

## Bölüm 23

# TİROİD KANSERLERİNDE GENETİK YAKLAŞIM

Neslihan DÜZKALE TEKER\*

### GİRİŞ

Endokrin organlara ait kanser ölümlerinin çoğundan sorumlu olan ve görülme sıklığı her yıl daha da artan tiroid kanserleri<sup>(1)</sup>, bu organın folliküler ve parafolliküler C hücrelerinden köken alır<sup>(2)</sup>. Folliküler hücrelerden köken alan kanserlerin en sık görülen tipleri, iyi diferansiye papiller ve folliküler karsinomalar iken, parafolliküler C hücrelerinden köken alan kanser tipi ise medüller karsinomadır<sup>(3)</sup>. Literatürde son yıllarda tiroid kanseri ve genetik ilişkisi sıklıkla araştırılmış ve bu malignitenin oluşumunda; nokta mutasyonlar, translokasyonlar, kromozomal yeniden düzenlenmeler (rearrangements), epigenetik değişimler gibi birçok genetik ve epigenetik değişikliğin gerçekleştiği bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Bu bilgiler tiroid kanserlerinin genetik temelini daha iyi anlamamızı sağlarken, teşhis ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine de zemin hazırlayacaktır.

### TİROİD KANSERLERİNİN GENETİĞİ

Tiroid kanserlerinin oluşumu ve progresyonu; birçok genetik ve epigenetik değişikliğin kademeli olarak birikiminin sonucudur. Birçok tiroid kanser türünde çeşitli genlere ait mutasyonlar tanımlanmıştır<sup>(4)</sup> (Tablo 1).

**Tablo 1. Gen Mutasyonlarının Tiroid Kanserlerinde Görülme Prevalansı**

Tümör Tipi	Prevalans, %
<i>Papiller Tiroid Kanseri</i>	
<i>BRAF</i>	40-45
<i>RET/PTC</i>	10-20
<i>RAS</i>	10-20

Epigenetik değişimler; kromatinin kovalent modifikasyonunu, DNA sitozin metilasyonu, miRNA'ların ekspresyonu ve nükleozom remodelingi kapsar. Anormal DNA metilasyonu, gen ekspresyonu ile ilişkilidir ve tümör oluşumunda önemli rol oynar.

Hipometilasyon, genomik instabiliteye yol açar ve proto-onkogenlerin aktivasyonu yoluyla kanser gelişimi ve progresyonuna katkı sağlayabilir. Hipermetilasyon ise gen sessizleştirme ile ilişkilidir ve kanserlerde tümör supressor genlerde bu mekanizma rol oynayabilmektedir.

Epigenetik modifikasyonda önemli rolü olan diğer bir mekanizma miRNA ekspresyon profil değişimleridir. Bu küçük ve kodlamayan RNA tipi, çeşitli genlerin ekspresyonunu (transkripsiyonel düzenleme, hücre proliferasyonu ve apoptozis) regüle ederler.

Literatürde tiroid kanserleri ile ilişkilendirilmiş çeşitli genlere ait epigenetik modifikasyonlar tanımlanmıştır. PTEN, RASFF1A, TIMP3, SLC5A8, DAPK, RAPβ2, RAP1GAP gibi bazı tümör supressor genler, INSL4, DPPA2, TCL1B, NOTCH4, Maspin gibi bazı onkogenler ve NIS, Tg, TPO ve TSHR tiroid spesifik genlerinin DNA metilasyon modifikasyonları birçok tiroid kanserinde gözlenmiştir. Ayrıca, araştırılan bazı tiroid kanserlerde, miR-146a, miR-221, miR-222, miR-21, miR-9, miR-124a, miR-346, miR-127, miR-10a, miR-224 ve miR-323 gibi birçok miRNA'ların değişmiş ekspresyon paternlerine rastlanılmıştır<sup>(23)</sup>.

## **SONUÇ**

Genetik alanındaki ilerlemeler, tiroid kanserlerinin erken tanısında, prognozu öngörmeye ve tedavi seçeneğinde ve yeni tedavilerin geliştirilmesinde önemlidir. Yapılacak olan genetik çalışmalar, bu kanser türünde moleküler altyapıyı aydınlatmakla kalmayıp, gelecekte yeni tanı ve tedavi stratejileri keşfedilmesine de imkan sağlayacaktır.

## **KAYNAKLAR**

1. Nikiforov, YE., Nikiforova, M. N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. 7: 569-580.
2. Hassell, L.A., Gillies, E.M., Dunn, S.T. Cytologic and molecular diagnosis of thyroid cancers. *Cancer Cytopathol.* 2012. 120(1):7-17.
3. Zimmerman D. Thyroid carcinoma in children and adolescents: diagnostic implications of analysis of the tumor genome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 52831.
4. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 May;135(5):569-77.
5. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):216-22.

6. Frattini M, Ferrario C, Bressan P, et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene*. 2004 Sep 23;23(44):7436-40.
7. Khatami F, Tavangar SM. A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iran J Pathol*. 2018 Spring;13(2):125-135.
8. Katoh H, Yamashita K, Enomoto T, et al. Classification and general considerations of thyroid cancer. *Ann Clin Pathol*. 2015;3(1):1045-54.
9. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2318-26.
10. Hou P, Liu D, Shan Y, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 15;13(4):1161-70.
11. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res*. 2009 Jun 1;69(11):4885-93.
12. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, et al. Beta-catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol*. 2001 Mar;158(3):987-96.
13. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, et al. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):535-60.
14. DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006 Dec 15;94(8):662-9.
15. Gimm O, Perren A, Weng LP, et al. Differential nuclear and cytoplasmic expression of PTEN in normal thyroid tissue, and benign and malignant epithelial thyroid tumors. *Am J Pathol*. 2000 May;156(5):1693-700.
16. Powell, D. J. Jr., Russell, J., Nibu, K., et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Res*. 1998. 58, 5523-5528.
17. Santoro, M., Dathan, N. A., Berlingieri, M. T., et al. Molecular characterization of RET/PTC3; a novel rearranged version of the RET proto-oncogene in a human thyroid papillary carcinoma. *Oncogene*. 1994. 9, 509-516.
18. Cassol, C. A., Asa, S. L. Molecular pathology of thyroid cancer. *Diagnostic Histopathology*. 2010. 17:3, 124-139.
19. Esapa, C. T., Johnson, S. J., Kendall-Taylor, P., et al. Prevalance of Ras mutations in thyroid neoplasia. *Clin. Endocrinol*.1999. (Oxf). 50, 529-535.
20. Ciampi, R., Nikiforov, Y. E. Alterations of the BRAF gene in thyroid tumors. *Endocr Pathol*. 2005.16, 163-172.
21. Kroll, T. G., Sarraf, P., Pecciarini, L., et al. PAX8-PPAR gamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma(corrected). *Science*. 2000. 289, 1357-1360.
22. Takeuchi Y1, Daa T, Kashima K,et al. Mutations of p53 in thyroid carcinoma with an insular component. *Thyroid*. 1999 Apr;9(4):377-81.
23. Faam B, Ghaffari MA, Ghadiri A, et al. Epigenetic modifications in human thyroid cancer. *Biomed Rep*. 2015 Jan;3(1):3-8.