. دو زیر گروه از این سلول‌ها شناسایی شده‌اند که گروه اول لیز سلول‌های توموری را از طریق گرانزیم B یا افزایش حضور NKها باعث می‌شوند و گروه دوم با ترشح IL-13 باعث فعالیت مهاری ایمنی می‌گردند.[۸۰]

سلول‌های NKT واسطه‌ای برای فعال کردن سلول‌های CD8T برای کشتن سلول‌های تومور مثبت MHC و سلول‌های NK برای از بین بردن تومور MHC منفی به طور هم‌زمان در بیماران هستند که می‌توانند باعث ریشه‌کنی کامل تومورها بدون عود شوند. بنابراین، درمان هدفمند سلول NKT را می‌توان برای هر نوع تومور و همچنین برای هر فردی، صرف‌نظر از نوع HLA، اعمال کرد.

در سرطان تیروئید، مطالعه در رابطه با این نوع سلول به صورت گسترده انجام نشده و بسیار محدود است. در مطالعه‌ای که توسط وبر[iv] و همکارانش در سال ۲۰۱۹ انجام شده است بیان قابل توجه بالاتری از CD1d، (گیرنده سلول‌های NKT) را در بافت‌های توموری تیروئید مشاهده و به عنوان یک رویکرد جدید برای کشف گزینه‌های درمان ایمونوتراپی در این نوع سرطان معرفی کرده‌اند.[۸۱]

سلول‌های T کشنده +CD8:

سلول‌های T کشنده سلول‌هایی هستند که از طریق شناسایی آنتی‌ژن توموری به سلول‌های توموری حمله و آن‌ها را نابود می‌کنند.[۸۲] این سلول‌ها گروه بزرگی از سلول‌های ایمنی هستند که به تومور منتشر می‌شوند. در سرطان‌های تمایز یافته تیروئید (DTC) این سلول‌ها بیشتر وجود دارند که با بهبود وضعیت بقاء بیماری همراه است.[۷۲] در مقابل، در مطالعه کوهورتی که روی نمونه‌های DTC از نوع پاپیلاری و فولیکولار انجام شد به دنبال آنالیز ایمونوهیستوشیمی مشخص گردید که در تومورهای دارای سلول‌های CD8 و Cox-2 خطر عود بیماری بیشتر است.[۸۳] حضور میزان کم سلول‌های CD8+/Foxp3+ در داخل

i-Natural Killer Group 2D
ii-Natural Killer T Cell
iii-Major Histocompatibility Complex
iv-Weber

تومورهای پاپیلاری که در BRAF دچار جهش شده‌اند با افزایش بیان مولکول‌های مهارگر ایمنی مثل آرژیناز۱، ایندولیمین دی اکسیژناز (IDO) و PD-L1 [i] همراه است.[۸۴]

سلول‌های T CD4+

سلول‌های TCD4 + سلول‌های T کمکی هستند با جمعیتی ناهمگون، دسته‌ای از آن‌ها فعالیت ضد توموری دارند (Th1) و دسته دیگری فعالیت تومورزایی ابتدایی (Th2 و یا Treg).[۸۵] این دیدگاه ساده زمانی پیچیده می‌شود که تمایز سلول‌های T کمکی توسط ریزمحیط دستخوش تغییر گردد. شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های CD4+ Th1 هم در انسان و هم در موش‌ها فعالیت ضدتوموری دارند.[۸۶] گرچه در سرطان تیروئید، منتشر شدن این نوع از سلول‌های ایمنی در نتیجه بیماری اثری ندارد.[۸۰،۹۱] در بیماران مبتلا به گواتر مولتی نودولار و PTC هم تفاوتی در میزان فراوانی این نوع سلول نه در بافت تیروئید و نه در خون محیطی دیده نشده است.[۱۷] البته اخیراً حضور لنفوسیت‌های CD4- و CD8- در سرطان تیروئید گزارش شده است. این نوع لنفوسیت‌ها جمعیت غالبی از سلول‌هایی هستند که در PTC حتی نسبت به بیماری‌های اتوایمیون تیروئید مشاهده شده است.[۸۷] این سلول‌ها در محیط برون تنی[ii] میزان زیادی IL-17 و INFγ ترشح می‌کند از طرفی فعال‌سازی سلول‌های T در شرایط آزمایشگاهی توسط IL-17A افزایش می‌یابد و ممکن است در آینده در ایمونوتراپی PTC مفید باشد.[۹۶]

