دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۴، صفحه ۵۴۹ – ۵۴۲ (مهر و آبان ۱۳۹۳)

ISMJ 2014;17(4): 542-549

بررسی تغییر G>A در محل پیرایش اینترون ۶ ژن XRCC4 در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته (DTC)

مریم رحیمی[۱]، پژمان فرداصفهانی[۲*]، شیما فیاض[۲]، ارمغان فرداصفهانی[۳]، محمدحسین مدرسی[۴]، سیدمحمد اکرمی[۴]

[۱] گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه دانشگاه ازاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران
[۲] گروه بیوتکنولوژی پزشکی، بخش بیوشیمی،انستیتو پاستور ایران، تهران
[۳] گروه پزشکی هسته‌ای، انستیتو تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۴] گروه ژنتیک پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

(دریافت مقاله: ۹۱/۱/۱۹- پذیرش مقاله: ۹۱/۶/۱۵)

چکیده

زمینه سرطان تیروئید تمایز یافته (DTC) شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز بوده که شامل سرطان تیروئید فولیکولاری و پاپیلاری می‌باشد. یکی از عوامل مؤثر در ایجاد ان اثر اشعه و به‌دنبال آن شکست DNA است. از جمله مسیرهای مهم ترمیم DNA شکسته شده، مسیر NHEJ (Nonhomologus End Joining) می‌باشد که با اتصال دو انتهای غیر همولوگ، DNA شکسته شده را به هم متصل می‌کند. یکی از ژن-های مهم این مسیر، ژن XRCC4 می‌باشد و پلی‌مورفیسم G>A در محل پیرایش اینترون ۶ (جایگاه گیرنده) این ژن منجر به ساخت پروتئین ناکامل می‌گردد. هدف این بررسی ارزیابی ارتباط پلی‌مورفیسم مذکور با سرطان تیروئید تمایز یافته (DTC) بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد- شاهدی rs1805377 SNP ژن XRCC4 در ۱۷۲ نمونه خون بیمار مبتلا به DTC و ۱۹۵ کنترل با سابقه عدم ابتلا به هرگونه سرطان که از بیمارستان شریعتی تهران به‌دست آمده بود، با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. فراوانی ژنوتیپ‌ها در دو گروه سالم و بیمار محاسبه و مقایسه گردید. همچنین نسبت ریسک ایجاد DTC در ژنوتیپ‌ها با آنالیز رگرسیون مورد ارزیابی قرارگرفت.

یافته‌ها: یافته‌ها به‌دست آمده هیچ تفاوت معنی‌داری را بین فراوانی‌های ژنوتیپ‌ها در دو گروه شاهد و کنترل نشان نداد (۰/۳۳۴۹-۶/۹۶۳۸ :CI ۹۵ درصد، OR=۱/۵۲، P-۰/۵۸۸). همچنین، پس از تقسیم آلل‌ها در بین گروه‌های دارا و فاقد سرطان تمایز یافته تیروئید، نتایج معنی‌داری به‌دست نیامد.

نتیجه‌گیری: اگر چه نسبت به‌دست آمده تا حدودی به نفع همراهی ژنوتیپ A با ریسک DTC می‌باشد ولی یافته‌ها باید در بررسی‌های دیگری با حجم نمونه بیشتر تکرار گردند.

واژگان کلیدی: سرطان تیروئید تمایزیافته، ترمیم DNA، پلی‌مورفیسم چند شکلی، NHEJ، *ژن XRCC4*

* تهران، بخش بیوشیمی انستیتو پاستور ایران، شماره ۶۹، خ پاستور، خ کارگر، تهران، ایران.
Email :fard-esfahani@pasteur.ac.ir

مقدمه

سرطان تیروئید شایع‌ترین سرطان‌های غدد درون ریز است که شیوع آن در سال‌های اخیر افزایش یافته است (۱).

سرطان تمایز یافته تیروئید شامل سرطان تیرویید پاپیلاری و سرطان تیرویید فولیکولاری است که بیش از ۹۰ درصد سرطان تیرویید بدخیم را شامل می‌شود (۲) و از عوامل مهم ایجاد این بیماری می‌توان به سابقه خانوادگی سرطان تیرویید، عادت‌های غذایی، نژاد و برخورد با عوامل بالقوه سرطان‌زای خارجی (سابقه قرار گرفتن سر و گردن در معرض اشعه در دوران کودکی) اشاره نمود (۳). در این میان، قرار گرفتن در معرض اشعه یونیزان در دوران جوانی، تنها عامل شناخته شده مورد تأیید می‌باشد (۴ و ۵).

