


# Anaplastik Tiroid Karsinomu ve Papiller Tiroid Karsinomu Arasındaki Gen İfade Farklılıkları Biyobelirteç Olarak Kullanılabilir mi?

Can Gene Expression Differences Between Anaplastic Thyroid Carcinoma (ATC) and Papillary Thyroid Carcinoma (PTC) be used as Biomarkers?

Ayşe Özdemir 

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

## ÖZ

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, anaplastik tiroid karsinomu (ATC) ve papiller tiroid karsinomu (PTC) arasındaki gen ekspresyon farklılıklarını karşılaştırarak, her iki tümör tipine özgü moleküler profilleri ve ilişkili biyolojik yolları ortaya koymaktır.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** GEO veri tabanından elde edilen GSE33630 mikrodizin veri seti kullanılarak 11 ATC, 49 PTC ve 45 normal tiroid dokusunun gen ekspresyon profilleri analiz edilmiştir. Diferansiyel gen ekspresyonu GEO2R ve limma tabanlı analizler ile belirlenmiş; volcano plot ve UMAP analizleri ile görselleştirilmiştir. Anlamli genler DAVID ve KEGG yolak analizlerine tabi tutulmuştur ( $p < 0,001$ ).

**BULGULAR:** ATC örneklerinde hücre döngüsü, proliferasyon, invazyon ve diferansiyasyon kaybı ile ilişkili genlerin belirgin şekilde zenginleştiği; PTC örneklerinde ise diferansiyel tiroid fonksiyonları ve erken tümörleşme ile ilişkili yolların ön planda olduğu saptanmıştır. UMAP analizi, ATC, PTC ve normal dokular arasında belirgin transkriptomik ayrışmayı göstermiştir. ATC'de geniş çaplı gen ekspresyon düzensizlikleri gözlenirken, PTC daha sınırlı değişiklikler sergilemiştir. ATC'ye özgü olarak artmış bazı genlerin potansiyel biyobelirteç adayları olabileceği değerlendirilmiştir.

**SONUÇ:** ATC ve PTC arasında belirgin moleküler ve biyolojik farklılıklar bulunmaktadır. ATC'nin agresif fenotipi, yaygın gen ekspresyon değişiklikleri ile ilişkilidir. Elde edilen bulgular, tiroid kanserlerinde tanıs ve prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

**Anahtar KELİMELELER:** Anaplastik tiroid karsinomu, papiller tiroid karsinomu, gen ekspresyonu, DNA mikrodizi, biyoinformatik analiz

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to compare gene expression differences between anaplastic thyroid carcinoma (ATC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) in order to identify tumor-specific molecular profiles and associated biological pathways.

**MATERIALS and METHODS:** Gene expression profiles of 11 ATC, 49 PTC, and 45 normal thyroid tissue samples were analyzed using the GSE33630 microarray dataset obtained from the GEO database. Differentially expressed genes were identified using GEO2R and limma-based analyses and visualized by volcano plot and UMAP analyses. Functional annotation and pathway enrichment were performed using DAVID and KEGG tools ( $p < 0.001$ ).

**RESULTS:** ATC samples showed significant enrichment of genes associated with cell cycle regulation, proliferation, invasion, and loss of differentiation, whereas PTC samples were mainly associated with differentiated thyroid functions and early tumorigenesis-related pathways. UMAP analysis revealed a clear transcriptomic separation among ATC, PTC, and normal thyroid tissues. ATC exhibited extensive gene expression dysregulation, while PTC displayed more limited molecular alterations. Several genes uniquely upregulated in ATC were identified as potential biomarker candidates.

**CONCLUSION:** ATC and PTC exhibit distinct molecular and biological characteristics. The aggressive phenotype of ATC is associated with widespread transcriptional alterations. These findings may contribute to the development of diagnostic and prognostic biomarkers and targeted therapeutic strategies in thyroid cancer.

