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

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۹
صفحات: ۸۷-۸۳

Kowsar Medical Journal
Vol. 15, No. 2, Summer 2010
Pages: 83-87

حذف هتروزیگوسیتی ژن TCO در خانواده‌های ایرانی مبتلا به سرطان تیروئید غیرمدولاری ارثی

هستی آتشی شیرازی[۱] *MSc*، مرجان ظریف یگانه[۱] *MSc*، عبدا... شفیعی[۲] *MD*، مریم‌السادات دانشپور[۱] *PhD*، فریدون عزیزی[۳] *PhD*، مهدی هدایتی[*] *PhD*

[*]مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۱]مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۲]بیمارستان میلاد، تهران، ایران
[۳]مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: سرطان تیروئید پاپیلاری و فولیکولار دو نوع اصلی سرطان تیروئید غیرمدولاری ارثی (FNMTC) محسوب می‌شوند. به نظر می‌رسد که ژن TCO در ابتلا به این بیماری موثر باشد. هدف این پژوهش، بررسی اثر حذف هتروزیگوسیتی ژن TCO در خانواده‌های ایرانی مبتلا به این بیماری بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۶ماهه، ۱۰ خانواده مبتلا به سرطان تیروئید غیرمدولاری ارثی از بیمارستان میلاد انتخاب شدند (۵۶ نفر شامل ۱۳ فرد بیمار با تایید پاتولوژی و ۴۳ فرد سالم از خویشاوندان درجه اول بیماران). محتوای DNA نمونه‌ها براساس روش استاندارد نمک اشباع/پروتئیناز K استخراج شد. برای بررسی حذف هتروزیگوسیتی ژن TCO از ۵ مارکر میکروساتلایت D19S916، D19S413، D19S391، D19S568 و D19S865 استفاده شد. متعاقب تکثیر قطعات مورد نظر با روش PCR، الکتروفورز محصولات روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۸٪ برای تعیین ژنوتایپ انجام گرفت.

یافته‌ها: ۵/۴٪ بیماران (۳ نفر) مبتلا به کارسینومای فولیکولار و ۱۷/۹٪ (۱۰ نفر) مبتلا به کارسینومای پاپیلار تیروئید بودند. در تمامی این افراد حذف هتروزیگوسیتی در ناحیه ژن TCO شناسایی شد. فراوانی حذف هتروزیگوسیتی مثبت برای D19S916 ۱۰/۷٪ (۶ نفر)، D19S413 ۱۲/۵٪ (۷ نفر)، D19S391 ۴۱/۱٪ (۲۳ نفر)، D19S568 ۱/۸٪ (۱ نفر) و D19S865 ۳/۶٪ (۲ نفر) بود.

نتیجه‌گیری: به‌طور متوسط ۱۳/۹٪ افراد FNMTC در ناحیه کروموزومی 19p13.2 دارای حذف هتروزیگوسیتی هستند و حذف ژنتیکی در بیماران کارسینومای پاپیلار به‌میزان قابل‌توجهی نسبت به بیماران کارسینومای فولیکولار بیشتر است. مارکر D19S413 دارای بیشترین حذف هتروزیگوسیتی اطلاع‌رسان در افراد FNMTC است. ژن‌های قرارگرفته در ناحیه کروموزومی 19p13.2 ممکن است با FNMTC مرتبط باشند.

کلیدواژه‌ها: ژن TCO، حذف هتروزیگوسیتی، سرطان تیروئید غیرمدولاری ارثی

Heterozygocity loss of TCO gene in Iranian families with heredity non-medullary thyroid carcinoma

Atashi Shirazi H.[1] *MSc*, Zarif Yeganeh M.[1] *MSc*, Shafi'ie A.[2] *MD*, Daneshpour M. S.[1] *PhD*, Azizi F.[3] *PhD*, Hedayati M.* *PhD*

[*]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[1]Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Milad Hospital, Tehran, Iran
[3]Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular carcinoma (FC) are two main variants of familial non-modularly thyroid carcinoma (FNMTC). TCO gene seems to be effective in this disease. This study was to investigate the effect of loss of heterozygosity of the TCO gene in Iranian families suffering from this disease.

