



Якубовский С.В.¹✉, Фридман М.В.^{1,2}, Кондратенко Г.Г.¹, Лемеш В.А.³, Кипень В.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

³ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

Новые генетические маркеры рака щитовидной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Якубовский С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Фридман М.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Кондратенко Г.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Лемеш В.А. – редактирование текста; Кипень В.Н. – редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию рукописи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой ее части.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Биотехнологии-2», подпрограмма 3.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика», задание «Изучение молекулярно-генетического профиля узловых образований щитовидной железы», № ГР 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения 2022–2023 гг.).

Подана: 09.06.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: yakub-2003@yandex.by

Резюме

Узловые образования щитовидной железы обнаруживаются с высокой частотой, причем у 7–15% пациентов эти узлы оказываются злокачественными. Стремительный рост заболеваемости высокодифференцированными вариантами рака щитовидной железы, появление значительного количества пациентов с агрессивным клиническим течением этой опухоли, сложности дооперационной ее диагностики требуют выработки персонализированного лечебно-диагностического подхода. В настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия считается «золотым стандартом» диагностики, однако у каждого третьего пациента результат этого исследования не позволяет с достаточной степенью уверенности определить характер процесса и/или спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. Успехи молекулярной биологии позволили приблизиться к пониманию молекулярных механизмов особенностей клинического течения рака щитовидной железы и описать ряд соматических мутаций, имеющих как диагностическое, так и прогностическое значение. Аналитический обзор имеющихся в литературе сведений о новых генетических маркерах рака щитовидной железы и возможности их использования для предоперационной диагностики дифференцированных форм этой опухоли, а также с целью прогнозирования течения заболевания и повышения эффективности лечения призван ознакомить широкую врачебную аудиторию с современным состоянием данного вопроса.

Ключевые слова: щитовидная железа, узлы щитовидной железы, рак щитовидной железы, молекулярно-генетические исследования, генетические мутации, метилирование ДНК, модификации гистонов, некодирующие РНК

Yakubouski S.¹✉, Fridman M.^{1,2}, Kandratsenka H.¹, Lemesh V.³, Kipen V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Clinical Oncologic Centre, Minsk, Belarus

³ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

New Genetic Markers of Thyroid Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubouski S. – concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing of the text; Fridman M. – concept and design of the study, text editing; Kandratsenka H. – concept and design of the study, text editing; Lemesh V. – text editing; Kipen V. – text editing. All authors approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Funding. The study was carried out within the framework of the state program of scientific research (SPSR) Biotechnologies-2, subprogram 3.2 Genomics, epigenomics, bioinformatics; task Study of the molecular genetic profile of thyroid nodules No. GR 20220367 dated 28/03/2022 (deadline 2022–2023 years).

Submitted: 09.06.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: yakub-2003@yandex.by

Abstract

Thyroid nodules are a widespread thyroid disorder, and in 7–15% of patients they are malignant. The rapid increase in the incidence of differentiated thyroid cancer, the emergence of a significant number of patients with an aggressive clinical course of these tumors, the complexity of its preoperative diagnosis require the development of a personalized diagnostic and treatment approach. Currently, fine-needle aspiration biopsy is considered the gold standard of diagnosis, however, in every third patient, the result of this study does not allow determining the nature of the lesion and/or predicting the further course of the disease with a sufficient degree of certainty. Advances in molecular biology have allowed to get closer to understanding the molecular mechanisms of the clinical course of thyroid cancer and to describe a number of somatic mutations that have both diagnostic and prognostic significance. An analytical review of the available information on new genetic markers of thyroid cancer and the possibility of their use for preoperative diagnosis of differentiated forms of this tumor, as well as for predicting the course of the disease and improving treatment efficiency, is intended to familiarize a wide medical audience with the current state of the issue.

Keywords: thyroid, thyroid nodule, thyroid cancer, molecular genetic testing, gene mutations, DNA methylation, histone modification, non-coding RNA

■ ВВЕДЕНИЕ

Узловые образования щитовидной железы (ЩЖ) при проведении ультразвукового исследования могут быть обнаружены у 60–70% людей [1], причем доля рака щитовидной железы (РЩЖ) среди всех узловых образований составляет 7–15% [2]. Согласно базе данных Глобальной онкологической обсерватории GLOBOCAN 2020, по заболеваемости РЩЖ занимает 9-е место в мире и 11-е – в Республике Беларусь [3].

