Review Article

Importance of Epigenetic Changes in the Thyroid Cancer Incidence and Their Therapeutic Applications

Maryam Zarkesh[1], Mahdi Taghaddosi[2], Fereidoun Azizi[3], Azita Zadeh-Vakili[4], Mahdi Hedayati[5*]

1- M.Sc., Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Ph.D., Department of Immunology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences (KUMS), Kermanshah, Iran
3- Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
4- Ph.D., Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Associated Professor, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Address: P.O.Code: 19395-4763, Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
Email: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 15/Feb/2014, Accepted: 02/Jun/2014

Abstract

Thyroid cancer, the most common endocrine malignancy worldwide, originates from follicular epithelial cells. It is classified as a well-differentiated thyroid carcinoma (WDTC) -follicular (FTC) and papillary types (PTC)-, poorly differentiated thyroid carcinomas (PDTC), anaplastic thyroid carcinoma (ATC), and parafollicular calcitonin-producing cells include medullary thyroid carcinoma (MTC). "Epigenetic" refers to the study of heritable changes in gene expression that occur without any alteration in the pattern of the primary DNA sequence. Growing evidence shows that epigenetic changes play important roles in thyroid carcinomas and, together with genetic changes, lead to tumorigenesis. Epigenetic silencing of various genes specific for thyroid differentiation have been detected in thyroid tumors. These changes in tumor-promoting and tumor-suppressor genes also contribute to the dysregulation of thyrocyte growth and other aspects of tumorigenesis. However, at present, no promising treatment is available for advanced thyroid cancer, which is unresponsive to radioiodine. Biologically targeted therapies for advanced thyroid carcinomas have been proposed based on the recognition of main oncogenic mutations. In this review we discuss the most frequent epigenetic variations in different types of thyroid cancer, epigenetic strategies for treating this carcinoma, and experimental data and clinical trials, particularly those that use deacetylase inhibitors and demethylating agents.

Keywords: Thyroid carcinoma, Epigenetic, Therapy

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 17, No 3, Autumn 2014, Pages: 1-24

Archive of SID

www.SID.ir

مقاله مروری

اهمیت تغییرات اپی‌ژنتیک در بروز سرطان تیرویید و کاربرد درمانی این تغییرات

مریم زرکش[1]، مهدی تقدسی[2]، فریدون عزیزی[3]، آزیتا زاده وکیلی[4]، مهدی هدایتی[5*]

۱- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دکتری تخصصی، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز

Email: hedayati@endocrine.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۲/۱۱/۲۶ پذیرش مقاله: ۹۳/۰۳/۱۲

چکیده

سرطان تیرویید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز در سرتاسر جهان محسوب می‌شود. این سرطان یا از سلول‌های فولیکول اپی‌تلیال طبقه‌بندی شده به اشکال سرطان با تمایز بالا (شامل سرطان‌های پاپیلاری و فولیکولر تیرویید، سرطان تیرویید با تمایز کم و آناپلازیک) یا از سلول‌های پارا- فولیکول تولید کنندهٔ کلسی‌تونین (مانند سرطان مدولاری تیرویید) مشتق می‌شود. اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات وراثتی در بیان ژن اطلاق می‌شود که بدون تغییر الگوی توالی DNA اولیه رخ می‌دهد. شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که تغییرات اپی‌ژنتیکی نقش مهمی را در این سرطان ایفا کرده و به همراه تغییرات ژنتیکی منجر به تومورزایی می‌شود. خاموش شدن اپی‌ژنتیکی ژن‌های اختصاصی دخیل در تمایز تیرویید، در تومورهای تیرویید شناسایی شده است. این تغییرات در ژن‌های سرکوب‌گر و همچنین ژن‌های پیش برندهٔ تومور در اختلال رشد سلول‌های تیروییدی و سایر جوانب تومورزایی دخالت دارد. با این حال، در حال حاضر، هیچ درمان امیدبخشی برای سرطان تیرویید پیشرفته‌ای که به درمان با یدرادیواکتیو پاسخ نمی‌دهد، وجود ندارد. درمان‌های زیستی مورد هدف، برای درمان سرطان تیرویید پیشرفته بر اساس تشخیص جهش‌های اصلی انکوژن پیشنهاد شده است. در این مطالعه مروری، تغییرات اپی‌ژنتیکی رایج در انواع مختلف سرطان تیرویید، استراتژی‌های اپی‌ژنتیکی برای درمان این سرطان، داده‌های تجربی و آزمایش‌های بالینی را به‌ویژه با استفاده از مهار کننده‌های داستیلاز و داروهای دمتیله کننده مورد بحث قرار گرفته است.

کلیدواژگان: سرطان تیرویید، اپی‌ژنتیک، درمان

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۳، صفحات: ۱-۲۴

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

سرطان غده تیرویید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز در سرتاسر جهان محسوب می‌شود؛ به‌طوری که شیوع آن تقریبا ۱-۵ درصد از کل سرطان‌ها در زنان و کمتر از ۲ درصد در مردان است. با این که خطر ابتلا به این سرطان کم است ولی شیوع آن روبه افزایش است [۱]. سرطان تیرویید ناشی از سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولی که حدود ۹۵ درصد از تمامی تومورهای تیرویید را شامل می‌شود، از گذشته با عناوینی از جمله سرطان تمایزیافتهٔ تیرویید (Well-Differentiated Thyroid Carcinoma: WDTC)، شامل انواع پاپیلاری (Papillary Thyroid Carcinoma: PTC) (۸۰ درصد) و فولیکولی (Follicular Thyroid Carcinoma: FTC) (۱۰-۱۵ درصد)، سرطان تیرویید با تمایز کم (Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: PDTC) و در نهایت سرطان آناپلازیک تیرویید (Anaplastic Thyroid Carcinoma: ATC)، در ۱- ۲ درصد از بدخیمی‌های تیرویید، طبقه‌بندی شده است [۲-٤]. به‌طور معمول اشکال تمایز یافتهٔ سرطان تیرویید سیر پیشرفت آهسته‌ای داشته و درمان آن‌ها شامل ترکیبی از جراحی، استفاده از ید رادیواکتیو و مهار هورمون TSH (Thyroid Stimulating Hormone) است. تومورهایی که یا از ابتدا تمایز آن‌ها کم بوده یا در اثر پیشرفت بیماری تمایزشان کاهش پیدا کرده است، همانند سرطان آناپلازیک تیرویید، به‌طور عموم در برابر داروهای رایج مورد استفاده مقاوم بوده و درحال حاضر هیچ درمان موفقی برای آن‌ها وجود ندارد [۵-۷]. سرطان مدولاری تیرویید (Medullary Thyroid Carcinoma: MTC) که شیوع کمتری را در بین انواع سرطان‌های این غده دارد، از سلول‌های پارافولیکولی تولید کنندهٔ کلسی‌تونین منشأ می‌گیرد. سرطان تیرویید مدولاری که منشأ نوروآندوکرین (Neuroendocrine) دارد به درمان‌هایی که اساس آن‌ها مهار هورمون TSH است یا درمان‌هایی که مبنای آن‌ها استفاده از ید رادیواکتیو است، پاسخ نمی‌دهد و درمان رایج آن بیشتر براساس جراحی اولیه و موضعی برای پیش‌گیری از متاستاز (Metastasis) است. پیامدهای بالینی در بیماران مبتلا به متاستازی این بیماری شبیه به سرطان تمایزیافتهٔ تیرویید است و به ید رادیواکتیو پاسخ نمی‌دهد [۸]. بیشتر سرطان‌های تیرویید به‌صورت میکروکارسینوما (Microcarcinoma) تشخیص داده می‌شود. در این موارد روش‌های تشخیص مولکولی بیماری تهاجمی تیرویید می‌تواند در اتخاذ روش‌های درمانی مؤثر باشد. اکثریت تغییرات ژنتیکی در سرطان تیرویید آثار تومورزایی خود را تاحدی از طریق فعال‌سازی مسیر MAP کیناز/ ERK (Mitogen-Activated Protein Kinases/Extracellular Signal-Regulated Kinases) اعمال می‌کند. فعال‌سازی ساختاری مسیر MAP کیناز/ERK از طریق تنظیم افزایشی تقسیم سلولی باعث تومورزایی می‌شود [۹]. فعالیت این مسیر یک سازوکار مهم و مشترک در پیدایش و پیشرفت سرطان‌های انسانی است. به دنبال فعال شدن ساختاری، مسیر MAP کیناز باعث تومورزایی می‌شود. علاوه بر این تغییرات، سایر تغییرات مولکولی هم برای القای سرطان تیرویید ضروری است. عوامل اپی‌ژنتیک احتمالاً نقش مهمی را در تنوع چشمگیر الگوی بیان ژن، خصوصیات فنوتیپی و خصوصیات زیستی سرطان تیرویید ایفا می‌کند [۱۰].

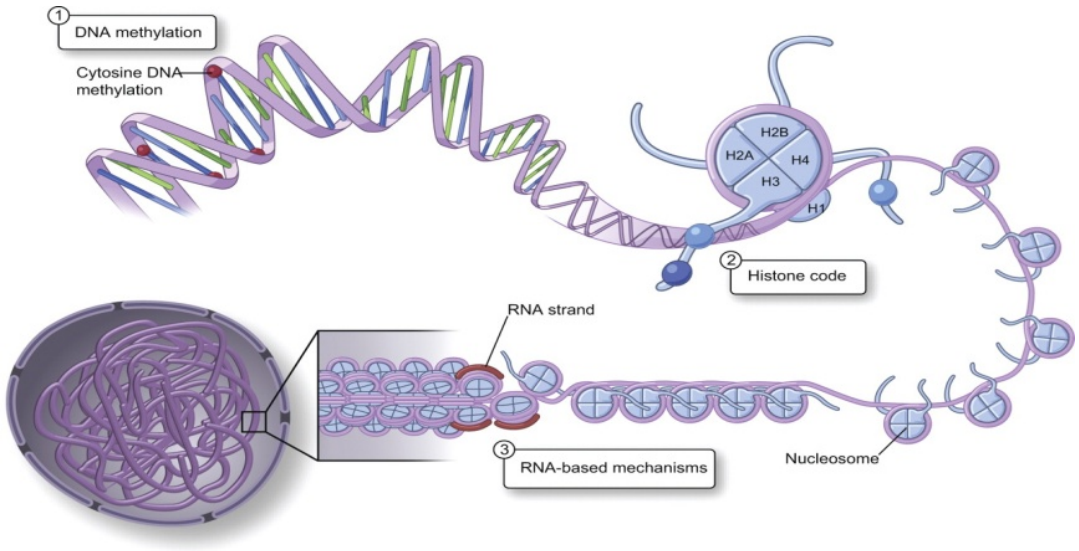
تعریف اپی‌ژنتیک

برای اولین بار در اوایل دههٔ ٤۰ میلادی اصطلاح اپی‌ژنتیک به‌صورت آثار متقابل علت و معلولی میان ژن‌ها و محصولات آن‌ها، به‌عنوان عاملی مؤثر در ظهور فنوتیپ، تعریف شد [۱۱]. در حال حاضر واژه اپی‌ژنتیک به مطالعه تغییرات وراثتی در بیان ژن‌ها اشاره دارد. این‌گونه از تغییرات بدون هیچ اثری در توالی DNA باعث ایجاد حالت‌های فشرده یا غیرفشردهٔ کروماتین به شکل کلی یا موضعی شده و بیان ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهد. فعل و انفعالات مداومی که در همهٔ این فرایندها رخ می‌دهد را "اپی‌ژنوم" می‌گویند؛ تغییرات اپی‌ژنتیکی نحوه بروز ژنوم یوکاریوتی را در سلول‌های مختلف تعیین می‌کند. در صورتی که این تغییرات به شکل صحیح عمل نکند، منجر به پیدایش سرطان

Archive of SID

www.SID.ir

و سایر بیماری‌ها خواهد شد. اختلالات اپی‌ژنتیکی تقریباً در همهٔ سرطان‌ها مشاهده می‌شود و به موازات تغییرات ژنتیکی، موجب پیشرفت تومور شده و علاوه بر آن؛ در مراحل نخستین تومورزایی نیز نقش دارد [۱۲]. فهرست رو به رشد ژن‌های مهارگر تومور که اغلب به‌صورت اپی‌ژنتیکی خاموش هستند ارایه شده است [۱۳]. اطلاعات اپی‌ژنتیکی که واجد شرایط وراثتی است را به سه گروه مجزا طبقه‌بندی می‌کنند: متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و RNAهای غیر کد کننده (شکل ۱).