سلول‌های T تنظیمی که فعالیت تومورزایی ابتدایی دارند با تولید IL-10 یا بیان مولکول‌های مهارگر ایمنی مثل CTLA4[iii]، PD-1[iv]، GITR[v] و تحریک رگزایی از طریق تولید VEGF-A فعالیت آنتی توموری ایمنی را متوقف و به گسترش تومور می‌کنند.[۸۸] این سلول‌ها در تومورهای گسترش یافته به غدد لنفی زیاد هستند و کاملا با قدرت تهاجمی سرطان تیروئید در ارتباط هستند. در سرطان پاپیلاری نیز حضور و میزان این سلول‌ها با مراحل بیماری و گسترش و پیشرفت به غدد لنفی مرتبط است.[۸۹]

نتیجه‌گیری

توانایی فرار سلول‌های توموری از پاسخ ایمنی میزبان و سازگاری آن‌ها با شرایط مختلف و استفاده این سلول‌ها از مولکول‌های زیستی پیرامونی در جهت تامین مواد و ارسال پیام‌های مورد نیاز رشد خود، سرطان را به عنوان یکی از چالش‌های پیچیده مطرح کرده است. در بعضی از موارد؛ ریزمحیط پیرامون تومور دارای مواد بیولوژیک و سلول‌های ایمنی می‌باشد که نقش حامی رشد و انتشار توده توموری را ایفا می‌کنند. این عناصر در انواع تومورها، نقش‌های متفاوت و گاه متضادی را پیدا می‌کند. در مورد سرطان تیروئید نیز طبق مطالعات انجام شده مشخص شده است که ریز محیط اطراف تومور نقش بسیار مهمی در تمایز و پیشرفت تومور دارد.[۵۸،۹۹] تعداد زیادی از سلول‌های ایمنی بدن در ریز محیط سرطان تیروئید حضور دارند که در برخی از موارد کاملاً با نتیجه بیماری در ارتباطند.[۶۱،۶۲] هم‌چنین سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های ترشح شده از سلول‌های ایمنی یا سلول‌های فولیکولار تیروئید به شروع و گسترش سرطان تیروئید کمک می‌کنند.[۳۴] بنابراین شناخت ریز محیط اطراف تومور در سرطان تیروئید اهمیت زیادی دارد. متاسفانه با توجه به اهمیت این موضوع اکثریت مطالعات در این زمینه صرفا تجزیه و تحلیل کمی و کیفی سلول‌های ایمنی بودند فقط مطالعات مربوط به ارزیابی عملکرد و نقش سلول‌های TAM و TAMC در ریز محیط سرطان تیروئید نتایج فعالیت تومورزایی ابتدایی آن‌ها شناسایی شده است.[۴۶،۶۴] ضمن این‌که حضور و نقش برخی از سلول‌های ایمنی از جمله Th9[vi]، Tfh[vii]، ILC[viii]، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T کشنده طبیعی در رشد و گسترش تومورها، در سرطان‌های مختلف تیروئید، هنوز ارزیابی نشده‌اند و توصیه می‌شود برای تحقیقات آینده اثر این نوع سلول‌ها نیز ارزیابی گردند.

به طور کلی، بینش در سازوکار مولکولی تنظیم‌کننده شبکه ایمنی می‌تواند نتایج مثبتی در کشف راه‌های تشخیصی و شاخص‌های پیش‌آگهی‌دهنده و اهداف درمانی در بدخیمی‌های غدد درون‌ریز داشته باشد. سلول‌های سرطانی تیروئید و سلول‌های ایمنی منابع اصلی کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های موثر در فعالیت ضد توموری و تومورزایی هستند. هدف قرار دادن این واسطه‌ها نیز می‌تواند در کنترل و مهار سرطان تیروئید موثر باشد همان‌طور که این راهبرد برای درمان تومورهای دیگر نیز استفاده می‌شود. تقویت پاسخ‌های ضد توموری ایمنی با مهار کردن مولکول‌های

