



Kandidaatintutkielma

Anaplastinen kilpirauhassyöpä

Sofia Siermala

Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet

1. Syöpä	5
1.1. Syövän synty	5
2. Kilpirauhanen.....	6
2.1 Kilpirauhassyöpä	7
3. Anaplastinen kilpirauhassyöpä.....	10
3.1. Anaplastisen kilpirauhassyövän synty	11
3.2. Syitä solujen erilaistumattomaksi ajautumiseen.....	12
3.3. Anaplastisen kilpirauhassyövän ominaisuuksia.....	13
3.4. miRNA:n rooli syövässä.....	15
3.4.1. miRNA:n rooli anaplastisessa kilpirauhassyövässä.....	16
3.5. Anaplastisen kilpirauhassyövän oireet.....	17
3.6. Anaplastisen kilpirauhassyövän mahdolliset hoidot.....	17
3.6.1. Transformoivan kasvutekijän vaikutukset	18
3.6.2. MADD geenin vaikutus	19
3.6.3. RYBP proteiinin vaikutus	20
3.6.4. Tyrotropiinin ja tyrotropiini reseptorin vaikutukset	20
3.6.5. JAK/STAT3 ja NF κ B signaalireittien vaikutukset.....	21
3.6.6. ATP:tä sitovien kasetti transporttereiden ja eri signaalireittien vaikutukset	22
3.6.7. Erilaistuneiden kilpirauhassyöpäsolujen ominaisuuksien vaikutukset anaplastiseen kilpirauhassyöpään.....	25
3.6.8. Mammalian target of rapamycin vaikutukset anaplastiseen kilpirauhassyöpään ...	26
3.7. Anaplastisen kilpirauhassyövän tulevaisuudennäkymät.....	26
4. Kirjallisuusviitteet.....	27

Käytetyt lyhenteet

ABC	ATP-binding cassette transporters
ABCC1	ABC-kuljettaja pumppu
ALDH	aldedydidehydrogenaasi
ALK	anoplastinen lymfoomakinaasi
ANO1	anocamin-1 kanava
ESC	solun alkion kantasolu
ATC	anoplastinen kilpirauhassyöpä
ATC-CSCs	anoplastisen kilpirauhassyövän syöpäkantasolut
ATP	adenosiini trifosfaatti
CaCCs	jänniteherkkä Cl ⁻ kanava
CSC	syövän kantasolut
DTSs	erilaistuneet kilpirauhassyövät
EGF	epidermaalinen kasvutekijä
EGFR	epidermaalinen kasvutekijäreseptori
EML4	echinoderm microtubule-associated protein like 4
EMT	epiteeli-mesenkymaalinen siirtymä
ETS	E-26:lle transkriptio perheelle
EZH2	histoni-lysiini-N-metyylitransferaasi
FTC	folikulaarinen kilpirauhassyöpä
HGF	hepatosyyttinen kasvutekijä
H3K27	histoni H3:n trimetylaatio lysiinissä 27
LAMC2	lamin- γ -2
MEN 2	multippeli endokriininen neoplasia
MET	hepatosyyttinen kasvutekijäreseptori
mRNA	lähetti-RNA
miRNA	mikro-RNA
mTOR	mammalian target of rapamycin
mTORC1	mTOR kompleksi
NPM	nukleofosmiini

PcG	polycomb proteiini ryhmä
PRC2	polycomb repressiivinen kompleksi 2
PPP2CA	seriini-treoniini proteiini fosfataasi 2-katalyyttinen alfa alayksikkö
PTC	papillaarinen kilpirauhassyöpä
RTK	tyrosiinikinaasireseptori
RYBP	rengas 1 ja YY1 sitova proteiini
siRNA	pieni häiritsevä RNA
S6K1	proteiinikinaasi S6-kinaasi 1
TAM	tuumoriin liittyvät makrofagit
TCGA	Cancer Genome Atlas
TERT	ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasin-geeni
TFG	Trk-fuusioitunut geeni
TGF	trans-forming growth factor
TKI	tyrosiinikinaasi inhibiittori
TME	kasvaimen mikroympäristön immuunisolut
TRIM8	tripartite motif 8
TRH	tyreotropiinia vapauttava hormoni
TSH	tyreotropiini, kilpirauhasta stimuloiva hormoni
TSHR	tyrotropiini reseptori
TTF-1	thyroid transcription factor-1
X-ALK	ALK-fuusio-onkoproteiineja
3'-UTR	3'pään ei-koodaava alue
4EBP1	eykaryoottinen translaation aloitustekijä 4E:tä sitova proteiini 1
7-TMS	reseptoriperhe, jolla on seitsemän kalvon läpäisevää osaa

1. Syöpä

Syöpä on geneettinen tauti. Kaikkien solujen päätöksentekoa säätelevät niiden ulkopuoliset tekijät. Kuitenkin useat mutaatiot somaattisissa soluissa pystyvät muuntamaan solut ympäristönsä säätelystä riippumattomiksi. Voidaan puhua syövästä, kun solukko pystyy kasvamaan ilman kontrollia muodostaen kasvaimen sekä oman verisuonituksen, jolloin se pystyy tunkeutumaan ympäröivään kudokseen ja levitä muihin kudoksiin muodostaen etäpesäkkeitä. Syöpä voidaan nimetä sen lähtökudoksen perusteella, jolloin epiteelikudoksesta muodostunutta syöpää kutsutaan karsinoomaksi, mesenkymaalisisista soluista muodostunutta syöpää sarkoomaksi, luuytimen soluista muodostunutta syöpää leukemiaksi ja lymfosyytti soluista muodostunutta syöpää lymfoomaksi (Heino and Vuento, 2015).

Kaikkia syöpiä yhdistää kasvukontrollin häviäminen ja jakautuminen eli proliferaatio sekä siirtyminen muihin kehon osiin eli metastasia. Nämä kaksi ominaisuutta pystyvät tekemään syöpäsolusta erittäin vaarallisen (Cummings et al., 2015). Syöpäsolut pysyvät jakautumiskykyisinä, sillä toisinkuin normaaleissa soluissa syöpäsolujen telomeraasientsyymi pysyy aktiivisena, mikä estää telomeerien lyhenemisen (Joensuu et al., 2013).

1.1. Syövän synty

Syövän synty on monivaiheinen tapahtumasarja. Sen syntymiseen elimistössä voi vaikuttaa useat ulkoiset ja sisäiset tekijät. Ulkoisia tekijöitä ovat erilaiset fysikaaliset ja kemialliset tekijät, joille solut altistuvat jatkuvasti esimerkiksi karsinogeeniset kemikaalit ja lyhytaaltainen sähkömagneettinen säteily. Osa viruksista voi aiheuttaa syöpää, koska viruksen DNA:n liittyminen isäntäsolun genomiin sekoittaa sen säätelyjärjestelmiä. Syöpää voi aiheuttaa myös vanhemmilta perityt synnynnäiset geenivirheet (Heino and Vuento, 2015).

Ensimmäistä syöpää aiheuttavaa altistusta eli mutaatiota seuraa pitkä vaihe ennen kuin syöpäkasvain alkaa kehittymään. Tätä vaihetta kutsutaan initiaatioksi. Tämä ensimmäinen mutaatio tapahtuu yleensä solun proto-onkogeeneihin ja kasvurajoitegeeneihin, joiden mutaatiot voivat altistaa solun herkemäksi myöhemmille mutaatioille (Joensuu et al., 2013). Syövän syntymistä edellyttääkin vähintään noin 6-12 mutaatiota solun DNA:ssa (Cummings et al., 2015). Initiaatiota seuraa promotio, jolloin solut eivät tottele niiden jakautumista estäviä signaaleja. Tällöin voidaan puhua syöpäsoluista. Solukossa voi tapahtua vielä muutoksia, jotka muuntavat syöpäsoluja pahanlaatuisemmiksi. Syövän kehittymistä aggressiivisemmäksi kutsutaan progressioksi. Erilaiset muutokset aiheuttavat alkuperältään yhdestä solusta alkaneen

kasvaimen solujen muuntautumisen biokemiallisilta ominaisuuksiltaan erilaiseksi syöpäsolukoksi. Tällöin syöpäsolut voivat usein muuntua erilaistumattomiksi (Joensuu et al., 2013).

Syöväälle altistavien mutaatioiden tulee vaikuttaa solussa DNA virheiden korjaukseen, solujen jakautumiseen, apoptoosiin, solujen erilaistumiseen, solujen kykyyn tunkeutua kudokseen sekä solujen välisiin kontakteihin. Solun menettäessä geneettisen kontrollin se voi jatkaa jakautumista ja muodostaa monisoluisen massan, jota kutsutaan benigniksi kasvaimeksi. Solun pystyessä tunkeutumaan verenkiertoon ja sitä kautta muihin kudoksiin, joissa se pystyy muodostamaan sekundaarisia kasvaimia eli metastaaseja, voi benigni kasvain muuntua pahanlaatuiseksi eli maligniksi (Cummings et al., 2015). Ilman omaa verisuonitusta ei syöpäkasvain kasva kuin noin kuutiomillimetrin kokoiseksi. Oma verisuonisto takaakin kasvaimelle hapen- ja ravinnonsaannin (Heino and Vuento, 2015).

2. Kilpirauhanen

Kilpirauhanen on perhoisen muotoinen rauhanen kaulan etupuolella, joka ulottuu henkitorveen. Kudossilta (thyroid isthmus) yhdistääkin kilpirauhasen lohkot toisiinsa. Kilpirauhanen kuuluu endokriiniisiin rauhasiin, ja se onkin yksi kehon suurimmista rauhasista ja verenvirtaus kilpirauhasessa onkin suurta. Hypotalamuksen erittämä tyreotropiinia vapauttava hormoni (TRH) saa aivolisäkkeen etulohkon erittämään kilpirauhasta stimuloivaa hormoni tyrotropiinia (TSH), joka säätelee kilpirauhasen toimintaa. Kilpirauhasella on kaksi päätehtävää. Ensimmäinen tehtävä on kilpirauhashormonien erittäminen ylläpitämään kudosten metaboliaa sekä auttamaan niitä toimimaan normaalisti. Eritetyt hormonit säätelevät kehon solujen hapenkulutusta sekä lipidien ja hiilihydraattien aineenvaihduntaa. Toinen tehtävä on kalsitoniini-hormonin erityys, jonka avulla voidaan säädellä kehon kalsiumtasapainoa (Barrett et al., 2016).

