مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره شانزدهم/ تابستان ۱۳۹۰/ ۲۶-۱۶

مطالعه بیان ژن EIF4E به عنوان مارکر مولکولی در سرطان تیروئید

محمد علی حسینپور فیضی[۱]، مرضیه قنبریان[۲]، محمد خلج کندری[۳]، ثریا شیری[۲]، وحید منتظری[۴]، منیره حلیمی[۵]

۱- استاد، گروه رادیوبیولوژی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۲۲۸۰ pourfeizi@eastp.ir

۲- کارشناس ارشد ژنتیک، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۳- دکتری ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۴- استاد، گروه جراحی توراکس، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- استادیار، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تنظیم بیان ژن در سطح ترجمه به ویژه در مرحله آغازین وابسته به عملکرد فاکتور آغازگر یوکاریوتی "**eIF4E**"در قالب کمپلکس آغازگر **EIF4F** می باشد. گزارشات مبنی بر بیان متفاوت و بالای ژن **EIF4E** در چندین سرطان از جمله سینه، روده، ریه، سر و گردن، پروستات و سیستم هماتوپوئتیک، مؤید نقش این فاکتور در تومورزایی و پیشرفت سرطان است. لذا در این تحقیق تلاش بر این بوده است که میزان بیان این فاکتور پروتئینی به عنوان یک مارکرمولکولی جدید در تومورهای تیروئید و بافت‌های حاشیه‌ی آن مورد ارزیابی قرارگیرد.

روش بررسی: در تحقیق حاضر ۲۱ نمونه توموری از نوع پاپیلاری و ۱۴ نمونه حاشیه‌ی تومور به صورت یک مطالعه‌ی مورد شاهدی با استفاده از تکنیک **Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)** به صورت نیمه‌کمی مورد بررسی قرار گرفت و ژن **ß2m** جهت نرمال سازی نتایج به کار گرفته شد. به منظور آنالیز آماری، میزان بیان **eIF4E** با استفاده از نرم افزار **SPSS** (نگارش ۱۶) و تست های آماری پارامتریک **One way-Anova** و**t-test** در گروه‌های مختلف مورد مقایسه قرار گرفته شد.

یافته‌ها: بررسی ها نشان داده است که ۱) ژن eIF4E در تمامی نمونه های مورد مطالعه بیان شده است.۲) میزان بیان این فاکتور در نمونه های سرطانی نسبت به نمونه های حاشیه ی توموری افزایش یافته است. ۳) سطوح بیان این ژن در بافت های بدخیم سرطانی بیشتر از بافت های خوش خیم بوده است.

نتیجه‌گیری: در مجموع یافته‌های این تحقیق نشان داد که ژن **eIF4E** به عنوان فاکتور آغازگر ترجمه‌ای دارای بیان سراسری بوده و میزان بیان آن با ماهیت سرطانی تومورها و درجه‌ی بدخیمی تومورهای سرطانی ارتباط مستقیمی داشته است. این نتایج ضمن تأیید نقش ژن **eIF4E** در پیشبرد روند سرطانی، افزایش بیان این ژن را در بروز تومورهای تیروئیدی مؤثر دانست. بنابراین ارزیابی بیان ژن **eIF4E** می‌تواند ملاک مناسبی جهت تمایز بیماری‌های توموری از انواع غیر توموری محسوب شود و به عنوان مارکری جهت رده‌بندی تومورهای تیروئیدی مورد استفاده قرار گیرد. این فاکتور پیش آگهی و تشخیصی، همچنین می‌تواند هدف درمانی نوید بخش برای درمان سرطان باشد.

کلید واژه‌ها: سرطان تیروئید، **eIF4E**، پیشرفت سرطان، **RT-PCR** نیمه کمی

وصول مقاله: ۸۹/۱۰/۱۴ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۱۲/۲۲ پذیرش مقاله: ۹۰/۱/۲۹

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز است که حدود یک درصد سرطان‌ها را شامل می‌شود (۲ و۱). دلیل اصلی ابتلا به این بیماری دقیقاً مشخص نیست، اما گزارشات علمی مبنی بر این است که قرارگیری در معرض تشعشعات فرابنفش، سابقه خانوادگی، افزایش سن و مقادیر بسیار کم یا زیاد ید در رژیم غذایی می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را افزایش دهد(۳). طبق تحقیقات آماری، میزان بدخیمی این سرطان در بانوان بیش از سه برابر مردان است که این امر احتمالاً مربوط به ایجاد و ازدیاد گیرنده‌های هورمون استروژن در روند سرطانی شدن می باشد. میزان بروز این بیماری در دهه‌های سوم و چهارم زندگی به حداکثر میزان می‌رسد (٤). راه‌های تشخیصی ندول‌های سرطان تیروئید عبارتست از آزمایش خون، تست‌های تصویری مانند اسکن تیرویید، اولترا سوند و بافت برداری از طریق مکش سوزنی (**Fine Needle Aspiration**) (٥). تست‌های تصویری در بیشتر موارد قادر به تفکیک ندول‌های تیروئیدی نمی‌باشند و در رابطه با **FNA** که بهترین راه تشخیص ندول‌های تیروئیدی می‌باشد، امکان تشخیص ندول های توموری فولیکولار آدنومایی از نوع فولیکولار کاسینومایی وجود ندارد و نتایج حاصل از این روش تحت عنوان تشخیصات مشکوک طبقه بندی می‌شود (٦).