i-Programmed Death-ligand 1
ii-Ex Vivo
iii-Glucocorticoid-induced TNFR-related Protein
iv-Programmed Cell Death Protein 1
v-Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

vi-T helper 9
vii-Follicular Th Cells
viii-Innate Lymphoid Cells

سرکوبگر ایمنی، که هم توسط سلول‌های سرطانی و هم سلول‌های ایمنی انتشاریافته به تومور تولید می‌شوند، راهبرد درمانی امیدوارکننده‌ای است که برای تومورها، به ویژه سرطان تیروئید می‌توان به کار برد.

تعارض در منافع: برای نویسندگان این مقاله هیچ تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Gupta SL, Basu S, Soni V, Jaiswal RK. Immunotherapy: an alternative promising therapeutic approach against cancers. Mol Biol Rep 2022; 49: 9903-13.
2. Kitahara CM, Schneider AB. Epidemiology of Thyroid Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2022; 31: 1284-97.
3. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune landscape of thyroid cancers: new insights. Front Endocrinol 2021; 11: 637826.
4. Alhozali A. Thyroid cancer, risk factors, clinical features, prognosis, and its incidence preference in Saudi populations: review. Journal of Contemporary Medical Sciences 2023; 9: 384-97.
5. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. Annu Rev Med 2014; 65: 125-37.
6. Wartofsky L, Van Nostrand D. Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management. Ann R Coll Surg Engl 2008; 90: 360.
7. Alzumaili B, Sadow PM. Update on Molecular Diagnostics in Thyroid Pathology: A Review. Genes 2023; 14: 1314.
8. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa Sylvia L, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. Cell 2014; 15: 676-90.
9. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. Endocr Relat Cancer 2014; 21: T301-13.
10. Matrone A, Gambale C, Prete A, Elisei R. Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma: Towards a Precision Medicine. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 864253.
11. Mohammadi M, Hedayati M. A Brief Review on The Molecular Basis of Medullary Thyroid Carcinoma. Cell Journal (Yakhteh) 2017; 18: 485-92.
12. Mohammadi M, Hedayati M. A BRIEF REVIEW ON THE EPIGENETIC ALTERATION IN MEDULLARY THYROID CANCER. 12th International congress of endocrine disorder; 14-16 Nov; Tehran 2018.
13. Shin E, Koo JS. Cell Component and Function of Tumor Microenvironment in Thyroid Cancer. Int J Mol Sci 2022; 23: 12578.
14. Kammoun-Krichen M, Bougacha-Elleuch N, Mnif M, Bougacha F, Charffedine I, Rebuffat S, et al. IL-1β a potential factor for discriminating between thyroid carcinoma and atrophic thyroiditis. Eur Cytokine Netw 2012; 23: 101-6.
15. Chong ST, Tan KM, Kok CY, Guan SP, Lai SH, Lim C, et al. IL13RA2 is differentially regulated in papillary thyroid carcinoma vs follicular thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 5573-84.
16. Xi C, Zhang GQ, Sun ZK, Song HJ, Shen CT, Chen XY, et al. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice. Front Immunol 2020; 11: 1124.
17. Hussein AR, Suker DK, Thamer SJ, Alabbood MH. Histophysiology study of interleukin-4 in thyroid cancer patients. NOWOTWORY Journal of Oncology 2023; 73: 73–80.
18. Ameziane-El-Hassani R, Talbot M, Dos Santos MCdS, Al Ghuzlan A, Hartl D, Bidart J-M, et al. NADPH oxidase DUOX1 promotes long-term persistence of oxidative stress after an exposure to irradiation. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112: 5051-6.
19. Yu H, Huang X, Liu X, Jin H, Zhang Q, Yu J. Regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells contribute to the immune escape of papillary thyroid cancer coexisting with multinodular non-toxic goiter. Endocrine 2013; 44: 172-81.
20. Todaro M, Zerilli M, Ricci-Vitiani L, Bini M, Alea MP, Florena AM, et al. Autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 is required for survival and growth of thyroid cancer cells. Cancer Res 2006; 66: 1491-9.
21. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases. Journal of allergy and clinical immunology 2011; 127: 701-21. e70.
22. Shinohara S, Rothstein JL. Interleukin 24 is induced by the RET/PTC3 oncoprotein and is an autocrine growth factor for epithelial cells. Oncogene 2004; 23: 7571-9.
23. Zhang GQ, Jiao Q, Shen CT, Song HJ, Zhang HZ, Qiu ZL, et al. Interleukin 6 regulates the expression of programmed cell death ligand 1 in thyroid cancer. Cancer Science 2021; 112: 997-1010.
24. Visciano C, Liotti F, Prevete N, Franco R, Collina F, De Paulis A, et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8–Akt–Slug pathway. Oncogene 2015; 34: 5175-86.
25. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Licona-Limón P. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGFβ. Nat Rev Immunol 2010; 10: 554-67.
26. Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M, Lundsmith E, Ryder M, Salzano M, et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial–mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGFβ signaling. Oncogene 2011; 30: 3153-62.
27. Eloy C, Santos J, Cameselle-Teijeiro J, Soares P, Sobrinho-Simões M. TGF-beta/Smad pathway and BRAF mutation play different roles in circumscribed and infiltrative papillary thyroid carcinoma. Virchows Archiv 2012; 460: 587-600.
28. Jiang G, Ma S, Wei Y, Wu Y, Yu X, Liu H. The prevalence and distribution of Th17 and Tc17 cells in patients with thyroid tumor. Immunol Lett 2014; 162: 68-73.
29. Xiao M, Hu S, Tang J, Zhang L, Jiang H. Interleukin (IL)-21 promoter polymorphism increases the risk of thyroid cancer in Chinese population. Gene 2014; 537: 15-9.
30. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. Nat Rev Immunol 2015; 15: 405-14.
31. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. J Pathol 2013; 229: 176-85.

