

مقاله مروری

رابطه بین پلی مورفیسم های ژن های ترمیم DNA با سرطان تیروئید

مریم رحیمی^{۱*}، سپیده کدخدا^۲، پژمان فرداصفهانی^۳

۱. گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران
۲. گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران
۳. گروه بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران، تهران

*نویسنده مسئول: آدرس الکترونیکی: mar.rahimi20@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۶/۸/۱۲

چکیده

سرطان تیروئید یکی از شایعترین سرطانهای غدد درون ریز است. یکی از عوامل موثر در ایجاد ان اثر اشعه و به دنبال آن شکست DNA است. از جمله مسیرهای مهم ترمیم DNA شکسته شده، مسیر NHEJ (Non Homologous End Joining) و HR (Homologous Recombination) می باشد. تاکنون مطالعات زیادی رابطه بین پلی مورفیسم های ژن های این دو مسیر با سرطان تیروئید را بررسی کردند. پایگاه های اطلاعاتی انگلیسی، PubMed و Google Scholar برای جست و جوی مقالات منتشر شده بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۶ بررسی و مقالات مرتبط انتخاب شد. یک مطالعه در ایران ارتباط پلی مورفیسم Ile3434Thr ژن XRCC7 با سرطان تیروئید تمایز یافته و یک مطالعه در پرتغال رابطه KU80، همچنین سه مطالعه رابطه پلی مورفیسم های T241M و C18067T ژن XRCC3 و یک مطالعه رابطه پلی مورفیسم های GLN221GLU و 2259C>T ژن Rad52 با این سرطان را نشان داد. سایر مطالعات هیچ ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم های دیگر ژن های این مسیر با سرطان تیروئید را نشان نداد. امید است در آینده با به کارگیری روش های جدید مانند SNP array، مطالعات بیشتری روی انواع دیگر پلی مورفیسم های ژن های ترمیمی با تعداد نمونه بیشتر در سرطان تیروئید و دیگر سرطانها در جمعیت های مختلف انجام شود تا بتوان از این ژن ها به عنوان یک بیومارکر در پیشگویی، تشخیص و درمان سرطان استفاده نمود.

واژه‌ی کلیدی: پلی مورفیسم، ژن های ترمیم DNA، سرطان تیروئید

مقدمه

از ۱۰ مورد سرطان تیروئید، کارسینوماهای پاپیلاری هستند (هم چنین سرطان های پاپیلاری یا آدنوکارسینوماهای پاپیلاری نیز نامیده می شوند). کارسینوم فولیکولار که هم چنین سرطان فولیکولار نامیده می شود، دومین نوع شایع سرطان تیروئید است که در حدود ۱ مورد از ۱۰ مورد سرطان های تیروئید را تشکیل می دهد. این نوع سرطان ها در کشورهایی شایع تر است که مردمانش ید کافی از رژیم غذایی شان دریافت نمی کنند. (۲) کارسینوم مدولاری تیروئید

سرطان تیروئید شایعترین سرطان غدد درون ریز است و در زنان نسبت به مردان شیوع بیشتری دارد (۱،۲). سرطان تیروئید از سلول های فولیکولار یا پارافولیکولار تیروئید ناشی می شود و انواع مختلفی از این سرطان وجود دارد و شامل ۵ نوع می باشد: (۱) سرطان تیروئید تمایز یافته (DTC)، که اغلب سرطان های تیروئید را شامل می شود. این سرطان ها از سلول های فولیکولار تیروئید ناشی می شوند. در حدود ۹ مورد

