

ارزیابی ارتباط بین پلی مورفیسم گیرنده ژن ویتامین D (Fok I) و سرطان تیروئید

دکتر وحید حق پناه^۱، دکتر مرجان سعیدی^۱، دکتر هاله پاک^۱، دکتر فروغ البرزی^۱، دکتر آناهیتا لشکری^۱، دکتر شقایق بزرگر^۱، دکتر سید حمید غفاری^۲، پریسا رحیم پور^۳، پیمان شوشتری زاده^۳، دکتر رامین حشمت^۴، دکتر کامران علی مقدم^۵، دکتر سید محمد توانگر^۶، دکتر اردشیر قوام زاده^۷، دکتر باقر لاریجانی^۸

^۱ پژوهشگر مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ استادیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ کارشناس ارشد مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۴ اپیدمیولوژیست مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۵ دانشیار مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۶ دانشیار دپارتمان پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۷ استاد مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۸ استاد مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده مسؤول: دکتر سیدحمید غفاری. نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و پیوند مغز استخوان

E-mail: emrc@sina.tums.ac.ir

وصول: ۸۴/۱۲/۱۰، اصلاح: ۸۵/۲/۳، پذیرش: ۸۵/۳/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: ویتامین D، یک ماده آنتی پرولیفراتیو علیه سلول‌های سرطانی است و تمایز سلولی را تنظیم می‌کند. این ماده از طریق گیرنده ویتامین D (VDR) عمل می‌کند. ژن VDR دارای پلی مورفیسم کدون آغازین (SCP) است که توسط آنزیم محدود کننده FokI شناسایی می‌شود. بعضی از مطالعات به ارتباط بین SCP و بیضی از بیماری‌ها اشاره کرده‌اند و نشان داده‌اند که این پلی مورفیسم عملکرد VDR را تغییر می‌دهد. هدف از این مطالعه شناسایی ارتباط بین پلی مورفیسم FokI در VDR و بروز سرطان تیروئید در جمعیت ایرانی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی بر روی ۵۸ مورد سرطان پاپیلری، ۱۳ مورد سرطان فولیکولار و ۸۲ شاهد انجام گرفت و با استفاده از روش PCR-RFLP، پلی مورفیسم ژن گیرنده ویتامین D در محل کدون آغازین توسط آنزیم محدود کننده FOKI تشخیص داده شد. برای سنجش رابطه بین پلی مورفیسم FOKI و سرطان تیروئید نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد محاسبه شد.

یافته‌ها: نسبت شانس تأثیر پلی مورفیسم FOKI بر سرطان تیروئید ۰/۳۹ (۰/۲۹-۰/۱۲) CI ۹۵ درصد محاسبه شد که بیانگر عدم ارتباط بین این پلی مورفیسم و سرطان تیروئید بود.

نتیجه‌گیری: در این بررسی رابطه‌ای بین پلی مورفیسم FOKI و سرطان تیروئید یافت نشد؛ اما عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی دیگر می‌توانند در ایجاد سرطان تیروئید مؤثر باشند. (مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۳/ شماره ۱/ صص ۴۵-۴۰).

واژگان کلیدی: گیرنده ویتامین D؛ پلی مورفیسم؛ FOKI؛ سرطان تیروئید.

مقدمه

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی دستگاه غدد درون‌ریز با بروز جهانی کمتر از ۳ مورد در صد هزار در مردان و ۵ مورد در صد هزار در زنان می‌باشد. سرطان تیروئید چهار نوع سیتولوژیک اصلی دارد: پاپیلری، فولیکولار، مدولاری و آناپلاستیک (۱). تقسیم و رشد مهار نشده سلول‌های تیروئید منجر به پیدایش سرطان تیروئید می‌شود. رشد و تمایز تیروئید توسط فاکتورهای متعددی اعم از انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) و سایر عوامل رشد کنترل می‌شود. در میان این عوامل، TSH تنظیم‌کننده اصلی رشد و تمایز سلول‌های تیروئید می‌باشد (۲). عوامل دیگری وجود دارد که باعث تضعیف اثر TSH روی سلول‌های تیروئید می‌شوند. یکی از این عوامل مهارکننده که در مطالعات مختلف تأثیر آن بر روی تقسیم سلولی نشان داده شده است، متابولیت فعال ویتامین D می‌باشد (۳).