ناهمگونی بالای تومورهای تیروئیدی از لحاظ ویژگی آسیب شناسی- بالینی و مورفولوژی به همراه کمبود مارکرهای مولکولی اختصاصی، تشخیص ماهیت متنوع ندول‌های توموری را از انواع غیرتوموری با چالش روبرو کرده است. بنابراین در سال‌های اخیر تلاش‌های فراوانی برای معرفی یک مارکر مولکولی مناسب بکار رفته است (۷). تومورمارکرها فاکتورهایی هستند که توسط سلول‌های سرطانی یا دیگر سلول‌ها در پاسخ به سرطان، اختلالات خوش خیم و غیر سرطانی تولید می‌شود و مسئول فرآیندهای حیاتی سلول‌ها می‌باشند که حضور، افزایش یا کاهش آنها می‌تواند در زمینه‌های مختلفی مانند غربالگری، تشخیص، پیش آگهی یا درمان بیماری بکار رود. این مارکرهای مولکولی در خون، ادرار یا بافت‌های بدن تولید شده و با استفاده از تست‌های آزمایشگاهی قابل تشخیص‌اند (۸). فرآیند ترجمه متشکل از چندین مراحل پیچیده می باشد که سطح آغازین ترجمه، مهمترین سطح تنظیمی فرا رونویسی در بیان بسیاری از ژن‌های دخیل در رشد، تومورزایی و متاستاز به شمار می‌رود (۱۰و۹). این سطح از ترجمه که سبب فراخوانی ریبوزوم به توالی **mRNA** بالغ می‌شود، با عملکرد هماهنگ اجزای کمپلکس آغازگر یوکاریوتی **eIF4F** به ویژه **eIF4E** همراه می‌باشد. **eIF4E** بعنوان یک فاکتور پروتئینی ۲۵ کیلو دالتونی با اتصال به متیل گوانوزین کلاهک در فراخوانی رونوشت‌های سلولی به کمپلکس **eIF4F**، تسهیل بارگیری ریبوزوم روی **mRNA** و آغاز ترجمه در سیتوپلاسم سهیم می‌باشد و در سطح هسته‌ای نیز درانتقال رونوشت‌های سیتوپلاسمی از هسته به سیتوپلاسم، مشارکت می‌کند. تحقیقات نشان داده است که میزان دسترسی رونوشت ها به این فاکتور آغازگر (**eIF4E**) با توجه به پیچیدگی سطوح ساختاری در منطقه **5'UTR** تعیین می‌شود. این فاکتور با تنظیم بیان بسیاری از ژن‌های ضعیف رقابتی مانند انکوژن‌ها، تومور ساپرسورها، عوامل آنتی آپوپتیک و تنظیم‌گرهای چرخه سلولی در فرآیندهای سلولی مانند رشد و تکثیرسلولی و مهار آپوپتوز نقش بسزایی را ایفا می‌کند. مسیرهای پیام دهی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

وابسته به میتوژن و استرس‌های درون سلولی با القاء فسفریلاسیون سبب تغییر فعالیت این فاکتور آغازگر می‌شود. بنابر گزارشات بدست آمده، بیان بالای این ژن در طول دوران جنین زایی و در بافت‌هایی با ظرفیت بالای تکثیر مشاهده شده است. این ژن در طول فرآیند پردازش متغیر، سه واریانت رونوشتی تولید می‌کند (۱۲ و۱۱). مشاهده بیان بالای این فاکتور در رده‌های سلولی سرطانی و تومورهای انسانی، آن را به عنوان مارکر مولکولی در سرطان مطرح می‌سازد (۱۳). با توجه به مطالعات صورت گرفته، میزان بالای بیان ژن **EIF4E** در انواع بدخیم سرطان تیروئید مانند سرطان مدولاری و آناپلاستیک مشاهده شده است و طبق نتایج آزمایشگاهی این افزایش بیان در ۳۹٪ تومورهای پاپیلاری نیز مشهود است (۱٤). بنابراین در این مطالعه بیان **eIF4E** به عنوان مارکرمولکولی بالقوهٔ مؤثر در بروز و پیشبرد سرطان تیروئید در قالب یک مطالعهٔ تحلیلی مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش بررسی

در تحقیق حاضر ۲۱ نمونه توموری از نوع پاپیلاری و ۱٤ نمونه حاشیه‌ی تومور به صورت یک مطالعه‌ی مورد- شاهدی با استفاده از تکنیک **Reverse transcriptase polymerase chain reaction** به صورت نیمه کمی مورد بررسی قرار گرفت.

