مروری بر متیلاسیون DNA و نقش آن در توموری شدن سلول‌های تیروئیدی

بیتا فام: دانشجوی دکتری پزشکی- مولکولی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران. bitafaam@yahoo.com
فاطمه امام: کارشناس ارشد ژنتیک، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران. eman_fatemeh@yahoo.com
* **محمد علی غفاری**: دکتری بیوشیمی بالینی، استاد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی و دپارتمان بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران (*نویسنده مسئول). ghaffarima@yahoo.com
فریدون عزیزی: فوق تخصص غدد درون ریز، استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. azizi@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۱۴

چکیده

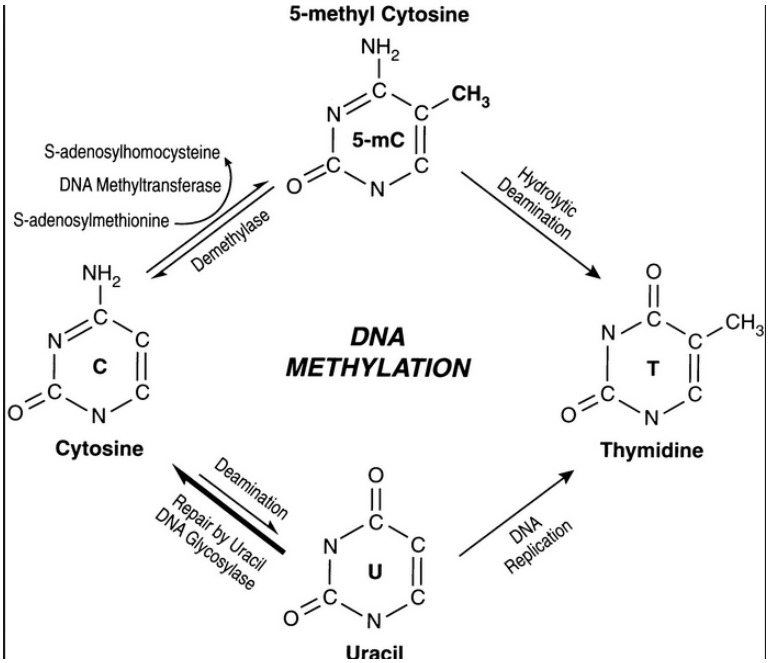
یکی از عوامل مؤثر در توموری شدن سلول‌ها، تغییر الگوی اپی ژنتیک است. فرآیندهای اپی ژنتیک به‌ویژه الگوی غیرطبیعی متیلاسیون ژن‌ها در سرطان‌های تیروئید نقش مهمی دارند و افزایش متیلاسیون در نواحی تنظیمی بسیاری از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور از جمله *PTEN*، *RASSF1A* و *TIMP3* و در نتیجه خاموش شدن آن‌ها در این نوع سرطان گزارش شده است. با توجه به اختصاصی بودن الگوی متیلاسیون ژن‌ها در انواع سلول‌های توموری، احتمال داده می‌شود که این ژن‌ها در یک مسیر انتقال پیام ویژه نقش داشته باشند. علاوه بر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، الگوی غیرطبیعی متیلاسیون در ژن‌های اختصاصی تیروئید از جمله ناقل سدیم/ید (NIS) و گیرنده هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSHR) نیز در توموری شدن سلول‌های تیروئید و پیشرفت سرطان مؤثر است. از طرف دیگر تغییر در الگوی بیانی این ژن‌ها یکی از دلایل اصلی مقاومت به درمان ید رادیواکتیو در افراد مبتلا به سرطان تیروئید محسوب می‌شود. با توجه به اهمیت نقش الگوی متیلاسیون در پاتوژنز سرطان‌های تیروئید، هدف این مطالعه مروری بررسی یافته‌های موجود در زمینه نقش الگوی غیرطبیعی متیلاسیون ژن‌های مؤثر در توموری شدن سلول‌های تیروئید می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: اپی ژنتیک، متیلاسیون DNA، سرطان تیروئید، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، ژن‌های اختصاصی تیروئید

مقدمه

ویژگی‌های اختصاصی سلول‌ها به‌طور عمده به الگوی بیانی ژن‌های آن‌ها بستگی دارد. یک ژن به نسبت عملکرد خود در سلول‌های گوناگون سطوح بیانی متفاوتی را نشان می‌دهد و پس‌ازآنکه سلول به مرحله تمایز رسید، الگوی ژنوم در آن و نیز سلول‌های حاصل ثابت می‌ماند (۱). بررسی چنین فرآیندهایی در محدوده علم "اپی ژنتیک" قرار می‌گیرد؛ این علم شامل فرآیندهایی است که بدون ایجاد تغییر در توالی نوکلئوتیدی DNA، بیان و عملکرد ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در نهایت منجر به تغییراتی می‌شود که در سراسر چرخه‌های سلولی پایدار مانده و به توارث می‌رسند (۲). برخلاف تغییرات مربوط به توالی اصلی DNA مانند جهش‌ها، اکثر تغییرات اپی ژنتیک برگشت‌پذیر هستند. به‌طور طبیعی، پدیده‌هایی مانند ایمپرینت ژنومی (Genomic imprinting) غیرفعال شدن کروموزوم X و نیز تنظیم بیان مجموعه‌های ژنی که در فرآیند تکوین جنین حائز اهمیت هستند به‌طور قابل‌توجهی با مکانیسم‌های اپی ژنتیک کنترل می‌شوند (۳، ۴). طی دهه‌های اخیر بررسی‌ها نشان داده‌اند که تغییر الگوی اپی ژنتیک در کنار تغییرات ژنتیکی برخی از ژن‌ها، نقش مهمی در توموری شدن سلول‌ها بر عهده دارد (۵، ۶). از میان این تغییرات می‌توان به الگوی غیرطبیعی متیلاسیون نواحی تنظیمی ژن‌ها، تغییرات هیستونی و تغییر در بیان RNA های کوچک تنظیمی (miRNA) اشاره نمود (۷). سلول‌های توموری تیروئید به دلیل ویژگی منحصربه‌فرد آن‌ها که انواع گوناگون سلول‌های توموری از یک منبع سلولی واحد به وجود می‌آیند، مدل مناسبی برای بررسی تغییرات اپی ژنتیک محسوب می‌شوند. بنابراین در این مطالعه مروری تلاش می‌شود تا حد امکان الگوی غیرطبیعی متیلاسیون در نواحی تنظیمی ژن‌های مؤثر در توموری شدن سلول‌های تیروئید مورد بررسی قرار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]



