

## Tiroid Folliküler ve Parafolliküler Hücrelerinin Farklılaşma ve Çoğalma Özellikleri

- Doç. Dr. Cevdet AYDIN
- Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA

### Özet

Tiroid bezi, follikül hücreleri ve parafolliküler C hücreleri olmak üzere her ikisi de endoderm kaynaklı iki önemli endokrin hücreyi barındırmaktadır. Folliküler hücreler erişkin hayat boyunca 6-8 bölünme geçirir. Bu durum proliferasyon kapasitesinin düşük olduğu anlamına gelir. Bu biyolojik özellik follikül hücrelerinden köken alan iyi diferansiye tiroid kanserlerinin, epitel kökenli diğer birçok kanserden farklı olarak düşük proliferasyon kapasitesine sahip olmasına yol açar. Sonuç olarak oldukça iyi seyirli kanserler olarak karşımıza çıkar.

Kalsitonin sentezleyen parafolliküler hücrelerinin kökeni ile ilgili yaklaşım hayvan deneylerinden elde edilen bulgular ile değişmiştir.

Çoğalma ve farklılaşma davranışları fetal ve erişkin dönemlerinde değişkenlik göstermektedir.

Tiroid morfogenezinde rol oynayan birçok transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır. Tiroid kanserlerinde transkripsiyon faktörlerine ait mutasyonlar ile ilgili veriler giderek artış göstermektedir.

Tiroid folliküler ve parafolliküler hücrelerinde kendine özgü farklılaşma-proliferasyon özellikleri ve davranışları nedeniyle tiroid hücrelerinden kaynaklanan tümörler de dokuya özgü davranış biçimleri sergilemektedir.

diferansiye karsinomlarında olan daha hızlı bir proliferasyon hızının aksine, tiroidin iyi diferansiye karsinomlarının oldukça düşük bir büyüme hızı mevcuttur (38-40).

Hücrelerde bölünme ve çoğalma sürecine ek olarak önemli diğer biyolojik davranış apoptozdur. Apoptoz programlı hücre ölümüdür. Dış sinyaller ve iç yollar ile uyarılabilen apoptoz, normal doku gelişimi ve döngüsünde ana rol oynar. Erişkin hayatta apoptoz birçok patolojik süreç ve DNA hasarında koruyucu bir mekanizma olarak devreye girer. Genomik hasarlı bir hücre apoptoz yolu ile elimine edilir. Böylece neoplazi oluşturabilecek bir hücre ortadan kaldırılmış olur. Apoptozu kontrol eden genlerde, özellikle de iç mitokondri yolağında mutasyon olması neoplastik bir sürecin ortaya çıkması ile sonuçlanabilir (6). Proliferasyon hızı yüksek kanserlerde

apoptoz da sık olarak gözlenir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde apoptoz gözlenmez veya nadirdir (39,41,42).

Kanser hücrelerinin yaşlanmadan kaçma, mitotik krizden kurtulma ve kendini yenileme kapasitesi ölümsüz olmalarını sağlayan üç kritik özellikleridir. Proliferasyon hızı, mitotik aktivite arttıkça tümörlerin sağ kalım oranı genel olarak azalır ve prognoz kötüleşir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin sağ kalım oranları yüksektir ancak sık metastaz yaparlar (43).

Sonuç olarak tiroid folliküler ve parafolliküler hücrelerinde kendine özgü farklılaşma-proliferasyon özellikleri ve davranışları vardır. Tiroid hücrelerinden kaynaklanan tümörlerde dokuya özgü davranış biçimleri sergilemektedir. Tanı, tedavi ve takip yaklaşımları bu özellikler de dikkate alınarak tümöre özgü olmaktadır.

