

ویتامین دی و تنظیم هیستون متیل ترانسفراز EZH2 در کارسینومای تیروئید آناپلاستیک، از مکانیسم تا پتانسیل درمانی: مقاله مروری

شمس‌الدین سلیم علاقه‌بند^۱، فلورا فروزش^۱، مهدی هدایتی^{۲*}

^۱گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

*نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد درون ریز، پژوهشگاه علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. ایمیل: hedayati47@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷

چکیده

زمینه: کارسینومای تیروئید آناپلاستیک (Anaplastic Thyroid Carcinoma; ATC) کشنده‌ترین و مقاوم‌ترین زیرگروه سرطان‌های تیروئید است که گزینه‌های درمانی کنونی برای آن عمدتاً ناکارآمدند. تنظیم اپی‌ژنتیک، به‌ویژه توسط هیستون متیل ترانسفرازها (Histone Methyltransferases; HMTs)، نقش کلیدی در پیشرفت و تهاجم ATC ایفا می‌کند. از سوی دیگر، ویتامین دی به‌عنوان یک عامل تعدیل‌کننده اپی‌ژنتیک طبیعی، دارای خواص ضدتوموری گسترده‌ای است. هدف این مطالعه مروری، بررسی شواهد موجود در مورد پتانسیل ویتامین دی برای مهار رفتار بدخیم در ATC از طریق تنظیم بیان HMTs، با تمرکز بر Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) است. **بررسی شواهد:** این مطالعه مروری با جست‌وجو در پایگاه‌های داده PubMed و Google Scholar تا آگوست ۲۰۲۵ و با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط انجام شد. از بین ۱۱۰ مقاله اولیه، مطالعات اصلی و مروری مرتبط که معیارهای ورود را داشتند انتخاب و به‌طور کامل تحلیل شدند.

نتایج: HMTs به‌ویژه EZH2 در ATC به‌طور غیرطبیعی بیش از حد بیان می‌شوند و با حفظ فنوتیپ تمایز نیافته، تهاجم و مقاومت درمانی، مرتبط هستند. از طرفی، ویتامین دی و متابولیت‌های فعال آن می‌توانند از طریق گیرنده خود، شبکه‌های رونویسی و اپی‌ژنتیک را تنظیم کنند و منجر به القای آپوپتوز و تمایز، مهار مهاجرت و کاهش ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی شوند. یافته‌ها از وجود یک تعامل عملکردی بین مسیر ویتامین دی و فعالیت EZH2 حکایت دارند.

نتیجه‌گیری: ویتامین دی ممکن است از طریق تنظیم اپی‌ژنتیکی و تعدیل بیان EZH2، با کنترل مناسب ژن‌های دخیل در آپوپتوز، تمایز، مهاجرت و ویژگی‌های بنیادی سلولی، اثرات ضدتوموری در ATC ایجاد کند. این مشاهدات، مبنایی برای یک راهبرد بالقوه با استفاده از ویتامین دی یا مهارکننده‌های انتخابی EZH2 فراهم می‌سازد. انجام مطالعات بیشتر جهت روشن‌سازی این تعامل و ارزیابی کارایی آن در مدل‌های پیش‌بالینی و بالینی ضروری است.

کلمات کلیدی: کارسینومای تیروئید آناپلاستیک؛ هیستون متیل ترانسفراز؛ ویتامین دی؛ اپی‌ژنتیک؛ EZH2

۱. مقدمه

از نظر بافت‌شناسی به انواع کارسینومای تیروئید پاپیلاری و کارسینومای تیروئید فولیکولار (تمایز یافته)، کارسینومای تیروئید کم‌تمایز و ATC (تمایز نیافته) تقسیم می‌شود (۳، ۴). کارسینومای تیروئید مدولاری نیز از سلول‌های پارافولیکولار غده تیروئید منشأ می‌گیرد (۵). سرطان تیروئید تمایز یافته، اکثر بدخیمی‌های غدد درون‌ریز را تشکیل می‌دهد و به‌طور کلی پیش‌آگهی خوبی دارد. در مقابل، کارسینوم تیروئید

سرطان یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در جهان و ایران است که با تکثیر کنترل‌نشده سلول‌های غیرطبیعی و فرار از مکانیسم‌های نظارتی سیستم ایمنی مشخص می‌شود. سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی مرتبط با غدد درون‌ریز است (۱) که بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های غدد درون‌ریز را تشکیل می‌دهد (۲). همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، سرطان تیروئید با منشأ سلول‌های فولیکولار

یکی از تهاجمی‌ترین آن‌ها محسوب می‌شود (۷).

کم‌تمایز و ATC دو مورد از تهاجمی‌ترین بدخیمی‌های انسانی هستند (۶). در این میان، ATC کشنده‌ترین سرطان تیروئید و

جدول ۱. انواع سرطان تیروئید از نظر بافت‌شناسی و برخی ویژگی‌های آن‌ها (۵، ۶، ۸)

نوع سرطان تیروئید	منشا سلولی	نوع تمایز	شیوع %	پیش آگهی
کارسینومای تیروئید پاپیلاری	فولیکولار	متمايز	۸۵ - ۸۰	خوب
کارسینومای تیروئید فولیکولار	فولیکولار	متمايز	۱۵ - ۱۰	خوب
کارسینومای تیروئید کم‌تمایز	فولیکولار	کم‌تمایز	۱۰ - ۵	بد
کارسینومای تیروئید آناپلاستیک	فولیکولار	تمایز نیافته	۲	بد
کارسینومای تیروئید مدولاری	پارافولیکولار	تمایز نیافته	۳ - ۲	بد

تیروئید است و انکوژن‌های B-Rapidly Accelerated (BRAF) Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog و Fibrosarcoma (RAS) که اجزای مسیر پیام‌رسان MAPK هستند، محرک‌های اصلی هستند. ATC و کارسینومای تیروئید کم‌تمایز از تکامل تومورهای تیروئید به‌خوبی تمایز یافته و عمدتاً از تجمع تدریجی ناهنجاری‌های ژنتیکی ایجاد می‌شود (۹). مطالعات پاتولوژیک اخیر نیز نشان داده است که علاوه بر آبشارهای تیروزین‌کینازی، غیرفعال شدن ژن سرکوبگر تومور باعث پیشرفت و تمایززدایی این نوع کارسینوما می‌شود (۱۲).

