مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی سیزدهم، شماره‌ی ۳، صفحه‌های ۲۹۳ ـ ۲۸۸ (شهریور ۱۳۹۰)

مقاله‌ی پژوهشی

ارتباط پلی‌مورفیسم‌های C2145/T , G1193/C اگزون‌های ۸ ,۱۲ ژن پراکسیداز تیروییدی و تیتر آنتی‌بادی ضد آن در جمعیت ایرانی

دکتر مهدی هدایتی[۱]، مرضیه صالحی جهرمی[۱]، لاله حقوقی‌راد[۱]، مرجان ظریف‌یگانه[۱]، دکتر مریم‌السادات دانشپور[۱]، دکتر فریدون عزیزی[۲]

۱) مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران،
۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، اوین، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دکتر مهدی هدایتی؛ e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: بیماری‌های خودایمنی تیرویید جز بیماری‌های رایج بوده و تعیین وضعیت ژنتیکی آن در سبب‌شناسی بیماری دارای اهمیت است. این پژوهش با هدف بررسی ارتباط دو پلی‌مورفیسم اگزون‌های ۸ و ۱۲ ژن پراکسیداز تیرویید (Thyroid Peroxidase) با میزان آنتی‌بادی ضد آن (Anti-Thyroid Peroxidase) در جمعیت ایرانی انجام شد. مواد و روش‌ها: از جمعیت مورد بررسی در مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، ۱۸۴ نفر در دو گروه مورد (۱۱۲ نفر، Anti-TPO> ۱۰۰ واحد در لیتر و Anti-Tg) و شاهد (۷۲ نفر، Anti-TPO<۱۰۰ واحد در لیتر و Anti-Tg) انتخاب شدند. سطح سرمی Anti-TPO و Anti-Tg با روش الیزا اندازه‌گیری گردید. محتوای DNA ژنومی خون محیطی با روش نمک اشباع/ پروتئیناز کا استخراج گردید. اگزون‌های ۸ و ۱۲ ژن TPO با روش PCR تکثیر شدند و با آنزیم‌های محدودالاثر SacII و BsrI انکوبه و پلی‌مورفیسم‌های مورد نظر با روش RFLP بررسی گردیدند. یافته‌ها: فراوانی الل C پلی‌مورفیسم C2145/T(اگزون ۱۲) در افراد Anti-TPO+ ۷۱/۲٪ و در افراد Anti-TPO- ۲۸/۸٪ بود. حضور الل C ارتباط معنی‌داری با افزایش Anti-TPO نشان داد: ژنوتیپ CC ۱۰۰ واحد در لیتر۳۸۰±۴۳۶ و ژنوتیپ TT ۱۰۰ واحد در لیتر ۳۳۰±۱۴۰ (P<۰/۰۰۱). میزان Anti-TPO در افراد حامل اللC نسبت به گروه بدون آن نیز افزایش داشت (OR=۹/۲). پلی‌مورفیسم G1193/C (اگزون ۸) با سطح Anti-TPO سرم ارتباط معنی‌داری نداشت. نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد حضور اللC پلی‌مورفیسم C2145/T اگزون ۱۲ ژن TPO با سطح بالای Anti-TPO سرم مرتبط بوده و افراد حامل این آلل نسبت به افراد بدون آن ۹/۲ برابر در معرض کم‌کاری خودایمنی تیرویید قرار دارند. به احتمال زیاد این پلی‌مورفیسم در سبب‌شناسی خودایمنی تیروییدنقش دارد.