شکل ۱ عمده سازوکارهایی که ساختار کروماتین را کنترل می‌کند به سه گروه مجزا شامل: ۱) متیلاسیون DNA، ۲) تغییرات هیستونی و ۳) RNAهای غیر کد کننده تقسیم می‌شود.

انواع مختلف تغییرات اپی‌ژنتیکی در سرطان تیروییـد مشخص شده است. شناخت هر یک از این تغییرات که مختص تومورهای مختلف این غده است، قبل از شروع هر نوع رویکرد درمانی، در تعدیل فرآیندهای اپی‌ژنتیکی کاربرد دارد. در این مطالعه، مرور کوتاهی بر تغییرات اپی‌ژنتیک سلول‌های سرطانی تیروییـد و روش‌هایی که در حال حاضر برای بررسی آن‌ها وجود دارد، انجام خواهد شد و استراتژی‌های درمان ضدسرطانی که این تغییرات را هدف قرار می‌دهد، بررسی می‌شود.

روش بررسی

اطلاعات مورد نظر این مطالعه مروری، از مطالعه‌های منتشر شده در زمینهٔ اپی‌ژنتیک سرطان تیروییـد در فاصله سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۳ استخراج شد. برای جستجوی این مطالعه‌ها از بررسی منابع اطلاعاتی Pubmed، Elsevier، New Springer link استفاده شد. کلمات کلیدی جستجو شامل "اپی ژنتیک"، "سرطان تیروییـد" و "درمان" بود. مقاله‌های حاصل تنها به زبان انگلیسی بود. از بین ۳۱۰ مقاله حدود ۱۰۰ مقاله انتخاب شد و از میان آن‌ها مطالعاتی که مبنای طراحی آن‌ها به شکل مورد- شاهدی یا مروری بود، در این مطالعه استفاده شد.

اپی‌ژنتیک سرطان

تحقیقات اولیه اپی‌ژنتیک سرطان نشان دهنده آن است که این تغییرات مولکولی نتیجهٔ جهش‌های ژنتیکی بوده است و بدون ارتباط با شروع تومورزایی تنها با پیشرفت آن ارتباط دارد.

Archive
www.SID.ir

اخیراً این مفهوم با چالش روبرو شده است، چراکه با مطالعه تغییرات اپی‌ژنتیک مربوط به بافت‌های طبیعی اطراف تومور ایراد اساسی در این فرضیه به اثبات رسیده است [١٤، ١٥]. شواهدی موجود است که نشان دهندهٔ تغییرات اولیه اپی‌ژنتیک در فرآیند تومورزایی است. بررسی روی ساز و کارهای اپی‌ژنتیک سرطان زمانی آسان‌تر شد که روش رسوب ایمونولوژیک کروماتین (Chromatin Immunoprecipitation: ChIP) ابداع شد. در روش ChIP از آنتی‌بادی‌های اختصاصی برای جداسازی و تغلیظ توالی‌های DNA مورد نظر (مثل آن‌هایی که دارای هیستون تغییر یافته یا متیل سیتوزین است) نمونه‌ای که دارای پروتئین‌های فراوان است استفاده می‌شود [١٦].

خاموش شدن ژن‌های تنظیمی به واسطه تغییرات اپی‌ژنتیک بخشی از تغییرات ژنومیک مشترک در سرطان است که مسیرهای رشد و تمایز سلول بنیادی را تغییر می‌دهد. این سازوکارها عبارتست از از تغییرات کووالانت کروماتین، متیلاسیون باز آلی سیتوزین در DNA، RNA های غیرکد کننده و تغییر مجدد آرایش نوکلئوزومی [١٣]. پیشنهاد شده است که ناهنجاری‌های اپی‌ژنتیکی می‌توانند در اولین مراحل تومورزایی نقش اصلی داشته باشند [١٢، ١٧-١٩]. از آن‌جایی که تغییرات اپی‌ژنتیکی از لحاظ میتوزی قابل وراثت است، می‌تواند هم‌راستا با تغییرات ژنتیکی عمل کند و منجر به تومورزایی شود. پایداری بالای خاموش شدن ژن‌ها طی فرآیند تقسیم میتوزی علاوه بر طبیعت پیشرونده‌ای که از طریق آن این پدیده اتفاق می‌افتد، باعث می‌شود که خاموش شدن پاتولوژیک کنترل رشد سلولی و ژن‌های دیگر در فرآیند سرطان‌زایی امری ضروری باشد.

متیلاسیون DNA در دی نوکلئوتیدهای CpG رخ می‌دهد و در نتیجه باعث خاموش شدن ژن‌ها و نواحی ژنومی غیر کد کننده می‌شود. سه نوع DNA متیل ترانسفراز اصلی (DNA Methyltransferases: DNMT) وجود دارد؛ DNMT1 که الگوهای متیلاسیون بعد از همانندسازی DNA را حفظ می‌کند، DNMT3A و DNMT3B که CpGهای غیر متیله شدهٔ قبلی را هدف قرار می‌دهد. ژنوم سرطانی با هیپومتیلاسیون کلی شناخته می‌شود که همزمان با هیپرمتیلاسیون نواحی CpG در پروموتورهای ژن‌هایی رخ می‌دهد که نقش‌های مهمی را در تنظیم چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (Apoptosis)، تمایز و چسبندگی سلولی دارد [٢٠]. الگوهای متیلاسیون DNA به بیان ژنی وابسته است؛ برای مثال متیلاسیون در ناحیه پروموتور یک ژن عموماً رابطه مستقیمی با یک ژن خاموش دارد [٢١]. متیلاسیون DNA. یا اضافه شدن گروه متیل به باز آلی سیتوزین توسط آنزیم DNA متیل ترانسفراز، محدود به سیتوزین‌هایی است که در توالی DNA انسان و سایر پستانداران قبل از گوانوزین می‌آید [دی نوکلئوتید (CpG)] [٢١]. پراکنش دی نوکلئوتیدهای CpG در ژنوم به‌طور غیر معمول نامتقارن بوده و در خوشه‌های کوچکی به نام جزایر CpG واقع شده است. این جزایر اغلب در نواحی پروموتور ژن‌ها قرار دارد و صرف نظر از حالت رونویسی معمولا غیر متیله هستند که نشان دهنده اهمیت متیلاسیون DNA در بیان ژن به‌خصوص در خاموشی رونویسی است [٢١]. متیلاسیون نا به جای DNA نقش مؤثری در پدیده تومورزایی دارد. کاهش متیلاسیون کلی دی نوکلئوتیدهای CpG که در حد فاصل ژن‌ها قرار دارد و افزایش متیلاسیون جزایر CpG در نواحی پروموتوری شاخص بسیاری از سرطان‌ها است [١٨]. اثر متیلاسیون بیش از حد روی تومورزایی با خاموشی چند ژن مهارگر تومور به‌خوبی نمایش داده می‌شود. با توجه به نقش شاخص آن‌ها در سرطان‌زایی، این ژن‌ها عبارتند از ژن‌های دخیل در گریز از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (P53، p14ARF، BNIP3 و Caspase-8)، ژن‌هایی که در عدم حساسیت در برابر سیگنال‌های ضد رشد نقش دارد (p16INK4a و miR-124a)، ژن‌های مؤثر در رگ‌زایی دایمی (TIMP3 و TSP1)، ژن‌های دخیل در پتانسیل همانندسازی نامحدود (hTERT) و تهاجم بافتی و متاستازی (E-cadherin و LIMS2). خاموشی رونویسی نتیجهٔ فشردگی کروماتین است که در اثر تلاقی متیلاسیون DNA و تغییرات

Archive of SID

www.SID.ir

هیستونی رخ می‌دهد. مولکول DNAی متیله شده باعث بسیج شدن پروتئین‌های متصل شونده به متیل (Methyl-CpG-Binding Domain Proteins: MBDP) که حاوی دومین‌های متصل به CpG متیله (MBD) است به نواحی متیله شده DNA می‌شود. پروتئین‌های متصل شونده به DNA به هیستون داستیلازها نیز متصل می‌شود؛ در نتیجه آرایش کروماتین مجدداً شکل می‌گیرد و ژن خاموش می‌شود. علاوه بر مکانیسم‌های خاموشی که به آن‌ها اشاره شد، هیستون متیل ترانسفرازها (HMT) با متیلاسیون لیزین ۹ هیستون ۳ (H3K9) یا لیزین ۲۷ هیستون ۳ (H3K27) رونویسی را مهار می‌کند [۲۲]. تغییرات کووالانت هیستونی می‌تواند با متیلاسیون DNA در ارتباط باشد. طی فشردگی کروماتین و خاموشی ژن، متیلاسیون سیتوزین باعث جذب پروتئین‌های متصل شونده به DNA متیله و هیستون داستیلازها به جزایر CpG متیله می‌شود [۲۳، ۲٤]. علاوه بر تغییرات اپی‌ژنتیکی جایگاه‌های شروع رونویسی، شواهدی وجود دارد که تغییرات کلی ساختار کروماتین را نشان می‌دهد. برای مثال کاهش کلی ۵- متیل سیتوزین که در ژنوم‌های سرطانی دیده می‌شود با هیپرمتیلاسیون جزایر CpG ارتباط دارد [۲۵]. تداوم هیپرمتیلاسیون ناشی از تغییرات توزیع ۵- متیل- سیتوزین است و نه به‌خاطر افزایش کلی میزان متیلاسیون. همچنین مشاهدات نشان می‌دهد که رشته‌های بزرگ DNA می‌تواند به‌صورت غیر طبیعی در سرطان متیله شود. در غربالگری ۵۸ رده سلولی از انواع سرطان‌ها نشان داده شد، با استفاده از shRNAهای متمرکز بر عوامل اپی‌ژنومی، BRM/SMARCA2 به‌عنوان یک عامل مهم برای رشد سلول‌های سرطانی که عملکردشان با جهش BRM/SMARCA4 از دست رفته است، ضروری است. BRM/SMARCA2 یک ATPase وابسته به DNA در بازآرایی کروماتین (SWItch/Sucrose NonFermentable: SWI/SNF) پستانداران است که دسته‌ای از پروتئین‌های تولید شده از ژن‌های SWI و SNF است و در بازآرایی DNA نقش دارد. به‌طوری که کاهش BRM در سلول‌های سرطانی با کمبود BRG1 منجر به توقف چرخه سلولی، القای پیری و افزایش سطح کلی H3K9me3 می‌شود [۲٦].

تغییرات اپی‌ژنتیکی در سرطان تیروئید

متیلاسیون DNA

در سرطان تیروئید، متیلاسیون نابه‌جای ژن‌های سرکوبگر تومور متداول است. همچنین مهار کننده‌های CDK (Cyclin-Dependent Kinase) مثل p27KIP1 و p16INK4A اغلب در سرطان تیروئید دچار تنظیم کاهشی می‌شود. متیلاسیون نواحی CpG در p16INK4A در ۳۰ درصد از نئوپلاسم‌های تیروئیدی تشخیص داده شده است [۲۷]. ژن RASSF1A دارای یک دومین متصل به RAS است و در تنظیم چرخه سلولی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده نقش دارد [۲۸]. در غدهٔ تیروئید متیلاسیون پروموتور RASSF1A در بیش از ۳۰ درصد از تومورهای خوش‌خیم و بدخیم تیروئید مشاهده شده است. فراوانی بالای هیپرمتیلاسیون RASSF1A در آدنومای فولیکولر خوش‌خیم (۳۳-٤٤ درصد) و افزایش شیوع آن در سرطان فولیکولر تیروئید (۷۰-۱۰۰ درصد) نشانگر آن است که خاموشی اپی‌ژنتیکی RASSF1A، مرحلهٔ اولیه در تومورزایی تیروئید است [۲۹]. پروتئین Rap1 GAP یک پروتئین فعال کنندهٔ GTP آز است که با تسهیل هیدرولیز GTP به GDP باعث مهار پروتئین سوپرخانواده RAS به‌نام Rap1 می‌شود. در سرطان‌های تیروئید انسانی، بعد از هیپرمتیلاسیون پروموتور یا فقدان هتروزیگوزیته، بیان Rap1 GAP غالباً از بین می‌رود یا به شدت کاهش پیدا می‌کند؛ تحلیل بیان Rap1 GAP رابطه مستقیمی با تهاجمی بودن تومور دارد [۱۰].

