مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و چهارم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۴۰۰ ـ ۳۸۴ (بهمن ـ اسفند ۱۴۰۱)

مقاله‌ی مرور نقلی

اثر تغییرات تک نوکلئوتیدی، بازآرایی و تغییرات تعدادی ژن‌ها بر بیماری‌زایی سرطان تیروئید: یک مطالعه مروری نقلی

دکتر سمانه حسین‌زاده ، دکتر صفورا پاکیزه‌کار ، دکتر مریم‌السادات دانشپور ، دکتر مهدی هدایتی

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول:** تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان اعرابی، پلاک ۲۳، کدپستی: ۱۹۳۹۵۴۷۶۳، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati47@yahoo.com

چکیده

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است و تجزیه و تحلیل مولکولی تومورهای تیروئید نشان می‌دهد پیشرفت این سرطان همانند سایرسرطان‌ها با تجمع تغییرات ژنتیک به همراه اختلالات پیش‌رونده مرتبط است. هدف از این مطالعه ارائه مروری جامع بر انواع تغییرات ژنتیکی است که با بیماری‌زایی سرطان تیروئید مرتبط هستند. بدین‌منظور جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب‌مد و ساینس دایرکت از ۱۱ دی سال ۱۳۹۶ تا ۱۵ دی سال ۱۴۰۱، جهت یافتن مقالات درزمینه ارتباط بین تغییرات ژنتیکی و بیماری‌زایی انواع سرطان‌های تیروئید صورت گرفت. کلمات کلیدی شامل ترکیبی از واژه‌های "سرطان/ کارسینوما/ نئوپلاسم، سرطان تیروئید"و "بیماری‌زایی" و "تغییرات ژنتیکی" بودند. نتیجه بررسی‌ها نشان داد که فراوان‌ترین تغییرات ژنتیکی به ترتیب شامل تک جهش‌ها به ویژه در ژن‌های **BRAF**، خانواده **RAS**، **TERT** و **TP53**، بازآرایی به ویژه در ژن‌های**RET**، **TRK**، **BRAF** و **PAX8/PPARγ**، تغییرات تعدادی، و در نهایت هم‌جهش‌ها بودند. همراه بودن این تغییرات با تغییرات مولکولی ثانویه متعدد، منجر به تقویت و هم‌افزایی تأثیرات بر بیماری‌زایی مولکولی سرطان می‌گردند. هم‌چنین ژن‌های دخیل در ترمیم **DNA**، انتقال پیام وکنترل چرخه سلولی، بیشتر تحت تأثیر تغییرات ژنتیکی قرار می‌گیرند. وقوع جهش و فعال‌سازی بیش‌ازحد مسیر پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن **(MAPK)** و جهش‌های سوماتیک در ژن‌های دخیل در مسیر **PI3K-AKT** نیز در اغلب موارد منجر به تومورزایی و پیشرفت آن می‌گردند. بنابراین، اختلالات مولکولی ثانویه و وقوع چندین تغییر ژنتیکی هم زمان موجب هم‌افزایی و تقویت در تومورزایی تیروئید می‌شود. درک بیشتر در خصوص سازوکار بیماری‌زایی ژنتیکی سرطان تیروئید و کشف و شناخت نشانگرهای مولکولی می‌تواند زمینه را جهت طراحی روش‌های تشخیص پیش آگهی بیماری را فراهم آورده و راهبردهای بالینی بالقوه را جهت مدیریت سرطان تیروئید به عرصه عمل برساند.

واژگان کلیدی: نئوپلاسم‌های تیروئید، سرطان‌زایی، MAPK، جهش، AKT، PI3K، نوکلئوتیدها، بیماری‌زایی

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۲۴ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۴/۲۶ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۴/۲۷

۱- مقدمه

سرطان تیروئید (TC[i]) شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است که بروز آن در تمامی سنین امکان‌پذیر است. هرچند بروز این بدخیمی بعد از ۳۰ سالگی شایع‌تر بوده و به‌طور قابل‌توجهی در افراد مسن‌تر تهاجمی‌تر است.[۱،۲] سلول‌های تیروئیدی به دو گروه کلی سلول‌های تیروئید فولیکولی و سلول‌های C پارافولیکولی که سرطان‌های تیروئید از آن‌ها مشتق می‌شوند، طبقه‌بندی می‌گردند.[۳] تومورهای مشتق از سلول‌های تیروئید فولیکولی، از جمله سرطان تیروئید پاپیلاری (PTC[ii])، سرطان تیروئید فولیکولی(FTC[iii])، سرطان تیروئید با تمایز ضعیف (PDTC[iv]) و سرطان تیروئید

i-Thyroid Cancer

ii-Papillary Thyroid Carcinoma
iii-Follicular Thyroid Carcinoma
iv-Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma

آناپلاستیک (ATC[i])، اکثر بدخیمی‌های تیروئید را تشکیل می‌دهند.[۴] PTC و FTC درمجموع به‌عنوان سرطان متمایز تیروئید (DTC[ii]) طبقه‌بندی می‌شوند. سرطان مدولاری تیروئید از سلول C پارافولیکولی (MTC[iii]) مشتق شده و بخش کوچکی از بدخیمی‌های تیروئید را تشکیل می‌دهند.[۵-۸]

سرطان تیروئید یک بیماری پیچیده چند ژنی است و تومورزایی و پیشرفت آن، فرآیند تجمع تغییرات ژنتیکی و اختلالات پیشرونده مربوطه در مسیرهای پیام‌رسانی همراه با تغییرات مولکولی ثانویه متعدد است. ژن‌هایی که در ترمیم DNA، انتقال مسیرهای پیام‌رسانی و کنترل چرخه سلولی نقش دارند، بیشتر تحت تاثیر تغییرات ژنتیکی قرار می‌گیرند. علت غالب جهت وقوع PTC، وقوع جهش و فعال‌سازی بیش از حد مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK[iv])[۹] و مسیر فسفوایزیتید ۳-کیناز AKT (PI3K-AKT[v]) است.[۱۰،۱۱]

تغییرات ژنتیکی منجر به بیماریزایی سرطان تیروئید، صرفاً محدود به تغییرات ذکر شده نیستند و بسیاری از تغییرات دیگر مانند بازآرایی‌های ساده و پیچیده و تغییرات تعدادی نیز به تومورزایی و یا پیشرفت این سرطان منجر می‌شوند. با توجه به این‌که در یک بیماری پیچیده مانند TC، سرطان‌زایی اغلب نتیجه تعامل بین مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی متعدد است، فراهم آوردن بانک اطلاعاتی حاوی تجزیه و تحلیل چندشکلی و جهش‌های ژنی متعدد ضروری است. بدین‌منظور محققان بسیاری در تلاش در جهت شناسایی و گزارش تغییرات ژنتیکی مشاهده شده در مطالعات خود هستند و اطلاعات منتشر شده در این زمینه به صورت روزافزون در حال افزایش است. هرچند مطالعات مروری سعی در معرفی آخرین یافته‌های محققان در این زمینه می‌نمایند، اما فراوانی مطالعات پژوهشی و سرعت گزارش یافته‌ها بر مطالعات مروری پیشی گرفته است.

از سوی دیگر اطلاع از آخرین یافته‌ها در خصوص بیماریزایی بیماری سرطان تیروئید و سازوکارهای ژنتیکی منجر به آن می‌تواند در مرحله اول به مدیریت بیماری و سپس به راه‌های درمانی آن بیانجامد.

لذا با توجه به دلایل ذکر شده و هم‌چنین نیاز به انتشار به روز شده یافته‌های محققان، بر آن شدیم تا به مروری جامع بر انواع تغییرات ژنتیکی منجر به بیماری‌زایی سرطان تیروئید بپردازیم. در این گزارش، مطالعات صورت گرفته در بازه زمانی ۵ سال گذشته در جهت بروزرسانی و توصیف تغییرات ژنتیک دخیل در بیماریزاییTC بررسی شده است.

۲- جمع‌آوری داده‌ها

جهت بررسی ارتباط بین تغییرات ژنتیکی و بیماری‌زایی انواع سرطان‌های تیروئید، پایگاه‌های اطلاعاتی شامل پاب مد[vi] و ساینس دایرکت[vii] با ترکیبی از واژگان کلیدی زیر در بازه زمانی ۱۱ دی ماه سال ۱۳۹۶ (آغاز سال ۲۰۱۸) تا ۱۵ دی ماه سال ۱۴۰۱ (۵ ژانویه ۲۰۲۳) با زبان انگلیسی مورد جستجو قرار گرفتند:

(“Thyroid cancer” OR “Thyroid carcinoma” OR “Thyroid neoplasm”) AND (“genetic alterations”), (“Thyroid cancer pathogenesis” OR “Thyroid carcinoma pathogenesis” OR “Thyroid neoplasm pathogenesis”) AND (“genetic alterations”), (“Thyroid pathology”) AND (“genetic alterations”)

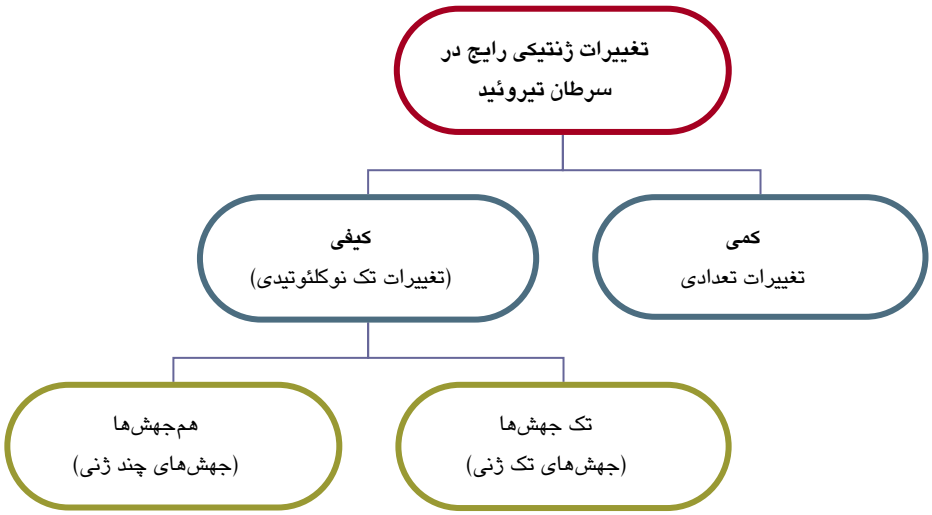
پس از دریافت مقالات از پایگاه‌های داده، مطالعات حیوانی، آزمایشات تصادفی و نامه به سردبیر از میان مقالات خارج شدند. مقالات پژوهشی اصیل که واجد ارتباط مشخص میان بیماریزایی سرطان تیروئید و تغییرات ژنتیکی بودند، مشتمل بر ۹۷ مقاله برای مطالعه و نتیجه‌گیری انتخاب شدند.