واژگان کلیدی: Anti-TPO، TPO، پلی‌مورفیسم‌های G1193/C و C2145/T

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۲۰ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۹/۱/۲۱ ـ پذیرش مقاله: ۸۹/۱/۲۹

مقدمه

طی ۲۰ سال گذشته ژن‌های گوناگونی در ارتباط با بیماری‌های خودایمنی تیرویید (Autoimmune Thyroid Diseases) مانند بیماری‌های التهابی تیرویید (هاشیموتو و گریوز) شناسایی شده‌اند که از جمله آنها ژن‌های MHC, CTLA-4, ,PTPN22,CD40,HLA-DR (مرتبط با سیستم ایمنی)، و ژن‌های TSHR,Tg (مرتبط با تیرویید) می‌باشند.[۱-۴] چنین بیماری‌هایی در نتیجه‌ی برهمکنش‌های ژنتیکی و محیطی (تغذیه، عفونت‌ها، سازوکارها اپی‌ژنتیکی) به وجود

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

می‌آیند. هم‌چنین، یافته‌های به دست آمده از پژوهش‌های اپیدمیولوژی، بررسی خانواده‌ها و دوقلوها نیز نشان‌دهنده‌ی تاثیر مهم عوامل ژنتیکی در پیدایش AITD[i] است.[۲،۴] به علاوه ارتباط چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی نیز با AITD به اثبات رسیده است.[۱]

ژن پراکسیداز تیروئید[ii] (TPO) در ناحیه‌ی کروموزومی 2q25 قرار گرفته و دارای ۱۷ اگزون می‌باشد. پروتئین پراکسیداز تیرویید(TPO) خود آنتی‌ژن مهم تیرویید بوده که توسط آنتی‌بادی‌های خودی سرم در افراد مبتلا به بیماری‌های هاشیموتو و گریوز شناسایی می‌گردد.[۵-۸] این هموپروتئین، اکسید شدن ید را به Iodine Species کاتالیز کرده و در نهایت منجر به یددارسازی و اتصال زیرواحدهای تیروزین در ملکول تیروگلوبولین (Tg) می‌شود. یدوتیروزین‌ها نیز به نوبه خود منجر به ساخته شدن هورمون‌های تیرویید T3و T4 می‌گردند.[۸-۱۳]

در AITD سیستم ایمنی آنتی‌بادی‌های ویژه‌ای علیه بافت تیرویید تولید می‌کند که منجر به تخریب آن، کاهش تولید هورمون‌های تیرویید و کم کاری تیرویید می‌شود.[۱۴] به عنوان نمونه پاسخ ایمنی در بیماری هاشیموتو توسط آنتی‌بادی‌های رده‌ی IgG علیه TPO بروز می‌یابد. آنتی‌بادی‌های TPO (Anti-TPO) هتروژن بوده و در حدود ۱۸۰ نوع آن در انسان شناسایی شده است.[۱۵،۱۶] هم‌چنین بررسی‌های گذشته نیز نشان داده‌اند که سطح سرمی Anti-TPO در بیماری هاشیموتو افزایش می‌یابد. وجود این مولکول نشان دهنده‌ی واکنشی خودایمن بوده که در نتیجه‌ی آن سلول‌های ایمنی پروتئین TPO و بافت تیرویید را هدف قرار می‌دهند. همان‌گونه که عنوان شد این حمله می‌تواند منجر به بیماری‌هایی مانند هاشیموتو، گریوز و التهاب تیرویید پس از زایمان گردد.[۱۷]

بر اساس پژوهش‌های گذشته در بسیاری از بیماران مبتلا به نقص در سازوکارهای ساخت هورمون‌های تیرویید، جهش‌هایی در ژن TPO مشاهده شده است.[۷،۸]

در پژوهش حاضر فرض بر آن بود که نقص سیستم ایمنی عامل اصلی اختلال خود ایمنی تیروییدنیست و به احتمال زیاد تغییرات مولکول TPO در واکنش خود ایمنی دخالت دارد. از این رو دو پلی‌مورفیسم رایج ژن TPO، پلی‌مورفیسم G1193/C (rs2175977) اگزون ۸ و پلی‌مورفیسم C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲ برای بررسی انتخاب شدند. پلی‌مورفیسم اگزون ۸ یک جهش synonymous بوده که منجر به تغییر Ser398Thr (AGC>ACC) می‌گردد. هم‌چنین پلی‌مورفیسم اگزون ۱۲ nonsynonymous بوده و تغییر Pro715Pro (CCC>CCT) را سبب می‌شود.[۱۸]

