چند شکلی‌های ژن پراکسیداز تیروییید و میزان آنتی بادی ضدآن در جمعیت بزرگسالان تهرانی

بیتا فام: کارشناس ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی،دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. bitafaam@yahoo.com

دکترمریم السادات دانشپور: دکترای ژنتیک، مرکزتحقیقات پیشگیری ودرمان چاقی، پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. m_daneshpour@yahoo.com

مرضیه صالحی: کارشناس ارشد ژنتیک، مرکزتحقیقات پیشگیری ودرمان چاقی، پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران. marziehsalehi@yahoo.com

***دکترمهدی هدایتی**: استادیار و دکترای بیوشیمی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. (*نویسنده مسئول). hedayati@endocrine.ac.ir

دکتر فریدون عزیزی: استاد و فوق تخصص غدد درون ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. azizi@endocrine.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: تغییرات ژنتیکی در ژن پراکسیداز تیروییدی (TPO) یکی ازعلل اصلی بیماری خودایمنی غده تیروییید است. هدف این پژوهش، بررسی ارتباط چندشکلی های$T۱۹۳۶C$، $T۲۲۲۹C$و$A۲۲۵۷C$ ژن TPOبا میزان آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروییدی(Anti –TPO) در جمعیت بزرگسالان مطالعه قند و لیپید تهران(TLGS=Tehran Lipid and Glucose Study) بود.

روش‌کار: درمطالعه مورد-شاهدی حاضر، ۱۸۸نفر(۸۶ مردو ۱۰۲زن) با فاصله سنی۲۰تا۸۰ سال، به صورت تصادفی از افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران انتخاب شدند. میزان Anti-TPO به روش سنجش جذب ایمنی متصل به آنزیم (ELISA= Enzyme Linked Immunosorbent Assay) اندازه گیری شد. چند شکلی‌های $A۲۲۵۷C$ و$T۲۲۲۹C$ به روش(RFLP(Restriction Fragment Length Polymorphism و با استفاده از آنزیم‌های محدودکنندهBsrI و Eco57I شناسایی شدند. چند شکلی$T۱۹۳۶C$ باروش ARMS- PCR amplification refractory mutation polymerase chain reaction– system مشخص گردید.

یافته ها: فراوانی الل ها و ژنوتیپ های پلی مورفیسم های انتخابی از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت می کرد. حضوراللCپلی مورفیسم$T۱۹۳۶C$با Anti-TPO ارتباط افزایشی نشان داد (TT: ۷۴/۱±۱۱/۳IU/L؛p=۰/۰۰۲در مقابل CT:۴۷/۷±۱۵/۹ ، CC: ۲۳۸±۴۳/۳)که این ارتباط پس ازتعدیل اثرجنس وسن معنی دار نبود (p=۰/۰۵۹). چند شکلی$T۲۲۲۹C$ ارتباط معنی داری با میزان Anti-TPO نداشت (TT: ۱۲۶/۵±۱۳/۸IU/L؛p=۰/۱۹۶ درمقابل CT:۴۳/۵±۱۲/۶ ، CC:۱۲۹±۲۴/۵).ارتباط$A۲۲۵۷C$ با سطح سرمیAnti-TPO، منحصرا پس از تعدیل عوامل مداخله گر معنی دار بود (p=۰/۰۰۷). هاپلوتیپ هایCTT و ATC با میزان Anti-TPO ارتباط داشتند (۰/۰۲۱و p=۰/۰۲۳)، ارتباط هاپلوتیپ CTTبا Anti-TPO پس از تعدیل اثر جنس همچنان معنی دار بود (p=۰/۰۱۴).

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این پژوهش، سن و جنس از عوامل موثر بر ارتباط پلی مورفیسم های ژنTPOبا میزانAnti – TPO محسوب می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: آنزیم پراکسیداز تیروییدی، چند شکلی، آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروییدی، مطالعه قند و لیپید تهران.