۱.۱. ویژگی‌های بالینی

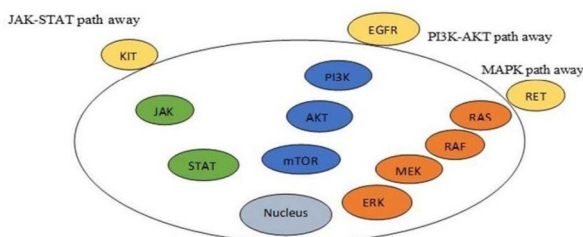
بیماران مبتلا به ATC ممکن است سابقه گواتر (Goiter) طولانی‌مدت داشته باشند که به‌سرعت در یک دوره کوتاه بزرگ می‌شود. علاوه بر این، ممکن است همراه با گردن درد، توده سخت و ثابت با مرزهای نامشخص و تمایل به بروز علائم ناشی از فشردگی نای و عصب حنجره مانند تنگی نفس، سرفه و صدای خشن باشند (۹).

۲.۱. ویژگی‌های بافت‌شناسی و عوامل خطر

ویژگی‌های بافت‌شناسی ATC با پلئومورفیسم مشخص، نرخ تکثیر بالا، رشد تهاجمی و نفوذی مشخص می‌شود. اکثر تومورها تهاجم گسترده عروقی و گسترش قابل توجه خارج تیروئیدی را نشان می‌دهند. ATC چند ظاهر بافت‌شناسی اصلی را نشان می‌دهد که شامل سلول دوکی، سلول غول‌پیکر پلئومورفیک و اپیتلوئید است (۱۰). عوامل مختلفی در خطر ابتلا به سرطان تیروئید نقش دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان، سابقه خانوادگی، برخی سندرم‌های ژنتیکی و شرایط خوش‌خیم تیروئید مانند گواتر ندولر یا آدنوم تیروئید اشاره کرد (۱۱).

۳.۱. مسیرهای مولکولی و ژنتیک تومور

در ATC مسیرهای پیام‌رسان سه‌گانه تصویر ۱، شامل Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)، Kinase / AKT Serine/3 Phosphatidylinositol Threonine Kinase / Mammalian Target of Rapamycin، Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT)، (PI3K/AKT/mTOR) که ژن‌های EGFR، RET و KIT را هدف قرار می‌دهند، دچار مشکل شده و این امر به بی‌نظمی در رشد سلولی و در نهایت پیشرفت سرطان منجر می‌شود. جهش در ATC بیشتر از سایر انواع کارسینومای



تصویر ۱. مسیرهای پیام‌رسان درگیر در ATC. مسیر MAPK شامل رسپتور RET و انتقال‌دهنده پیام ERK، MEK، RAF، RAS است. مسیر PI3K-AKT شامل رسپتور EGFR و انتقال‌دهنده پیام PI3K، AKT، mTOR است. مسیر JAK-STAT شامل رسپتور KIT و انتقال‌دهنده پیام JAK، STAT است. مخفف‌ها: MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase; RET: Rearranged during Transfection; RAS: Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; MEK: MAPK/ERK Kinase; ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase; AKT: AKT-3 Kinase; PI3K: Phosphatidylinositol Serine/Threonine Kinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; JAK: Janus Kinase; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; KIT: KIT Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase; ATC: Anaplastic Thyroid Carcinoma.

۴.۱. شیوع

در سال ۲۰۲۲، ۸۲۱۲۱۴ مورد جدید سرطان تیروئید در سطح جهان ثبت شده است. نرخ شیوع استاندارد جهانی این بیماری در این سال ۲۴ تا ۲۵/۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر است (۱۳). طی مطالعه‌ای در بازه زمانی ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۸ در ایران ۲۷۵۳۰ مورد جدید سرطان تیروئید ثبت گردید (۱۴). نرخ شیوع استاندارد این بیماری در سال ۲۰۱۹ در ایران برابر با ۳۰/۱۹ در ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است (۱۵). سرطان تیروئید در ایالات متحده، طی چهار دهه گذشته (تا ۲۰۲۱) بیش از ۴۰ درصد افزایش یافته است. تصور می‌شود که بروز آن به دلیل افزایش میزان تشخیص کارسینوما تیروئید پاپیلاری است که بر میزان بقا تأثیر می‌گذارد. با این حال، بروز سرطان‌های پیشرفته‌تر تیروئید نیز در حال افزایش است. این افزایش، اندک اما تأثیر آن در میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان تیروئید قابل توجه است (۱۶). اگرچه تنها ۲ درصد از موارد سرطان تیروئید را تشکیل می‌دهد، اما پیش‌آگهی آن بسیار بد بوده و به دلیل رفتار تهاجمی و مقاومت در برابر درمان‌های مرسوم، مسئول بیش از نیمی از مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان است (۱۷). میانگین بقای بیماران مبتلا به این کارسینوما حدود پنج ماه است و میزان بقای کلی یک‌ساله نیز گزارش شده است. این بیماری در زنان ۲۰ درصد شایع‌تر از مردان است (۱۲).

۵.۱. درمان‌های رایج و درمان‌های هدفمند

سرطان تمایز یافته تیروئید به‌طور مؤثر از طریق درمان‌های استاندارد مانند تیروئیدکتومی و درمان با ید رادیواکتیو مدیریت می‌شود. با این حال، انواع نادرتر، از جمله ATC، نیاز به مداخلات تخصصی دارند (۱۸). بیماران تحت درمان با ایمونوتراپی یا درمان هدفمند در مقایسه با بیماران که این درمان را دریافت نکردند، افزایش آماری معنی‌داری در بقا داشتند (۱۹). مهارکننده‌های مولتی‌تیروزین کینازی (Multi Tyrosine Kinases; MKIs) در درمان هدفمند یا مهارکننده‌های نقاط بازرسی ایمنی (Immune Checkpoint) در ایمونوتراپی و یا ترکیب این دو با هم به عنوان درمان‌های نوظهور برای کنترل پیشرفت ATC هستند (۲۰). ترکیب دابرافنیب (Dabrafenib) و ترامتینیب (Trametinib) در مقایسه با سایر داروهای هدفمند، از اثر بیشتری برخوردار بوده است (۱۲). عود و متاستاز تومور مشکل اصلی در مدیریت این کارسینوما است (۲۰) به‌طوری که درمان آن را چالش‌برانگیز و در بیشتر مواقع ناموفق کرده است (۲۱).