На протяжении последних десятилетий по данным литературы отмечается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ. В частности, в Соединенных Штатах этот показатель за последние 30 лет вырос с 4,9 до 14,3 случая на 100 000 населения. По мнению экспертов, такая ситуация сложилась вследствие ряда факторов, включая совершенствование инструментальной диагностики высокодифференцированных опухолей малых (≤ 10 мм) размеров [4].

Большая часть выявленных злокачественных опухолей ЩЖ представлены папиллярной карциномой [5]. У большинства пациентов наблюдается благоприятный прогноз, однако нередко имеет место и более агрессивное течение с ранним появлением отдаленных метастазов, частыми рецидивами и низкой чувствительностью к радиойодтерапии.

Рост числа выявленных новообразований щитовидной железы приводит к необходимости многолетнего наблюдения за пациентами, а также сопровождается увеличением количества выполняемых оперативных вмешательств. Эти мероприятия неизбежно приводят к росту расходов на оказание медицинской помощи, реабилитацию пациентов, а возможные послеоперационные осложнения и инвалидизация пациентов многократно увеличивают эти затраты [6]. Следует отметить, что в последние годы лечение РЩЖ смещается в сторону персонализированного подхода с целью как предотвращения необоснованного увеличения объемов диагностических и лечебных мероприятий при опухолях с благоприятным прогнозом, так и раннего выявления карцином с агрессивным течением [7].

В настоящее время тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) считается «золотым стандартом», оптимальным методом дооперационной диагностики РЩЖ. Однако цитологическое исследование позволяет установить характер узлового образования лишь в 70–80% случаев. У остальных пациентов заключение не может быть сделано с уверенностью, и вероятность наличия злокачественного процесса по данным послеоперационного исследования составляет не менее 30% [8]. Подобного рода неопределенность в значительной степени затрудняет выбор тактики дальнейшего лечения.

Одним из путей решения этой проблемы стало внедрение методик по выявлению молекулярных маркеров РЩЖ. На современном этапе к биомаркерам рака щитовидной железы относятся классические генетические мутации (точечные мутации, перестройки, изменения числа копий генов) и эпигенетические модификации, регулирующие экспрессию генов (метилование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК), белки и т. п. [9]. В настоящее время молекулярное тестирование уже внедрено в протоколы диагностики и лечения пациентов с узловыми образованиями ЩЖ [10]. К сожалению, существующие молекулярно-генетические панели не всегда способны обеспечить необходимую диагностическую точность [11, 12].

Последнее обуславливает необходимость поиска новых молекулярных маркеров РЩЖ и изучения возможности их использования для предоперационной диагностики дифференцированных форм РЩЖ, прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимого лечения, что необходимо для персонификации лечебной тактики и выработки оптимальных, наиболее эффективных и вместе с тем наименее агрессивных алгоритмов ведения пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С использованием комбинации поисковых запросов «щитовидная железа», «узлы щитовидной железы», «рак щитовидной железы», «молекулярно-генетические исследования», «генетические мутации», «эпигенетическая регуляция» были отобраны многоцентровые исследования, систематические обзоры, метаанализы, оригинальные статьи и рандомизированные контролируемые исследования, а также современные протоколы диагностики и лечения, опубликованные между 2000 и 2022 г. Поиск проводили с помощью систем PubMed, Scopus, Google Scholar, Elibrary на английском и русском языках.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническое течение дифференцированного РЩЖ обусловлено накоплением генетических и эпигенетических изменений фолликулярных клеток и определяется прогрессирующей неконтролируемой активностью двух основных сигнальных путей, регулирующих рост и пролиферацию, – митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) и фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) при фолликулярном раке щитовидной железы (ФРЩЖ) [13, 14].

Сигнальный MAPK-каскад инициируется ростовым фактором, прикрепляющим к рецептору тирозиновой киназы, что приводит к активации транскрипции (заставляет клетку непрерывно расти и делиться) и подавлению факторов, тормозящих деление клетки. На всех этапах путь активации MAPK регулируется различными ферментами и тканевыми факторами, функция которых может нарушаться в результате генетических перестроек и эпигенетических модификаций. Мутации ключевых регуляторов MAPK-каскада были выявлены в 70% папиллярных карцином. Так, одним из основных инициирующих моментов (драйверов) в развитии ПРЩЖ считается описанная еще в 2003 г. [15] точечная мутация B-Raf протоонкогена (BRAF), кодирующего ключевую серин-треониновую киназу [16]. Эта мутация ведет к синтезу BRAF^{V600E} мутантного белка, который приблизительно в 500 раз активнее BRAF-киназы при условии нормальном (wild-type) фенотипе [17].