متابولیت فعال ویتامین D یعنی $D_3(OH)_2$ و ۱ هورمونی است که علاوه بر تنظیم متابولیسم کلسیم و فسفر دارای خواص ضد سرطانی نیز می‌باشد. اثرات بیولوژیک ۱ و ۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D_3 از طریق اتصال به گیرنده ویتامین D (VDR) توسط یک شبکه پیچیده از مکانیسم‌های ژنومیک (ترجمه‌ای، پس از ترجمه) و همچنین مکانیسم‌های غیرژنومیک اعمال می‌شود (۴).

VDR به یک مجموعه از گیرنده‌ها؛ از جمله گیرنده هورمون تیروئید، گیرنده رتینوئید و گیرنده پراکسینوم پرولیفراتیو-اکتیو، تعلق دارد (۵). ژن VDR شامل ۹ اگزون با پلی‌مورفیسم‌های متعدد می‌باشد که مشتمل بر FOKI RFLP در اگزون ۲، BSMI و ApaI در اینترون ۸، TaqI RFLP در اگزون ۹ می‌باشد (۶). پلی‌مورفیسم FOKI یک جایجایی T به C (ATG به ACG) در اولین محل از دو محل احتمالی ترجمه می‌باشد

که سبب ایجاد پروتئین VDR جدیدی می‌شود که طول آن به تعداد ۳ اسید آمینه از دیگری کوتاه‌تر است. در افراد با توالی ACG، ترجمه از دومین منطقه ATG شروع می‌شود و به همین دلیل ۳ اسید آمینه انتهای NH₂ از پروتئین کامل VDR، ترجمه نمی‌شود (۷).

در مطالعات متعدد، رابطه بین پلی‌مورفیسم FOKI و سرطان‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. در یک مطالعه که بر روی جمعیت قفقازی انگلیس انجام شد، پلی‌مورفیسم FOKI با سرطان پستان رابطه‌ای نداشت (۸). در یک مطالعه دیگر نشان داده شد که پلی‌مورفیسم FOKI باعث افزایش ریسک سرطان کولورکتال می‌شود (۹). همچنین در سرطان پروستات، ژنوتیپ ff نمای هیستوپاتولوژیک کم تهاجم‌تری در مقایسه با FF و Ff دارد (۱۰). پلی‌مورفیسم ژن VDR با پیش‌آگهی ملانومای بدخیم مرتبط است (۱۱).

مطالعه حاضر با این فرضیه که پلی‌مورفیسم ژن VDR می‌تواند استعداد ابتلا به سرطان تیروئید را تحت تأثیر قرار دهد، برای ارزیابی رابطه بین پلی‌مورفیسم FOKI ژن رسپتور ویتامین D و سرطان تیروئید در جمعیت ایرانی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

۷۱ مورد بیمار مبتلا به سرطان تیروئید و ۸۲ فرد سالم در یک مرکز ارجاعی بیماری‌های غدد مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه سرطان مدولاری تیروئید به دلیل داشتن اساس ژنتیکی حذف شده و تنها سرطان‌های نوع پاپیلری و فولیکولار مورد بررسی قرار گرفتند. تشخیص با بررسی پاتولوژیک نمونه‌های بافت تیروئید مورد تأیید قرار گرفت. ۵۸ نفر از ۷۱ بیمار سرطان پاپیلری و ۱۳ نفر سرطان فولیکولار داشتند. ۸۲ داوطلب انتخاب شده از بخش تروما که سرطان تیروئید نداشتند، به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. DNA از ۵ میلی‌متر نمونه خونی که از هر بیمار