۶.۱. اپی‌ژنتیک و ویتامین‌دی

یکی از رایج‌ترین انواع تغییرات اپی‌ژنتیکی که مورد توجه فزاینده‌ای قرار گرفته و می‌تواند بر سرنوشت سلولی در سطح رونوشت یا پروتئین تأثیر بگذارد، متیلاسیون و دمتیلاسیون

هیستون است. اصلاحات هیستون قادر به تنظیم سلول‌های توموری و ایمنی می‌باشند و از این طریق می‌توانند پاسخ ایمنی ضدتومور را تحت تأثیر قرار دهند (۲۲، ۲۳). تاکنون ۴۹ HMT که توسط ژنوم کدگذاری می‌شوند، شناسایی شده‌اند. گسترده‌ترین مکان‌های متیلاسیون هیستون شامل هیستون ۳ (H3; 3 Histone) در لیزین (Lysine; K) ۴، ۹، ۲۷، ۳۶ و ۷۹ و هیستون ۴ (Histone 4; H4) ۴ در لیزین ۲۰ است. متیلاسیون اسیدهای آمینه مختلف روی H3 با اثرات مشخص رونویسی همراه است؛ به‌گونه‌ای که H3K4me2/3، H3K36me3 و H3K79me1/2 معمولاً با فعال‌سازی رونویسی و H3K27me2/3، H3K9me2/3 و H4K20me با سرکوب رونویسی مرتبط هستند. این تغییرات در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی از جمله تشکیل هتروکروماتین، تنظیم رونویسی ژن، ترمیم آسیب DNA، رشد سلولی، متابولیسم و انتقال پیام نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲۴). ویتامین‌دی یک ترکیب طبیعی با خواص ضدسرطانی و تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک است. این ویتامین رفتارهای سلولی مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، اتوفاجی و انتقال اپیتلیال-مزانشیمی را تنظیم کرده و تعاملات سلول-ریزمحیط شامل رگ‌زایی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، التهاب و پاسخ ایمنی را تعدیل می‌کند (۲۵). با توجه به اهمیت اپی‌ژنتیک در پیشرفت تومورهای مقاوم و نقش تنظیمی ویتامین‌دی در مسیرهای مولکولی، مطالعه حاضر به بررسی تأثیر این ویتامین بر بیان HMT در سلول‌های ATC می‌پردازد.

۲. روش جستجوی منابع

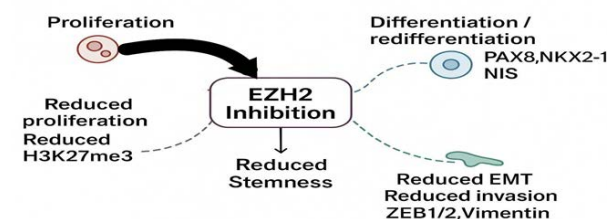
پایگاه‌های داده PubMed و Google Scholar تا آگوست ۲۰۲۵ با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط جستجو شدند. معیارهای مشخصی که در این بررسی دنبال شدند عبارت بودند از: (۱) مقالات تحقیقاتی اصلی، (۲) مطالعاتی که همبستگی‌هایی را با کلیدواژه‌های این مقاله گزارش کرده‌اند و (۳) مطالعاتی که در آن‌ها بین این پنج کلیدواژه یا حداقل دو تا از آن‌ها ارتباطی بیان شده باشد. برای محدود کردن این بررسی، مطالعات گزارش‌موردی، چکیده کنفرانس‌ها و مطالعاتی که مشابه بوده و همپوشانی اطلاعاتی داشتند، حذف شدند. از بین ۱۱۰ مقاله بازبایی‌شده، مقالاتی که معیارهای ورود و خروج را داشتند به‌صورت متن کامل بررسی شدند. عمده مطالعات، مروری بودند و تعداد کارآزمایی‌های بالینی محدود بود.

۳. نتایج

۱.۳. نقش HMTs در سرطان

کاتسوهیکو (۲۰۱۸) با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی

کاهش H3K27me3 در ژن‌های بازدارنده چرخه سلولی، سبب افت رشد و کاهش شاخص‌های پرولیفراسیون می‌گردد (۳۴). در سطح تمایز نیز بازگشایی اپی‌ژنتیک ژن‌های کلیدی تیروئیدی از جمله Paired Box Gene 8 (PAX8), NK2 Homeobox 1 (NKX2-1) و Natrium Iodide Symporter (NIS) موجب بازتمایز نسبی سلول‌ها می‌شود (۲۸، ۳۳). ویرایش ژن EZH2 با استفاده از روش Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/Cas9 (CRISPR/Cas9) موجب کاهش رشد، مهاجرت، تهاجم سلولی و نیز کاهش تعداد فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان می‌شود و این امر در نهایت منجر به کاهش ۹۰ درصدی رشد تومور می‌گردد (۳۴). مهار EZH2 همچنین با افزایش E-cadherin و کاهش عوامل دخیل در انتقال اپی‌تلیالی مزانشیمی (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) مانند Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1/2 (ZEB1/2) و Vimentin، به کاهش EMT و کاهش توان مهاجرتی سلول‌ها منجر می‌شود (۳۵). از سوی دیگر، ویژگی‌های بنیادی (stemness) و قابلیت تشکیل اسفیر توموری در غیاب EZH2 کاهش یافته و بیان مارکرهای بنیادی همچون Octamer-Binding Transcription Factor 4 (OCT4) و Transcriptional Factor NANOG (NANOG) کاهش پیدا می‌کند (۳۶). مجموعه این یافته‌ها در تصویر ۲، نقش کلیدی EZH2 را در حفظ فنوتیپ بدخیم ATC نشان می‌دهد و آن را به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای بازگرداندن تمایز و کاهش تهاجم تومور مطرح می‌کند.



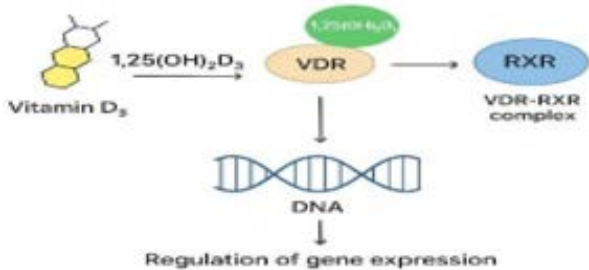
تصویر ۲. اثرات سلولی ناشی از مهار EZH2. مهار EZH2 باعث القای آپوپتوز، تمایز، مهار مهاجرت و کاهش ویژگی‌های بنیادی سلول به‌ترتیب، از طریق کاهش H3K27me3 در ژن‌های بازدارنده چرخه سلولی، بازگشایی اپی‌ژنتیک ژن‌های تیروئیدی کلیدی مانند PAX8، NKX2-1 و NIS و نیز کاهش فاکتورهای EMT از جمله ZEB1/2 و Vimentin می‌شود. مخفف‌ها: EZH2: Enhancer of zeste homolog 2; H3K27me3: Trimethylation of Histone H3 Lysine 27; PAX8: Paired Box Gene 8; NKX2-1: NK2 Homeobox 1; NIS: Natrium Iodide Symporter; EMT: Epithelial-Mesenchymal Transition; ZEB1/2: Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1/2