آسیب DNA به‌دلایل مختلف به‌وجود می‌آید که از جمله این عوامل قرارگیری DNA در معرض رادیکال‌های آزاد اکسیژن درونی یا عوامل کارسینوژن خارجی می‌باشد. اگر آسیب ایجاد شده ترمیم نگردد می‌تواند منجر به مرگ سلول یا تکثیر کنترل نشده سلول و ایجاد سرطان شود (۶).

با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علوم ملکولی، ارتباط زیادی بین تغییرات ژنتیکی و سرطان‌های مختلف مورد بررسی و اثبات گرفته است، به‌گونه ای که بسیاری ازپژوهشگران، سرطان را اساسا یک اختلال ژنتیکی می‌دانند (۱). در این راستا ژن‌های ترمیم کننده DNA و پروتوانکوژن‌ها از کاندیدهای اصلی بررسی می‌باشند و با توجه به این موضوع که DNA همیشه در معرض این آسیب‌ها قرار دارد، سیستم‌های ترمیم DNA گوناگونی در سلول به‌وجود آمده که این آسیب‌ها را برطرف می‌کنند. دو مسیر مهم برای ترمیم DNA وجود دارد: یکی از این سیستم‌ها، سیستم همولوگوس ریکامبیناسیون (Homologous recombination) HR می‌باشد و یکی از ژن‌های دخیل در این سیستم ژن RAD۵۱ است که پروتئین حاصل از آن به کمک محصول پروتئینی ژن‌هایی چون BRCA۱، BRCA۲، RAD۵۲ در ترمیم شکست‌های رشته DNA شرکت می‌کند، که این سیستم تنها در مرحله S و در زمانی که صدها باز همولوگ وجود داشته باشد، عمل می‌کند (۷). سیستم ترمیمی دیگر، سیستم NHEJ (Non Homologous End Joining) می‌باشد که در هر مرحله از چرخه سلولی و بدون نیاز به وجود توالی‌های همولوگ عمل می نماید و هرگونه نقص در آن منجر به نقص سیستم ترمیمی و حساسیت به اشعه و در پایان تغییر در پروتوانکوژن‌ها می‌شود (۸).

یکی از ژن‌های دخیل در سیستم NHEJ ژن XRCC۴ است که در ناحیه ۵q۱۴/۲ **قرار دارد**. پروتئین حاصل از این ژن با کمک محصول پروتئینی ژن‌هایی چون ligase۴، XLF، KU۷۰/۸۰، در ترمیم شکست‌های دو رشته DNA شرکت می‌کند که پس از اتصال KU۷۰/۸۰ به دو انتهای DNA شکسته شده و ایجاد بستر مناسب،XRCC۷ به آن متصل می شود و سپس XRCC۴ به‌همراه ligase۴ به آن متصل و دو رشته DNAشکسته شده را به‌هم وصل می‌کند (۹).

در واقع هترودایمر Ku حس‌گری است که آسیب‌های DNA را با اتصال به انتهاهای شکسته شده شناسایی می‌نماید، با ایجاد داربست، دو انتهای DNA را کنار هم نگه می‌دارد و اجازه می‌دهد که DNA-PKCS روی آن‌ها عمل کند. DNA-PK در این وضعیت به یک پروتئینی عملکردی تبدیل می‌شود و گروه‌های فسفات را به چندین پروتئین پذیرنده متصل می‌کند تا سایر مراحل انجام شود. در واقع ژن XRCC۴ با نقشی که

در حفظ پایداری کروموزوم دارد، به‌عنوان مهارکننده توموری عمل می‌کند (۱۰). در پژوهش کنونی، بررسی تغییرات G>A در محل پیرایش اینترون ۶ در ژن XRCC۴ در بیماران مبتلا به سرطان تیرویید تمایز یافته (DTC) مورد بررسی قرار گرفت که به‌دلیل نقش مهم پیرایش در کارایی و عملکرد یک پروتئین و درصد بالای هتروزیگوسیتی این ناحیه، این SNP انتخاب شد که تاکنون بررسی‌های کمی در مورد ارتباط این ژن با انواع سرطان‌ها انجام شده ولی در تمام آن‌ها اثر این ژن بر سرطان مشخص شده است (۱۱ و ۱۲).