مواد و روش‌ها

جامعه‌ی مورد بررسی از مطالعه‌ی قند و لیپید تهران[iii] (TLGS) می‌باشد. مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، بررسی آینده نگری است که به منظور بررسی عوامل خطرساز بیماری‌های غیرواگیر و مداخله برای کاهش بروز آنها طی دو مرحله در ۱۵۰۰۵ نفر از جمعیت تهران انجام می‌شود.

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی مقطعی بوده که در طی آن ۱۸۴ نفر جمعیت TLGS با رعایت تمام موارد اخلاق در پژوهش برای نمونه‌گیری انتخاب شدند. از این تعداد ۷۲ فرد به عنوان گروه Anti-TPO$^-$ و ۱۱۲ فرد به عنوان گروه Anti-TPO+ مورد بررسی قرار گرفتند.

میزان Anti-TPO بیشتر از ۱۰۰ واحد در لیتر با سابقه‌ی کم‌کاری تیرویید به عنوان گروه Anti-TPO+ و افرادی با میزان Anti-TPO$^-$ کمتر از ۱۰۰ واحد در لیتر، بدون سابقه‌ی کم‌کاری تیرویید به عنوان گروه Anti-TPO- در نظر گرفته شدند[۱۹] و پلی‌مورفیسم‌های G1193/C (rs2175977) اگزون ۸ و C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲، در ۱۸۴ نفر بررسی گردید.[۱۸]

سطح آنتی‌بادی‌های Anti-TPO با روش الایزا[iv] (کمپانی لابودیا، ژنو، سویس) اندازه‌گیری شد.

پس از استخراج DNA ژنومی خون محیطی به روش استاندارد نمک اشباع/پروتئیناز کا، به منظور بررسی ژنوتیپ اللهای G و C پلی‌مورفیسم G1193/C (rs2175977) اگزون ۸ و هم‌چنین ژنوتیپ اللهای C و T پلی‌مورفیسم C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲ در پلی‌مورفیسم از روش PCR-RFLP استفاده گردید.[۲۰] واکنش PCR به منظور تکثیر قطعه‌ی ۲۴۶ نوکلئوتیدی اگزون ۸ ژن TPO با استفاده از پرایمرهای F: 5'- GTC TGC CCT TCT ACC GCT CTT C -3' و R: 5'- CAC GAT GAC CCT CCA CAC G TC -3' و قطعه‌ی ۲۶۲ نوکلئوتیدی اگزون ۱۲ ژن TPO با استفاده از پرایمرهای F: 5'- CTG TCT CGG GTC ATC TGT G -

i - Auto Immune thyroid disease
ii - Thyroid Peroxidase
iii - Tehran lipid and glucose study
iv - ELISA

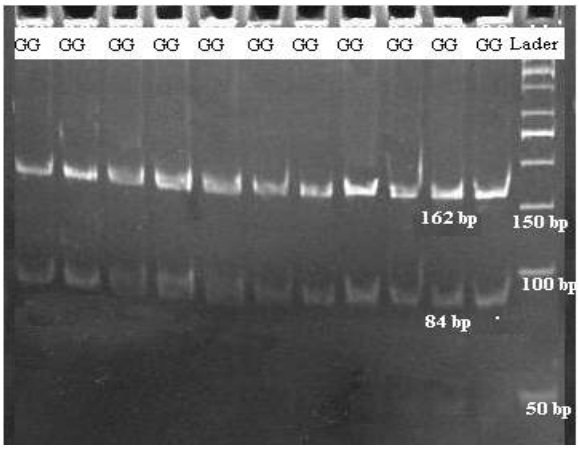
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