۳.۲. ویتامین‌دی، EZH2 و ATC

در دو متآنالیز جداگانه که انجام گردید، نشان داده شد که

در نمونه‌های بافتی افراد سالم و بیماران مبتلا به کارسینومای تیروئید تمایز یافته، کم‌تمایز و نیز آناپلاستیک، میزان بیان هیستون‌متیل ترانسفراز EZH2 را مورد بررسی قرار داد. نتایج این پژوهش نشان داد که این پروتئین یکی از عوامل کلیدی در تنظیم تکثیر و تمایز سلولی است و در بسیاری از بدخیمی‌ها، از جمله سرطان تیروئید و به‌ویژه ATC، بیش‌ازحد بیان می‌شود؛ از این‌رو می‌تواند یک نشانگر پیش‌آگهی مفید برای سرطان تهاجمی تیروئید باشد (۲۶). بیان بیش‌ازحد EZH2 نخستین‌بار در سرطان پروستات شناسایی شد و تحقیقات بعدی شواهدی از افزایش بیان آن در بسیاری از انواع سرطان‌ها، از جمله ATC، ارائه کرد (۲۷). در مقابل، در کارسینومای تیروئید پاپیلاری و فولیکولی تمایز یافته، در مقایسه با بافت تیروئید طبیعی، تغییر قابل‌توجهی در میزان بیان این ژن مشاهده نشده است (۲۸). EZH2 زیرواحد کاتالیزوری کمپلکس سرکوبگر پلی‌کامب (Polycomb Repressive Complex 2 PRC2) است و متیلاسیون هیستون H3 در لیزین ۲۷ را کاتالیز می‌کند و منجر به تولید H3K27me3 می‌شود (۲۹). این پروتئین یک تنظیم‌کننده اپی‌ژنتیک است که با تری‌متیله کردن هیستون H3 سبب سرکوب بیان ژن‌های پایین‌دست می‌شود (۳۰). افزون بر این، EZH2 می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متفاوت در ایجاد و پیشرفت سرطان نقش داشته باشد و بسته به نوع بافت سلولی و نوع سرطان، توسط مسیرهای گوناگون تنظیم گردد (۳۱). این HMT نه‌تنها به‌عنوان یک سرکوبگر اپی‌ژنتیکی مهم، بلکه به‌عنوان یک فعال‌کننده جدید برای اهداف خاص پایین‌دست نیز شناخته می‌شود. زمان و مکان روشن و خاموش شدن ژن‌ها تحت تأثیر آن، وابسته به بافت و نوع سلول است (۳۲). در یک مطالعه تجربی که در سال ۲۰۲۳ توسط ناکایاما و همکاران روی مهارکننده EZH2 با نام Deazaneplanocin A (dznep) 3- انجام شد، اثرات این مهارکننده بر چهار رده سلولی ATC شامل TTA2, TTA1, KTA1, 8305C بررسی گردید. در این پژوهش، اثر dznep بر بازبایی تمایز و تغییرات در نشانگرهای تمایز تیروئید (TDMs؛ Thyroid Differentiation Markers) پیش و پس از درمان، با استفاده از روش Polymerase Chain Reaction (PCR) ارزیابی شد. نتایج نشان داد که EZH2 در تمام رده‌های سلولی ATC بیان می‌شود و اثرات کاهنده رشد سلولی ناشی از dznep در تمامی این رده‌ها مشاهده شد؛ با این حال هیچ تغییری در TDMs در هیچ‌یک از رده‌های سلولی ATC گزارش نگردید (۳۳). کاهش یا عدم بیان EZH2 در سلول‌های ATC اثرات مهمی بر ویژگی‌های توموری دارد. EZH2 با تری‌متیلاسیون H3K27 موجب سرکوب رونویسی ژن سرکوبگر تومور Tumor Protein 53 (TP53) و بروز آبشار فسفریلاسیون در Cyclin-Dependent kinase (CDK)، Cyclin، Retinoblastoma Protein (Rb) و E2 Promoter (E2F) می‌شود که این امر نهایتاً به فعال شدن کمپلکس همانندسازی و تکثیر منجر می‌شود. مهار EZH2 با

با گیرنده رتینوئید ایکس (Retinoid X Receptor; RXR) دایمر می شود سپس به هسته منتقل و به عناصر پاسخ ویتامین دی در DNA متصل می گردد.



تصویر ۳. برهمکنش ویتامین دی، VDR و RXR. ویتامین دی پس از اتصال به گیرنده VDR، با گیرنده RXR دایمر می شود، سپس به هسته منتقل و به عناصر پاسخ ویتامین دی در DNA متصل می شود و در تنظیم بیان ژن ها نقش ایفا می کند. مخفف ها: VDR: Vitamin D Receptor; RXR: Retinoid X Receptor

VDR در تنظیم بیان بیش از هزار ژن نقش دارد و تقریباً در تمام بافت ها یافت می شود (۲۵). کلسیتریول با ایجاد توقف در فاز G2/M چرخه سلولی، رشد سلول های بنیادی سرطانی تیروئید آناپلاستیک را مهار کرده و ممکن است اثری تمایزدهنده بر سلول های بنیادی سرطان تیروئید اعمال کند (۴۱). همچنین این ویتامین با مهار EMT سلولی، نقش ضدتهاجمی مهمی ایفا می کند (۴۲). اغلب مطالعات، سطح ویتامین دی در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و نیز ارتباط آماری آن با پیش آگهی یا پیامدهای جانبی همچون هیپوکالسمی پس از جراحی را بررسی کرده اند؛ اما تاکنون کارآزمایی بالینی تصادفی که اثر ویتامین دی یا آنالوگ های آن را مستقیماً به عنوان یک درمان ضدتومور در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید ارزیابی کرده باشد، گزارش نشده است. شیوع پایین ATC و پیچیدگی تبیین مکانیسم های مولکولی ویتامین دی به دلیل اثرات پلیوتروپیک آن، انجام و جذب کارآزمایی های بالینی را دشوار می سازد. در **جدول ۲** چند کارآزمایی بالینی ویتامین دی طی سال های ۲۰۲۴ تا ۲۰۲۵ که اندپوینت توموری (Tumor Endpoint) داشته اند، ارائه شده است.

کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین دی با افزایش خطر سرطان تیروئید مرتبط است و بیماران مبتلا به این سرطان به طور قابل توجهی با غلظت پایین این ویتامین مواجه اند. در یک مطالعه آزمایشگاهی نیز نویسندگان گزارش کردند که فرم فعال ویتامین دی (کلسیتریول؛ ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین دی) قادر است تمایز سلول های ATC را القا کند و پیش درمانی با آن به همراه داروی شیمی درمانی آدریامایسین می تواند اثر این ویتامین را در بهبود پاسخ درمانی افزایش دهد (۳۷). سوزوکی و همکاران (۱۹۹۹) در یک مطالعه آزمایشگاهی دریافتند که کلسیتریول و آنالوگ ۲۲-اکزاکالسیتریول (Oxcalcitriol-22) به صورت وابسته به دوز، در رده سلولی ATC با مهار رشد سلولی تأثیر قطعی داشته و در این سرطان مفید هستند. همچنین بابیک لکو و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه آزمایشگاهی دیگری نشان دادند که کلسیتریول و آنالوگ های آن می توانند از تکثیر و پتانسیل متاستاتیک سلول های ATC جلوگیری کنند. افزون بر این، سطح بیان VDR و سایر ژن های دخیل در سیگنال دهی ویتامین دی در سلول های بدخیم تیروئید افزایش می یابد که نشان دهنده پاسخ بالقوه ضدتوموری ویتامین دی در این سرطان است (۲۵، ۳۸). حدود ۹۰ درصد از DNA ژنومیک در یک سلول تمایز یافته امکان رونویسی ندارد، زیرا ساختار فشرده آن مانع اتصال RNA پلی مراز می شود. رونویسی ژن های هدف ویتامین دی مستلزم اتصال کمپلکس لیگاند- VDR به حداقل یک ژن افزایش دهنده است؛ رخدادی که تغییرات ساختاری در DNA را ممکن می سازد و ژن هدف را در معرض RNA پلی مراز قرار می دهد و در نتیجه، فرایند رونویسی را آغاز می کند (۳۹). ویتامین دی در سطوح مختلف با اپی ژنوم تعامل دارد؛ از جمله از طریق پروتئین VDR که به صورت فیزیکی با پروتئین های فعال کننده و مهار کننده تعامل می کند و این پروتئین ها نیز به نوبه خود با تنظیم کننده های کروماتین مانند هیستون استیل ترانسفرازها (Histone Acetyltransferases; HATs)، هیستون دی استیلازها (Deacetylases; HDACs)، HMTs و بازآرایی کننده های کروماتین در ارتباط هستند (۴۰). همان طور که در **تصویر ۳** نشان داده شده است عملکرد ویتامین دی عمدتاً از طریق اتصال شکل فعال آن به گیرنده های هسته ای VDR اعمال می شود. پس از این اتصال، VDR

جدول ۲. کارآزمایی های بالینی ویتامین دی و آنالوگ های آن

نام مطالعه / سال	نوع سرطان	مداخله ویتامین دی / آنالوگ	مقایسه کننده	اندپوینت ها	نتایج کلیدی
SOLARIS / ۲۰۲۴، (۴۳)	کولورکتال متاستاتیک	ویتامین دی ۳، ۴۰۰۰ واحد روزانه و شیمی درمانی استاندارد	ویتامین دی ۳ با دوز پایین و شیمی درمانی استاندارد	بقای بدون پیشرفت و بقای کلی	تمایل به بهبود-تفاوت بقای بدون پیشرفت و بقای کلی معنی دار نبود.
مطالعه نئوآدجوانت پستان / ۲۰۲۵، (۴۴)	سرطان پستان زودرس	ویتامین دی همراه با شیمی درمانی نئوآدجوانت	شیمی درمانی نئوآدجوانت	پاسخ کامل پاتولوژیک	افزایش تعداد پاسخ کامل پاتولوژیک، اما آمار محدود بود.
گزارش نئوآدجوانت پستان / ۲۰۲۵، (۴۵)	سرطان پستان زودرس	ویتامین دی همراه با شیمی درمانی نئوآدجوانت	شیمی درمانی نئوآدجوانت	پاسخ کامل پاتولوژیک	سیگنال اولیه بهبود، پاسخ کامل پاتولوژیک

۴. نتیجه‌گیری

بر پایه شواهد مرور شده در این مطالعه، هر دو مداخله هدفمند مهار EZH2 و استفاده از ویتامین‌دی، پتانسیل قابل توجهی در تعدیل رفتار تهاجمی ATC دارند. این عوامل از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی مشترک، قادر به القای آپوپتوز، افزایش تمایز، مهار مهاجرت و تضعیف ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی هستند. این یافته‌ها نه تنها بر نقش محوری اپی‌ژنتیک در پیشرفت و مقاومت درمانی ATC تأکید می‌کنند، بلکه ویتامین‌دی را به‌عنوان یک تنظیم‌گر طبیعی با توان تعدیل شبکه‌های مولکولی مرتبط معرفی می‌نمایند. مکانیسم دقیق تعامل میان ویتامین‌دی و EZH2، به‌ویژه از طریق واسطه‌های احتمالی مانند lncRNA HOTAIR، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده و نیازمند پژوهش‌های تجربی مستقیم است؛ با این حال، فرضیه وجود اثر هم‌افزایی درمانی میان این دو عامل بسیار جذاب به نظر می‌رسد. در نهایت، این بررسی می‌تواند به عنوان یک راهبرد بالقوه برای مقابله با یکی از کشنده‌ترین سرطان‌ها محسوب شود. مطالعات آینده باید با تمرکز بر تأیید این تعاملات در مدل‌های پیش‌بالینی و سپس طراحی کارآزمایی‌های بالینی هوشمند، مسیر تبدیل این چشم‌انداز نظری را به یک گزینه درمانی مؤثر هموار سازند.

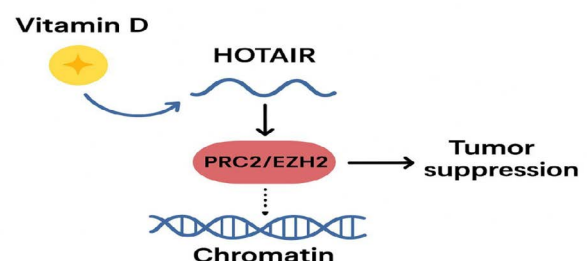
۵. محدودیت‌ها و موانع تحقیق

در این مطالعه با محدودیت‌هایی روبه‌رو بودیم که باید در تفسیر یافته‌ها مورد توجه قرار گیرند. نخست آن که اثرات پلی‌تروپیک ویتامین‌دی، تبیین دقیق مکانیسم‌های مولکولی آن را پیچیده و دشوار می‌سازد. دوم آن که به دلیل شیوع پایین ATC، تعداد کارآزمایی‌های بالینی اختصاصی در این حوزه محدود است و سوم آن که اغلب مطالعات موجود ماهیت مروری دارند و داده‌های آزمایشگاهی و بالینی اصیل درباره تعامل مستقیم ویتامین‌دی با EZH2 در ATC اندک است. این محدودیت‌ها بر ضرورت انجام پژوهش‌های عمیق‌تر مکانیکی و طراحی کارآزمایی‌های بالینی هدفمند در آینده تأکید می‌کنند و مسیر تحقیقات بعدی را برجسته می‌سازند.