شکل ۱- تصویر شماتیک از مسیرهای بیوشیمیایی متیلاسیون و دمتیلاسیون باز آلی سیتوزین(۶۱)

گیرد.

روش کار

اطلاعات موردنظر در این مطالعه مروری از میان مقالات منتشر شده در زمینه اپی ژنتیک سرطان تیروئید با تمرکز بر تغییرات الگوی متیلاسیون DNA در فاصله زمانی ۲۰۱۴-۱۹۸۰ گردآوری شده‌اند. برای انتخاب مطالعات، عبارت‌های الگوی اپی ژنتیک در سرطان تیروئید (به تفکیک در سرطان پاپیلاری، فولیکولار و آناپلاستی)، متیلاسیون DNA در سرطان تیروئید (به تفکیک در سرطان پاپیلاری، فولیکولار و آناپلاستی) و همچنین الگوی اپی ژنتیک و مسیرهای متابولیکی دخیل در انواع سرطآن‌ها در منابع اطلاعاتی MEDLINE و PubMed مورد بررسی قرار گرفته‌اند. خلاصه تمام مطالعات مرتبط بررسی شد و مقالات پژوهشی چاپ شده به زبان انگلیسی که مبنای طراحی آن‌ها به‌صورت مقطعی یا مورد-شاهدی بودند و مقالات مروری نوشته شده توسط افراد صاحب‌نظر که طراحی مناسب داشتند، انتخاب شدند. استراتژی بکار گرفته شده جهت بررسی مطالعات، مورد تائید بخش تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران می‌باشد.

نقش متیلاسیون در بیان ژن‌ها

متیلاسیون DNA شناخته‌شده‌ترین تغییر اپی ژنتیک است که در سلول‌های تمایزیافته به‌طور پایدار اتفاق می‌افتد و توارث پذیر است (۸). این فرآیند شامل انتقال گروه متیل، از s- آدنوزیل متیونین به کربن شماره ۵ باز آلی سیتوزین می‌باشد که توسط خانواده آنزیمی متیل ترانسفرازها (DNMT) کاتالیز می‌شود و به این ترتیب ۵ متیل سیتوزین تشکیل می گردد (شکل ۱) (۹). در پستانداران این تغییر معمولا در نواحی غنی از دی نوکلئوتید CpG (جزایر CpG) رخ می‌دهد (۱۰). به‌طور تقریبی، بیان ۶۰٪ از ژن‌های انسانی با الگوی متیلاسیون CpG در نواحی تنظیمی کنترل می گردد (۱۱). جزایر CpG معمولا در نواحی پروموتری، غیر ترجمه شونده و اگزون یک ژن‌ها واقع هستند (۱۲) و در صورت طبیعی بودن الگوی متیلاسیون، فاکتورهای رونویسی به راحتی به نقطه شروع رونویسی متصل می‌شوند و بیان ژن به‌طور طبیعی صورت می‌گیرد؛ با افزایش متیلاسیون در این نواحی، بیان ژن موردنظر (عمدتا ژن‌های سرکوب کننده تومور) کاهش یافته و حتی ممکن است ژن به‌طور کامل خاموش گردد (۱۳). بررسی‌های اخیر حاکی از آن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

است که الگوی غیرطبیعی متیلاسیون (افزایش یا کاهش) جزایر CpG، در توموری شدن سلول‌ها مؤثر است، بطوری که افزایش متیلاسیون در نواحی تنظیمی ژن‌های سرکوب کننده تومور و ترمیم کننده DNA منجر به خاموش شدن این ژن‌ها و در نتیجه ایجاد و پیشرفت سرطان می‌شود. از طرف دیگر، کاهش متیلاسیون در نواحی تنظیمی انکوژن‌ها باعث افزایش بیان آن‌ها و در نتیجه هدایت سلول‌ها به سمت توموری شدن می‌شود (۱۴). این مکانیسم با فعال سازی انکوژن‌های دخیل در فرآیند رشد و بقای سلولی، آپاپتوز و چرخه سلولی در گسترش سلول‌های سرطانی نقش دارد (۱۵).