گرفته شده بود، توسط روش استاندارد هضم با پروتئین کیناز K و به دنبال آن Salt out تخلیص شد. پلی مورفیسم FOKI ژن گیرنده ویتامین D توسط روش PCR تعیین شد. با استفاده از پرایمرهای (S'CCCTGG CAC) FOKF (3' TGA CTC TGG CTC) FOKR و (CTT GCT TCT TCT CC-3') DNA ۱۰۰ نانوگرم از یک توالی ۲۶۵ جفت‌بازی شامل کدون آغازین تولید شد. حدود ۱۰ میکروگرم از محصول PCR توسط FOKI (Fermentas AB, Lithuania) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای سه ساعت تحت هضم آنزیمی قرار گرفت و سپس بر روی ژل آگارز حاوی اتیدیوم بروماید جدا شد. ژنوتیپ هموزیگوت به صورت دو قطعه ۱۹۶ و ۶۹ جفت‌بازی و ژنوتیپ هتروزیگوت به صورت سه

شدند.

این مطالعه براساس اصول اخلاقی بیانیه هلسینکی صورت گرفت و توسط گروه اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت. همچنین فرم رضایت‌نامه آگاهانه از تمام بیماران و گروه کنترل اخذ شد.

یافته‌ها

براساس یافته‌های این مطالعه، از ۱۵۳ نمونه، ۷۱ بیمار دچار سرطان تیروئید شامل ۵۸ مورد پاپیلری (سن متوسط $12/81 \pm 43/71$) و ۱۳ مورد فولیکولار (سن متوسط $10/76 \pm 49/69$) بودند. ۸۲ مورد گروه شاهد، سن متوسط $13 \pm 43/93$ داشتند که در این مطالعه مورد بررسی

جدول ۱: توزیع پلی مورفیسم FokI در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید و افراد سالم

P	OR (CI 95 درصد)	تعداد افراد (درصد)				ژنوتیپ
		شاهد		مورد		
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	
-	۱/۰	۶۱	۵۰	۶۹	۴۹	FF
۰/۷۲۴	۰/۸۷(۰/۳۹-۱/۳۸)	۲۵/۶	۲۱	۲۵/۴	۱۸	Ff
۰/۰۹۹	۰/۳۷(۰/۰۹-۱۰۳۸)	۱۳/۴	۱۱	۵/۶	۴	ff
۰/۲۹۹	۰/۷۰(۰/۳۷-۱۰۴۵)	۳۹	۳۲	۳۱	۲۲	Ff+ff

قرار گرفتند. توزیع بیماران بر اساس جنسیت در دو نوع اصلی بافت‌شناسی به شرح زیر است: ۴۷ مورد (۴۱ درصد) نوع پاپیلری و ۱۲ مورد (۱۰/۵ درصد) نوع فولیکولار در زنان، ۱۱ مورد (۲۸/۲ درصد) پاپیلری و ۱ مورد (۲/۶ درصد) فولیکولار در مردان.

در گروه مبتلا به سرطان تیروئید، ژنوتیپ FF در ۶۹ درصد (۴۹ نفر)، Ff در ۲۵/۴ درصد (۱۸ نفر) و ff در ۵/۶ درصد (۴ نفر) از بیماران وجود داشت. ژنوتیپ گروه کنترل به شرح زیر است: FF در ۶۱ درصد (۵۰ نفر)، Ff در ۲۵/۶ درصد (۲۱ نفر) و ff در ۱۳/۴ درصد (۱۱ نفر). تفاوت آماری بین دو گروه مشاهده نشد.

قطعه (۶۹، ۱۹۶، ۲۶۵) توسط FOKI جدا شد و نامگذاری ژنوتیپ‌ها به صورت زیر انجام شد: FF وقتی محل تأثیر FOKI بر روی هر دو آلل غایب است، Ff وقتی محل تأثیر در یک آلل غایب است و ff وقتی محل تأثیر FOKI بر روی هر دو آلل وجود دارد. تمام مراحل تعیین ژنوتیپ توسط افرادی انجام شد که از وضعیت بالینی بیمار آگاهی نداشتند.

