جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

Kowsar Medical Journal
Vol. 15, No. 1, Spring 2010
Pages: 17-21

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۵، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹
صفحات: ۲۱-۱۷

جهش‌های رایج دودمان زایا در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET در سرطان مدولاری تیروییدارثی مبتلایان ایرانی

مهدی هدایتی* *PhD*، مرجان ظریف یگانه[۱] *MSc*، مریم دانشپور[۱] *PhD*، آذر دلبرپور احمدی[۱] *MSc*، فریدون عزیزی[۲] *PhD*

*مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران
[۱]مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: سرطان مدولاری تیروییدارثی (MTC) به دو صورت تک‌گیر یا ارثی بروز می‌کند. نقش مهم جهش‌های پروتوآنکوژن RET در پیدایش MTC به خوبی مشخص شده است. هدف از این مطالعه، بررسی شیوع جهش‌های رایج اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET در افراد مبتلا به MTC و اعضای خانواده آنان در جمعیت ایرانی بود.

مواد و روش‌ها: ۷۶ فرد مبتلا به MTC و ۲۱ نفر از اعضای خانواده آنها به شیوه فراخوان و به‌صورت داوطلبانه انتخاب شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. استخراج DNA ژنومی از نمونه خون محیطی افراد به روش "نمک اشباع- پروتئیناز K" انجام گرفت و اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET با استفاده از روش PCR تکثیر شدند. سپس، محصولات PCR در معرض آنزیم‌های محدودکننده معین قرار گرفته و الگوی پلی‌مورفیزم طول قطعات حاصل از عمل آنزیم‌های محدودکننده روی ژل پلی‌آکریل‌آمید بررسی شد.

یافته‌ها: با بررسی الگوهای حاصل از RFLP، ۱۳ جهش در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET شناسایی شد. از این تعداد، ۸ جهش مربوط به کدون ۶۳۴ (اگزون ۱۱) و ۵ جهش مربوط به کدون ۶۱۸ (اگزون ۱۰) بود. تعداد جهش‌ها در افراد بیمار ۱۲ مورد و در اعضای خانواده آنان ۱ مورد بود.

نتیجه‌گیری: شیوع جهش در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET در بیماران ایرانی مبتلا به MTC و اعضای خانواده آنان نسبتا بالا است (۱۳/۴٪).

کلیدواژه‌ها: سرطان مدولاری تیروییدارثی، جهش دودمان زایا، پروتوآنکوژن RET

Frequent germ line mutations in RET proto-oncogene exons 10 and 11 in hereditary medullary thyroid carcinomas of Iranian patients

Hedayati M.* ***PhD*, Zarif Yeganeh M.[1]** ***MSc*, Daneshpour M.[1]** ***PhD*, Delbarpour Ahmadi A.[1]** ***MSc*, Azizi F.[2]** ***PhD***

*Prevention & Treatment of Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[1]Prevention & Treatment of Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Medullary thyroid carcinoma (MTC) occurs in both sporadic and hereditary forms. The important role of the RET proto-oncogene mutations in MTC development has been well demonstrated. The aim of this study was to determine the prevalence of common mutations in exons 10 and 11 of RET proto-oncogene among Iranian patients with MTC and their family members.

Methods: 76 MTC patients and 21 members of their families were selected voluntarily by call method and then were examined. Genomic DNAs were extracted from peripheral blood samples of participants according to "standard salting out/proteinase K" method and exons 10 and 11 of RET proto-oncogene were proliferated using PCR method. Then, PCR products were exposed to certain limiting enzyme and polymorphism pattern of parts length obtained from limiting enzyme operation on poly acrylic amide gel was analyzed.

Results: By analysis of patterns obtained from RFLP, 13 mutations were detected in exons 10 and 11 of RET proto-oncogene, of which 8 mutations were related to the codon 634 (exon 11) and 5 mutations were related to codon 618 (exon 10). The number of mutations in patients was 12 cases and in their family members was one case.

Conclusion: The prevalence of RET proto-oncogene mutations in exons 10 and 11 among Iranian MTC patients and their family members is relatively high (13.4%).