نمونه‌گیری: جمع‌آوری نمونه‌های انسانی مورد نیاز در این تحقیق تحت نظارت جراح متخصص توراکس و با رضایت کامل کسانی که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، از بیمارستان نورنجات و امام رضا (ع) تبریز صورت گرفت. این نمونه‌ها در تیوب‌های عاری از **RNase** قرار داده شدند و سپس به نیتروژن مایع منتقل گشتند. قابل توجه است که این نمونه‌ها تا مرحله استخراج RNA در یخچال ۸۰- نگه داری شدند. تعداد نمونه‌های مورد نیاز جهت ارائه نتیجه قابل قبول از نظر آماری در این زمینه تعیین شده است. در مجموع ٤۲ نمونه بافت تیروئید تحت نظارت پاتولوژیست در ۲ گروه طبقه‌بندی شدند که شامل ۲۸ نمونه توموری و ۱٤ نمونه حاشیه‌ی توموری بودند. نمونه‌های توموری در بر گیرنده‌ی ۱۷ نمونه بدخیم و ۱۱ نمونه خوش‌خیم توموری بودند. لازم به ذکر است که انواع حاشیهٔ توموری از محل‌های دور از تومور که ظاهراً فاقد درگیری توموری بودند، جمع‌آوری شدند. مشخصات و ویژگی‌های پاتولوژیکی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ درج شده‌است.

استخراج RNA: **RNA** کل (**Total RNA**) با استفاده از محلول **RNX plus TM** و طبق دستورالعمل کشور سازنده (سیناژن ایران) استخراج شده و به دلیل حساسیت کار با **RNA**، کلیه لوازم مورد استفاده در راستای غیرفعال سازی آنزیم **RNase** با محلول DEPC ۰/۱درصد تیمار گشتند. کمیت و کیفیت **RNA** استخراجی با روش **UV** اسپکتروفتومتری و الکتروفورز ژل آگارز بررسی شدند.

تیمار با DNaseI و واکنش رونویسی معکوس RT (Reverse transcription): به منظور اجتناب از آلودگی **RNA** با **DNA**، ابتدا مقادیر یکسانی از **RNA** اولیه (۲/٥ug) از هر نمونه با آنزیم **DNaseI** تیمار شد.

سپس با بکارگیری پرایمر رندوم هگزامر و راه اندازی واکنش رونویسی معکوس با استفاده از آنزیم **RevertAid^{TM} M-MuLV** (شرکت فرمنتاز) مولکول‌های **RNA** تخلیص شده به **cDNA** تبدیل شدند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

جدول ۱: مشخصات بیمارانی که از آنها نمونه‌های توموری جمع‌آوری شده است.

نمونه	یافته‌های پاتولوژیکی	مرحله توموری	RT-PCR
۱	سلول‌های نئوپلاستیک با الگوی فولیکولار با تهاجم به کپسول و عروق، حضور کلوئید، ماکروفاژ و سلول‌های هارتل.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۲	سلول‌های نئوپلاستیک با الگوی فولیکولی، نبود سلول‌های ماکروفاژی و حضور کم کلوئید در محل به همراه تهاجم به کپسول و عروق.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۳	سلول‌های نئوپلاستیک با الگوی فولیکولار درقالب پاپیلار همراه تهاجم عروقی و کپسولی.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
٤	سلول‌های منفرد فولیکولی با تعداد کم همراه با تهاجم کپسولی-عروقی با در گیری غددلنفاوی.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
٥	-	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
٦	سلول‌های نئوپلاستیک به همراه تهاجم عروقی- کپسولی و نکروز توموری.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
۷	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار همراه با تهاجم کپسولی و در گیری یک گره لنفاوی در تومور.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	-
۸	سلول‌های نئوپلاستیک مشتق شده از سلول های فولیکولی به دو صورت منفرد یا خوشه ای با تهاجم کپسولی-عروقی.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	-
۹	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار، واجد شیارهای هسته ای با تهاجم کپسولی و عروقی.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
۱۰	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار با تهاجم کپسولی-عروقی و درگیری غدد لنفاوی.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
۱۱	توده های سلولی اپی تلیالی با مگاکاریوسیس ملایم و تعدادی هسته‌های همپوشان.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۱۲	سلول‌های نئوپلاستیک با تهاجم کپسولی و بدون در گیری غدد لنفاوی.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۱۳	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار همراه با تهاجم کپسولی.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۱٤	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار به همراه تهاجم کپسولی و درگیری غدد لنفاوی.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
۱٥	سلول‌های نئوپلاستیک با محتوای اپی تلیالی در قالب فولیکول‌های پاپیلاری و فاقد تهاجم عروقی و کپسولی.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۱٦	سلول‌های نئوپلاستیک با ساختار پاپیلاری، بدون تهاجم کپسولی-عروقی و نکروزتوموری.	تومور بدخیم در مراحل اولیه توموری	+
۱۷	سلول‌های نئوپلاستیک در فرم پاپیلار و مالتی سنتریک.	تومور بدخیم در مراحل پیشرفته توموری	+
۱۸	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی با سه گره لنفاوی فعال.	+
۱۹	-	تومور خوش‌خیم، آدنومای فولیکولی.	-
۲۰	-	-	+
۲۱	سلول‌های نئوپلاستیک متشکل از سلول های فولیکولی حضور کم کلوئید و نبود ماکروفاژ در محل .	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی همراه با شش گره لنفاوی فعال.	+
۲۲	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی	+
۲۳	سلول‌های نئوپلاستیک متشکل از سلول‌های فولیکولی در الگوی فولیکولار همراه با ماکروفاژهای غنی از هموسیدرین و با حضور کم کلوئید.	تومور خوش خیم، آدنومای‌هارتل سل	+
۲٤	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی	+
۲٥	سلول‌های نئوپلاستیک متشکل از سلول‌های اپی تلیال در قالب فولیکولار.	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی	+
۲٦	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی	-
۲۷	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی بدون تهاجم عروقی و کپسولی	-
۲۸	-	تومور خوش خیم، آدنومای فولیکولی	-