3' و R: 5'- GTA ACG TGG TGT GAG AGG AGA C -3' انجام گرفت. هر واکنش PCR با استفاده از ۱۰۰ نانوگرم در میکرولیتر DNA ژنومی، ۴۰ پیکومول از هر جفت پرایمر، ۰/۲ میلی‌مول بود. از هر dNTP، MgCl2 ۱/۵ میلی‌مول، Tris (pH۸/۴) ۱۰ میلی‌مول، و ۰/۲۵ واحد آنزیم Taq polymerase (Fermentase Co.Canada) در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر و در دستگاه ترموسایکلر (Corbett co. Australia) با شرایط دمای واسرشت شدن ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه، دمای بازسرشت شدن ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، تکثیر در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و تکثیر نهایی در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه با تعداد ۳۵ سیکل به انجام رسید. سپس از روش RFLP برای شناسایی پلی‌مورفیسم‌های مورد نظر استفاده گردید. به این منظور محصول PCR اگزون ۸ با آنزیم محدودالاثر Sac II و محصول PCR اگزون ۱۲ با آنزیم BsrI بر اساس برنامه‌ی استاندارد انکوبه شدند (آلمان، Roche Co. City). قطعات به دست آمده از برش آنزیم‌های محدودالاثر روی ژل پلی اکریلامید ۱۲٪ الکتروفورز شده و با رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید و دستگاه ژل داک (Optigo Co. City, Holland) مشاهده گردیدند.

داده‌ها به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای کمی با میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت درصد بیان شد. از آزمون مجذور خی، آنووا و آزمون ناپارامتریک (H) برای مقایسه‌ی یافته‌های آزمایشگاهی استفاده گردید. سطح معنی‌داری آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتیجه‌ی بررسی پلی‌مورفیسم G1193/C (rs2175977) اگزون ۸ ژن TPO بر اساس تعداد و درصد افراد با ژنوتیپ‌های متفاوت در دو گروه زن و مرد در جدول ۱ قید شده است. فراوانی اللی این پلی‌مورفیسم در جمعیت مورد پژوهش برای الل G ۱۰۰٪ به دست آمد و الل C در این جمعیت مشاهده نگردید. تصویر باندهای به دست آمده با روش PCR–RFLP اگزون ۸ باآنزیم محدودالاثر Sac II روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ در شکل ۱ دیده می‌شود. نتیجه‌ی بررسی پلی‌مورفیسم C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲ ژن TPO نیز در جدول ۱ خلاصه گردیده است.



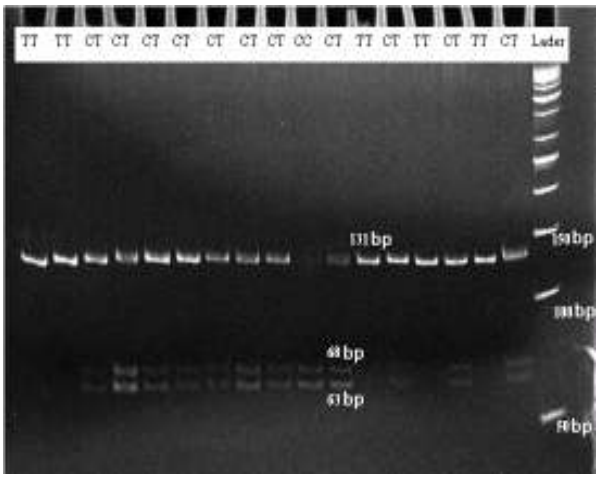
شکل ۱- تصویر باندهای به دست آمده از RFLP روی محصول PCR اگزون ۸ باآنزیم محدودالاثر Sac II روی ژل پلی اکریلامید ۱۲٪. محصول PCR پس از تاثیر آنزیم Sac II در نمونه‌های -Anti-TPO و +Anti-TPO به صورت قطعات ۱۶۲ و ۸۴ نوکلئوتیدی مشاهده گردید.