Kilpirauhasen solut tuotetaan alkion kantasoluista sen kehityksen aikana. Kantasoluilla on rajoittamaton kyky uudistua, jakautua ja kehittyä erityyppisiksi soluiksi. Kantasolut sijaitsevat erityisessä ympäristössä, joka huolehtii, että solut saavat kaikki signaalit, jotka edistävät niiden olemassaoloa. Kantasolujen tutkimus on tärkeää, jotta voitaisiin löytää parannuskeinoja useille sairauksille. Kilpirauhasen solujen vaihtuvuus on erittäin alhainen ja solut vaihtuvatkin noin viisi kertaa ihmisen elinaikana. Solun alkion kantasoluista (embryonic stem cells, ESC) erilaistuminen kilpirauhassoluiksi on monimutkainen prosessi. Kantasolujen

erityinen ryhmä löytyy syöpäkudoksesta, näitä soluja kutsutaan syövän kantasoluiksi (CSC). Vielä ei ole selvää syntyvätkö CSC:t erilaistuneista soluista, jotka muuntuvat tai uudelleen ohjelmoituvat syövän kantasoluiksi vai muodostuvatko CSC:t aikuisen kantasoluista, jotka mutatoituessaan menettävät kyvyn erilaistua (Al-Suhaimi and Al-Khater, 2019).

2.1 Kilpirauhassyöpä

Kilpirauhassyöpä on kaikista yleisin endokriinisyöpä. Syöpä on huomattavasti yleisempi naisilla kuin miehillä, eikä se yleensä ole periytyvä. Kilpirauhassyöpä voidaan luokitella riippuen sen kudostyypistä erilaistuneeseen tai erilaistumattomaan tyyppiin. Erilaistumattomat syöpätyypit jaetaan papillaariseen, follikulaariseen, medullaariseen ja huonosti erilaistuneeseen tai erilaistumattomaan eli anaplastiseen kilpirauhassyöpään (Joensuu et al., 2013). Osa kilpirauhasen syövästä voi syntyä C-soluista ja osa follikulaarisoluista (Al-Suhaimi and Al-Khater, 2019).

Follikulaarinen adenooma on hyvänlaatuinen kilpirauhasen kasvain, joka on kapseloitu. Kasvaimen soluissa on tapahtunut geneettisiä muutoksia verraten normaaliin kilpirauhasen follikulaariseen soluun, yleensä mutaatioita RAS-geenissä. Follikulaarinen adenooma on hyvin yleinen kilpirauhasen kasvaintyyppi (Williams et al., 2016).

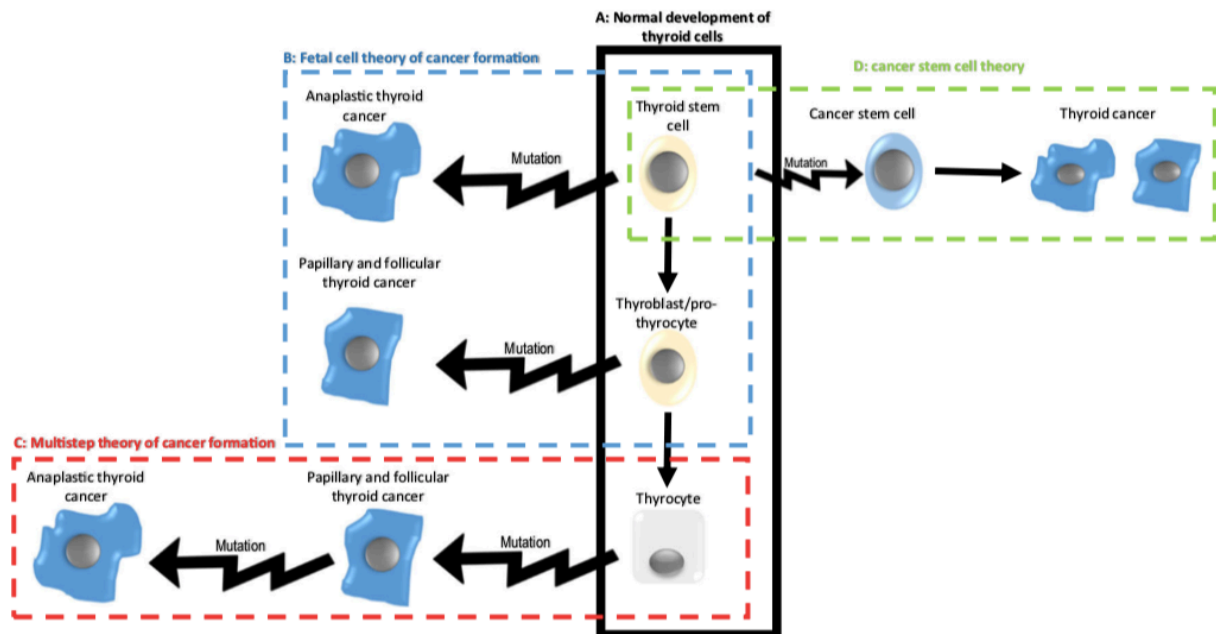
Papillaarinen kilpirauhassyöpä (PTC) on hyvin erilaistunut kilpirauhassyöpä ja se on yleisin kilpirauhasen pahanlaatuinen kasvain. Karsinooma on lähtöisin follikkeliepiteelistä ja se on tyreoglobuliini-positiivista. Kasvainta ympäröi yleensä kapseli ja solujen tumassa on tapahtunut tumamuutoksia, joita kutsutaan opaalilastumiksi (ground glass nuclei). PTC pystyy tekemään etäpesäkkeitä imuteitse yleensä kaulan imusolmukkeisiin. PTC:stä saattaa löytyä follikulaarista alatyyppejä, joka ei kuitenkaan ole papillaarista tyyppiä vaarallisempi sekä huonosti erilaistuneita aggressiivisia syöpäsoluja, mikä on erittäin harvinaista. Syövän syntyyn vaikuttavat t1799A:n pistemutaatiot sekä BRAF:in mutaatio, jolloin RAS-BRAF-MAPK signalointireitti aktivoituu (Joensuu et al., 2013). Papillaarisesta kilpirauhassyövästä voi löytyä lisäksi RET/PTC ja TRK geenien uudelleen järjestäytymistä (Williams et al., 2016). Hoitona käytetään yleensä kilpirauhasen poistoleikkausta sekä imusolmukkeiden poistoleikkausta, jos ne ovat suurentuneet. Lisäksi on mahdollista käyttää radiojodihoitoa (¹³¹I). Hoito perustuu enimmäkseen beetasäteilyyn, joka pystyy tunkeutumaan noin 2 mm:n syvyyteen. Tällöin radiojodi kertyy kilpirauhaseen ja hävittää leikkauksesta jäljelle jäänyttä normaalia kilpirauhas- ja kilpirauhassyöpäkudosta (Joensuu et al., 2013).

Follikulaarinen kilpirauhassyöpä (FTC) on lähtöisin follikkeliepiteelistä, kuten papillaarinen kilpirauhassyöpäkin. Karsinooma on tyreoglobuliinipositiivista. Follikulaarisen kilpirauhassyövän soluissa ei ole papillaariselle kilpirauhassyövälle tavallisia tumamuutoksia. FTC pystyy tekemään etäpesäkkeitä veriteitse yleensä luustoon ja keuhkoihin. Follikulaarisessa kilpirauhassyövässä löydetään yleensä RAS-mutaatiota sekä PAX8-PPAR uudelleenjärjestäytymistä. Hoitona käytetään kilpirauhasen poistoleikkausta sekä suurentuneiden imusolmukkeiden poistoa. Radiojodihoito on yksi vaihtoehtoinen hoitomuoto PTC:ssä (Joensuu et al., 2013).

Medullaarinen kilpirauhassyöpä on neuroendokriininen kasvain. Tämä karsinooma voi ilmentyä periytyvän MEN 2:n (multipple endokriininen neoplasia) muodossa. Yleensä medullaarinen kilpirauhassyöpä ilmenee satunnaisena lähtöisin parafollikulaarisista C-soluista. Nämä solut pystyvät tuottamaan kalsitoniinia ja ovat tyreoglobuliininegatiivisia. Karsinoomassa on polymerisoituneita kalsitoniini-molekyylejä, joita kutsutaan amyloidikiertymiksi. Etäpesäkkeitä muodostuu imuteitse kuten follikulaarisessa kilpirauhassyövässä. Yleensä kaulan alueelle. Hoitona käytetään kilpirauhasen ja rauhasen viereisten imusolmukkeiden poistoleikkausta. Radiojodihoidosta ei ole apua tälle syöpätyypille (Joensuu et al., 2013).

Huonosti erilaistunut kilpirauhassyöpä on peräisin follikulaarisesta- ja papillaarisesta kilpirauhassyövästä, joiden proliferaatio on korkea. Huonosti erilaistuneessa kilpirauhassyövässä on näkyvillä alkuperäisten syöpätyyppien follikkeliepiteelialkuisuus, jolloin solut ovat tyreoglobuliini- ja TTF-1 (thyroid transcription factor-1) positiivisia. Kasvain kasvaa nopeasti ja etäpesäkkeitä pystytään muodostamaan veriteitse eri puolelle kehoa (Joensuu et al., 2013).

Kilpirauhassyövän syntymiselle on ehdotettu kolme mallia. Ensimmäinen malli on monivaiheinen karsinogeneesimalli, joka viittaa siihen, että syövän synnyn ensimmäinen askel on geneettisen mutaation esiintyminen kilpirauhasessa, mikä johtaa erilaistumisen häiriintymiseen. Toinen kilpirauhassyövän syntymisen malli on sikiön solujen karsinogeneesimalli, joka ehdottaa, että erityyppiset kilpirauhassyövät ovat peräisin kilpirauhassoluista eri kehitysvaiheissa. Esimerkiksi erilaistumattomat syöpäkasvaimet ovat kehittyneet kantasoluista, kun taas erilaistuneet syöpäkasvaimet ovat kehittyneet kilpirauhasen erilaistuneista soluista. Kolmas malli kilpirauhassyövän synnylle on syöpä kantasolumalli, joka ehdottaa, että muutamalla solulla olisi kantasolujen ominaisuudet, jolloin ne kykenisivät tuottamaan kasvainsoluja. Nämä syövän kantasolut voivat syntyä normaalien kantasolujen geneettisten muutosten seurauksena. Kuva 1 havainnollistaa näitä kolmea kilpirauhassyövän muodostumismekanismia (Al-Suhaimi and Al-Khater, 2019).