**KEYWORDS:** Anaplastic thyroid carcinoma, papillary thyroid carcinoma, gene expression, DNA microarray, bioinformatics analysis

**Address for Correspondence/ Yazışma Adresi:** Ayşe Özdemir, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

**E-Mail/E-Posta:** ayse.ozdemir@usak.edu.tr

**Received/Geliş Tarihi:** 14.01.2026 || **Accepted/Kabul Tarihi:** 13.04.2026

**How to cite this article:** Özdemir A. Anaplastik Tiroid Karsinomu ve Papiller Tiroid Karsinomu Arasındaki Gen İfade Farklılıkları Biyobelirteç Olarak Kullanılabilir mi? Aegean J Med Sci 2026;1:116-121. doi: 10.33713/egetbd.1863562



## GİRİŞ

Kanser, Türkiye’de ve dünyada halen yoğun biçimde araştırılan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, her iki cinsiyette de sık görülen kanserlere bağlı ölümlerin 2030 yılına kadar artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Bu kapsamda, ABD’de her yıl yaklaşık 600.920 kanser kaynaklı ölüm gerçekleşirken, Türkiye’de 2017 yılı istatistiklerine göre iyi ve kötü huylu tümörler nedeniyle 81.527 kişinin yaşamını yitirdiği bildirilmektedir (1-3). Tiroid kanserleri, endokrin organlara ait maligniteler arasında en sık görülen ve yıllık endokrin kanser ölümlerinin önemli bir kısmından sorumlu olan hastalıklardır. Tiroid tümörlerinin yaklaşık %90’ı folliküler epitel hücrelerinden köken almakta olup, geri kalan kısmı kalsitonin üreten C hücreleri veya daha nadir görülen diğer hücre tiplerinden gelişmektedir. Histopatolojik ve biyolojik özelliklerine göre oldukça heterojen bir grup oluşturan tiroid kanserleri, klinik seyir ve prognoz açısından belirgin farklılıklar göstermektedir. Diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan PTC ve folliküler tiroid karsinomu genellikle yavaş seyirli olup, erken tanı ve uygun tedavi ile uzun sağkalım süreleri ile karakterizedir (1-6). Buna karşın, ATC, tüm insan kanserleri arasında en agresif malignitelerden biri olarak kabul edilmektedir. Hızlı progresyonu, lokal invazyon ve erken metastaz eğilimi nedeniyle çoğu olguda sağkalım süresi bir yılın altında kalmaktadır. ATC’nin nadir görülmesine karşın son derece kötü prognozlu olması, bu tümörün moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasını klinik açıdan kritik hale getirmektedir (2).



**Şekil 1.** Tiroid anaplastik kanser (Op. Dr. Dalyan Özdemir arşivi)

Tiroid kanserlerinin biyolojik davranışlarındaki bu belirgin farklılıkların temelinde, gen ekspresyonu ve sinyal iletim yollarındaki bozulmaların yer aldığı düşünülmektedir.

Hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde merkezi rol oynayan gen ekspresyon profilleri, tümör gelişimi, progresyonu, diferansiyasyon durumu ve tedaviye yanıt üzerinde belirleyici etkilere sahiptir (6-13). Bu nedenle, özellikle farklı agresiflik düzeylerine sahip tiroid kanseri alt tiplerinin karşılaştırmalı gen ekspresyon analizleri, hastalığın moleküler temellerinin anlaşılmasında büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda, yaş ve etnik köken açısından uyumlu, ışınlanmamış kontrol kohortları kullanılarak; Çernobil serpitisine maruz kalan ve maruz kalmayan hastaların papiller tiroid karsinom dokularında ve normal kontralateral tiroid dokularında mRNA ekspresyon profillerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yoğunluk kazanmıştır (8,13). Gen ekspresyonunun geniş ölçekli ve eş zamanlı analizine olanak sağlayan DNA mikrodizi teknolojisi ve gelişmiş biyoinformatik yaklaşımlar, tiroid kanserlerinin moleküler alt yapısının aydınlatılmasında güçlü araçlar sunmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde, yalnızca farklı ifade edilen genler belirlenmekle kalmamakta, aynı zamanda bu genlerin dahil olduğu biyolojik süreçler ve moleküler yollar da sistematik olarak analiz edilebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı, anaplastik tiroid karsinomu ve papiller tiroid karsinomu arasındaki gen ifade farklılıklarını karşılaştırarak, her iki tümör tipine özgü gen ekspresyon profillerini ortaya koymaktır. Ayrıca, elde edilen diferansiyel gen ekspresyon verileri üzerinden gerçekleştirilen detaylı biyoinformatik analizler ile hangi moleküler yolların etkilendiğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu yaklaşımın, tiroid kanserlerinin agresiflik düzeylerini belirleyen moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte tanılabilir, prognostik ve terapötik hedeflerin geliştirilmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Veri Toplama ve Veri İşleme