32. Schiavoni G, Mattei F, Gabriele L. Type I interferons as stimulators of DC-mediated cross-priming: impact on anti-tumor response. Front Immunol 2013; 4: 483.
33. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, LoPresti JS, Epstein AL. MHC class I loss is a frequent mechanism of immune escape in papillary thyroid cancer that is reversed by interferon and selumetinib treatment in vitro. Clin Cancer Res 2014; 20: 6034-44.
34. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. Int J Mol Sci 2019; 20: 4413.
35. Bosisio D, Salvi V, Gagliostro V, Sozzani S. Angiogenic and antiangiogenic chemokines. Chem Immunol Allergy 2014; 99: 89-104.
36. Mironska A, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko B. Clinical significance of selected chemokines in thyroid cancer. Anticancer Res 2019; 39: 2715-20.
37. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, Luconi M, Cantini G, Gelmini S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: a review and experimental results. Immunol Res 2018; 66: 710-22.
38. Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, Magri F, Chiovato L. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF-α in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: E427-E32.
39. Borrello MG, Alberti L, Fischer A, Degl'Innocenti D, Ferrario C, Gariboldi M, et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. Proc Nat Acad Sci U S A 2005; 102: 14825-30.
40. Muzza M, Degl'Innocenti D, Colombo C, Perrino M, Ravasi E, Rossi S, et al. The tight relationship between papillary thyroid cancer, autoimmunity and inflammation: clinical and molecular studies. Clin Endocrinol 2010; 72: 702-8.
41. Bauerle KT, Schweppe RE, Lund G, Kotnis G, Deep G, Agarwal R, et al. Nuclear factor kappaB-dependent regulation of angiogenesis, and metastasis in an in vivo model of thyroid cancer is associated with secreted interleukin-8. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E1436-44.
42. Passaro C, Borriello F, Vastolo V, Di Somma S, Scamardella E, Gigantino V, et al. The oncolytic virus dl922-947 reduces IL-8/CXCL8 and MCP-1/CCL2 expression and impairs angiogenesis and macrophage infiltration in anaplastic thyroid carcinoma. Oncotarget 2016; 7: 1500-15.
43. Fang W, Ye L, Shen L, Cai J, Huang F, Wei Q, et al. Tumor-associated macrophages promote the metastatic potential of thyroid papillary cancer by releasing CXCL8. Carcinogenesis 2014; 35: 1780-7.
44. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Frascerra S, Piaggi S, Gelmini S, et al. Dysregulation of secretion of CXC α-chemokine CXCL10 in papillary thyroid cancer: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonists. Endocr Relat Cancer 2009; 16: 1299-311.
45. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P, Piaggi S, Di Domenicantonio A, Galleri D, et al. Variable modulation by cytokines and thiazolidinediones of the prototype Th1 chemokine CXCL10 in anaplastic thyroid cancer. Cytokine 2012; 59: 218-22.
46. Melillo R, Guarino V, Avilla E, Galdiero M, Liotti F, Prevete N, et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. Oncogene 2010; 29: 6203.
47. Liu Z, Sun D-X, Teng X-Y, Xu W-X, Meng X-P, Wang B-S. Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR7 in papillary thyroid carcinoma. Endocrine Pathol 2012; 23: 247-53.
48. Chung SY, Park ES, Park SY, Song JY, Ryu HS. CXC motif ligand 12 as a novel diagnostic marker for papillary thyroid carcinoma. Head Neck 2014; 36: 1005-12.
49. Liu Z, Yang L, Teng X, Zhang H, Guan H. The involvement of CXCR7 in modulating the progression of papillary thyroid carcinoma. J Surg Res 2014; 191: 379-88.
50. Zeng W, Chang H, Ma M, Li Y. CCL20/CCR6 promotes the invasion and migration of thyroid cancer cells via NF-kappa B signaling-induced MMP-3 production. Exp Mol Pathol 2014; 97: 184-90.
51. Loffredo S, Staiano RI, Granata F, Genovese A, Marone G. Immune cells as a source and target of angiogenic and lymphangiogenic factors. Chem Immunol Allergy 2014; 99:15-36.
52. Detoraki A, Staiano RI, Granata F, Giannattasio G, Prevete N, de Paulis A, et al. Vascular endothelial growth factors synthesized by human lung mast cells exert angiogenic effects. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1142-9. e1-5.
53. Bruno A, Focaccetti C, Pagani A, Imperatori AS, Spagnoletti M, Rotolo N, et al. The proangiogenic phenotype of natural killer cells in patients with non-small cell lung cancer. Neoplasia 2013; 15: 133-42.
54. Curiel TJ, Cheng P, Mottram P, Alvarez X, Moons L, Evdemon-Hogan M, et al. Dendritic cell subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer. Cancer Res 2004; 64: 5535-8.
55. Shiraishi J, Koyama H, Seki M, Hatayama M, Naka M, Kurajoh M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma accompanied by uncontrollable eosinophilia. Intern Med 2015; 54: 611-6.
56. Facciabene A, Peng X, Hagemann IS, Balint K, Barchetti A, Wang L-P, et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T reg cells. Nature 2011; 475: 226-30.
57. De Palma M, Venneri MA, Galli R, Sergi LS, Politi LS, Sampaolesi M, et al. Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors. Cancer Cell 2005; 8: 211-26.
58. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat Med 2011; 17: 320-9.
59. Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? Sci 2013; 339: 286-91.
60. Galdiero MR, Garlanda C, Jaillon S, Marone G, Mantovani A. Tumor associated macrophages and neutrophils in tumor progression. J Cell Physiol 2013; 228: 1404-12.
61. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. Endocr Related Cancer 2008; 15: 1069-74.
62. Jung KY, Cho SW, Kim YA, Kim D, Oh B-C, Park DJ, et al. Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates. J Pathol Transl Med 2015; 49: 318-24.
63. Caillou B, Talbot M, Weyemi U, Pioche-Durieu C, Al Ghuzlan A, Bidart JM, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma. PloS One 2011; 6: e22567.