تفکیک دقیق کروموزوم های همولوگ در طی میوز ضروری است. HR مبادله (کراسینگ آور) یا جایگزینی (وارونگی ژن) یک ناحیه DNA بوسیله توالی DNA همولوگ آن از کروموزوم همولوگ یا کروماتید خواهری می باشد و مسیر HR معمولاً بوسیله پروتئین های خانواده ی RecA/RAD51 پیش می رود (۷). از جمله ژنهای دخیل در مسیر HR، RAD51- RAD52- XRCC2- XRCC3 می باشند. با توجه به اینکه نوترکیبی همولوگ (HR) نقش مهمی در فرایندهای متابولیک سلولی مانند میوز، ترمیم DNA، همانندسازی DNA و هموستازی DNA بازی می کند، هر گونه اختلال در این مسیر می تواند منجر به آسیب هایی چون بیماری های ژنتیکی و سرطان شود. در مسیر ترمیمی NHEJ، ابتدا انتهاهای شکسته شده توسط هترودایمی متشکل از پروتئین های Ku70 و Ku80 شناسایی می شود سپس پروتئین کیناز وابسته به DNA (XRCC7) که فعال شده وارد و پروتئین های هدف را سفریله می کند سپس پروتئین دیگری به نام XRCC4 فعال شده که با DNA لیگاز IV پستانداران میانکنش دارد و پروتئین ترمیمی DNA -لیگاز IV را به محل شکست های دو رشته ای هدایت می کند و ترمیم صورت می گیرد (۸).

مطالعات مختلفی ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن های مسیر HR و NHEJ و سرطان تیروئید را گزارش کرده اند. اغلب مطالعات ارتباط معنی داری بین این دو متغیر نشان نداده اند اما تعداد کمی رابطه معنی داری بین آنها گزارش کرده اند. تاکنون هیچ مطالعه ای به بررسی و جمع بندی نتایج حاصل از تحقیقاتی که در این زمینه انجام شده، نپرداخته است. در مطالعه حاضر به بررسی و جمع بندی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط پلی مورفیسم های ژن های مسیر HR و NHEJ با سرطان تیروئید پرداخته شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه در سال ۲۰۱۷ با استفاده از جست و جو در پایگاه های داده الکترونیکی PubMed و Google Scholar انجام شد. بازه زمانی مطالعات مورد بررسی، بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۶ بود. مطالعات انجام شده در جمعیت های مختلف مثل ایران، پرتغال، فرانسه،

(MTC) حدود ۴٪ سرطان های تیروئید را موجب می شود که از سلول های C غده تیروئید ناشی می شود. (۳) کارسینوم آناپلاستیک، که کارسینوم غیرتمایز یافته نامیده می شود شکل نادری از سرطان تیروئید است و حدود ۲٪ همه سرطان های تیروئید را تشکیل می دهد. تصور بر این است که گاهی از سرطان پاپیلاری یا فولیکولار ناشی می شود. (۴) لنفوم تیروئید، که در غده تیروئید بسیار نادر است. لنفوماها سرطان هایی هستند که از لنفوسیت ها ناشی می شوند که نوع اصلی سلول های سیستم ایمنی هستند. (۵) سارکوم تیروئید، این سرطان های نادر که در سلول های پشتیبان تیروئید آغاز می شوند، اغلب تهاجمی هستند و به سختی درمان می شوند (۳،۴).

برخی فاکتورهای خطر در ایجاد سرطان تیروئید شامل جنسیت، سن، مقدار اندک ید در رژیم غذایی و پرتوها هستند. تماس با پرتوها یک فاکتور خطر اثبات شده برای سرطان تیروئید می باشد. درمان های پرتویی سر یا گردن در دوران کودکی، فاکتور خطر مهمی در سرطان تیروئید است. میزان خطر به مقدار پرتوی دریافتی و سن کودک بستگی دارد. به طور کلی، خطر با دوزهای بالاتر و با سن جوانتر در زمان درمان، افزایش می یابد. پرتوهای یونیزان مثل اشعه های ایکس و گاما سبب آسیب های گسترده ای در DNA می شود. از طرفی ژنوم انسان به طور مداوم توسط متابولیت های درون سلولی، داروها و موتاژن های محیطی فعال می شود. بنابراین مکانیسم های ترمیم شکست DNA نقش مهمی در ترمیم و جبران صدمات ناشی از این عوامل دارند که میتوانند با ترمیم شکست ایجاد شده باعث حفظ پایداری ژنوم انسان شوند. به طوریکه نقص در ترمیم DNA، منجر به حساسیت بالاتر به عناصر آسیب زنده به DNA و هم چنین سبب تجمع جهش ها در ژنوم شده و در نهایت منجر به سرطان و بیماری های مختلف متابولیکی می شود (۵،۶).