مشارکت نویسندگان:

ش.س.ع.: روش‌شناسی، گردآوری داده‌ها، نوشتن پیش‌نویس مقاله و ارزیابی و نهایی سازی مقاله؛ م.ه.: روش‌شناسی، ارزیابی و نهایی سازی مقاله؛ ف.ف.: ارزیابی و نهایی سازی مقاله.

در حالی که ویتامین‌دی و آنالوگ‌های آن اثرات ضدتوموری در ATC را نشان داده‌اند، تاکنون هیچ مطالعه مستقیمی نقش ویتامین‌دی را در تنظیم EZH2 در ATC بررسی نکرده است. با این حال، فتاهو و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کردند که برخی لیگاند‌های VDR توانایی کاهش متیلاسیون DNA را نشان می‌دهند؛ به این معنا که ویتامین‌دی ممکن است به کاهش متیلاسیون برخی ژن‌ها کمک کند و در نتیجه بیان آن‌ها را تسهیل نماید. افزون بر این، ژن‌هایی که خود در تنظیم اپی‌ژنتیک مؤثرند - از جمله آنزیم‌های تغییردهنده کروماتین - به‌عنوان اهداف تنظیمی VDR شناسایی شده‌اند؛ یعنی VDR می‌تواند بیان برخی اپی‌ژن‌ها را نیز تنظیم کند (۴۰). یکی از فرضیه‌های نوین مطرح می‌کند که ویتامین‌دی ممکن است با یک Long non-coding RNA (lncRNA) به نام HOXAIR (HOXAIR: HOX Transcript Antisense Intergenic) تعامل داشته باشد. این مولکول غیرکدکننده نقش مهمی در تومورزایی و متاستاز ایفا می‌کند و به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی در تنظیم اپی‌ژنتیک بیان ژن‌ها شناخته می‌شود. تروجانو و همکاران (۲۰۲۵) شبیه‌سازی‌های داکینگ مولکولی انجام دادند که نشان داد ویتامین‌دی می‌تواند جایگاه‌های اتصال فرضی در حوزه‌های عملکردی HOXAIR را اشغال کند. این جایگاه‌ها با نواحی شناخته‌شده تعامل PRC2/EZH2 و فاکتورهای رونویسی همپوشانی دارند. مدل ارائه‌شده آن‌ها نشان داد که اتصال ویتامین‌دی ممکن است به‌طور فضایی مانع تعامل HOXAIR با تنظیم‌کننده‌های کروماتین شده یا آن را به‌صورت آلواستریک تعدیل کند. اگر این نظریه صحیح باشد، همان‌طور که در تصویر ۴ نشان داده شده است ویتامین‌دی می‌تواند به‌صورت غیرمستقیم فعالیت EZH2 را در برخی ژن‌ها کاهش داده و در نتیجه اثری بازکننده بر کروماتین برجای گذارد و بدین ترتیب نقش ضدتوموری خود را ایفا کند. این فرضیه، فیزیولوژی ویتامین‌دی را با تنظیم اپی‌ژنتیک در سرطان پیوند می‌دهد و چشم‌اندازی جدید، درباره پتانسیل شیمی‌درمانی پیشگیرانه آن، ارائه می‌کند (۴۶).



تصویر ۴. تعامل احتمالی ویتامین‌دی با محور HOTAIR/ EZH2. ویتامین‌دی از طریق HOTAIR، فعالیت EZH2 را در برخی ژن‌ها کاهش می‌دهد. مخفف‌ها: HOTAIR: Aka HOX Transcript Antisense Intergenic; EZH2: Enhancer of zeste homolog 2; PRC2: Polycomb Repressive Complex 2

References

تضاد منافع:

نویسندگان اعلام می کنند که در مطالعه حاضر هیچ گونه تضاد منفعی وجود ندارد.

حمایت مالی/معنوی:

این مطالعه بدون هیچ گونه حمایت مالی انجام شد.