## Kaynaklar

- Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 th ed. China, Mosby Elsevier: 2011, p. 487-564.
- J. E. Dumont, F. Lamy, P. Roger, And C. Maenhaut Physiological and Pathological Regulation of Thyroid Cell Proliferation and Differentiation by Thyrotropin and Other Factors. *Physiol Rev*. 1992;72(3):667-97.
- Alvarado AS, Yamanaka S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell*. 2014;157:110
- Fuchs E, Chen T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep*. 2013;14:39
- Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC. Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cell. *Nav Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:524
- Mitchell RN. The cell as a unit of health and disease. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robins and Cotran Pathologic Bases of Disease*. 9 th ed. Philadelphia, elsevier Saunders: 2015, p. 13-41.
- Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017;144(12):2123-2140.
- Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Dumont, J., Roger, P. P. and Opitz, R. (2015). Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. In *Endotext* (ed. L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, M. Korbonits, R. McLachlan, M. New et al.). South Dartmouth, MA, USA: MDText.com. www.endotext.org.
- De Felice M, Di Lauro R. *Anatomy and Development of the Thyroid*. In : Jameson J.L, De Groot L.J, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016 . p.1257-1277
- Kameda Y. Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals. *Cell and Tissue Research* 2019;376(1):1-18.
- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25(5):722-746.
- Hoyes AD, Kershaw Dr. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J* 1985;64(7):318-333.
- Kameda Y, Nishimaki T, Chisaka O, et al. Expression of the epithelial marker E-cadherin by thyroid C cells and their precursors during murine development. *J Histochem Cytochem* 2007;55(10):1075-88.
- Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian C cells. *Development Dynamics* 2016;245(3):323-341.
- Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-313.
- Delcore R, Friesen SR. Embryologic concepts in the APUD system. *Semin Surg Oncol* 1993;9:349-361.
- Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells--the last word? *J Pathol* 1998;186:117-118.
- Westerlund J, Andersson L, Carlsson T, et al. Expression of Islet1 in thyroid development related to budding, migration, and fusion of primordia. *Dev Dyn* 2008;237:3820-3829.
- Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014;10(10):616-623

20. Parlato R, Rosica A, Rodriguez-Mallon A, et al. An integrated regulatory network controlling survival and migration in thyroid organogenesis. *Dev. Biol.* 2004;276(2):464-475.
21. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996;10:60-69.
22. Clifton-Bligh, R. J., Wentworth, J. M., Heinz, P., Crisp, M. S., John, R., Lazarus, J. H., Ludgate, M. and Chatterjee, V. K. (1998). Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat. Genet.* 19, 399-401.
23. De Felice M, Ovitto C, Biffali E, et al. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat. Genet.* 1998;19(4):395-398.
24. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat. Genet.* 1998;19:87-90.
25. Martinez Barbera JP, Clements M, Thomas P, et al. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation. *Development* 200;127:2433-2445.
26. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. *J Endocrinol Investig.* 2018;41(1):59-66.
27. Hebrant A, van Staveren WC, Delys L, et al. Long-term EGF/serum-treated human thyrocytes mimic papillary thyroid carcinomas with regard to gene expression. *Exp Cell Res.* 2007;313:3276-3284.
28. Ozaki T, Matsubara T, Seo D, et al. Thyroid regeneration: characterization of clear cells after partial thyroidectomy. *Endocrinology.* 2012;153(5):2514-25.
29. Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-1104.
30. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(24):15462-15467.
31. Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;323(1):35-54.
32. Dremier S, Pohl V, Smith CP, Roger PP, et al. Activation of cyclic AMP-dependent kinase is required but may not be sufficient to mimic cyclic AMP-dependent DNA synthesis and thyroglobulin expression in dog thyroid cells. *Mol Cell Biol* 1997;17:6717-6726.
33. Ohno M, Zannini M, Levy O, et al. The paired-domain transcription factor Pax8 binds to the upstream enhancer of the rat sodium/iodide symporter gene and participates in both thyroid-specific and cyclic-AMP-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 1999;19:2051-2060.
34. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001;276:21458-63.
35. Ryu KY, Senokozlieff ME, Smanik PA, et al. Development of reverse transcription-competitive polymerase chain reaction method to quantitate the expression levels of human sodium iodide symporter. *Thyroid* 1999;9(4):405-9.
36. Dohan O, Baloch Z, Banreji Z, et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2697-700.
37. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer* 2006;13:257-269.
38. Soares P, Sobrinho-Simoes M. Proliferative activity of human thyroid tumors evaluated by proliferating cell nuclear antigen/cyclin immunohistochemical studies. *Cancer* 1994;73(11):2879-2881.
39. Sreelekha TT, Pradeep VM, Vijayalakshmi K, et al. In situ apoptosis in the thyroid. *Thyroid* 2000;10:117-122.
40. Katoh R, Bray CE, Suzuki K, et al. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Human Pathology* 1995;26:139-146.
41. Moore D, Ohene-Fianko D, Garcia B, Chakrabarti S. Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression. *Histopathology* 1998;32:35-42.
42. Yoshida A, Nakamura Y, Imada T, et al. Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumors. *Surgery Today* 1999;29:204-208.
43. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11(7):637-45