دو نوع مکانیسم ترمیم نوترکیبی شامل نوترکیبی همولوگ (HR) و اتصال انتهای غیرهمولوگ (NHEJ) وجود دارند. نوترکیبی همولوگ DNA نقش مهمی را در تکامل و توارث بازی می کند. مطالعات اخیر روشن ساخته که پیوند فیزیکی بوسیله ی نوترکیبی بین ۲ یا چند ناحیه همولوگ DNA ایجاد می شود که برای

مطالعات بیشتر دانسته اند. از جمله پژوهش های انجام شده پیدا کردن رابطه بین پلی مورفیسم های خاص در ژن های مسیرهای ترمیم HR و NHEJ با بیماری های مختلف از جمله سرطان های تیروئید می باشد.

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. 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. بررسی های بیشتر، رابطه بین سرطان تیروئید با میزان اشعه را مشخص نمود (۱۳). همچنین، ارتباطاتی بین افزایش میزان رادیوگرافی (اشعه X) با سرطان های تیروئید پاپیلاری و فولیکولاری مشاهده شد (۱۴).

در رابطه با پلی مورفیسم های ژن های XRCC4 و LIG4 با سرطان تیروئید مطالعات مختلفی انجام شده است. سه مطالعه در جمعیت های آسیا (ایران و عربستان) و اروپا (پرتغال) انجام گرفت و سه نوع پلی مورفیسم مختلف از ژن XRCC4 در این مطالعات بررسی شد که دوتای آن در منطقه آگزون و یک مورد در محل پیرایش قرار گرفته بودند که ارتباط معنی داری با سرطان تیروئید در هیچ کدام مشاهده نشد. همچنین، یک مطالعه بر روی LIG4 در جمعیت پرتغال و عربستان انجام گرفت که هیچ ارتباطی مشاهده نشد. از آنجایی که نقش این دو ژن در مسیر ترمیمی NHEJ به ترتیب آوردن آنزیم (XRCC4) و اتصال دو انتهای شکسته شده DNA (LIG4) می باشد، شاید با بررسی انواع دیگری از پلی مورفیسم های این ژن بتوان ارتباط معنی داری میان آن با این نوع سرطان پیدا کرد (۱۷-۱۵).

مطالعات انجام شده بر روی ژن XRCC7 نشان می دهد پلی مورفیسم Ile3434Thr رابطه معنی داری با افزایش احتمال ابتلا افراد به سرطان تیروئید تمایز یافته را دارند. این مطالعه بر روی جمعیت ایران انجام شد. (OR: 1.89, 95%, CI = 1.29-2.79, P<0.001). همچنین، ژنوتیپ TC به طور معنی داری با افزایش خطر این نوع سرطان ارتباط داشت. 95% (CI = 1.55-3.81), P=0.0001, OR: 2.42).

عربستان سعودی، چین و با کمک تکنیک هایی مانند RFLP و HRM و Real time PCR صورت گرفته است و نتایج به دست آمده از افراد مبتلا به سرطان تیروئید با نتایج گروه کنترل (سالم) مقایسه گردید. برای گردآوری این مقالات، ترکیبی از کلید واژه های مانند

(Thyroid cancer) AND (polymorphisms) AND (HR pathway OR NHEJ pathway OR XRCC4 OR XRCC7 OR LIG4 OR KU OR Rad51 OR Rad52 OR XRCC2 OR XRCC3)

استفاده شد. استراتژی تحقیق بر اساس ویژگی های هر پایگاه داده متفاوت بود. معیار انتخاب این مقالات زمان مطالعه و نوع ژن های مورد بررسی می باشد. مقاله مروری حاضر یک نوع خلاصه شده از اطلاعات هر مقاله شامل سال و جمعیت مورد بررسی، نوع پلی مورفیسم ها و نوع سرطان تیروئید، روش های تعیین ژنوتیپ و یافته های اصلی می باشد.