Materials & Methods: During the six-months cross sectional study, 10 families affected by familial non-modularly thyroid carcinoma (FNMTC) were selected from Milad hospital (56 subjects including 13 patients with pathologic confirmation and 43 healthy individual of their close families). The DNA content of samples was extracted based on the standard salting out/Proteinase K method. The LOH of the TCO gene was analyzed using 5 markers (D19S916, D19S413, D19S391, D19S568 and D19S865). Following the proliferation of the desired components using PCR, products' polyacrylamide gel 8% electrophoresis was carried out for determining the genotype.

Results: 5.4% of patients (n=3) suffered from the follicular carcinomas and 17.9% (n=10), from the papillary carcinomas. In all of them the LOH in TCO gene area was detected. The frequency of LOH positive cases for each marker was 10.7% (n=6) for D19S916, 12.5% (n=7) for D19S413, 41.1% (n=23) for D19S391, 1.8% (n=1) for D19S568 and 3.6% (n=2) for D19S865.

Conclusion: 13.9% of FNMTC cases averagely have LOH in 19p13.2 chromosomal area and genetic loss is considerably more common in papillary carcinomas patients in comparison to follicular carcinomas patients. D19S413 marker is the most informative LOH in FNMTC individuals. The gene(s) located on the 19p13.2 may be associated with FNMTC.

Keywords: Thyroid Tumor With Cell Oxyphilia (TCO), Loss of Heterozigosity (LOH), Familial Non-Modularly Thyroid Carcinoma (FNMTC)

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

دریافت مقاله: ۸۸/۹/۲۹ پذیرش مقاله: ۸۹/۳/۴

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

در سرطان‌های مختلف، رشد غیرطبیعی یک سلولِ تغییرشکل‌یافته موجب ایجاد تومور می‌شود. احتمالاً چنین ویژگی نیز از طریق آسیب به ژن یا ژن‌های مسئول رشد و تکثیر سلول پدید می‌آید [۱]. در سلول نئوپلاستی، تغییرات ژنتیکی گوناگونی همانند جهش‌های نقطه‌ای، ازدیاد یک ژن ویژه، ناهنجاری‌های کروموزومی شامل حذف، اضافه و جابه‌جایی رخ می‌دهد. چنین وقایعی در نهایت می‌تواند منجر به تغییر در بیان ژن‌های سرکوبگر تومور یا پروتوانکوژن‌ها شود [۲].

سرطان تیروئید غیرمدولاری (NMTC) مسئول حدود ۹۰٪ تمام انواع سرطان‌های تیروئید است [۳، ۴]. مشخصه نوعی خاص از تومورهای تیروئید، وجود سلول‌های "آکسیفیلی" در آنها است. چنین سلول‌هایی در تعداد اندکی از تومورهای خوش‌خیم یا بدخیم تیروئید یافت می‌شوند. از جمله ویژگی‌های سلول آکسیفیلیک، وجود مقادیر زیادی از سیتوپلاسم گرانولار ائوزینوفیلی و تعداد زیادی میتوکندری در آنها است. تومورهای دارای سلول‌های آکسیفیلی با تیروئیدیتِ خودایمن نیز مرتبط هستند. همچنین در مورد طبقه‌بندی و رفتار تومورهای دارای این گونه سلول‌ها، اختلاف نظر وجود دارد [۵، ۶].