Сигнальный путь PI3K участвует в регуляции апоптоза, пролиферации, стимуляции клеточного цикла, ангиогенеза, энергетического метаболизма и других процессов [14]. Одной из наиболее изученных мутаций, относящихся преимущественно к сигнальному пути PI3K, является мутация RAS-генов (rat sarcoma virus), кодирующих RAS-белки. Последние участвуют во внутриклеточной передаче сигнала и включают ряд изоформ – NRAS, HRAS и KRAS. RAS-мутация обнаруживается при доброкачественных и злокачественных опухолях, для активации же канцерогенеза необходимы дополнительные стимулы [18]. Так, мутация гена-супрессора – PTEN (phosphatase and tensin homolog) – необходима для развития фолликулярного рака ЩЖ [19], а мутация в гене PI3K3CA наблюдается при низкодифференцированном и анапластическом раке ЩЖ [20].

Помимо запуска вышеупомянутых сигнальных путей, в канцерогенезе большое значение имеют мутации, не входящие непосредственно в данные сигнальные пути, но вызывающие активацию последних. В качестве примера можно привести транслокацию RET/PTC (со всеми ее разновидностями), которая впервые была описана

в 1987 г. [21]. Она включает различные перестройки классического протоонкогена RET (rearranged during transfection) и нескольких других генов. Наиболее распространены RET/PTC1 и RET/PTC3 [22]. Перестройка RET/PTC приводит к последовательной активации обоих сигнальных путей – MAPK и PI3K.

В настоящее время установлено, что для развития РЩЖ генетические нарушения должны возникать в определенных комбинациях, соответствующих активации различных сигнальных путей. Эти наборы мутаций послужили основой для разработки геномной классификации папиллярной карциномы: выделяют BRAF- и RAS-подтипы, что дает возможность характеризовать опухоли, основываясь на степени их дифференцировки, и определять их клинические характеристики [23, 24].

Новые генетические маркеры

До 80% известных к настоящему времени мутаций, характерных для ПРЩЖ, возникают в 4 генах (BRAF, NRAS, KRAS и RET). Оставшиеся 20% выявляются еще в 31 гене. Описание новых мутаций, возникающих пусть и с относительно низкой частотой, позволяет создать более целостную картину общей мутационной нагрузки, что может быть использовано для разработки диагностических алгоритмов и персонализированного лечебного подхода.

Так, один из недавно открытых генов EIF1AX (eukaryotic translation initiation factor 1A X-linked) кодирует рибосомальный белок, участвующий в трансляции. Мутации EIF1AX выявлены в 2% случаев ПРЩЖ и в 3% случаев ФРЩЖ [23]. Мутации этого гена не сочетаются с другими мутациями каскада MAPK, то есть данная мутация сама по себе запускает цепочку событий, приводящих к возникновению ПРЩЖ. Кроме того, эта мутация может выявляться в сочетании с RAS-мутациями при низкодифференцированном и анапластическом РЩЖ, что говорит о значимости данного гена в эволюции рака. Была продемонстрирована повышенная чувствительность культуры клеток, содержащих данную мутацию, к ингибиторам протеинкиназ, что открывает перспективы для таргетной терапии высокоагрессивных форм РЩЖ [25].

Из поздних событий в каскаде генетических изменений при ПРЩЖ довольно часто (до 10%) можно обнаружить мутации в генах CHEK2 (checkpoint kinase 2) и PPM1D (protein phosphatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependent 1D). Эти гены участвуют в процессах репарации ДНК, и их мутации выявляются в сочетании с другими мутациями, относящимися к MAPK-каскаду. CHEK2 кодирует серин/треониновую протеинкиназу, регулирующую клеточный цикл и функционирующую в качестве опухолевого супрессора для обеспечения стабильности генома. PPM1D кодирует фосфатазу, подавляющую транскрипцию и апоптоз. Усиление экспрессии этого гена коррелировало с большим размером опухоли и наличием метастатического поражения регионарных лимфоузлов [23, 26].

У 3% пациентов выявлены мутации гена, ответственного за синтез тиреоглобулина. Эти мутации были ассоциированы с более частым метастазированием и худшим исходом ПРЩЖ. Но они не были драйверными мутациями сами по себе, поскольку для возникновения опухоли также были необходимы мутации в других генах MAPK-сигнального пути [27].