Kuva 1. Yhteenveto kolmesta teoriasta syövän muodostumisesta kilpirauhasessa. A) kohta esittää normaalin kilpirauhasen solujen kehityksen. Kilpirauhasen kantasolu muuttuu ensin thyroblastiksi ja edelleen thyrosyytiksi. B) kohta esittää sikiön solujen karsinogeneesi mallin. Tälle on kaksi eri tapaa, kilpirauhasen kantasolu voi mutaation seurauksena muuntua ATC-soluksi, toisessa tavassa thyroblasti voi muuttua mutaation seurauksena joko papillaariseksi tai follikulaariseksi kilpirauhasen syöpäsoluksi. C) kohta esittää monivaiheista karsinogeneesi mallia, jossa thyrosyytti voi ensin muuttua mutaation seurauksena joko papillaariseksi tai follikulaariseksi kilpirauhasen syöpäsoluksi ja edelleen ATC-soluksi mutaation aiheuttamana. D) kohta puolestaan esittää syöpä kantasolumallia. Siinä kilpirauhasen kantasolu voi ensin muuttua syövän kantasoluksi mutaation seurauksena ja edelleen kilpirauhasen syöpäsoluksi (Suomennettu ja muokattu lähteestä Al-Suhaimi and Al-Khater, 2019).

3. Anaplastinen kilpirauhassyöpä

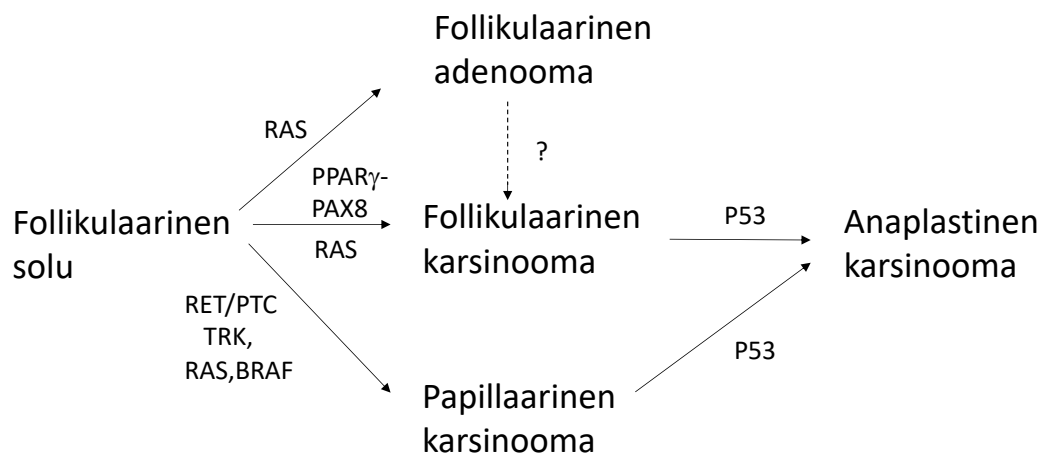
Anaplastinen kilpirauhassyöpä (ATC) on harvinainen ja kattaakin vain noin 1-2 % kaikista kilpirauhassyövistä. ATC:tä tavataan yleensä 60 ikävuoden jälkeen sekä hieman useammin naisilla, kuin miehillä. Tämä syöpätyyppi on todella pahanlaatuinen ja syöpäsolut ovat kapseloimattomia (Williams et al., 2016). Solut ovat kadottaneet kokonaan alkuperäiset biologiset ominaisuutensa. Erilaistumattomista soluista voidaan kuitenkin tunnistaa epiteelinen alkuperä, mutta tyreoglonuliini- ja TTF-1 värjäykset ovat negatiivisia (Joensuu et al., 2013). ATC:n syöpäsolut pystyvät ulottumaan laajalle alueelle, kuten ihoon, lihakseen, hermoon, verisuoniin, kurkunpään ja ruokatorveen (Williams et al., 2016). Kaukaisia etäpesäkkeitä pystytään muodostamaan, jo taudin varhaisessa vaiheessa keuhkoihin, maksaan, luihin ja aivoihin (Williams et al., 2016).

Histopatologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ATC:n kasvain koostuu hyvin epätyypillisistä soluista, joilla on lukuisia mitooseja ja jotka pystyvät muodostamaan erilaisia rakenteita. Vallitsevia rakenteita ovat yleensä sukkulamaisuus, sekä monitumaiset jättisolut ovat yleisiä. ATC ei kerää jodia toisinkuin useimmat syöpätyypit (Williams et al., 2016). Sillä aggressiivisista ATC soluista puuttuu natriumjodisymporritit, jotka kykenevät imemään jodia toisin kuin erilaistuneissa kilpirauhassyövissä (differentiated thyroid cancers, DTCs). Suurimmalla osalla ATC potilaista on metastasiaa ja elinajanodote on noin kuusi kuukautta diagnoosista, joten lisätutkimuksia sekä uusia hoitomuotoja tarvitaan kipeästi (Saini et al., 2019). ATC-solut eivät tuota tyroglobuliinia, joten tälle kasvaimelle ei ole tuumorimarkkereita, eivätkä solut reagoi kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) tukahduttamisviesteihin kovin hyvin (Sim Õ Es-Pereira et al., 2019).

Tämä syöpätyyppi on harvinainen, mutta sen osuus on yli 50 % kaikista kilpirauhasen kasvaimiin liittyvistä kuolemista (Sim Õ Es-Pereira et al., 2019). Anaplastinen kilpirauhassyöpä onkin yksi kuolettavimmista ihmisen syöpä kasvaimista (Shiraiwa et al., 2019).

3.1. Anaplastisen kilpirauhassyövän synty

Osa anaplastisista kilpirauhassyövistä syntyy papillaarisen kilpirauhassyövän pohjalta, sillä osasta ATC:stä löytyy erilaistunut papillaarinen karsinooman kohde (Joensuu et al., 2013). Mutaatiot p53-geenissä ovat hyvin yleisiä erilaistumattomissa syöpäsoluissa, vaikka ne eivät ole yleisiä erilaistuneissa syöpäsoluissa. Voitaisiin olettaa, että mutaatiot p53-geenissä olisivat tapahtuneet vasta alkuperäisen kasvaimen muodostumisen jälkeen. Mutaatiot-p53 geenissä voisi ajaa hyvänlaatuisen syöpäkasvaimen muuntumista pahanlaatuiseksi. ATC:stä on löydetty lisäksi muita mutaatioita, kuten BRAF-mutaatio papillaarisella osalla, RAS-mutaatio, PI3KCA- ja ALK-mutaatiot. Kuva 2 havainnollistaa ATC:n kehitystä ja ATC:n synnyssä tapahtuvaa tapahtumasarjaa (Williams et al., 2016). ATC:ssä on havaittu TERT-mutaatioita promoottorialueella sekä mutaatioita TP53:ssä (Kuhn et al., 2019).



Kuva 2. Geneettisiä muutoksia kilpirauhasen syövän synnyssä sen muuttuessa anaplastiseksi. Follikulaariseen kilpirauhasen soluun voi syntyä erilaisia mutaatioita, jotka muuttavat solujen ominaisuuksia. RAS-mutaatioita löytyy sekä follikulaarisesta adenoomasta, että follikulaarisesta karsinoomasta ja papillaarisesta karsinoomasta. PPAR γ -PAX8-mutaatioita löytyy kuitenkin vain follikulaarisesta adenoomasta. RET/PTC, TRK ja BRAF-mutaatioita löytyy papillaarisesta karsinoomasta. Mutaatiot P53 geenissä ajavat follikulaarisen karsinooman sekä papillaarisen karsinooman soluja erilaistumattomaksi synnyttäen anaplastista karsinoomaa. (Kuva suomennettu ja muokattu lähteestä Williams et al., 2016, teksti lähteistä Joensuu et al., 2013 ja Williams et al., 2016).

3.2. Syitä solujen erilaistumattomaksi ajautumiseen

Polycomb proteiini ryhmällä (polycomb group proteins, PcG) on tärkeä tehtävä biologisissa prosesseissa, kuten kromatiinin muokkauksessa, geenien transkriptiossa, solujen uusiutumisessa sekä erilaistumisessa. Useissa syövässä on löydetty PcG-jäsenten poikkeavaa ilmentymistä (Tong et al., 2019). Zeste-homologi 2 (zeste-homolog 2, EZH2) toimii histoni-lysiini-N-metyylitransferaasi. EZH2 kuuluu polycomb proteiini ryhmään sillä se on polycomb-repressiivisen kompleksi 2:n (polycomb repressive complex 2, PRC2) katalyyttinen osa. EZH2 toimii epigeneettisenä säätelijänä, jolloin se pystyy vaikuttamaan geenien ilmentymiseen, muuttamatta DNA-sekvenssiä. EZH2 katalysoi histoni H3:n trimetylaatiota lysiinissä 27 (H3K27me3) ja näin vaikuttaa kohdegeenien transkriptionaaliseen hiljentymiseen (Tsai et al., 2019).

H3K27me3-ilmentymistä on tutkittu kilpirauhasen anaplastisessa solussa. Sen ilmentyminen on todettu voimakkaasti normaalia suuremmaksi. H3K27me3:n ilmentyminen on sitä suurempaa mitä vähemmän solu on erilaistunut. Anaplastisissa kilpirauhasen syöpäsoluissa voidaan havaita normaalia suurempaa H3K27me3-ilmentymistä, joka lisää solujen tunkeutumista ja etäpesäkkeiden muodostumista imusolmukkeisiin, sekä syövän uusiutumisriskiä. H3K27me3-ilmentyminen syöpäsolussa voikin liittyä kilpirauhassyövän aggressiivisuuteen sekä sen muuntautumiseen erilaistumattomaksi. Histoneiden muokkaukset edistävät kasvaimen solujen heterogeenisyyttä. Niissä papillaarisen kilpirauhassyövän soluissa, joissa on TERT-mutaatio, voidaan havaita EZH2:n korkea ilmentyminen. Näillä kahdella onkogeenillä voi olla yhteys sekä toisiinsa että yhteys anaplastisen kilpirauhassyövän muodostumiseen (Tsai et al., 2019).

Wnt-signaalireitin toimiminen vaikuttaa syövän syntyyn. Signaalireitin toimiminen saa aikaan Wnt-molekyylin sitoutumaan reseptorikompleksiin. Sitoutuminen luo signaalireitin jatkumisen solussa, jonka seurauksena β -kateniini alkaa kertymään tumaan sitoutumalla TCF/Lef-transkriptiotekijöihin (Cong et al., 2004). Wnt-signaaloinnin on havaittu olevan normaalia aktiivisempi ATC soluissa verrattuna normaaliin kudokseen ja DTCs:een, aiheuttaen erilaistumattomia piirteitä ja edesauttamalla metastasiaa (Saini et al., 2019).