نتایج

مطالعات انجام شده بر روی ژنهای مسیر NHEJ نشان می دهد به جز یک مطالعه در ایران که ارتباط پلی مورفیسم Ile3434Thr ژن XRCC7 با سرطان تیروئید تمایز یافته را نشان داد هیچ ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم دیگر ژن های این مسیر با سرطان تیروئید وجود ندارد (جدول ۱).

همچنین مطالعات انجام شده بر روی پلی مورفیسم ژن های مسیر HR در جدول ۲ و ۳ و ۴ نشان داده است که به جز سه مطالعه بر روی ژن XRCC3 و یک مطالعه بر روی ژن Rad52، در سایر مطالعات ارتباط معنی داری بین متغیرهای مورد بررسی با سرطان تیروئید گزارش نشد.

بحث

در سال های اخیر ارتباط بین تغییر ژنتیکی موجود در ژن های ترمیم DNA با سرطان های مختلف مانند پستان، کولورکتال و پروستات مورد بررسی قرار گرفته است (۹-۱۲). در تمام این بررسی ها چند تغییر مشخص ژنتیکی با روش های غربالگری ژنی مورد بررسی قرار گرفته و تا حدی ارتباط آن ها با سرطان تیروئید نشان داده شده است، ولی نتیجه گیری کلی را منوط به

جدول ۱ - مطالعات انجام شده بر روی پلی مورفیسم ژن های مسر L1NHL

ژن	نویسنده/تاریخ/جمعیت	روش بررسی ژنوتیپ	نوع سرطان	پلی مورفیسم	بیپلار			شاهد			Crude OR			P-value				
					Asn/Asn	Asn/Ser	Ser/Ser	Asn/Asn	Asn/Ser	Ser/Ser	Asn/Asn	Asn/Ser	Ser/Ser	Asn/Asn	Asn/Ser	Ser/Ser		
XRCC4	Gomes/2010/Portuga [9]	Real-Time PCR	DTC	Asn298Ser	93	15	1	166	45	6	1	0.60	0.30	-	-	-		
					Thr134Ile	Thr/Ile	Ile/Ile	Thr/Thr	Thr/Ile	Ile/Ile	Thr/Thr	-	-	-	-			
					96	13	-	195	21	-	1	1.26	-	-	-	-		
					Splice 3324330 1G>A	GG	GA	AA	GG	GA	AA	AA	GA	AA+GA	AA	GA	AA+GA	
XRCC7	Rahimi/2013/Iran[11]	RFLP	DTC	Splice 3324330 1G>A	120	61	11	127	88	12	0.64	0.57	0.58	0.73	0.134	0.11		
					GG	GA	AA	GG	GA	AA	1.52	-	-	-	-	-		
XRCC7	Rahimi/2012/Iran[12]	RFLP	DTC	Ile3434T	101	69	3	156	44	4	GG	AG	AG+GG	GG	AG	AG+GG		
					AA	AG	GG	AA	AG	GG	GG	AG	AG+GG	GG	AG	AG+GG		
LIG4	Gomes/2010/Portugal[9]	Real-Time PCR	DTC	Thy9Ile	162	40	4	179	46	4	4.97	1.30	1.59	0.06	0.515	0.223		
					Thr/Ile	Thr/Ile	Ile/Ile	Thr/Thr	Thr/Ile	Ile/Ile	Thr/Thr	0.78 (0.44-1.36)	1.52 (0.40-5.82)	-	-	-	-	
KU	Gomes/2010/Portugal[9]	Real-Time PCR	DTC	Ex21-238G→A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
					SP62HIS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
					Ex21+33 8T→C	TT	CT	CC	TT	CT	CC	TT	CT	CC	TT	CT	CC	0.94
					Ex21-352C→A	CC	CA	AA	CC	CA	AA	CC	CA	AA	CC	CA	AA	0.95
					Ex21+46 6A→G	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	0.034
					91	16	2	170	43	3	1	0.70 (0.37-1.30)	1.25 (0.20-7.59)	-	-	-	-	
					GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	GG	GA	AA	0.04	
					31	56	20	76	107	33	1	1.28 (0.76-2.18)	1.49 (0.74-2.98)	-	-	-	-	
					81	27	1	169	44	3	1	1.28 (0.74-2.21)	0.70 (0.07-6.79)	-	-	-	-	
					80	26	1	169	44	3	1	1.25 (0.72-2.17)	0.70 (0.07-6.88)	-	-	-	-	

*PTC: سرطان تیروئید پاپیلاری، *DTC: سرطان تیروئید تمایز یافته، *: عدم وجود اطلاعات.