رابطه بین بیماری و ژنوتیپ‌ها توسط آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. $P < 0/05$ ارزشمند تلقی شد. نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد محاسبه

فراوانی، نسبت شانس و مقدار در جدول ۱ آورده شده است.

فراوانی آلل ژن FOKI در گروه بیماران به شرح زیر است: F در ۸۱/۷ درصد (۱۱۶ نفر)، f در ۱۸/۳ درصد (۲۶ نفر) از بیماران و در گروه کنترل F در ۷۳/۷ درصد (۱۲۱ نفر) و f در ۲۶/۲ درصد (۴۳ نفر) می باشد. تفاوت آماری معنی داری بین این دو گروه یافت نشد ($p=0/099$).

متابولیت فعال ویتامین D می باشد. D₃ (OH)₂ و ۱۲۵ باعث کاهش تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی داخل سلولی توسط تیروتروپین (TSH)، کاهش برداشت یُد و کاهش رشد سلول های تیروئید می شود (۳).

بیشتر عملکرد بیولوژیکی D₃ (OH)₂ و ۱۲۵ توسط گیرنده ویتامین D تنظیم می شود که یکی از اعضای خانواده بزرگ گیرنده های استروئیدی- تیروئیدی است. این ماده

جدول ۲: ارتباط بین VDR و سرطان تیروئید به تفکیک جنس

p	افراد سالم		مبتلا به سرطان		جنس
	تعداد: ۸۲	درصد	تعداد: ۷۲	درصد	
۰/۷۶۰	۱۶	۵۹/۳	۶	۵۰	مرد
	۸	۲۹/۶	۵	۴۱/۷	FF
	۳	۱/۱	۱	۸/۳	Ff
	۲۷	۳۲/۹	۱۲	۱۶/۹	ff
۰/۲۰۳	۳۴	۶۱/۸	۴۳	۷۲/۹	زن
	۱۳	۲۳/۶	۱۳	۲۲	FF
	۸	۱۴/۵	۳	۵/۱	Ff
	۵۵	۶۷/۱	۵۹	۸۳	ff
					*کل

* درصد توزیع جنسی در هر گروه

در تنظیم میزان بیان ژن ها، در کنترل هموستاز کلسیم و در مهار رشد سلولی و القاء تمایز سلولی نقش دارد.

این مطالعه بر اساس فرضیه اهمیت پلی مورفیسم ژن VDR در ایجاد سرطان تیروئید صورت گرفت. این فرضیه توسط نتایجی که نشان می دهد D₃ (OH)₂ و ۱۲۵ مهارکننده تزیاد سلولی و تحریک کننده تمایز و آپوپتوز در گونه های مختلف سلولی است، حمایت می شود (۱۴-۱۲). شواهدی وجود دارد که نشان می دهد D₃ (OH)₂ و ۱۲۵ اثر ضد سرطانی در سرطان های سیستمیک بسیاری مانند پستان (۷، ۱۱، ۱۵)، پروستات (۱۰، ۱۶، ۱۷)، کولون (۹، ۱۸) و ملانوم بدخیم (۱۱، ۱۹) دارد. ژن VDR از ۹ اگزون به همراه پلی مورفیسم های متعددی در اینترون ها و اگزون ها تشکیل شده است. این پلی مورفیسم ها شامل FOKI RFLP در اگزون ۲، APaI و RFLP در اینترون ۸ و IaqI RFLP در اگزون ۹

رابطه VDR با سرطان با توجه به جنس نیز مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (جدول ۲). تفاوت معنی داری بین توزیع فراوانی ژنوتیپ های زنان مبتلا به سرطان تیروئید و زنان گروه کنترل یافت نشد ($P=0/203$). چنین نتایجی در مورد مردان نیز دیده شد ($P=0/760$).