ATC ve PTC örneklerinde gen ekspresyon profillerindeki farklılıklar, normal tiroid dokuları ile karşılaştırılarak kapsamlı biyoinformatik analizler ile değerlendirilmiştir. Diferansiyel gen ekspresyonunun istatistiksel anlamlılığı ve biyolojik etki büyüklüğünü birlikte ortaya koymak amacıyla volcano plot analizi, örnekler arası küresel transkriptomik benzerlik ve ayrışmayı görselleştirmek amacıyla ise UMAP (Uniform Manifold Approximation and Projection) analizi uygulanmıştır. UMAP, çok sayıda genin aynı anda ölçüldüğü yüksek boyutlu

gen ekspresyon verilerini iki boyutlu bir düzleme indirerek, örnekler arasındaki benzerlik ve farklılıkların görsel olarak kolayca anlaşılmasını sağlayan bir boyut indirgeme yöntemidir. Mikroarray tabanlı gen ekspresyon verileri, çoğu zaman doğrusal olmayan ve karmaşık biyolojik ilişkiler içerir. Bu nedenle yalnızca lineer varyansa odaklanan yöntemler, tümör biyolojisi açısından önemli olan bazı örüntüleri yeterince yansıtamaz. UMAP, örnekler arasındaki hem lokal benzerlikleri (birbirine yakın profiller) hem de global ayrışmaları (farklı biyolojik gruplar) koruyabilen bir yöntem olması nedeniyle bu çalışma için uygun bulunmuştur. Volcano plot analizi ile tanımlanan istatistiksel olarak anlamlı diferansiyel gen listeleri, biyolojik anlamlarının ortaya konulması amacıyla DAVID ve KEGG yolak analizlerine girdi olarak kullanılmıştır (14-19). Bu yaklaşım, gen ekspresyon değişikliklerinin hangi biyolojik süreçler ve moleküler yolaklar etrafında yoğunlaştığını belirlemeyi amaçlamaktadır. DAVID analizi, diferansiyel olarak eksprese edilen genler için fonksiyonel anotasyon yaparak, biyolojik fonksiyonları benzer olan genleri aynı gruplar altında toplamıştır. KEGG yolak analizi ise bu genleri görev aldıkları moleküler sinyal yollarına yerleştirerek, ATC ve PTC'de etkilenen temel hücresel mekanizmaların sistematik olarak tanımlanmasına olanak sağlamıştır.

### Fonksiyonel ve Pathway Zenginleştirme Analizi

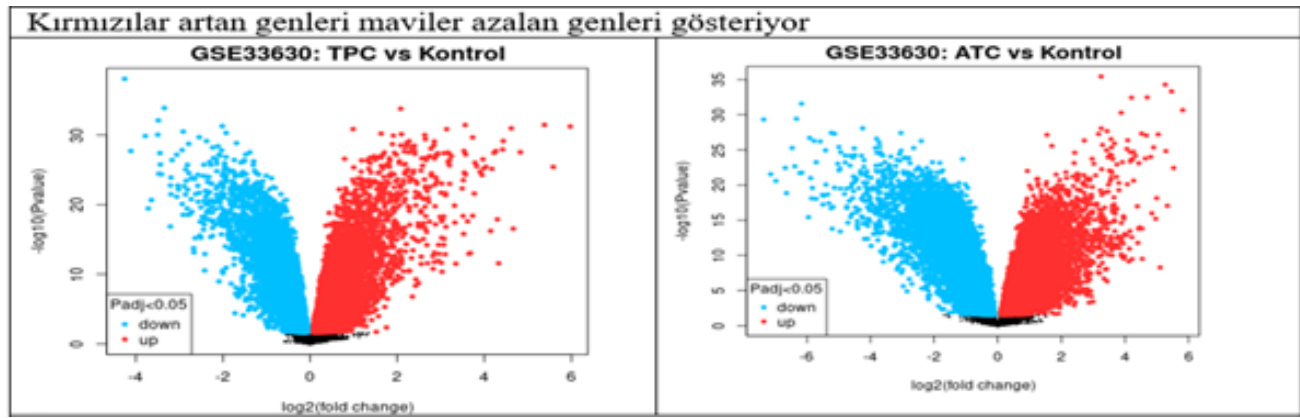
Elde edilen fonksiyonel anotasyon kümeleri, enrichment score değerlerine göre sıralanmış ve enrichment score  $\geq 1.3$  olan gen grupları biyolojik açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Bu skor, diferansiyel olarak ifade edilen genlerin tüm genom ile karşılaştırılması sonucu elde edilen bir zenginleşme ölçütünü temsil etmekte olup,  $\geq 1.3$  değerleri fonksiyonel olarak önemli gen kümelerini göstermektedir.