Новые исследования генома идентифицировали много мутаций в регионах, вовлеченных в контроль транскрипции. Среди них можно указать на TERT (telomerase reverse transcriptase) мутацию в промоторном регионе, что приводит к трансформации дифференцированного РЩЖ в более агрессивные формы [28].

Данный вид мутаций выявлен в 9% папиллярных, 17% фолликулярных, 42% плохо дифференцированных и 69% анапластических карцином. Кроме того, наличие мутации TERT ассоциировано с агрессивными клиничко-морфологическими чертами и высоким риском рецидива, особенно при сочетании с мутацией BRAF, что позволяет предположить наличие синергического взаимодействия [29]. Считается, что BRAF активирует факторы транскрипции, стимулирующие транскрипцию мутированного TERT. Аналогичные эффекты были выявлены при сочетании мутаций TERT и RAS или TERT и PI3KCA.

Также описаны промоторные мутации и в других генах, хотя и встречающиеся с меньшей частотой. В качестве примера можно привести PLEKHS1 (pleckstrin homology domain containing S1) – ген, кодирующий малоизученный в настоящее время протеин, который представлен в различных сигнальных молекулах, включая членов семейства протеинкиназ B. Мутации этого промотора были описаны как новый генетический маркер агрессивности опухоли, который встречается у пациентов с радиойодрезистентными карциномами, отдаленными метастазами и неблагоприятным прогнозом [30].

Ассоциация описанных выше мутаций с клиническим течением РЩЖ дает возможность использования молекулярных тестов для диагностики и выбора тактики лечения [31].

Эпигенетическая регуляция

Мутации не всегда приводят к развитию рака, и не во всех карциномах удастся выявить наличие известных мутаций [32]. Считается, что возникновение и прогрессирование злокачественного новообразования в значительной степени определяется не столько прямым повреждением структуры ДНК, сколько изменением активности гена, его экспрессии. В связи с этим в последние годы все большее внимание исследователей привлекает эпигенетическая регуляция. Эпигенетика изучает изменения активности генов во время роста и деления клеток без изменения последовательности нуклеотидов. Эпигенетика позволяет объяснить, каким образом одинаковые генотипы ведут к образованию различных фенотипов, в том числе образованию опухолей [33].

Эпигенетические модификации включают в себя метилирование ДНК, модификацию гистонов и изменения в экспрессии некодирующих молекул РНК. К последним относятся микроРНК (миРНК), длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК было первой обнаруженной эпигенетической модификацией. Оно заключается в ковалентном присоединении метильной группы к цитозину и образовании 5-метилцитозина. Такая модификация молекулы ДНК без изменения самой нуклеотидной последовательности ДНК приводит к изменению экспрессии генов [34]. Метилирование ДНК играет важную роль в регуляции экспрессии генов и вовлечено во многие клеточные процессы, включая регуляцию клеточного цикла. Метилированная ДНК стабильна в фиксированных образцах на протяжении долгого периода времени, легко выделяется широко проверенными методами, присутствует в различных тканях и при этом сохраняет специфику тканевого образца [35].

Анализ процессов метилирования при раке ЩЖ показал, что различные типы РЩЖ отличаются по характеру нарушений процессов метилирования. Если для ФРЩЖ было больше характерно гиперметилирование, то различные подтипы ПРЩЖ имели различный характер нарушений процессов метилирования (например, классический и высококлеточный варианты ПРЩЖ в большей степени характеризовались гипометилированием) [36]. Было показано, что характер нарушений процессов метилирования связан с типом доминирующих мутаций – BRAF- либо RAS-подтипы. Установлено, что эти группы отличаются не только характером мутационных нарушений, но и на эпигенетическом уровне. Для BRAF-активированных опухолей характерно гипометилирование ДНК, в то время как для RAS-активированных карцином – гиперметилирование [37]. Гипометилирование ассоциировано с метастазами в лимфатических узлах, экстра tireоидным распространением, отдаленными метастазами и рецидивом опухоли [38].

Были продемонстрированы связь между уровнем метилирования ДНК и степенью дифференцировки опухоли (при плохо дифференцированном РЩЖ интенсивность метилирования возрастает в 6–10 раз), а также различный характер метилирования при различных гистологических типах опухолей [38].