ارتباط نزدیک میان جهش BRAF و متیلاسیون غیر طبیعی چندین ژن مهارگر تومور، از جمله ژن‌های TIMP3، DAPK و RARβ2 در سرطان پاپیلاری تیروئید گزارش شده است [۳۰]. این ارتباط با خصوصیات بالینی پاتولوژیکی پر خطر سرطان پاپیلاری تیروئید رابطهٔ مستقیمی دارد که از آن جمله

Archive of SID
www.SID.ir

می‌توان به تهاجم خارج تیروییدی، متاستاز گره لنفاوی و مراحل پیشرفته بیماری (III و IV) اشاره کرد [۳۱]. ژن TIMP3 با جلوگیری از تخریب ماتریکس بینابینی با مهار ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ (MMP3) یا از طریق مهار اتصال VEGF (Vascular endothelial growth factor) به گیرندهٔ VEGF، باعث مهار رشد تومور، رگ‌زایی، تهاجم و بدخیمی می‌شود [۳۲]. بنابراین خاموشی ژن TIMP3 به‌واسطهٔ متیلاسیون ممکن است نقش منحصر به‌فردی را در تهاجم و پیشرفت تومور در سرطان داشته باشد.

تا آن‌جایی که به تهاجمی بودن تومورها مربوط است، کادهرین-E همراه با اتصال به کاتنین‌ها باعث چسبندگی سلول به سلول وابسته به یون کلسیم می‌شود تا ساختار طبیعی بافت اپی‌تلیال ایجاد شود. تخریب کمپلکس کادهرین-E/ کاتنین در متاستاز تومور نقش داشته و کاهش میزان بیان کادهرین-E در مراحل پیشرفتهٔ تومورهای با تمایز کم مشاهده شده است و با تغییر شکل حالت تمایزیافته به حالت سرطان آناپلازیک تیروئید ارتباط دارد [۳۳، ۳٤]. متیلاسیون غیر طبیعی می‌تواند ژن‌های اختصاصی تیروئید مثل ناقل همزمان Na+/I- (NIS) (Na(+)/I(-) symporter)، پروموتور گیرندهٔ TSH، ژن‌های انتقال دهندهٔ ید در سطح رأسی سلول فولیکولی تیروئید (پندرین و SCL5A8) را درگیر کند [۳۵]. مهار این مولکول‌های متابولیزه کنندهٔ ید در غدهٔ تیروئید منجر به تحلیل قابلیت سلول‌های سرطانی برای تغلیظ ید شده و تومورها را در برابر درمان با ید رادیواکتیو مقاوم می‌کند.

تغییرات هیستونی

تغییرات پس از ترجمه‌ای دم‌های پایانه N هیستون‌ها شامل استیلاسیون، متیلاسیون، فسفریلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون (Ubiquitination)، سوموئیلاسیون (SUMOylation) و ADP ریبوزیلاسیون (Ribosylation) است. تغییرات هیستونی می‌تواند باعث فعال شدن ژن یا سرکوب آن شود که بستگی به باقی تغییرات و نوع آن‌ها دارد [۳٦]. به‌طور کلی تغییرات هیستونی بر شکل فضایی کروماتین و در نتیجه رونویسی ژن، ترمیم و همانندسازی DNA و نقطه بررسی (Checkpoint) چرخه سلولی تأثیر دارد [۳۷]. استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون به‌ترتیب باعث فعالیت و توقف رونویسی ژن می‌شود و آنزیم‌هایی که این تغییرات را کاتالیز می‌کنند، یعنی هیستون استیل ترانسفرازها (HATs) و هیستون داستیلازها (Histone Deacetylase: HDACs) می‌توانند پروتئین‌های غیر هیستونی مانند p53، Hsp90 و آلفا- توبولین را هدف قرار دهند [۳۸]. چهار کلاس از HDACها وجود دارد: ۱) HDAC1، HDAC2، HDAC3 و HDAC8؛ ۲) HDAC4، HDAC5، HDAC6، HDAC9 و HDAC10؛ ۳) سیرتوئین‌ها (Sirtuin) (SIRT 1-7) و ٤) HDAC11. تغییراتی که در مدیفیکاسیون (Modification) هیستونی رخ می‌دهد تأثیر چشمگیری در شروع و پیشرفت سرطان دارد [۳٦]. شایع‌ترین تغییرات اپی‌ژنتیکی هیستون‌ها در سرطان، استیلاسیون و متیلاسیون آن‌ها است؛ کاهش H4-K16 مونواستیله و تری‌متیلاسیون H4-K20 ویژگی‌های عمومی سلول‌های سرطانی است [۳۹]. تغییر میزان بیان HDACها در نمونه‌های توموری و بیان بیش از حد HDACهای کلاس ۱ در ٤۰-۵ درصد از بافت‌های سرطانی گزارش شده است [٤۰]. هیستون داستیلاز کلاس ۱ در سرطان روده بزرگ و مقعد، دهانه رحم و معده نیز افزایش بیان داشته و همچنین افزایش بیان HDAC6 در نمونه‌های سرطان سینه گزارش شده است [٤۱]. میزان H3ی استیله ژن K18 در سرطان‌های تمایز نیافته از تومورهای با تمایز کم، کمتر بوده و استیلاسیون در انتقال تومور تیروییدی نقشی ندارد [٤۲].

هیپرمتیلاسیون نواحی CpG در ناحیهٔ پروموتور عامل رونویسی تیروئید-۱ (TTF-1)، که برای اندام‌زایی تیروئید لازم است، همزمان با افزایش دی متیل- H3-K9 و کاهش استیل H3-K9 در زیرمجموعه‌ای از سلول‌های کارسینومای تیروییدی که بیان TTF-1 خود را از دست داده‌اند، مشاهده می‌شود [٤۳]. به‌علاوه؛ اخیراً ثابت شده است که EZH2 که یک هیستون لایزین

Archive of SID

www.SID.ir

ترانسفراز متعلق به خانوادهٔ گروه پروتئین پلیکوم (Polycomb) است، به‌صورت اختصاصی در سرطان آناپلازیک تیرویید بیش بیان می‌شود و نقش مستقیمی در خاموشی رونویسی ژن PAX8 و تمایز سرطان آناپلازیک تیرویید دارد [٤٤].

میکرو RNAها

میکرو RNAها (miRNAs) مولکول‌های RNA کوچک غیر کد کننده‌ای (۱۹–۲۵ نوکلئوتیدی) است که جدیدترین طبقهٔ مولکولی محسوب می‌شود که در تنظیم اپی‌ژنتیکی نقش دارد و به‌عنوان تنظیم کننده‌های منفی بیان ژن‌های کد کنندهٔ پروتئین عمل می‌کند که در فرآیندهای اصلی از جمله نمو، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، تکثیر سلولی، پاسخ ایمنی و خونسازی نقش دارد و این کار را از طریق اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی انتهای mRNAها انجام می‌دهد. رونوشت‌های اولیه میکرو RNA طی دو مرحلهٔ پردازش تبدیل به مولکول بالغ کوتاه‌تری می‌شود. تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای بیان miRها در بافت طبیعی با بافت نئوپلازیک (Neoplastic) نشان داده است که در نئوپلاسم‌های تیرویدی، ۳۲ درصد از miRها تنظیم افزایشی و ۳۸ درصد تنظیم کاهشی دارند. به‌علاوه؛ الگوهای بیان miRها در انواع تومورها به شدت متغیر است [٤٥]. تنظیم کاهشی خانواده‌های miR-30 و miR-200 ضدتهاجمی، باعث جهت‌گیری EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition) و پتانسیل تهاجمی در سرطان آناپلازیک تیرویید می‌شود [٤٦]. مطالعات متعددی داشتن نقش حیاتی میکرو RNAهای اختصاصی را به‌عنوان عوامل کلیدی در گسترش و پیشرفت سرطان تیرویید ارایه داده‌است. به‌علاوه؛ مطالعات روی عملکرد آن‌ها نشان می‌دهد که تنظیم نادرست میکرو RNAها ممکن است نقش اساسی در تومورزایی تیرویید داشته باشد. تجزیه و تحلیل‌های وسیع توسط روش ریزآرایه الگوی بیان نا به جای میکرو RNAها به‌خصوص تنظیم افزایشی miR-221، miR-222 و miR-181b را که به‌طور واضح باعث تمایز بافت‌های سرطان پاپیلاری تیرویید از بافت‌های طبیعی می‌شوند، مشخص ساخته است [٤٧]. اطلاعات بیشتر نشانگر آن است که miR-221 و miR-222 تنظیم کننده‌های داخلی بیان پروتئین $P27^{Kip1}$ بوده که این پروتئین یک تنظیم کنندهٔ بسیار مهم در چرخه سلولی است [٤٨]. سه میکرو RNA شامل miR-221، miR-222 و miR-146 در سرطان پاپیلاری تیرویید در مقایسه با بافت‌های طبیعی تنظیم رونویسی بالایی دارد [٤٩]. همراه با تنظیم افزایشی این سه میکرو RNA کاهش رونویسی KIT و پروتئین Kit نشان داده شد که هر دوی آن‌ها در بیماری‌زایی سرطان تیرویید نقش دارد.

تجزیه و تحلیل ریزآرایه سرطان پاپیلاری تیرویید نشان می‌دهد که ژن‌های متعددی به‌طور مستقیم و غیرمستقیم توسط miR-221 تنظیم شده و مطالعات بیشتر در محیط مصنوعی، آزمایشگاهی (*In vitro*) یا در محیط طبیعی (*In vivo*) با استفاده از سیستم تصویربرداری زیست‌تابی (Bioluminescence Imaging System) تنظیم کاهشی ژن HOXB5 توسط miR-221 داخلی و خارجی را تأیید کرد [٥٠]. اخیراً گزارش شده است که دو مهارکنندهٔ هیستون داستیلاز، به‌نام‌های تریکوستاتین A (Trichostatin A) و وورینوستات (Vorinostat) باعث القای بیان miR-129-5p، استیلاسیون هیستون و مرگ سلولی در ردهٔ سلولی سرطان آناپلازیک و پاپیلاری و نیز در کشت‌های اولیهٔ سرطان تیرویید پاپیلاری می‌شود [٥١].

اپی‌ژنتیک سرطان پاپیلاری تیرویید

سرطان پاپیلاری تیرویید بیش از ۹۰ درصد از بدخیمی‌های تیرویید را تشکیل می‌دهد [٥٢]. با روش‌های تشخیصی اصلاح شده، ماهیت سرطان پاپیلاری تیرویید بیشتر از قبل شناخته شده است [٥٣، ٥٤]. تغییرات ژن‌های RET/PTC، BRAF و RAS با تومورزایی پاپیلاری تیرویید ارتباط دارد. بیماری‌زایی سرطان پاپیلاری تیرویید از منظر مولکولی هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. با توجه به تغییرات ژنی، سرطان‌های پاپیلاری تیرویید در مقایسه با

Archive of SID
www.SID.ir

سرطان‌های فولیکولر تیرویید بدون این که در یک منطقه خاص شیوع بالاتری را نشان دهد، دارای شدت نسبتاً کمی از فقدان هتروزیگوزیته است [۵۵، ۵۶].