64. Ryder M, Gild M, Hohl TM, Pamer E, Knauf J, Ghossein R, et al. Genetic and pharmacological targeting of CSF-1/CSF-1R inhibits tumor-associated macrophages and impairs BRAF-induced thyroid cancer progression. PloS One 2013; 8: e54302.
65. Qing W, Fang W-Y, Ye L, Shen L-Y, Zhang X-F, Fei X-C, et al. Density of tumor-associated macrophages correlates with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. Thyroid 2012; 22: 905-10.
66. Dudek AM, Martin S, Garg AD, Agostinis P. Immature, semi-mature, and fully mature dendritic cells: toward a DC-cancer cells interface that augments anticancer immunity. Front Immunol 2013; 4: 438.
67. Hilly O, Koren R, Raz R, Rath-Wolfson L, Mizrachi A, Hamzany Y, et al. The role of s100-positive dendritic cells in the prognosis of papillary thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol 2013; 139: 87-92.
68. Scarpino S, Stoppacciaro A, Ballerini F, Marchesi M, Prat M, Stella MC, et al. Papillary carcinoma of the thyroid: hepatocyte growth factor (HGF) stimulates tumor cells to release chemokines active in recruiting dendritic cells. Am J Pathol 2000; 156: 831-7.
69. Tsuge K, Takeda H, Kawada S, Maeda K, Yamakawa M. Characterization of dendritic cells in differentiated thyroid cancer. J Pathol 2005; 205: 565-76.
70. Marone G, Varricchi G, Loffredo S, Granata F. Mast cells and basophils in inflammatory and tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. Eur J Pharmacol 2016; 778: 146-51.
71. Proietti A, Ugolini C, Melillo RM, Crisman G, Elisei R, Santoro M, et al. Higher intratumoral expression of CD1a, tryptase, and CD68 in a follicular variant of papillary thyroid carcinoma compared to adenomas: correlation with clinical and pathological parameters. Thyroid 2011; 21: 1209-15.
72. Detoraki A, Granata F, Staibano S, Rossi F, Marone G, Genovese A. Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma. Allergy 2010; 65: 946-58.
73. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A, editors. Neutrophils in innate and adaptive immunity. Semin Immunopathol 2013; 35: 377-94.
74. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-β:"N1" versus "N2" TAN. Cancer Cell 2009; 16: 183-94.
75. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. Am J Surg 2010; 200: 197-203.
76. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Chang YC, Hsu YC, Cheng SP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. J Surg Oncol 2013; 107: 493-7.
77. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. Am J Surg 2013; 205: 691-6.
78. Cho J-S, Park M-H, Ryu Y-J, Yoon J-H. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer. Ann Surg Treat Res 2015; 88: 187-92.
79. Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H, Daoud A. Mechanisms of immune suppression by myeloid-derived suppressor cells: the role of interleukin-10 as a key immunoregulatory cytokine. Open Biol 2020; 10: 200111.