جدول ۲- مطالعات انجام شده بر روی پلیمورفیسم ژن های مسیر HR (XRCC3).

ژن	نویسنده/تاریخ/جمعیت	روش بررسی	نوع سرطان	نوع سرطانی	پلی مورفیسم	بیمار		شاهد		Crude OR	P-value			
						CC	CT	CT	TT			CT	TT	CT
XRCC2	Bastos/2009/ Portuguese[14]	RFLP	PTC	R188H	RR	RR	RH	RR	RH	RR	RH			
						66	12	181	36	1	0.9			
		FTC	R188H	RR	RH	RR	RH	RR	RH	RR	RH	RR	RH	
				26	2	181	36	1	0.4					
XRCC3	Fayaz/2013/ Iran[15]	HRM	DTC	R188H	GG	GA	AA	GG+GA	GG	GA	AA	GG+GA	1.06	0.89
					141	28	2	30	170	34	0	34		
					GG	GA	GG	GA	GG	GA	GG	GA	1.46	
43	7	45	5											

سرطان تیروئید فولیکولاری FTC*

جدول ۳- مطالعات انجام شده بر روی پلیمورفیسم ژن های مسیر HR (XRCC3).

ژن	نویسنده/تاریخ/جمعیت	روش بررسی	نوع سرطان	نوع سرطانی	پلی مورفیسم	بیمار		شاهد		Crude OR	P-value											
						CC	CT	CT	TT			CT	TT	CT	TT							
XRCC3	Siraj/2008/ Saudi Arabia [10]	RFLP	PTC	T24IM	CC	CT	CT	TT	CT	TT	CT	TT	CT	TT	CT+TT							
					18	12	7	19	97	105	25	130	0.62	1.51	0.79	0.429	0.592					
					GG				GG													
					50				NA													
					Fayaz/2013/ Iran[15]	RFLP	DTC	T24IM	CC	CT	CT	TT	CT	TT	CT	TT	CT	TT	CT+TT			
									71	76	14	90	101	68	13	81	1.58					
									TM	TM	MM	MM	TT	TM	MM	TT	TM	MM	MM			
									26	31	21	29	71	114	29	1	0.7	2.0				
					Bastos/2009/ Portuguese [14]	RFLP	PTC	T24IM	TT	TM	MM	MM	TT	TM	MM	TT	TM	MM				
									10	13	5	29	71	114	29	1	0.8	1.2				
Yuan/2015/ Chinese[17]	TaqMan SNPs genotyping	PTC	A4541G	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG							
				77	84	22	184	147	36	1.46	1.38	1.26	0.209	0.074	0.426							
				AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	AA	AG	GG					
Fayaz/2012/ Iran[16]	HRM	DTC	R188H	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG							
				158	20	5	320	43	4	2.53	1.08	2.55	0.156	0.779	0.153							
				AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	GG	AA	AG	AA	AG	GG					
				90	75	18	194	145	28	1.39	1.16	1.32	0.318	0.416	0.378							
C18067	T	PTC	T	CC	TC	TT	CC	TC	TT	CC	TC	CC	TC	TT								
				95	64	24	232	115	20	2.93	1.59	2.62	0.001	0.011	0.002							