- Cocolos A-M, Poiana C. Differentiated Thyroid Cancer Genetic Mechanisms - Focus on Vitamin D Receptor and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms. *Mod Med*. 2022;**29**(1):7-13. <https://doi.org/10.31689/rmm.2021.29.1.7>.
- Saini S, Tulla K, Maker AV, Burman KD, Prabhakar BS. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol Cancer*. 2018;**17**(1):154. [PubMed ID:30352606]. [PubMed Central ID:PMC6198524]. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0903-0>.
- Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;**11**:102. [PubMed ID:32231639]. [PubMed Central ID:PMC7082927]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00102>.
- Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2021. p. 549-558.
- Norasti F, Yeganeh MZ, Sheikholeslami S, Rad LH, Ghadaksaz HG, Hedayati M. [Plasma levels of omentin in patients with medullary thyroid carcinoma]. *Koomesh*. 2019;**21**(1):e15304. Persian.
- Sasanakietkul T, Murtha TD, Javid M, Korah R, Carling T. Epigenetic modifications in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;**469**:23-37. [PubMed ID:28552796]. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.022>.
- Smith N, Nucera C. Personalized therapy in patients with anaplastic thyroid cancer: targeting genetic and epigenetic alterations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;**100**(1):35-42. [PubMed ID:25347569]. [PubMed Central ID:PMC4283016]. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2803>.
- Shakiba E, Movahedi M, Majd A, Hedayati M. [Genetic and epigenetic alteration in thyroid cancer: review article]. *Tehran Univ Med J*. 2018;**75**(12):849-59. Persian.
- Ivor JB, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. *Cecil Essentials of Medicine*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2016. p. 633-641.
- Yang J, Barletta JA. Anaplastic thyroid carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2020;**37**(5):248-56. [PubMed ID:32624319]. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.06.005>.
- Bhattacharya S, Mahato RK, Singh S, Bhatti GK, Mastana SS, Bhatti JS. Advances and challenges in thyroid cancer: The interplay of genetic modulators, targeted therapies, and AI-driven approaches. *Life Sci*. 2023;**332**:122110. [PubMed ID:37734434]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122110>.
- Yuan J, Guo Y. Targeted Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: Advances and Management. *Cancers (Basel)*. 2022;**15**(1). [PubMed ID:36612173]. [PubMed Central ID:PMC9818071]. <https://doi.org/10.3390/cancers15010179>.
- Lyu Z, Zhang Y, Sheng C, Huang Y, Zhang Q, Chen K. Global burden of thyroid cancer in 2022: Incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Chin Med J (Engl)*. 2024;**137**(21):2567-76. [PubMed ID:39261986]. [PubMed Central ID:PMC11557048]. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003284>.
- Pejman Sani M, Mohseni S, Samimi H, Nasiri S, Fallahi B, Mohajeri-Tehrani M, et al. Continued rise in the incidence of thyroid cancer in Iran: true increase or overdiagnosis? *J Diabetes Metab Disord*. 2025;**24**(1):68. [PubMed ID:39980844]. [PubMed Central ID:PMC11836260]. <https://doi.org/10.1007/s40200-025-01581-0>.
- Azangou-Khyavy M, Saeedi Moghaddam S, Rezaei N, Esfahani Z, Rezaei N, Azadnajafabad S, et al. National, sub-national, and risk-attributed burden of thyroid cancer in Iran from 1990 to 2019. *Sci Rep*. 2022;**12**(1):13231. [PubMed ID:35918489]. [PubMed Central ID:PMC9346133]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17115-0>.
- Lubitz CC, Sadow PM, Daniels GH, Wirth LJ. Progress in Treating Advanced Thyroid Cancers in the Era of Targeted Therapy. *Thyroid*. 2021;**31**(10):1451-62. [PubMed ID:33860688]. [PubMed Central ID:PMC8591086]. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0962>.
- Li Z, Zhang Y, Wang R, Zou K, Zou L. Genetic alterations in anaplastic thyroid carcinoma and targeted therapies (Review). *Experimental Therapeutic Med*. 2019;**18**(4):2369-77. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7869>.
- Rao SN, Smallridge RC. Anaplastic thyroid cancer: An update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;**37**(1):101678. [PubMed ID:35668021]. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101678>.
- Evans LK, Chen H, Taki Labib M, Cronkite DA, Yu AC, Ashendouek M, et al. Improved Survival of Advanced-Stage Anaplastic Thyroid Cancer With Systemic Therapy. *Laryngoscope*. 2025;**135**(1):478-84. [PubMed ID:39162326]. [PubMed Central ID:PMC11635144]. <https://doi.org/10.1002/lary.31712>.
- Zhang L, Feng Q, Wang J, Tan Z, Li Q, Ge M. Molecular basis and targeted therapy in thyroid cancer: Progress and opportunities. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;**1878**(4):188928. [PubMed ID:37257629]. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188928>.
- Salehian B, Liem SY, Mojazi Amiri H, Maghami E. Clinical Trials in Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma; Progressions and Set Backs: A Systematic Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;**17**(1):e67759. [PubMed ID:30881466]. [PubMed Central ID:PMC6408732]. <https://doi.org/10.5812/ijem.67759>.
- Zhang Y, Chen J, Liu H, Mi R, Huang R, Li X, et al. The role of histone methylase and demethylase in antitumor immunity: A new direction for immunotherapy. *Front Immunol*. 2022;**13**:1099892. [PubMed ID:36713412].