تغییر الگوی طبیعی متیلاسیون ژن‌های سرکوب کننده تومور و توموری شدن تیروسیت‌ها

سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز محسوب می‌شود (۱۶) و انواع سرطآن‌های این غده شامل پاپیلاری (papillary thyroid carcinoma: PTC) (۸۰٪)، فولیکولار (Follicular thyroid carcinoma: FTC) (۱۵٪) و آناپلاستی (Anaplastic thyroid carcinoma: ATC) (۳٪) با منشا سلول‌های فولیکولار(۱۷) و سرطان مدولاری تیروئید (medullary thyroid Carcinoma: MTC) با شیوع ۱۰-۵ درصد و مربوط به سلول‌های پارافولیکولار می‌باشد(۱۸). به علاوه، گره های خوش خیم سلول‌های فولیکولار تیروئید، شامل آدنوما و هیپرپلازیا هستند که نسبت به موارد بدخیم آن شیوع بیشتری دارند. الگوی غیرطبیعی متیلاسیون در ژن‌های سرکوب کننده تومور از جمله DAPK(Death- associated protein kinase), SLC5A8(Solute carrier family 5(sodium-coupled monocarboxylate transporter) member8), TIMP3(Tissue inhibitor of metalloproteinase3), RASSF1A(Ras association domain-containing protein1), PTEN(Death-associated protein kinase), RAP1GAP(Rap1GTPase activating protein) و کاهش بیان آن‌ها در انواع تومورهای تیروئید گزارش شده است (۱۹-۲۲). در برخی موارد الگوی غیرطبیعی متیلاسیون یک ژن سرکوب کننده تومور، در هر دو مورد تومورهای خوش خیم و بدخیم تیروئید دیده می‌شود ولی فراوانی و گسترش بیشتر این الگوی غیرطبیعی در هنگام شکل گیری تومور، بیانگر نقش اولیه این مکانیسم در تومورزایی تیروئید می‌باشد. دو ژن *PTEN* و*RASSF1A* مثال هایی از ژن‌های سرکوب کننده با این ویژگی هستند. ژن *PTEN* کد کننده نوعی فسفاتاز است که فسفاتیدیل اینوزیتول ۳و۴و۵ تری فسفات را دفسفوریله می کند و خاتمه دهنده مسیر پیام رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول۳-کیناز می‌باشد (۲۳). جهش‌های غیرفعال کننده و حذف ناحیه ژنی *PTEN* در تبدیل تومورهای خوش خیم به سرطان فولیکولار تیروئید نقش دارند. علاوه بر این تغییرات ژنتیکی، مطالعات اخیر در زمینه تغییر الگوی متیلاسیون این ژن در سرطآن‌های پاپیلاری و فولیکولار تیروئید بوده است (۲۴). به عنوان مثال؛ مطالعه ای در سال ۲۰۰۹ با بررسی ارتباط الگوی متیلاسیون در ناحیه تنظیمی ژن *PTEN* و تغییرات ژنتیکی مربوط به ژن‌های کد کننده پروتئین های دخیل در مسیرهای متابولیکی PI3K/AKt در تومورهای تیروئید نشان داد که میزان متیلاسیون این ژن با گسترش بدخیمی افزایش می یابد و این الگو با جهش‌های *RAS* در ارتباط است(۲۵). ژن *RASSF1A* کد کننده نوعی پروتئین پیامی در مسیر متابولیکی RAS است و بر اساس یافته‌های موجود، تغییر الگوی متیلاسیون ناحیه تنظیمی این ژن در بسیاری از تومورهای خوش خیم انسانی از جمله گره های خوش خیم تیروئید (benign thyroid nodules) و سرطآن‌های تیروئید از جمله PTC, FTC, ATC گزارش شده است (۲۶). مقایسه الگوی متیلاسیون ژن‌های *PTEN* و *RASSF1A* در انواع تومورهای تیروئید نشان داده است که الگوی غیرطبیعی متیلاسیون این ژن‌ها در FTC بیش از سایر سرطان‌ها رخ می‌دهد، بنابراین می‌توان خاموش شدن این ژن‌های سرکوب کننده تومور را یک

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

عامل اختصاصی در سرطان فولیکولار تیروئید دانست (۲۷، ۲۸). تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک در بسیاری از ژن‌های کد کننده اجزای تشکیل دهنده مسیر متابولیکی PI3K/AKt موجب اختلال در این مسیر می‌شود، بنابراین نقش مهمی در تومورزایی سرطآن‌های تیروئید به خصوص FTC بر عهده دارند(۲۹). اگرچه الگوی غیرطبیعی متیلاسیون ژن *RASSF1A* به‌طور متناوب در تومورهای خوش خیم و سرطان فولیکولار تیروئید رخ می‌دهد، بیش از ۵۰٪ تغییر الگوی متیلاسیون فقط در مراحل پیشرفت تومور گزارش شده است، بنابراین احتمال داده می‌شود که خاموش شدن این ژن در اثر متیلاسیون نابجا در پاتوژنز و پیشرفت FTC مؤثر باشد(۲۸، ۳۰).

از سوی دیگر، الگوی غیرطبیعی متیلاسیون برخی از ژن‌های سرکوب کننده تومور مانند *TIMP3, SLC5A8* و *DAPK* در تومورزایی سرطان پاپیلاری تیروئید نیز گزارش شده است(۲۰). خانواده مهار کننده بافتی متالوپروتئیناز (TIMPs) دارای چهار عضو پروتئینی TIMP1,2,3,4 هستند. پروتئین TIMP3 تنها عضو نامحلول این خانواده پروتئینی بوده که به ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شود و جایگاه آن غشای خارجی سلول است (۳۱). عملکرد TIMPها مهار آنزیم مبدل فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و القا مرگ سلولی برنامه ریزی شده از طریق تثبیت گیرنده فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNFα) در سطح سلول می‌باشد (۳۲). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که این پروتئین ها می‌توانند تهاجم سلولی، تومورزایی، متاستاز و رگ زایی را مهار کنند (۳۳, ۳۴). افزایش نابجای متیلاسیون در ناحیه تنظیمی این ژن‌ها به ویژه ژن کد کننده TIMP3 و به دنبال آن کاهش رونویسی، موجب اختلال در عملکرد طبیعی این ژن می‌شود (۳۵). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۶ با بررسی الگوی متیلاسیون ژن‌های سرکوب کننده تومور در سرطان پاپیلاری تیروئید نشان داد که الگوی نابجای متیلاسیون در نواحی تنظیمی ژن‌های *DAPK, TIMP3, SLC5A8* با ویژگی‌های تهاجمی سرطان پاپیلاری تیروئید از جمله متاستاز به غدد لنفاوی ارتباط دارد.