### BULGULAR

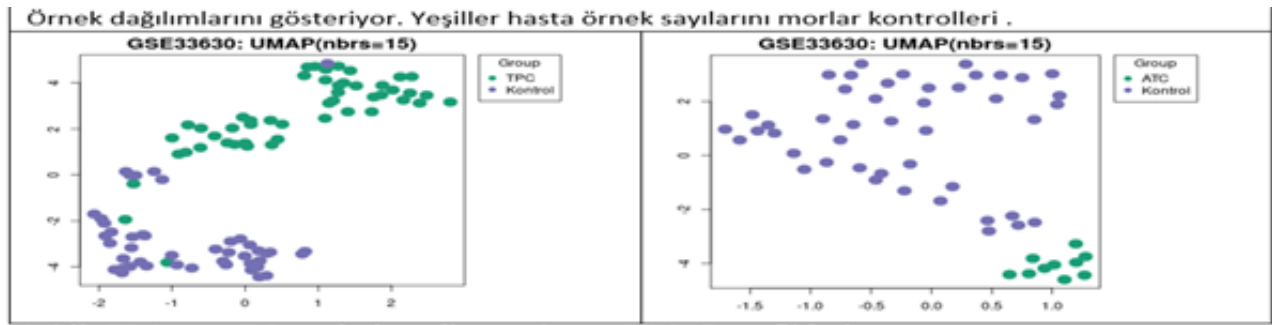
DAVID ve KEGG analizleri sonucunda, ATC örneklerinde hücre döngüsü düzenlenmesi, proliferasyon, invazyon, epitel-mezenkimal geçiş ve diferansiyasyon kaybı ile ilişkili yolların belirgin şekilde zenginleştiği saptanmıştır. PTC örneklerinde

ise daha çok diferansiyel tiroid fonksiyonları, MAPK sinyal yolları ve tümör gelişiminin erken evreleri ile ilişkili biyolojik süreçlerin ön planda olduğu gözlenmiştir. Volcano plot analizinde, genlerin log<sub>2</sub> kat değişimleri (log<sub>2</sub> fold change) x-ekseni üzerinde, istatistiksel anlamlılık düzeyleri ise  $-\log_{10}(p\text{-değeri})$  olarak y-ekseni üzerinde gösterilmiştir.  $p < 0.001$  eşik değeri kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı diferansiyel genler belirlenmiştir. Analiz sonucunda, ATC örneklerinde normal tiroid dokularına kıyasla hem yukarı hem de aşağı regüle edilmiş genlerin sayısının ve kat değişim büyüklüğünün PTC örneklerine göre belirgin şekilde fazla olduğu gözlenmiştir. ATC ve PTC için arama filtreleme kriterlerini uygulayarak, bir adet mikrodizin veri seti (GSE33630) bulunmuştur. DATA SET: GSE33630. GEO2R Programında grupları oluşturup kontrol grubu ile karşılaştırmalarını yaparak farklı ifade olan genler ortaya çıkarılmıştır. Burada p değeri 0.001 in altında önemli çıkan verileri kullanılmıştır. 11 ATC, 49 PTC'nin ve 45 normal tiroidin (N) gen ekspresyonunun profili çıkarılmıştır. Sonuçlar, önem sırasına göre sıralanmış bir gen tablosu olarak sunulmuştur.

ATC'ye ait volcano plot dağılımı, daha geniş bir eksenle yoğunlaşarak ileri derecede moleküler düzensizlik ve diferansiyasyon ile uyumlu bir ekspresyon profili sergilemiştir. Buna karşılık, PTC örneklerinde diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin daha sınırlı sayıda olduğu ve çoğunlukla orta düzey kat değişimleri gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, ATC'nin agresif biyolojik davranışının, transkriptom düzeyinde daha dramatik ve yaygın gen ekspresyon değişiklikleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, volcano plot analizi ile tanımlanan diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin, örnekler arasında nasıl bir dağılım gösterdiğini ve bu gen ekspresyon farklılıklarının tüm transkriptom düzeyine nasıl yansıdığını değerlendirmek amacıyla UMAP analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2. Anaplastik tiroid karsinomu (ATC) ve tiroid papiller karsinomu (PTC) volkano plot grafikleri) (Şekil 3. Anaplastik tiroid karsinomu (ATC) ve tiroid papiller karsinomu (PTC) UMAP grafikleri).