هرچند به‌نظر می‌رسد که بیشترِ موارد ابتلا به NMTC از نوع اسپورادیک باشد، برخی مطالعه‌ها افزایش خطر سرطان تیروئید را در بستگانِ افراد مبتلا به این نوع سرطان و نیز افزایشِ دوبرابریِ خطر ابتلا در زنان را گزارش کرده‌اند [۷، ۸]. همچنین در خانواده‌هایی با بیش از ۳ فرد مبتلا به NMTC، خطر سندروم خانوادگی از ۹۶٪ نیز تجاوز می‌کند [۹]. نوع ارثی NMTC (FNMTC) تقریباً مسئول ۵٪ همه انواع تومورهای تیروئید است [۱۰، ۱۱]. این بیماری از لحاظ ژنتیکی پیچیده بوده و دارای مشخصه نئوپلازی چندکانونی است. نوع ارثی بیماری از نوع اسپورادیک آن شدیدتر است. تجمع NMTC در یک خانواده ممکن است نتیجه یک سندروم خاص مستعدکننده به سرطان مانند پولیپ آدنوماتوزی خانوادگی (FAD) یا بیماری "کودِن" باشد. از طرفی، گزارش‌هایی در خصوص خانواده‌های با تجمع NMTC و فاقد سندروم خانوادگی سرطان نیز وجود دارد. موارد NMTC در این خانواده‌ها اغلب دوطرفه یا چندکانونی بوده است. این موارد نسبت به‌نوع اسپورادیک در سن پایین‌تری رخ داده و معمولاً با پاتولوژی خوش‌خیم همراه است، هرچند احتمال بروز با شدت بیشتر وجود دارد. چنین توده‌هایی احتمالاً دارای تهاجم موضعی و متاستاز به گره‌های لنفاوی اطراف خود هستند [۷، ۸].

مطالعه شجره‌نامه‌ها در تعداد زیادی از افراد مبتلا به FNMTC نشان می‌دهد که این بیماری دارای وراثت اتوزوم بارز به‌همراه کاهش نفوذ است. با این وجود، وراثت پلی‌ژنیک را نیز نباید از نظر دور داشت، چرا که می‌تواند نادربودن خانواده‌های بزرگ با تعداد زیاد افراد مبتلا به سرطان تیروئید را توجیه نماید [۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵].

شیوع کلی حذف‌های آللی در نوع فولیکولار سرطان تیروئید در مقایسه با نوع پاپیلاری آن بسیار کمتر است. چنین اختلافی می‌تواند نمایانگر عوامل متفاوت مسئول حفظ انسجام ژنوم در این ۲ نوع بیماری باشد که در نهایت بر وضعیت بالینی و پاسخ به درمان افراد تاثیر می‌گذارد [۱۶، ۱۷].

از جمله عوامل خطر محیطیِ شناخته‌شده برای NMTC کاهش یا افزایش مصرف ید در رژیم غذایی و قرارگیری در معرض اشعه، طی دوران کودکی است [۱۴، ۱۸].

در مدل ضربه دوم که برای توضیح غیرفعال‌شدن ژن‌های سرکوبگر تومور استفاده می‌شود، اولین ضربه (جهش) منجر به ایجاد وضعیت هتروزیگوت (یک آلل سالم و یک آلل جهش‌یافته) در این ژن‌ها می‌شود. اگر دومین ضربه نیز رخ دهد، آلل طبیعی حذف شده و شانس تومورزایی افزایش می‌یابد. به این پدیده از بین‌رفتن هتروزیگوسیتی (LOH) می‌گویند. با وجود این‌که LOH پدیده‌ای نادر است، اما به‌میزان زیادی در انواع سرطان‌های خانوادگی با یک آلل جهش‌یافته در ژن‌های سرکوبگر تومور رخ می‌دهد [۱۹]. بنابراین با بررسی LOH می‌توان ژن‌های سرکوبگر تومور جدیدی را نیز شناسایی نمود [۲]. به این منظور از مطالعه و بررسی مارکرهای میکروستلایت برای تعیین LOH استفاده می‌شود. به‌عبارتی حذف مارکرهای میکروستلایت می‌تواند منجر به LOH شود [۱۹].

برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ژن TCO در ناحیه کروموزومی 19p13.2 در احتمال ابتلا به کارسینومای سلولِ هُرتل نقش دارد [۱۳، ۲۰، ۲۱، ۲۲].