3.3. Anaplastisen kilpirauhassyövän ominaisuuksia

Kilpirauhasen syövän taustalla olevien geneettisten muutosten tunnistaminen tarjoaa perustan kohdennettujen hoitojen kehittämiseksi. Syövän ominaisuuksia on tärkeä tutkia ja tunnistaa. Tyrosiinikinaasireseptorigeenien uudelleenjärjestelyt ja BRAF:ää aktivoivat mutaatiot ovat yleisiä mutaatioita, jotka johtavat MAPK-signaalireitin aktivoitumiseen. Muut ei niin yleiset mutaatiot kuten PI3KCA-, PTEN- JA CTNNB1-mutaatiot vaikuttavat puolestaan PI3K/AKT- ja WNT- β -kateniini signaali reitteihin. Lisäksi geenien monistumiset pystyvät lisäämään genomisia tapahtumia, sillä usein niiden lähtökohtana on tyrosiinikinaasireseptoreja (receptor tyrosine kinase, RTK) koodaavien geenien kuten epidermaalisen kasvutekijän reseptoreiden (epidermal growth factor, EGFR) kopioiden lukumäärän kasvu (Garcia et al., 2019).

MET on transmembraaninen tyrosiinikinaasi, johon hepatosyyttinen kasvutekijä (hepatocyte growth factor, HGF) pystyy sitoutumaan. HGF:n sitoutuminen aktivoi tyrosiinikinaasidomeenin luoden autofosforyloinnin kautta useita ankkuroitumiskohtia Tyr 1349 ja Tyr 1356 SH2-domeeneja omaaville proteiineille. Nämä molekyylit toimivat solunsisäisinä muuntajina PI3K-AKT, RAS-MAPK ja STAT3-reiteillä, jotka vaativat MET-aktivaation. Aktivaatio edistää proliferaatiota, solujen eloonjäämistä ja migraatiota. MET ei ilmene normaaleissa kilpirauhassoluissa, mutta sitä on suuria määriä ATC:ssä. MET ylläpitää solujen kiinnityksetöntä sekä riippumatonta solukasvua sekä ylläpitää kulkeutumista ja tunkeutumista ympäröiviin kudoksiin. MET:in ilmentyminen ATC soluissa lisää niiden resistenssiä BRAF estäjälle. Vasta tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että MET-inhibiittorin PHA665752:n käyttö ATC soluissa esti voimakkaasti MAPK-reittiä. Inhibiittori esti solujen kiinnityksestä riippumattoman kasvu tavan sekä vähensi solujen migraatiota. Solujen lisääntyminen ei kuitenkaan vähentynyt inhibition kautta. MET:n lisääntynyttä määrää ATC soluissa tulee tutkia vielä lisää (Garcia et al., 2019).

Tyrosiinikinaasireseptoriin kuuluva anaplastinen lymfoomakinaasi (anaplastic lymphoma kinase, ALK) sijaitsee kromosomin 2 lyhyessä käsivarressa paikassa 2p23. Fosforyloitunut sekä aktivoitunut ALK säätelee solujen lisääntymistä, selviytymistä ja erilaistumista hermoston kehityksen aikana. ATC:ssä ALK on fuusioitunut erilaisten onkogeenin kanssa, kuten nukleofosmiinin (nucleophosmin, NPM), echinoderm microtubule-associated protein like 4:n (EML4) ja Trk-fuusioituneen geenin kanssa (Trk-fused gene, TFG). Fuusio eri onkogeenin kanssa syntyy ALK-geenin 3'-pään fuusiosta eri geenin 5'-pään kanssa (Yao et al., 2013). Erilaisia ALK-fuusio-onkoproteiineja (X-ALK) voi syntyä useita erilaisia, johtuen ALK-kinaasin aktivoitumisesta. Syntyneet onkoproteiinit pystyvät edistämään pahanlaatuisten kasvainten syntyä kilpirauhassyövässä (Chou et al., 2015).

Ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasi (TERT)-geeni koodaa telomeraasin katalyyttistä yksikköä. Tämä katalyyttinen yksikkö ja RNA:n komponentti pitävät yllä kromosomien eheyttä pidentämällä telomeerejä. Telomeraasi ilmentyy ja on aktiivinen alkion ituradassa ja kantasoluissa, mutta se vaimennetaan soluissa postnataalisti. Syöpäsoluissa somaattiset mutaatiot promoottorialueella saavat aikaan TERT:in aktivoitumisen uudelleen, mikä puolestaan estää telomeraasin lyhentymisen. Tällöin solut pystyvät jakautumaan rajattomasti. TERT:in uudelleen aktivoitumisessa on löydetty kaksi toistuvaa mutaatiota kilpirauhassyövässä. Mutaatiot sijaitsevat 124 ja 146 emäsparia ylävirtaan ATG-translaation aloituskohdasta. Nämä mutaatiot tunnetaan nimillä C228T (chr5, 1 295 228 C > T) ja C250T (chr5, 1 295 250 C > T). Nämä mutaatiot nostavat TERT-promoottorin transkriptioaktiivisuutta luomalla aloituskohtia "(T/A)TCC" E-kahdellekymmenellekuudelle (E-twenty-six, ETS) transkriptioerheelle. Tapahtumaa voidaan säädellä MAPK-signaaloinnin avulla. TERT-promoottorimutaatiot, johtavat TERT-mRNA-ilmenemistasojen nousuun verrattuna ei mutatoituneeseen soluun. Tuore tutkimus on löytänyt ATC:stä kaksi TERT-promoottorin mutaatiota c.-124C > T:n ja c.-146C > T:n. Kyseisiä mutaatioita löytyi tutkimuksessa huomattavasti enemmän ATC:stä sekä huonosti erilaistuneesta kilpirauhassyövästä, kuin muista kilpirauhasen syövän tyypeistä. TERT-mutaatio enteileekin yleensä huonoa ennustetta (Panebianco et al., 2019).

Syövän immuunivalvonta on tärkeä suojausmekanismi estämään syövän kasvua. Täten sillä on keskeinen rooli syövän syntymisessä ja syöpäsolujen tunnistamisessa sekä niiden kasvun estämisessä immuunimekanismien avulla. Luontaiset tappajasolut pystyvät tunnistamaan sekä tappamaan syöpäsolut, jonka jälkeen makrofagit pystyvät syömään kasvainsolujen osat ja näin hävittämään syöpäsolut. Syöpäkasvaimessa solut pystyvät välttämään immuunituhoa. Kasvaimen mikroympäristön immuunisolut (immune cells in tumor microenvironment, TME) ovat aktivoituneet syöpäkasvaimessa, ja erittävät proinflammatorisia sytokiineja sekä kemokiineja, jotka puolestaan estävät kasvainsolujen lisääntymistä. Syöpäsolut pystyvät tuottamaan erikoistuneita antigeenejä, joiden avulla ne tunnistavat niiden eliminointiin osallistuvat immuunivasteen toimijat. Tämä heikentää TME soluja ja auttaa syöpäsoluja pääsemään pois immuunivalvonnasta (Arum et al., 2010). Tuumoriin liittyvien makrofagien (TAM) tiheys muuttuu kilpirauhasen eri syöpätyypeissä. Erityisesti anaplastisilla kilpirauhassyöville on korkein TAM:ien tiheys mikroympäristön immuunisoluissa. TAM-solujen määrä puolestaan korreloi huonomman syöpäennusteen kanssa. TAM:t pystyvät edistämään ihmisen kilpirauhasensyövän solulinjojen metastasiaa CXCL8/IL-8-erityksen kautta. PTC:ssä TAM:ien esiintyminen on huomattavasti alhaisempaa (Jung et al., 2015).

Jänniteherkillä ionikanavilla (voltage-gated ion channels) on suuri merkitys eri syövässä, kuten anaplastisessa kilpirauhassyövässä. Ionikanavat liittyvät syövässä kasvaimen proliferaatioon, muuttoliikkeeseen sekä etäpesäkkeiden syntyyn. Ca^{2+} pystyy aktivoimaan jänniteherkkiä ionikanavia nimeltään Cl^- kanavat (CaCCs). Anoctamin-1 (ANO1) kuuluu CaCCs kanaviin. Tällä kanavalla on merkitystä erilaisissa fysiologisissa prosesseissa. ANO1 pitää yllä nesteen eritystä, säätelee solumäärää sekä tukee ei-neuronaalisten ei-lihaksisten Cajal-solujen ja sileiden lihassolujen supistumista lisäkiveksissä ja munajohtimessa. ANO1:tä tavataan tiettyjen kudosten solukalvoilla. Sen lisääntynyt ilmentyminen ATC:ssä edistää pahanlaatuisten solujen migraatiota ja invaasiota. Tutkimukset ovat todistaneet, että ANO1:n ekspressio on tehostunut vain edistyneen vaiheen, kaikista pahanlaatuisimmassa ATC kasvaimessa. Kuitenkaan ei ole vielä selvää, miten ANO1-geenin monistuminen ja mutaatio tapahtuvat. Voi olla mahdollista, että ANO1 tukee anaplastisten solujen migraatiota sekä metastaaseja, sillä se säätelee solumäärää. (Kim et al., 2019).

3.4. miRNA:n rooli syövässä

Mikro-RNA (miRNA) ovat noin 22 nukleotidia pitkiä RNA-ketjuja, jotka eivät koodaa proteiineja. miRNA:t pystyvät kuitenkin vaikuttamaan geenien ilmentymiseen nostamalla lähetti-RNA:n (mRNA) translaatiota tai auttamalla saamaan mRNA:sta kestävämmän. miRNA poikkeava ilmentyminen voi vaikuttaa syövän syntymiseen. Osa miRNA:ista tiedetään toimivan onkogeneinä, jolloin ne voivat olla yli-ilmentyneinä syöpä kasvaimessa. Toisaalta osa miRNA:ista pystyvät vaikuttamaan onkogeneeseen kasvaimen heikentäjänä. Tiedetyt miRNA:t vaikuttavat ulkoisiin tekijöihin, jotka pystyvät mukauttamaan kasvaimia. Tällöin vuorovaikutuksessa keskenään ovat immuunijärjestelmä ja syöpäsolut. miRNA:n vaikutuksesta syntyneen proteiinin pitoisuus pystyy määräämään, onko tietyn miRNA:n vaikutukset solussa kasvainta tukevia vai kasvainta heikentäviä. Esimerkkejä onkogeenisistä miRNA:ista ovat miR-17-92, miR-21 ja miR-155. miRNA:t jotka on todettu toimivan kasvaimen heikentäjinä ovat esimerkiksi miR-34, miR-15 ja miR16 (Bender et al., 2018).