۳- یافته‌ها

براساس مقالات یافت شده که مستقیماً به بیماری‌زایی سرطان تیروئید مرتبط بودند، دسته‌بندی ذیل صورت گرفت:

i-Anaplastic Thyroid Carcinoma
ii-Differentiated Thyroid Carcinoma
iii-Medullary Thyroid Carcinoma
iv-Mitogen-activated Protein Kinase
v-Phosphatidylinositol-3 Kinase

vi-Pubmed
vii-Sciencedirect



در ادامه به شرح و بررسی هر کدام از موارد به صورت جداگانه می‌پردازیم:

۳-۱ تغییرات تک نوکلئوتیدی یکی از تغییرات ژنتیکی منجر به سرطان تیروئید، تغییرات تک نوکلئوتیدی است. این پدیده یک جایگزینی نوکلئوتید منفرد در یک موقعیت خاص در ژنوم به نوکلئوتید دیگر است. تغییرات تک نوکلئوتیدی در ژن‌هایی که ترمیم ناهماهنگی DNA، تنظیم چرخه سلولی، متابولیسم و ایمنی را تنظیم می‌کنند با استعداد ژنتیکی ابتلا به سرطان تیروئید و همچنین سایر سرطان‌ها مرتبط هستند.[۱۲،۱۳] تغییرات تک نوکلئوتیدی به دو زیر گروه جهش‌های تک ژنی و هم‌جهش‌ها تقسیم می‌شوند.

۳-۱-۱ تک جهش‌ها (جهش‌های تک ژنی)

طبق مطالعات صورت گرفته، جهش در ژن *BRAF* شایع‌ترین جهش تک ژنی است که در کارسینوم پاپیلاری تیروئید با فراوانی متوسط ۶۰ تا ۷۰ درصد شناسایی شده است. با این حال، فراوانی آن از ۴۰ تا ۵۰ درصد در ایالات متحده و تا بیش از ۸۰ درصد در کره جنوبی متغیر است.[۱۴] در دهه ۲۰۰۰، مشخص شد که جهش‌های *BRAF* موجب فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی MAPK و PI3K-AKT شده و دارای نقش آنکوژنیک در سرطان تیروئید هستند.[۱۵،۱۶] هم‌چنین در این دهه علاوه بر تعیین نقش این جهش‌ها در شروع نئوپلازی و پیشرفت به تمایززدایی به ویژه در PTC، ویژگی تهاجمی بالینی آن از قبیل ایجاد تومورهای بزرگ‌تر، گسترش خارج تیروئیدی (ETE[i])، متاستاز به غدد لنفاوی (LNM[ii])و پیش آگهی ضعیف‌تر نیز مورد بررسی قرار گرفت.[۱۷،۱۸] نتیجه تحقیقات صورت گرفته در این مطالعه نیز تائیدی بر نتایج گزارش شده در مطالعات پیشین است و هم‌چنان جهش *BRAF* در رتبه اول فراوانی جهش‌های منجر به بیماریزایی سرطان تیروئید قرار دارد.

مرتبه دوم فراوانی جهش‌های دخیل در بیماری‌زایی سرطان تیروئید، جهش‌های مربوط به ژن‌های *RAS* است. ژن *RAS* کدکننده خانواده‌ای از پروتئین‌های متصل شونده به GTPو بالادست پروتئین BRAF در مسیر پیام‌رسانی هستند. جهش‌های نقطه فعال ژن *RAS* (*NRAS*،*HRAS* و *KRAS*) منجر به تغییر در پیام‌رسانی در مسیر MAPK شده و تقریباً در ۷۰ درصد تومورهای PTC با هم‌پوشانی کمی بین ژن‌های جهش یافته یافت می‌شود.[۱۹] مطالعات صورت گرفته، جهش‌های نقطه‌ای این ژن به خصوص *NRAS* را در همه زیرگروه‌های تیروئید، از ضایعات خوش‌خیم تا آناپلاستیک گزارش کرده‌اند.[۱۷،۲۰]

جهش شایع دیگر در سرطان تیروئید، جهش در ناحیه پروموتر ژن *TERT*[iii] است. این جهش‌ها که منجر به افزایش فعالیت تلومراز و حفظ طول تلومر در سلول‌های سرطانی می‌شود، در سرطان‌های تیروئید تهاجمی‌تر یافت شده و در PDTC و ATC (تا ۷۰ ٪ موارد) بیشتر از PTC تمایز یافته (WDPTC[iv]) و FTC (۲۵ ٪) شایع است. علاوه بر این، جهش‌های ناحیه پروموتر ژن *TERT* به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل در عود سرطان، متاستازهای خارج تیروئیدی، پیش‌آگهی ضعیف و مرگ و میر ناشی از سرطان

i-Extrathyroidal Extension
ii-Lymph Node Metastases
iii-Telomerase Reverse Transcriptase
iv-Well-Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma

درWDPTC و FTC شناخته شده‌اند. همچنین این جهش در کارسینوم سلول Hürthle (HCC)[i] مشاهده شده اما در کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) شناسایی نشده است.[۲۱] مطالعات صورت گرفته در اروپا، آسیا و آمریکای شمالی نشان داده است که وقوع هم‌زمان جهش‌های ناحیه پروموتر *TERT*و جهش‌های *BRAF V600E* یا *RAS* به پیشرفت سرطان تیروئید کمک می‌کند.[۲۲]

یکی از قوی‌ترین موانع ایجاد و پیشرفت سرطان، عملکرد طبیعی پروتئین p*53* است. جهش در ژن *TP53* به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور می‌تواند در شکل‌گیری و پیشرفت سرطان تیروئید نقش موثری داشته باشد. این ژن به نسبت ژن کدکننده پروتئین p*27* دارای توان بالقوه بالاتری در القای آپوپتوز است و می‌تواند تشکیل سلول‌های سرطانی را به سرعت مهار کند. مطالعات مختلف نقش جهش ژن *TP53* را در تومورزایی، افزایش اندازه تومور و افزایش ویژگی تهاجمی آن نشان داده‌اند.[۱۰] از دیگر جهش‌های صورت گرفته در خانواده ژن‌های سرکوبگر تومور می‌توان به جهش در ژن‌های CDKN2A/2B،[۲۳] ATM،[۲۴] و EN1 [۲۵] نیز اشاره کرد.

جهش در ژن‌های دخیل در مسیر PI3K از دیگر جهش‌های موثر در سرطان تیروئید است که در تحقیقات مربوطه با فراوانی کمتری نسبت به جهش‌های فوق‌الذکر گزارش شده‌اند. این مسیر در تنظیم جذب گلوکز، متابولیسم، رشد، تحرک و سایر عملکردهای ضروری برای بقای سلول نقش دارد و فعال‌سازی خارج از تنظیم آن از طریق سازوکارهای مختلفی؛ از جمله جهش‌های ژنتیکی کینازها و پروتئین‌های تنظیم‌کننده، موجب ایجاد سرطان‌های مختلفی می‌گردد. جهش در ژن‌های PIK3CA،[۱۰] AKT1[۲۶] و PTEN[۲۷] از مهم‌ترین این جهش‌ها هستند.

سایر جهش‌های موثر در ایجاد و پیشرفت سرطان تیروئید که اهمیت بالینی آن‌ها نسبت به سایر جهش‌های گزارش شده کمتر می‌باشد، عبارت است از: جهش در ژن‌های EIF*1*AX [۲۸] به عنوان محرک جدید، DICER1 از خانواده RNaseIII[۲۹]، TSHR از خانواده گیرنده‌های هورمون تیروئید[۳۰،۳۱]، ARID*1*A [۳۲] موثر در شکل‌گیری ساختار کروماتین، PSEN1 موثر در تغییر ساختار پروتئین[۳۳] و MUTYH به عنوان ترمیم‌کننده DNA [۱۰] نام برد.

نام جهش‌ها، نوع ژن‌ها یا مسیرهای وقوع جهش، سازوکار اثر و محل اثر دیگر جهش‌های صورت گرفته، نوع سرطان تیروئیدی در هنگام وقوع جهش و مطالعات مربوطه در جدول شماره ۱ آورده شده است.

۲-۱-۳ هم‌جهش‌ها (جهش‌های چند ژنی)[ii]

همان‌طور که در بخش جهش‌های تک ژنی اشاره شد، وقوع جهش‌های نقطه‌ای به خصوص در ژن‌های محرک اصلی و هم‌چنین ژن‌های سرکوب‌گر تومور، به تنهایی می‌تواند منجر به تومورزایی، عود سرطان و مرگ و میر گردد. با توجه به اهمیت جهش‌های نقطه‌ای به تنهایی در شروع، پیشرفت و متاستاز سرطان، در صورت وقوع جهش‌های چند ژنی و افزایش تاثیر آن‌ها بر مسیرهای پایین دستی سهیم در فرآیندهای حیاتی سلول، افزایش قابلیت‌های تومورزایی، تهاجم و عود سرطان را می‌توان انتظار داشت. جدول۲، خلاصه‌ای از جهش‌های مشترک گزارش شده در سرطان تیروئید را نشان می‌دهد.