واکنش PCR: در این واکنش باند ۲۳٦ جفت بازی با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (جدول ۲) تکثیر گشت. قابل ذکر است که این ژن حاوی ۳ واریانت پیرایشی می‌باشد، که پرایمرهای طراحی شده دارای

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

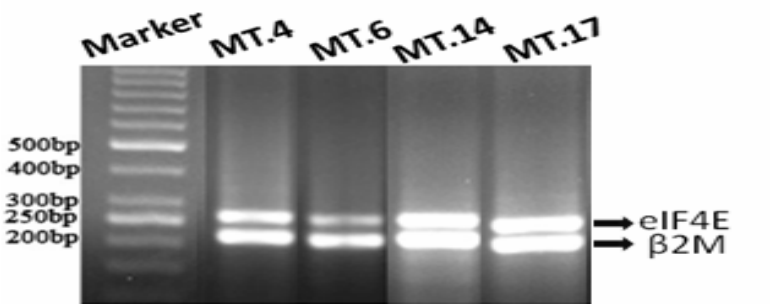
قابلیت تکثیر واریانت‌های I و III می‌باشند. در تمام نمونه‌ها از ژن **β2m** به عنوان کنترل داخلی استفاده شد و واکنش **PCR** برای هر دو ژن در دو تیوب جداگانه و در شرایط کاملاً یکسان صورت گرفت. جهت اطمینان ازعدم آلودگی، یک تیوب نیز به عنوان کنترل منفی به کار رفت که در آن به جای **cDNA** از آب دوبار تقطیر استفاده شد.

جدول ۲: توالی پرایمر های طراحی شده برای دو ژن EIF4E وβ2m

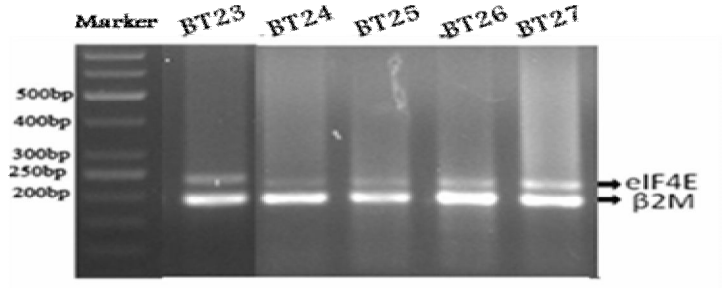
Eukaryotic initiation factor 4E (NM_001130678.1,NM_001130679.1,NM_001968.3)	Forward primer 5'-GGCTCTGTACAACCATATCCAG-3'
	Reverse primer 5'-CGCCACATACATCATCACTG-3'
Human Beta- 2-microglobulin gene (NM-00114048)	Forward primer 5'- CTACTCTCTCTTTCTGGCCTG-3'
	Reverse primer 5'- GACAAGTCTGAATGCTCCAC-3'

پس از انجام واکنش **PCR** جهت حصول اطمینان از تکثیر بهینه قطعهٔ مورد نظر، محصول **PCR** توسط الکتروفورز ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد (شکل‌های ۱،۲ و۳).

تعیین توالی: به منظور تائید هویت قطعه‌ی حاصل از **PCR**، باند ۲۳۶ نوکلئوتیدی پس از استخراج از ژل (سیناژن–ایران) توسط شرکت فضا بیوتک تعیین توالی و با توالی موجود در بانک ژنی مقایسه گردید.

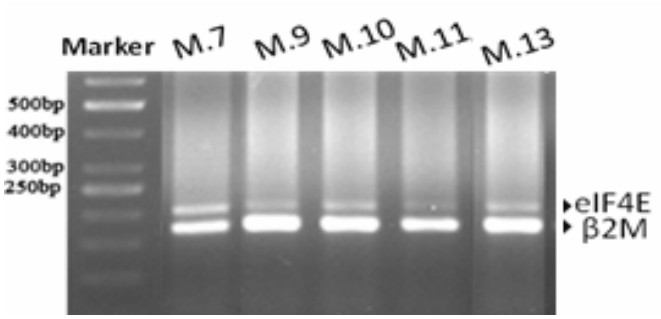


شکل۱: طرح الکتروفورز محصولات PCR ژن EIF4E در گروه بدخیم توموری



شکل۲: طرح الکتروفورز محصولات PCR ژن EIF4E در گروه خوش خیم توموری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]



شکل۳: طرح الکتروفورز محصولات PCR ژن EIF4E در گروه حاشیه ی توموری

نیمه کمی کردن بیان ژن: برای کمی سازی بیان ژن، تصاویر مربوط به الکتروفورز ژل آگارز توسط نرم افزار UVidoc مورد بررسی قرار گرفت و پس از تعیین حجم باندها، شاخص بیان ژن در هر نمونه (نسبت حجم باند مذکور به حجم باند β2m) محاسبه گشت.