3.4.1. miRNA:n rooli anaplastisessa kilpirauhassyövässä

miRNA:t pystyvät toimimaan joko onko-miRNA:na tai tuumorin estäjänä, sillä miRNA:t pystyvät sitoutumaan kohde-mRNA:iensa 3'päähän ei-koodaavaan alueeseen (3'-untranslated regions, 3'-UTR), mikä voi aiheuttaa geenien hiljentymistä tai translaation estämistä (translational repression). Useat eri miRNA:t ovat säädeltyinä ATC:ssä. Tuoreessa tutkimuksessa on todettu, että ATC:ssä tripartite motif 8:n (TRIM8) on miR-182: kohde. miR-182 pystyy säätelemään negatiivisesti TRIM8 tuottoa sitoutumalla kohde mRNA:nsa 3'-UTR:ään. miR-182 voi toimia onkogeneeninä, ja ATC:ssä sen tuotto on lisääntynyt. miR-182 inhiboi TRIM8:aa, joka voisi toimia kasvaimen vaimentimena. Kohonneet miR-182 tasot pystyvät lisäämään solujen kasvua ja lisääntymisnopeutta. miR-182:n kohdistuessa suoraan TRIM8:aan 3'-UTR:ään lisää kasvaimen solujen kemoresistenssiä sisplatiinille, ja näin parantaa solujen elinkelpoisuutta (Liu et al., 2017).

miR-650 tuotto on yli-ilmentynyt anaplastisessa kilpirauhassyövässä verrattuna PTC:hen ja normaaleihin kilpirauhasen soluihin. miR-650 lisää syöpäsolujen migraatiota ja invaasiota muihin kudoksiin. ATC:ssä miR-650:n kohde on seriini-treoniini proteiini fosfataasi 2-katalyyttinen alfa alayksikkö (serine-threonine protein phosphatase 2 catalytic subunit, PPP2CA). Lisääntynyt miR-650:n säättää PPP2CA ilmentymistä alas. PP2A on seriini-treoniinifosfataasi. Tämä proteiini katkaisee fosfaatin proteiinien seriini- ja treoniinitähteistä. PP2A:ta voi esiintyä dimeerimuodossa sekä trimeerimuodossa. Dimeerimuoto koostuu rakenteellisesta A-osasta ja katalyyttisestä C-alayksiköstä. Trimeerinen muoto koostuu rakenteellisesta A-osasta, säätelevästä B-osasta ja katalyyttisestä C-alayksiköstä. PPP2CA koodaa PP2A:n katalyyttisen C-alayksikön alfa muotoa. PP2A säätelee erilaisia biologisia prosesseja ja pystyy toimiaan kasvaimen vaimentimena sekä migraation ja invaasion estäjänä. miR-650:n estäessä PPP2CA:n ilmentymistä estää se PP2A:n vaikutuksia syöpäsoluille. PP2A:ta voidaan mahdollisesti palauttaa sitä aktivoivilla lääkkeillä tai vähentämällä PP2A:n estäjien vaikutusta (Orlandella et al., 2019).

3.5. Anaplastisen kilpirauhassyövän oireet

Syöpäkasvain voi suurentua kilpirauhasessa vuosia. Kipeän massan muodostuessa sen kliiniset vaikutukset voivat olla nopeita. Kasvain pystyy tunkeutumaan kilpirauhasesta vierekkäisiin rakenteisiin aiheuttaen käheyttä, hengitys- ja nielemisvaikeuksia. Kasvaimen päällä oleva iho on usein lämmin ja värjäntynyt. Kasvaimen kohta voi olla aristava ja se voi olla kiinnittyneenä vierekkäisiin rakenteisiin. Alueelliset etäpesäkkeet voivat olla laajentuneita (Williams et al., 2016). Kipu kaulan alueella johtuu yleensä juuri nopeasti kasvavasta ATC:stä, sillä useimmiten kyhmy ei aiheuta kipua (Joensuu et al., 2013).

3.6. Anaplastisen kilpirauhassyövän mahdolliset hoidot

Hoidot tulisi aloittaa mahdollisimman nopeasti, ennekuin kasvain kasvaa liian suureksi, jolloin se voi aiheuttaa tukehtumista. Yleensä ensimmäisenä hoitotoimenpiteenä on leikkaus, jolloin kasvain poistetaan kaulasta kirurgisesti, jos se on mahdollista (Williams et al., 2016). Leikkaus on mahdollinen, jos kasvain ei ole levinnyt muihin kudoksiin (Joensuu et al., 2013).

Leikkauksen jälkeen syöpää hoidetaan ulkoisella säteilytyksellä sekä kemoterapialla (Williams et al., 2016). Yleisiä ATC:ssä käytettyjä kemoterapialääkkeitä ovat taksaanit esimerkiksi paclitaxel tai docetaxel, antrasykliinit kuten doxorubin ja platinayhisteet kuten sisplatiini. Eri kemoterapialääkkeillä on erilaisia vaikutustapoja. Doxorubicin aiheuttaa solukuoleman topoisomeraasi II:n avulla, jolloin DNA:n kaksoisjuoste hajoaa. DNA synteesi hidastuu tai saattaa loppua kokonaan. Paclitaxel ja docetaxel toimivat puolestaan solun mitoosin eli jakautumisen estäjänä. Sisplatiini häiritsee solunjakautumista ja aiheuttaa kasvainsolujen solukuoleman eli apoptoosin (Rao et al., 2017), (Swift et al., 2006), (Lopez et al., 2007). Kuitenkin näiden aggressiivisten hoitojen tulokset ovat olleet huonoja eikä niiden avulla vuoden eloonjäämisaste ole ylittänyt 20-30 % (Williams et al., 2016).

miRNA:lla voi olla suurta merkitystä tulevaisuuden syöpähoidoissa. miRNA:ta tutkitaan yhtenä biomarkerina syövän ilmentämiseen, ennusteeseen ja luokitteluun. miRNA:t pystyvät tukemaan kemoterapien ja sädehoidon vasteita, jolloin niiden käyttö tarkkoina hoidonkohteina voisi antaa hyviä tuloksia (Bender et al., 2018). ATC ei yleensä tue syövän tavanomaisia hoitomuotoja, joten hoitona voisi toimia lääkkeet, jotka kohdistuvat spesifisiin onkogeeneisiin mutaatioihin kuten tyrosiinikinaasi inhibiittorit (TKI) ja immuunijärjestelmää muokkaavat lähestymistavat (Sim Õ Es-Pereira et al., 2019).

Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto ovat hiljattain hyväksyneet yhdistelmähoidon dabrafenib:illä, joka toimii BRAF-estäjänä sekä trametinib:illä, joka toimii MEK-estäjänä. Yhdistelmähoidoa voidaan käyttää niiden potilaiden hoitoon, joilla on leikkaamaton kasvain eikä muodostettuja metastaaseja sekä potilaiden ATC soluista tulee löytyä BRAFV600E-mutaatio. Hoito on tuottanut tuloksia ja onkin tärkeää tuntea ATC:n taustalla oleva mutaatio (Abbasifarid et al., 2019).

3.6.1. Transformoivan kasvutekijän vaikutukset

Transformoivan kasvutekijä (transforming growth factor, TGF- β 1) on kaikkialla läsnä oleva sytokiini, joka vaikuttaa syöpäsolujen jakautumiseen sekä tunkeutumiskykyyn vaikuttamalla solun signaalointiin. Se ilmenee soluissa kolmena erilaisena muotona TGF- β 1, TGF- β 2 ja TGF- β 3. Normaalisissa kilpirauhasen kudoksissa kaikkien kolmen muodon ilmentyminen on hyvin vähäistä. Syöpäkasvaimessa kaikki nämä muodot ovat tavallista aktiivisempia. TGF- β ilmenee ja erittyy normaalisti tyrosyyteistä, ja se toimii kilpirauhassolun kasvun estäjänä. TGF- β 1 voikin toimia kasvaimen esiasteessa tuumorin estäjänä, mutta tuumorin promoottorina kasvaimen synnyn myöhäisemmissä kasvun vaiheissa. Geneettisten muutosten seurauksena näiden TGF- β 1:n vastakkaisten toimintojen välinen tasapaino muuttuu, mikä johtaa kasvaimen synnyn etenemiseen. TGF- β 1:n liiallinen ilmentyminen saa anaplastiset syöpäsolut selviytymään paremmin sekä lisää solujen migraatiota ja invaasiota. Onnistunut TGF- β 1 signaalointi vaaditaan, syöpäsolujen onnistuneelle leviämiseen. TGF- β on fysiologinen kilpirauhasen solujen säätelijä erilaistumisessa ja proliferaatiossa (Sun et al., 2017).

Tuore tutkimus kertoo, että TGF- β 1:n translaation tukahduttaminen RNAi-geenihiljennyksellä (small interfering RNA, siRNA) vähensi solujen migraatiota, invaasiota, proliferaatiota ja lisäsi apoptoosia, eli esti kasvaimen kasvua, mutta ei kuitenkaan merkittävästi estänyt etäpesäkkeiden muodostamista ATC:ssa. TGF- β 1:n inhibiitio yhdessä muiden etäpesäkkeille kohdennettujen hoitojen kanssa voisi olla tehokas menetelmä anaplastisen kilpirauhassyövän hoidossa. (Sun et al., 2017).

3.6.2. MADD geenin vaikutus

Syöpäsoluista on tunnistettu IG20-geenin eri tavalla tuotettu silmukoitu isomuoto MADD, joka on välttämätön syöpäsolun selviytymiseen ja sen määrä onkin kohonnut syöpäsoluissa. MADD-geeni aktivoi MAPK:n, jonka johdosta kuoleman domeeni proteiini aktivoituu. Lisäksi MADD-geeni auttaa syöpäsoluja selviytymään paremmin aktivoimalla TNF α -signalointireitin. MADD pystyy aktivoimaan MAPK:n Grb2:n ja Sos1/2 avulla, jolloin se estää TNF α -signalointi välitteistä solujen apoptoosia. TNF α on multifunktionaalinen sytokiini, joka pystyy solujen kestävyuden lisäksi edistämään syöpäsolujen migraatiota, invaasiota ja angiogeneesiä eli verisuonten muodostumista uudelleen kasvaimen ympärille. Papillaarisessa syöpässä soluissa oleva TNF α saa aikaan epiteeli-mesenkymaalisen siirtymän (epithelial-mesenchymal transition, EMT) aktivoitumisen. Tämä saa aikaan epiteelisolujen erilaistumisen liikkuvaksi mesenkymaalisoluksi, jotka pystyvät leviämään sekä muodostamaan sekundaarisen kasvaimen (Saini et al., 2019).