بیشترین فراوانی هم‌جهش‌ها مربوط به جهش در ژن محرک *BRAF* است. از این میان، جهش‌های چند ژنی میان این ژن محرک و پروموتر *TERT* در مرتبه اول فراوانی بوده و پس از آن، جهش‌های هم‌زمان با ژن محرک *RAS* و هم‌چنین جهش مشترک در ژن محرک *BRAF* و *PIK3CA* در مرتبه دوم فراوانی قرار دارند. از دیگر جهش‌های مشترک گزارش شده می‌توان به جهش در ژن‌های *BRAF* و *AKT1*، *BRAF* و *EIF1AX* و هم‌چنین جهش مشترک چهار ژنی *EIF1AX+RAS+TERT+TP53* اشاره نمود.

۲-۳ بازآرایی ژن‌ها

وجود بازآرایی‌های متعادل و غیر متعادل می‌تواند خطر بروز سرطان را افزایش دهد. در بازآرایی‌های متعادل، به دنبال هم‌جوشی ژن‌ها[iii]، مقدار ماده وراثتی هیچ تغییری نداشته و کمیت اطلاعات ژنتیکی حفظ می‌شود، در حالی‌که ممکن است عملکرد یک یا چند ژن مختل گردد. لیکن در بازآرایی‌های نامتعادل، که با وقوع هم‌زمان چندین هم‌جوشی ژنی همراهند، کمیت اطلاعات ژنتیکی حفظ نمی‌شود. در صورتی‌که چنین تغییراتی به مهار بیان ژن سرکوب‌کننده تومور یا فعال کردن انکوژن منجر شود، زمینه برای تومورزایی و تهاجم تومور فراهم می‌گردد.

i-Hurthle Cell Cancer

ii-Co-Mutations
iii-Gene Fusion

جدول ۱- تک جهش‌ها (جهش‌های تک ژنی) در سرطان تیروئید

نام جهش	عملکرد ژن/مسیر	نوع سرطان	محل اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
BRAF	محرک اصلی*	/ FVPTC / CPTC ATC / TCPTC	ژن BRAF	تومورزایی، تهاجم، متاستاز، عود سرطان، مرگ و میر از طریق فعال‌سازی بیش از حد مسیر پیام‌رسانی MAPK	۱۸، ۵۸، ۵۷، ۵۶، ۵۵، ۵۴، ۲۵، ۴۲، ۴۳، ۹، ۶۳، ۶۲، ۱۹، ۴۸، ۲۹، ۲۷، ۴۹، ۶۱، ۶۰، ۵۹، ۶۹، ۶۸، ۶۷، ۶۶، ۱۴، ۶۵، ۶۴، ۵۰، ۳۷، ۳۲، ۷۴، ۷۳، ۷۲، ۷۱، ۷۰، ۲۴، ۱۷، ۴۶
RAS (HRAS/KRAS/NRAS)	محرک اصلی	/ FVPTC / FTC / FTA ATC / PDTC	ژن RAS	فعال‌سازی، تومورزایی، تهاجم و متاستاز PDTCو FTC از طریق فعال‌سازی بیش از حد مسیرهای پیام‌رسانی MAPK and PI3K–AKT	۶۳، ۶۲، ۶۰، ۵۹، ۵۶، ۷۵، ۲۵، ۲۶، ۲۰، ۴۳، ۷۲، ۶۸، ۲۷، ۶۶، ۱۴، ۷۸، ۵۰، ۷۷، ۷۶، ۴۶، ۱۰، ۱۷، ۲۴
TERT	جهش پروموتر	FTA / FTC / ATC / / PTC / PDTC WDPTC	ژن TERT و فعالیت تلومرازی ناشی از آن	فعال‌سازی، تومورزایی، تهاجم، متاستاز، عود سرطان، مرگ و میر از طرق افزایش فعالیت تلومراز و حفظ طول تلومر در سلول‌های سرطانی	۸۰، ۴۸، ۶۰، ۱۸، ۵۷، ۷۹، ۵۴، ۴۳، ۲۵، ۲۶، ۱۷، ۲۴، ۷۲، ۶۹، ۲۲، ۶۸، ۲۱، ۵۰، ۸۱، ۶۳، ۴۱، ۱۰
TP53	سرکوب‌گر تومور	FTA / FTC / ATC / PTC / PDTC	تمامی مسیرهای مربوط به فرآیند آپوپتوز	غیر فعال کردن؛ ترویج تومور و پیشرفت	۸۴، ۵۰، ۸۳، ۴۷، ۶۰، ۸۲، ۵۵، ۷۵، ۴۳، ۲۵، ۶۴، ۶۹، ۷۱، ۷۳، ۲۴، ۸۵
DICER1	خانواده RNaseIII دخیل در فرآیند ترجمه	FTA / FTC / PTC	ندول‌های تیروئید بالغ و ژن‌های مرتبط با سرطان تیروئید	تومورزایی و تهاجمی بودن هیپرپلازی چند ندولار تیروئید	۸۸، ۸۷، ۸۶، ۲۹، ۲۵
CDKN2A/2B	سرکوب‌گر تومور	FTA / ATC / PTC / PDTC	تمامی مسیرهای مربوط به توقف رشد و پیری سلول	غیر فعال کردن؛ ترویج تومور و پیشرفت	۴۳، ۵۰، ۲۳، ۸۲

*Major Driver

ادامه جدول ۱-

نام جهش	عملکرد ژن/مسیر	نوع سرطان	محل اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
EIF1AX	محرک جدید*	/ ATC / PDTC FTC/ PTC/ / WDTC benign thyroid lesions	ژن کدکننده عامل شروع ترجمه یوکاریوتی	تومورزایی و تمایززدایی، افزایش احتمال بدخیمی در صورت همراهی با سایر جهش‌ها	۲۶، ۸۹، ۱۰، ۲۸
PIK3CA	مسیر PI3K	FTA / FTC / ATC / PTC / PDTC	PI3K–AKT	فعال‌سازی؛ تومورزایی و تهاجمی بودن	۵۰، ۱۰، ۴۲
TSHR	گیرنده	PTC	گیرنده همزاد با TSH	تومورزایی، ترویج تومور و پیشرفت از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی جفت شده با TSH	۶۸، ۳۱، ۱۰
AKT1	مسیرPI3K–AKT	Metastatic cancer	PI3K–AKT	افزایش متاستاز	۲۶، ۱۰، ۴۶
ATM	سرکوب‌گر تومور	FTA / ATC / PTC / PDTC	آنزیم دخیل در توقف چرخه سلولی ناشی از آسیب DNA و فعال شدن مسیر آپوپتوز	تهاجم و متاستاز از طریق ایجاد اختلال در شناسایی و ترمیم آسیب‌های DNA و مسیر آپوپتوز	۲۶، ۲۴
PTEN	مسیر PI3K	FTA / FTC / ATC / PTC / PDTC	PI3K–AKT	فعال کردن مسیرPI3KT، تومورزایی، افزایش ویژگی تهاجمی	۱۰، ۲۷
ARID1A	تغییر ساختار کروماتین	FTA / ATC / PTC / PDTC	مجموعه بازسازی کروماتین SWI/SNF (BAF) و مسیرهای PI3K/Akt و p53	غیر فعال کردن؛ تومورزایی	۲۵، ۷۳، ۶۰
MEN1	سرکوب‌گر تومور	احتمال وقوع نادر سرطان تیروئید با اهمیت بالینی	مسیر کپی و ترمیم DNA و تنظیم فعالیت ژن‌های دخیل در رشد و تقسیم	غیر فعال کردن؛ تومورزایی	۱۰، ۲۵
PSEN1	تغییر ساختار پروتئین	PTC / MTC	تغییر ساختار پروتئین	بقای مبتلایان به تومورهای تیروئیدی	۹۰، ۳۳
MUTYH	ترمیم‌کننده DNA	احتمال وقوع نادر سرطان تیروئید با افزایش تعداد جهش	مسیر ترمیم آسیب‌های اکسیداتیو DNA	غیر فعال کردن؛ تومورزایی از طریق ایجاد اختلال در ترمیم آسیب‌های اکسیداتیو DNA	۱۰، ۲۴

*New Driver

ادامه جدول ۱- تک جهش‌ها (جهش‌های تک ژنی) در سرطان تیروئید

نام جهش	عملکرد ژن/مسیر	نوع سرطان	محل اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
XRCC1 (Arg280His/ Arg194Trp)	ترمیم DNA	PTC	مسیر ترمیم DNA	تغییر سازوکار ترمیم، مستعد کردن فرد مبتلا به آسیب‌های DNA و حساسیت به انواع مختلفی از سرطان از جمله تیروئید	۵۲
MTHFR 677C>T	ژن کدکننده آنزیم‌های دخیل در متابولیسم فولات	سرطان تیروئید به صورت کلی	متابولیسم فولات	اختلال در سنتز، متیلاسیون و ترمیم DNA	۹۱
RFC1 80A>G				افزایش سرطان تیروئید در حالت توارث مغلوب به دلیل اختلال در سنتز، متیلاسیون و ترمیم DNA	
MTR				اختلال در سنتز، متیلاسیون و ترمیم DNA	
VEGFA (634G/C (rs2010963))	ژن کدکننده عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)	DTC	رگ‌زایی و پیشرفت سرطان تیروئید	افزایش استعداد ابتلا به DTC توسط بیان انکوژن، انواع عوامل رشد و هم‌چنین هیپوکسی	۹۲
HHIP G516R	فرار آپوپتوز و تنظیم عملکرد رگ‌زایی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال دیررس	PTC	مسیر پیام‌رسانی فیبروبلاست‌های تومور که می‌تواند باعث افزایش تولید عامل رشد VEGF و تراکم عروقی تومور شود	افزایش تکثیر و متاستاز	۸۵
TINCR (rs8101923)	تمایز اپیتلیال	PTC	مسیر تمایز اپیتلیال	افزایش تکثیر سلول و تومورزایی	۱۳
PARP1 (rs1136410)	مسیر پیام‌رسانی فیبروبلاست‌های تومور	PTC / FTC/ ATC	مسیر پیام‌رسانی فیبروبلاست‌های تومور که می‌تواند باعث افزایش تولید عامل رشد VEGF و تراکم عروقی تومور شود	افزایش تکثیر و متاستاز	۸۵
PARP1(rs180414)					
PARP1(rs1805404)					