جدول ۴ - مطالعات انجام شده بر روی پلیمورفیسم ژن های مسبر HR (Rad) HR

ژن	نویسنده/تاریخ/اجتماعیت	روش بررسی ژن	نوع سرطان	بافت مورفیسم	تیمپل												شاهد						Crude OR						P-value					
					TT	TC	CC	TC+CC	TT	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC										
Rad51	Siraj/2008 /Saudi Arabia[10]	RFLP	PTC	15452658T>C	TT	TC	CC	TC+CC	TT	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC	TC	CC	TC+CC										
					21	24	5	29	79	101	35	136	0.89	0.54	0.80	0.741	0.337	0.519																
					AA	AG	GG	AG+GG	AA	AG	GG	AG+GG	AG	GG	AG+GG	AG	GG	AG+GG	AG	GG	AG+GG	AG	GG	AG+GG	AG	GG	AG+GG							
					15	27	8	35	86	95	18	113	1.63	2.55	1.78	0.174	0.084	0.107																
					GG	GT	TT	TT	GG	GT	TT	TT	GG	GT	TT	TT																		
					20	39		19	76	98		43	1	1.5	1.7																			
					GG	GT	TT	TT	GG	GT	TT	TT	GG	GT	TT	TT																		
					8	11		9	76	98		43	1	1.1	2.0																			
					GG	GC			GG	GC			GG	GC																				
					126	25			162	34			0.95																					
Rad52	Fayaz /2013/Iran[5]	RFLP	DTC	2259C>T	CC	CT	TT	CT+TT	CC	CT	TT	CT+TT	CT	CC	CT+TT	CT	TT	CT+TT	CT	TT	CT+TT	CT	TT	CT+TT										
					75	86	7	93	87	91	12	103	1.04																					
					CC	CT	TT	CT+TT	CC	CT	TT	CT+TT	CC	CT	TT	CT+TT	CC	CT	TT	CT+TT	CC	CT	TT	CT+TT	CC	TT	CT+TT							
					31	10	9	19	146	82	0	82	0.57	1.09	0.21	<0.001	0.87																	
					CC	CG	GG	CG+GG	CC	CG	GG	CG+GG	CG	CG+GG	CG	CG+GG	CG	GG	CG+GG	CG	GG	CG+GG	CG	GG	CG+GG	CG	GG	CG+GG						
					39	7	3	10	211	6	0	6	6.31	9.02	0.002	0.004	<0.001																	
					GG	GC			GG	GC			GG	GC																				
					126	25			162	34			0.95																					
					75	86	7	93	87	91	12	103	1.04																					

مورفیسیم با پلی مورفیسیم Ex1-59G>T ژن RAD51 که می تواند منجر به کاهش ترمیم DNA و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان تیروئید شود، چشم پوشی کرد (۲۰). یک مطالعه نشان داد که این قسمت از XRCC3 (بخش ۶۳ تا ۳۴۶ اسید آمینه) به RAD51 متصل شده و با آن برهم کنش دارد که هر تغییری در این بخش می تواند باعث تغییر این برهم کنش شده و در نهایت بر روی ترمیم DNA اثر بگذارد (۲۳).

با توجه به مطالعه Yuan از بررسی ۴ پلی مورفیسیم متعلق به ژن XRCC3 تنها C18067T SNP با خطر افزایش یافته PTC مرتبط است (۲۴). طبق مطالعه Bastos و همکارانش مشخص شد برای پلی مورفیسیم Ex1-59G>T متعلق به RAD51 هوموزیگوسیتی برای آلل واریانت با افزایش تقریبی نسبت شانس (OR) مرتبط است (۲۰). در حالی که واریانت های >C15452658T و >G15455419A این ژن طبق مطالعه Siraj و واریانت >C135G در مطالعه Fayaz با خطر سرطان تیروئید مرتبط نیست (۱۶،۲۱). تحقیقی که در عربستان در زمینه ارتباط پلی مورفیسیم های ژن RAD52 با پیشرفت سرطان تیروئید پایلاری انجام گرفت، رابطه GLN 221 و GLU ۲۲۵۹ با سرطان تیروئید پایلاری را نشان داد (۱۶). این در حالی است که واریانت >T2259C این ژن طبق مطالعه Fayaz منجر به سرطان تیروئید نمی شود (۲۱).