MADD geenin hiljentäminen siRNA:lla heikentää ATC solujen lisääntymiskykyä sekä migraatiota. Geenin hiljentäminen johti EMT:n estämiseen soluissa. ATC solun lisääntynyt Wnt-signalointi vaikuttaa β -kateniiniin, joka pystyy puolestaan säätelemään useita EMT:hen liittyviä transkriptiotekijöiden ilmentymistä kuten Twist, Slug ja Snail241. β -kateniinilla onkin tärkeä rooli ATC:n synnyssä, sillä se on osittain vastuussa EMT:n aktivaatiosta. Hiljennetty MADD estää TNF α -välitteistä beeta-kateniinin aktivaatiota kohdistumalla TNF α /ERK/GSK3 β -akselille ja tällä tavoin estää EMT-aktivaation. On olemassa vain muutamia molekyyliä, jotka korreloivat ATC solujen migraatiossa ja invaasiossa. Laminin- γ -2 (LAMC2) korreloi ATC:n kasvun, migraation ja invaasion kanssa muuntelemalla EGFR-signalointia. Histoni deasetylaasin estäminen estää ATC-solujen migraatiota ja tunkeutumista. Näiden molekyylien rooli solujen metastaasissa on kuitenkin vielä epäselvä. MADD hiljentämistä ja sen mahdollista hyödyllisyyttä ATC:n hoidossa tulee vielä tutkia (Saini et al., 2019).

3.6.3. RYBP proteiinin vaikutus

ATC:llä on hyvin suuri kemo- ja radioresistanssi, mikä on yksi suurimmista esteistä sen hoidossa. Tästä syystä resistanssia säätelevien biomarkkereiden tutkiminen on todella tärkeää. Rengas1 ja YY1 sitova proteiini (ring1 and YY1 binding protein, RYBP) kuuluu PcG-proteiini perheeseen. RYBP ilmentyy heikosti ATC-kudoksissa ja soluissa. RYBP:n liiallinen ilmentynyt solussa toisaalta heikensi ATC-solujen proliferaatiota, invaasiota ja sisplatiiniresistenssiä (Tong et al., 2019).

Epidermaalinen kasvutekijä reseptori kuuluu reseptori tyrosiini kinaasi perheeseen. EGFR voi säädellä ligandien, esimerkiksi epidermaalisen kasvutekijän (epidermal growth factor, EGF) ja TGF:n vaikutuksia solun sisällä. EGF:n sitoituessa reseptoriinsa voi se aiheuttaa useita erilaisia signaali reittejä (Jorissen et al., 2003). Kasvutekijöillä ja niiden reseptoreilla on tärkeä rooli syövän etenemisvaiheessa. ERK proteiini toimii yhtenä avainproteiineista EGFR-signalointireitillä. Tämä proteiini pystyy säätelemään erilaisia solutoimintoja aktivoimalla eri signaalitekijöitä. RYBP tekee EGFR/ERK-reitin tehottomaksi vähentämällä fosforylaatiota, mikä heikentää omalta osaltaan ATC-soluja estämällä solujen lisääntymistä, tunkeutumista ja sisplatiiniresistenssiä. RYBP:n säätely ATC:n hoidossa voi olla lupaava menetelmä (Tong et al., 2019).

3.6.4. Tyrotropiinin ja tyrotropiini reseptorin vaikutukset

Tyrotropiini (tyreoidea stimuloiva hormoni, TSH) on tärkeä kilpirauhasen toiminnansäätelijä. Täten tyrotropiinin sekä sen reseptorin (tyreoidea stimuloivan hormonin reseptori, TSHR) vaikutuksia anaplastisen kilpirauhassyövän syntyyn on tutkittu. TSHR kuuluu reseptoriperheeseen, joilla on seitsemän kalvon läpäisevää osaa (7-TMS). TSHR-geeni on korkeasti ilmentynyt erilaistuneissa kilpirauhassyövissä, toisinkuin anaplastisessa kilpirauhassyövässä, missä sen ilmentyminen on vähäistä tai puuttuu kokonaan (Gustavsson et al., 1996).

TSHR:n vaikutusta ATC:n kasvuun on tutkittu transfektoimalla kilpirauhasen syöpäsolut TSHR-cDNA:lla, joka koodaa TSHR:ää. TSH:n signaalin tullessa lisääntyneet TSHR:t vastaanottavat signaalia johtaen kasvaimen hitaampaan kasvuun (Gustavsson et al., 1996).

3.6.5. JAK/STAT3 ja NF κ B signaalireittien vaikutukset

Tutkimukset syöpäkantasoluista ovat löytäneet niiden olevan vastuussa syöpäsolujen metastaasista, uusiutumisesta sekä hoitojen vaikutuksista. CSC:t ovat pieni joukko syöpäkudoksessa, jotka pystyvät uusiutumaan itsenäisesti tai saavat aikaan ei-CSC:t tuottamaan heterogeenisiä kasvaimia. CSC solut ovat erittäin vastustuskykyisiä syövän kemo- ja radiohoidoille. Tästä syystä on lähdetty tutkimaan anaplastisen kilpirauhassyövän syöpäkantasoluja (ATC-CSCs) sekä niiden kinaaseja, sillä ne ovat tärkeitä solun signalointireiteillä, joita voidaan estää erilaisilla yhdisteillä (Shiraiwa et al., 2019).

Käyttämällä pientä häiritsevää siRNA:ta estämään eri kinaaseja ATC-CSC soluissa todettiin, että JAK-SAT3- ja NF κ B-signaalireitillä on hyvin tärkeä rooli CSC solujen toiminnoissa anaplastisessa kilpirauhassyövässä. STAT3-estäjä Cucurbitacin I:n pystyi estämään solujen muodostumista sekä STAT3-estäjän käyttö lisäsi solujen herkkyyttä kemo- ja radiohoidoille. Estäminen ei kuitenkaan vaikuttanut säännölliseen solujen kasvuun. STAT3-estäjän käyttö sai erilaisen vasteen PTC soluissa, sillä kasvain syntyi tehokkaammin STAT3-estäjän käytön jälkeen, mikä kertoo siitä, että STAT3 voi toimia kasvaimen estäjänä PTC-CSC soluissa. Erilainen STAT3-toiminto ATC:n ja PTC:n välillä voi viitata siihen, että STAT3-estäjällä voidaan mahdollisesti estää PTC:tä muodostumista ATC:ksi (Shiraiwa et al., 2019).

NF κ B-signaalireitillä on tärkeä rooli ATC:ssä. Sillä NF κ B-signalointi aktivoituu ATC:n CSC soluissa, sekä kaikissa muissa ATC:n soluissa. Vasta tehty tutkimus on osoittanut, että NF κ B-estäjällä voidaan tukahduttaa CSCs:n toimintoja, tällöin NF κ B-estäjän sekä kemoterapia hoitojen yhdistelmä voisi olla hyvä hoitomenetelmä ATC:lle (Shiraiwa et al., 2019).

ATC soluissa on tunnistettu tekijöitä, joiden ilmentyminen rikastaa CSCs soluja ja niiden ominaisuuksia. Aldedydidehydrogenaasi (ALDH) aktiivisuus on suuri sellaisissa ATC:n soluissa, joissa CSC:t muodostavat voimakkaasti kasvaimia. ALDH:n aktiivisuutta voidaan käyttää merkinä CSCs soluista, vaikka sillä itsellään ei ole toiminnallista roolia. JAK/STAT3-signaloitireitti ei kuitenkaan säädellyt ALDH:n aktiivisuutta. Lisätutkimuksia ALDH-aktiivisuuden säätelyn selventämiseksi ATC-CSC:ssä tarvitaan (Shiraiwa et al., 2019).

3.6.6. ATP:tä sitovien kasetti transporttereiden ja eri signaalireittien vaikutukset

ATP-binding cassette transporters (ABC) toimivat effluksipumppuina, ja niillä on ehdotettu olevan merkitystä ATC:n suuressa resistenssissä kemoterapia-hoitoihin. Ihmisellä genomissa on 49 ABC-geeniä, jotka on luokiteltu eri alaryhmiin. ABC-kuljettajat pystyvät siirtämään substraatteja solujen plasmamembraanien tai solunsisäisten kalvojen läpi niiden sähkökemiallisen gradientin suuntaan vastaan ATP-hydrolyysin energian avulla. Näiden kuljettajien tehtävänä on säädellä pienten molekyylien solutasoja ja osallistua erilaisiin fysiologisiin prosesseihin. ABC-kuljettajat pystyvät poistamaan solusta syöpävastaisia lääkkeitä ja näin lisäävät syöpäsolujen resistenssiä kemoterapiahoitolle (Abbasifarid et al., 2019).

Eri-ABC kuljettajia on tutkittu ja huomattu, että ABCC1- ja ABCG2-pumput ovat kaikista eniten ilmentyneet ATC:ssä. ABCB1:llä oli seuraavaksi suurin ilmentyminen. Näillä ABC-kuljettajilla on suuri rooli ATC:n resistenssissä kemohoitoja vastaan. Syöpälääke doxorubicin toimii substraattina kaikille tärkeimmille tuotetuilla ABC-kuljettajille ATC:ssä. Docetaxel, paclitaxel ja sisplatiini ovat puolestaan substraatteja joko ABCB1:lle tai ABCG2:lle. Erilaiset ABC-kuljettavat pystyvät ilmentymään yhtäaikaaisesti ATC:ssä mikä puolestaan lisää sen vastustuskykyä yksittäiselle aineelle ja voi luoda vastustuskyvyn useille syöpälääkkeille (Abbasifarid et al., 2019).