جدول ۲- هم‌جهش‌ها (جهش‌های چند ژنی)

جهش‌های مشترک با	نام جهش	نوع سرطان	ارجاعات
BRAF	BRAF-TERT	DTC / ATC / PTC	۸۲، ٤٨، ٥٧
	BRAF- PIK3CA	DTC / ATC	۸۲، ٤٢
	BRAF- AKT1	DTC / ATC	۸۲
	BRAF-EIF1AX	DTC / ATC	۸۲
RAS	TERT, AKT1, EIF1AX, PIK3CA	ATC, NIFTP (papillary-like nuclear features).	۸۲، ۹۳
جهش چهار ژنی	EIF1AX+RAS+TERT+TP53	ATC	۹۳

جدول ۳- بازآرایی ژن‌ها

نام بازآرایی	نوع سرطان	نوع اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
RET fusion	PTC / MTC	بازآرایی کروموزومی با وارونگی، جابجایی، درج یا حذف با ترکیب ژن RETبا ژن دیگر و تولید پروتئینی با قبلیت‌های تغییر یافته	تغییرات حاصل در پروتئین هیبریدی امکان RET-dimerization مستقل از لیگاند را فراهم می کند و در نتیجه فرآیندهای اتوفسفوریلاسیون کنترل نشده در ناحیه کیناز را القا می‌کند. فعال‌سازی سازنده مسیرهای پیام‌دهی پایین دست در نهایت به تومورزایی کمک می‌کند	۷۰، ۹۴، ۵۹، ۶۸، ۷۵، ۷۴
RET/PTC1 (RET-CCDC6)				۲۷، ۶۲، ۳۶، ۹۵
RET/PTC3 (RET-NCOA4)				۳۲، ۲۷، ۶۲، ۹۵
RUFY2RET-				۵۳
KIAA1468RET-				۵۳
RET-TPR				۱۲
RET-IKBKG				۱۲
RET-BBIP1				۱۲
NTRK3	PTC	ادغام ژن گیرنده تیروزین کیناز نوروتروفیک(NTRK) موجب تولید پروتئین‌های تغییر یافتهTRK	رشد کنترل نشده سلول‌های سرطانی ناشی از فعالیت پروتئین‌های تغییر یافته TRK بازآرایی NTRK3–ETV6 در تومورهای مرتبط با قرار گرفتن در معرض ید ۱۳۱ I شایع‌تر بوده و می‌تواند مستقیماً با پرتوهای یونیزان در شرایط آزمایشگاهی در سلول‌های تیروئید القا شود.	۱۲، ۷۰، ۶۸
NTRK3–ETV6	PTC / FVPTC			۵۵، ۲۷، ۹۷، ۹۵، ۹۶
NTRK3-SQSTM1	PTC			۳۲
NTRK1/3				۷۴
NTRK1-TRIM33				۹۵
NTRK1-TFG				۹۵
NTRK1-EML4				۲۷
BRAF-AGK	PTC	هم‌جوشی BRAF با سایر ژن‌ها	فعال‌سازی غیرقابل مهار مسیر MAPK	۹، ۶۲، ۴۳
BRAF-MKRN1				۹۵
BRAF-OPTN				۱۲
BRAF-CUL1				۱۲
BRAF-YWHAG				۸۹
BRAF-NTRK				۲۴
PAX8/PPARγ	FTC/ FVPTC	هم‌جوشی ژن‌های PAX8 وPPARγ و تولید انکوپروتئین PPFP	افزایش نرخ رشد و کاهش تعداد سلول‌ها کمتر در حالت استراحتG0/G1 ، کاهش سرعت آپوپتوز و تسریع رشد سلول‌ها، افزایش ویژگی تهاجمی، کاهش بقای عاری از بیماری یا بقای کلی به دلیل فعالیت نابجای انکوپروتئین PPFP	۸۷، ۳۷
TG-FGFR1	PTC	هم‌جوشی ژن تیروگلبولین (TG) و گیرنده عامل رشد فیبروبلاست ۱ (FGFR1)	افزایش سطح بیان TG-FGFR1 توسط پروموترTG ، تولید رونوشت ترکیبی TG-FGFR1 و دومین تیروزین کینازی ناشی از آن و فعال‌سازی پیوسته پیام‌دهی مولکول های پایین دستی، تورمورزایی و متاستاز	۹۵
EML4-ALK	PTC	هم‌جوشی ژن‌های EML4 و ALK و تولید پروتئین ترکیبی ناشی از آن	بیان بیش از حد STAT3، افزایش سطح فسفوریلاسیونmTOR ناشی از آن و مقاومت به آپوپتور	۹۵

جدول ۴- تغییرات تعدادی ژن‌ها

نوع تغییر	نوع سرطان	محل اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
حذف	PTC	BRAF N486_P490del	فعال‌سازی بیش از حد مسیر سینگالینگ MAPK	۴۳
	PTC	FAK-Del33؛ ژن کد کننده PTK2 که یک پروتئین کیناز مرتبط با چسبندگی سلولی است و در فرآیندهای چسبندگی و پخش سلولی نقش دارد	جلوگیری از القای سیگنال‌های چسبندگی سلولی و ایجاد فسفوریلاسیون پیوسته	۴۴
	PTC	از دست دادن جزئی هتروزیگوسیتی(pLOH†) ، لوکوس D2S1338 در توالی‌های تکرار پشت سر هم کوتاه(STR*)	تومورزایی و متاستاز	۴۵
	PTC	ژن SESN2 منطقه 1p35.3	کاهش نقش آنتی‌اکسیدانی و محافظت از مواد ژنتیکی از آسیب ایجاد شده توسط گونه‌های فعال اکسیژن(ROS)	۱
	MTC	Chromosome 4q	ناهنجاری‌های عمومی ناشی از تغییرات کروموزومی	۳۸
	PTC	chromosome 9p	ناهنجاری‌های عمومی ناشی از تغییرات کروموزومی	۴۳
	PTC	Chromosome 22q	ناهنجاری‌های عمومی ناشی از تغییرات کروموزومی	۴۳، ۴۶
	PTC	۵۸ ژن سرکوب‌گر تومور	تومورزایی و متاستاز	۴۶
	MTC	حذف آللی در ژن RT	ایجاد اختلال در مسیر پیام‌رسانی	۳۹
تکثیر	PTC	chromosome 1q	افزایش احتمال تومورزایی	۴۳
	MTC	Chromosome 22q Chromosome 15q Chromosome 14q Chromosome 10q	ناهنجاری‌های عمومی ناشی از تغییرات کروموزومی	۳۸
	MTC	ژن DLK1 (14q32.2)	ایجاد اختلال در کد کردن پروتئین غشایی تنظیم‌کننده رشد سلول و حاوی چندین عامل رشد اپیدرمی کد شده توسط ژن DLK1	۳۸
	MTC	ژن AIFM3 (q11.21۲۲)	ایجاد اختلال در کد کردن عامل القاکننده آپوپتوز میتوکندریایی کد شده توسط ژن AIFM3	۳۸
	PTC	۶۰ انکوژن	تومورزایی و متاستاز	۴۶
	ATC	ژن ALK کدکننده گیرنده خانواده تیروزین کیناز (RTKs) دخیل در اتصالات سلولی، تکثیر، تمایز، تحرک و متابولیسم	ایجاد اختلال در فرآیندهای حیاتی سلول شامل تکثیر، تمایز، تحرک و چسبندگی	۴۲
	ATC	ژن SRC کدکننده پروتئین غیر گیرنده تیروزین کیناز دخیل در انتقال پیام‌های کنترل‌کننده انواع فرآیندهای سلولی؛ مانند تکثیر، تمایز، تحرک و چسبندگی	ایجاد اختلال در فرآیندهای حیاتی سلول شامل تکثیر، تمایز، تحرک و چسبندگی	۴۲
	ATC	ژن CCNE1 کدکننده cyclin-E1 اختصاصی G1/S دخیل در تنظیم چرخه سلولی	اختلال در تنظیم چرخه سلولی	۲۳