80. Cunha LL, Morari EC, Guihen AC, Razolli D, Gerhard R, Nonogaki S, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 2012; 77: 918-25.
81. Solito S, Marigo I, Pinton L, Damuzzo V, Mandruzzato S, Bronte V. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity in human cancers. Ann N Y Acad Sci 2014; 1319: 47-65.
82. Zhang P, Guan H, Yuan S, Cheng H, Zheng J, Zhang Z, et al. Targeting myeloid derived suppressor cells reverts immune suppression and sensitizes BRAF-mutant papillary thyroid cancer to MAPK inhibitors. Nat Commun 2022; 13: 1588.
83. Wang F, Tian Z, Wei H. Genomic expression profiling of NK cells in health and disease. Eur J Immunol 2015; 45: 661-78.
84. Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Kaltsas G, Liakou CI, Gousis P, et al. Phenotypical analysis of lymphocytes with suppressive and regulatory properties (Tregs) and NK cells in the papillary carcinoma of thyroid. J Clin Endocrinol 2012; 97: 1474-82.
85. Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Liakou CI, Liapi C. CD3− CD16− CD56bright immunoregulatory NK cells are increased in the tumor microenvironment and inversely correlate with advanced stages in patients with papillary thyroid cancer. Thyroid 2013; 23: 1561-8.
86. Wennerberg E, Pfefferle A, Ekblad L, Yoshimoto Y, Kremer V, Kaminskyy VO, et al. Human Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells Are Sensitive to NK Cell–Mediated Lysis via ULBP2/5/6 and Chemoattract NK Cells. Clin Cancer Res 2014; 20: 5733-44.
87. Parhar RS, Zou M, Al-Mohanna FA, Baitei EY, Assiri AM, Meyer BF, et al. IL-12 immunotherapy of Braf V600E-induced papillary thyroid cancer in a mouse model. Lab Invest 2016; 96: 89-97.
88. Robertson FC, Berzofsky JA, Terabe M. NKT cell networks in the regulation of tumor immunity. Front Immunol 2014; 5: 543.
89. Weber F, Junger H, Werner JM, Velez Char N, Rejas C, Schlitt HJ, et al. Increased cytoplasmatic expression of cancer immune surveillance receptor CD1d in anaplastic thyroid carcinomas. Cancer Medicine 2019; 8: 7065-73.
90. Russell JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. Annu Rev Immunol 2002; 20: 323-70.
91. Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, Morari EC, Soares FA, Vassallo J, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol 2015; 83: 246-53.
92. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, Correa AJ, LoPresti JS, Epstein AL. BRAFV600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. Thyroid 2014; 24: 1385-93.
93. Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. Cytokine Growth Factor Rev 2010; 21: 3-10.
94. Quezada SA, Simpson TR, Peggs KS, Merghoub T, Vider J, Fan X, et al. Tumor-reactive CD4+ T cells develop cytotoxic activity and eradicate large established melanoma after transfer into lymphopenic hosts. J Exp Med 2010; 207: 637-50.
95. Imam S, Paparodis R, Sharma D, Jaume JC. Lymphocytic profiling in thyroid cancer provides clues for failure of tumor immunity. Endocr Relat Cancer 2014; 21: 505-16.