تجزیه و تحلیل کمی فرآیند افزایش متیلاسیون پروموتور در سرطان تیرویید مستلزم بررسی ژن‌های RASSF1A، TSHR، RARβ2، DAPK، S100، p16، CDH1، CALCA، TIMP3، TGF-β و GSTpi است [۳۰]. هیپرمتیلاسیون دو یا چند نشانگر از جمله RASSF1A، TSHR، RARβ2، DAPK، CDH1، TIMP3 و TGF-β در ۲۵ درصد از هیپرپلازیاهای تیرویيدی، ۳۸ درصد از آدنوماها (Adenomas)، ۴۸ درصد از سرطان‌های تیرویید و ۱۰۰ درصد از رده سلولی قابل تشخیص است. تجزیه و تحلیل همبستگی رتبه‌ای از هیپرمتیلاسیون نشانگرها حاکی از آن است که زیرمجموعه‌ای از نشانگرها به‌صورت هماهنگ با هم هیپرمتیله می‌شوند که می‌تواند یک فرآیند تنظیمی ویژه غده تیرویید را نشان دهد [۳۰]. به‌علاوه؛ یک رابطه مثبت میان جهش BRAF و RARβ2 و یک رابطه منفی میان جهش BRAF و RASSF1A دیده شده است [۳۰]. بررسی متیلاسیون DNA در سرطان پاپیلاری تیرویید غالباً با استفاده از روش‌های غیرکمی ویژه لوکوس محدود به ژن‌های مهارگر تومور و ژن‌هایی که در عملکرد غده تیرویید نقش دارند، است. ژن‌های BRAF، RASSFIA، TSHR، ECAD، NIS-L، ATM، DAPK، SLC5A8، TIMP3 و RARβ2 از لحاظ متیلاسیون DNA تجزیه و تحلیل شده‌اند. افزایش متیلاسیون پروموتور ژن‌های TSHR، ECAD، NIS-L و ATM به‌ترتیب در ۳۴-۵۹ درصد، ۲۲ درصد، ۵۰ درصد و ۵۶ درصد از بیماران مبتلا به سرطان تیرویید پاپیلاری ثابت شده است [۵۷، ۵۸].

اپی‌ژنتیک سرطان فولیکولر تیرویید

سرطان فولیکولر تیرویید براساس حضور تهاجم عروقی یا کپسولی یا عدم حضور ویژگی‌های هسته‌ای تشخیصی سرطان پاپیلاری تیرویید تعریف می‌شود. این سرطان به دو حالت با تهاجم کم (MI-FTC) و تهاجم گسترده (WI-FTC) تقسیم می‌شود [۵۹]. تا آن‌جا که به انکوژن‌ها مربوط می‌شود، جهش در ژن RAS می‌تواند به‌عنوان اولین مرحله در تومورزایی تیرویید نقش داشته باشد، زیرا این جهش با فراوانی ۲۴-۵۳ درصد در سرطان‌های فولیکولی (FA) و ۱۸-۵۲ درصد در سرطان فولیکولی تیرویید وجود دارد [۶۰]. در سرطان فولیکولر تیرویید، بازآرایی PAX8-PPARγ نیز گزارش شده است [۶۱]. بازآرایی RET/PTC که خاص سرطان تیرویید پاپیلاری است و در FA یا سرطان فولیکولر تیرویید گزارش نشده است، نشان می‌دهد که سازوکارهای القایی و مؤثر در پیشرفت تومور در این حالت به‌صورت متفاوت است [۶۲]. مولکول PTEN فسفاتازی است که مسیر PI3K/AKt را مهار می‌کند. در بیش از ۵۰ درصد از موارد سرطان فولیکولی و آدنوماها ژن PTEN به‌صورت نا به جا متیله می‌شود که نشان دهنده نقش تغییرات اپی‌ژنتیک این ژن در تومورزایی تیرویید است [۶۳]. فعالیت تلومرازی از دیگر عوامل مؤثر در تهاجمی بودن سرطان تیرویید است. افزایش فعالیت تلومرازها ناشی از تغییرات بیان ژن hTERT، با استفاده از روش RT-PCR در چند مطالعه بررسی شده است. نتایج نشان داد که در ۷۱ درصد از سرطان‌های فولیکولر تیرویید ارتباط معنی‌داری میان بیان این ژن و فعالیت تلومرازی وجود دارد [۶۴، ۶۵]. اخیراً تجزیه و تحلیل گسترده بیان مجموعه miRNAهای miR-221/222، miR-10b و miR-92a در MI-FTC به‌طور معنی‌داری تنظیم افزایشی را در متاستاز این سرطان نشان داده است [۶۶]. همچنین miR-146b و miR-183 ممکن است توسعه این نوع از سرطان تیرویید را از طریق القای مهاجرت و مهار مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده تحت تأثیر قرار دهد [۶۷].

اپی‌ژنتیک سرطان مدولاری تیرویید

سرطان مدولاری تیرویید که توموری بدخیم با منشأ سلول‌های پارافولیکولر C مشتق شده از ستیغ عصبی است، ۳-۱۰ درصد از کل انواع سرطان‌های تیرویید را شامل می‌شود و

Archive of SID
www.SID.ir

مسئول ۱۳/٤ درصد از موارد مرگ ناشی از سرطان‌های تیرویید است [٦٨]. محصول ژن RET به‌عنوان یک پروتوانکوژن، از طریق مسیر MAPK و PI3K/AKT نقش اساسی در بقای سلول، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و تکثیر ایفا می‌کند. بنابراین جهش‌های ژن RET که از آن یک انکوژن می‌سازد، به‌عنوان یک هدف مهم تشخیصی و درمانی در سرطان مدولاری تیرویید در نظر گرفته می‌شود [٦٩]. جهش‌های بنیادی ژن RET تقریباً در همهٔ موارد وراثتی این سرطان دیده می‌شود و جهش‌های پیکری (سوماتیک) این ژن در موارد تک گیر این بیماری نیز مشاهده شده‌است [٧٠-٧٦]. از سوی دیگر؛ پروتئین‌های جهش‌یافتهٔ فعال کننده RET نیز موجب تقویت سیگنال‌رسانی مسیر MAPK می‌شود [٧٧]. تنظیم نا به جای میکروRNAها نیز در ارتباط با وضعیت RET و پیش‌آگهی مربوط به این سرطان در بیماران مبتلا گزارش شده است [٧٨]. مطالعات اخیر نشان دهنده نقش RNAهای غیر کد کننده در دیگر مسیرهای مرتبط با بروز این سرطان است. برای مثال miR-129-5p به‌طور قابل توجهی باعث کاهش رشد سلول، القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و مهار توانایی مهاجرت سلول‌های سرطان مدولاری تیروییـد از طریق کاهش فسفریلاسیون AKT به‌عنوان عامل مهار کننده تومور می‌شود. تنظیم کاهشی این مولکول در سرطان مدولاری تیرویید مشاهده شده است [٧٩]. میکروRNAهای miR-375 و miR-10a و miR-455 از دیگر میکروRNAهایی هستند که تغییرات بیان آن‌ها در رابطه با این سرطان گزارش شده است [٨٠].

اپی‌ژنتیک سرطان آناپلازیک تیرویید

در مقایسه با سایر بدخیمی‌های تیرویید، سرطان‌های تیرویید با تمایز کم و سرطان آناپلازیک تیروییـد الگوی ژنی پیچیده‌تر و نه چندان مجزایی دارند. جهش‌های شناخته شدهٔ BRAF و RAS که در سرطان پاپیلاری تیرویید رخ می‌دهد، در بیش از ۵۰ درصد از موارد سرطان‌های تیرویید با تمایز کم نیز دیده می‌شود [٤]. در حدود یک سوم از سرطان‌های آناپلازیک تیروییـد، احتمالاً آن‌هایی که از سرطان‌های تیرویید با تمایز کم به‌وجود آمده باشد، جهش V600E در ژن BRAF را دارد [٦٠]. همچنین پیشنهاد شده است که سرطان آناپلازیک تیرویید ممکن است از سلول‌های حامل جهش ژن RAS در سرطان فولیکولر مشتق شده باشد، چرا که جهش ژن RAS در ۵۰-٦۰ درصد از سلول‌ها در این نوع از سرطان تشخیص داده شده است [٨١]. علاوه بر آن؛ جهش در ژن PI3KCA در مسیر AKT و فعالیت ERK در سرطان آناپلازیک تیروییـد گزارش شده است [٨١]. جهش‌های دیگری هم از جمله جهش در ژن‌های p53 و بتاکاتنین (β-catenin) به‌طور متداول در سرطان آناپلازیک تیروییـد مشاهده شده‌است. ژن مهارگر تومور p53 در پیشرفت سرطان تیروییـد از حالت اولیه به حالت تهاجمی نقش اساسی دارد. جهش غیر فعال کنندهٔ ژن p53 که به ندرت در سرطان‌های کاملاً تمایز یافته تیرویید دیده می‌شود، در ۵۵ درصد از موارد در سرطان‌های تیروییـد با تمایز کم و سرطان آناپلازیک تیرویید تشخیص داده شده است [٨١]. میزان بیان ژن بتاکاتنین در غشای همراه با کاهش میزان تمایز تومور به تدریج کاهش میابد که منجر به تهاجمی شدن تومور و باعث افزایش پتانسیل متاستازی می‌شود [٨٢]. اخیراً گروه جدیدی از میکروRNAها با توانایی هدف قرار دادن بیان ژن‌های دخیل در راه‌اندازی اتوفاژی (روند خود تخریبی اندامک‌ها) در حال شناخته شدن است. برای مثال، در مطالعه‌ای نشان داده شده است که miR-۳۰d تنظیم منفی بیان ژن beclin 1 را که پروتئین کلیدی در راه‌اندازی فرآیند اتوفاژی را کد می‌کند، به عهده دارد. این میکروRNA در سطح بسیار پایینی در سلول‌های سرطانی آناپلازیک تیروییـد بیان می‌شود [٨٣]. از سوی دیگر؛ توان تهاجم سلول‌های سرطانی تیروییـد تا حدی وابسته به فعال شدن مسیر سیگنالی ناشی از اتصال عامل رشد اپیدرمی (EGF) به گیرندهٔ آن است (EGF/EGFR). مطالعات اخیر نشان داده است که خانواده miR-200 نقش تنظیمی در بیان اجزای این مسیر دارد و بنابراین در تعیین توان تهاجم این سلول‌ها دخیل است [٨٤]. بیان افزایشی اعضای خانوادهٔ ۲۰۰-miR به‌عنوان رویکرد درمانی جدید برای سرطان‌های تیروییـد

Archive of SID
www.SID.ir

که توان تهاجمی بالایی دارد پیشنهاد شده است.