این مطالعه با هدف بررسی LOH در سلول‌های توموری آکسیفیلی در ناحیه کروموزومی 19p13.2 (جایگاه ژن TCO) در بیماران FNMTC انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی- توصیفی است. جامعه مورد بررسی، بیماران مبتلا به FNMTC با تایید پاتولوژی بودند و جمعیت هدف را افراد مراجعه‌کننده به بیمارستان میلاد تهران با مشکل مذکور تشکیل دادند. نمونه‌گیری به روش آسان و زماندار طی مقطع ۶ ماهه از ماه خرداد تا ماه دی سال ۱۳۸۴ در بیمارستان میلاد صورت گرفت که در ضمن آن ۱۰ خانواده شامل ۵۶ نفر (۱۳ نفر دارای تومور تیروئیدی و ۴۳ نفر از بستگان درجه اول آنان) انتخاب شدند. پرسش‌نامه مربوط به اطلاعات بالینی بیماران، تکمیل و شجره‌نامه خانواده‌ها نیز ترسیم شد. پس از تایید رضایت‌نامه، ۵ میلی‌لیتر خون کامل از افراد مورد مطالعه گرفته شد.

استخراج DNA از نمونه‌های خون ۵۶ فرد مورد مطالعه (بیماران، خانواده آنان و یک فرد کنترل سالم) با استفاده از روش استاندارد نمک اشباع/پروتئیناز K انجام گرفت.

ژنوتیپ نمونه‌های DNA به‌دست‌آمده با استفاده از مارکرهای میکروستلایت D19S865، D19S568، D19S391، D19S413 و D19S916 برای ناحیه کروموزومی 19p13.2 تعیین

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

شد. توالی پرایمرهای مورد نیاز برای تکثیر قطعات مورد نظر از پایگاه اطلاعاتی و مقاله‌ها تهیه شد [۵، ۲۰، ۲۱، ۲۳] (جدول ۱).

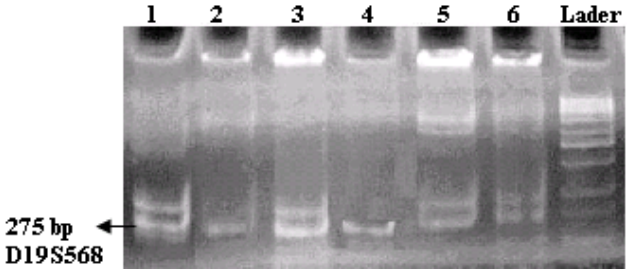
جدول ۱) توالی پرایمرهای معکوس و پیش‌رو برای هر یک از مارکرهای میکروساتلایت

مارکرها	توالی پرایمرها
D19S916	F5´ CCACTACACTTCAGCCTGGG 3´
	R5´ GCAGAAAGGTTTGCTTACTGTTTCC 3´
D19S413	F5´ GTTTATTTTAAATGCTCTTACCACA 3´
	R5´ CCATCAACTCACCTACTTATCGT 3´
D19S391	F5´ GCCAGCTCTATGAGAGCAG 3´
	R5´ CTGAGGTTGTGCCACTGCA 3´
D19S568	F5´ TGAGTCTGCTGAGACCAAAGTTAG 3´
	R5´ ATAATGTAGCCTTGTCCTGGAATAG 3´
D19S865	F5´ GCTATTTGGGGTCTCTATCAATG 3´
	R5´ GAAATCGCACAGTATTTGTCTCAC 3´

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل؛ ۲/۵× بافر PCR [۵۰ mM KCl ،۱۰ mM Tris-HCl (pH=۸/۳)]، ۲ میکرولیتر $MgCl_2$ (۱/۵ میلی‌مولار)، ۰/۵ میکرولیتر از دئوکسی- NTD (۰/۲میلی‌مولار)، یک میکرولیتر DNA (۱۰۰ ng)، یک میکرولیتر از هر پرایمر (۰/۱۵ میلی‌مولار)، یک واحد تکDNAپلی‌مراز و ۲۵ میکرولیتر از روغن معدنی به انجام رسید.