Şekil 2. Anaplastik tiroid karsinomu (ATC) ve tiroid papiller karsinomu (PTC) volkano plot grafikleri



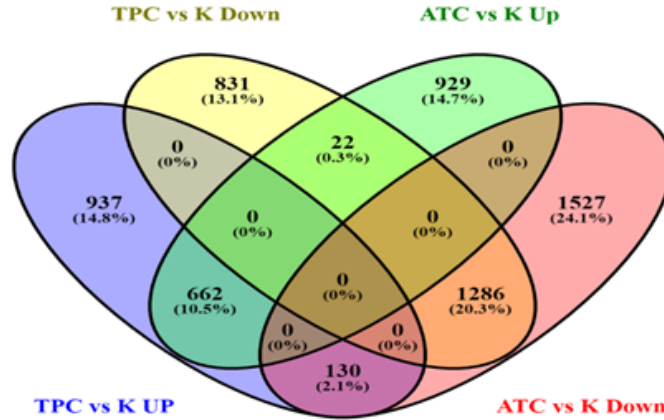
Şekil 3. Anaplastik tiroid karsinomu (ATC) ve tiroid papiller karsinomu (PTC) UMAP grafikleri

UMAP analizi sonucunda, ATC, PTC ve normal tiroid dokularının gen ekspresyon profillerine göre belirgin şekilde ayrıştığı izlenmiştir. ATC örnekleri, PTC ve normal dokulardan uzak, kendi içinde tutarlı bir küme oluşturmuştur. Bu bulgu ATC'nin moleküler düzeyde ileri derecede farklılaşmış ve dediferansiyasyon bir tümör tipi olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, PTC örneklerinin normal tiroid dokularına daha yakın bir konumda kümelenmesi, bu tümörlerin diferansiyasyon tiroid özelliklerini kısmen koruduğunu düşündürmektedir. Elde edilen bu kümelenme paterni, volcano plot analizinde saptanan gen ekspresyon farklılıklarının yalnızca tek tek genlere özgü olmadığını, aksine tüm gen ekspresyon profiline yansıyan kapsamlı bir moleküler ayrışmayı temsil ettiğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla UMAP analizi, ATC ve PTC arasındaki biyolojik ve klinik olarak anlamlı farklılıkların transkriptom düzeyinde net biçimde görselleştirilmesini sağlamış ve diferansiyasyon derecesi ile tümör agresifliği arasındaki moleküler ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. ATC ve PTC arasındaki gen ekspresyon farklılıkları görülmüştür. ATC örneklerinde, hücre döngüsü düzenlenmesi,

proliferasyon, invazyon ve diferansiyasyon kaybı ile ilişkili genlerin ekspresyonunda belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Buna karşılık, PTC örneklerinde daha çok diferansiyasyon tiroid fonksiyonları, hücreler arası sinyal iletim yolları ve tümör gelişiminin erken evreleri ile ilişkili genlerin ekspresyonunun ön planda olduğu saptanmıştır. GEO2R ve limma tabanlı analizler, ATC ve PTC'nin moleküler düzeyde belirgin biçimde ayrıştığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, ATC'nin agresif biyolojik davranışının, geniş çaplı gen ekspresyon düzensizlikleri ile ilişkili olduğunu; PTC'nin ise daha sınırlı ve spesifik moleküler değişiklikler sergilediğini desteklemektedir. Volcano plot ve UMAP analizleri, ATC ve PTC arasındaki gen ekspresyon farklılıklarının hem tek gen düzeyinde hem de küresel transkriptomik düzeyde belirgin biçimde ayrıştığını ortaya koymuştur. Bu diferansiyel gen ekspresyon paternlerinin DAVID ve KEGG yolağı analizleri ile değerlendirilmesi, ATC'nin agresif fenotipinin temelinde yatan moleküler yolların daha net biçimde anlaşılmasını sağlamıştır. TPC ve ATC de ortak olarak azalan 1286 gen, ortak olarak artan 662 gen bulunmuştur. TPC de ATC den bağımsız 831 gen ifadesi

azalırken 937 genin ifadesi artmıştır. ATC'de 929 genin ifadesi TPC den ayrı olarak artmışken 1537 genin ifadesi azalmıştır. Yirmi iki genin ifadesi ise TPC de azalırken ATC de artmıştır.

Bu genleri ATC tanısında biyobelirteç olarak kullanabiliriz. Yüz otuz gen ise TPC de artmış ATC'de ise azalmıştır (Şekil 4. TPC ve ATC de Gen İfadeleri).