Keywords: Hereditary MTC, Germline Mutation, RET Proto-Oncogene

نویسنده مسئول: مهدی هدایتی. تمام درخواست‌ها باید به نشانی hedayati@endocrine.ac.ir فرستاده شوند.

دریافت مقاله: ۸۸/۹/۸ پذیرش مقاله: ۸۹/۱/۲۳

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

سرطان تیرویید شایع‌ترین تومور بدخیم سیستم اندوکرین بوده و مسئول حدود ۱٪ تمامی سرطان‌ها در انسان است [۱]. کارسینومای مدولاری تیرویید (MTC) توموری بدخیم با منشا سلول‌های پارافولیکولار C مشتق‌شده از ستیغ عصبی بوده و ۱۰-۵٪ کل انواع سرطان‌های تیرویید را شامل می‌شود [۲، ۳، ۴]. در حدود ۲۵٪ موارد MTC از نوع ارثی و ۷۵٪ آن از نوع تک‌گیر (اسپورادیک) است. نوع ارثی MTC دارای الگوی وراثتی اتوزوم بارز با نفوذ متغیر و وابسته به سن است [۵، ۶]. در این شکل از بیماری به‌غیر از غده تیرویید، برخی ارگان‌های دیگر مانند غدد پاراتیرویید و آدرنال نیز درگیر می‌شوند [۵]. انواع ارثی MTC به ۳ صورت سندروم نئوپلازی اندوکرین چندگانه نوع۲ (MEN2) A و B و نوع MTC غیر MEN خانوادگی (FMTC) است. سندروم MEN2A که ۷۵٪ نوع ارثی این بیماری را شامل می‌شود [۶] دارای تظاهرات بالینی MTC، فئوکروموسیتوما و هیپرپلازی پاراتیرویید بوده، درحالی که MEN2B شامل MTC، فئوکروموسیتوما، نوروماهای مخاطی، گانگلیونوروماتوز روده و ظاهر شبه مارفانی است [۵، ۷، ۸].

در سال ۱۹۸۷ آنالیز پیوستگی ژنتیکی، ارتباط MEN2 را با ناحیه‌ای در نزدیک سانترومر کروموزوم ۱۰ نشان داد. پس از آن در سال‌های ۱۹۹۳ و ۱۹۹۴ جهش‌های نقطه‌ای پروتوآنکوژن RET در انواع ارثی این بیماری یافت شد [۹]. پروتوآنکوژن RET در ناحیه کروموزومی ۱۱.۲۱ ۱۰q قرارگرفته و دارای ۲۱ اگزون است [۵]. این ژن، گیرنده تیروزین‌کیناز غشایی را رمز می‌کند که در انتقال سیگنال‌های رشد و تمایز سلول بسیار حایز اهمیت است. همچنین نقش این ژن در فرآیند تکامل جنین، به‌ویژه تکامل کلیه و سلول‌های منشاگرفته از ستیغ عصبی به‌خوبی نشان داده شده است [۹]. گیرنده RET در غشا سلول، دارای ناحیه‌ای غنی از سیستئین و ۴ ناحیه شبه‌کادهرین و یک جایگاه اتصال کلسیم در بخش خارج سلولی و فعالیت تیروزین‌کیناز در بخش داخل سلولی است [۱۰، ۱۱، ۱۲]. همچنین این گیرنده دارای ۳ ایزوفرم RET ۹، ۴۳، ۵۱ بوده که طی فرآیند "پیرایش متناوب" از پروتوآنکوژن RET به‌وجود می‌آیند [۹]. با اتصال لیگاند، پروتئین RET دیمر شده و سپس ترانس‌فسفوریلاسیون واحدهای تیروزین آن روی می‌دهد. سپس فسفوتیروزین‌ها باعث تجمع پروتئین‌های داخل سلولی دارای بخش باندشونده فسفوتیروزین و SH2 می‌شوند. این فرآیند منجر به انتشار سیگنال به داخل سلول می‌شود [۱۳].