Модификация гистонов

Гистоны – это ядерные белки, участвующие в упаковке молекулы ДНК, а также регулирующие транскрипцию, трансляцию и репарацию ДНК. Модификация гистонов включает процессы ацетилирования, метилирования, фосфорилирования, гликозилирования и ряд других. При модификации этих белков происходит ремоделирование хроматина, что делает цепь ДНК более или менее доступной для транскрипции. Последнее приводит к изменению степени активности генов. Эти процессы регулируются различными группами ферментов, часто с антагонистической активностью. Модификация приводит к увеличению или подавлению экспрессии генов. В ряде работ была продемонстрирована роль модификации гистонов в подавлении факторов транскрипции, индукции нарушений регуляции клеточного цикла и дедифференцировке клеток. Было выявлено значимое увеличение уровней ацетилирования ряда гистонов в тканях фолликулярной аденомы, ПРЩЖ, фолликулярного и плохо дифференцированного РЩЖ по сравнению с нормальной тиреоидной тканью [39], показана роль метилирования гистонов в развитии анапластического РЩЖ [40].

Возможность изучения структуры гистонов в фиксированных образцах, а также появление новых технологий открывают потенциал гистонов в качестве биомаркеров РЩЖ.

Некодирующие РНК

Научный прогресс последних десятилетий позволил выявить помимо общеизвестной матричной РНК еще целый класс так называемых некодирующих РНК – молекул, выступающих регуляторами экспрессии генов. Наибольший интерес применительно к РЩЖ представляют три вида некодирующих молекул РНК: микроРНК, длинные некодирующие РНК и кольцевые РНК.

МикроРНК (миРНК). Это молекулы, состоящие из 18–24 нуклеотидов, их функция – регулировать экспрессию множества генов на транскрипционной и посттранскрипционной стадиях. Показано, что мишенями микроРНК являются от 30 до 60%

генов человека, кодирующих разнообразные белки [41]. Было установлено, что молекулы данного типа экспрессируются в опухолях различного генеза [42].

Позднее было продемонстрировано, что aberrантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе раковых клеток. Усиленная экспрессия микроРНК может быть связана с возникновением злокачественной опухоли, и такие микроРНК являются онкогенными («онко-миРНК»); подавление экспрессии микроРНК зачастую подавляет и развитие опухоли. Описаны также микроРНК с опухоль-супрессорной активностью. Показано, что функция каждой микроРНК может быть тканеспецифичной и контекст-специфичной [43].

Специфические для каждого гистологического типа РЩЖ паттерны экспрессии микроРНК были идентифицированы в большом количестве исследований. Так, при ПРЩЖ выделены 6 групп в зависимости от установленных изменений экспрессии микроРНК и соответствующих им драйверных мутаций (BRAF/RAS), гистологического подтипа и риска рецидива [23].

В частности, для первой группы, характеризовавшейся наличием RAS-мутации при фолликулярном варианте ПРЩЖ, было установлено усиление экспрессии miR-204-5p, miR-345-5p и miR-183-5p и подавление экспрессии miR-375, miR-146b-6p, miR-146b-3p. В пятой и шестой группах, представленных BRAF-ассоциированным классическим и высококлеточными вариантами ПРЩЖ, отмечалось усиление экспрессии miR-375, miR-146b-5p, miR-146b-3p, miR-199-5p, miR-127-5p, miR-127-3p и подавление экспрессии miR-143-3p, miR-127-3p, miR-379-5p, miR-30a-3p, miR-30c-2-3p, miR-1251-5p.

У фолликулярного РЩЖ профиль микроРНК отличается повышением экспрессии miR-518b, miR-516a-5p, miR-516b-5p, miR-518f-3p, miR-518c-3p и подавлением экспрессии miR-1247-5p, miR-199b-5p, miR-3687, miR-4532, miR-151b. При анапластическом раке выявляются как изменения экспрессии микроРНК, характерные для дифференцированных форм РЩЖ, так и уникальные микроРНК – miR-25, miR-26a и miR-125-5p [44].

Проведенные исследования позволили изучить роль отдельных микроРНК в канцерогенезе. Так, экспрессия miR-221 индуцирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию, а одна из наиболее изученных молекул микроРНК – miR-146b-5p – активирует тканевой фактор β и PI3K/АКТ-сигнальный путь [45].

Ряд микроРНК характеризуются сниженной экспрессией в опухолевой ткани, но усиление их экспрессии сопровождается подавлением клеточной пролиферации. Примером служит семейство let-7, регулирующее экспрессию RAS-генов и подавляющее активацию MAPK [46].