در مورد سرطان تیروئید دو بررسی در عربستان و پرتغال انجام شد که ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم با سرطان تیروئید مشخص نشد (۱۳ و ۱۴). در پژوهش پیش رو تعداد نمونه بیشتری نسبت به این دو بررسی و در جمعیت ایران مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این بررسی ۱۷۲ نمونه خون بیمار و ۱۹۵ نمونه خون کنترل از مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای بیمارستان شریعتی تهران که از مهم‌ترین مراکز درمانی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید کشور می‌باشد جمع‌آوری شد، نمونه‌ها بر اساس گزارش پاتولوژی، نمونه حاصل از جراحی بیماران مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته (سرطان پاپیلاری یا فولیکولار تیروئید) در سال‌های ۸۷ و ۸۸ جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفت.

حداقل حجم نمونه لازم بر اساس فرمول زیر به‌دست آمد:

$$n = \frac{\left(Z(a)\cdot\sqrt{\left(1+\frac{1}{c}\right)\cdot pm\cdot(1-pm)} + Z(b)\cdot\sqrt{p1\cdot(1-p1)+\frac{p0\cdot(1-p0)}{c}}\right)^2}{(p1-p0)^2}$$

$$p1 = \frac{p0\cdot OR}{1+p0\cdot(OR-1)} \qquad pm = \frac{p1+c\cdot p0}{1+c}$$

در این بررسی که از نوع مورد شاهدی می‌باشد، با فرض برابری تعداد موارد و شاهدها در سطح اطمینان ۹۰ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، با فرض پلی‌مورفیسم حدود ۳۵ درصد در گروه مورد (که مطالعات مشابه قبلی نشان داده است)، در صورتی که حداقل نسبت شانس مورد قبول ۲/۵ فرض شود، حجم نمونه لازم برای هر گروه مورد و شاهد بر اساس فرمول بالا، ۷۰ نمونه به‌دست آمد. اما با در نظر گرفتن ریزش احتمالی نمونه‌ها، تعداد موردها و شاهدها افزایش داده شد.

ابتدا DNA هر نمونه به‌روش نمک اشباع (Salting out) استخراج شد (۱۵) و کمیت و کیفیت هر نمونه DNA به‌ترتیب با استفاده از اسپکتروفتومتری و الکتروفورز DNA برروی ژل آگارز ۰/۸ درصد بررسی شد. سپس ژنوتیپ پلی‌مورفیسم G>A ژن XRCC۴(rs:۱۸۰۵۳۷۷) با پرایمرهای اختصاصی جهت ناحیه مورد نظر، با تکنیک PCR تکثیر شد:

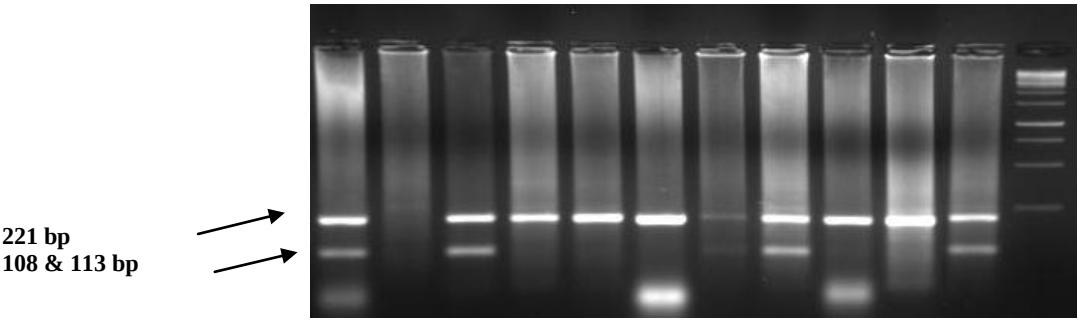
F: 5'-AAGAGGTCTTCTGGGCTGCT-3' و
TCTCTAAACCAATTTGAAACAGGA-3'

برای آماده سازی مواد جهت انجام PCR برای یک نمونه، DNA به‌میزان ۱/۵میکرولیتر، آب مقطر به‌میزان ۱۹/۲۵ میکرولیتر، dNTPs (۱۰ mM) به‌میزان ۰/۵میکرولیتر، بافر 10X به‌میزان۲/۵ میکرولیتر، *Taq* polymerase به‌میزان ۱ واحد بین‌المللی و پرایمر forward و reverse هر یک به‌میزان ۱۰ پیکوگرم در نظر گرفته شد.