کاربرد اپی‌ژنتیک در سرطان تیروئید

پیشرفت در حوزه ژنتیک سرطان منجر به تولید ردهٔ جدیدی از داروها به نام "داروهای هدفمند" شده است که به‌صورت گزینشی روی سلول‌های سرطانی عمل می‌کند که دارای اختلالات ژنتیکی خاصی باشند و این عوامل برای درمان کارسینومای تیروئید پیشرفته تحت بررسی بالینی قرار دارد [۸۵، ۸۶]. خصوصیات تمایز و تکثیر سلول‌های سرطان تیروئید قویاً تحت تأثیر تغییرات اپی‌ژنتیکی قرار دارد [۸۷] که تصور می‌شود به اندازه رویدادهایی که توسط جهش در ژن‌ها ایجاد می‌شود، در تولید و پیشرفت سرطان در انسان اهمیت داشته باشد [۱۲، ۳۶، ۸۸]. نتایج مقدماتی درمورد استراتژی‌های درمان اپی‌ژنتیک در چند نوع سرطان به‌دست آمده است [۸۹] و شناخت تغییرات اپی‌ژنتیکی که در کارسینومای تیروئید رخ می‌دهد (اغلب همراه با تغییرات ژنتیکی) می‌تواند روش‌های مؤثرتری برای درمان این نوع تومور را فراهم کند که به تعدیل‌های درمانی که درحال حاضر در دسترس است، پاسخ نداده‌اند. اخیراً روش‌های درمانی هدفمند که مبنای زیستی دارد، برای درمان سرطان تیروئید پیشرفته مورد استفاده قرار می‌گیرد. این رویکردهای درمانی براساس شناسایی جهش‌های کلیدی که منجر به سرطان‌زایی می‌شود، فرآیندهای تسهیل کنندهٔ رشد تومور مانند رگ‌زایی القا شده توسط کمبود اکسیژن یا تغییرات اپی‌ژنتیک DNA کروموزومی و هیستون‌ها است. یک ویژگی مهم تأثیرات اپی‌ژنتیک بر بیان ژن، معکوس‌پذیری آن‌ها است. حداقل در تئوری، تغییرات اپی‌ژنتیکی محرک سرطان، باید برای دارودرمانی هدفمند هم قابل استفاده باشد. دو استراتژی اپی‌ژنتیک بالقوه برای درمان کارسینومای سرطان پیشنهاد شده‌است: اولی مستلزم تمایز مجدد تومورها برای احیای پاسخ‌گویی آن‌ها به درمان با ید رادیواکتیو است و دومی به خاموشی‌زدایی ژن‌های مهارگر تومور بستگی دارد که می‌تواند مانع رشد سلول توموری یا تهاجمی بودن آن شود.

داروهای اپی‌ژنتیکی

درمان اپی‌ژنتیک توسط سازوکارهای اپی‌ژنتیکی باعث فعال شدن ژن‌هایی می‌شود که در سرطان به‌طور غیر طبیعی خاموش شده‌است. داروهای اپی‌ژنتیک دو سازوکار اصلی تغییرات اپی‌ژنتیکی، متیلاسیون و استیلاسیون DNA را هدف قرار می‌دهد. همچنین تمایز و تکثیر سلول‌های تغییر شکل یافته را کنترل می‌کند. تاکنون داروهای اپی‌ژنتیک مختلفی در آزمایش‌های بالینی برای درمان سرطان تیروئید پیشرفته استفاده شده‌است (جدول ۱). امکان درمان مبتنی بر میکروRNAها در سرطان، با استفاده از این مولکول‌های کوچک به‌عنوان هدف و ابزار، نشان دهنده درمان جدید و جالب است. چندین مطالعه پیش‌بالینی برای بررسی این احتمال انجام شده‌است؛ با این حال تاکنون هیچ آزمایش بالینی در دسترس نیست.

جدول ۱ داروهای اپی‌ژنتیکی مورد استفاده در آزمایش‌های بالینی برای درمان سرطان تیروئید پیشرفته [۹۰]

نام دارو	هدف اپی‌ژنتیکی	مرحله پیشرفت تومور
دسیتابین (Decitabine)	DNMT	فاز II
دپسی‌پپتید (Depsipeptide)	HDAC1,2	فاز I/II
وورینوستات (SAHA)	HDACs (کلاس I، IIa، IIb و IV)	فاز II
والپوریک اسید (Valproic Acid: VPA)	HDACs (کلاس I، II)	فاز II/III
پانوبینوستات (Panobinostat) (LBH589)	HDACs (کلاس I، IIa، IIb و IV)	فاز II
رومیدپسین (Romidepsin)	HDACs	فاز I/II
بلینوستات (Belinostat) (PXD101)	HDACs	فاز I

Archive of SID

www.SID.ir

احتمال درمان در تومورهای مدولاری اگر پیش از متاستاز تشخیص داده شود، وجود دارد. اما اگر متاستاز رخ داده باشد، احتمال بهبودی کمتر خواهد بود. در حال حاضر تعدادی از آزمایش‌های بالینی در مورد مهار کننده‌های تیروزین کیناز و عوامل رگ‌زایی درحال انجام است [۹۱]. سرطان آناپلازیک تیروئید تقریباً با درمان‌های سنتی گذشته درمان نمی‌شود؛ بنابراین درمان اپی‌ژنتیکی آن مورد توجه قرار گرفته است. به‌عنوان مثال مهار داستیلاسیون هیستون‌ها در بیان منتقل کننده یدید سدیم تأثیر می‌گذارد و باعث سمیت سلولی I^{131} در سرطان آناپلازیک تیروئید می‌شود [۹۲].در واقع یک استراتژی بالقوه برای درمان این سرطان با تغییر بیان ژن، همراه با القای پاسخ به درمان با ید رادیواکتیو است. همچنین راه درمانی نوینی از طریق تمایز مجدد و القای مهار کننده‌های تومور مانند miR-122 و miR-375 توسط پروتئین PAX8/PPARγ برای درمان این سرطان ارایه شده است [۹۳].

داروهای دمتیله کننده

در طول پیشرفت تومور غدهٔ تیروئید، بسیاری از ژن‌های تیروئید (مثل NIS و پذیرندهٔ TSH) هیپرمتیله شده و در نتیجه خاموش می‌شود؛ داروهای دمتیله کننده می‌تواند فنوتیپ سلولی بدخیم را برعکس کند. در واقع، نشان داده شده است که داروهای دمتیله کننده مثل دسیتابین می‌تواند بیان ژن‌های NIS و TSH-R را در ردهٔ سلولی کارسینومای تیروئید انسانی احیا کند [۹٤]. همچنین درمان با دسیتابین رشد سلول‌های توموری تمایز نیافته و تمایززدایی شده را مهار می‌کند [۵۷، ۹٤–۹۸]. در حال حاضر مهار کننده‌های متیل ترانسفرازی به‌نام‌های آزاسیتیدن (Azacitidine) و دسیتابین برای درمان بالینی نشانگان میلودیسپلاسیک (Myelodysplastic Syndrome) مجوز گرفته‌اند، اما عوامل هیپومتیله کنندهٔ جدید [از جمله زبولارین (Zebularine)] در مراحل مختلف بررسی درمان سرطان است [۹۹، ۱۰۰]. یک آزمایش بالینی فاز II برای درمان بیماران مبتلا به سرطان تیروئید متاستاز که به درمان با ید رادیواکتیو پاسخ نمی‌دهند، توسط دسیتابین در جریان است. نتایج این آزمایش که هدف اولیه آن تعیین توانایی دسیتابین در احیای دریافت ید ۱۳۱ در بیماران مبتلا به سرطان فولیکولر یا پاپیلاری تیروئید متاستاز بود، تاکنون ارایه نشده است [۱۰۱]..

مهار کننده‌های هیستون داستیلاز

استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون یکی از رویدادهای کلیدی در کنترل رونویسی ژن محسوب می‌شود؛ هیستون استیل‌ترانسفرازها (HATها) و هیستون داستیلازها (HDACها) واکنش‌های مربوط را کاتالیز می‌کند و در ضمن پروتئین‌های غیرهیستونی مثل عوامل رونویسی را هدف قرار می‌دهد [۳۸]. مهار کننده‌های هیستون داستیلاز (DCI) به‌عنوان داروهای بسیار جالب برای درمان تومور محسوب می‌شود، زیرا با هدف‌گیری مسیرهای تومورزایی مختلف ترجیحاً سلول‌های تغییر شکل یافته را می‌کشد و نسبتاً برای سلول‌های طبیعی غیرسمی است [۱۰۲]. چند ردهٔ ساختاری DCI شامل اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه مثل فنیل بوتیرات و والپوریک اسید (VPA)، تتراپپتیدهای حلقوی مثل تراپوکسین A، پپتیدهای حلقوی مثل دپسی پپتید (FK228) و آپیسیدین، بنزامیدها مثل MS27-275 و CI-994، اسیدهای هیدروکسامیک مثل سوبروئیل آنیلید هیدروکسامیک اسید (SAHA)، اکسامپلاتین، تریکوستاتین A و مهار کننده‌های کلی تازه کشف شده به‌نام‌های LAQ824، PXD101 و LBH589 [۱۰۳–۱۰۵] شناسایی شده‌است. در سرطان تیروئید دپسی پپتید، SAHA، اسید والپوریک و پانوبینوستات جزء DCIهای اصلی هستند که مورد بررسی قرار گرفته‌اند. امروزه برای مبارزه با سرطان‌های مقاوم به شیمی درمانی و پرتو درمانی داروهایی که فرآیندهای اتوفاژی را مورد هدف قرار می‌دهد، به‌عنوان یک رویکرد درمانی با ارزش مورد توجه قرار گرفته‌است [۱۰٦، ۱۰۷]. نتایج تجربی متعدد نشان می‌دهند که کارآیی این‌گونه از درمان‌ها منحصراً به میزان فرآیند اتوفاژی که در سلول‌های توموری اتفاق

Archive of SID
www.SID.ir

می‌افتد بستگی دارد. پدیده اتوفاژی در این سلول‌ها خود توسط دو عامل جهش‌های ژنتیکی و وقایع اپی‌ژنتیک کنترل می‌شود [۱۰۷]. اسید والپوریک به‌عنوان یک مهار کننده HDAC در استیلاز و یک تعدیل کننده اپی‌ژنتیک می‌تواند در درمان سرطان آناپلازیک تیرویید نقش داشته باشد [۱۰۸، ۱۰۹].

دپسی‌پپتید

دپسی‌پپتید (FK228 یا FR901228) یک پپتید حلقوی است که در غلظت‌های نانومولار مانع فعالیت هیستون داستیلاز می‌شود [۱۰۲]. در سلول‌های SW-1736، این مهار کننده باعث تحریک بیان NIS می‌شود، برداشت ید را احیا و سلول‌ها را در برابر دوکسوروبیسین (Doxorubicin) حساس می‌کند [۱۱۰]. استفاده از این دارو به تنهایی مانع رشد یک کشت اولیه از یک تومور پاپیلاری متاستاز BRAF V600E می‌شود، ولی اگر همراه با پاکلیتاکسال (Paclitaxel)، لاووستاتین (Lovastatin) یا جفتینیب (Gefitinib) استفاده شود، تأثیرات هم‌افزایی خواهد گذاشت. ژن درمانی با p53 همراه با دپسی‌پپتید موجب مهار رشد ردهٔ سلولی آناپلازیک FRO می‌شود [۱۱۱، ۱۱۲].

وورینوستات

وورینوستات (SAHA) یک اسید هیدروکسامیک است که مستقیم به جایگاه کاتالیزی HDAC متصل شده و مانع فعالیت آنزیمی DAC می‌شود و باعث القای توقف رشد و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده وابسته به کاسپاز در سلول‌های FROی تیرویید آناپلازیک می‌شود [۱۱۳، ۱۱۴]. به‌علاوه؛ باعث حساس شدن سلول‌ها به دوکسوروبیسین شده و مانع تکثیر تومورهای آناپلازیک FRO می‌شود که در غدهٔ موش‌ها رشد کرده‌اند [۱۱۵].

در فاز I مطالعه‌ای که روی وورینوستات در سرطان‌های پیشرفته انجام شد، شش بیمار مبتلا به سرطان تیرویید ثبت نام کردند؛ یک بیمار که به تومور پاپیلاری پیشرفته دچار بود به این درمان یک پاسخ جزئی نشان داد، ولی یک بیمار مبتلا به سرطان تیرویید پاپیلاری در اسکن PAI بعد از درمان بهبودهایی را نشان می‌داد [۱۱۶]. بعد از آن، یک آزمایش فاز II انجام گرفت تا مشخص شود آیا SAHA در بیماران مبتلا به سرطان‌های تیرویید بدخیم که به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دهند فعال است یا نه؟ ولی متأسفانه این نتیجه به‌دست آمد که مصرف ۲۰۰ میلی‌گرم از این دارو دوبار در روز برای درمان سرطان تیرویید پیشرفته مؤثر نبوده است [۱۱۷].