جدول ۱- ژنوتیپ و فرکانس اللی پلی‌مورفیسم‌های C2145/T اگزون ۱۲ و G1193/C اگزون ۸ به تفکیک جنسیت

پلی‌مورفیسم C2145/T اگزون ۱۲			پلی‌مورفیسم G1193/C اگزون ۸		
ژنوتیپ / الل	مرد (تعداد= ۷۳)	زن (تعداد=۱۱۱)	ژنوتیپ / الل	مرد (تعداد = ۷۳)	زن (تعداد = ۱۱۱)
TT	۴۵(٪۶۲)	۷۳(٪۶۶)	GG	۷۳(٪۱۰۰)	۱۱۱(٪۱۰۰)
CC	۵(٪۶)	۱۰(٪۹)	GC	۰(٪۰)	۰(٪۰)
CT	۲۳(٪۳۱)	۲۸(٪۲۵)	CC	۰(٪۰)	۰(٪۰)
C	۰/۲۲۶	۰/۲۱۶	G	۱	۱
T	۰/۷	۰/۷	C	۰	۰

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

تصویر باندهای به دست آمده PCR–RFLP اگزون ۱۲ با آنزیم محدودالاثر BsrI روی ژل پلی‌اکریلامید ۱۲٪ در شکل ۲ دیده می شود.



شکل۲- تصویر باندهای به دست آمده از RFLP روی محصول PCR اگزون ۱۲ بـاآنزیم محـدودالاثر BsrI روی ژل پلی اکریلامید ۱۲٪. محصول PCR پس از تاثیر آنـزیم BsrI در ژنوتیپ TT به صورت قطعه ۱۳۱ نوکلئوتیـدی، در ژنوتیـــپ CT بـــه صـــورت قطعـــات ۱۳۱، ۶۸، و ۶۳ نوکلئوتیدی و در ژنوتیپ CC به صورت قطعات ۶۸ و ۶۳ نوکلئوتیدی مشاهده گردید.

ارتباط سه ژنوتیپ مربوط به پلی‌مورفیسم C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲ با متغیرهای بالینی، تن‌سنجی و مقدارهای سرمی متغیرهای آزمایشگاهی در جدول ۲ قید شده است.

به علت پراکندگی جمعیتی و بازه‌ی وسیع تیتر آنتی TPO از لگاریتم این مقادیر در محاسبات استفاده شد. همان‌طور که مشاهده می‌شود تفاوت معنی‌داری بین میزان آنتی TPO در سه گروه ژنوتیپی وجود داشت (P<۰/۰۰۱). میانگین سنی و وزن افراد در سه گروه ژنوتیپی تفاوت معنی‌داری نداشت. ارتباط حضور الل‌های C و T در پلی‌مورفیسم C2145/T (rs732608) اگزون ۱۲ با تیتر آنتی Anti-TPO در جمعیت مورد پژوهش در جدول ۳ آورده شده است. میزان ۲۱/۲ ٪ افرادی که در گروه +Anti-TPO قرار داشتند حامل الل T و ۷۱/۲٪ این افراد حامل الل C بودند. از طرفی ۷۸/۸٪ افرادی که در گروه -Anti- TPO قرار داشتند؛ حامل الل T و ۲۸/۸٪ این افراد حامل الل C بودند. در هر دو گروه این تفاوت معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). اثر الل C در کم کاری خود ایمنی تیرویید با شاخص آماری Odd Ratio برابر با ۹/۲ به دست آمد.

جدول ۲- ارتباط سه ژنوتیپ مربوط به پلی‌مورفیسم C2145/T اگزون ۱۲ با متغیرهای بالینی، تـن‌سـنجی و مقـادیر سـرمی متغیرهای آزمایشگاهی

ژنوتیپ (تعداد=۱۸۴)	TT (۱۱۸= تعداد)	CC (۱۵= تعداد)	CT (۵۱= تعداد)	مقدار *P
سن (سال)	۴۳±۱۳†	۴۳±۱۴	۴۴±۱۴	۰/۸۶
آنتی TPO	۱۴۰±۳۳۰	۴۳۶±۳۸۰	۵۰۰±۸۲۴	P<۰/۰۰۱
لگاریتم آنتی TPO	۲/۹±۱/۹	۵/۸±۰/۷	۴/۷±۲	P<۰/۰۰۱
وزن	۷۲±۱۲	۷۰±۸	۷۴±۱۲	۰/۵