برنامه واکنش PCR در دستگاه ترمال سایکلراپندورف (آلمان) عبارت بود از: ۵ دقیقه در دمای ۹۴ درجه، ۳۵ سیکل دمایی شامل واسرشته شدن ۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، اتصال ۱ دقیقه در ۵۷ درجه سانتی‌گراد، سنتز ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد. پس از انجام PCR، قطعات تکثیر شده بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد و با

رنگ‌آمیزی اتیدیوم بروماید، زیر نور UV مشاهده گردید. محصولات PCR در مرحله بعدی به‌روش RFLP (Restriction fragment length polymorphism) تحت اثر آنزیم محدود کننده TasI قرار گرفتند. محل شناسایی این آنزیم توالی AATT می‌باشد و به این‌ترتیب تغییر آلل G به A در محل پیرایش اینترون ۶، منجر به ایجاد محل شناسایی و برش توسط آنزیم می‌گردد.

برای آماده‌سازی مواد جهت انجام RFLP برای یک نمونه PCR شده به‌حجم ۱۰ میکرولیتر، آنزیم TasI به‌میزان ۰/۲، میکرولیتر بافر آنزیم به‌میزان ۲ میکرولیتر، در نظر گرفته شد. نمونه‌های PCR شده به‌مدت ۱۶ساعت در دمای ۶۲°C تحت اثر آنزیم قرار گرفتند و سپس روی ژل آگاروز ۲ درصد بارگیری شدند (شکل ۱).



شکل ۱) الکتروفورز محصول **RFLP روی** ژل آگارز۲ درصد: محصول **PCR توسط** آنزیم **TasI**به‌قطعات **۱۱۳bp و ۱۰۸bp شکسته** شده که نمونه‌های ۱،۳ و ۸ هتروزایگوت و سایر نمونه‌ها هوموزایگوت **GG** می باشند. **M**، مارکر **GeneRuler 1kb** (فرمتاز)

قطعات به‌دست آمده دارای ژنوتیپ هموزیگوت AA، ۱۰۸ و ۱۱۳ جفت باز وقطعات دارای ژنوتیپ هموزیگوت GG (بدون هضم آنزیمی) ۲۲۱ جفت باز بودند. داده‌ها پس از به‌دست آمدن نتایج آزمایشگاهی با کمک نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc، Chicago، Il، USA) ویرایش ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.نسبت شانس ابتلا به بیماری برای هر آلل و ژنوتیپ جداگانه محاسبه گردید و (p-value<۰/۰۵) به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

پس از مشخص شدن ژنوتیپ‌های ۱۷۲ نمونه مربوط به افراد مبتلا به سرطان تیروئید تمایزیافته و ۱۹۵ نمونه مربوط به افراد سالم (جدول ۱ و ۲) و بررسی یافته‌های به‌دست آمده، ارتباط معنی‌داری بین سن و جنس با سرطان تیروئید تمایز یافته مشاهده نگردید (P>۰/۰۵). نتایج به‌دست آمده هیچ تفاوت معنی‌داری را بین فراوانی‌های ژنوتیپ‌ها در دو گروه شاهد و کنترل نشان نداد. همچنین، پس از تقسیم آلل‌ها در بین گروه‌های دارا و فاقد سرطان تمایز یافته تیروئید، نتایج معنی‌داری به‌دست نیامد.

جدول ۱) توزیع دموگرافیک (سن و جنس) در دو گروه بیمار مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته و سالم

	متغیرها	شاهد(n=۱۹۵)		بیمار (n=۱۷۲)		
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	*p-value*
جنس	مرد	۵۰	۲۵/۶۴	۳۹	۲۲/۶۸	۰/۸/۵
	زن	۱۴۵	۷۴/۳۵	۱۳۳	۷۷/۳۲	
سن	<=۵۰	۱۵۲	۷۷/۹۴	۱۴۱	۸۱/۹۷	۰/۳۳۷
	>۵۰	۴۳	۲۲/۰۵	۳۱	۱۸/۰۲	