بحث

سرطان تیروئید شایع ترین سرطان غدد درون ریز است. عوامل زیادی از جمله انکوژن ها، ژن های سرکوب کننده تومورها، TSH و بسیاری از فاکتورهای رشد دیگر بر رشد تیروئید اثر می گذارند. از این میان، TSH یکی از مهم ترین تنظیم کننده های رشد و تمایز سلولی است (۲). عوامل دیگری نیز وجود دارند که تأثیر TSH را بر روی تیروئید کاهش می دهند. یکی از این عوامل سرکوبگر که تأثیر آن بر روی رشد سلولی نشان داده شده است،

می‌باشد (۶).

دارند. اثرات آن‌ها احتمالاً بیشتر از تأثیر پلی‌مورفیسم VDR می‌باشد (۲۲). یکی از عوامل غیر ژنتیکی سابقه تماس اشعه با سر و گردن و مدیاستن می‌باشد (۲۳). یکی دیگر از فاکتورهای مؤثر بر سرطان تیروئید مصرف یُد می‌باشد. کمبود مزمن ید و نیز مصرف زیاد آن با ایجاد گواتر و ترشح بیش از حد TSH در ارتباط بوده است. به علاوه، گواتر نیز با ریسک ابتلا به سرطان در ارتباط می‌باشد. به طور کلی، کمبود مزمن یُد با ریسک بالایی از سرطان تیروئید نوع فولیکولار مرتبط بوده است در حالی که مصرف زیاد یُد ممکن است ریسک انواع پاپیلری را افزایش دهد (۲۴).

مطالعات دیگری لازم است تا رابطه میان سرطان تیروئید و پلی‌مورفیسم‌های دیگر را در سرطان تیروئید در جمعیت ایرانی و سایر گروه‌های نژادی - قومی تأیید کند.

تقدیر و تشکر

در این جا لازم است که مراتب قدردانی خود را از تمام کسانی که در تکمیل این طرح همکاری داشتند به عمل آوریم: دکتر حجازی، نسیم خالقیان و تمامی کارکنان انستیتو سرطان ایران و مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای بیمارستان دکتر شریعتی و دانشگاه علوم پزشکی تهران. این مطالعه توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم (EMRC) و مرکز تحقیقات خون و انکولوژی و BMI دانشگاه علوم پزشکی تهران (HORC-BMD) حمایت شد.

در این مطالعه پلی‌مورفیسم کدون آغازین در سرطان تیروئید بررسی شد. پلی‌مورفیسم FOKI ژن گیرنده ویتامین D یک جایجایی T به C در اولین کدون است که باعث از بین رفتن اولین مکان آغاز ترجمه شده و در نهایت منجر به تولید پپتیدی با کمبود سه اسید آمینه انتهایی می‌شود (آلل f) که در نتیجه، فعالیت نسخه‌برداری VDR را افزایش می‌دهد (۲,۷). تفاوت حاصل شده در طول VDR به وسیله سه اسید آمینه ممکن است در عملکرد پروتیین تأثیر بگذارد. این با سایر پلی‌مورفیسم‌ها در اینترون ۸ و اگزون ۹ ژن VDR مغایرت دارد که توالی اسید آمینه VDR را تغییر نمی‌دهد (۲۱).

در مطالعه حاضر هموزیگوت بودن از نظر نوع و جهش (آلل F) در ناحیه محدود کننده FOKI با کاهش ریسک سرطان تیروئید مرتبط نبود. علاوه بر آن توزیع آلل FF تفاوت معنی‌داری در بیماران در مقایسه با گروه شاهد نداشت. ما داده‌ها را به طور مجزا برای مردان و زنان مورد ارزیابی قرار دادیم ولی تفاوت معنی‌داری در اینجا نیز پیدا نشد. رابطه‌ای بین پلی‌مورفیسم FOKI و سرطان تیروئید پیدا نشد ولی سایر پلی‌مورفیسم‌های ذکر شده VDR می‌توانند با سرطان تیروئید رابطه داشته باشند که مستلزم مطالعات بیشتری است که در برگیرنده تمامی ژنوتیپ‌های شناخته شده دیگر باشد.