همچنین الگوی متیلاسیون این ژن‌ها با جهش BRAF (V600E) ارتباط دارد (۳۶). به‌طور کلی تغییر الگوی متیلاسیون ژن TIMP3 در ۵۳٪ از افراد مبتلا به PTC و ۴۳٪ از موارد PTC با متاستاز به غدد لنفاوی گزارش شده است (۳۷). امروزه SLC5A8 به عنوان نوعی ناقل مونوکربوکسیلات و سرکوب کننده تومور شناخته شده است. توجه ویژه به این ناقل به دلیل نقش مهم آن در تومورزایی است، بطوری که می‌تواند به عنوان مارکر تشخیصی و هدف درمانی در برخی از بدخیمی ها در نظر گرفته شود (۳۸). SLC5A8 متعلق به خانواده SLC5 از ناقلین جفت شده با سدیم است که دارای ۱۲ عضو با توزیع بافتی متفاوت می‌باشد. این ناقل به‌طور عمده در روده باریک، کولون، تیروئید، کلیه و غدد بزاقی بیان می‌شود (۳۹، ۴۰) و می‌تواند مونوکربوکسیلات هایی مانند بوتیرات، استات، پیروات و نیکوتینات را انتقال دهد. سوبستراها به‌طور همزمان با سدیم به درون سلول انتقال داده می‌شوند و سوبستراهای آن در بافت های مختلف متفاوت است (۴۱، ۴۲) و تا کنون سوبسترای اختصاصی آن در غده تیروئید شناخته نشده است. در بررسی‌های اولیه مشخص شد که SLC5A8 در غشای راسی سلول‌های فولیکولار تیروئید قرار دارد و در جریان عنصر ید به لومن تیروئید همکاری می کند (۳۹). در صورتی که مطالعات بعدی نشان دادند که SLC5A8 در انتقال ید نقشی ندارد (۴۳)، بنابراین پرسش ها در زمینه عملکرد این پروتئین در غده تیروئید همچنان باقی است. از آنجایی که SLC5A8 نوعی ژن سرکوب کننده تومور نیز می‌باشد، خاموش شدن آن در اثر متیلاسیون نابجا یک اتفاق شایع در بسیاری از سرطآن‌ها محسوب می‌شود (۳۶،۴۴، ۳۸، ۴۵). مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ نشان داد که الگوی متیلاسیون نابجا در نواحی تنظیمی این ژن با تهاجم خارج بافتی و مراحل پیشرفت سرطان پاپیلاری تیروئید ارتباط دارد (۴۶).

ژن DAPK کد کننده نوعی سرین، ترئونین کیناز وابسته به کلسیم/ کالمودولین است که با عملکرد پروآپوپتوزی خود در مهار تومورها نقش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

دارد (۴۷) و الگوی نابجای متیلاسیون این ژن در انواع سرطآن‌های تیروئید گزارش شده است (۴۸). مطالعات بر روی رده‌های سلول‌های سرطانی تیروئید نشان داده‌اند که بکار گیری ماده دمتیله کننده می‌تواند تا حد زیادی الگوی متیلاسیون این ژن را به حالت طبیعی باز گرداند؛ بر اساس مطالعات انجام شده، تعیین ارتباط الگوی غیرطبیعی متیلاسیون این ژن با سرطان پاپیلاری تیروئید نشان دهنده نقش مهم DAPK در توموزایی این سرطان می‌باشد (۳۶).