**جدول ۲) توزیع فراوانی ژنوتیپ‌ها و آللها (XRCC4(*TsaI*
در دو گروه بیمار مبتلا به سرطان تیروئید تمایز یافته و سالم**

متغیرها		شاهد(n=۱۹۵)		بیمار (n=۱۷۲)		
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	*p-value*
ژنوتیپ	GG	۱۳۴	۶۸/۷۱	۱۱۷	۶۸/۰۲	
	GA	۵۸	۲۹/۷۴	۵۱	۲۹/۶۵	۰/۵۸۸
	AA	۳	۱/۵۴	۴	۲/۳۲	
آلل	A	۶۴	۱۶/۴۹	۵۹	۱۷/۱۵	۰/۷۸۸

بحث

سرطان تیروئید، شایع‌ترین تومور بدخیم غدد آندوکرین بوده و بنابر آخرین گزارش‌ها در ایالات متحده ۳۰۰۰۰ مورد می‌باشد. ۸۵ درصد سرطان‌های پاپیلاری و ۱۰ درصد فولیکولاری می‌توانند به سرطان تمایز یافته تیرویید تبدیل شوند که هر دو جز سرطان‌های بدخیم می‌باشند. از عوامل مهم ایجاد این بیماری می‌توان به برخورد با عوامل بالقوه سرطان‌زای خارجی (سابقه قرار گرفتن سر و گردن در معرض اشعه در دوران کودکی) اشاره نمود (۱ و ۱۶).

اولین بار در حادثه چرنوبیل (Chernobyl) در سال ۱۹۸۶ اثر پرتوها بر روی سرطان تیروئید بررسی شد که بر اثر انفجار مقدار زیادی مواد رادیواکتیو در اتمسفر رها شد و مردم اوکراین، بلاروس و روسیه در معرض آن قرار گرفتند. ترکیب اصلی این مواد ید بود و خوردن مقدار زیاد شیر آلوده به آن باعث افزایش بیماران سرطان تیروئید شد که بعد از ۵-۴ سال افزایش قابل توجه سرطان تیروئید (بیشتر از نوع پاپیلاری) در میان افرادی که در دوران کودکی یا بزرگسالی در معرض پرتو قرار گرفته بودند، مشاهده شد. بررسی‌های بیشتر، رابطه خطی بین سرطان تیروئید با مقدار اشعه را مشخص نمود (۱۷).

در بررسی که از سال ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۲ روی بیماران سرطانی تیروئید در سوئد انجام گرفت رابطه مستقیم بین افزایش میزان رادیوگرافی (اشعه X) با سرطان‌های تیروئید پاپیلاری و فولیکولاری مشاهده شد (۱۸).

یکی از ژن‌های دخیل در سیستم NHEJ ژن XRCC۷ و XRCC۴ است. ژن XRCC۴ در ۲,۱۴ بازوی بلند کروموزوم ۵ قرار گرفته است و دارای طول ۲۷۶۲۴۱ جفت‌باز و دارای دو ایزوفورم می‌باشد، mRNA حاصل از آن ۱۶۸۸ نوکلئوتید و ۸ اگزون و پروتئین حاصل ۳۳۶ اسید آمینه دارد (۱۹).

با تغییر و جایگزینی A به جای G، در محل پیرایش اینترون ۶ ژن XRCC۴، اینترون ۶ حذف نشده و در mRNA حاصل باقی می ماند و ترجمه می‌شود. در هنگام ترجمه اینترون ۶ به‌ترتیب اسید آمینه‌های سرین، گلایسین، لیزین، آلانین، قرار گرفته و سپس به کدون خاتمه رسیده که در نتیجه پروتئین کوتاه‌تری نسبت به حالت طبیعی ایجاد شده که غیرفعال است و تجزیه می‌شود.

در سال‌های اخیر ارتباط بین تغییر ژنتیکی موجود در ژن XRCC۴ و DNA-PKcs با سرطان‌های مختلف مانند پستان و کولورکتال و در پژوهش‌های کمتری در سرطان تیروئید مورد بررسی قرار گرفته است. در تمام این بررسی‌ها چند تغییر مشخص ژنتیکی با روش‌های غربالگری ژنی مورد بررسی قرار گرفته و تا حدی ارتباط آن‌ها با سرطان پاپیلاری تیروئید نشان داده شده است ولی نتیجه‌گیری کلی را به مطالعات بیشتر مرتبط دانسته‌اند. از جمله پژوهش‌های انجام شده پیدا کردن رابطه بین پلی‌مورفیسم خاص در هر ژن از مسیر NHEJ با بیماری‌های مختلف از جمله سرطان‌ها می‌باشد (۱۴-۱۱).