ازبین‌رفتن عملکرد پروتوآنکوژن RET منجر به ایجاد بیماری‌هایی مانند هیرشپرونگ می‌شود و افزایش فعالیت آن در پیدایش سندروم‌های سرطانی نقش دارد [۱۲، ۱۴]. از آن‌جایی که RET یک پروتوآنکوژن بوده، جهش در یک آلل آن نیز برای ایجاد تغییرات نئوپلاستی کافی است [۱۵]. جهش‌های نقطه‌ای در پروتوآنکوژن RETدر ایجاد MTC مهم بوده و بسیاری از آنها به‌ویژه آن دسته که منجر به فعالیت مسیر MAPK می‌شوند، به‌عنوان اهداف درمانی در سرطان تیرویید می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند [۱]. جهش‌های ژرم‌لاین در پروتوآنکوژن RET باعث ایجاد نوع ارثی MTC و جهش‌های سوماتیک در آن منجر به نوع تک گیر MTC می‌شود [۲، ۱۶، ۱۷]. جهش‌های یافت‌شده در پروتوآنکوژن RET بیشتر در ۵ کدون سیستئین ۶۰۹، ۶۱۱، ۶۱۸، ۶۲۰ اگزون ۱۰، کدون ۶۳۴ اگزون ۱۱ و برخی کدون‌های غیرسیستئین مانند کدون ۸۰۴ اگزون ۱۴، کدون ۸۸۳ اگزون ۱۵ و کدون ۹۱۸ اگزون ۱۶ است [۵، ۱۸، ۱۹].

به‌نظر می‌رسد که قدرت آنکوژنی متفاوت جهش‌های RET به جایگاه تغییر اسیدآمینه بستگی دارد که در نهایت مسئول فنوتیپ‌های گوناگون مشاهده‌شده در MEN2 است. جهش‌های ژرم‌لاین این پروتوآنکوژن در بیش از ۹۵٪ موارد MEN2 مشاهده شده است [۳]. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در بیش از ۹۶٪ موارد MEN2A و ۸۶٪ بیماران FMTC، جهش نقطه‌ای در کدون‌های ۶۰۹، ۶۱۱، ۶۱۸، ۶۲۰ یا کدون ۶۳۴ (همگی مربوط به بخش خارج سلولی غنی از سیستئین این پروتئین) وجود دارد [۱۱، ۲۰]. این جهش‌ها منجر به حذف سیستئین در پروتئین RET شده و درنتیجه فعالیت تیروزین‌کیناز پایدار آن از طریق تشکیل پیوندهای دی‌سولفیدی هومودیمرهای RET حتی در شرایط نبودن لیگاند نیز فراهم می‌شود [۱۳، ۲۱، ۲۲، ۲۳]. در حال حاضر بررسی ژنتیکی جهش‌های شایع پروتوآنکوژن RET امکان‌پذیر است. لذا امکان تشخیص زودرس افراد ناقل جهش‌های خطرناک درمعرض ابتلا به MTC وجود دارد. بررسی‌های ژنتیکی، به‌ویژه برای بستگان درجه اول بیماران، دارای اهمیت بسیاری است. اگر در اعضای خانواده جهش پروتوآنکوژن RET مشاهده نشود، احتمال بروز MTC در آنان مشابه جمعیت عادی بوده و نیازی به انجام اقدامات پیشگیرانه (مانند تیرویدکتومی) نخواهد بود. مطالعه حاضر که برخی نتایج آن قبلا منتشر شده است [۲۴، ۲۵، ۲۶]، اولین مطالعه در این زمینه در ایران است.

هدف از این مطالعه بررسی شیوع جهش‌های شایع اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ در بیماران ایرانی مبتلا به MTC بود.

مواد و روش‌ها

جمعیت مورد مطالعه شامل ۹۷ نفر از بیماران و خویشاوندان درجه اول آنان بود. افراد داوطلب برای شرکت در این مطالعه فراخوانده شده و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. افراد مبتلا به MTC در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی نقاط مختلف کشور براساس شواهد آسیب‌شناختی تشخیص داده شده و تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند. پس از بررسی جهش پروتوآنکوژن RET درصورتی که بیمار دارای جهش بود، بستگان درجه اول او نیز برای بررسی ژنتیکی فراخوانده می‌شدند. به‌منظور تعیین ژنوتیپ، پس از تهیه خون محیطی افراد، DNA ژنومی با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع/ پروتئیناز K استخراج شد. برای تکثیر اگزون ۱۰ از پرایمرهای

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

(10F 5´GCGCCCCAGGAGGCTGATGC3´) و (10R 5´CGTGGTGGTCCCGCCGCC3´) و برای تکثیر اگزون ۱۱ از پرایمرهای (11AF 5´CCTCTGCGGTGCCAAGCCTC3´) و (11AR 5´CACCGGAAGAGGAGTAGCTG3´) استفاده شد.