الگوی متیلاسیون ژن‌های اختصاصی سلول‌های تیروئید

یکی از مهم ترین عملکردهای فیزیولوژی غده تیروئید، توانایی آن در جذب و تغلیظ ید و بکارگیری آن در سنتز هورمون‌های تیروئیدی است. این هورمون‌ها شامل تری یدو تیرونین (T_3) و تترا یدو تیرونین (T_4) هستند که نقش حیاتی در تنظیم سوخت و ساز بدن بر عهده دارند (۴۹). ساختارهای پروتئینی ویژه ای از جمله تیروگلوبین (Tg) و آنزیم پراکسیداز تیروئیدی (TPO) در فرآیند تولید و ترشح این هورمون ها نقش دارند و به‌طور اختصاصی در سلول‌های فولیکولار تیروئید بیان می‌شوند. عنصر ید طی فرآیند انتقال فعال از طریق ناقل NIS(sodium iodide symporter) در سلول‌های فولیکولار تیروئید جذب می‌شود سپس به کمک آنزیم پراکسیداز تیروئیدی اکسیده شده و به باقیمانده های تیروزین در مولکول تیروگلوبین متصل می‌شود تا زمینه تولید هورمون‌های تیروئیدی فراهم گردد (۵۰). تمام این واکنش‌ها توسط تنظیمات هورمونی کنترل می‌شوند. هورمون TSH(thyroid stimulating hormone) مترشحه از غده هیپوفیز، یکی از اساسی ترین هورمون های تنظیم کننده این فرآیند محسوب می گردد. بیان طبیعی ژن‌های اختصاصی تیروئید در تمایز و عملکرد طبیعی سلول‌های تیروئیدی نقش مهمی دارند (۵۱). اختلال در بیان این ژن‌ها به دنبال تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی موجب توموری شدن سلول‌ها، پیشرفت سرطان و عدم پاسخگویی بیماران نسبت به درمان ید رادیواکتیو می‌شود و این موضوع یکی از دلایل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطآن‌های تیروئید محسوب می‌گردد (۵۲). اگرچه مکانیسم‌های مولکولی دخیل در خاموش شدن ژن‌های اختصاصی تیروئید از جمله (thyroid stimulationg hormone receptor) *TPO, Tg, NIS, TSHR* و فاکتورهای رونویسی اختصاصی این سلول‌ها (*TTF-1,2(thyroid transcription factor 1,2), PAX8(paired box gene 8)*) در انواع سرطآن‌های تیروئید به‌طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است؛ تغییر الگوی متیلاسیون در نواحی تنظیمی این ژن‌ها به عنوان یک مکانیسم مهم محسوب می گردد (۲۲، ۵۳، ۵۴). بررسی‌های اولیه در رده های سلول‌های سرطانی تیروئید نشان داده است که الگوی غیرطبیعی متیلاسیون در ژن‌های اختصاصی تیروئید نقش مهمی در توموری شدن سلول‌های این غده بر عهده دارد (۵۵). ناقل سدیم/ ید که SLC5A5 نیز نامیده می‌شود نوعی گلیکوپروتئین غشایی است که مسئول انتقال فعال ید می‌باشد. اختلال در بیان ژن *NIS* یکی از مهم ترین نشانه ها در سرطان تیروئید محسوب می‌شود و بر اساس مطالعات، بیان این ژن در گره های خوش خیم و بد خیم تیروئید نسبت به سلول‌های طبیعی کاهش می یابد و مطالعات اپی ژنتیک نشان داده‌اند که تغییر الگوی متیلاسیون می‌تواند یکی از دلایل اصلی در کاهش بیان این ژن باشد (۵۶). مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ با بررسی نقش متیلاسیون در بیان ژن *NIS* در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید نشان داد که افزایش نابجای متیلاسیون در ناحیه پروموتری این ژن موجب کاهش بیان آن می‌گردد و سلول‌ها به سمت توموری شدن می‌روند. بنابراین می‌توان این تغییر اپی ژنتیکی را به عنوان یک عامل مؤثر در تومورزایی دانست؛ نتایج این تحقیق نشان داد که با بکارگیری ماده دمتیله کننده، بیان این ژن به حد طبیعی باز خواهد گشت (۵۳). گیرنده TSH (TSHR) نقش حیاتی در تنظیم عملکرد و رشد سلول‌های تیروئید ایفا می کند (۵۷). تحریکات هورمون TSH برای جذب طبیعی ید و سوخت و ساز آن از طریق TSHR اعمال می‌شود. از آنجایی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

کـــه انتهـــای ۵' ژن TSHR غنـــی از دی نوکلئوتیدهای CpG اسـت، احتمـال داده می‌شـود که تغییر الگوی متیلاسیون، در تنظـیم بیـان ایـن ژن نقش داشته باشد. مطالعه ای با بررسی الگـوی متیلاسیون ژن TSHR بر روی ۵۰ فـرد مبـتلا بـه سرطان پاپیلاری تیروئیـد نشـان داد کـه افـزایش نابجای متیلاسـیون در ناحیـه پروموتری ایـن ژن نقش موثری در توموری شدن سلول‌ها و پیشـرفت سرطان تیروئید بر عهده دارد (۵۴). بیـان بسـیاری از ژن‌های اختصاصی تیروئید، با فعال شدن مسـیر متـــابولیکی BRAF/MEK/MAPK خـــاموش می‌شود و مهار مسیر متـابولیکیMAPK می‌توانـد موجب بازگشت بیان ایـن ژن‌هـا بـه حـد طبیعـی شود، به عنوان مثال؛ دمتیلاسـیون ژن TSHR بـا مهـار مســیر متــابولیکی BRAF/MEK/MAPK ارتباط دارد (۵۸، ۵۹). برخی مطالعات ژن سرکوب کننده تومور SLC5A8 را جزو ژن‌های اختصاصـی تیروئید در نظر می گیرند و افزایش متیلاسیون در ناحیه پروموتری و در نتیجه خاموش شدن این ژن به همـراه جهـش ژن *BRAF* در بسـیاری از افـراد مبتلا به سرطان پـاپیلاری تیروئیـد گـزارش شـده اســت (۳۸، ۴۵). بنــابراین، الگــوی غیرطبیعــی متیلاسیون و خـاموش شـدن ژن‌هـای اختصاصـی تیروئید می‌تواند از عوامل مؤثر در سرطان تیروئیـد باشد. پس از بررسی مطالعات انجـام شـده در ایـن زمینه، سوال اساسی ایـن اسـت کـه آیـا خـاموش شدن این ژن‌ها کـه اکثـرا جـزو ژن‌هـای سـرکوب کننده تومور نیسـتند، نقـش اولیـه در تومـورزایی تیروئید دارند یا اینکه به عنوان یک تغییر ثانویه در فعالیت غیرطبیعی مسیرهای متـابولیکی از جملـه