اسید والپوریک

اسید والپوریک یک اسید چرب زنجیرهٔ کوتاه است که مدت‌ها است برای صرع و اختلال رفتاری استفاده می‌شود [۱۱۸]. این اواخر فعالیت آن به‌عنوان یک DCI و خصوصیات ضد تکثیری و پیش تمایزی آن در برخی تومورهای توده‌ای و همولیزی گزارش شده است [۱۱۹-۱۲۱]. در دههٔ اخیر آزمایشگاه‌ها علاقه زیادی به مطالعه تأثیرات ضدتوموری VPA روی سلول‌های سرطان تیرویید تمایز نیافته نشان داده‌اند. در سال ۲۰۰۴ نشان داده شده است که VPA باعث القای بیان ژن NIS، جایگیری غشایی NIS و انباشتگی ید در سلول‌های سرطان تیرویید با تمایز کم می‌شود [۱۲۲]. همچنین این دارو در مهار رشد رده‌های سلولی سرطان تیرویید با تمایز کم به شدت مؤثر بوده است و باعث القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و چرخه سلولی می‌شود [۱۲۳، ۱۲۴]. در راستای این نتایج، شن (Shen) و همکاران [۱۵] نشان دادند که در رده‌های سلولی فولیکولی متاستاز هم استفاده از VPA باعث مهار محسوس رشد می‌شود. متأسفانه در سلول‌های ATC، القای mRNAی NIS با تغییر برداشت ید همراه نبوده است و استفاده از VPA مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را القا نمی‌کند. به‌طور کلی این یافته‌ها نشان می‌دهد که VPA به تنهایی در درمان سرطان آناپلازیک تیرویید مؤثر نیست؛ با این حال، ثابت شده است که این دارو باعث افزایش سمیت سلولی دوکسوروبیسین در سلول‌های ATC می‌شود و اثر حساسیت

Archive of SID
www.SID.ir

مـرگ سـلولی برنامـه‌ریـزی شـده را بهبـود مـی‌بخشـد و دوکسوروبیسین باعث القای توقف چرخه سلولی G2 می‌شـود [۱۲۵]. همچنین نشان داده شده است که برخی رده‌های سلولی کـه در ایـن مطالعـات *In vitro* اسـتفاده شـده‌انـد منشـأ غیـر تیروییدی دارند [۱۲٦]؛ بنـابراین نتـایجی کـه بـا ایـن رده‌هـای سلولی به‌دست آمده‌است باید با احتیاط تفسیر شود. با این حال در مطالعات مشابه، سـلول‌هـای دارای منشـأ تیروییـدی رفتـار مشابهی را نشان داده‌اند.

پانوبینوستات

پانوبینوسـتات (LBH589) یـک اسـید هیدروکسـامیک بـا فعالیت ضدتوموری قوی در غلظت نانومولار علیه همـهٔ رده‌هـای آنزیم‌های HDAC است (مهار کنندهٔ pan-DAC) [۱۰۵]. درمان بـا LBH589 بـه روش *In vitro* در سـه ردهٔ سـلولی سـرطان آناپلازیک تیروید (BHT-1O1، CAL-62 و 8305C) منجر به آسیب حیات سلولی، مهار تشکیل کلونی، توقف چرخه سلولی و القای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده شـد. پانوبینوسـتات پایـداری میکروتوبـول را کـه از روی استیلاسـیون توبـولین و افـزایش پلیمریزاسیون آن نشان داده می‌شود، تعیین می‌کنـد. ویژگـی‌هـای سیتوتوکسیک LBH589 در یک مدل گزنوگرافت (Xenograft Model) نقص ایمنی شدید مرکب که با سـلول‌هـای CAL-62 درون‌کاشت شده بود، تأیید شد [۱۲۷].

داروهای آزانوکلئوزید از عوامل دمتیله کننده‌ای اسـت کـه در حال حاضر برای درمان نشانگان میلودیسپلاسیک تأیید شده‌اسـت [۱۳، ۱۲۸]. این داروها به‌عنوان آنزیم‌های DNA متیل ترانسـفراز عمل می‌کند تا بتواند درون DNA جای گرفته و به‌طور مـؤثر بـر حالت تمایز یافته تأثیر بگذارد. سایر مهار کننـده‌هـای نوکلئوزیـد DNA عبارتند از ۵-فلورو-'۲- داکسی سایتیدین و زبولامین کـه در حال توسعه و گسترش هستند [۱۲۹]. هیسـتون داسـتیلازها و هیستون متیل ترانسفرازها گزینه‌های منطقی دیگـری بـرای تولیـد دارو محسوب می‌شوند [۱۳۰، ۱۳۱]. هیستون داسـتیلاز SAHA در حال حاضر از سـوی FDA بـرای درمـان لنفومـای سـلول T مجوز گرفته است [۱۳۲].

نتیجه‌گیری

با ارتقای روش‌های تشخیصی، تومورهای اندوکرین بیشتر از قدیم شناسایی می‌شود. سـازوکارهای اپـی‌ژنتیـک، بـه‌خصـوص متیلاسیون نا به جای DNA، بـه احتمـال زیـاد نقـش مهمـی در تومـورزایی تیروییـد دارد. بـه‌طـور کلـی تجزیـه و تحلیـل‌هـای سیستماتیک و منظم بـدون جهـت‌گیـری، روی نـواحی متیلـه در تومور احتمالاً مسیرهای سیگنال‌رسانی را که منجـر بـه گسـترش سرطان می‌شود، شناسایی خواهد کرد. تجزیه و تحلیـل تغییـرات اپی‌ژنتیکی در سرطان تیروید به شناسایی بیماری‌زایـی آن کمـک می‌کند و مـی‌توانـد نقـش اساسـی و مهمـی را در طبقـه‌بنـدی و تشخیص تومور ایفا کند. از آن‌جایی که وقایع متعـدد اپـی‌ژنتیـک ممکن است به‌صورت هماهنگ با هـم روی یـک مسـیر سـلولی تأثیر بگذارند به احتمال زیاد درمان‌های اپی‌ژنتیک باید به‌صـورت همزمان از چندین دارو استفاده کند که هر یک از این داروهـا بـه تنهایی بر روی خاموش کردن اپی‌ژنتیک ژن‌ها تأثیر مـی‌گـذارد و داروهای مذکور در کنار هم اثر یکدیگر را تقویت کنند.

داروهـای اپـی‌ژنتیـک کـه دو سـازوکار اصـلی تغییـرات اپی‌ژنتیکی، یعنی متیلاسیون و استیلاسیون DNA را هدف قرار می‌دهد از سوی متخصصین غدد و سـرطان شناسـان بیشـتر از قبل مورد توجه قرار گرفته اسـت. نتـایج قطعـی آزمـایش‌هـای بالینی در نهایت تأثیرگذاری واقعی داروهای اپی‌ژنتیک را که به تنهایی برای درمان سرطان تیروید پیشرفته استفاده شـده‌اسـت، روشـن خواهـد کـرد. پیچیـدگی تـداخل میـان مسـیرهای سیگنال‌رسانی پروتئین نشان دهنده آن است که یک مهار کننـده سیگنال‌رسانی تنها تأثیرات متوسطی را ایجاد می‌کنـد و چنـدین مسیر باید مهار شود تا تأثیر خوبی روی رشد سـرطان تیروییـد بگذارد. در این راستا، داروهای اپی‌ژنتیک کـه همـراه بـا سـایر مولکـول‌هـای هـدف اسـتفاده مـی‌شـود، مـی‌توانـد افـزایش چشمگیری در میزان پاسخ به درمان در سرطان تیروید پیشرفته ایجاد کند که یا با باز کردن ساختار کروماتین و قابـل دسـترس

Archive of SID

www.SID.ir

بودن آن برای تأثیر دارویی که DNA را هدف قرار می‌دهد اعمال می‌شود، یا این که تأثیر هم‌افزایی با داروهای ضد میتوزی اعمال می‌کند.

مطالعات اولیه بالینی شواهدی را نشان می‌دهد که داروهای مهار کنندهٔ داستیلاسیون و عوامل دمتیله کننده (تریکوستاتین A و دکیتابین) در درمان سرطان تیروئید مفید هستند و این داروها علیه کارسینوماهای تیروئید بدخیم که با ید رادیواکتیو درمان نمی‌شود آزمایش شده است. با توجه به این یافته‌های مقدماتی، استراتژی‌های اپی‌ژنتیک در مقایسه با روش‌هایی که پروتئین کینازها (Cabozantinib) را هدف قرار می‌دهد، ارجحیت کمتری دارد. آنتاگونیست‌های پروتئین کیناز، اگرچه بدون عوارض جانبی هم نیستند، قطعاً شدت پاسخ بهتری را در آزمایش‌های بالینی تولید کرده‌اند. به هر حال ایمنی و کارایی سایر HDACiها و داروهای دمتیله کننده به تنهایی یا ترکیبی هنوز در حال بررسی است. تا وقتی که نتایج این آزمایش‌ها در دسترس قرار بگیرد، تحقیق روی تغییرات اپی‌ژنتیک در سرطان غدهٔ تیروئید باید با هدف نهایی ابداع درمان‌های مؤثر این تومورها ادامه یابد.

منابع

[1] Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. Cancer Causes Control 2009; 20(5): 525-31.

[2] Patel KN, Shaha AR. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. Cancer Control 2006; 13(2): 119-28.

[3] Fassnacht M, Kreissl MC, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. Pharmacol Ther 2009; 123(1): 117-41.

[4] Ghossein R. Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. Arch Pathol Lab Med 2009; 133(5): 683-91.

[5] Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol 2009; 27(17): 2758-65.

[6] Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010; 22(6): 464-8.

[7] Catalano MG, Poli R, Pugliese M, Fortunati N, Boccuzzi G. Emerging molecular therapies of advanced thyroid cancer. Mol Aspects Med 2010; 31(2): 215-26.

[8] Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 2006; 107(9): 2134-42.

[9] Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2005; 12(2): 245-62.

[10] Zuo H, Gandhi M, Edreira MM, Hochbaum D, Nimgaonkar VL, Zhang P, Dipaola J, Evdokimova V, Altschuler DL, Nikiforov YE. Downregulation of Rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors. Cancer Res 2010; 70(4): 1389-97.

[11] Waddington CH. The epigenotype. 1942. Int J Epidemiol 2012; 41(1): 10-3.

[12] Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer.

Archive of SID

www.SID.ir

Nat Rev Genet 2006; 7(1): 21-33.

[13] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell 2007; 128(4): 683-92.

[14] Shen WT, Chung WY. Treatment of thyroid cancer with histone deacetylase inhibitors and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. Thyroid 2005; 15(6): 594-9.

[15] Shen WT, Wong TS, Chung WY, Wong MG, Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Valproic acid inhibits growth, induces apoptosis, and modulates apoptosis-regulatory and differentiation gene expression in human thyroid cancer cells. Surgery 2005; 138(6): 979-84.

[16] Gilchrist DA, Fargo DC, Adelman K. Using ChIP-chip and ChIP-seq to study the regulation of gene expression: genome-wide localization studies reveal widespread regulation of transcription elongation. Methods 2009; 48(4): 398-408.

[17] Esteller M, Fraga MF, Guo M, Garcia-Foncillas J, Hedenfalk I, Godwin AK, Trojan J, Vaurs-Barrière C, Bignon YJ, Ramus S, Benitez J, Caldes T, Akiyama Y, Yuasa Y, Launonen V, Canal MJ, Rodriguez R, Capella G, Peinado MA, Borg A, Aaltonen LA, Ponder BA, Baylin SB, Herman JG. DNA methylation patterns in hereditary human cancers mimic sporadic tumorigenesis. Hum Mol Genet 2001; 10(26): 3001-7.

[18] Eden A, Gaudet F, Waghmare A, Jaenisch R. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation. Science 2003; 300(5618): 455.

[19] Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? Nat Rev Cancer 2006; 6(2): 107-16.

[20] Baylin SB, Herman JG. DNA hyper-methylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. Trends Genet 2000; 16(4): 168-74.

[21] Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med 2003; 349(21): 2042-54.

[22] Iacobuzio-Donahue CA. Epigenetic changes in cancer. Annu Rev Pathol 2009; 4: 229-49.