آنالیز آماری: برای بررسی ارتباط بیان ژن **EIF4E** و ماهیت تومورها، داده‌های بدست آمده توسط آزمون آماری **T-Test** و **one way ANOVA** با بهره‌گیری از نرم افزار **SPSS** (نگارش ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

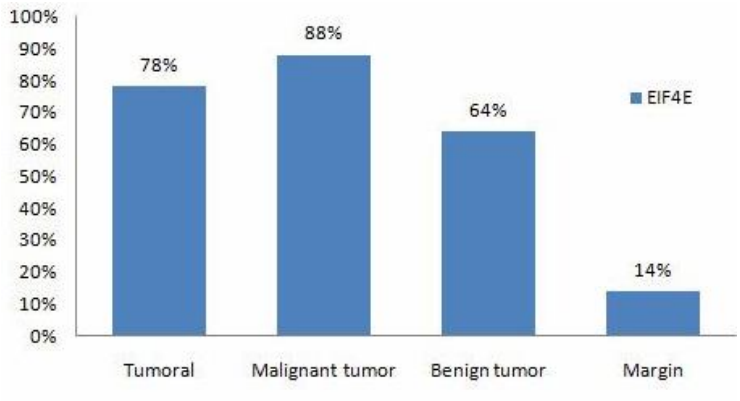
یافته‌ها

از میان ۲۸ بیمار، ۲۲ نفر زن و ٦ نفر مرد با میانگین سنی ٤١ سال بودند. از آنجایی که این ژن دارای بیان سراسری می‌باشد، جهت دستیابی به درصد نمونه‌هایی با بیان مثبت در گروه‌های مختلف به محاسبه آستانه بیان در گروه‌ها پرداختیم، که نتایج بدین شرح بود؛ ۷۸ درصد گروه توموری، ١٤ درصد گروه حاشیهٔ توموری، ۸۸ درصد گروه بدخیم و ٦٤ درصد گروه خوش‌خیم دارای بیان مثبت بودند (نمودار ۱). نتایج حاصل از آنالیز آماری، نشان داد که بیان **eIF4E** در گروه توموری نسبت به گروه حاشیه توموری به صورت معنی‌داری افزایش یافته است و اختلاف معنی‌داری میان بیان این ژن در دو گروه بدخیم و خوش خیم توموری نسبت به گروه حاشیه ای وجود نداشت (نمودار۲). علاوه براین، میزان بیان این فاکتور در گروه بدخیم توموری نسبت به گروه خوش خیم افزایش معنی‌داری داشته است (P<۰/۰۵) (نمودار ۳). با تقسیم‌بندی بیشتر نمونه‌های بدخیم بر اساس سیستم طبقه‌بندی **TNM**، به دو گروه توموری بدخیم در مراحل پیشرفته و مراحل اولیه، نتایج بدست آمده بدین شرح بود؛ الف) بیشترین بیان **eIF4E** در تومورهایی بدخیم مراحل ملاحظه شد. ب) اختلاف بیان معنی‌داری میان دو گروه بدخیم پیشرفته و اولیه دیده نشد (P>۰/۰۵). ج) افزایش بیان این ژن در گروه بدخیم پیشرفته در مقایسه با گروه خوش خیم معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) (نمودار٤).

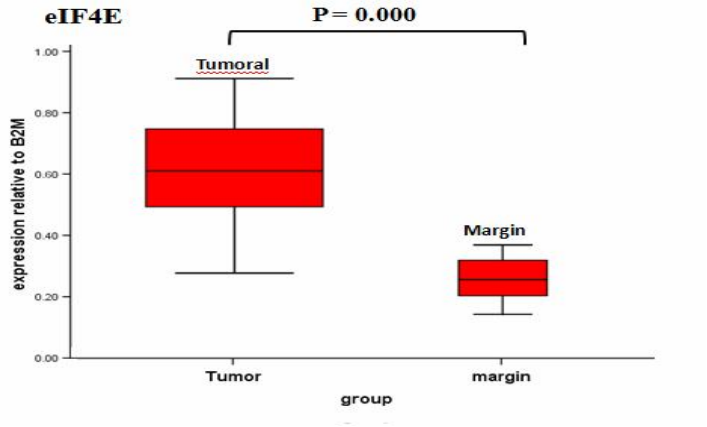
بحث

تنظیم در سطح ترجمه بویژه در مرحلهٔ آغازین، نقش بسیار مهمی در تنظیم پروسه‌های سلولی از قبیل تکثیر، رشد سلولی، تمایز و آپوپتوز دارد. شروع ترجمه بواسطهٔ عملکرد مجموعه‌ای از پروتئین‌های آغازگر ترجمه در ساختمان کمپکس **eIF4F** راه‌اندازی می‌شود (١٦ و١٥)، که در تحقیق حاضر فاکتور آغازگر پروتئینی مورد توجه واقع شده است. "**eIF4E**" پروتئین متصل شونده به کلاهک به وزن ۲۵ کیلودالتون می‌باشد که به دو