ژن RAD52 نقش مهمی را در مراحل اولیه ترمیم شکاف دورشته ای DNA از طریق مسیر نوترکیبی هومولوگ بازی می کند. جهش در این ژن منجر به صدمات شدید در نوترکیبی ژنتیکی و ترمیم شکاف های DNA دو رشته ای می شود (۱۲). زیرواحد های خاصی از پروتئین RAD52 درون حلقه های هپتامریک جمع می شوند. این حلقه ها تشکیل مجموعه های منظم بزرگتری را می دهند و RAD52 به شکاف های DNA متصل می شود. اگر شکاف ها ترمیم نشوند و یا به صورت غلط ترمیم گردند، این شکاف ها ممکن است منجر به بی نظمی های عمده کروموزومی، واژگونی، حذف و انتقال گردند که متعاقباً در ارتباط با سرطانزایی است (۲۵). پلی مورفیسیم های ژن های ترمیم DNA و جهش ها به عنوان عوامل مؤثر در خطر بروز سرطان شناخته می شوند.

در این نوع جایگزینی، ایزولوسین با ترئونین در موقعیت ۳۴۳۴ تعویض می شود که این اسیدآمینه در دمینی قرار دارد که مرتبط است با پایداری دمینی که فعالیت کینازی دارد. این احتمال وجود دارد که جایگزینی یک ایزولوسین غیر قطبی با ترئونین قطبی ممکن است عملکرد این پروتئین را تغییر دهد و در نهایت به تغییر ظرفیت مسیر ترمیم شکست DNA منجر شود. این در حالی است که رابطه معنی داری بین این پلی مورفیسیم با سرطان پایلاری تیروئید در یک مطالعه مشابه در عربستان سعودی و فرانسه نشان داده نشد. این تفاوت می تواند به خاطر تفاوت ژنتیکی از یک جمعیت به جمعیت دیگر، تفاوت تعداد بیمار و شاهد مورد بررسی در دو مطالعه و دیگر عوامل باشد. در ارتباط با ژن KU و سرطان تیروئید یک مطالعه در پرتغال ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسیم T18967 با افزایش احتمال ابتلا افراد به سرطان تیروئید تمایز یافته نشان داد (۱۵،۱۶) (OR = 2.281; 95% CI =; 1.063-4.894; P=0.034). این ژن نقش اولیه و آغازگر مسیر NHEJ را دارد که با شناسایی محل شکسته شده به آن متصل شده و شرایط برای اتصال و فعالیت دیگر پروتئین ها فراهم می کند که شاید تغییر در ساختار آن می تواند منجر به تغییر فعالیت پروتئین و به دنبال آن تغییر در ترمیم شکست DNA شود. در دو مطالعه ای که بر روی پلی مورفیسیم R188H ژن XRCC2 در جمعیت پرتغال و ایران انجام گرفت رابطه معنی داری بین پلی مورفیسیم های این ژن با سرطان تیروئید مشخص نشد که نشان دهنده این مطلب است که شاید دیگر پلی مورفیسیم های این ژن در این نوع سرطان تاثیرگذار باشند (۲۰-۲۲). طبق مطالعه Fayaz نتایج ژنوتایپینگ واریانت XRCC3 (T241M) در بیماران در مقایسه با کنترل ها تفاوت قابل ملاحظه ای نشان داد (۲۱). در حالی که در مطالعه Siraj واریانت های T241M و R94H با خطر سرطان تیروئید مرتبط نبود (۱۶).

مطالعه انجام شده بر روی پلی مورفیسیم T241M ژن XRCC3 نشان داد که هوموزیگوسیتی برای آلل واریانت با خطر افزایش یافته سرطان تیروئید مرتبط است. از آنجایی که XRCC3 نقش مهمی در پایداری و اتصال زیرواحدهای پروتئین RAD51 در مسیر ترمیمی شکست DNA دارد، نمی توان از تعامل این پلی

های ترمیمی با تعداد نمونه بیشتر در سرطان تیروئید و دیگر سرطان ها در جمعیت های مختلف، انجام شود تا در آینده بتوان از این ژن ها به عنوان یک بیومارکر در پیشگویی، تشخیص و درمان سرطان استفاده نمود.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان از انستیتو پاستور ایران به خاطر حمایت از مطالعه، تشکر و قدردانی می کنند. هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