مقدمه

غده تیروئید به عنوان یکی از مهم ترین غدد درون ریز با ترشح هورمون‌های تیروکسین (T۴)و ۳′-۳-۵ تری یدوتریونین (T۳)در کنترل و تنظیم رشد، تمایز، متابولیسم و اعمال فیزیولوژیک اغلب بافت‌های بدن نقش مهمی دارد(۱). از میان اختلالات شناخته شده غده تیروئید می‌توان به پر کاری آن اشاره نمود که در اغلب موارد با افزایش میزان هورمون های T۳ و T۴ همراه است و بیماری گریوز (Graves)زمینه ساز بروز این اختلال محسوب می شود. اختلال شایع دیگر، کم‌کاری تیروئید است که معمولا با کاهش تولید و ترشح هورمون‌های آن غده همراه بوده و ناهنجاری‌های مادرزادی تیروئید یا اختلالات

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

خودایمنی مانند تیروئیدیت هاشیماتو (Hashimoto) که می‌تواند منجر به اختلال نامبرده شود. در بیماری‌های خودایمنی غده تیروئید، سیستم ایمنی بدن علیه بافت فولیکولی غده ویا آنزیم های آن آنتی‌بادی ترشح می‌کند. پژوهش‌ها بیانگر شیوع بیشتر اختلالات خودایمنی تیروئید در زنان نسبت به مردان می باشد. بر اساس مطالعات انجام شده، عوامل ژنتیکی در بروز بیماری هاشیماتو که اغلب در جمعیت زنان ۳۰ تا ۵۰ سال دیده می شود، نقش مهمی دارند و الگوی توارث این بیماری در خانواده‌هایی که دارای افراد مبتلا هستند، مشخص شده است. آنزیم پراکسیداز تیروئیدی(TPO)، به عنوان آنزیم کلیدی درترکیب هورمون های تیروئیدی، واکنش های اصلی ید دارکردن باقیمانده‌های تیروزیل در گلیکو پروتئین تیروگلوبین و جفت شدن منو یدو تیرونین و دی یدو تریونین را جهت تولید هورمون های تیروئیدی کاتالیز (catalyze) می‌کند(۲و۳).. آنزیم TPO با ۹۳۳ اسید آمینه، گلیکو پروتئینی با وزن مولکولی ۱۱۰ کیلو دالتون است که از آهن به عنوان فعال کننده استفاده می کند (۴و۵). ژن کد کننده TPO با ۱۷ اگزون کد شونده حدود ۱۵۰کیلوبارطول دارد و روی بازوی کوتاه کروموزوم دو در موقعیت ۲۵ 2p واقع شده است (۶و۷). بر اساس یافته‌های پژوهش‌های مولکولی، تغییرات ژنتیکیTPOباوراثت اتوزومی مغلوب، یکی ازشایع ترین علت های بروزبیماری‌های خود ایمنی غده تیروئید با مکانیسم‌های گوناگون مانند ناتوانی آنزیم TPO، کاهش توانایی آن جهت اتصال به فعال کننده و میان کنش با تیروگلوبین و جایگیری نامناسب در غده تیروئید است(۲، ۸-۱۰). با توجه به اهمیت ارتباط بین تغییرات ژنتیکی ژن پراکسیداز تیروئیدی با اختلالات خودایمنی غده تیروئید، هدف پژوهش کنونی بررسی ارتباط پلی مورفیسم های A1936G در اگزون ۱۱،T2229CوA2257C در اگزون ۱۲ژن TPO با میزان آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی و بررسی اثر سن و جنس بر روی این ارتباط در جمعیت مورد مطالعه قند و لیپید تهران (TLGS) بود.

روش بررسی

پژوهش مورد –شاهدی کنونی بر روی افراد بزرگسال شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران انجام شد.TLGS، به منظور تعیین عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر، ازجمله سندرم متابولیک با هدف اصلاح شیوه زندگی و پیشگیری از روند رو به رشد بیماری‌های دیابت نوع دو، اختلالات تغذیه ای و چربی های سرمی درجمعیت۱۵۰۰۵نفری از ساکنین منطقه ۱۳ شهر تهران طراحی شده و همچنان در حال اجراست(۱۱و۱۲). در این مطالعه، ۱۸۸ نفر (۸۶ مرد و ۱۰۲ زن) با فاصله سنی ۲۰ تا۸۰ سال از میان افراد شرکت کننده در مطالعه قند و لیپید تهران به طور تصادفی انتخاب شدند. افراد شرکت‌کننده در این پژوهش، فرم رضایت نامه آگاهانه را امضا نمودند و این تحقیق توسط کمیته اخلاق پژوهشی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده است. اطلاعات تن سنجی، بیوشیمیایی، سابقه خانوادگی بیماری های قلبی-عروقی، دیابت نوع دو و تیروئیدی، همچنین سابقه مصرف دارو و سیگار برای هر یک از افراد انتخاب شده ثبت شده است. میزان آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی(Anti-TPO) به روش سنجش جذب ایمنی متصل به آنزیم (ELISA) اندازه گیری شد.افراد بر اساس میزان Anti-TPO به دو گروه با Anti-TPO<100 Iu/mlبه عنوان گروه شاهد و Anti-TPO≥ 100 Iu/mlبه عنوان گروه مورد تقسیم بندی شدند. بررسی هر یک از چند شکلی های انتخاب شده از ژن TPO بر روی DNA استخراج شده از نمونه خون افراد به روش نمک اشباع پروتئیناز K انجام گرفت. واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) برای تکثیر قطعه ۱۲۱bp پلی مورفیسم A2257C وقطعه ۱۷۷ bpپلی مورفیسم T2229 C ژن TPOبا به کارگیری پرایمر های(Primers) ذیل به ترتیب انجام شد:

F: 5'CTGTCTCGGGTCATCTGTG3'

R: 5'GTAACGTGGTGTGAGAGGAGAC3'

F: 5'AAATAACCTTAATCATCAATTGG<T>3'

R: 5'GGTTCTTAGCAGCAAGAGTC<C>3'

جهت تشخیص پلی مورفیسم های مورد نظر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

جدول۱: فراوانی ژنوتیپ ها و الل های پلی مورفیسم های ژن TPO به تفکیک در جمعیت زنان و مردان

فراوانی ژنوتیپ ها (٪)	کل جمعیت (تعداد= ۱۸۸)	مردان (تعداد= ۸۶)	زنان (تعداد= ۱۰۲)
	T۲۲۲۹C		
CC	۱۲۹(۷۶/۳)	۶۷(۸۱/۷)	۵۹(۷۱/۱)
CT	۳۶(۲۱/۳)	۱۵(۱۸/۳)	۲۰(۲۴/۱)
TT	۴(۲/۴)	۰	۴(۴/۸)
	T۱۹۳۶C		
CC	۱۰۳(۵۳/۹)	۲۵(۲۹/۱)	*۷۸(۷۶/۵)
CT	۷۳(۳۸/۲)	۵۴(۶۲/۸)	۱۶(۱۵/۷)
TT	۱۵(۸/۲)	۷(۸/۱)	۸(۷/۸)
	A۲۲۵۷C		
CC	۱۱۸(۶۴/۱)	۴۵(۶۱/۶)	۷۳(۶۵/۸)
CA	۵۱(۲۷/۷)	۲۳(۳۱/۵)	۲۸(۲۵/۲)
AA	۱۵(۸/۲)	۵(۶/۸)	۱۰(۹)
	فراوانی الل ها		
	T۲۲۲۹C		
الC	۰/۸۷	۰/۹۱	۰/۸۳
الT	۰/۱۳	۰/۰۹	۰/۱۷
	T۱۹۳۶C		
الC	۰/۷۳	۰/۶۰	۰/۸۴
الT	۰/۲۷	۰/۴۰	۰/۱۶
	A۲۲۵۷C		
الC	۰/۷۸	۰/۷۷	۰/۷۸
الA	۰/۲۲	۰/۲۳	۰/۲۲

*: p<۰/۰۵

محصولات PCRبه مدت دو ساعت دردمای۳۷درجه سلسیوس، تحت تاثیر آنزیم های محدود کننده BsrI وEco57I انکوبه شدند. قطعات به دست آمده برایA۲۲۵۷SNPC و T۲۲۲۹C به ترتیب با استفاده از روش الکتروفورز، بر روی ژل پلی آکریل آمید۱۲٪ و آگاروز ۳٪ بررسی شدند. در پلی مورفیسم اول، ژنوتیپCC با قطعه ۱۲۱bp قابل شناسایی بود، قطعاتbp۶۸،۱۲۱ و۶۲ معرف ژنوتیپ CA و قطعاتbp ۶۸و۶۲ نشان دهنده ژنوتیپ AA بودند. در پلی مورفیسم T۲۲۲۹C، ژنوتیپ CC با قطعهbp ۱۷۷ مشخص گردید. قطعاتbp ۱۷۷، ۹۵ و ۸۲ بیانگر ژنوتیپ CT و قطعات bp۹۵ و۸۲معرف ژنوتیپ TT بودند. پلی مورفیسم انتخابی ۱۹۳۶G Aدر اگزون ۱۱ ژن TPO به روش ARMS-PCR با استفاده از پرایمر های ذیل مورد بررسی قرار گرفت.