پژوهشی در امریکا در سال ۲۰۰۵ در ارتباط با پلی‌مورفیسم ژن‌های ترمیمی و DTC انجام شد که در آن مشخص شد که افراد دارای پلی‌مورفیسم ۱۸۰۶T

بیشتر در معرض ابتلا به DTC می‌باشند (۲۰).در تایوان نیز پژوهشی بر روی سرطان کولورکتال و پلی‌مورفیسم ژن‌های مسیر NHEJ از جمله rs۶۸۶۹۳۶۶ XRCCA۴ انجام گرفته است و ارتباط بین G-۱۳۹۴T با سرطان کولورکتال مشخص شد (۱۱).

مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ در چین بر روی بیماران شیزوفرنی انجام شد، مشخص نمود که پلی‌مورفیسم‌های rs۶۴۵۲۵۳۶ و rs۳۵۲۶۸ ژن XRCC۴ نقش مهمی در کاهش احتمال ابتلا به سرطان کولورکتال دارد (۱۲).

همچنین تحقیق مشابهی در سال ۲۰۰۸ در عربستان در زمینه ارتباط پلی‌مورفیسم ژن‌های ترمیمی از جمله XRCC۴ در پیشرفت سرطان تیروئید پاپیلاری انجام گرفته است و تنها ارتباط بین RAD۵۲:GLN۲۲۱GLU با سرطان تیروئید پاپیلاری مشخص شد ولی ارتباط معنی‌داری بین پلی‌مرفیسم ۳۳۲۴۳۳۰۱ G>ARCCA۴ با سرطان تیروئید مشاهده نشد (۱۳).

مطالعه سال۲۰۱۰ کشور پرتغال با تعداد ۱۰۹ بیمار و ۲۱۷ شاهد، ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های NHEJ و سرطان تیروئید را اثبات نمود که در آن رابطه مستقیم بین ku۸۰ و سرطان تیروئید مشخص شد که افراد دارای پلی‌مورفیسم ۱۸۰۶۷T به احتمال بیشتری به DTC مبتلا می‌شوند (۱۴).

یافته‌های به‌دست آمده از پژوهش کنونی در بررسی SNP(rs:۱۸۰۵۳۷۷)XRCC۴ (جدول ۲)، تفاوت معنی‌داری را در هیچ یک از ژنوتیپ‌ها، در بین دو گروه مورد و شاهد مشخص نکرد. در این بررسی مانند دو پژوهش انجام گرفته در عربستان و پرتغال، ارتباط معنی‌داری بین SNP ژن XRCC۴ و DTC وجود ندارد و شاید بتوان در بررسی‌هایی با تعداد مورد و شاهد بیشتر، ارتباط معنی‌داری به‌دست آورد. علت انجام و تکرار این تحقیق علی‌رغم نتایج منفی دو تحقیق گذشته، احتمال تفاوت فراوانی هر آلل از جمعیتی به جمعیت دیگر است که تاکنون هیچ بررسی در این زمینه در ایران انجام نشده است، امید است با توجه به نقش مهم و اساسی ژن‌های ترمیمی در بیشتر سرطان‌ها مخصوصاً تیروئید، مطالعات روی انواع دیگر ژن‌های ترمیمی با تعداد نمونه بیشتر در سرطان تیروئید و انواع دیگر سرطان‌ها در جمعیت کشورمان انجام شود.

سپاس و قدردانی

این پژوهش با حمایت انستیتو پاستور ایران به انجام رسیده است، که بدین گونه نویسندگان از حمایت آن مؤسسه محترم سپاس‌گزاری می‌نمایند.

References:

1.Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Oncologist 2007;12(1):20-37.
2.Shaha AR, Shah JP. Recurrent Differentiated Thyroid Cancer.EndocrPract 2012; 18(4):600-3
3.Fakir AY, Bhuyan AH, Rahman MM, et al. Management of differentiated thyroid carcinoma. Mymensingh Med J 2011;20(4):625-31.
4.Xiong P, Zheng R, Wang LE, et al. A pllot case-control study of gamma-radiation sensitivity and risk of papillary thyroid cancer. 2005; 15(2):94–99.
5.Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. 2007;168(1): 1-64
6.Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. 2001; 27(3): 247-54.