Şekil 4. TPC ve ATC'de gen İfadeleri

KEGG analiz sonuçlarına göre genlerin rol aldığı yollar tespit edilmiştir. ATC kontrol ifadesi en çok artan ve azalan 10 gen

(Tablo 1) ile PTC kontrol ifadesi en çok artan ve azalan 10 gen (Tablo 2) tablolaştırılmıştır.

Tablo 1. ATC kontrol ifadesi en çok artan ve azalan 10 gen

<u>logFC</u>	<u>Gene.symbol</u>	<u>Gene.title</u>
5.822337	POSTN	periostin
5.533793	MMP1	matrix metalloproteinase 1
5.336482	CXCL5	C-X-C motif chemokine ligand 5
5.270179	DUXAP10	double homeobox A pseudogene 10
5.111172	SPP1	secreted phosphoprotein 1
5.048457	FN1	fibronectin 1
4.971522	TFPI2	tissue factor pathway inhibitor 2
4.903855	COL3A1	collagen type III alpha 1 chain
4.849362	CXCL8	C-X-C motif chemokine ligand 8
4.81055	COL11A1	collagen type XI alpha 1 chain
<u>logFC</u>	<u>Gene.symbol</u>	<u>Gene.title</u>
-7.36915	TPO	thyroid peroxidase
-7.14699	DIO1	deiodinase, iodothyronine type I
-6.98394	SLC26A7	solute carrier family 26 member 7
-6.68826	TSHR	thyroid stimulating hormone receptor
-6.65086	TG	thyroglobulin
-6.46929	C2orf40	chromosome 2 open reading frame 40
-6.38689	SLC26A4	solute carrier family 26 member 4
-6.33519	CLIC3	chloride intracellular channel 3
-6.17577	TFF3	trefoil factor 3
-6.16831	WDR72	WD repeat domain 72

**Tablo 2.** PTC kontrol ifadesi en çok artan ve azalan 10 gen

<b>logFC</b>	<b>Gene.symbol</b>	<b>Gene.title</b>
5.964634	GABRB2	gamma-aminobutyric acid type A receptor beta2 subunit
5.575657	ZCCHC12	zinc finger CCHC-type containing 12
5.375609	HMGA2	high mobility group AT-hook 2
4.820061	PRR15	proline rich 15
4.660866	CHI3L1	chitinase 3 like 1
4.614356	TENM1	teneurin transmembrane protein 1
4.429308	LRP4	LDL receptor related protein 4
4.322116	ARHGAP36	Rho GTPase activating protein 36
4.296349	LOC101930164	uncharacterized LOC101930164
4.260072	LRRK2	leucine rich repeat kinase 2
<b>logFC</b>	<b>Gene.symbol</b>	<b>Gene.title</b>
-4.24938	MMRN1	multimerin 1
-4.10801	TFF3	trefoil factor 3
-3.63684	PKHD1L1	polycystic kidney and hepatic disease 1 (autosomal recessive)-like 1
-3.48992	ADH1B	alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
-3.46498	CRABP1	cellular retinoic acid binding protein 1
-3.43975	LRP1B	LDL receptor related protein 1B
-3.43153	CCL21	C-C motif chemokine ligand 21
-3.40667	GPM6A	glycoprotein M6A
-3.33827	LYVE1	lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1
-3.20114	DIO1	deiodinase, iodothyronine type I

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, ATC ve PTC arasında belirgin gen ekspresyon farklılıkları ortaya konulmuştur. ATC ve PTC'de ortak olarak azalan 1286 gen ve artan 662 genin saptanması, her iki tümör tipinin normal tiroid dokusuna kıyasla bazı ortak moleküler değişiklikleri paylaştığını göstermektedir. Bununla birlikte, her iki tümör arasında gözlenen özgün gen ekspresyon paternleri, biyolojik davranış ve diferansiyasyon düzeylerindeki temel farklılıkları yansıtmaktadır. PTC'de, ATC'den bağımsız olarak 831 genin ekspresyonunun azalması ve 937 genin artması, bu tümörün daha diferansiyasyon bir moleküler yapıyı büyük ölçüde koruduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık, ATC'de 929 genin özgün olarak artmış ve 1537 genin azalmış olması, ileri derecede dediferansiyasyon, hücre kontrol mekanizmalarının kaybı ve agresif tümör biyolojisi ile uyumlu bulunmuştur. ATC'de artmış genler arasında periostin, matrix metalloproteinase 1 (MMP1), secreted phosphoprotein 1 (SPP1), fibronectin (FN1) ve C-X-C motif chemokine ligand 5 (CXCL5) gibi ekstrasellüler matriks yeniden yapılanması, hücre