جدول ۱- نرخ متیلاسیون DNA در ژن های مرتبط با توموری شدن سلول های تیروئید

منبع	متیلاسیون DNA	عملکرد	ژن ها
	ژن های سرکوب کننده تومور		
Alvarez-Nunes و همکاران (۲۰۰۶)	۵۰ ٪ موارد PTC ۱۰۰٪ موارد FTC	فسفاتاز دخیل در تنظیم چرخه سلولی	*PTEN*
Xing و همکاران (۲۰۰۴)	۳۰٪ سرطان های تیروئید	پایدار کننده میکروتوبول ها	*RASSF1A*
Hu و همکاران (۲۰۰۶)	۵۳ ٪ موارد PTC	مهار کننده متالوپروتئینازهای بافتی	*TIMP3*
Hu و همکاران (۲۰۰۶)	۳۳ ٪ موارد PTC	خانواده انتقال دهنده محلول سدیم	*SLC5A8*
Hu و همکاران (۲۰۰۶)	۳۴ ٪ موارد PTC	پروتئین سرین/ترئونین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین	*DAPK*
Hu و همکاران (۲۰۰۶)	۲۲ ٪ موارد PTC	تنظیم کننده منفی رشد سلول	*RAPβ2*
Zouو همکاران (۲۰۱۰)	۷۲ ٪ موارد PTC ۳۸٪ موارد FTC	تنظیم کننده منفی پروتئین های RAP1 وابسته به RAS	*RAP1GAP*
	انکوژن ها		
Rodriguez-Rodero و همکاران (۲۰۱۳)	۶۰٪ موارد MTC	متعلق به خانواده انسولین و IGF	*INSL4*
Rodriguez-Rodero و همکاران (۲۰۱۳)	۶۴٪ موارد ATC	انکوژن غالبا فعال شده توسط جابجایی متقابل	*TCL1B*
Rodriguez-Rodero و همکاران (۲۰۱۳)	۴۵٪ موارد ATC	یکی از اعضای خانواده notch که در فرایند های تکاملی نقش دارد	*NOTCH4*
Ogasawara و همکاران (۲۰۰۴)	۱۰۰٪ موارد WDTC ۳۸٪ موارد UDTC	عضوی از ابرخانواده مهارکننده سرین پروتئاز	*Maspin*
	ژن های اختصاصی تیروئید		
Stephen و همکاران (۲۰۱۱)	۵۳/۸٪ سرطان تیروئید	انتقال دهنده سدیم/ید	*NIS*
NA	NA	مولکول تیروگلوبولین	*Tg*
NA	NA	تیروئید پراکسیداز	*TPO*
Mingzhao و همکاران (۲۰۰۳) ، ogechukwu و همکاران (۲۰۱۱)	۵۹ ٪ موارد PTC ۴۷٪ موارد FTC	گیرنده تحریک کننده تیروئید	*TSHR*

NA : در دسترس نمی باشد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

مسیر BRAF/MEK/MAPK محسوب می‌شوند (۶۰). برخی از محققین بر این باورند که خاموش شدن ژن‌های اختصاصی تیروئید اغلب در تمایززدایی و پیشرفت سرطان مؤثر هستند. بدون در نظر گرفتن مکانیسم بیولوژیکی و ارتباط با توموزایی، تغییر در الگوی طبیعی متیلاسیون ژن‌های اختصاصی تیروئید با شرایط بالینی افراد نیز ارتباط دارد بطوری که تغییر غیرطبیعی الگوی متیلاسیون این ژن‌ها به عنوان یکی از دلایل عدم پاسخ به درمان ید رادیداکتیو در افراد مبتلا و در نتیجه گسترش سرطان تیروئید شناخته شده است در جدول شماره ۱ لیستی از ژن‌های سرکوب کننده تومور، انکوژن‌ها و ژن‌های اختصاصی تیروئید آورده شده است که تغییر الگوی متیلاسیون در آن‌ها منجر به توموری شدن سلول‌های تیروئید می‌شود.

نتیجه گیری

در بسیاری از سرطآن‌های انسانی، الگوی غیرطبیعی متیلاسیون DNA، نقش های متفاوتی در مراحل گوناگون پاتوژنز ایفا می کند. مهم ترین این مکانیسم ها، غیرفعال سازی ژن‌های سرکوب کننده تومور به دنبال افزایش نابجای متیلاسیون در ناحیه تنظیمی آنهاست. در انواع سرطآن‌های تیروئید علاوه بر ژن‌های سرکوب کننده تومور، تغییر در الگوی متیلاسیون ژن‌های اختصاصی تیروئید نیز در پاتوژنز این سرطآن‌ها و ایجاد اختلال در پاسخ به درمان ید رادیداکتیو نقش مهمی دارند؛ بنابراین امروزه، هدف محققین شناسایی مارکرهای اپی ژنتیکی جهت تشخیص بدخیمی ها، کنترل سیر پیشرفت بیماری و بهبود روند پاسخ به درمان می‌باشد. از آنجا که تغییرات غیرطبیعی الگوی متیلاسیون DNA قابل بازگشت هستند، امروزه تلاش برای درمان سرطان تیروئید با داروهای بازگرداننده الگوی غیرطبیعی اپی ژنتیک به ویژه تغییرات متیلاسیون جزو اهداف مهم در بدخیمی های تیروئید محسوب می‌شود.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر مربوط به پایان نامه دانشجویی با عنوان بررسی الگوی متیلاسیون ژن سرکوب کننده تومور RAP1GAP در سرطان تیروئید می‌باشد. از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که حمایت مالی این طرح را بر عهده گرفتند و نیز از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به منظور همکاری با این طرح بسیار سپاسگزاریم.