7.Lieber MR, Gu J, Lu H, et al. Nonhomologous DNA end joining (NHEJ) and chromosomal translocations in humans. 2010; 50: 279-96.
8.Popławski T, Stoczyńska E, Błasiak J. Non-homologous DNA end joining—new proteins, new functions, new mechanisms. 2009;55(1):36-45.
9.Brandi L. MAHANEY, Katheryn MEEK and Susan P. LEES-MILLER. Repair of ionizing radiation-induced DNA double-strand breaks by non-homologous end-joining. 2009(Review); 417; 639–650.
10.Mani RS, Yu Y, Fang S, et al. Dual modes of interaction between XRCC4 and polynucleotide kinase/phosphatase: implications for nonhomologous end-joining. 2010; 285(48): 37619-20.
11.Bau DT, Yang MD, Tsou YA, et al. Colorectal cancer and genetic polymorphism of DNA double-strand break repair gene XRCC4 in Taiwan. 2010;30(7):2727-30.
12.Wang Y, Wang L, Li X, et al. Polymorphisms of XRCC4 are involved in reduced colorectal cancer risk in Chinese schizophrenia patients. 2010;10:523.
13.Siraj AK, Al-Rasheed M, Ibrahim M, et al. RAD52 polymorphisms contribute to the development of papillary thyroid cancer susceptibility in Middle Eastern population. 2008; 31(10):893-9.
14.Gomes BC, Silva SN, Azevedo AP, et al. The role of common variants of non-homologous end-joining repair genes XRCC4, LIG4 and Ku80 in thyroid cancer risk. 2010;24(4):1079-85.
15.Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. 1998; 16(3): 1215.
16.Wein RO, Weber RS. Contemporary management of differentiated thyroid carcinoma. 2005; 38(1); 161-78.
17.Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. 2004; 161(4): 481-92.
18.Berrington de Gonzalez A, Ekbom A, Glass AG, et al. Comparison of documented and recalled histories of exposure to diagnostic x-rays in case-control studies of thyroid cancer. 2003; 157(7):652-63.
19.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_022406.2

ISMJ 2014; 17(4): 542-549

Original Article

Analysis of G>A change in splicing site of intron 6 of *XRCC4 gene* in patients with differentiated thyroid cancer (DTC)

M. Rahimi [1], P. Fard-Esfahani [2*], Sh. Fayaz [2], A. Fard-Esfahani [3], MH. Modarressi [4], S.M Akrami [4]

[1] Faculty of Basic Sciences, Science and Research Branch of Islamic Azad University, Tehran, IRAN
[2] Medical Biotechnology, Biochemistry Dept., Pasteur Institute of Iran, Tehran, IRAN
[3] Nuclear Medicine Specialist, Research Institute for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN
[4] Genetic group Medical College of medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN

(Received 7 Apr, 2012 Accepted 5 Sep, 2012)

Abstract

Background: Differentiated thyroid carcinoma (DTC) is the most prevalent thyroid neoplasm which includes papillary and follicular cell carcinoma. Exposure to ionizing radiation is a predisposing factor for developing DTC. Non Homologous End Joining (NHEJ) DNA repair pathway is important one among DNA repair pathways which rejoins ends of broken DNA strands. *XRCC4 gene* is one of the most important genes in this pathway and G>A polymorphism in acceptor site of splicing site of its intron, causes truncated protein production. The aim of this study was assay presence any relationship between this polymorphism and differentiated thyroid carcinoma (DTC).

Material and Methods: In this case-control study, by using PCR-RFLP method, rs1805377 SNP of *XRCC4 gene* was analyzed in total of 172 DTC patients and 195 cancer free individuals who admitted in Shariate Hospital of Tehran. The frequencies of this single nucleotide polymorphism (SNP) in case and control groups were compared. Also, risk ratio of having DTC in genotypes was assyed using regression analysis.

Results: Current results showed no significant differences in genotypes between case and control groups (p-value: 0.588, OR= 1.52, 95% CI: 0.3349-6.9638). Also, dichotomized genotypes in DTC and control groups showed no significant results.

Conclusion: Although the results showed potential association of A genotype with DTC risk, but these findings should be replicated in other studies with larger sample sizes.

Key words: Differentiated thyroid carcinoma (DTC), Non Homologous End Joining (NHEJ), single nucleotide polymorphism (SNP), NHEJ, *XRCC4 gene*

*****Address for correspondence*: Biochemistry Dept., Pasteur Institute of Iran, No.69, Pasteur Ave., Kargar Ave., Tehran, IRAN.
Email: fard-esfahani@pasteur.ac.ir