В ходе многочисленных исследований была продемонстрирована возможность использования микроРНК для дифференцировки доброкачественных новообразований ЩЖ и ПРЩЖ, фолликулярного РЩЖ, Гюртле-клеточной (онкоцитарной) карциномы, что дает возможность избежать необоснованных оперативных вмешательств [47]. Панели, состоящие из нескольких микроРНК, обладают большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с одиночными микроРНК в диагностике узловых образований ЩЖ. Было показано, что определенные уровни экспрессии микроРНК коррелировали с гистологическим вариантом строения, размером опухоли, мультифокальным ростом, экстратиреоидным распространением и наличием метастазов [48].

Длинные некодирующие РНК (днкРНК). Длинные некодирующие РНК состоят из более 200 нуклеотидов и располагаются в ядре клетки, где выполняют ряд функций, включая регуляцию транскрипции, трансляции и экспрессии генов. ДнкРНК играют важную роль в регуляции клеточного цикла: дифференцировке клеток, пролиферации, миграции и апоптозе [49]. Кроме того, днкРНК могут присоединяться к мРНК или микроРНК, изменяя их функции. Была выявлена корреляция ряда днкРНК с выживаемостью, вероятностью рецидива, мультифокальностью, наличием метастазов и размером РЩЖ [50, 51]. Например, HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) – днкРНК, характеризующаяся увеличенной экспрессией у пациентов с РЩЖ в ткани опухоли и плазме крови. Ее гиперэкспрессия коррелирует с плохой выживаемостью, а снижение экспрессии HOTAIR в культуре клеток уменьшает интенсивность роста опухоли [52].

Установлены и другие днкРНК, играющие роль как онкогенных (NEAT1, TNRC6C-AS1, MALAT1), так и супрессорных факторов (CASC2, GAS5). В ряде работ демонстрировались изменения экспрессии днкРНК и их роль в морфогенезе фолликулярного РЩЖ, плохо дифференцированного РЩЖ и медуллярного РЩЖ [9].

Большим преимуществом использования днкРНК в качестве биомаркера может стать возможность их определения не только в опухолевой ткани, но и в крови пациентов с РЩЖ, причем в последнем случае также была выявлена корреляция с рядом важных клинико-морфологических характеристик опухолей [53].

Кольцевые РНК (кРНК). Кольцевые РНК – это молекулы, концы которых замкнуты (закольцованы) с помощью ковалентной связи между концевыми нуклеотидами. Считается, что их роль заключается в регулировании экспрессии генов путем ингибирования активности микроРНК [54]. Было установлено, что кРНК участвуют в формировании микроокружения опухоли. Многочисленные исследования показали, что большинство изученных кРНК являются проонкогенными и стимулируют клеточную пролиферацию, ангиогенез и рост опухоли. Ингибирование кРНК тормозило прогрессирование опухоли в эксперименте [55, 56].