F1: 5'CTAGAGTGAGATGGGCTGAAC3'

R1: 5'CTCCCATTCTAAGTGCTACGTG3'

F2: 5'CAG ATGAAGGCTCTGCGGTAC3'

R2: 5' GGATAGGAACGTACCAGTACC3'

ژنوتیپ های مربوط به این SNP پس از انجامPCRبر روی ژل آگاروز ۲٪ تعیین گردید. وجود قطعات bp۴۵۴و ۲۵۲نشان دهنده ژنوتیپ AA و قطعاتbp ۴۵۴، ۳۲۰ و ۲۵۲ معرف ژنوتیپ GA بودند. ژنوتیپ GG با قطعاتbp۴۵۴و۳۲۰ تعیین گردید (جدول ۱). با بررسی پلی مورفیسم های مورد مطالعه، در ۱۰٪ از کل نمونه‌ها به روش تعیین توالی، نتایج مربوط به تعیین پلی چند شکلی‌ها تایید گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

در این پژوهش بررسی پیروی از تعادل هاردی-واینبرگ و فراوانی اللی جمعیت مورد مطالعه، با

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

جدول۲. شاخص تعیین عدم تعادل پیوستگی بین واریانت های مورد مطالعه ژن TPO

	T۱۹۳۶C	T۲۲۲۹C	A۲۲۵۷C
C۱۹۳۶T		۰/۴۹۴ (۱/۸۲)	۰/۰۰۷ (۰/۹۶۹)
T۲۲۲۹C			۰/۲۲۷ (۰/۴۴۶)
A۲۲۵۷C			

جدول ۳. فراوانی هاپلوتیپ های ژن پراکسیداز تیروییدی

هاپلوتیپ(٪)	جمعیت
*ATC	۰/۰۴۸
CTT	۰/۰۶۶
CTC	۰/۱۴۶
ATT	۰/۰۱۱
ACC	۰/۱۵۳
CCT	۰/۰۳۱
CCC	۰/۵۳۶

* ترتیب قرارگیری پلی مورفیسم ها در هاپلوتیپ ها: T۲۲۲۹C وT۱۹۳۶C ، A۲۲۵۷C

استفاده از نرم افزار پاور مارکر صورت گرفت(۱۳). محاسبه داده های آماری به کمک نرم افزار spssنسخه ۱۶و نرم افزارR نسخه ۲/۱۰/۱و همچنین STATA نسخه ۹/۱ انجام شد. توزیع متغیر کمی مورد مطالعه با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف مورد بررسی قرار گرفت. از آنجایی که توزیع آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی در جمعیت انتخابی، نرمال نبود، از فرم لگاریتمی آن در آنالیز ها استفاده شد. مقایسه میانگین Anti-TPO در سه گروه ژنوتیپی با استفاده از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA)و تعدیل نقش عوامل مخدوش کننده به کمک آنالیز تحلیل کوواریانس(ANCOVA) انجام شد. تعیین شاخص‌های عدم تعادل پیوستگی (LD =Linkage Disequilibrium) برای پلی مورفیسم های مورد بررسی با روش Pairwise Lewontin's D' و با استفاده از بسته LD نرم افزار R تعیین گردید.