منابع

1. Haig D. The (dual) origin of epigenetics. Cold Spring Harb Symp Quant Biol; 2004. 69: 67-70.
2. Totonchi M S M, Momeni- Moghadam M, Baharvand H Epigenetic of stem cells. Yakhteh; 2007. 9: 51-66.
3. Hongwei S, Tiezhu A, Shanhua P, Chunsheng W. Mammalian DNA methylation and its roles during the induced re-programming of somatic cells. Yi Chuan; 2014. 36: 431-8.
4. Juriloff DM, Harris MJ. Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol; 2012. 94: 849-55.
5. Lamba G, Zaidi SK, Luebbers K, Verschraegen C, Stein GS, Rosmarin A. Epigenetic Landscape of Acute Myelogenous Leukemia-Moving Toward Personalized Medicine. J Cell Biochem; 2014. 115: 1669-72.
6. Faam BGM, Ghadiri A, Amouzegar A, Fanai A, Azizi F. The review of epigenetic modification in human thyroid cancer. Europian Journal of Human Genetic; 2014. 22: 496.
7. Eccleston A, DeWitt N, Gunter C, Marte B, Nath D. Epigenetics. Nature; 2007. 447: 395-395.
8. Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. Lancet Neurol; 2009. 8: 1056-72.
9. Auclair G, Weber M. Mechanisms of DNA methylation and demethylation in mammals. Biochimie; 2012. 94: 2202-11.
10. Bird A. Methylation patterns and epigenetic memory. Gene Dev; 2002. 16: 6-21.
11. Ehrlich M, Gama-Sosa MA, Huang LH, Midgett RM, Kuo KC, McCune RA, et al. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues of cells. Nucleic Acids Res; 1982. 10: 2709-21.
12. Pouranvari S, Noruzinia M, Ghafari RS, Zeinaloo AA, Kaviani S. Atypical 22q11 microdeletions in Iranian patients with congenital

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

conotruncal cardiac defects. Saudi Med J; 2008. 29: 1514-6.

13. Russo D, Damante G, Puxeddu E, Durante C, Filetti S. Epigenetics of thyroid cancer and novel therapeutic targets. J Mol Endocrinol; 2011. 46: R73-81.

14. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. Nat Rev Drug Discov; 2006. 5: 37-50.

15. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. Nat Rev Cancer; 2004. 4: 143-53.

16. 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.

17. Nellore A, Paziana K, Ma C, Tsygankova O M, Wang Y, Puttaswamy K, et al. Loss of Rap1GAP in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab; 2009. 94: 1026-32.

18. 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.

19. Yin D T, Yin F Y, Zheng LY. [Relationship of methylation of promoter and expression of PTEN gene in papillary thyroid carcinoma]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi; 2010. 45: 330-3.

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

21. Kunstman JW, Korah R, Healy JM, Prasad M, Carling T. Quantitative assessment of RASSF1A methylation as a putative molecular marker in papillary thyroid carcinoma. Surgery; 2013. 154: 1255-61; discussion 1261-2.

22. Brait M, Loyo M, Rosenbaum E, Ostrow KL, Markova A, Papagerakis S, et al. Correlation between BRAF mutation and promoter methylation of TIMP3, RARbeta2 and RASSF1A in thyroid cancer. Epigenetics; 2012. 7: 710-9.

23. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. Proc Natl Acad Sci U S A; 1999. 96: 4240-5.

24. Alvarez-Nunez F, Bussaglia E, Mauricio D, Ybarra J, Vilar M, Lerma E, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. Thyroid; 2006. 16: 17-23.

25. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. Cancer; 2008. 113: 2440-7.

26. Pfeifer GP, Dammann R. Methylation of the tumor suppressor gene RASSF1A in human tumors. Biochemistry (Mosc); 2005. 70: 576-83.

27. Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, et al. Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. Cancer Res; 2001. 61: 6105-11.

28. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, et al. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. Clin Cancer Res; 2007. 13: 1161-70.

29. Gomez Saez JM. Diagnostic and prognostic markers in differentiated thyroid cancer. Curr Genomics; 2011. 12: 597-608.

30. Xing M, Cohen Y, Mambo E, Tallini G, Udelsman R, Ladenson P W, et al. Early occurrence of RASSF1A hypermethylation and its mutual exclusion with BRAF mutation in thyroid tumorigenesis. Cancer Res; 2004. 64: 1664-8.

31. Leco KJ, Waterhouse P, Sanchez OH, Gowing KL, Poole AR, Wakeham A, et al. Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). J Clin Invest; 2001. 108: 817-29.

32. Guan Z, Zhang J, Song S, Dai D. Promoter methylation and expression of TIMP3 gene in gastric cancer. Diagn Pathol; 2013. 8: 110.

33. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. Eur J Cell Biol; 1997. 74: 111-22.

34. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. Biochim Biophys Acta; 2010. 1803: 55-71.

35. Rettori MM, de Carvalho AC, Longo AL, de Oliveira CZ, Kowalski LP, Carvalho AL, et al. TIMP3 and CCNA1 hypermethylation in HNSCC is associated with an increased incidence of second primary tumors. J Transl Med; 2013. 11: 316.

36. Hu S, Liu D, Tufano RP, Carson KA, Rosenbaum E, Cohen Y, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. Int J Cancer; 2006. 119: 2322-9.

37. Eze OP, Starker LF, Carling T. The role of epigenetic alterations in papillary thyroid carcinogenesis. J Thyroid Res; 2011. 2011: 895470.

38. Li H , Myeroff L, Smiraglia D, Romero MF, Pretlow T P, Kasturi L, et al. SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. Proc Natl Acad Sci U S A; 2003. 100: 8412-7.

39. Rodriguez AM, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, et al. Identification and characterization of a putative human iodide

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

transporter located at the apical membrane of thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab; 2002. 87: 3500-3.