واکنش PCR در حجم ۵۰ میکرولیتر با شرایط زیر انجام گرفت: ۱/۵ میکرولیتر بافر ×۱۰، ۰/۳ میکرولیتر از هر یک از dNTP ها (۱۰mM)، ۱ میکرولیتر از پرایمرهای اگزون ۱۰ و ۱۱ (۱۰μM)، ۰/۲۵ میکرولیتر $MgCl_2$ (۵۰mM)، ۲/۵ میکرولیتر DNA (۱۰۰ng/μl) و ۱ واحد آنزیم تک‌پلی‌مراز.

واکنش‌ها در ترموسایکلر اتوماتیک انجام شد. شرایط PCR هر دو اگزون شامل ۳۰ چرخه دمای ۹۳°C به‌مدت ۴۵ ثانیه برای واسرشت‌شدن، دمای ۶۷°C به‌مدت ۳۰ ثانیه برای بازسرشت‌شدن، دمای ۷۲°C به‌مدت ۴۵ ثانیه برای تکثیر و ۷۲°C به‌مدت ۱۰ دقیقه برای تکثیر نهایی بود. پس از انجام PCR محصولات آن با استفاده از اتانول رسوب داده شد. محصول PCR اگزون ۱۰ در مجاورت مقادیر مناسب از آنزیم‌های محدودکننده *Taq*I، *BstU*I، *Mbo*II، *Rsa*I، *Nla*IV و *Cfo*I و محصول PCR اگزون ۱۱ در مجاورت آنزیم‌های *Cfo*I، *Rsa*I، *Hae*III و *Dde*I قرار گرفتند. شرایط انکوباسیون براساس دستورالعمل شرکت‌های تولیدکننده تنظیم شد. جدول ۱ الگوهای RFLP حاصل از عمل آنزیم‌ها را در شرایط وجود یا فقدان جهش‌های اگزون ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET نشان می‌دهد. محصول حاصل از هضم احتمالی این آنزیم‌ها با استفاده از الکتروفورز روی ژل پلی‌آکریلامید ۱۰٪ جدا و پس از رنگ‌آمیزی با بروماید اتیدیوم با استفاده از پرتو فرابنفش آشکار شد.

جدول ۱) جهش‌های پروتوآنکوژن RET در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ و الگوی حاصل از عملکرد آنزیم‌های محدودکننده بر اگزون‌های دارای جهش

جهش RET	اگزون	باز تغییریافته (جهش‌یافته)	آنزیم	طول قطعات (جفت باز)		
		طبیعی		قبل از برش	آلل طبیعی	آلل جهش‌یافته
C618Y	۱۰	TGC (TAC)	Rsa I	۱۸۷	۱۸۷	۱۳۱+۵۶
C618F	۱۰	TGC (TTC)	Mbo II	۱۸۷	۱۵۸،۲۹	۱۳۱+۲۹،۲۴
C634R	۱۱	TGC (CGC)	Cfo I	۲۳۴	۲۳۴	۱۷۳+۶۱
C634Y	۱۱	TGC (TAC)	Rsa I	۲۳۴	۲۳۴	۱۷۴+۶۰
C634G	۱۱	TGC (GGC)	Hae III	۲۳۴	۱۹۴،۳۰،۱۰	۱۳۱+۱۰،۳۰،۶۱
C634W	۱۱	TGC (TGG)	Cfo I	۲۳۴	۲۳۴	۱۷۰+۶۴
C634S	۱۱	TGC (AGC)	Dde I	۲۳۴	۱۷۰،۵۹،۵	۱۱۳+۵۷،۵،۵۹