فراوانی هاپلوتایپ‌ها با استفاده فایل اجرایی haplo.em از الگوریتم EM در بسته "haplo.stas" نرم افزار R برآورد شد. ارتباط هر یک از هاپلوتیپ ها با سطح Anti-TPOبه کمک تابعhaplo.glm در بسته"haplo. stats" از نرم افزار R مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی داری برای تمام آنالیز های آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش نشان داد که میانگین آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی درجمعیت۱۸۸ نفری انتخاب شده از جمعیتTLGS،IU/L۶/۳۶±۱۰۵بود. مقایسه میزان این آنتی درجمعیت مردان وزنان به تفکیک، نشان داد که میانگینAnti-TPO بین آنها متفاوت بود (p<۰/۰۰۱ ؛IU/L۷/۰۵±۱۴۷در مقابل۴/۵۶±۴۱/۱). فراوانی اللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم های T۱۹۳۶C ، T۲۲۲۹CوA۲۲۵۷C ژن TPO از تعادل هاردی- واینبرگ تبعیت می کرد. با توجه به فراوانی الل ها و ژنوتیپ هاکه در جدول۱نشان داده شده است، فراوانی اللی پلی‌مورفیسم‌های انتخاب شده بینجمعیت مردان و زنان تفاوت معنی داری نداشت. در صورتی که شیوع ژنوتیپ های پلی مورفیسم T۱۹۳۶C بین دو جنس متفاوت بود (p<۰/۰۰۱). بر اساس یافته های به دست آمده، حضور الل C پلی مورفیسم T۱۹۳۶C با میزان Anti-TPO ارتباط افزایشی نشان داد(p=۰/۰۰۲؛TT:۷۴/۱±۱۱/۳IU/L در مقابل CC:۲۳۸±۴۳/۳،CT:۴۷/۷±۱۵/۹) اگرچه این ارتباط پس از اعمال عوامل مخدوش کننده از جمله سن و جنس معنی دار باقی نماند(p=۰/۰۵۹). پلی مورفیسم T۲۲۲۹C با میزان آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی رابطه معنی داری نداشت (P=۰/۱۹۶ ;IU/L TT:۱۲۶±۱۳/۸ و۴۳/۵±۱۲/۶ CC:۱۲۹±۲۴/۵،CT:)، این ارتباط پس از تعدیل اثر سن و جنس نیز معنی دار نبود (p=۰/۴۸۰). اگر چه میزان Anti-TPOپیش از تعدیل عوامل مداخله گر با ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم A۲۲۵۷C ارتباط معنی‌داری نداشت (P=IU/L;۰/۲۳۳ ۶۶/۹±۶/۵۹ AA: و۱۵/۳±۹۶/۷،CA:۱۱۳±۲۳/۶،CC:)، ولی پس از اعمال اثر سن و جنس، ارتباط بین آنها معنی دار گردید (p=۰/۰۰۷).

تعیین و بررسی شاخص عدم تعادل پیوستگی (LD) نشان داد که پلی‌مورفیسم T۱۹۳۶C باT۲۲۲۹C و Cپلی مورفیسم T۲۲۲۹ با۲۲۵۷ C Aارتباط مثبت داشت (به ترتیب ۰/۴۹۴و ۰/۲۲۷ =D′) (جدول۲).

بر اساس یافته های به دست آمده از تجزیه و تحلیل هاپلوتیپ ها، برای سه پلی مورفیسم مورد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

بررسی، ازلحاظ نظری،۱۲ساختار هاپلوتیپی ممکن بودکه تنها هفت مورد از آنها با فراوانی بیشتر از ۱٪در جدول ۳ آورده شده اند. هاپلوتیپ CCC با الل‌های طبیعی در هر سه جایگاه ژنتیکی و فراوانی ۵۳٪، به عنوان هاپلوتیپ پایه در نظر گرفته شد. ارتباط هاپلوتیپ مذکور با میزان Anti-TPOاز نظر آماری معنی دارنبود. هاپلوتیپ های ATC و CTT با سطح آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی، ارتباط معنی داری نشان دادند (۰/۰۲۱و ۰/۰۲۳=p). رابطه بین هاپلوتیپ CTT با میزان Anti-TPO پس از تعدیل اثر سن همچنان معنی دار بود(۰/۰۱۴=p)، در صورتی که ارتباط هاپلوتیپ ATC با میزان-Anti TPOپس از تعدیل عوامل مخدوش کننده معنی دار باقی نماند (۰/۴۱۸=p).

بحث و نتیجه گیری

پژوهش کنونی با بررسی ارتباط بین سه پلی مورفیسم T۱۹۳۶C، T۲۲۲۹Cو A۲۲۵۷Cژن پراکسیداز تیروئیدی با میزان آنتی بادی ضد آن نشان داد که بروز تغییرات ژنتیکی در ژنTPOبا میزان آنتی بادی تولیدی علیه آن ارتباط دارد و سن و جنساز جمله عوامل موثر محسوب می شوند. نتایج به دست آمده از بررسی رابطه بین هاپلوتیپ های حاصل از سه جایگاه پلی مورفیک انتخاب شده بر روی ژنTPO با سطح سرمیAnti-TPO، موید نقش موثر تغییرات ژنتیکی مورد مطالعه با میزان آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی است.