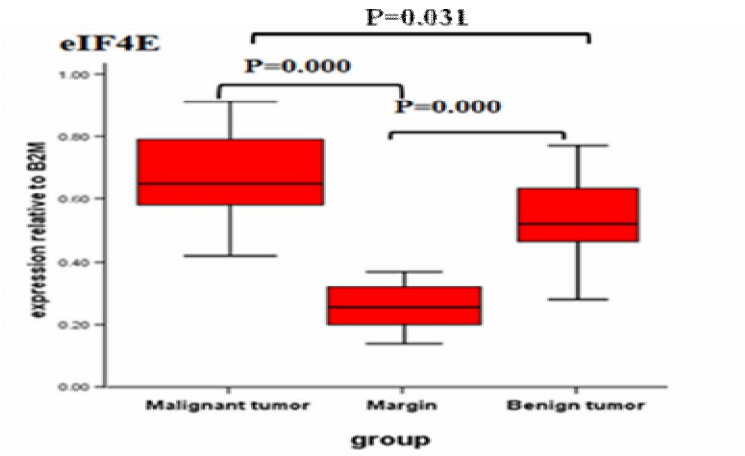
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]



نمودار ۱: مقایسهٔ درصد نمونه‌هایی با بیان مثبت eIF4E در گروه‌های توموری، بدخیم، خوش خیم، و حاشیه توموری.

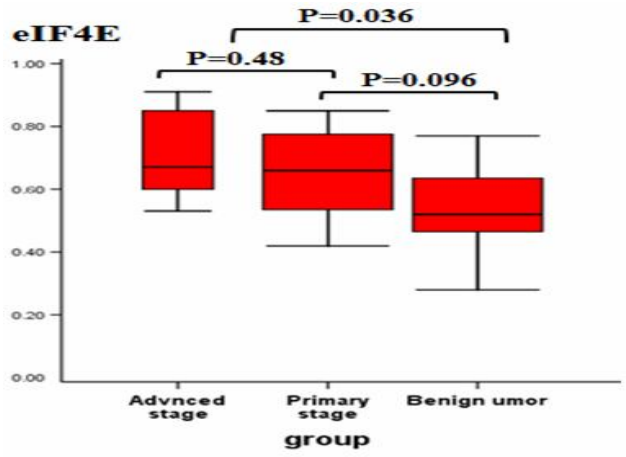


نمودار ۲: مقایسهٔ شدت بیان eIF4E در دو گروه توموری و حاشیه‌ی تومور در نمودار Box plot.
اختلاف بیان معنی‌داری میان دو گروه توموری و حاشیه تومور مشاهده شد (P<۰/۰۵)



نمودار ۳: مقایسهٔ شدت بیان eIF4E درسه گروه توموری بدخیم، خوش خیم و حاشیه‌ی تومور در نمودار .
Box plot بیان ژن در دو گروه توموری خوش خیم و بدخیم به طور معنی‌داری بالاتر از گروه حاشیه توموری می‌باشد (P<۰/۰۵).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]



نمودار٤: مقایسهٔ شدت بیان eIF4E میان سه گروه توموری بدخیم در مراحل پیشرفته، اولیه و خوش خیم در نمودار Box plot. اختلاف بیان معنی‌داری میان دو گروه توموری بدخیم پیشرفته و اولیه مشاهده نمی‌شود (P>۰/۰۵)، دو گروه توموری خوش خیم و بدخیم در مراحل اولیه فاقد اختلاف بیان معنی‌دار می‌باشند (P>۰/۰۵) و بیان EIF4E در گروه توموری بدخیم پیشرفته به طور معنی‌داری بالاتر از تومورهای خوش خیم می-باشد (P<۰/۰۵).

صورت آزاد و متصل به کمپلکس پروتئینی **eIF4F** ظاهر می‌گردد. این فاکتور مهمترین عامل تنظیم‌گر و تعیین کننده میزان ترجمه درطول پروسه ترجمه وابسته به کلاهک در سلول‌های یوکاریوتی می‌باشد (۱۷ و۱۰).

افزایش بیان این فاکتور، عمده تغییر نابجایی است که در طول پروسه ترجمه اعمال می‌شود و منجر به افزایش انتقالات هسته- سیتوپلاسم رونوشت‌های گزینشی، افزایش سطح ترجمهٔ وابسته به کلاهک، مهار آپوپتوز و القاء ترانسفرماسیون بدخیمی می‌شود (۱۸). تحقیقات نشان داده است که این ژن درون سلول در قالب یک انکوژن عمل می‌کند و افزایش بیان آن محرک رشد و تکثیر سلولی، تهاجم توموری و متاستاز می‌باشد (۲۰). میزان بالای بیان این فاکتورنقش مهمی را درتومورزایی و بروز سرطان‌هایی مانند سرطان سینه، ریه، روده، سر و گردن، پروستات و مثانه ایفا می‌کند (۲۱). علاوه بر این، ارتباط معنی‌دار مثبتی میان بیان افزایشی **eIF4E** و بروز خصوصیات بدخیمی از قبیل متاستاز و تمایززدایی در تومورهای پیشرفته مشاهده شده است (۱۸و۱۹). با توجه به نتایج این مطالعات، هدف اصلی در این تحقیق، ارزیابی شایستگی ژن **eIF4E** به عنوان مارکر مولکولی در تشخیص، پیش آگهی و درمان سرطان تیروئید می‌باشد. سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است (۱). میزان شیوع این بیماری در زنان تقریباً سه برابر مردان است و بیشتر در دهه‌های میانی زندگی آنها بروز می‌یابد (٤). بررسی‌های آماری نشان می‌دهند که در سال ۱۳۸۴ سرطان تیروئید جزء ده سرطان شایع در میان زنان آذربایجان شرقی بوده است (۲۲). لذا در سال‌های اخیر تلاش‌های فراوانی به منظور معرفی یک تومورمارکر که بتواند ماهیت متنوع ندول‌های تیروئیدی را پیش‌بینی نموده و به عنوان یک فاکتور کمکی تشخیصی و پیش آگهی در کنار سایر روش‌های آسیب شناسی- بالینی به کار برده شود، در حال انجام است. طبق تحقیقات انجام شده، بیش بیان این فاکتور تا حدود ۳۰-۳ برابر در سرطان سینه مشاهده شده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