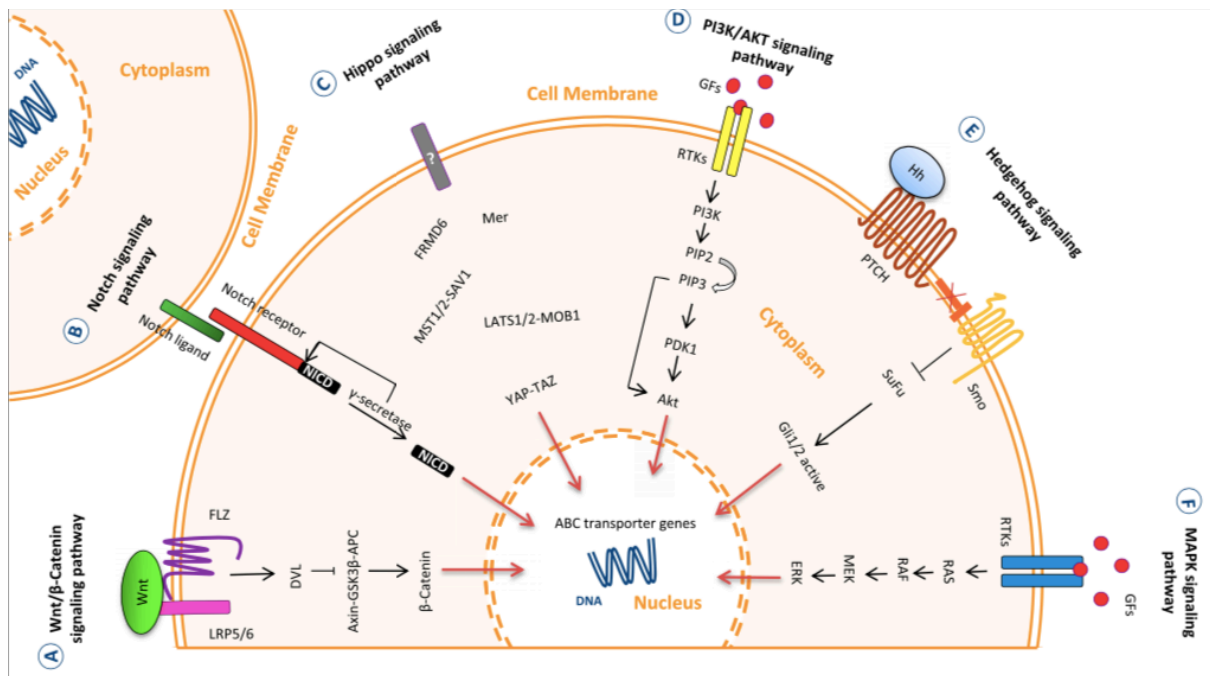
ATC:n CSC:t vaikuttavat ABC-kuljettajiin. Ne ilmentävät voimakkaasti ABCG2:ta, joka puolestaan lisää ATC:n kemohoidon resistenssiä. Eri signalointireitit aktivoivat ABC-kuljettajien geenien ilmentymistä ja siten pystyvät kehittämään syövän resistenssiä lääkaineille. Näihin signalointireitteihin kuuluvat fosfatidyliinositoli-3-kinaasi/proteiini kinaasi B (PI3K/Akt)-signaalireitti, MAPK-signaalireitti, Hedgehog-signaalireitti, Wnt/ β -katenin-signaalireitti, Notch-signaalireitti ja Hippo-signaalireitti. Nämä vaikuttavat ABCC1, ABCG2 ja ABCB1 ABC-kuljettajien geenien ilmentymiseen. Nämä kaikki signalointireitit osallistuvat ATC:n syntyyn (Abbasifarid et al., 2019).

Wnt/ β -kateniini-signaalointireitti (kuva 3 A) alkaa Wnt-ligandin sitoutuessa frizzled-reseptoriin, johon on sitoutuneena sitä avustavat reseptorit LRP5 ja LRP6. Tämä johtaa dishevelled proteiinin (DVL) aktivoitumiseen. Aktivoitunut DVL estää Axin-GSK3 β -APC-kompleksia, jolloin β -kateniinia ei hajoteta ja se pystyy siirtymään tumen sisälle. Tumassa β -kateniini voi säädellä Wnt-kohdegeenejä. Notch-signaalireitti (kuva 3 B) alkaa Notch ligandin sitoutumisella Notch reseptoriin, mikä aikaansaa reseptorin osan, jota kutsutaan NICD:ksi irtoamaan γ -sekretaasin avulla. Irrotettu NICD pääsee näin kulkeutumaan tumaan, missä se liittyy Notch-kohdegeeneihin. Hippo-signaalireitin (kuva 3 C) efektoreita ovat Mer, FRMD, MST1/2, SAV1, LATS1/2 ja MOB1A. Efektorit saattavat osallistua transkriptionaalisten

koaktivaattoreiden YAP:n ja TAZ:n fosforylaatioon, ja sitä kautta niiden aktiivisuuteen. Signaalireitin ollessa passiivinen YAP ja TAZ pääsevät tuman sisälle säätelemään Hippo-signaalintireitin kohdegeenejä. PI3K/AKT-signaalintireitti (kuva 3 D) alkaa GFs sitoutuessa RTKs reseptoriin, joka aktivoituu. Aktivoitu reseptori aktivoi PI3K:n fosforyloimalla sen. Fosforyloitu PI3K saa PIP2:n tuottamaan PIP3:ta. Tuotettu PIP3 aktivoi Akt:n fosforyloimalla. Aktivoitu Akt pystyy kulkeutumaan tuman sisälle ja vaikuttamaan siellä kohdegeeniensä säätelyyn. Hedgehog-signaalireitti (kuva 3 E) alkaa Hh-ligandin sitoutumisella, jolloin PTCH1 reseptori ei enää estä Smo:ta. Tämä puolestaan johtaa Gli $\frac{1}{2}$:n poistumiseen Hh-reitin SuFu-säätelijästä. Säätelystä vapautuneet Gli-proteiinit pystyvät matkaamaan tuman sisälle ja vaikuttamaan siellä Hh-kohdegeenien ilmentymiseen. MAPK-signaalireitti (kuva 3 F) alkaa GFs:n sitoutumisella RTKs reseptoriin, mikä saa aikaan RAS:n fosforylaation ja aktivaation. Aktivoitu RAF fosforyloi MEK:n, joka puolestaan fosforyloi ERK-efektorin. Fosforyloitu ERK voi kulkea tumaan ja vaikuttaa siellä kohdegeeniensä ilmentymiseen. Signaalintireitit ovat havainnollistettu kuvassa 3 (Abbasifarid et al., 2019).

Epidermaalisella kasvutekijällä on vaikutuksia ABC-kuljettajiin. Kasvutekijänä se pystyy muokkaamaan ABCG2-kuljettajan ilmentymistä. Tyrosiinikinaasi-inhibiittori muuntaa EGFR:n kinaasi aktiivisuuden inaktiiviseksi. Tämä aiheuttaa ABCG2:n siirtymisen pois plasmamembraanista, mikä puolestaan lisää solujen doxorubicin herkkyyttä. EGFR saattaa vuorovaikuttaa PI3K/Akt- ja MAPK-signaalireittien kanssa. Muiden aiemmin mainittujen signaalireittien roolia ABC-kuljetusgeenien ilmentymisessä ei ole vielä selvitetty (Abbasifarid et al., 2019).

ABC-kuljettajia on suuri joukko ja muilla tämän perheen jäsenillä voi olla oma roolinsa ATC:n suureen resistenssiin kemoterapiaa vastaan. Lisätutkimukset ATC solujen ABC-kuljettajista auttaa valitsemaan oikeat lääkkeet. Muokkaamalla ABC-kuljettajien ilmentymistä niihin vaikuttavien signaalintireittien avulla voidaan mahdollisesti saada parempia hoitovasteita (Abbasifarid et al., 2019).



Kuva 3. Eri signaalireittien merkitys ABC-kuljettaja geenien tuotantoon ja sen vaikutukset ABC-kuljettajien ilmentymiseen. A) kohta sisältää Wnt/ β -kateniini-signalointireitin. B) kohta sisältää Notch-signaalireitin. C) kohta sisältää Hippo-signaalireitin, jota ei kuvata tässä kuvassa sen tarkemmin. Esitetty on kuitenkin reitille oletetut efektorit. D) kohta sisältää PI3K/AKT-signalointireitin. E) kohta sisältää Hedgehog-signaalireitin. F) kohta sisältää MAPK-signaalireitin. Kaikki esitetyt signalointireitit pystyvät vaikuttamaan tumassa ABC-kuljetusgeenien ilmentymiseen. Esitetyt signalointireitit perustuvat kaikkiin syöpätutkimuksiin eivätkä pelkästään ATC:n tutkimuksiin. (Suomennettu ja muokattu lähteestä Abbasifarid et al., 2019).

3.6.7. Erilaistuneiden kilpirauhassyöpäsolujen ominaisuuksien vaikutukset anaplastiseen kilpirauhassyöpään

ATC:n synnyn ymmärtämistä sekä hoidon kehittämistä varten on tutkittava DTC soluissa tapahtuvia muutoksia. Cancer Genome Atlas (TCGA) on ehdottanut papillaarisella kilpirauhassyövällä olevan kaksi molekyyliatyyppiä, BRAF^{V600E}- ja RAS-alatyypit. Papillaarisella kilpirauhassyövälle on todettu kolmas molekyyliatyyppi, ei-BRAF-ei-RAS-alatyyppi (NBNR), joka liittyy follikulaarisiin kilpirauhaskasvaimiin. Näiden molekyyliatyyppien geenejä voidaan kutsua ajautumisgeeneiksi DTC:ssä sekä ATC:ssä (Yoo et al., 2019).

Uudessa tutkimuksessa on selvitetty ATC:n genomisia muutoksia sekä transkriptiota. ATC:ssä TERT on yleisin mutatoitunut geeni BRAFV600E- ja RAS-mutaatioiden lisäksi. TERT:n aktivoituminen syöpäsolussa johtuu pistemutaatiosta sen promoottorialueella sekä sen rakenteellisesta uudelleenjärjestelystä. Useiden onkogeneien yhteismutaatiot kuten AKT1/PIK3CA:n tai EIF1AX:n mutaatiot BRAF^{V600E}:n tai RAS:n mutaatioiden kanssa ovat yleisiä ATC:ssä. Yhteismutaatioiden avulla voidaan ennustaa kilpirauhassolujen etenemistä erilaisilla tunnisteilla perustuen DTC:n alkuperäiseen mutaatioon. ATC:ssä TP53:n ja CDKN2A:n mutaatioita löytyy paljon. CDKN2A:n mutaatio ATC soluissa korreloi solujen huonoimman erilaistumisen kanssa. Lisäksi CDKN2A:n mutaatio lisää kuolleisuutta ATC potilailla. RAS-positiivisen DTC:n kautta voi syntyä RAS-positiivinen ATC. Kuitenkin RAS-positiiviset ATC:t ovat menettäneet alkuperäisen RAS-DTC:n ominaisuudet, huolimatta siitä, että ne esiintyvät RAS-positiivisessa DTC:ssä (Yoo et al., 2019).

Mahdolliset reitit BRAF^{V600E}-positiivisille sekä RAS-positiivisille ATC:ille on tunnistettu. MAPK-signalointireittiä ilmennetään paljon ATC:ssä. VEGF- ja Notch-signalointireitit ilmentyvät suurissa määrin BRAF^{V600E}-positiivisessa ATC:ssä. JAK-STAT-signalointireittiä puolestaan ilmentyy paljon RAS-positiivisessa ATC:ssä. JAK-STAT-signalointireitin estäminen heikensi solujen elinkykyä. Notch-signaloinnin estäminen ei kuitenkaan vaikuttanut ATC:hen. Voi olla mahdollista, että Notch-signalointireittiin voisi saada vasteen jollain muulla menetelmällä, sillä reittiä säätelee useat muut signalointireitit (Yoo et al., 2019).