*Short Tandem Repeat, †partial Loss of Heterozygosity

ادامه جدول ۴- تغییرات تعدادی ژن‌ها

نوع تغییر	نام تغییر	نوع سرطان	محل اثر	سازوکار تاثیر	ارجاعات
تکثیر		ATC	ژن‌های KDR, KIT, PDGFRA ؛ ژن‌های کدکننده گیرنده خانواده تیروزین کیناز (RTKs) دخیل در سلول به سلول و انواع فرآیندهای سلولی مانند تکثیر، تمایز، تحرک و متابولیسم	ایجاد اختلال در فرآیندهای حیاتی سلول شامل تکثیر، تمایز، تحرک و چسبندگی	۲۳
		ATC	ژن‌های CD274, PDCD1LG2, JAK2 فرار از سیستم ایمنی	نقص سیستم ایمنی	۲۳
		MTC	ژن RET	ایجاد اختلال مسیر پیام رسانی	۳۹
کاهش تعداد نسخه‌ها		FTA / ATC / PTC / PDTC	ژن‌های سرکوب‌گر تومور CDKN2A و CDKN2B دخیل در تمامی مسیرهای مربوط به توقف رشد و پیری سلول	ایجاد اختلال در رشد و آپوپتوز و تومورزایی و متاستاز ناشی از آن	۲۳، ۷۳، ۴۳
		PTC / FPTC	ژن BRAF	فعال‌سازی بیش از حد مسیر سینگالینگ MAPK و	۴۱
		PTC / FPTC	ژن TERT و فعالیت تلومرازی ناشی از آن	فعال‌سازی، تومورزایی، تهاجم، متاستاز، عود سرطان، مرگ و میر	۴۱
تغییر تعداد نسخه‌ها بدون اشاره به افزایش یا کاهش		ATC	جهش‌های TERT و/یا TP53 به همراه تغییرات تعدادی	تومورزایی و متاستاز	۳۱
		PTC	ژن‌های BRD9, TRIP13, FZD3, TFDP1	تاثیر عملکردی قابل توجه در مسیر تومورزایی	۴۷

این بازآرایی‌ها هم‌چنین می‌توانند به ناهمگنی تومور و تکامل کلونال، به عنوان سازوکارهایی برای متاستاز و مقاومت دارویی، کمک کنند.[۱۴] جدول شماره ۳ نشان‌دهنده انواع بازآرایی‌های ژنتیک و سرطان‌های تیروئیدی حاصل از آن و هم‌چنین محل اثر و سازوکار تاثیر این بازآرایی‌ها است.

بیشترین فراوانی در بازآرایی‌های بررسی شده مربوط به ژن *RET* است. هم‌جوشی این ژن با سایر ژن‌ها عمدتاً منجر به ایجاد سرطان پاپیلاری و هم‌چنین مدولاری تیروئید می‌شود[۳۴] که در برخی از مطالعات تنها با نام هم‌جوشی RET گزارش شده است. در برخی مطالعات دیگر، با توجه به نتیجه هم‌جوشی ژن *RET* که منجر به ایجاد PTC می‌گردد، ترکیب حاصل را به عنوان مخفف RET/PTC نام‌گذاری نموده‌اند. شایان ذکر است هم‌جوشی ژن *RET* با ژن *CCDC6* و ژن *NCOA4* به ترتیب به عنوان RET/PTC1 و RET/PTC3 نامیده می‌شود. این حال، به دلیل تعدد بازآرایی‌های RET/PTC ، بسیاری از نویسندگان از استفاده از کلمات اختصاری خودداری کرده و ترکیب را با توجه به ژن‌های درگیر نام‌گذاری می‌کنند.[۳۵،۳۶]

بازآرایی ژن خانواده گیرنده‌های نوروتروفیک تروپومیوزین کیناز *NTRK* یا *TRK* پس از ژن *RET* دارای بیشترین میزان فراوانی در سرطان تیروئید می‌باشند. خانواده ژن *NTRK* شامل سه عضو *NTRK1*، *NTRK2* و *NTRK3* است که به ترتیب پروتئین‌های TRKA، TRKB و TRKCرا تولید می‌کنند. این خانواده ژنی بخشی از تیروزین کینازهای غشایی بوده که مسئول رشد عصبی هستند و درصدی از سرطان‌های تیروئید پاپیلاری را شامل می‌شوند. از این میان، هم‌جوشی *NTRK3–ETV6* بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است.[۱۲]

نکته قابل توجه در بررسی نتایج پژوهش‌های صورت گرفته این است که هم‌جوشی ژن *BRAF*، خلاف شیوع بالای جهش‌های نقطه‌ای در این ژن، در گزارش‌های مربوط به بازآرایی دارای فراوانی اندکی می‌باشد. هم‌جوشی *BRAF* با ژن *AGK* از فراوان‌ترین هم‌جوشی‌های گزارش شده در گروه *BRAF* است و سایر بازآرایی ژن *BRAF* به صورت موردی در پژوهش‌ها دیده شده است.[۹]

بازآرایی *PAX8/PPARγ* آخرین گروه از بازآرایی‌های دارای اهمیت بالینی در سرطان تیروئید می‌باشد. ژن *PAX8* کد کننده یک عامل رونویسی ضروری برای رشد طبیعی غده تیروئید بوده که برای رشد فیزیولوژیکی تیروئید، ارتقاء بقای اجداد تیروئید و تحریک بیان ژن‌های اختصاصی تیروئید ضروری است. در این هم‌جوشی، *PAX8* با گیرنده گاما فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم (*PPARγ*) به عنوان یکی از اعضای خانواده گیرنده‌های هسته‌ای استروئید/تیروئیدی ترکیب شده و نتیجه آن بیان پروتئین تغییر یافته PAX8/PPARγ به نام *PPFP* است. این پروتئین نقش انکوپروتئینی داشته و آغازی در جهت ایجاد سرطان می‌باشد.[۳۷]

سایر بازآرایی‌هایی که با فراوانی کمتر و به صورت موردی گزارش شده‌اند، در جدول شماره ۳ آورده شده است.

۳-۳ تغییرات تعدادی

تغییرات تعدادی مشتمل بر درج‌ها و حذف‌های کوچک[i]، واریانت‌های ساختاری، جابجایی و تغییرات تعداد کپی[ii])می‌باشد. تغییرات تعدادی ژن‌ها می‌توانند در حین پیشرفت سرطان ایجاد شود و ممکن است رونویسی ژن‌ها را با تغییر مقدار یا با ایجاد اختلال در نواحی تنظیمی مجاور یا دوردست تغییر دهد. تجمع این تغییرات می‌تواند منجر به ناهمگنی درون توموری شده و ممکن است با پیشرفت تومور و فرار از سیستم ایمنی، خطر بالای بیماری‌های کشنده را به همراه داشته باشد. علاوه بر این، ناهمگونی تومور به افزایش مقاومت دارویی منجر می‌شود.[۳۸]

با بررسی جدول شماره ٤ که تغییرات تعدادی ژن‌ها به همراه محل و سازوکار اثر آن‌ها را نشان می‌دهد، می‌توان دریافت که بیشترین تغییرات تعدادی در بازوی بلند کروموزوم ۲۲[iii] با یک مورد گزارش حذف و دو مورد گزارش تکثیر و هم‌چنین ژن‌های *CDKN2A /CDKN2B* با کاهش تعداد نسخه‌ها مشاهده شده است. هم‌چنین افزایش و حذف آللی در ژن *RET* نیز در میان مطالعات مربوط به تغییرات تعدادی گزارش شده است.[۳۹،٤۰] تغییرات تعدادی در سایر ژن‌های کلیدی مانند *BRAF*، *TERT*[٤۱]، *ALK* و *SRC*[٤۲] نیز در بررسی‌های صورت گرفته دیده می‌شود. جهش‌های *TERT* و/یا *TP53* به همراه تغییرات تعدادی بدون اشاره به نوع تغییر نیز در یک مطالعه به صورت موردی گزارش شده است.[۳۱]

i-Small Insertions and Deletions
ii-Copy Number Alterations
iii-Chromosome 22q

سایر تغییرات تعدادی شامل حذف *BRAF* N486_P40del، تکثیر در بازوی بلندکروموزوم ۱، حذف در بازوی کوتاه کروموزوم ۹ [۴۳]، تکثیر ژن‌های *CCNE1*، *PDGFRA*، *KIT*، *KDR*، *JAK2*، *PDCD1LG2*، *CD274*[۲۳]، تکثیر در بازوی بلند کروموزوم‌های ۱۴، ۱۰، ۱۵، حذف در بازوی بلند کروموزوم ۴، تکثیر در ژن‌های *DLK1*، *AIFM3*[۳۸]، حذف در ژن‌های *FAK-Del33* [۴۴] و *SESN2* [۱]، از دست دادن جزئی هتروزیگوسیتی [۴۵]، حذف تعداد ۵۸ ژن سرکوب‌گر تومور و افزایش تعداد ۶۰ انکوژن [۴۶] و تغییرات تعدادی در ژن‌های *BRD9, TRIP13, FZD3, TFDP1* [۴۷] در مطالعات مربوطه اعلام گردیده است.