نتایج

جمعیت مورد مطالعه شامل ۹۷ نفر (۵۱ زن و ۴۶ مرد با نسبت ۱/۱ به ۱) بود که از این تعداد ۷۶ نفر مبتلا به MTC و ۲۱ نفر اعضای ظاهرا سالم خانواده برخی از بیماران بودند. از ۷۶ فرد بیمار ۴۳ نفر زن و ۳۳ نفر مرد با نسبت ۱/۳ به ۱ بود. متوسط سن نیز در جمعیت مورد مطالعه، ۳۲ سال با انحراف معیار ۱۵/۳ سال بود. در جمعیت مورد مطالعه در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET تعداد ۱۳ جهش یافت شد که ۱۲ مورد از جهش‌ها در بیماران و یک جهش در یکی از اعضای خانواده آنان مشاهده شد. از ۱۳ جهش، ۶ مورد در زنان و ۷ مورد در مردان بود. با وجود آن‌که تعداد زنان مبتلا به MTC ۱/۳ برابر بیشتر از مردان بیمار بود، اما میزان جهش در اگزون‌های ۱۰ و۱۱ پروتوآنکوژن RET در مردان نسبت به زنان ۱/۱۶ برابر بیشتر مشاهده شد. ۵ مورد از جهش‌ها در کدون ۶۱۸ اگزون ۱۰ و ۸ مورد جهش دیگر در کدون ۶۳۴ اگزون ۱۱ شناسایی شد. تمامی جهش‌ها مربوط به کدون سیستئین در این دو اگزون بود که شامل Cys618Phe چهار مورد، Cys618Tyr یک مورد، Cys634Ser یک مورد، Cys634Arg یک مورد، Cys634Trp یک مورد، Cys634Gly یک مورد، Cys634Ty چهار مورد بود. همان‌گونه که ملاحظه شد در کدون ۶۱۸ اگزون ۱۰ بیشترین جهش مربوط به تغییر اسید آمینه سیستئین به فنیل‌آلانین (۲ مرد و ۲ زن) و در کدون ۶۳۴ اگزون ۱۱ نیز بیشترین جهش مربوط به تبدیل اسید آمینه سیستئین به تیروزین (۱ مرد و ۳ زن) است. همچنین در این مطالعه بستگان درجه اول بیماران مبتلا به MTC که دارای جهش در اگزون های ۱۰ و ۱۱ بودند، نیز مورد بررسی ژنتیکی قرارگرفتند. در پسر ۱۷ساله ظاهرا سالم یک خانواده که پدر وی به‌علت ابتلا به MTC فوت شده بود، یک جهش در کدون Cys634Trp یافت شد.

بحث

از ۹۷ فرد مورد بررسی در این پژوهش، در اگزون‌های ۱۰ و۱۱ پروتوآنکوژن RET تعداد ۱۲ جهش در بیماران مبتلا به MTC و یک جهش در فرزند یکی از بیماران مشاهده شد. بنابراین می‌توان گفت که به‌طور کلی فراوانی آللی جهش پروتوآنکوژن RET در جمعیت مورد مطالعه ۱۳/۴٪ است. همان‌گونه که انتظار می‌رفت، بیشترین میزان جهش مربوط به کدون ۶۳۴ (۸/۲۴٪) و کدون ۶۱۸ (۵/۱۶٪) بود. افراد مورد مطالعه در این پژوهش از لحاظ نوع بیماری تک‌گیر یا ارثی یا نوع MEN2B، MEN2A، FMTC مشخص نشده بودند، اما مسلم آن است که افرادی که در آنان جهش ژرم‌لاین پروتوآنکوژن RET یافت شده است، جزء موارد ارثی بیماری به‌حساب می‌آیند و ممکن است در سایر اگزون‌ها به‌ویژه اگزون ۱۶ نیز دارای جهش باشند. مطالعه‌ها روی جمعیت‌های سفیدپوست گوناگون مبتلا