شاید در آینده بتوان با مطالعه تعداد مورد و شاهد بیشتر، ارتباط معنی داری بین پلی مورفیسم های ژن های ترمیم DNA و سرطان تیروئید به دست آورد. علت تفاوت نتایج تحقیقات انجام شده با یکدیگر می تواند تفاوت فراوانی هر آلل از جمعیتی به جمعیت دیگر و یا تفاوت در تعداد نمونه های مورد بررسی در هر مطالعه باشد. با توجه به نقش مهم و اساسی ژن های ترمیمی در بیشتر سرطان ها مخصوصاً تیروئید، پیشنهاد می شود با به کارگیری روش های جدید مانند SNP array، مطالعات بیشتری روی انواع دیگر پلی مورفیسم های ژن

منابع مورد استفاده

- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90.
- Chen, A. Y., Jemal, A., Ward, E. M., 2009. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 115(16): 3801-7.
- Segev, D. L., Umbricht, C., Zeiger, M. A., 2003. Molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Surg Oncol* 12: 69-90.
- Torlontano, M., Attard, M., Crocetti, U., 2004. Follow-up of a low-risk patient with papillary thyroid cancer: Role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3402-3407.
- Radioactive I-131 from Fallout. National Cancer Institute. Retrieved 9 June 2014.
- Pacini, F., 2012. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology* 21: 214-219.
- Benson, F. E., Baumann, P., West, S. C., 1998. Synergistic actions of Rad51 and Rad52 in recombination and DNA repair. *Nature* 391: 401-4.
- <http://www.acsu.buffalo.edu/~kowsal/dnarepair/NHEJsteps.gif> (2011/6/20)
- Bau, D. T., Yang, M. D., Tsou, Y. A., Lin, S. S., Wu, C. N., Hsieh, H. H., Sun, S. S., 2010. Colorectal cancer and genetic polymorphism of DNA double-strand break repair gene XRCC4 in Taiwan. *Anticancer Research* 30(7): 2727-2730.
- Mandal, R. K., Kapoor, R., Mittal, R. D., 2010. Polymorphic variants of DNA repair gene XRCC3 and XRCC7 and risk of prostate cancer: a study from North Indian population. *DNA Cell Biol* 29(11): 669-74.
- Kadouri, L., Kote-Jarai, Z., Hubert, A., Durocher, F., Abeliovich, D., Glaser, B., 2004. A single-nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies breast cancer risk in BRCA2 carriers, but not in BRCA1 carriers or non-carriers. *Br J Cancer* 90: 2002-5.
- Kuschel, B., Auranen, A., McBride, S., Novik, K. L., Antoniou, A., Lipscombe, J. M., 2002. Variants in DNA double strand break repair genes and breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 11: 1399-407.
- Stezhko, V. A., Buglova, E. E., Danilova, L. I., Drozd, V. M., Krysenko, N. A., Lesnikova, N. R., Rzhetski, V. A., 2004. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: objectives, design and methods. *Radiation Research* 161(4): 481-492.
- Berrington de Gonzalez, A., Ekblom, A., Glass, A. G., Galanti, M. R., Grimelius, L., Allison, M. J., Inskip, P. D., 2003. Comparison of documented and recalled histories of exposure to diagnostic x-rays in case-control studies of thyroid cancer. *American Journal of Epidemiology* 157(7): 652-663.
- Gomes, B. C., Silva, S. N., Azevedo, A. P., Manita, I., Gil, O. M., Ferreira, T. C., Gaspar, J. F., 2010. The role of common variants of non-homologous end-joining repair genes XRCC4, LIG4 and Ku80 in thyroid cancer risk. *Oncology Reports* 24(4): 1079-1085.
- Siraj, A. K., Al-Rasheed, M., Ibrahim, M., Siddiqui, K., Al-Dayel, F., Al-Sanea, O., Al-Kuraya, K., 2008. RAD52 polymorphisms contribute to the development of papillary thyroid cancer susceptibility in Middle Eastern population. *Journal of Endocrinological Investigation* 31(10): 893-899.
- Rahimi, M., Fard-Esfahani, P., Fayaz, S., Fard-Esfahani, A., Modarressi, M. H., Akrami, S. M., 2014. Analysis of G>A