[23] Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landsberger N, Strouboulis J, Wolffe AP. Methylated DNA and MeCP2 recruit histone deacetylase to repress transcription. Nat Genet 1998; 19(2): 187-91.

[24] Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. Nature 1998; 393(6683): 386-9.

[25] Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. Nat Rev Cancer 2004; 4(2): 143-53.

[26] Hoffman GR, Rahal R, Buxton F, Xiang K, McAllister G, Frias E, Bagdasarian L, Huber J, Lindeman A, Chen D, Romero R, Ramadan N, Phadke T, Haas K, Jaskelioff M, Wilson BG, Meyer MJ, Saenz-Vash V, Zhai H, Myer VE, Porter JA, Keen N, McLaughlin ME, Mickanin C, Roberts CWM, Stegmeier F, Jagani Z. Functional epigenetics approach identifies BRM/SMARCA2 as a critical synthetic lethal target in BRG1-deficient cancers. PNAS 2014; 111(8): 3128-33.

[27] Elisei R, Shiohara M, Koeffler HP, Fagin JA.

Archive of SID

www.SID.ir

Genetic and epigenetic alterations of the cyclin-dependent kinase inhibitors p15INK4b and p16INK4a in human thyroid carcinoma cell lines and primary thyroid carcinomas. Cancer 1998; 83(10): 2185-93.

[28] Donninger H, Vos MD, Clark GJ. The RASSF1A tumor suppressor. J Cell Sci 2007; 120(Pt 18): 3163-72.

[29] Schagdarsurengin U, Gimm O, Hoang-Vu C, Dralle H, Pfeifer GP, Dammann R. Frequent epigenetic silencing of the CpG island promoter of RASSF1A in thyroid carcinoma. Cancer Res 2002; 62(13): 3698-701.

[30] Hoque MO, Rosenbaum E, Westra WH, Xing M, Ladenson P, Zeiger MA, Sidransky D, Umbricht CB. Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(7): 4011-8.

[31] Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, Holt EH, Kiseljak-Vassiliades K, Rhoden KJ, Tolaney S, Condouris S, Tallini G, Westra WH, Umbricht CB, Zeiger MA, Califano JA, Vasko V, Xing M. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Int J Cancer 2006; 119(10): 2322-9.

[32] Anand-Apte B, Bao L, Smith R, Iwata K, Olsen BR, Zetter B, Apte SS. A review of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) and experimental analysis of its effect on primary tumor growth. Biochem Cell Biol 1996; 74(6): 853-62.

[33] Graff JR, Greenberg VE, Herman JG, Westra WH, Boghaert ER, Ain KB, Saji M, Zeiger MA, Zimmer SG, Baylin SB. Distinct patterns of E-cadherin CpG island methylation in papillary, follicular, Hurthle's cell, and poorly differentiated human thyroid carcinoma. Cancer Res 1998; 58(10): 2063-6.

[34] Wiseman SM, Masoudi H, Niblock P, Turbin D, Rajput A, Hay J, Filipenko D, Huntsman D, Gilks B. Derangement of the E-cadherin/catenin complex is involved in transformation of differentiated to anaplastic thyroid carcinoma. Am J Surg 2006; 191(5): 581-7.

[35] Xing M. Gene methylation in thyroid tumorigenesis. Endocrinology 2007; 148(3): 948-53.

[36] Chi P, Allis CD, Wang GG. Covalent histone modifications--miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. Nat Rev Cancer 2010; 10(7): 457-69.

[37] Sawan C, Vaissière T, Murr R, Herceg Z. Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer. Mutat Res 2008; 642(1-2): 1-13.

[38] Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. Microbiol Mol Biol Rev 2000; 64(2): 435-59.

[39] Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, Espada J, Schotta G, Bonaldi T, Haydon C, Ropero S, Petrie K, Iyer NG, Pérez-Rosado A, Calvo E, Lopez JA, Cano A, Calasanz MJ, Colomer D, Piris MA, Ahn N, Imhof A, Caldas C, Jenuwein T, Esteller M. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. Nat Genet 2005; 37(4): 391-400.

[40] Nakagawa M, Oda Y, Eguchi T, Aishima S, Yao T, Hosoi F, Basaki Y, Ono M, Kuwano M,

Archive of SID

www.SID.ir

Tanaka M, Tsuneyoshi M. Expression profile of class I histone deacetylases in human cancer tissues. Oncol Rep 2007; 18(4): 769-74.

[41] Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications. Mol Cancer Ther 2009; 8(6): 1409-20.

[42] Puppin C, Passon N, Lavarone E, Di Loreto C, Frasca F, Vella V, Vigneri R, Damante G. Levels of histone acetylation in thyroid tumors. Biochem Biophys Res Commun 2011; 411(4): 679-83.

[43] Kondo T, Nakazawa T, Ma D, Niu D, Mochizuki K, Kawasaki T, Nakamura N, Yamane T, Kobayashi M, Katoh R. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. Lab Invest 2009; 89(7): 791-9.

[44] Borbone E, Troncone G, Ferraro A, Jasencakova Z, Stojic L, Esposito F, Hornig N, Fusco A, Orlando V. Enhancer of zeste homolog 2 overexpression has a role in the development of anaplastic thyroid carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(4): 1029-38.

[45] Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, Diorio D, Nikiforov YE. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(5): 1600-8.

[46] Braun J, Hoang-Vu C, Dralle H, Hüttelmaier S. Downregulation of microRNAs directs the EMT and invasive potential of anaplastic thyroid carcinomas. Oncogene 2010; 29(29): 4237-44.

[47] Pallante P, Visone R, Ferracin M, Ferraro A, Berlingieri MT, Troncone G, Chiappetta G, Liu CG, Santoro M, Negrini M, Croce CM, Fusco A. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. Endocr Relat Cancer 2006; 13(2): 497-508.

[48] Visone R, Russo L, Pallante P, De Martino I, Ferraro A, Leone V, Borbone E, Petrocca F, Alder H, Croce CM, Fusco A. MicroRNAs (miR)-221 and miR-222, both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas, regulate p27Kip1 protein levels and cell cycle. Endocr Relat Cancer 2007; 14(3): 791-8.

[49] He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, Calin GA, Liu CG, Franssila K, Suster S, Kloos RT, Croce CM, de la Chapelle A. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(52): 19075-80.

[50] Kim HJ, Kim YH, Lee DS, Chung JK, Kim S. In vivo imaging of functional targeting of miR-221 in papillary thyroid carcinoma. J Nucl Med 2008; 49(10): 1686-93.

[51] Brest P, Lassalle S, Hofman V, Bordone O, Gavric Tanga V, Bonnetaud C, Moreilhon C, Rios G, Santini J, Barbry P, Svanborg C, Mograbi B, Mari B, Hofman P. MiR-129-5p is required for histone deacetylase inhibitor-induced cell death in thyroid cancer cells. Endocr Relat Cancer 2011; 18(6): 711-9.

[52] Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60(5): 277-300.

[53] Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006; 295(18): 2164-7.

[54] Yaghmaei P, Pouyamanesh Z, Oryan Sh, Zarif

Archive of SID

www.SID.ir

Yeganeh M, Hoghoughirad L, Hedayati M. Relationship of serum leptin level with papillary thyroid cancer in iranian patients. Kowsar Medical Journal 2011; 16(1): 61-5.

[55] Ishida E, Nakamura M, Shimada K, Higuchi T, Takatsu K, Yane K, Konishi N. DNA hypermethylation status of multiple genes in papillary thyroid carcinomas. Pathobiology 2007; 74(6): 344-52.

[56] Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, Zarif Yeganeh M, Hoghooghi Rad L. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma? J Thyroid Res 2011; 2011: 832163.

[57] Xing M, Usadel H, Cohen Y, Tokumaru Y, Guo Z, Westra WB, Tong BC, Tallini G, Udelsman R, Califano JA, Ladenson PW, Sidransky D. Methylation of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in epithelial thyroid tumors: a marker of malignancy and a cause of gene silencing. Cancer Res 2003; 63(9): 2316-21.

[58] Smith JA, Fan CY, Zou C, Bodenner D, Kokoska MS. Methylation status of genes in papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133(10): 1006-11.

[59] Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination. World J Surg 2007; 31(7): 1417-24.

[60] Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(11): 5399-404.

[61] Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA. PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. Science 2000; 289(5483): 1357-60.

[62] Wreesmann VB, Singh B. Clinical impact of molecular analysis on thyroid cancer management. Surg Oncol Clin N Am 2008; 17(1): 1-35.

[63] Alvarez-Nuñez F[1], Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, de Leiva A, Matias-Guiu X; Thyroid Neoplasia Study Group. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. Thyroid 2006; 16(1): 17-23.

[64] Hoang-Vu C, Boltze C, Gimm O, Poremba C, Dockhorn-Dworniczak B, Köhrle J, Rath FW, Dralle H. Expression of telomerase genes in thyroid carcinoma. Int J Oncol 2002; 21(2): 265-72.

[65] Takano T, Ito Y, Matsuzuka F, Miya A, Kobayashi K, Yoshida H, Miyauchi A. Quantitative measurement of telomerase reverse transcriptase, thyroglobulin and thyroid transcription factor 1 mRNAs in anaplastic thyroid carcinoma tissues and cell lines. Oncol Rep 2007; 18(3): 715-20.

[66] Jikuzono T, Kawamoto M, Yoshitake H, Kikuchi K, Akasu H, Ishikawa H, Hirokawa M, Miyauchi A, Tsuchiya S, Shimizu K, Takizawa T. The miR-221/222 cluster, miR-10b and miR-92a are highly upregulated in metastatic minimally invasive follicular thyroid carcinoma.

Archive of SID

www.SID.ir

Int J Oncol 2013; 42(6): 1858-68.

[67] Wojtas B, Ferraz C, Stokowy T, Hauptmann S, Lange D, Dralle H, Musholt T, Jarzab B, Paschke R, Eszlinger M. Differential miRNA expression defines migration and reduced apoptosis in follicular thyroid carcinomas. Mol Cell Endocrinol 2014; 388(1-2): 1-9.

[68] Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer 2000; 88(5): 1139-48.

[69] Santarpia L, Ye L, Gagel RF. Beyond RET: potential therapeutic approaches for advanced and metastatic medullary thyroid carcinoma. J Intern Med 2009; 266(1): 99-113.

[70] Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Sheikhol Eslami S, Rezghi Barez S, Hoghooghi Rad L, 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.

[71] Alvandi E, Akrami SM, Chiani M, Hedayati M, Nayer BN, Tehrani MR, Nakhjavani M, Pedram M. 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(4): 373-82.

[72] 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(5): 564-9.

[73] Shirazi HA, Hedayati M, Daneshpour MS, Shafiee A, Azizi F. Analysis of loss of heterozygsity effect on thyroid tumor with oxyphilia cell locus in familial non medullary thyroid carcinoma in Iranian families. Indian J Hum Genet 2012; 18(3): 340-3.

[74] Hedayati M, Zarif Yeganeh M, Daneshpour M, Delbarpour Ahmadi A, Azizi F. Frequent germ line mutations in RET proto-oncogene exons 10 and 11 in hereditary medullary thyroid carcinomas of Iranian patients. Kowsar Medical Journal 2010; 15(1)**:** 17-21.

[75] Atashi Shirazi H, Zarif Yeganeh M, Shafi'ie A, Daneshpour MS, Azizi F, Hedayati M. Heterozygocity loss of TCO gene in Iranian families with heredity non-medullary thyroid carcinoma. Kowsar Medical Journal 2010; 15(2): 83-7.

[76] Rezghi Barez S, Zarif Yegane M, Sheykhol Eslami S, Hoghoughi Rad L, Azizi F, Hedayati M. Common mutations in exon 10 of RET proto-oncogene in patients with medullar thyroid carcinoma. Kowsar Medical Journal 2011; 16(2)**:** 73-8.

[77] Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Grieco M, Fusco A, Vecchio G, Matoskova B, Kraus MH. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutations of MEN2A and MEN2B. Science 1995; 267(5196): 381-3.