است (۲٤) و بیان ۷ برابری **eIF4E**، در این مبتلایان با پیش آگهی ضعیف و ریسک بالای عود بیماری و مرگ و میر گزارش شده است (۲۵ و۲۷). در سرطان پروستات نیز سطوح بالای بیان **eIF4E** با پیش آگهی ضعیف همراه است (۲٦) و در سرطان **AML** نیز افزایش میزان **eIF4E**، از خصوصیات زیرگروه‌های پیشرفته این سرطان **M4** و **M5** است (۲۸).

لازم به ذکراست که مطالعات صورت گرفته تا به حال در رابطه با ارتباط بیان این ژن و تومورزایی و پیشرفت روند توموری در سرطان تیروئید بسیار محدود بوده‌است و تاکنون اطلاعات جامعی به دست نیامده است. تحقیقات انجام شده با استفاده از تکنیک ایمنوهیستوشیمیایی توسط وانگ و همکاران در سال ۲۰۰۰ و ۲۰۰۱ نشان داد که **eIF4E** با تأثیر افزایشی در بیان ژن پیشبرندهٔ چرخهٔ سلولی "سایکلین **D1**" در تومورهای آناپلاستیک تیروئیدی نقش مهمی را در پیشبرد روند سرطانی ایفا می‌کند (۳۰ و ۲۹). وان جی و همکاران در سال ۲۰۰۷ نیز با مشاهدهٔ افزایش همزمان بیان **eIF4E** و **c-Myc** در تومورهای پاپیلار تیروئیدی چنین دریافتند که **eIF4E** در پیشرفت سرطان پاپیلار تیروئید نیز نقش دارد (۳۱). در مطالعهٔ حاضر نیز هم راستا با مطالعات قبلی، ارتباط مستقیمی میان بیش بیان ژن **eIF4E** با پیشبرد روند سرطانی در تومورهای تیروئیدی بدست آمده است و چنین بنظر می‌رسد که این ژن در تبدیل انواع توموری خوش‌خیم به بدخیم و پیشرفت روند بدخیمی نیز نقش ویژه‌ای ایفا می‌کند.

علاوه بر این، در این تحقیق برای اولین بار ارتباط میان بیان این ژن با بروز تومورهای تیروئیدی مشاهده گردید. نتایج به دست آمده همچنین حاکی از بیان بالای **eIF4E** در تومورهایی با در گیری غدد لنفاوی است. گرچه این ارتباط معنی‌دار نمی‌باشد، اما چنین به نظر می‌رسد که چنانچه تعداد نمونه‌ها افزایش یابد، می‌توان ارتباط معناداری بدست آورد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعهٔ حاضر ضمن همخوانی با مطالعات قبلی از لحاظ بیان افزایشی **eIF4E** در تومورهای بدخیم نسبت به تومورهای خوش‌خیم، نقش کلیدی این ژن را در بروز تومورهای تیروئیدی نیز اثبات کرده است. از سویی دیگر بیان کمتر این ژن در نمونه‌های مربوط به حاشیهٔ تومور بیانگر میزان کم سلول‌های توموری در این نواحی بوده و تفکیک ناحیه‌ی توموری را از ناحیهٔ غیر توموری امکان پذیر ساخته است. این فاکتور به دلیل مشارکت در تومورزایی و پیشبرد روند سرطانی تیروئید، دارای قابلیت کاربری بعنوان مارکرمولکولی در تشخیص و درمان تومورهای تیروئیدی بوده است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه تبریز و همچنین از کارکنان اتاق عمل و بخش پاتولوژی بیمارستان امام رضا و نورنجات تبریز ابراز می‌دارند.

References

1. Scopa CD. Histopathology of thyroid tumors. An overview. Hormones 2004; 3: 100-10.
2. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanhagh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V. Primary thyroid malignancies in Tehran, Iran. Medical Principles and Practice 2005; 14: 396-400.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