Такие черты кРНК, как стабильность, присутствие в различных тканях, включая кровь, делают их возможным кандидатом на роль диагностического и прогностического биомаркера, способного помочь в ранней диагностике РЩЖ и предсказать рецидив и метастатическое поражение. Так, было показано, что степень экспрессии *has_circ_0137287* коррелировала с такими параметрами, как наличие метастазов, стадия T, экстракapsулярное распространение опухоли и размер опухоли [57]. Была разработана технология определения уровня *circRAPGEF5* и *hsa_circ_0058124* в крови пациентов с РЩЖ, что открыло возможность использования этих маркеров для контроля эффективности проводимого лечения [58].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения наших представлений о механизмах развития РЩЖ молекулярные маркеры приобретают все большее значение для диагностики, прогнозирования, выбора лечебной тактики и определения оптимального объема оперативного вмешательства. В настоящее время в качестве молекулярных маркеров РЩЖ наиболее изучены генетические мутации и микроРНК; применимость других описанных биомаркеров в диагностике дифференцированного рака щитовидной железы неоднозначна и требует дальнейших исследований для внедрения их в клиническую практику, что стало бы важным шагом в развитии персонализированной медицины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guth S., Theune U., Aberle J. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699–706. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02162.x
- Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004;351:1764–1771. doi: 10.1056/NEJMc013436
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660
- Davies L., Welch H.G. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317–22. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1
- Lim H., Devesa S.S., Sosa J.A. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338–1348. doi: 10.1001/jama.2017.2719
- Jegerlehner S., Bulliard J.-L., Aujesky D. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179387. doi: 10.1371/journal.pone.0179387
- Dralle H., Machens A., Basa J. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15077. doi: 10.1038/nrdp.2015.77
- Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Current role and value of fine-needle aspiration in nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;28(4):531–44. doi: 10.1016/j.beem.2014.01.010
- Agarwal S., Bychkov A., Jung C.K. Emerging Biomarkers in Thyroid Practice and Research. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):204. doi: 10.3390/cancers14010204
- Ferris R.L., Baloch Z.W., Bernet V. American Thyroid Association Statement on Surgical Application of Molecular Profiling for Thyroid Nodules: Current Impact on Perioperative Decision Making. *Thyroid.* 2015;25(7):760–8. doi: 10.1089/thy.2014.0502
- Valderrabano P., Hallanger-Johnson J.E., Thapa R. Comparison of postmarketing findings vs the initial clinical validation findings of a thyroid nodule gene expression classifier: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(9):783–792. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1449
- Marcadis A.R., Valderrabano P., Ho A.S. Interinstitutional variation in predictive value of the ThyroSeq v2 genomic classifier for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Surgery.* 2019;165(1):17–24. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.062
- Braicu C., Buse M., Busuioc C. A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1618. doi: 10.3390/cancers11101618
- Shinohara M., Chung Y.J., Saji M. AKT in thyroid tumorigenesis and progression. *Endocrinology.* 2007;148(3):942–7. doi: 10.1210/en.2006-0937
- Cohen Y., Xing M., Mambo E. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(8):625–7. doi: 10.1093/jnci/95.8.625
- Fagin J.A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4264–6. doi: 10.1210/jc.2004-1426
- Rusinek D., Swierniak M., Chmielik E. BRAFV600E-Associated Gene Expression Profile: Early Changes in the Transcriptome, Based on a Transgenic Mouse Model of Papillary Thyroid Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143688. doi: 10.1371/journal.pone.0143688
- Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184–99. doi: 10.1038/nrc3431
- Miller K.A., Yeager N., Baker K. Oncogenic Kras requires simultaneous PI3K signaling to induce ERK activation and transform thyroid epithelial cells in vivo. *Cancer Res.* 2009;69(8):3689–94. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0024
- Liu Z., Hou P., Ji M. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3106–16. doi: 10.1210/jc.2008-0273
- Fusco A., Grieco M., Santoro M. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature.* 1987;328(6126):170–2. doi: 10.1038/328170a0
- Abdullah M.I., Junit S.M., Ng K.L. Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. *Int J Med Sci.* 2019;16(3):450–460. doi: 10.7150/ijms.29935
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–90. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050
- Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006239. doi: 10.1371/journal.pgen.1006239
- Krishnamoorthy G.P., Davidson N.R., Leach S.D. EIF1AX and RAS Mutations Cooperate to Drive Thyroid Tumorigenesis through ATF4 and c-MYC. *Cancer Discov.* 2019;9(2):264–281. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0606
- Lu Z.W., Wen D., Wei W.J. Silencing of PPM1D inhibits cell proliferation and invasion through the p38 MAPK and p53 signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncol Rep.* 2020;43(3):783–794. doi: 10.3892/or.2020.7458
- Siraj A.K., Masoodi T., Bu R. Genomic Profiling of Thyroid Cancer Reveals a Role for Thyroglobulin in Metastasis. *Am J Hum Genet.* 2016;98(6):1170–1180. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.04.014
- McKelvey B.A., Umbrecht C.B., Zeiger M.A. Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Regulation in Thyroid Cancer: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:485. doi: 10.3389/fendo.2020.00485
- Xing M., Liu R., Liu X. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2718–26. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5094
- Jung C.K., Jung S.H., Jeon S. Risk Stratification Using a Novel Genetic Classifier Including PLEKH51 Promoter Mutations for Differentiated Thyroid Cancer with Distant Metastasis. *Thyroid.* 2020;30(11):1589–1600. doi: 10.1089/thy.2019.0459
- Durante C., Grani G., Lamartina L. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. *JAMA.* 2018;319(9):914–924. doi: 10.1001/jama.2018.0898
- Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3390–3397. doi: 10.1210/jc.2011-1469
- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature.* 2007;447(7143):396–8. doi: 10.1038/nature05913
- Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol.* 2010;28(10):1057–68. doi: 10.1038/nbt.1685
- Koch A., Joosten S.C., Feng Z. Analysis of DNA methylation in cancer: location revisited. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(7):459–466. doi: 10.1038/s41571-018-0004-4
- Mancikova V., Buj R., Castelblanco E. DNA methylation profiling of well-differentiated thyroid cancer uncovers markers of recurrence free survival. *Int J Cancer.* 2014;135(3):598–610. doi: 10.1002/ijc.28703
- Chen Y.C., Gotea V., Margolin G. Significant associations between driver gene mutations and DNA methylation alterations across many cancer types. *PLoS Comput Biol.* 2017;13(11):e1005840. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005840