[78] Mian C, Pennelli G, Fassan M, Balistreri M, Barollo S, Cavedon E, Galuppini F, Pizzi M, Vianello F, Pelizzo MR, Girelli ME, Rugge M, Opocher G. MicroRNA profiles in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma: preliminary relationships with RET status and outcome. Thyroid 2012; 22(9): 890-6.

Archive of SID

www.SID.ir

[79] Duan L, Hao X, Liu Z, Zhang Y, Zhang G. MiR-129-5p is down-regulated and involved in the growth, apoptosis and migration of medullary thyroid carcinoma cells through targeting RET. FEBS Lett 2014; 588(9): 1644-51.

[80] Hudson J, Duncavage E, Tamburrino A, Salerno P, Xi L, Raffeld M, Moley J, Chernock RD. Overexpression of miR-10a and miR-375 and downregulation of YAP1 in medullary thyroid carcinoma. Exp Mol Pathol 2013; 95(1): 62-7.

[81] Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer 2009; 16(1): 17-44.

[82] Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, Carcangiu ML, Rimm DL, Tallini G. 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; 158(3): 987-96.

[83] Zhang Y, Yang WQ, Zhu H, Qian YY, Zhou L, Ren YJ, Ren XC, Zhang L, Liu XP, Liu CG, Ming ZJ, Li B, Chen B, Wang JR, Liu YB, Yang JM. Regulation of autophagy by miR-30d impacts sensitivity of anaplastic thyroid carcinoma to cisplatin. Biochem Pharmacol 2014; 87(4): 562-70.

[84] Zhang Z, Liu ZB, Ren WM, Ye XG, Zhang YY. The miR-200 family regulates the epithelial-mesenchymal transition induced by EGF/EGFR in anaplastic thyroid cancer cells. Int J Mol Med 2012; 30(4): 856-62.

[85] Sherman SI. Targeted therapy of thyroid cancer. Biochem Pharmacol 2010; 80(5): 592-601.

[86] Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. Thyroid 2009; 19(12): 1393-400.

[87] Kondo T, Asa SL, Ezzat S. Epigenetic dysregulation in thyroid neoplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37(2): 389-400,.

[88] Taby R, Issa JP. Cancer epigenetics. CA Cancer J Clin 2010; 60(6): 376-92.

[89] Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. J Clin Oncol 2009; 27(32): 5459-68.

[90] Catalano MG, Fortunati N, Boccuzzi G. Epigenetics modifications and therapeutic prospects in human thyroid cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2012; 3: 40.

[91] National Institutes of Health Clinical Center (CC). Vandetanib to treat children and adolescents with medullary thyroid cancer. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00514046

[92] Pugliese M, Fortunati N, Germano A, Asioli S, Marano F, Palestini N, Frairia R, Boccuzzi G, Catalano MG. Histone deacetylase inhibition affects sodium iodide symporter expression and induces 131I cytotoxicity in anaplastic thyroid cancer cells. Thyroid 2013; 23(7): 838-46.

[93] Reddi HV, Driscoll CB, Madde P, Milosevic D, Hurley RM, McDonough SJ, Hallanger-Johnson J, McIver B, Eberhardt NL. Redifferentiation and induction of tumor suppressors miR-122 and miR-375 by the PAX8/PPARγ fusion protein inhibits anaplastic thyroid cancer: a novel therapeutic strategy. Cancer Gene Ther 2013; 20(5): 267-75.

[94] Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R,

Archive of SID

www.SID.ir

Ain KB. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na+/I-symporter gene methylation status. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(7): 2449-57.

[95] Tuncel M, Aydin D, Yaman E, Tazebay UH, Güç D, Doğan AL, Taşbasan B, Uğur O. The comparative effects of gene modulators on thyroid-specific genes and radioiodine uptake. Cancer Biother Radiopharm 2007; 22(3): 443-9.

[96] Provenzano MJ, Fitzgerald MP, Krager K, Domann FE. Increased iodine uptake in thyroid carcinoma after treatment with sodium butyrate and decitabine (5-Aza-dC). Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 137(5): 722-8.

[97] Miasaki FY, Vivaldi A, Ciampi R, Agate L, Collecchi P, Capodanno A, Pinchera A, Elisei R. Retinoic acid receptor beta2 re-expression and growth inhibition in thyroid carcinoma cell lines after 5-aza-2'-deoxycytidine treatment. J Endocrinol Invest 2008; 31(8): 724-30.

[98] Vivaldi A, Miasaki FY, Ciampi R, Agate L, Collecchi P, Capodanno A, Pinchera A, Elisei R. Re-differentiation of thyroid carcinoma cell lines treated with 5-Aza-2'-deoxycytidine and retinoic acid. Mol Cell Endocrinol 2009; 307(1-2): 142-8.

[99] Kurkjian C, Kummar S, Murgo AJ. DNA methylation: its role in cancer development and therapy. Curr Probl Cancer 2008; 32(5): 187-235.

[100] Gupta P, Kim B, Kim SH, Srivastava SK. Molecular targets of isothiocyanates in cancer: recent advances. Mol Nutr Food Res 2014; 58(8): 1685-707.

[101] National Cancer Institute (NCI). Decitabine in Treating Patients With Metastatic Papillary Thyroid Cancer or Follicular Thyroid Cancer Unresponsive to Iodine I 131. Available at: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00085293

[102]Johnstone RW. Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(4): 287-99.

[103] Fuino L, Bali P, Wittmann S, Donapaty S, Guo F, Yamaguchi H, Wang HG, Atadja P, Bhalla K. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down-regulates Her-2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B. Mol Cancer Ther 2003; 2(10): 971-84.

[104] Plumb JA, Finn PW, Williams RJ, Bandara MJ, Romero MR, Watkins CJ, La Thangue NB, Brown R. Pharmacodynamic response and inhibition of growth of human tumor xenografts by the novel histone deacetylase inhibitor PXD101. Mol Cancer Ther 2003; 2(8): 721-8.

[105] Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. Cancer Lett 2009; 280(2): 233-41.

[106] Gundara JS, Zhao J, Robinson BG, Sidhu SB. Oncophagy: harnessing regulation of autophagy in cancer therapy. Endocr Relat Cancer 2012; 19(6): R281-95.

[107] Morani F, Titone R, Pagano L, Galetto A, Alabiso O, Aimaretti G, Isidoro C. Autophagy and thyroid carcinogenesis: genetic and epigenetic links. Endocr Relat Cancer 2013; 21(1): R13-29.

[108] Yang ZJ, Chee CE, Huang S, Sinicrope FA. The role of autophagy in cancer: therapeutic implications. Mol Cancer Ther 2011; 10(9): 1533-41.

Archive of SID

www.SID.ir

[109] Yang X, Zhong X, Tanyi JL, Shen J, Xu C, Gao P, Zheng TM, DeMichele A, Zhang L. mir-30d Regulates multiple genes in the autophagy pathway and impairs autophagy process in human cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2013; 431(3): 617-22

[110] Kitazono M, Robey R, Zhan Z, Sarlis NJ, Skarulis MC, Aikou T, Bates S, Fojo T. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na(+)/I(-) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(7): 3430-5.

[111] Imanishi R, Ohtsuru A, Iwamatsu M, Iioka T, Namba H, Seto S, Yano K, Yamashita S. A histone deacetylase inhibitor enhances killing of undifferentiated thyroid carcinoma cells by p53 gene therapy. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(10): 4821-4.

[112] Copland JA, Marlow LA, Williams SF, Grebe SK, Gumz ML, Maples WJ, Silverman VE, Smallridge RC. Molecular diagnosis of a BRAF papillary thyroid carcinoma with multiple chromosome abnormalities and rare adrenal and hypothalamic metastases. Thyroid 2006; 16(12): 1293-302.

[113] Mitsiades CS, Poulaki V, McMullan C, Negri J, Fanourakis G, Goudopoulou A, Richon VM, Marks PA, Mitsiades N. Novel histone deacetylase inhibitors in the treatment of thyroid cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(10): 3958-65.

[114]Finnin MS, Donigian JR, Cohen A, Richon VM, Rifkind RA, Marks PA, Breslow R, Pavletich NP. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors. Nature 1999; 401(6749): 188-93.

[115] Luong QT, O'Kelly J, Braunstein GD, Hershman JM, Koeffler HP. Antitumor activity of suberoylanilide hydroxamic acid against thyroid cancer cell lines in vitro and in vivo. Clin Cancer Res 2006; 12(18): 5570-7.

[116] Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, Chiao JH, Heaney M, Curley T, MacGregore-Cortelli B, Tong W, Secrist JP, Schwartz L, Richardson S, Chu E, Olgac S, Marks PA, Scher H, Richon VM. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. J Clin Oncol 2005; 23(17): 3923-31.

[117] Woyach JA, Kloos RT, Ringel MD, Arbogast D, Collamore M, Zwiebel JA, Grever M, Villalona-Calero M, Shah MH. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(1): 164-70.

[118] Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, Cinatl J Jr. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. Med Res Rev 2005; 25(4): 383-97.

[119] Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and teratogen. J Biol Chem 2001; 276(39): 36734-41.

[120]Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, Krämer OH, Schimpf A, Giavara S, Sleeman JP, Lo Coco F, Nervi C, Pelicci PG, Heinzel T. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors inducing differentiation of transformed cells. EMBO J 2001; 20(24): 6969-78.

Archive of SID

www.SID.ir

[121] Duenas-Gonzalez A, Candelaria M, Perez-Plascencia C, Perez-Cardenas E, de la Cruz-Hernandez E, Herrera LA. Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcriptional effects on solid tumors. Cancer Treat Rev 2008; 34(3): 206-22.

[122] Fortunati N, Catalano MG, Arena K, Brignardello E, Piovesan A, Boccuzzi G. Valproic acid induces the expression of the Na+/I- symporter and iodine uptake in poorly differentiated thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(2): 1006-9.

[123] Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, Costantino L, Poli R, Bosco O, Boccuzzi G. Valproic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in poorly differentiated thyroid cancer cells. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3): 1383-9.

[124] Cha HY, Lee BS, Kang S, Shin YS, Chang JW, Sung ES, Kim YS, Choi JW, Kim JH, Kim CH. Valproic acid sensitizes TRAIL-resistant anaplastic thyroid carcinoma cells to apoptotic cell death. Ann Surg Oncol 2013; 20 Suppl 3: S716-24.

[125] Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, Poli R, Bosco O, Mastrocola R, Aragno M, Boccuzzi G. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances sensitivity to doxorubicin in anaplastic thyroid cancer cells. J Endocrinol 2006; 191(2): 465-72.

[126] Schweppe RE, Klopper JP, Korch C, Pugazhenthi U, Benezra M, Knauf JA, Fagin JA, Marlow LA, Copland JA, Smallridge RC, Haugen BR. Deoxyribonucleic acid profiling analysis of 40 human thyroid cancer cell lines reveals cross-contamination resulting in cell line redundancy and misidentification. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11): 4331-41.

[127] Catalano MG, Pugliese M, Gargantini E, Grange C, Bussolati B, Asioli S, Bosco O, Poli R, Compagnone A, Bandino A, Mainini F, Fortunati N, Boccuzzi G. Cytotoxic activity of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. Int J Cancer 2012; 130(3): 694-704.

[128] Carling T. Molecular pathology of parathyroid tumors. Trends Endocrinol Metab 2001; 12(2): 53-8.

[129]Cheng JC, Yoo CB, Weisenberger DJ, Chuang J, Wozniak C, Liang G, Marquez VE, Greer S, Orntoft TF, Thykjaer T, Jones PA. Preferential response of cancer cells to zebularine. Cancer Cell 2004; 6(2): 151-8.

[130] Marks P, Rifkind RA, Richon VM, Breslow R, Miller T, Kelly WK. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. Nat Rev Cancer 2001; 1(3): 194-202.

[131] Minucci S, Pelicci PG. Histone deacetylase inhibitors and the promise of epigenetic (and more) treatments for cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6(1): 38-51.

[132]Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2006; 5(9): 769-84.

Archive of SID

www.SID.ir