به MTC، فراوانی متفاوتی را برای جهش در کدون‌های پروتوآنکوژن RET نشان داده است. به‌عنوان مثال بررسی جهش‌های این ژن در اسپانیا و فرانسه در بیماران مبتلا به MTC ارثی و اعضای درجه اول خانواده آنان، بیشترین جهش را در کدون ۶۳۴ (Cys634Arg) گزارش کرده است [۲۷، ۲۸]. در ایتالیا بیشترین میزان جهش نوع ارثی بیماری (FMTC) درکدون ۸۰۴ (Val804Met) و کمترین آن در کدون ۶۳۴ و در نوع تک‌گیر بیماری بیشترین جهش مربوط به کدون ۹۱۸ (Met918Thr) بوده است [۲۹، ۳۰]. در جمعیت پرتغال و جمهوری چک نیز برای نوع تک‌گیر بیماری بیشترین جهش در کدون ۹۱۸ شناسایی شده است [۲، ۳]. در ایالات متحده آمریکا نیز بیشترین میزان جهش در نوع ارثی بیماری در کدون ۶۳۴ (MEN2)، کدون ۹۱۸ (MEN2B)، کدون ۷۶۸ و ۸۰۴ (FMTC) بوده است [۳۱]. همچنین مطالعه‌ای در چین روی افراد مبتلا به MTC ارثی نشان داد که جهش کدون ۶۳۴ دارای بیشترین فراوانی بوده است، به‌ویژه Cys634Tyr در نوع MEN2A و پس از آن کدون ۹۱۸ در نوع MEN2B [۱۵]. در جمعیت هلند نیز بیشترین میزان جهش در FMTC مربوط به کدون ۶۱۸ و در نوع MEN2B مربوط به کدون ۹۱۸ بوده است [۳۲]. به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد شیوع جهش پروتوآنکوژن RET در بیشتر جمعیت‌های سفیدپوست به غیر از ایتالیا مربوط به کدون ۶۳۴ (Cys634Arg) باشد. هرچند در ایران و چین نیز بیشترین شیوع جهش در MTC مربوط به کدون ۶۳۴ بوده، اما نوع جهش آن بیشتر از نوع Cys634Tyr بوده است [۱۵].

نتیجه‌گیری

شیوع جهش در اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET در بیماران ایرانی مبتلا به MTC نسبتا بالا است و می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که در مورد این بیماران، انجام بررسی ژنتیکی از نظر جهش‌های پروتوآنکوژن RET بسیار ضروری است. بدیهی است که عدم مشاهده جهش در اگزون های ۱۰ و ۱۱ افراد نمی‌تواند احتمال وجود جهش در سایر اگزون‌ها را نفی نماید و از آن‌جایی که در جمعیت مورد بررسی تنها اگزون‌های ۱۰ و ۱۱ پروتوآنکوژن RET مطالعه شده است، پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌های آینده سایر اگزون‌ها به‌ویژه اگزون های ۱۳، ۱۴، ۱۵ و۱۶ با روش دقیق‌تر تعیین توالی DNA از لحاظ وجود جهش‌های شایع یا جهش‌های جدید این ژن در بیماران ایرانی مبتلا به MTC و همچنین ارتباط این نوع جهش‌ها با وضعیت بالینی و روند پیشرفت بیماری در افراد، مورد بررسی قرارگیرند.

تشکر و قدردانی: از همکاری بزرگوارانه پزشکان متخصص غدد که در تشخیص و معرفی بیماران بسیار همکاری نمودند و همچنین از زحمات بی‌دریغ و کمک‌های فنی کارکنان زحمتکش آزمایشگاه ژنتیک مولکولی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی سپاسگزاریم.