38. Park J.L., Jeon S., Seo E.H. Comprehensive DNA Methylation Profiling Identifies Novel Diagnostic Biomarkers for Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2020;30(2):192–203. doi: 10.1089/thy.2019.0011
39. Puppini C., Passon N., Lavarone E. Levels of histone acetylation in thyroid tumors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;411(4):679–83. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.06.182
40. Borbone E., Troncone G., Ferraro A. 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. doi: 10.1210/jc.2010-1784
41. Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19(1):92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
42. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012;4(3):143–59. doi: 10.1002/emmm.201100209
43. Boufraqueh M., Klubo-Gwiedzinska J., Kebebew E. MicroRNAs in the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(5):603–619. doi: 10.1016/j.beem.2016.10.001
44. Fuziwar C.S., Kimura E.T. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:743450. doi: 10.1155/2014/743450
45. Ramírez-Moya J., Wert-Lamas L., Santisteban P. MicroRNA-146b promotes PI3K/AKT pathway hyperactivation and thyroid cancer progression by targeting PTEN. *Oncogene*. 2018;37(25):3369–3383. doi: 10.1038/s41388-017-0088-9
46. Perdas E., Stawski R., Nowak D. The Role of miRNA in Papillary Thyroid Cancer in the Context of miRNA Let-7 Family. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):909. doi: 10.3390/ijms17060909
47. Serdyukova O.S., Titov S.E., Malakhina E.S., Rymar O.D. MicroRNAs – promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):140–148. doi: 10.14341/kt9774. (in Russian)
48. Nylén C., Mechera R., Maréchal-Ross I. Molecular Markers Guiding Thyroid Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2164. doi: 10.3390/cancers12082164
49. Suzuki H., Maruyama R., Yamamoto E. Relationship Between Noncoding RNA Dysregulation and Epigenetic Mechanisms in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2016;927:109–35. doi: 10.1007/978-981-10-1498-7_4
50. Lan X., Sun W., Dong W. Downregulation of long noncoding RNA H19 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma. *Gene*. 2018;646:98–105. doi: 10.1016/j.gene.2017.12.051
51. Xiong X., Zhu H., Chen X. Low expression of long noncoding RNA CASC2 indicates a poor prognosis and promotes tumorigenesis in thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:391–397. doi: 10.1016/j.biopha.2017.06.063
52. Li H.M., Yang H., Wen D.Y. Overexpression of LncRNA HOTAIR is Associated with Poor Prognosis in Thyroid Carcinoma: A Study Based on TCGA and GEO Data. *Horm Metab Res*. 2017;49(5):388–399. doi: 10.1055/s-0043-103346
53. Zhang Y., Yu S., Jiang L. HOTAIR is a promising novel biomarker in patients with thyroid cancer. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):2274–2278. doi: 10.3892/etm.2017.4231
54. Zhu G., Chang X., Kang Y. CircRNA: A novel potential strategy to treat thyroid cancer (Review). *Int J Mol Med*. 2021;48(5):201. doi: 10.3892/ijmm.2021.5034
55. Natua S., Dhamdhare S.G., Mutnuru S.A. Interplay within tumor microenvironment orchestrates neoplastic RNA metabolism and transcriptome diversity. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2022;13(2):e1676. doi: 10.1002/wrna.1676
56. Viralippurath Ashraf J., Sasidharan Nair V., Saleh R. Role of circular RNAs in colorectal tumor microenvironment. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111351. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111351
57. Lan X., Cao J., Xu J. Decreased expression of hsa_circ_0137287 predicts aggressive clinicopathologic characteristics in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(8):e22573. doi: 10.1002/jcla.22573
58. Shi E., Ye J., Zhang R. A Combination of circRNAs as a Diagnostic Tool for Discrimination of Papillary Thyroid Cancer. *Onco Targets Ther*. 2020;13:4365–4372. doi: 10.2147/OTT.S247796