۴- بحث

در این مطالعه، نتایج تحقیقات اصیل در ۵ سال گذشته در زمینه ارتباط میان تغییرات ژنتیکی و بیماری‌زایی سرطان تیروئید بررسی گردید. بررسی حاضر نشان می‌دهد فراوان‌ترین تغییرات شامل جهش‌های تک ژنی بوده و اغلب در ژن‌های *BRAF* و *RAS* دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی اصلی سلول (PI3K-AKT و MAPK)، ژن *TERT* کدکننده بخشی از آنزیم تلومراز و ژن سرکوب‌گر تومور *TP53* رخ می‌دهد. [۵۰-۴۸، ۲۰] هم‌چنین وجود جهش‌های تک ژنی در ژن‌های دخیل در ترمیم DNA مانند *XRCC1* و *PARP1* نیز نکته‌ای قابل تامل در بیماریزایی سرطان تیروئید است. [۵۱،۵۲] ژن‌های *BRAF* و *RAS* که دارای بیشترین فراوانی در گروه تک جهش‌ها هستند، از جمله ژن‌های تغییر یافته در هم جهش‌ها نیز به شمار می‌آیند. نتایج تحقیقات در خصوص میزان مشارکت پدیده بازآرایی ژن‌ها در بیماریزایی سرطان تیروئید با نتایج حاصل از تغییرات تک نوکلئوتیدی هم راستا نبوده و نشان می‌دهد فراوانی ژن‌های *BRAF*، *RAS*، *TERT* و *TP53* که در بخش جهش‌های تک ژنی و چند ژنی در رتبه‌های نخست فراوانی قرار داشتند، در بخش بازآرایی دارای فراوانی کمتری هستند. در این ارتباط، ژن *RET* و ژن گیرنده تیروزین کیناز توروتروفیک (*NTRK*) بیشترین بازآرایی با سایر ژن‌ها را به خود اختصاص می‌دهند. [۱۲،۵۳] شایان ذکر است ژن *BRAF* در پدیده بازآرایی ژنتیکی در رتبه سوم فراوانی است و هرچند که بازآرایی آن نسبت به سایر ژن‌ها دارای فراوانی کمتری می‌باشد اما وجود آن در سرطان تیروئید مشاهده گردیده است. تغییرات تعدادی در ژن‌ها نیز در تحقیقات متعددی گزارش گردیده است. ژن‌های سرکوب‌گر تومور و آنکوژن‌ها دارای تغییرات تعدادی مشاهده شده بیشتری نسبت به سایر ژن‌ها هستند. هرچند که در اغلب موارد، تنها یک گزارش در خصوص ژن تغییر یافته وجود دارد، اما این امر ممکن است به دلیل بازه زمانی انتخاب شده در این مطالعه بوده باشد و ژن‌های اشاره شده در سال‌های قبل از معیار ورود به این مطالعه گزارش شده باشند. از میان ژن‌های دارای تغییرات تعدادی، حذف و تکثیر در بازوی بلند کروموزوم ۲۲ و تغییرات تعدادی در ژن‌های سرکوب‌گر تومور *CDKN2A/CDKN2B* فراوانی بیشتری نسبت به سایر ژن‌های گزارش شده دارند. [۲۳،۳۸] این دو ژن در جهش‌های تک ژنی نیز در جایگاه ششم فراوانی قرار داشتند و این امر نشان‌دهنده تاثیر قابل توجه تغییرات این ژن‌ها در بیماری‌زایی سرطان تیروئید می‌باشد.

۵- نتیجه‌گیری

سال‌های اخیر شاهد پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه درک بیماری‌زایی ژنتیکی سرطان تیروئید بوده است. یافته‌های محققان نشان می‌دهد بیشترین ژن‌های دخیل در این امر شامل ژن‌های دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی، ترمیم DNA و کنترل چرخه سلولی هستند. تغییرات این ژن‌ها، سازوکار انکوژنیک اولیه را تشکیل داده و باعث تومورزایی و پیشرفت سرطان تیروئید می‌گردد. اختلالات مولکولی ثانویه مهم ناشی از فعال شدن بیش از حد این مسیرهای پیام رسانی و هم‌چنین وقوع چندین تغییر ژنتیکی هم‌زمان نیز موجب هم‌افزایی و تقویت در تومورزایی تیروئید می‌شود. درک بیشتر در خصوص سازوکار بیماری‌زایی ژنتیکی سرطان تیروئید و هم‌چنین کشف و شناخت نشانگرهای مولکولی می‌تواند زمینه را جهت امکان پیش آگهی ابتلا فراهم آورده و راهبردهای بالینی بالقوه را جهت مدیریت سرطان تیروئید به عرصه عمل برساند.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. DE Almeida, Deise Cibele NDE Souza MPC, Amorim CKN, DA Silva MauÉs JH, DO E Santo Sagica F, Moreira-Nunes CA, et al. Copy Number Alterations in Papillary Thyroid Carcinomas: Does Loss of SESN2 Ha ve a Role in Age-related Different Prognoses? Cancer Genomics Proteomics 2020; 17: 643-8.
2. Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yega neh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: A Correlated Peptide to Papillary Thyroid Carcinoma? J Thyroid Res 2011; 2011: 832163. doi:10.4061/2011/832163
3. Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikholeslami S, Afsari F. Diversity of mutations in the RET proto-oncogene and its oncogenic mechanism in medullary thyroid canc er. Crit Rev Clin Lab Sci 2016; 53: 217-27.
4. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Akbarzadeh M, Fanaei SA, Hedayati M, Azizi F. The role of matrix metalloproteinase-9 as a prognostic biomarker in papillary thyroid cancer. BMC Cancer 2018; 18: 1-11.
5. Hosseinzadeh Samaneh, Pakizehkar Safura, Mehi H. The Role of miRNA Dysregulation in Thyroid Cancer Development by Targeting the Main Signaling Pathways. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2020; 22: 414-25. https://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-2798-en.pdf [Farsi]
6. Gong MC, Chen WQ, Jin ZQ, Lyu J, Meng LH, Wu HY, et al. Prognostic Value and Significant Pathway Exploration Associated with TOP2A Involved in Papillary Thyroid Cancer. Int J Gen Med 2021; 14: 3485-96.
7. Heydarzadeh S, Kheradmand Kia S, Zarkesh M, Pakizehkar S, Hosseinzadeh S, Hedayati M. The Cross-Talk between Polyphenols and the Target Enzymes Related to Oxidative Stress-Induced Thyroid Cancer. Oxid Med Cell Longev 2022; 2: 1-20.
8. Hedayati M, Nabipour I, Rezaei-Ghaleh N, Azizi F. Germline RET mutations in exons 10 and 11: an Iranian survey of 57 medullary thyroid carcinoma cases. Med J Malaysia. 2006; 61: 564-9.
9. Sisdelli L, Cordioli MICV, Vaisman F, Moraes L, Colozza-Gama GA, Alves PAGJ, et al. AGK-BRAF is associated with distant metastasis and younger age in pediatric papillary thyroid carcinoma. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27707. doi:10.1002/pbc.27707
10. Paulsson JO, Rafati N, DiLorenzo S, Chen Y, Haglund f, Zedenius J, et al. Whole-genome Sequencing of Follicular Thyroid Carcinomas Reveal Recurrent Mutations in MicroRNA Processing Subunit DGCR8. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 3265-82.
11. Nozhat Z, Hedayati M. PI3K/AKT Pathway and Its Mediators in Thyroid Carcinomas. Mol Diagnosis Ther 2016; 20: 13-26.
12. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova j, Katra R, et al. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. Thyroid 2020; 30: 1771-80.
13. Wang Q, Huang H, Chen P, Xiao X, Luo X, Wang Y, et al. Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma is mediated by a long non-coding RNA TINCR enhancer polymorphism. Int Immunopharmacol 2022; 109: 108796.
14. Cho YY, Park SY, Shin JH, Oh YL, Choe, J-H, Kim, J-H, et al. Highly Sensitive and Specific Molecular Test for Mutations in the Diagnosis of Thyroid Nodules: A Prospective Study of BRAF-Prevalent Population. Int J Mol Sci 2020; 21: 5629.
15. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Azizi F, Fanaei SA, Foroughi F, Hedayati M. The Association of BRAF V600E Mutation With Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3 Expression and Clinicopathological Features in Papillary Thyroid Cancer. Int J Endocrinol Metab 2018; 16: e56120.
16. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Akbarzadeh M, Nozhat Z, Fanaei S.A, Hedayati M, et al. BRAF V600E mutation and microRNAs are helpful in distinguishing papillary thyroid malignant lesions: Tissues and fine needle aspiration cytology cases. Life Sci 2019; 223: 166-73.
17. Póvoa AA, Teixeira E, Bella-Cueto MR, Batista R, Pestana A, Melo M, et al. Genetic Determinants for Prediction of Outcome of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. Cancers Basel 2021; 13: 2048.
18. Dell'Aquila M, Fiorentino V, Martini M, Capodimonti S, Cenci T, Lombardi CP, et al. How limited molecular testing can also offer diagnostic and prognostic evaluation of thyroid nodules processed with liquid-based cytology: Role of TERT promoter and BRAF V600E mutation analysis. Cancer Cytopathol 2021; 129: 819-29.
19. Lutz BS, Leguisamo NM, Cabral NK, Gloria HC, Reiter KC, Agnes G, et al. Imbalance in DNA repair machinery is associated with BRAF(V600E) mutation and tumor aggressiveness in papillary thyroid carcinoma. Mol Cell Endocrinol 2018; 472: 140-8.
20. Gilani SM, Abi-Raad R, Garritano J, Cai G, Prasad ML, Adeniran AJ. RAS mutation and associated risk of malignancy in the thyroid gland: An FNA study with cytology-histology correlation. Cancer Cytopathol 2022; 130: 284-93.
21. Panebianco F, Nikitski A V, Nikiforova MN, Nikiforov YE. Spectrum of TERT promoter mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer. Cancer Med 2019; 8: 5831-9.
22. da Costa VR, Bim LV, Pacheco E Silva LDP, Dornelles Penteado Colloza-Gama GA, Bastos AU, Delcelo R, et al. Advances in Detecting Low Prevalence Somatic TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinoma. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 643151.
23. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. Clin Cancer Res 2018; 24: 3059-68.
24. Gomes-Lima CJ, Shobab L, Wu D, Wu D, Ylli D, Bikas A, et al. Do Molecular Profiles of Primary Versus Metastatic Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer Differ? Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 623182.
25. Kim JH, Jeong JY, Seo AN, Park NJY, Kim M, Park JY. Genomic Profiling of Aggressive Thyroid Cancer in Association With its Clinicopathological Characteristics. In Vivo 2022; 36: 111-20.
26. Eszlinger M, Khalil M, Gillmor AH, Huang H, Stewardson P, McIntyre JB, et al. Histology-based molecular profiling improves mutation detection for advanced thyroid cancer. Genes Chromosomes Cancer 2021; 60: 531-45.
27. Alzahrani AS, Alswailem M, Alswailem AA, Al-Hindi H, Goljan E, Alsudairy N, et al. Genetic Alterations in Pediatric Thyroid Cancer Using a Comprehensive Childhood Cancer Gene Panel. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgaa389.
28. Simões-Pereira J, Moura MM, Marques IJ, Rito M, Cabrera RA, Leite V, et al. The role of EIF1AX in thyroid cancer tumourigenesis and progression. J Endocrinol Invest 2019; 42: 313-8.