migrasyonu ve invazyonla ilişkili genlerin yer alması, ATC'nin yüksek invaziv ve metastatik potansiyelini desteklemektedir. Buna karşılık, tiroid peroksidaz (TPO), deiyodinaz (DIO1), solute carrier family 26 member 7 (SLC26A7), tiroid stimulan hormon reseptörü (TSHR) ve tiroglobulin (TG) gibi tiroid hormon sentezi ve iyot metabolizmasıyla ilişkili genlerin ATC'de belirgin biçimde azalması, bu tümörün fonksiyonel tiroid özelliklerini büyük ölçüde kaybettiğini göstermektedir. Özellikle 22 genin PTC'de azalırken ATC'de artmış olması, bu genlerin ATC'ye özgü moleküler özellikleri yansıtabileceğini ve potansiyel tanısal biyobelirteçler olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, PTC'de artıp ATC'de azalan 130 gen, diferansiyasyon tiroid fenotipinin korunması ile ilişkili olabilir. PTC kontrol karşılaştırmalarında artmış genler arasında GABRB2, ZCCHC12, HMGA2, PRR15, CHI3L1, TENM1 ve LRP4 gibi hücre proliferasyonu, transkripsiyon düzenleme ve hücre-hücre etkileşimiyle ilişkili genlerin bulunması, PTC'nin tümöral ancak görece diferansiyasyon bir moleküler profile sahip olduğunu desteklemektedir (19,20). Buna karşılık, multimerin 1 (MMRN1), FOXF3 ve KHD1 gibi

genlerin PTC'de azalması, tümörleşme sürecine eşlik eden moleküler değişimleri yansıtmaktadır (21). Ayrıca, PTC ve ATC arasında ters yönlü ekspresyon gösteren genlerin kodladığı periostin, SPP1(osteopontin) ve MMP1 gibi hücre dışı matriksle ilişkili veya salgılanan proteinlerin ATC'de belirgin biçimde artmış olması, bu proteinlerin invazyon ve tümör progresyonundaki rollerinin yanı sıra, dolaşıma geçebilme potansiyelleri nedeniyle anaplastik tiroid kansinomunun non-invaziv tanısı, prognozun öngörülmesi ve hastalık takibinde serum biyobelirteç adayları olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. DNA mikroarray teknolojisi ve KEGG yolak analizleri ile elde edilen bu bulgular, ATC ve PTC'nin ortaya çıkışı ve progresyonunda rol oynayan temel moleküler süreçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamakta; tanısız, prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin tanımlanması yoluyla tiroid kanserleri başta olmak üzere diğer maligniteler için yeni tanı ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Biyobelirteç potansiyeline ilişkin bulgular, dikkatli yorumlanması gereken ön veriler niteliğindedir. Özellikle ATC'de artmış olan periostin, SPP1 ve MMP1 gibi hücre dışı matriks ilişkili proteinlerin, invazyon ve tümör progresyonundaki rolleri göz önünde bulundurulduğunda, dolaşıma geçebilme olasılıkları nedeniyle serum biyobelirteç adayları olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu adayların klinik tanı, prognoz ve hastalık takibindeki gerçek değerlerinin ortaya konulabilmesi için daha geniş hasta serilerinde, prospektif ve fonksiyonel çalışmalarla doğrulanmaları gerekmektedir. Dolayısıyla, mevcut bulgular biyobelirteç geliştirme açısından umut verici olmakla birlikte, klinik uygulamaya aktarılmadan önce ileri düzeyde doğrulayıcı analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik: Bu çalışma GEO veri tabanından elde edilen GSE33630 mikrodizin veri seti kullanılarak 11 ATC, 49 PTC ve 45 normal tiroid dokusunun gen ekspresyon profilleri analiz edilmiştir. Etik kurul iznine ihtiyaç bulunmamaktadır.

Ethics: In this study, the gene expression profiles of 11 ATC, 49 PTC, and 45 normal thyroid tissues were analyzed using the GSE33630 microarray dataset obtained from the GEO database. Ethical committee approval is not required.