96. Han L-T, Hu J-Q, Ma B, Wen D, Zhang T-T, Lu Z-W, et al. IL-17A increases MHC class I expression and promotes T cell activation in papillary thyroid cancer patients with coexistent Hashimoto's thyroiditis. Diagn Pathol 2019; 14: 52.
97. Wolf D, Sopper S, Pircher A, Gastl G, Wolf AM. Treg (s) in cancer: friends or foe? J Cell Physiol 2015; 230: 2598-605.
98. French JD, Weber ZJ, Fretwell DL, Said S, Klopper JP, Haugen BR. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3+ regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 2325-33.
99. Granata F, Frattini A, Loffredo S, Staiano RI, Petraroli A, Ribatti D, et al. Production of vascular endothelial growth factors from human lung macrophages induced by group IIA and group X secreted phospholipases A2. J Immunol 2010; 184: 5232-41.

Review Article

Overview of the Immune System in Thyroid Cancers

Mohammadi M[1], Jalali A[1], Mosaffa N[2]

[1]Clinical Cancer Research Center, Milad General Hospital, Tehran, Iran. [2]Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: mgm8362@gmail.com

Received: 05/09/2023 **Accepted:** 29/01/2024

Abstract

Introduction: Cancer is one of the most complex challenges because tumor cells can evade the host immune system and adapt to different conditions. The present review aims to explore the immune system and how different immune cells and mediators contribute to the development and progression of thyroid cancer. Materials and Method: Data were collected and summarized from research on the immunology of thyroid cancer and immune responses that play a crucial role in cancer development and may help diagnose malignant tumors. The data were collected from the Scientific Information Database (SID), Magiran, PubMed, Scopus, ISI Web of Science, and Google Scholar databases. Articles were reviewed without a time limit, and finally, 99 articles that were most relevant to the goals of this study were selected. Results: The molecular patterns of cytokines and chemokines play a key role in explaining the immune system's role in tumor initiation and progression. Different cells are also filtered into the thyroid tumor, and the balance between their antitumor and tumor-stimulating activity may be involved in the prognosis of cancer. Conclusion: The cells and mediators of the immune system in the microenvironment surrounding the tumor play a crucial role in the development and progression of malignancy. Accurate knowledge of the tumor microenvironment and its effective elements can help determine patients' clinical condition and treat thyroid cancer.

Keywords: Immune cells, Thyroid cancer, Cytokine, Chemokine, Metastasis