واکنش‌ها در سیستم PCR هیبرید و با برنامه واسرشت‌شدن در ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳ دقیقه، با تعداد ۳۵ چرخه به‌مدت ۳۰ ثانیه، بازسرشت‌شدن در ۶۳-۵۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴۵ ثانیه، تکثیر قطعه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵ دقیقه و مرحله تکثیر نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه انجام شد.

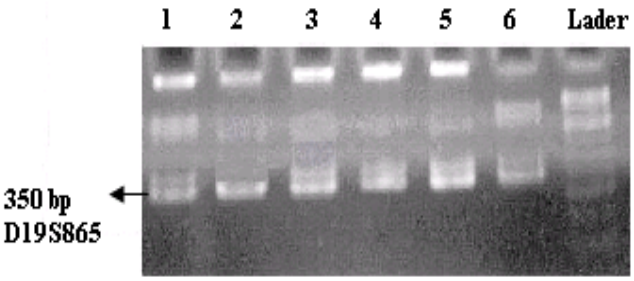
به‌منظور تایید صحت عملکرد PCR، هر یک از محصول‌های PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شدند. سپس برای تعیین ژنوتیپ هر یک از مارکرهای میکروستلایتِ افراد مورد مطالعه، الکتروفورز محصول‌های PCR روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۸٪ به‌مدت ۴ ساعت و در دمای ۵۰- ۴۵ درجه سانتی‌گراد به انجام رسید. برای مشاهده آلل‌ها روی ژل نیز از رنگ‌آمیزی بروميداتيديوم استفاده شد. تعیین حذف آللی به موارد اطلاع‌رسان محدود می‌شود. در روش LOH در موارد مشخص، زمانی به مارکر میکروستلایت، اطلاع‌رسان گفته می‌شود که DNA ژنومیِ متناظر آن هتروزیگوت باشد. بنابراین محصول‌های مربوط به آن روی ژل، دارای ۲ باند (آلل پدری و مادری) است. با این توضیح، آلل‌های هموزیگوت نرمال، غیراطلاع‌رسان هستند. در پژوهش اخیر، پس از الکتروفورز، هر یک از آلل‌ها روی ژل پلی‌آکریل‌آمید توسط ۳ نفر به‌صورت جداگانه بررسی شد. بدین‌ترتیب یک نمونه زمانی LOH در نظر گرفته شد که یکی از ۲ باند مربوط به آن حذف شده یا این‌که میزان نور آن باند، بیش از ۵۰٪ کاهش یافته بود. داده‌های ناپیوسته حاصل از این مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS 15 و Excel مورد تجزیه و تحلیل آمار توصیفی قرار گرفت و به‌صورت فراوانی حذف هتروزیگوسیتی در نمونه‌های مورد بررسی گزارش شد.



شکل ۱) پس از انجام PCR برای مارکرهای ژن TCO، نمونه‌های حاصل برای تعیین ژنوتایپ روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۸٪ الکتروفورز شدند. نمونه ۱: کنترل، ۲:بیمار (کارسینومای پاپیلار)، ۳:شوهر فرد بیمار، ۴و ۵ و۶:فرزندان فرد بیمار.