29. Wasserman JD, Sabbaghian N, Fahiminiya S, Chami R, Mete O, Acker M, et al. DICER1 Mutations Are Frequent in Adolescent-Onset Papillary Thyroid Carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2009-2015.
30. Pakizehkar S, Hosseinzadeh S, Hedayati M. Measurement Technologies of Thyrotropin-Receptor Antibodies from the Past until Present. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2020; 22: 30-40. [Farsi]
31. Landau MS, Nikiforov YE, Ohori NP, Chiosea SI. Impact of molecular testing on detecting mimics of oncocytic neoplasms in thyroid fine-needle aspirates diagnosed as follicular neoplasm of Hürthle cell (oncocytic) type. Cancer Cytopathol 2021; 129: 788-97.
32. Stenman A, Backman S, Johansson K, Paulsson JO, Stålberg P, Zedenius J, et al. Pan-genomic characterization of high-risk pediatric papillary thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 2021; 28: 337-51.
33. Arora C, Kaur D, Naorem LD, Raghava GPS. Prognostic biomarkers for predicting papillary thyroid carcinoma patients at high risk using nine genes of apoptotic pathway. PLoS One 2021; 16: e0259534.
34. Hedayati M, Yeganeh MZ, Eslami SS, Barez SR, Rad LH, Azizi F. Predominant RET Germline Mutations in Exons 10, 11, and 16 in Iranian Patients with Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. J Thyroid Res 2011; 2011: 264248.
35. Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Nayer BN, Tehrani MRM. Molecular analysis of the RET proto-oncogene key exons in patients with medullary thyroid carcinoma: a comprehensive study of the Iranian population. Thyroid 2011; 21: 373-82.
36. Musholt TJ, Staubitz JI, Antonio Cámara RJ, Musholt PB, Humberg D, Springer E, et al. Detection of RET rearrangements in papillary thyroid carcinoma using RT-PCR and FISH techniques - A molecular and clinical analysis. Eur J Surg Oncol 2019; 45: 1018-24.
37. Bardet S, Goardon N, Lequesne J, Vaur D, Ciappuccini R, Leconte A, et al. Diagnostic and prognostic value of a 7-panel mutation testing in thyroid nodules with indeterminate cytology: the SWEETMAC study. Endocrine 2021; 71: 407-17.
38. Araujo AN, Camacho CP, Mendes TB, Lindsey SCh, Moraes L, Miyazawa M, et al. Comprehensive Assessment of Copy Number Alterations Uncovers Recurrent AIFM3 and DLK1 Copy Gain in Medullary Thyroid Carcinoma. Cancers (Basel) 2021; 13: 218.
39. Ramone T, Mulè C, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, Prete A, et al. RET Copy Number Alteration in Medullary Thyroid Cancer Is a Rare Event Correlated with RET Somatic Mutations and High Allelic Frequency. Genes (Basel) 2021; 12: 35.
40. Hosseinzadeh Samaneh, Pakizehkar Safura. RET proto-oncogene mutations in the diagnosis of medullary thyroid cancer: a review article. Tehran Univ Med J 2022; 79: 833-45.
41. McKelvey BA, Zeiger MA, Umbricht CB. Characterization of TERT and BRAF copy number variation in papillary thyroid carcinoma: An analysis of the cancer genome atlas study. Genes Chromosomes Cancer 2021; 60: 403-9.
42. Hescheler DA, Hartmann MJM, Riemann B, Riemann B, Michel M, Bruns Ch, et al. Anaplastic thyroid cancer: genome-based search for new targeted therapy options. Endocr Connect 2022; 11: e210624.
43. Janovitz T, Williamson DFK, Wong KS, Dong F, Barletta JA. Genomic profile of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. Histopathology 2021; 79: 491-8.
44. Ignjatović VB, Janković Miljuš JR, Rončević J V, Tatić SB, Išić Denčić TM, Đorić IĐ, et al. Focal adhesion kinase splicing and protein activation in papillary thyroid carcinoma progression. Histochem Cell Biol 2022; 157: 183-94.
45. Dang Z, Li L, Kong X, Zhang G, Liu Q, Li H, et al. Evaluation of allelic alterations in short tandem repeats in papillary thyroid cancer. Mol Genet genomic Med 2020; 8: e1164.
46. Hosseinkhan N, Honardoost M, Blighe K, Moore T, Khamseh ME. Large contribution of copy number alterations in early stage of Papillary Thyroid Carcinoma. Comput Biol Med 2021; 135: 104584.
47. Yang C, Xu W, Gong J, Liu Z, Cui D. Novel somatic alterations underlie Chinese papillary thyroid carcinoma. Cancer Biomark 2020; 27: 445-60.
48. Rusinek D, Pfeifer A, Krajewska J, Oczko-Wojciechowska M, Handkiewicz-Junak D, Pawlaczek A, et al. Coexistence of TERT Promoter Mutations and the BRAF V600E Alteration and Its Impact on Histopathological Features of Papillary Thyroid Carcinoma in a Selected Series of Polish Patients. Int J Mol Sci 2018; 19: 2647.
49. Kouba E, Ford A, Brown CG, Yeh Ch, Siegal GP, Manne U, et al. Detection of BRAF V600E Mutations With Next-Generation Sequencing in Infarcted Thyroid Carcinomas After Fine-Needle Aspiration. Am J Clin Pathol 2018; 150: 177-85.
50. Khan SA, Ci B, Xie Y, Gerber DE, Beg MS, Sherman SI, et al. Unique mutation patterns in anaplastic thyroid cancer identified by comprehensive genomic profiling. Head Neck 2019; 41: 1928-34.
51. Bashir K, Sarwar R, Saeed S, Mahjabeen I, Kayani MA. Interaction among susceptibility genotypes of PARP1 SNPs in thyroid carcinoma. PLoS One 2018; 13: e0199007.
52. Bashir K, Sarwar R, Fatima S, Saeed S, Mahjabeen I, Akhtar Kayani M. Haplotype analysis of XRCC1 gene polymorphisms and the risk of thyroid carcinoma. J BUON 2018; 23: 234-43.
53. Staubitz JI, Schad A, Springer E, Rajalingam K, Lang H, Roth W, et al. Novel rearrangements involving the RET gene in papillary thyroid carcinoma. Cancer Genet 2019; 230: 13-20.
54. Dell'Aquila M, Tralongo P, De Ruggieri G, Curatolo M, Revelli L, Lombardi CP, et al. Does Locally Advanced Thyroid Cancer Have Different Features? Results from a Single Academic Center. J Pers Med 2022; 12: 221.
55. Qi T, Rong X, Feng Q, Sun H, Cao H, Yang Y, et al. Somatic Mutation Profiling of Papillary Thyroid Carcinomas by Whole-exome Sequencing and Its Relationship with Clinical Characteristics. Int J Med Sci 2021; 18: 2532-44.
56. Samà MT, Grosso E, Mele C, Laurora S, Monzeglio O, Marzullo P, et al. Molecular characterisation and clinical correlation of papillary thyroid microcarcinoma. Endocrine 2021; 71: 149-57.
57. Colombo C, Muzza M, Proverbio MC, Tosi D, Soranna D, Pesenti Ch, et al. Impact of Mutation Density and Heterogeneity on Papillary Thyroid Cancer Clinical Features and Remission Probability. Thyroid 2019; 29: 237-251.
58. Khatami F, Larijani B, Heshmat R, Nasiri Sh, Haddadi-Aghdam M, Teimoori-Toolabi L, et al. Hypermethylated RASSF1 and SLC5A8 promoters alongside BRAF(V600E) mutation as biomarkers for papillary thyroid carcinoma. J Cell Physiol 2020; 235: 6954-68.