همچنین فاکتورهای ژنومیک و غیرژنومیک دیگری وجود دارد که اثر آن بر سرطان تیروئید قابل تفکیک نیست. بعضی از تغییرات ژنتیکی مانند RET، TRK، P53 و غیره اثرات ثابت شده‌ای در سرطان تیروئید

References

- Larijani B, Shirzad M, Mohagheghi MA, Haghpanah V, Mosavi-Jarrahi AR, Tavangar SM, et al. Epidemiologic analysis of the Tehran Cancer Institute Data System Registry (TCIDSR). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004; 5(1):36-9
- Jameson JL, Anthony P.W. Disorders of thyroid gland. In: Kesper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, New York: Mc Graw- Hill; (2005). P. 2123.
- Berg JP, Liane KM, Bjorhovde SB, Bjoro T, Torjesen PA, Haug E. Vitamin D receptor binding and biological effects of cholecalciferol analogues in rat thyroid cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994; 50(3-

4):145-50

4. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin D and cancer. *J Nutr Biochem*. 2002 May;13(5):252-264.
5. Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY, Nagpal S. Vitamin D receptor as a drug discovery target *Mini Rev Med Chem*. 2003 ;3(3):193-204.
6. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6:498-504.
7. Guy M, Lowe LC, Bretherton-Watt D, Mansi JL, Peckittc, Bliss J, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(16): 5472-81.
8. Bertherton-Watt D, Given-Wilson R, Mansi JL, Thomas V, Carter N, Colston KW. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a UK Caucasian population. *Br. J. Cancer* 2001; 85(2): 171-175.
9. Wong HL, Seow A, Arakawa K, Lee HP, Yu MC, Ingles SA. Vitamin D receptor start codon polymorphism and colorectal cancer risk: effect modification by dietary calcium and fat in Singapore Chinese. *Carcinogenesis*. 2003 ;24(6):1091-5.
10. Xu Y, Shibata A, McNeal JE, Stamey TA, Feldman D, Peehl DM. Vitamin D receptor start codon polymorphism (FokI) and prostate cancer progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 ;12(1):23-7
11. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 498-504.
12. Dusso AS, Brown AJ. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32:13-24.
13. Nagpal S, Lu J, Boehm MF. Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2001; 8:1661-1679.
14. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent Results Cancer Res*. 2003; 164:29-42.
15. Curran JE, Vaughan T, Lea RA, Weinstein SR, et al. Association of vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J cancer* 1999; 83:723-726.
16. Furuya Y, Akakura K, Masai M, Ito H. Vitamin D receptor gene polymorphism in Japanese patients with prostate cancer. *Endocr J*. 1999; 46:467-470.
17. Watanabe M, Fukutome K, Muata M, Uemura H, et al. Significance of vitamin D receptor gene polymorphism for prostate cancer risk in Japanese. *Anticancer Res*. 1999; 19: 4511-4514.
18. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N, Gunter E, et al. Vitamin D, calcium and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1267-1274.
19. Osborne J.E., Hutchinson P.E. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br. J. Dermatol*. 2002; 147: 197-213.
20. Taverna MJ, Selam JL, Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4803-4808.
21. Pamela C, Jonas R, Peter S, Gunnar W, et al. The vitamin D receptor (VDR) start codon polymorphism in primary hyperparathyroidism and parathyroid VDR messenger ribonucleic acid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999; 84: 1690-1964.
22. Jameson J. L, Anthony P. W. Disorders of thyroid gland. In *Harrison's principles of internal medicine*, Kesper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, 2005. P 2124. Mc Graw- Hill: New York
23. Acarya S., Sarafoglou K., LaQuaglia M., Lindsley S., et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003; 97: 2397-2403.
24. Horn-Ross, Morris JS, Lee M, West DW, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2001; 10: 979-985.