نتایج

از ۵۶ نمونه مورد مطالعه، فراوانی زنان، ۳۵ نفر با میانگین سنی ۲۷/۶ سال و مردان، ۲۱ نفر با میانگین سنی ۲۶/۵ سال بود. ۱۳ نفر از افراد، مبتلا به FNMTC بودند. از بین گروه بیماران، ۳ نفر دارای سرطان فولیکولار تیروئید (۵/۴٪) و ۱۰ نفر مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید (۱۷/۹٪) بودند. همچنین تمامی بیماران در ناحیه ژنومی مورد نظر دارای LOH بودند. فراوانی موارد اطلاع‌رسان برای هر یک از مارکرهای میکروستلایت عبارت از ۶ نفر (۱۰/۷٪) برای D19S916، ۷ نفر (۱۲/۵٪) برای D19S413، ۲۳ نفر (۴۱/۱٪) برای D19S391، ۱ نفر (۱/۸٪) برای D19S568 و ۲ نفر (۳/۶٪) برای D19S865 بود. چنانچه نسبت دو آلل در DNA طبیعی دو برابر آلل DNA بیمار بود، نمونه مذکور حذف آللی در نظر گرفته می‌شد. برای موارد اطلاع‌رسان، تغییرات شامل حذف آللی بود (شکل ۱). در نمونه‌های هتروزیگوت، حذف آلل با مقایسه میزان نور باند DNA افراد بیمار و سالم تعیین شد. در بین موارد اطلاع‌رسان، هتروزیگوسیتی در هر ۵ میکروستلایت در بافت‌های سالم حفظ شد (مشاهده‌نشدن LOH، شکل ۱ و ۲). نتایج حاصل از بررسی LOH در جمعیت مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج بررسی حذف هتروزیگوسیتی به تفکیک نوع سرطان پاپیلاری و فولیکولار به‌ترتیب در جداول ۳ و ۴ آورده شده است.



شکل ۲) LOH در افراد مورد مطالعه روی ژل پلی‌آکریل‌آمید ۸٪. نمونه ۴: بیمار (کارسینومای فولیکولار)، ۵: همسر فرد بیمار، ۳: کنترل، ۱و۲ و ۶: فرزندان فرد بیمار

جدول ۲) بررسی موارد LOH اطلاع‌رسان در مارکرهای مورد بررسی در بیماران و خانواده آنان

مارکر	LOH	فراوانی	درصد	درصد معتبر	درصد تجمعی
D19S413	منفی	۴۹	۸۷/۵	۸۷/۵	۸۷/۵
	مثبت	۷	۱۲/۵	۱۲/۵	۱۰۰
D19S391	منفی	۳۳	۵۸/۹	۵۸/۹	۵۸/۹
	مثبت	۲۳	۴۱/۱	۴۱/۱	۱۰۰
D19S916	منفی	۵۰	۸۳/۳	۸۳/۳	۸۳/۳
	مثبت	۶	۱۰/۷	۱۰/۷	۱۰۰
D19S568	منفی	۵۵	۹۸/۲	۹۸/۲	۹۸/۲
	مثبت	۱	۱۸	۱/۸	۱۰۰
D19S865	منفی	۵۴	۹۶/۴	۹۶/۴	۹۶/۴
	مثبت	۲	۳/۶	۳/۶	۱۰۰

جدول ۳) بررسی LOH در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید پاپیلار

LOH	فراوانی	درصد	درصد معتبر	درصد تجمعی
منفی	۴۶	۸۲/۱	۸۲/۱	۸۲/۱
مثبت	۱۰	۱۷/۹	۱۷/۹	۱۰۰
کل	۵۶	۱۰۰	۱۰۰	

جدول ٤) بررسی LOH در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید فولیکولار

LOH	فراوانی	درصد	درصد معتبر	درصد تجمعی
منفی	۵۳	۹۴/۶	۹۴/۶	۹۴/۶
مثبت	۳	۵/۴	۵/۴	۱۰۰
کل	۵۶	۱۰۰	۱۰۰	

