

## Аннотация

В работе анализируются новые данные о патогенезе медуллярного и анапластического рака - агрессивных типов злокачественных опухолей щитовидной железы. Показана роль эпигенетических изменений, которые приводят к возникновению и развитию опухолей щитовидной железы, в частности метилирования ДНК и гистонов, экспрессии микроРНК.

## Abstract

At this article analyzes new data on the pathogenesis of medullary and anaplastic cancers, the most aggressive types of thyroid malignant tumors. Emphasis is also placed on epigenetic changes that lead to the generation and progression of thyroid tumors, in particular, DNA and histone methylation, miRNA expression.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, медуллярный рак, анапластический рак, метилирование, микроРНК.

**Keywords:** thyroid gland, medullary cancer, anaplastic cancer, methylation, miRNA

**Введение.** Злокачественные опухоли щитовидной железы (ЩЖ) составляют около 3-4% от общего числа опухолей человека [11, с.75]. Прирост составляет около 4% в год, что обуславливает актуальность изучения механизмов индукции новообразований щитовидной железы.

Рак щитовидной железы является наиболее распространенным и изученным типом эндокринных опухолей. Возникновение и развитие этих новообразований связывают с нарушением функции нескольких важных генов: RET, B-Raf, Ras [2, 14]. В меньшей степени к канцерогенезу в ЩЖ причастны гены, кодирующие Met, c-Мус, PTEN, TRK и ряд других белков. Было исследовано гипотезу согласно которой злокачественные опухоли в ЩЖ образуются из остатков фетальных клеток железы двух типов - стволовых и тиреобластов [13, с.56].

**Анализ современных публикаций.**

Кроме известных генетических изменений, связанных с развитием рака щитовидной железы, ряд генов меняют уровень экспрессии, что не связано с мутациями, перестройками или амплификацией, а является результатом нарушения эпигенетической регуляции. Такие нарушения могут быть прогностическими маркерами, а в некоторых случаях гены использовали как биомаркеры злокачественности. К ним относятся: *CITED1*, *LGAL S3*, кодирующего галектин-3, а также гены, кодирующие высокомолекулярные цитокератины и *CK19*, *CD44V6*, *CD57* и белок неизвестной структуры и функции, который распознается антителом HBME-1 [10, с.80]. Ряд исследований показали, что дифференциация злокачественных и доброкачественных опухолей может производиться по вышеописанным маркерам, а также учитывая снижение уровня регуляции *CD56* [4, с.52].

Фибронектин - еще один биомаркер, идентифицирован в ранних исследованиях профилей экспрессии генов в опухолях щитовидной железы, он может свидетельствовать о возможности локальных инвазий. Он эпигенетически контролируется *PTEN* и определяется витамином D и *MAGE-A*, который также экспрессируется в агрессивных опухолях.

Другим геном, экспрессия которого меняется в карциномах щитовидной железы, является *SEACAM1*. Продукт этого гена имеет признаки, указывающие на его возможные онкогенные или онкосупрессивные функции. В опухолях щитовидной железы экспрессия белка *SEACAM1* определяется в небольших папиллярных карциномах с привлечением лимфатических узлов, и было показано, что он усиливает инвазийность, но тормозит пролиферацию [7, с.56].

**Метилирование ДНК и белков.** Нарушение метилирования генов является эпигенетическим признаком злокачественных опухолей человека, в том числе и опухолей щитовидной железы. Метилирование, как правило, ингибирует ген, когда происходит в области промотора. Установлено, что

мутации B-Raf V600E связано с гиперметилованием нескольких генов опухолевых супрессоров, включая TIMP3 (тканевый ингибитор металлопротеиназ 3), SLC5A8, DAPK1 (death-associated protein kinase 1) и RARB (retinoic acid receptor- $\beta$ ) [70].

Метилирование промотора PTEN часто наблюдается в FTC и АТС, что приводит к остановке экспрессии PTEN. Метилирование PTEN связано с генетическими изменениями пути PI3K / Akt в опухолях щитовидной железы, включая мутации различных изоформ Ras, мутации и амплификации PIK3CA и мутации PTEN [6, с.77]. Это согласуется с моделью, по которой aberrантная активация пути PI3K / Akt, обусловлена активирующими генетическими изменениями, вызывает нарушение метилирования, а следовательно, «молчание» гена PTEN, что, в свою очередь, приводит к неспособности тормозить передачу сигнала PI3K / Akt, создавая петлю положительной обратной связи, которая усиливает активность этого каскада.

RasAL1, белок активирующий GTPазу Ras (RasGAP), является основным супрессором в опухолях щитовидной железы. RasGAP активирует внутреннюю GTPазу Ras, которая гидролизует GTP, превращая активный GTP-связанный Ras в неактивный GDP-связанный Ras, что прекращает передачу сигнала Ras. Считалось, что мутации Ras - единственный генетический механизм активации Ras в опухолях щитовидной железы. Генетические и эпигенетические изменения в инактивации RasAL1, определили новый важный генетический механизм активации Ras.