منابع

1- Nikiforava MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: Implication for diagnosis, treatment and prognosis. Expert Rev Mol Diagn. 2008;8(1):83-95.
2- Dvorakova S, Vaklavikova E, Sykorova V. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic MTC. Mol Cell Endoc. 2008;284:21-7.
3- Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic MTC. BJC. 2009;100:1777-83.
4- Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management updates. Thyroid. 1995;5:407-24.
5- Elisei R, Romei C, Cosci B. Ret genetic screening in patients with MTC. J Clinc Endoc Met. 2007;92(12):4725-9.
6- Sipple RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of MTC. Oncologist. 2008;13:539-47.
7- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century. J Clin Endocrinol Met. 1998;83:2617-20.
8- Donis-Keller H, Dou S, Chi D. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. Hum Mol Genet. 1993;2:851-6.
9- McKusick VA. Mendelian Inheritance in man rearranged during transfection proto-oncogene RET. Johns Hopkins University. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrezdb=omim.
10- Cosma MP, Cardone M, Carlomagno F. Mutations in the extracellular domain cause RET loss of function by a dominant negative mechanism. Mol Cell Biol. 1998;33:21-9.
11- Bethanis S, Koutsodontis G, Palouka Th. A newly detected RET mutation in exon 8 and MEN2A. Hormones. 2007;6(2):152-6.
12- Grrim J, Sachs M, Britsch S. Novel p62dok family members, dok-4 and dok-5, are substrates of the c-Ret receptor tyrosine kinase and mediate neuronal differentiation. J Cell Biol. 2001;154(2):345-54.
13- Lips CJ, Hoppener JW, Thijssen JH. Medullary thyroid carcinoma: Role of genetic testing and calcitonin measurement. Ann Clin Biochem. 2001;38(3):168-79.
14- Lee D, Chan K, Chan S. RET receptor isoforms in kidney. Oncogene. 2002;21:5582-92.
15- Zhou Y, Zhoa Y, Cui B. RET protooncogene mutations are restricted to codons 634 and 918 in Chinese family with MEN2. Clin Endoc. 2007;67:570-6.
16- Elisei R, Cosci B, Romei C. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: A10-year follow-up study. J Clin Endocrinol Met. 2008;93:682-7.
17- Dvorakova S, Vaklavikova E, Sykorova V. New multiple somatic mutation in the RET proto-oncogene associated with sporadic MTC. Thyroid. 2006;16(3):311-6.
18- Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Met. 1996;81:3740-5.
19- Lallier D, Giroux M. Prophylactic thyroidectomy for MTC in MEN2. J Pediat Surg. 1998;33:846-8.
20- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: International RET mutation consortium. JAMA. 1996;276:1575-9.
21- Chappius S, Pasini A, Vita G. Dual effect on the RET receptor of MEN2 mutations. Oncogene. 1998;17:2851-61. 22- Santoro M, Carlomagno F, Romano A. Activation of RET as a dominant transforming gene by germline mutation of MEN2. Science. 1995;267:381-3.

23- Eng C, Mulligan LM, Smith DP. Low frequency of RET germline mutations in patients with apparently sporadic MTC. Clin Endocrinol. 1995;43:123-7.
24- Azizi F, Nabipour I, Ghasemi F. Identification of RET mutation carriers in the Iranian hereditary MTC. Tebe Jonoub J. 2001;4(2):79-87. [Persian]
25- Nabipour I, Haji-Ghasemi F, Kiai S. The mutations of RET in MTC in Iran. Med J. 2004;18:95-9. [Persian]
26- Hedayati M, Nabipour I, Rezaei-Ghaleh N. Germline RET mutations in exons 10 and 11: An Iranian survey of 57 MTC. Med Malaysia. 2006;61(5)564-9.
27- Robledo M, Gil L, Pollan M. Polymorphisms G691S/S904S of RET as genetic modifiers of MEN 2A. Cancer Res. 2003;63:1814-7.
28- Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. J Clin Endocrinol Met. 1998;83(2):487-91.
29- Saggiorato E, Rapa I, Garino F. Absence of RET Gene point mutations in sporadic thyroid c-cell hyperplasia. J Mol Diagn. 2007;9(2):214-9.
30- Pinna G, Orgiana G, Riola A. RET proto-oncogene in Sardinia: V804M is the most frequent mutation and may be associated with FMTC/MEN-2A phenotype. Thyroid. 2007;17(2):101-4.
31- Eng C, Schuffenecker I, Cote G. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. JAMA. 1996;276(19):1575-9.
32- Landsvater RM, Jansen RP, Hofstra RM. Mutation analysis of the RET proto-oncogene in Dutch families with MEN 2A, MEN 2B and FMTC: Two novel mutations and one de novo mutation for MEN 2A. Hum Genet. 1996;97(1):11-4.