Finansal Destek: yoktur. / Funding: none  
doi: <https://doi.org/10.33713/egetbd.1863562>

#### KAYNAKLAR

1. Özdemir A, Dilli UD, Özdemir D, Neselioğlu S, Erel Ö. Levels of thiol-disulfide in colorectal cancer. *Anadolu Klin*. 2019; 24: 137-141. doi: 10.21673/adoluklin.469201
2. Özdemir A, Erel Ö. Thiol-disulphide balance: could be a new marker for thyroid cancer? *J Cancer Ther*. 2018; 9: 598-604. doi: 10.4236/jct.2018.98051
3. He L, Zeng T, Pu L, Pan S, Xia W, Chen L. Thyroid hormones, autoantibodies, ultrasonography, and clinical parameters for predicting thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016: 8215834. doi: 10.1155/2016/8215834
4. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet*. 2023; 401: 1531-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X
5. Kusumadewi RC, Pratiwi RS, Exhasna ATI, Azizaturrahmah GA, Ilham MAR. Understanding thyroid carcinoma: clinical manifestations, diagnosis, and management. *J Biol Trop*. 2024; 24: 645-656. doi: 10.29303/jbt.v24i4.7664
6. Erdem H. Tiroid Papiller Karsinomlarında E-CADHERİN, VEGF, COX-2 Ekspresyonunun Prognostik Parametrelerle İlişkisi [Tez]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı; 2008.
7. Granjeaud S, Bertucci F, Jordan BR. Expression profiling. *Bioessays*. 1999; 21: 781-790. doi: 10.1002/(SICI)1521-1878(199909)21:9<781::AID-BIES10>3.0.CO;2-2
8. Geiger A, Lester A, Kleiber J, Ørum H. PNA array technology in molecular diagnostics. *Nucleosides Nucleotides*. 1998; 17: 1717-1724. doi: 10.1080/07328319808004515
9. Stoughton RB. Applications of DNA microarrays in biology. *Annu Rev Biochem*. 2005; 74: 53-82. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133228
10. Katagiri F, Glazebrook J. Overview of mRNA expression profiling using DNA microarrays. *Curr Protoc Mol Biol*. 2009; 85: 22.4.1-22.4.13. doi: 10.1002/0471142727.mb2204s85
11. Dom G, Tarabichi M, Unger K, Thomas G, Oczko-Wojciechowska M, Bogdanova T, et al. Gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid carcinomas. *Br J Cancer*. 2012; 107: 994-1000. doi: 10.1038/bjc.2012.302
12. Maenhaut C, Detours V, Dom G, Handkiewicz-Junak D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab B. Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011; 23: 282-288. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.509
13. Malone J, Unger J, Delange F, Lagasse R, Dumont JE. Thyroid consequences of Chernobyl accident in the countries of

- the European community. *J Endocrinol Invest.* 1991; 14: 701-717. doi: 10.1007/BF03348639
14. Meyer D. Support vector machines: the interface to libsvm in package e1071[Internet]. R package vignette; 2001 [cited 2026 Apr 29]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/e1071/vignettes/svmdoc.pdf>
  15. Port M, Boltze C, Wang Y, Roper B, Meineke V, Abend M. Radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. *Radiat Res.* 2007; 168: 639-649. doi: 10.1667/RR1050.1
  16. Powell N, Jeremiah S, Morishita M, Dudley E, Bethel J, Bogdanova T, et al. Frequency of BRAF T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure. *J Pathol.* 2005; 205: 558-564. doi: 10.1002/path.1738
  17. Dom G, Tarabichi M, Unger K, Thomas G, Oczko-Wojciechowska M, Bogdanova T, et al. Gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid carcinomas. *Br J Cancer.* 2012; 107: 994-1000. doi: 10.1038/bjc.2012.302
  18. KEGG PATHWAY Database [homepage on the Internet]. Kyoto: Kyoto University;[updated 2026 Oct 18; cited 2026 Apr 29]. Available from: <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
  19. DAVID Knowledgebase [homepage on the Internet]. Bethesda: National Institutes of Health;[updated 2026 Oct 18; cited 2026 Apr 29]. Available from: <https://david.ncifcrf.gov/list.jsp>
  20. Yano Y, Uematsu N, Yashiro T, Hara H, Ueno E, Miwa M, et al. Gene expression profiling identifies platelet-derived growth factor as a diagnostic molecular marker for papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 2035-2043. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0306
  20. Sheils O. Molecular classification and biomarker discovery in papillary thyroid carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005; 5: 927-946. doi: 10.1586/14737159.5.6.927