بر اساس مطالعات مولکولی،ساختمان پروتئینی آنزیمTPO وابسته به ژن کد کننده آن است، که با یک ساختار طبیعی، نقش کلیدی در سنتز هورمون‌های تیروئیدی ایفا می‌کند (۹و۱۴). در صورت بروز تغییرات ژنتیکی منتهی به تغییر ساختار پروتئینی، TPOبه عنوان یک جسم خارجی توسط سیستم ایمنی بدن شناسایی شده و علیه آن آنتی بادی تولید و ترشح میکند. به عنوان مثال جایگزینی اللCپلی مورفیسمT۱۹۳۶C منجر به جایگزینی اسید آمینه والین با متیونین در ساختار پروتئینی TPO می‌شود، تغییر ایجاد شده می‌تواند با ایجاد تغییر در ساختمان طبیعی این پروتئین، عاملی جهت ترشح آنتی بادی علیه آن باشد.

نتایج مطالعه‌ای که با استفاده از روش تعیین توالی ژنTPO انجام شد، نشان داد که بروز تغییرات ژنتیکی در این ژن با بیماری کم کاری تیروئید مادرزادی ارتباط دارد (۱۵). تحقیق دیگری بر روی جمعیت بزرگسالان آرژانتینی نشان داد که نوعی جهش تغییر قالب در اگزون ۸ ژن TPO می‌تواند منجر به بروز بیماری خود ایمنی غده تیروئید شود(۹). یافته‌های دانشمندان دیگر نشان داد که تغییرات ژنتیکی در اگزون ۱۰ ژن TPOبر روی فعالیت آنزیمی تیروئید پراکسیداز موثر است(۱۶). نتایج مطالعات گوناگون و پژوهش کنونی، می‌تواند موکد نقش موثر تغییرات ژنتیکی ژن پراکسیداز تیروئیدی در بروز بیماری های خودایمنی غده تیروئید باشد. به علاوه بر اساس یافته های این پژوهش، در جمعیت تهرانی مورد بررسی، فاکتورهای سن و جنس نقش مهمی بر روی ارتباط بین پلی مورفیسم های ژن TPO با میزان آنتی بادی ضد پراکسیداز تیروئیدی داشتند.

از مشکلات این مطالعه می توان به موارد ذیل اشاره نمود: ۱) تعداد محدودی از پلی مورفیسم ها ی ژن ،TPOبه دلیل محدودیت های مالی مورد بررسی قرار گرفت. ۲) به علت کم بودن افراد انتخاب شده، تعمیم نتایج این مطالعه به جمعیت ایرانی امکان پذیرنیست. ۳) اطلاعات مربوط به هورمون های تیروئیدی افراد انتخاب شده در دسترس نبود.

تقدیر و تشکر

این پژوهش دارای کد ۲۴۰و با حمایت های مالی و امکانات پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت. از همکاران پژوهشکده به ویژه جناب آقای کامران گیتی تشکر می شود.

منابع

1. Andersen S, Pedersen K M, Bruun N H, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab.2002;87: 1068-72.

2. Nunez J, Pommier J. Formation of thyroid hormones. Vitam Horm. 1982;39: 175-229.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

3. Degroot L J,Niepomniszcze H. Biosynthesis of thyroid hormone: basic and clinical aspects, Metabolism.1977;26: 665-718.

4. Libert F, Ruel J, Ludgate M, Swillens S, Alexander N, Vassart G, et al .Thyroperoxidase, an auto-antigen with a mosaic structure made of nuclear and mitochondrial gene modules. EMBO J.1987;6: 4193-6.

5. Seto P, Hirayu H, Magnusson R P, Gestautas J, Portmann L, DeGroot L J, et al. Isolation of a complementary DNA clone for thyroid microsomal antigen. Homology with the gene for thyroid peroxidase. J Clin Invest.1987;80: 1205-8.

6. Kimura S, Kotani T, McBride O W, Umeki K, Hirai K, Nakayama T, et al. Human thyroid peroxidase: complete cDNA and protein sequence, chromosome mapping, and identification of two alternately spliced mRNAs. Proc Natl Acad Sci U S A.1987;84: 5555-9.