Выявлено, что среди большого количества исследованных генов RasGAP только RasAL1 вполне метилированный и подавленный в клетках рака щитовидной железы, что свидетельствует об уникальной и очень важной роли этого гена в канцерогенезе щитовидной железы [15, с.58].

**Изменения экспрессии микроРНК в опухолях щитовидной железы.**  
МикроРНК - короткие некодирующие РНК, 19-23 нуклеотидов, опосредующих

«молчание» генов на посттранскрипционном уровне за счет деградации таргетных мРНК или блокирования трансляции. Каждая микроРНК может иметь несколько мишеней, с которыми она связывается с помощью комплементарных последовательностей. Функционируя как онкогены или опухолевые супрессоры, микроРНК влияют на онкогенез, поскольку участвуют в регуляции многих генов, вовлеченных в малигнизации тканей [3, с.66]. В нескольких работах анализировали экспрессию микроРНК в опухолях щитовидной железы и оценивали их возможную роль в процессе канцерогенеза. Многие микроРНК было идентифицировано как дерегулированные в неоплазиях щитовидной железы [9, с.17].

Исследования (с привлечением более 800 пациентов) [1, с.28] уровня экспрессии микроРНК-21, -34b, -130b, -135b, -146b, -151, -181b, -199b-5p, -221, -222, -22451, -623, -1271, -2861 и let-7e обнаружили вероятную ассоциацию по крайней мере одной чертой агрессивного поведения опухолей, не включая мутации В-кат V600E, которая сейчас не считается признанным показателем агрессивности [12, с.99]. Наиболее дифференциально экспрессируются в РТС микроРНК-146b, -221, -187, -30d и -155, уровень которых повышается [5, с.10]. сравнительный анализ биопсийных образцов от двадцати пациентов с РТС показал 95% чувствительность микроРНК-221 в выявлении РТС [8, с.71]. Это подтверждается другим данным о повышении регуляции микроРНК-146b и микроРНК-221/222 в дифференцированных раках щитовидной железы [16, с.42]. Оба семейства микроРНК регулируются NFκB, что свидетельствует об участии этого фактора в патогенезе рака щитовидной железы. Кластер микроРНК-221/222 на X-хромосоме известен как регулятор клеточного цикла и апоптоза в русле MAPK-каскада, включая подавление p27. Другой мишенью есть TIMP3. Уровни микроРНК-221/222 было связано с устойчивостью к лечению, рецидивами, худшим прогнозом и агрессивностью новообразований [9, с.37].

**Вывод.** Знание тонких биохимических механизмов, приводят к малигнизации ткани щитовидной железы, дает возможность разрабатывать новые подходы к лечению неоперабельных и устойчивых к радиойоду форм рака.

Современные методы молекулярной генетики и биологии, позволят расширить спектр маркеров, определяющих канцерогенез ЩЖ, выяснить тонкие механизмы радиационного воздействия на ткань железы и заложить фундамент для разработки новых методов таргетной терапии.

#### **Список литературы:**

1. Aragon HP, Weng CH, Khawaja HT, Nagarajan N, Schneider EB, Umbricht CB, et al. MicroRNA expression and association with clinicopathologic features in papillary thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid* 2015;25(12):1322-9.

2. Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology*. 2007 Mar;148(3):936-41

3. Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:287-314

4. Dunderovic D, Lipkovski JM, Boricic I, Soldatovic I, Bozic V, Cvejic D, et al. Defining the value of CD56, CK19, Galectin 3 and HBME-1 in diagnosis of follicular cell derived lesions of thyroid with systematic review of literature. *Diagn. Pathol.* 2015;10:196.

5. Zhang X, Mao H, Lv Z. MicroRNA role in thyroid cancer pathogenesis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2013;18:734-9

6. 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(9):2440-7.

7. Liu W, Guo M, Ezzat S, Asa SL. Vitamin D inhibits CEACAM1 to promote insulin/IGF-I receptor signaling without compromising anti-proliferative action. *Lab Invest*. 2011;91(1):147-56

8. Mazeh H, Mizrahi I, Halle D, Ilyayev N, Stojadinovic A. Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples. *Thyroid*. 2011;21(2):111-8.

9. Pallante P, Battista S, Pierantoni GM, Fusco A. Deregulation of microRNA expression in thyroid neoplasias. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(2):88-101.

10. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005;18(1):48-57.

11. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):192-202.

12. Shi X, Liu R, Basolo F, Giannini R, Shen X, Teng D, et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):264-74.

13. Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence. *Endocr J*. 2014;61(4):311-20.

14. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):184-99.

15. Xing M. RASAL1 in thyroid cancer: promise from a new friend. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3619-21.

16. Yang Z, Yuan Z, Fan Y, Deng X, Zheng Q. Integrated analyses of microRNA and mRNA expression profiles in aggressive papillary thyroid carcinoma. *Mol Med Rep*. 2013;8(5):1353-8.