CDKN2A:ta voidaan inhiboida CDK4/6 inhibiittorilla kuten palciclibin avulla sekä BRAF^{V600E}-valitsevan estäjän vemurafenibin avulla metastaattisissa PTC soluissa. Nämä havainnot pystyvät mahdollisesti auttamaan ATC:n hoidossa. Lisäksi ATC soluilla, joissa on estetty CDKN2A:n ilmentyminen huomattiin esiintyvän CD274:sta sekä PDCD1LG2:sta. Nämä toimivat immunoterapeuttisina kohteina syövänhoidossa (Yoo et al., 2019).

3.6.8. Mammalian target of rapamycin vaikutukset anaplastiseen kilpirauhassyöpään

Mammalian target of rapamycin (mTOR) on seriini/treoniiniproteiinkinaasi. Sen päätehtävänä on toimia säätelijänä solunjakautumiselle, kasvulle ja aineenvaihdunnalle. Sitoutumalla erilaisiin signaloiviin proteiinimolekyyleihin mTOR muodostaa kaksi erillistä kompleksia mTORC1 ja mTORC2. Useat syöpää edistävät signaalintireitit aktivoivat mTORC1-reittiä. Riippuen kasvutekijöistä voi mTORC1 vaikuttaa solujen kasvuun sekä lisääntymiseen fosforyloimalla ribosomaalista proteiinkinaasi S6-kinaasi 1:stä (S6K1) ja eukaryoottisen translaation aloitustekijän 4E:tä sitovaa proteiini 1:stä (4EBP1). mTORC2 saattaa olla mukana PI3K/Akt-signaalintireitillä, mutta sen toiminta ei ole vielä täysin selvää (Murugan et al., 2019).

ATC soluista on löytynyt mTOR:in poikkeavaa ilmentymistä. Mutaatioita on löydetty mTOR-geenin eksonissa 9 sekä eksonissa 51. Näillä mutaatioilla voi olla vaikutusta ATC:n suuren agresiivisuuden kanssa. mTOR-mutaatiot lisäävät solujen hyökkäystä sekä etäpesäkkeitä vaikuttamalla tuumorin mikroympäristön tasapainoon säätelemällä kasvainsoluja sekä kasvaimeen liittyviä endoteelisoluja. ATC:ssä oleva mTOR-mutaatio antaa soluille vastustuskykyä mTOR-estäjälle, mutta lisää solujen herkkyyttä kinaasi-estäjälle. ATC:tä mahdollinen hoito on käyttää erilaisia mTOR-estäjiä (Murugan et al., 2019).

3.7. Anaplastisen kilpirauhassyövän tulevaisuudennäkymät

Erilaistuneiden kilpirauhassyöpien molekylaarinen tausta on tutkittu ja analysoitu hyvin. Kuitenkaan syövän etenemisprosessia pitkälle edenneeseen DTC:hen ja ATC:hen ei ole vielä täysin selvitetty (Yoo et al., 2019). Anaplastista kilpirauhassyöpää on vaikea tutkia sairauden harvinaisuuden vuoksi. Viime aikoina ATC:tä on kuitenkin tutkittu paljon. Lisää tietoa on löydetty, mikä auttaa ATC:n synnyn parempaa ymmärtämistä sekä uusien hoito menetelmien luomista. Anaplastinen kilpirauhassyöpä on vaarallinen ja hoidot eivät ole tuottaneet hyviä tuloksia. Lisätutkimuksia on tärkeä tehdä, jotta ATC:stä tiedettäisiin enemmän sekä parannettaisiin potilaiden eloonjäämistä.

4. Kirjallisuusviitteet

Abbasifarid E, Sajjadi-Jazi SM, Beheshtian M, Samimi H, Larijani B and Haghpanah V (2019) The Role of ATP-Binding Cassette Transporters in the Chemoresistance of Anaplastic Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Endocrinology* 160(8): 2015-2023.

Al-Suhaimi EA and Al-Khater K (2019) Functions of stem cells of thyroid glands in health and disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 20(2): 187-195.

Arum C-, Anderssen E, Viset T, Kodama Y, Lundgren S, Chen D, et al. (2010) Cancer immunoediting from immunosurveillance to tumor escape in microvillus-formed niche: A study of syngeneic orthotopic rat bladder cancer model in comparison with human bladder cancer. *Neoplasia* 12(6): 434-442.

Barrett KE, Barman SM, Boitano S and Brooks H (2016) *Ganong's Review of Medical Physiology*. New York: McGraw-Hill Education.

Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW and Weil PA (2018) *Harper's Illustrated Biochemistry*. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC.

Chou A, Fraser S, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Farzin M, et al. (2015) A detailed clinicopathologic study of ALK-translocated papillary thyroid carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 39(5): 652-659.

Cong F, Schweizer L and Varmus H (2004) Wnt signals across the plasma membrane to activate the β -catenin pathway by forming oligomers containing its receptors, Frizzled and LRP. *Development* 131(20): 5103-5115.

Cummings MR, Klug WS, Palladino MA and Spencer CA (2015) *Concepts of Genetics*. 1301 Sansome Street, San Francisco, California 94111: Pearson Education.

Garcia C, Buffet C, Khattabi LE, Rizk-Rabin M, Perlemoine K, Ragazzon B, et al. (2019) MET overexpression and activation favors invasiveness in a model of anaplastic thyroid cancer. *Oncotarget* 10(23): 2320-2334.

Gustavsson B, Hermansson A, Andersson A-, Grimelius L, Bergh J, Westermarck B, et al. (1996) Decreased growth rate and tumour formation of human anaplastic thyroid carcinoma cells transfected with a human thyrotropin receptor cDNA in NMRI nude mice treated with propylthiouracil. *Molecular and Cellular Endocrinology* 121(2): 143-151.

Heino J and Vuento M (2015) *Biokemian Ja Solubiologian Perusteet*. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P, Jyrkkio S, Kouri M and Teppo L (2013) *Syöpätaudit*. Helsinki: Oy Duodecim.

Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, Garrett TPJ, Ward CW and Burgess AW (2003) Epidermal growth factor receptor: Mechanisms of activation and signalling. *Experimental Cell Research* 284(1): 31-53.

- Jung KY, Cho SW, Kim YA, Kim D, Oh B-, Park DJ, et al. (2015) Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 49(4): 318-324.
- Kim J-, Youn HY, Choi J, Baek SK, Kwon SY, Eun BK, et al. (2019) Anoctamin-1 affects the migration and invasion of anaplastic thyroid carcinoma cells. *Animal Cells and Systems* 23(4): 294-301.
- Kuhn E, Ragazzi M, Ciarrocchi A, Torricelli F, de Biase D, Zanetti E, et al. (2019) Angiosarcoma and anaplastic carcinoma of the thyroid are two distinct entities: a morphologic, immunohistochemical, and genetic study. *Modern Pathology* 32(6): 787-798.
- Liu Y, Zhang B, Shi T and Qin H (2017) miR-182 promotes tumor growth and increases chemoresistance of human anaplastic thyroid cancer by targeting tripartite motif 8. *Oncotargets and Therapy* 10: 1115-1122.
- Lopez JP, Wang-Rodriguez J, Chang C, Chen JS, Pardo FS, Aguilera J, et al. (2007) Gefitinib inhibition of drug resistance to doxorubicin by inactivating ABCG2 in thyroid cancer cell lines. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 133(10): 1022-1027.
- Murugan AK, Liu R and Xing M (2019) Identification and characterization of two novel oncogenic mTOR mutations. *Oncogene* 38(26): 5211-5226.
- Orlandella FM, Mariniello RM, Iervolino PLC, Imperlini E, Mandola A, Verde A, et al. (2019) miR-650 promotes motility of anaplastic thyroid cancer cells by targeting PPP2CA. *Endocrine* 65(3): 582-594.
- Panebianco F, Nikitski AV, Nikiforova MN and Nikiforov YE (2019) Spectrum of TERT promoter mutations and mechanisms of activation in thyroid cancer. *Cancer Medicine* 8(13): 5831-5839.
- Rao SN, Zafereo M, Dadu R, Busaidy NL, Hess K, Cote GJ, et al. (2017) Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 27(5): 672-681.
- Saini S, Sripada L, Tulla K, Kumar P, Yue F, Kunda N, et al. (2019) Loss of MADD expression inhibits cellular growth and metastasis in anaplastic thyroid cancer. *Cell Death and Disease* 10(2).
- Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, Ogi T, Suzuki K, Saenko V, et al. (2019) JAK/STAT3 and NF- κ B Signaling Pathways Regulate Cancer Stem-Cell Properties in Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Thyroid* 29(5): 674-682.
- Sim Õ Es-Pereira J, Capitão R, Limbert E and Leite V (2019) Anaplastic thyroid cancer: Clinical picture of the last two decades at a single oncology referral centre and novel therapeutic options. *Cancers* 11(8).
- Sun W, Xu Y, Zhao C, Hao F, Chen D, Guan J, et al. (2017) Targeting TGF- β 1 suppresses survival of and invasion by anaplastic thyroid carcinoma cells. *American Journal of Translational Research* 9(3): 1418-1425.

Swift LP, Rephaeli A, Nudelman A, Phillips DR and Cutts SM (2006) Doxorubicin-DNA adducts induce a non-topoisomerase II-mediated form of cell death. *Cancer Research* 66(9): 4863-4871.

Tong A-, Tan J, Zhang J-, Xu F-, Li F- and Cao C- (2019) Overexpression of RYBP inhibits proliferation, invasion, and chemoresistance to cisplatin in anaplastic thyroid cancer cells via the EGFR pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 33(2).

Tsai C-, Chien M-, Chang Y-, Lee J-, Dai S- and Cheng S- (2019) Overexpression of Histone H3 Lysine 27 Trimethylation Is Associated with Aggressiveness and Dedifferentiation of Thyroid Cancer. *Endocrine Pathology*.

Williams RH, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR and Kronenberg H (2016) *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: Elsevier.

Yao S, Cheng M, Zhang Q, Wasik M, Kelsh R and Winkler C (2013) Anaplastic Lymphoma Kinase Is Required for Neurogenesis in the Developing Central Nervous System of Zebrafish. *PLoS ONE* 8(5).

Yoo S-, Song YS, Lee EK, Hwang J, Kim HH, Jung G, et al. (2019) Integrative analysis of genomic and transcriptomic characteristics associated with progression of aggressive thyroid cancer. *Nature Communications* 10(1).