- [PubMed Central ID:PMC9874864]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1099892>.
23. Trager MH, Sah B, Chen Z, Liu L. Control of Breast Cancer Pathogenesis by Histone Methylation and the Hairless Histone Demethylase. *Endocrinology*. 2021;**162**(8). [PubMed ID:33928351]. [PubMed Central ID:PMC8237996]. <https://doi.org/10.1210/endoocr/bqab088>.
 24. Liao Q, Yang J, Ge S, Chai P, Fan J, Jia R. Novel insights into histone lysine methyltransferases in cancer therapy: From epigenetic regulation to selective drugs. *J Pharm Anal*. 2023;**13**(2):127–41. [PubMed ID:36908859]. [PubMed Central ID:PMC9999304]. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.11.009>.
 25. Babic Leko M, Juresko I, Rozic I, Pleic N, Gunjaca I, Zemunik T. Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(4). [PubMed ID:36835005]. [PubMed Central ID:PMC9964959]. <https://doi.org/10.3390/ijms24043586>.
 26. Masudo K, Suganuma N, Nakayama H, Oshima T, Rino Y, Iwasaki H. EZH2 Overexpression as a Useful Prognostic Marker for Aggressive Behaviour in Thyroid Cancer. *In Vivo*. 2018;**32**(1). <https://doi.org/10.21873/invivo.11200>.
 27. Duan R, Du W, Guo W. EZH2: a novel target for cancer treatment. *J Hematol Oncol*. 2020;**13**(1):104. [PubMed ID:32723346]. [PubMed Central ID:PMC7385862]. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00937-8>.
 28. Borbone E, Troncone G, Ferraro A, Jasencakova Z, Stojic L, Esposito F, et al. 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. [PubMed ID:21289264]. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1784>.
 29. Yamaguchi H, Hung MC. Regulation and Role of EZH2 in Cancer. *Cancer Res Treat*. 2014;**46**(3):209–22. [PubMed ID:25038756]. [PubMed Central ID:PMC4132442]. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.46.3.209>.
 30. Xu M, Xu C, Wang R, Tang Q, Zhou Q, Wu W, et al. Treating human cancer by targeting EZH2. *Genes Dis*. 2025;**12**(3):101313. [PubMed ID:40028035]. [PubMed Central ID:PMC11870178]. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101313>.
 31. Volkel P, Dupret B, Le Bourhis X, Angrand PO. Diverse involvement of EZH2 in cancer epigenetics. *Am J Transl Res*. 2015;**7**(2):175–93. [PubMed ID:25901190]. [PubMed Central ID:PMC4399085].
 32. Sun S, Yu F, Zhang L, Zhou X. EZH2, an on-off valve in signal network of tumor cells. *Cell Signal*. 2016;**28**(5):481–7. [PubMed ID:26876615]. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.02.004>.
 33. Nakayama H, Saito N, Kasajima R, Suganuma N, Rino Y, Masudo K, et al. Validation of EZH2 Inhibitor Efficiency in Anaplastic Thyroid Carcinoma Cell Lines. *Anticancer Res*. 2023;**43**(3):1073–7. [PubMed ID:36854530]. <https://doi.org/10.21873/anticancer.16252>.
 34. de Mello DC, Saito KC, Cristovao MM, Kimura ET, Fuziwara CS. Modulation of EZH2 Activity Induces an Antitumoral Effect and Cell Redifferentiation in Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(9). [PubMed ID:37175580]. [PubMed Central ID:PMC10178714]. <https://doi.org/10.3390/ijms24097872>.
 35. Lachat C, Boyer-Guittaut M, Peixoto P, Hervouet E. Epigenetic Regulation of EMT (Epithelial to Mesenchymal Transition) and Tumor Aggressiveness: A View on Paradoxical Roles of KDM6B and EZH2. *Epigenomes*. 2018;**3**(1). [PubMed ID:34991274]. [PubMed Central ID:PMC8594212]. <https://doi.org/10.3390/epigenomes3010001>.
 36. Wen Y, Cai J, Hou Y, Huang Z, Wang Z. Role of EZH2 in cancer stem cells: from biological insight to a therapeutic target. *Oncotarget*. 2017;**8**(23):37974–90. [PubMed ID:28415635]. [PubMed Central ID:PMC5514966]. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16467>.
 37. Maciejewski A, Lacka K. Vitamin D-Related Genes and Thyroid Cancer-A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022;**23**(21). [PubMed ID:36362448]. [PubMed Central ID:PMC9658610]. <https://doi.org/10.3390/ijms23213661>.
 38. Suzuki S, Takenoshita S, Furukawa H, Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)₂D₃ and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int J Mol Med*. 1999. <https://doi.org/10.3892/ijmm.4.6.611>.
 39. Henn M, Martin-Gorgojo V, Martin-Moreno JM. Vitamin D in Cancer Prevention: Gaps in Current Knowledge and Room for Hope. *Nutrients*. 2022;**14**(21). [PubMed ID:36364774]. [PubMed Central ID:PMC9657468]. <https://doi.org/10.3390/nu14214512>.
 40. Fetahu IS, Hobaus J, Kallay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol*. 2014;**5**:164. [PubMed ID:24808866]. [PubMed Central ID:PMC4010791]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00164>.
 41. Peng W, Wang K, Zheng R, Derwahl M. 1,25 dihydroxyvitamin D₃ inhibits the proliferation of thyroid cancer stem-like cells via cell cycle arrest. *Endocr Res*. 2016;**41**(2):71–80. [PubMed ID:27030645]. <https://doi.org/10.3109/07435800.2015.1037048>.
 42. Fernandez-Barral A, Bustamante-Madrid P, Ferrer-Mayorga G, Barbachano A, Larriba MJ, Munoz A. Vitamin D Effects on Cell Differentiation and Stemness in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;**12**(9). [PubMed ID:32854355]. [PubMed Central ID:PMC7563562]. <https://doi.org/10.3390/cancers12092413>.
 43. Ng K, Ou FS, Zemla T, McCleary N, Kalyan A, Shusterman M, et al. LBA26 SOLARIS (Alliance A021703): A multicenter double-blind phase III randomized clinical trial (RCT) of vitamin D (VitD) combined with standard chemotherapy plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol*. 2024;**35**. <https://doi.org/10.1016/jannonc.2024.08.2265>.
 44. Omodei MS, Chimicoviaki J, Buttros DAB, Almeida-Filho BS, Carvalho-Pessoa CP, Carvalho-Pessoa E, et al. Vitamin D Supplementation Improves Pathological Complete Response in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial.

- Nutr Cancer*. 2025;77(6):648-57. [PubMed ID:40098326]. <https://doi.org/10.1080/01635581.2025.2480854>.
45. Ozkurt E, Ordu C, Ozmen T, Ilgun AS, Soybir G, Celebi F, et al. Vitamin D Supplementation During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Improves Pathological Complete Response: A Prospective Randomized Clinical Trial. *World J Surg*. 2025;49(6):1396-405. [PubMed ID:40229998]. [PubMed Central ID:P-MC12134193]. <https://doi.org/10.1002/wjs.12587>.
46. Trujano-Camacho S, Pulido-Capiz A, Garcia-Gonzalez V, Lopez-Urrutia E, Perez-Plasencia C. Vitamin D as an Epigenetic Regulator: A Hypothetical Mechanism for Cancer Prevention via Inhibition of Oncogenic lncRNA HO-TAIR. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16). [PubMed ID:40869316]. [PubMed Central ID:PMC12386503]. <https://doi.org/10.3390/ijms26167997>.

Research Article

Vitamin D and Regulation of Histone Methyltransferase EZH2 in Anaplastic Thyroid Carcinoma, from Mechanism to Therapeutic Potential: A Review Article

Shamsedin Salim Alagheband¹, Flora Forouzesh¹, Mehdi Hedayati^{2,*}

¹Department of Genetics, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Cellular and Molecular Endocrine Research center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Author: Cellular and Molecular Endocrine Research center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hedayati47@gmail.com

Received 18/01/2025; Accepted 06/04/2025

Abstract

Background: Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is the deadliest and most resistant subtype of thyroid cancers, for which current treatment options are largely ineffective. Epigenetic regulation, especially by Histone methyltransferases (HMTs), play a key role in the progression and invasion of ATC. On the other hand, vitamin D, as a natural epigenetic modulatory agent, has extensive antitumor properties. The objective of this review is to assess the existing evidence on the potential of vitamin D to inhibit malignant behavior in ATC by regulating the expression of HMTs, with a focus on Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2).

Evidence Acquisition: This review was conducted by searching PubMed and Google Scholar databases up to August 2025 using relevant keywords. From 110 primary articles, relevant main and review studies that met the inclusion criteria were selected and fully analysed.

Results: HMTs, especially EZH2, are abnormally overexpressed in ATC and are associated with differentiated phenotype maintenance, invasion, and therapeutic resistance. On the other hand, vitamin D and its active metabolites can regulate transcriptional and epigenetic networks through their receptors, leading to apoptosis and differentiation induction, migration inhibition and reduction of stem-like features cancer cell. The findings suggest a functional interaction between the vitamin D pathway and EZH2 activity.

Conclusion: Vitamin D may exert antitumor effects in ATC through epigenetic regulation and modulation of EZH2 expression, leading to appropriate control of genes involved in apoptosis, differentiation, migration, and stemness. These observations provide a rationale for a promising combination strategy using vitamin D and or selective EZH2 inhibitors. Further studies are warranted to elucidate this interaction and assess its efficacy in preclinical and clinical models.

Keyword(s): Anaplastic Thyroid Carcinoma; Histone Methyltransferase; Vitamin D; Epigenetics; EZH2