3. Unknown author Causes, effects, symptoms and treatments of thyroid cancer, available from http://gfang.com/cancer/causes-effects-symptoms-and-treatments-of-thyroid-cancer.htm. Viewed in Dec, 2010.
4. Franceschi S, La Vecchia C, Cancer of thyroid, trendes in incidence and mortality. Cold Spring Harbor Press 1994; 19: 393-424.
5. Cobin RH, Gharib H, Bergman DA, Clark OH, Cooper DS, Daniels GH, and et al. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology Endocr Pract 2001; 7: 202-220.
6. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994; 79: 335-339.
7. American Cancer Society, Thyroid cancer-All sections. 2006. Available from: http://documents.cancer.org/196.00/196.00.pdf. Viewed in Dec 2010.
8. Mazzaferri EL. Thyroid cancer-changing patterns of diagnosis and treatment, US Endocrine Review 2005; 2: 1-8.
9. Calkhoven CF, Müller C, Leutz A. Translational control of gene expression and disease. Trends in Molecular Medicine 2002; 8:577-83.
10. Silvera D, Formenti SC, Schneider RJ. Translational control in cancer. Nat Rev Cancer 2010; 10: 254-66.
11. Mamane Y, Petroulakis E, Rong L, Yoshida K, Ler LW, Sonenberg N. eIF4E-from translation to transformation. Oncogene 23: 3172-9.
12. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology, available from: http://atlasgeneticsoncology.org/ Genes/EIF4EID40431ch4q23.html. Reviewed in Dec 2010.
13. Joseph P, O'Kernick CM, Othumpangat S, Lei YX, Yuan BZ, Ong TM. Expression profile of eukaryotic translation factors in human cancer tissues and cell lines. Mol Carcinog 2004; 40: 171-9.
14. Kouvaraki M, Rassidakis GZ, Staikou E, Moraitis D, Patsouris E, Tseleni-Balafouta S. The mTOR effector eukaryotic initiating factor 4E is overexpressed in thyroid carcinoma and correlates with tumor aggressiveness. HORMONES 2010.
15. Konicek BW, Dumstorf CA, Graff JR. Targeting the eIF4F translation initiation complex for cancer therapy. Cell Cycle 2008; 7: 2466-71.
16. Pestova TV, Kolupaeva VG, Lomakin IB, Pilipenko EV, Shatsky IN, Agol VI, and et al. Molecular mechanisms of translation initiation in eukaryotes. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 7029-703.
17. De Benedetti A, Graff JR. eIF-4E expression and its role in malignancies and metastases. Oncogene 2004; 23: 3189-99.
18. Wang R, Geng J, Wang JH, Chu XY, Geng HC, Chen LB. Overexpression of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) and its clinical significance in lung adenocarcinoma. Lung Cancer 2009; 66: 237-44.
19. Zhou FF, Yan M, Guo GF, Wang F, Qiu HJ, Zheng FM and et al. Knockdown of eIF4E suppresses cell growth and migration, enhances chemosensitivity and correlates with increase in Bax/Bcl-2 ratio in triple-negative breast cancer cells. Med Oncol 2010 Jul 22. [Epub ahead of print]
20. Wendel HG, Silva RL, Malina A, Mills JR, Zhu H, Ueda T, and et al. Dissecting eIF4E action in tumorigenesis. Genes Dev 2007; 21: 3232-7.
21. Hsieh AC, Ruggero D. Targeting eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in cancer. Clinical cancer research 2010; 16: 4914-20.
22. Disease Management Center, Ministry of Health and Medical Education. Registration of cancer cases incidence, Tehran: Kelke Dirin pub, 2005. P. 25-26.
23. B D L Li, L. Liu, M Dawson, and A de Benedetti. Overexpression of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) in breast carcinoma. Cancer 1997; 79: 2385-2390.
24. B D Li J C McDonald, R Nassar, and A de Benedetti. Clinical outcome in stage I to III breast carcinoma and eIF4E overexpression. Annals of Surgery 1998; 227: 756-763.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

25. Jeremy R Graffl and Stephen G Zimmer. Translational control and metastatic progression: Enhanced activity of the mRNA cap-binding protein eIF-4E selectively enhances translation of metastasis-related mRNAs. Clinical & Experimental Metastasis 2003; 20: 265-273.
26. Graff JR, Konicek BW, Lynch RL, Dumstorf CA, Dowless MS, McNulty AM and et al. eIF4E activation is commonly elevated in advanced human prostate cancers and significantly related to reduced patient survival. Cancer Res 2009; 69: 3866-73.
27. Coleman LJ, Peter MB, Teall TJ, et al. Combined analysis of eIF4E and 4E-binding protein expression predicts breast cancer survival and estimates eIF4E activity. Br J Cancer 2009; 100: 1393-9.
28. Assouline S, Culjkovic B, Cocolakis E, Rousseau C, Beslu N, Amri A and et al. Molecular targeting of the oncogene eIF4E in acute myeloid leukemia (AML): a proof-of-principle clinical trial with ribavirin. Blood T 2009; 114: 257-60.
29. Wang S, Lloyd RV, Hutzler MJ, Safran MS, Patwardhan NA, Khan A. The role of cell cycle regulatory protein, cyclin D1, in the progression of thyroid cancer. Modern Pathology 2000; 13: 882-7.
30. Wang S, Lloyd RV, Hutzler MJ, Rosenwald IB, Safran MS, Patwardhan NA and et al. Expression of eukaryotic translation initiation factors 4E and 2alpha correlates with the progression of thyroid carcinoma. Thyroid 2001; 11: 1101-7.
31. Wan Jie, Zhou Sheng, Ke Changshu, Xu Sanpeng, Wu Shimin, Wu Renliang. Expresion of eukaryotic initition factor 4E and c-Myc in papillary thyroid carcinoma. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry 2007; 16: 461-465.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]