7. Endo Y, Onogi S, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Ohtaki S, et al. Regional localization of the gene for thyroid peroxidase to human chromosome 2p25 and mouse chromosome 12C. Genomics.1995;25: 760-1.

8. Fugazzola L, Mannavola D, Vigone M C, Cirello V, Weber G, Beck-Peccoz P, et al. Total iodide organification defect: clinical and molecular characterization of an Italian family. Thyroid.2005;15: 105-8.

9. Abramowicz M J, Targovnik H M, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev M A, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. J Clin Invest.1992;90: 1200-4.

10. Pfarr N, Borck G, Turk A, Napiontek U, Keilmann A, Muller-Forell W, et al. Goitrous congenital hypothyroidism and hearing impairment associated with mutations in the TPO and SLC26A4/PDS genes. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91: 2678-81.

11. Azizi F, Rahmani M, EmamiH, Mirmiran P, Hajipour R, Madjid M, et al. Cardiovascular risk factors in an Iranian urban population: Tehran lipid and glucose study (phase 1). Soz Preventivmed 2002;47: 408-26. [Persian].

12. Azizi F, Mirmiran P, Azadbakht L. Predictors of cardiovascular risk factors in Tehranian adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. Int J Vitam Nutr Res.2004;74: 307-12. [Persian]

13. PowerMaker^{R} Software, Version 3.25 released on 2/5/2006. Available from (Original Site): http://statgen.ncsu.edu/powermarker/

14. Kotani T, Umeki K, Kawano J, Suganuma T, Hishinuma A, Ieiri T, et al. Partial iodide organification defect caused by a novel mutation of the thyroid peroxidase gene in three siblings. Clin Endocrinol (Oxf).2003;59: 198-206.

15. Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Vannucchi G, Fallini C, Persani L, et al. Monoallelic expression of mutant thyroid peroxidase allele causing total iodide organification defect.J Clin Endocrinol Metab.2003;88: 3264-71.

16. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. J Clin Endocrinol Metab.1997;82: 649-53.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]

Original Article

Thyroid Peroxidase Gene Polymorphisms and Anti-TPO level in Tehranian adults

Bita Faam, MSc. Biochemistry, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. bitafaam@yahoo.com
Maryam Sadat Daneshpour, PhD. Genetics, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m_daneshpour@yahoo.com
Marziyeh Salehi MSc. Genetics, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. marziehsalehi@yahoo.com
***Mehdi Hedayati, PhD.** Assistant Professor of Biochemistry, Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.(*Corresponding Author) hedayati@endocrine.ac.ir
Fereydoon Azizi, MD. Professor of Endocrinology, Endocrine Research Center, Research Institute for endocrine sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. azizi@endocrine.ac.ir

Abstract

Background: TPO gene variations are one of the causes of thyroid autoimmune diseases. The aim of this study was to examine the association between the T1936C, T2229C and A2257C SNPs (single nucleotide polymorphisms)of the TPO gene and Anti-TPO level.

Methods: In this case-control study, 188 individuals (86 males and 102 females), aged 20-80 years, were randomly selected from the Tehran Lipid and Glucose Study population (TLGS). A2257C and T2229C SNPs were detected with RFLP by use of BsrI and Eco57I as restrictive enzymes respectively, while the T1936C SNP was determined with ARMS-PCR.

Results: In the presence of the C allele of T1936C, Anti-TPO level was significantly increased (CC: 238±43.3, CT: 47.7±15.9, TT: 74.1±11.3 IU/L; p 0.002); however, it disappeared after adjustment for sex and age (p 0.059). No significant difference, before and after adjustment, was found in Anti-TPO level in the presence of T2229C SNP (CC: 129.1±24.5, CT: 43.5±12.6, TT: 126.5±13.8 IU/L; p 0.196). The association of A2257C with Anti-TPO level was only significant after adjustment for sex and age (p 0.007),and between the ATC ,CTT haplotypes and Anti-TPO level ,the association was significant (p 0.023, 0.021); however, the association it was dominant between CTT and anti-TPO concentration was significant only after adjustment for sex (p 0.014).

Conclusion: The result of this study, showed age and sex as potential confounders which could modify the association between TPO polymorphisms and Anti-TPO level in a Tehranian population.

Keywords: Thyroid Peroxidase, Polymorphism, Anti-TPO, TLGS.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-04-16]