40. Takebe K, Nio J Morimatsu M, Karaki S, Kuwahara A, Kato I, et al. Histochemical demonstration of a Na(+)-coupled transporter for short-chain fatty acids (slc5a8) in the intestine and kidney of the mouse. Biomed Res; 2005. 26: 213-21.

41. Coady MJ, Chang MH, Charron FM, Plata C, Wallendorff B, Sah JF, et al. The human tumour suppressor gene SLC5A8 expresses a Na+-monocarboxylate cotransporter. J Physiol; 2004. 557: 719-31.

42. Gopal E, Fei YJ, Sugawara M, Miyauchi S, Zhuang L, Martin P, et al. Expression of slc5a8 in kidney and its role in Na(+)-coupled transport of lactate. J Biol Chem; 2004. 279: 44522-32.

43. Frank H, Groger N, Diener M, Becker C, Braun T, Boettger T. Lactaturia and loss of sodium-dependent lactate uptake in the colon of SLC5A8-deficient mice. J Biol Chem; 2008. 283: 24729-37.

44. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis; 2010. 31: 27-36.

45. Lacroix L, Pourcher T, Magnon C, Bellon N, Talbot M, Intaraphairot T, et al. Expression of the apical iodide transporter in human thyroid tissues: a comparison study with other iodide transporters. J Clin Endocrinol Metab; 2004. 89: 1423-8.

46. Zane M, Agostini M, Enzo MV, Casal Ide E, Del Bianco P, Torresan F, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hyper-methylation, BRAF(V600E): A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. Biomed Pharmacother; 2013. 67: 723-30.

47. Schneider-Stock R, Roessner A, Ullrich O. DAP-kinase-protector or enemy in apoptotic cell death. Int J Biochem Cell Biol; 2005. 37:1763-7.

48. Hoque MO, Rosenbaum E, Westra WH, Xing M, Ladenson P, Zeiger MA, et al. Quantitative assessment of promoter methylation profiles in thyroid neoplasms. J Clin Endocrinol Metab; 2005. 90: 4011-8.

49. Faam BDM, Azizi F, Hedayati M. Association of T2229/C exon 12 polymorphisms in Thyroid Peroxidase Gene with Anti-TPO levels in Tehranian Population. The Scientific Journal of Zanjan University of Medical Science; 2010. 19: 37-43.

50. Faam B, Daneshpour MS, Azizi F, Salehi M, Hedayati M. Association between TPO gene polymorphisms and Anti-TPO level in Tehranian population: TLGS. Gene; 2012. 498: 116-9.

51. Arturi F, Russo D, Bidart J M, Scarpelli D, Schlumberger M, Filetti S. Expression pattern of the pendrin and sodium/iodide symporter genes in human thyroid carcinoma cell lines and human thyroid tumors. Eur J Endocrinol; 2001. 145: 129-35.

52. Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet; 2003. 361:501-11.

53. Galrao AL, Camargo RY, Friguglietti CU, Moraes L, Cerutti J M, Serrano-Nascimento C, et al. Hypermethylation of a New Distal Sodium/ Iodide Symporter (NIS) Enhancer (NDE) Is Associated With Reduced NIS Expression in Thyroid Tumors. J Clin Endocrinol Metab; 2014. 99: E944-52.

54. Dai YL, Cai DH, Chen H, Zhang Y, Li J. [Transcription and promoter hypermethylation of thyroid stimulating hormone receptor gene in human papillary thyroid carcinoma]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao; 2010. 30: 114-7.

55. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, 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: 2449-57.

56. Spitzweg C, Morris JC. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to NIS mutations. Mol Cell Endocrinol; 2010. 56(10)322.

57. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. Endocr Rev; 1992. 13: 596-611.

58. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, Nistal M, Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na+/I-targeting to the membrane. Endocr Relat Cancer; 2006. 13: 257-69.

59. Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant. Clin Cancer Res; 2007. 13: 1341-9.

60. Brzezianska E, Pastuszak-Lewandoska D. A minireview: the role of MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways in thyroid follicular cell-derived neoplasm. Front Biosci (Landmark Ed); 2011. 16: 422-39.

61. Singal R, Ginder GD. DNA methylation. Blood; 1999. 93: 4059-70.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]

A review on the DNA methylation and its role in thyroid tumor genesis

Bita Faam: Cellular and Molecular Research Center, Obesity Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran. bitafaam@yahoo.com
Fatemeh Emam: Cellular and Molecular Research Center, Jondishapur University of Medical Science, Ahvaz, Iran eman_fatemeh@yahoo.com
Mohamad Ali Ghaffari: Cellular and Molecular Research Center, Department of Biochemistry, School of Medical, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. (*Corresponding author) ghaffarima@yahoo.com
Fereidoun Azizi: Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Science, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. azizi@endocrine.ac.ir

Abstract
Epigenetic modification is one of the effective factors in tumorigenesis. Epigenetic processes, especially aberrant DNA methylation, play important role in thyroid cancer, and many tumor suppressor genes including PTEN, RASSF1A and TIMP3 are aberrantly methylated and silenced in thyroid cancer. Because of the specified pattern of DNA methylation in various tumor cells, it is suggested that these genes take part in a specific pathway. In addition to tumor suppressor genes, aberrant methylation in thyroid-specific genes such as those for sodium/iodide symporter and thyroid-stimulating hormone receptor is also common in thyroid tumorigenesis and progression. On the other hand, changes in these genes expression is one of the main cause for the failure of clinical radio-iodine treatment in subjects with thyroid cancer. Considering the importance of this issue, the present study intends to investigate the DNA methylation patterns of related genes in thyroid tumorogenesis.

Key words: epigenetic, DNA methylation, thyroid cancer, tumor suppressor genes, thyroid specific genes.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-19]