بحث

تاکنون زمینه ژنتیکی ابتلا به FNMTC به‌درستی شناخته نشده است، اما حذف بخش‌هایی از ژنوم در نئوپلاسم‌های تیروئید با استفاده از روش‌های بررسی LOH و سیتوژنتیک مطالعه شده است [۲۲، ۲۴]. بررسی هاپلوتایپی نشان می‌دهد بیماران، آلل جهش‌یافته ژنِ TCO حذف‌نشده را به نسل‌های بعد منتقل می‌کنند. این پدیده نشان می‌دهد که TCO ممکن است ژن سرکوبگر تومور باشد [۲۲، ۲۵]. ازبین‌رفتن عملکرد ژن‌های سرکوبگر تومور نیاز به غیرفعال‌شدن عملکردی یا ساختاری هر دو آلل مربوط به آن دارد (همانند ازبین‌رفتن یکی از دو آلل به‌دنبال حذف‌های کروموزومی). بنابراین شناسایی نواحی مرتبط با حذف‌های کروموزومی در انواع خاصی از تومورها، شیوه مناسبی برای شناسایی ژن‌های سرکوبگر تومور است. میزان بالای LOH در نئوپلاسم‌های فولیکولار تیروئید در کروموزوم‌های ۱، ۲، ۳، ۱۰، ۱۱ و ۱۶ گزارش شده است [۲۶]. در این مطالعه بررسی LOH در ناحیه کروموزومی 19p13.2 روی موارد مشخص‌شده سرطان فولیکولار و پاپیلار تیروئید انجام گرفت (نوع سرطان تیروئید به‌خوبی در مطالعه‌های پیشین مشخص نشده بود). در این پژوهش نشان داده شد که برخلاف آن‌چه که در برخی مطالعه‌های گذشته ذکر شده است [۱۷]، میزان LOH در سرطان فولیکولار تیروئید نسبت به سرطان پاپیلار تیروئید بیشتر است. همچنین وجود بیش از یک جایگاه حذف در مارکرهای میکروستلایت، یافته‌ای مشترک در میان افراد مبتلا به سرطان فولیکولار تیروئید بود (۵۰٪ موارد). این امر بیانگر آن است که چنین تومورهایی برخلاف نوع پاپیلار (صفر ٪)، میزان بالاتری از ناپایداری کروموزومی را نشان می‌دهند. این رخداد احتمالاً ناشی از تفاوت اساسی در مکانیزم‌های کنترل‌کننده پایداری کروموزومی در این دو نوع سرطان تیروئید است. ممکن است ماهیت رخداد آنکوژنی آغازکننده تومور، در تعیین پایداری ژنوم آن مهم بوده و بر رفتار و تشخیص تومور تاثیرگذار باشد. در خویشاوندان افراد مبتلا به سرطان تیروئید، بروز NMTC نسبت به خویشاوندان افراد سالم بیشتر است. چنین یافته‌هایی نشان می‌دهد که وراثت یا عوامل خانوادگی در برخی مواردِ NMTC نیز سهم دارند. در بیماران مبتلا به NMTC، تومورها معمولاً چندکانونی بوده و با وجود کوچک‌بودن ممکن است به‌صورت موضعی تهاجم داشته باشند و به گره‌های لنفاوی اطراف نیز متاستاز دهند. با توجه به این‌که عوامل وراثتی در برخی از بیماران NMTC مهم است، این مطالعه بر اهمیت به‌دست‌آوردن تاریخچه خانوادگی در چنین بیمارانی تاکید می‌کند. از آن‌جایی که تفاوت‌های بالینی بین موارد خانوادگی و تک‌گیر ممکن است وجود داشته باشد، باید پیگیری دقیق بیمارانِ دارای تاریخچه خانوادگی مثبت سرطان تیروئید، از طریق معاینه بالینی انجام گیرد. بررسی‌های ملکولی برای تعیین زمینه وراثتی ابتلا به سرطان در این خانواده‌ها، شیوع سایر نئوپلاسم‌ها و همچنین زنده‌ماندن افراد بیمار ضروری است.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های حاصل از این پژوهش، ژن‌های قرارگرفته در ناحیه کروموزومی 19p13.2 ممکن است با FNMTC مرتبط باشند، هر چند بررسی‌های دقیق‌تری در این زمینه مورد نیاز است.

منابع

1- Tung W, Shevlin D, Wells S, Good P. Allelotype of follicular thyroid carcinoma reveals genetic instability consistent with frequent non-disjunctional chromosomal loss. Genes Chromosomes Cancer. 1998;19:43-51.

2- Tae-Won H, Ki-Hwan H, Dae-Gu S, Sang-P K, Dae-Kwang K. Analysis of loss of heterozygosity in Korean patients with keratoacanthoma. J Korean Med Sci. 2005;20:340-3.

3- Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. Endocr Rev. 1994;15:202-32.

4- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998;338:297-306.

5- Canzian F, Amati P, Ruben HH, Kraimps J, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. Am J Hum Genet. 1998;63:1743-8.

6- Stankov K, Pastore A, Yoschi L, Romeo G. Allelic loss on chromosome 2q21 and 19p13.2 in oxyphilic thyroid tumors. Int J Cancer. 2004;111:463-7.
7- Pal TD, Vogel F, Bagha S. Increased risk for non-modularly thyroid carcinoma in the first-degree relatives of prevalent cases of nonmodularly thyroid cancer: A hospital-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5307-12.
8- Romeo G. Genetics of nonmedullary thyroid carcinomas. Euro Cancer. 2002;14:6-9.
9- Charkes ND. On the prevalence of familial nonmedullary thyroid cancer in multiply affected kindred. Thyroid. 2006;16:181-6.
10- Malchoff CD, Malchoff DM. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. Cancer Control. 2006;13:106-10.
11- Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. World J Surg. 2002;26:897-902.
12- Burgess JR, Duffield A, Wilkinson SJ, Ware R, Green TM, Percival J. Two families with an autosomal dominant inheritance pattern for papillary carcinoma of thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:345-8.
13- James A, Fagin MD. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: The case for genetic susceptibility. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):342-4.
14- Malchoff CD, Malchoff DM. The genetic of heredity nonmedullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Met. 1999;87(6):2455-9.
15- Matakidou A, Hamel N, Popat S, Henderson K, Kantemiroff T, Harmer C, et al. Risk of nonmedullary thyroid cancer influenced by polymorphic variation in the thyroglobulin gene. Carcinogenesis. 2004;25(3):369-73.
16- Carol C, Cheung A, Shereen E, Lily R, Jeremy L, Freeman L. Molecular basis of Hurthle cell papillary. J Clin Endocrinol Metab. 2002;85(2):878-82.
17- Laura S, Ward BG, Medvedovic M. Studies of allelic loss in thyroid tumors reveals major differences in chromosomal instability between papillary and follicular. J Clin Endocrinol Metab. 2000;83(2):525-30.
18- Hrafnkelsson J, Tulinius H, Sigvaldson H. Familial nonmedullary thyroid cancer in Iceland. J Med Gen. 2001;38:189-91.
19- Appliedbiosystems. Getting Started Guide. GeneMapper Software Version 4.0 [CD-ROM]. Dallas: Biosystems; 2008.
20- Lesueur F, Stark M, Tocco T, Ayadi H, Delisle MJ. Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: Exclusion to RET, MNG1 and TCO in 56 families. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(6):2157-62.
21- Segev D, Saji M, Phillips G. Polymerase chain reaction-based microsatellite polymorphism analysis of follicular and Hurthle cell neoplasm of the thyroid. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(6):2036-40.
22- McKay JD, Thompson D, Lesueur F, Stankov K, Pastore A, Watfah C, et al. Evidence for interaction between the TCO and NMTC1 loci in familial nonmedullary thyroid cancer. J Med Gen. 2004;41(6):407-12.
23- McKusick VA. Thyroid carcinoma, nonmedullary, with or without cell oxyphilia; TCO. Online Mendelian Inheritance in Man [database on the Internet]. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University c1966-2010 [updated 1998, December 29; cited 2009, May 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrezdb=omim.
24- Trovato M, Fraggetta F, Villari D, Batolo D. Loss of heterozygosity of the long arm of chromosome 7 in follicular and anaplastic thyroid cancer, but not in papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(9):3235-40.
25- McKay JD, Williamson J, Lesueur F, Stark M, Duffield A, Canzian F, et al. At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: TCO and MNG1 excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. Eur J Endocrinol. 1999;141(2):122-5.
26- Huang O, Choy K, Cheung K, Lam D, Ling W, Pang C. Genetic alterations on chromosome 19, 20, 21, 22 and X detected by loss of heterozygosity analysis in retinoblastoma. Mol Vis. 2003;9:502-7.