59. Liang J, Cai W, Feng D, Teng H, Mao F, Jiang Y, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population. J Pathol 2018; 244: 215-26.
60. Song E, Song DE, Ahn J, Kim TY, Kim WB, Shong YK, et al. Genetic profile of advanced thyroid cancers in relation to distant metastasis. Endocr Relat Cancer 2020; 27: 285-93.
61. Acquaviva G, de Biase D, Diquigiovanni C, Argento ChM, De Leo A, Bonora E, et al. BRAF Exon 15 Mutations in Papillary Carcinoma and Adjacent Thyroid Parenchyma: A Search for the Early Molecular Events Associated with Tumor Development. Cancers (Basel) 2020; 12: 430.
62. Kim TH, Lee M, Kwon AY, Choe J-H, Kim J-H, Kim JS, et al. Molecular genotyping of the non-invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Histopathology 2018; 72: 648-61.
63. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C, Melo M, da Rocha AG, Pestana A, et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. Endocr Connect 2018; 7: 78-90.
64. Caria P, Dettori T, Frau DV, Lichtenzstejn D, Pani F, Vanni R, et al. Characterizing the three-dimensional organization of telomeres in papillary thyroid carcinoma cells. J Cell Physiol 2019; 234: 5175-85.
65. Gao Y, Yang F, Yang XA, Zhang L, Yu H, Cheng X, et al. Mitochondrial metabolism is inhibited by the HIF1$α$-MYC-PGC-1$β$ axis in BRAF V600E thyroid cancer. FEBS J 2019; 286: 1420-36.
66. Masoodi T, Siraj AK, Siraj S, Azam S, Qadri Z, Albalawy WN, et al. Whole-Exome Sequencing of Matched Primary and Metastatic Papillary Thyroid Cancer. Thyroid 2020; 30: 42-56.
67. Zurnadzhy L, Bogdanova T, Rogounovitch TI, Ito M, Tronko M, Yamashita Sh, et al. Clinicopathological Implications of the BRAF (V600E) Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma of Ukrainian Patients Exposed to the Chernobyl Radiation in Childhood: A Study for 30 Years After the Accident. Front Med 2022; 9: 882727.
68. Ren M, Yao Q, Bao L, Wang Zh, Wei R, Bai Q, et al. Diagnostic performance of next-generation sequencing and genetic profiling in thyroid nodules from a single center in China. Eur Thyroid J 2022; 11: e210124.
69. Zhang L, Ren Z, Su Z, Liu Y, Yang T, Cao M, et al. Novel Recurrent Altered Genes in Chinese Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 988-98.
70. Potter SL, Reuther J, Chandramohan R, Gandhi I, Hollingsworth F, Sayeed H, et al. Integrated DNA and RNA sequencing reveals targetable alterations in metastatic pediatric papillary thyroid carcinoma. Pediatr Blood Cancer 2021; 68: e28741.
71. Da Cruz V, Lopez J, Lifante JC, Decaussin-Petrucci M. [Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma]. Ann Pathol 2021; 41: 201-6.
72. Mio C, Verrienti A, Pecce V, Sponziello M, Damante G. Rare germline variants in DNA repair-related genes are accountable for papillary thyroid cancer susceptibility. Endocrine. 2021; 73: 648-57.
73. Stenman A, Yang M, Paulsson JO, Zedenius J, Paulsson K, Juhlin CC. Pan-Genomic Sequencing Reveals Actionable CDKN2A/2B Deletions and Kataegis in Anaplastic Thyroid Carcinoma. Cancers (Basel) 2021; 13: 6340.
74. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant Metastases From Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Course and Mutational Landscape. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e1683-e1697.
75. Fisher SB, Cote GJ, Bui-Griffith JH, Lu W, Tang X, Hai T, et al. Genetic characterization of medullary thyroid cancer in childhood survivors of the Chaernobyl accident. Surgery 2019; 165: 58-63.
76. Song J, Qiu W, Deng X, Qiu Z, Fan Y, Yang Z. A somatic mutation of RasGRP3 decreases Na(+)/I(-) symporter expression in metastases of radioactive iodine-refractory thyroid cancer by stimulating the Akt signaling pathway. Am J Cancer Res 2018; 8: 1847-55.
77. Demin DE, Afanasyeva MA, Uvarova AN, Prokofjeva MM, Gorbachova AM, Ustiugova AS, et al. Constitutive Expression of NRAS with Q61R Driver Mutation Activates Processes of Epithelial-Mesenchymal Transition and Leads to Substantial Transcriptome Change of Nthy-ori 3-1 Thyroid Epithelial Cells. Biochemistry (Mosc) 2019; 84: 416-25.
78. Marcadis AR, Valderrabano P, Ho AS, Tepe J, Swartzwelder ChE, Byrd S, et al. Interinstitutional variation in predictive value of the ThyroSeq v2 genomic classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. Surgery 2019; 165: 17-24.
79. Paulsson JO, Mu N, Shabo I, Wang N, Zedenius J, Larsson C, et al. TERT aberrancies: a screening tool for malignancy in follicular thyroid tumours. Endocr Relat Cancer 2018; 25: 723-33.
80. Penna GC, Pestana A, Cameselle JM, Momesso D, de Andrade FA, Vidal APA, et al. TERTp mutation is associated with a shorter progression free survival in patients with aggressive histology subtypes of follicular-cell derived thyroid carcinoma. Endocrine 2018; 61: 489-98.
81. Zhang H, Hu N. Telomerase reverse transcriptase induced thyroid carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT signaling pathway. Mol Med Rep 2018; 18: 1345-52.
82. Yoo SK, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. Nat Commun 2019; 10: 2764.
83. Saetta AA, Lazaris AC, Miaouli M, Voutsinas GE, Patsouris E, Tseleni-Balafouta S. Resistance to Fas-Mediated Apoptosis Does Not Correlate to Structural Alterations or Expression Changes of the Death Receptor in Papillary Thyroid Carcinomas. Pathobiology 2018; 85: 304-10.
84. Pinto AT, Pojo M, Simões-Pereira J, Roque R, Saramago A, Roque L, et al. Establishment and characterization of a new patient-derived anaplastic thyroid cancer cell line (C3948), obtained through fine-needle aspiration cytology. Endocrine 2019; 66: 288-300.
85. Lee WK, Lee SG, Yim SH, Kim D, Kim H, Jeong S, et al. Whole Exome Sequencing Identifies a Novel Hedgehog-Interacting Protein G516R Mutation in Locally Advanced Papillary Thyroid Cancer. Int J Mol Sci 2018; 19: 2867.
86. Paulsson JO, Wang N, Gao J, Stenman A, Zedenius J, Mu N, et al. GABPA-dependent down-regulation of DICER1 in follicular thyroid tumours. Endocr Relat Cancer 2020; 27: 295-308.
87. Lee YA, Im SW, Jung KC, Chung E-J, Shin ChH, Kim J-Il, et al. Predominant DICER1 Pathogenic Variants in Pediatric Follicular Thyroid Carcinomas. Thyroid 2020; 30: 1120-31.
88. Chong AS, Nikiforov YE, Condello V, Wald AI, Nikiforova MN, Foulkes WD, et al. Prevalence and Spectrum of DICER1 Mutations in Adult-onset Thyroid

Nodules with Indeterminate Cytology. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 968-77.
89. Lin R, Wang ZX, Cottrill E, Badjatia N, Gargano SM. Patient with multiple genetically distinct thyroid nodules including papillary thyroid carcinoma harboring novel YWHAG-BRAF fusion. Cancer Genet 2022; 266-267: 51-6.
90. Chang YS, Chang CC, Huang HY, Lin CY, Yeh KT, Chang JG. Detection of Molecular Alterations in Taiwanese Patients with Medullary Thyroid Cancer Using Whole-Exome Sequencing. Endocr Pathol 2018; 29: 324-31.
91. Zara-Lopes T, Galbiatti-Dias ALS, Castanhole-Nunes MMU, Padovani-Júnior JA, Maniglia JV, Pavarino EC, et al. Polymorphisms in MTHFR, MTR, RFC1 and CßS genes involved in folate metabolism and thyroid cancer: a case-control study. Arch Med Sci 2019; 15: 522-30.
92. Motawea MM, Zaki MES, Saif M, Osman AOB, Nada AM. Study of single nucleotide polymorphism of vas cular endothelium factor in patients with differentiated thyroid cancer. Clin diabetes Endocrinol 2022; 8: 9.
93. Karslioglu French E, Nikitski A V, Yip L, Nikiforova MN, Nikiforov YE, Carty SE. Clinicopathological features and outcomes of thyroid nodules with EIF1AX mutations. Endocr Relat Cancer 2022; 29: 467-73.
94. Innella G, Rossi C, Romagnoli M, Repaci A, Bianchi D, Cantarini ME, et al. Results and Clinical Interpretation of Germline RET Analysis in a Series of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: The Challenge of the Variants of Uncertain Significance. Cancers (Basel) 2020; 12: 3268.
95. Pfeifer A, Rusinek D, Żebracka-Gala J, Czarniecka A, Chmielik E, Zembala-Nożyńska E, et al. Novel TG-FGFR1 and TRIM33-NTRK1 transcript fusions in papillary thyroid carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 2019; 58: 558-66.
96. Han S, Ehrhardt JJ, Shukla S, Elkbuli A, Nikiforov YE, Gulec SA. A Case of Papillary Thyroid Carcinoma and Kostmann Syndrome: A Genomic Theranostic Approach for Comprehensive Treatment. Am J Case Rep 2019; 20: 1027-34.
97. Bastos AU, de Jesus AC, Cerutti JM. ETV6-NTRK3 and STRN-ALK kinase fusions are recurrent events in papillary thyroid cancer of adult population. Eur J Endocrinol 2018; 178: 83-91.

Review Article

Effects of Single Nucleotide Variations, Gene Rearrangements, and Numerical Changes on Thyroid Cancer Pathogenesis: A Narrative Review

Hosseinzadeh S, Pakizehkar S, Daneshpour MA, Hedayati M

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

e-mail: hedayati47@gmail.com

Received: 13/02/2023 **Accepted:** 18/07/2023

Abstract

Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy. Molecular analysis of thyroid tumors has shown that the cause of its development, as with other cancers, is the accumulation of genetic and epigenetic changes along with progressive disorders. This study aimed to provide a comprehensive overview of the genetic alterations related to the pathogenesis of thyroid cancer. For this purpose, PubMed and Science Direct databases were searched from the beginning of 2018 to January 5, 2022, to investigate the relationship between genetic alterations and the pathogenesis of thyroid cancers. The keywords used included a combination of "Thyroid cancer/carcinoma/neoplasm" AND "pathogenesis" AND "genetic alterations". The results showed that the most frequently reported genetic modifications included independent mutations, especially in the BRAF, RAS, TERT, and TP53 genes, gene rearrangements, especially in the RET, TRK, BRAF, and PAX8/PPARγ genes, numerical changes, and common co-mutations. The connection between these changes and numerous secondary molecular changes leads to the strengthening and synergy of their effects on the molecular pathogenesis of cancer. In addition, genes involved in DNA repair, signal transmission, and cell cycle control are affected more by genetic alterations, and mutations in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and somatic mutations in the genes involved in the PI3K-AKT pathway lead to tumorigenesis and its progression in most cases. Therefore, secondary molecular disorders and simultaneous genetic alterations lead to synergism and genetic enhancement in thyroid tumorigenesis. A better understanding of the molecular pathogenesis and the discovery and recognition of markers can provide prognosis and realize potential clinical solutions for managing and treating thyroid cancer.

Keywords: Thyroid Neoplasms, Carcinogenesis, MAPK, Mutation, AKT, PI3K, Nucleotides, Pathogenesis