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.† اعداد به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

جدول ۳- ارتباط حضور الل‌های C و T در پلی‌مورفیسم C2145/T اگزون ۱۲ با تیتر آنتی TPO

ژنوتیپ		آنتی +TPO (>۱۰۰ واحد بین‌المللی در لیتر)	آنتی -TPO (<۱۰۰ واحد بین‌المللی در لیتر)	مقدار *P
حامل (تعداد= ۱۸۴)	T(تعداد=۱۱۸)	۲۵ (٪۲۱/۲)	۹۳ (٪۷۸/۸)	P<۰/۰۰۱
	C(تعداد=۶۶)	۴۷ (٪۷۱/۲)	۱۹ (٪۲۸/۸)	P<۰/۰۰۱

* مقدار P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

بحث

در پژوهش حاضر اثر پلی‌مورفیسم (rs2175977) G1193/C اگزون ۸ و پلی‌مورفیسم (rs732608) C2145/T اگزون ۱۲ ژن TPO بر میزان Anti-TPO سرمی بررسی شده است. یافته‌های این پژوهش نشان داد که پلی‌مورفیسم (rs2175977) G1193/C اگزون ۸ هیچ‌گونه تاثیری بر میزان Anti-TPO سرمی ندارد و فراوانی اللی این پلی‌مورفیسم نیز در جمعیت حاضر تعیین گردید. در مورد پلی‌مورفیسم (rs732608) C2145/T اگزون ۱۲ می‌توان گفت که حضور الل C با افزایش میزان Anti-TPO سرمی ارتباط معنی‌داری دارد.

در کم‌کاری خودایمنی غده تیرویید مانند بیماری هاشیموتو بافت تیرویید مورد حمله‌ی سلول‌های T سیستم ایمنی قرار گرفته و تخریب می‌شود. در انسان پروتئین TPO نیز به عنوان یک آنتی‌ژن مهم میکروزومی بوده که توسط آنتی‌بادی‌هایی شناسایی می‌شود که به میزان زیاد در بیماری‌های خود ایمن تیرویید دخیل هستند.[۱۶-۲۱] به عنوان نمونه، در بیماری هاشیموتو سیستم ایمنی علیه بافت تیرویید وارد عمل می‌شود و با تولید آنتی‌بادی خاص Anti-TPO سبب تخریب بافت یاد شده می‌گردد. نتیجه‌ی این عمل کاهش مقدار آنزیم تیرویید پراکسیداز و در نتیجه کم شدن تولید هورمون تیرویید است.[۲۲-۲۴] از آنجایی‌که اختلال سیستم ایمنی نمی‌تواند در تیرویید محصور باشد و از طرف دیگر در بیماری‌هایی مانند هاشیموتو اختلال به طور عمده در عملکرد آنزیم تیرویید پراکسیداز صورت می‌گیرد، از این رو برای اولین بار این احتمال مطرح گردید که جهش ژن کدکننده‌ی آنزیم تیرویید پراکسیداز ممکن است عامل ایجاد بیماری هاشیموتو گردد. در این پژوهش، دو پلی‌مورفیسم ژن TPO مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آن با افزایش سطح Anti-TPO در افراد پژوهش، بررسی گردید و همان‌طور که در جدول ۲ و ۳ مشاهده می‌گردد؛ حضور الل C در پلی‌مورفیسم (rs732608) C2145/T اگزون ۱۲ با افزایش سطح Anti-TPO دارای ارتباط معنی‌داری است. پس از تعیین میزان سطح Anti-TPO در برنامه‌ی کشوری مطالعه‌ی قند و لیپید تهران، بررسی‌های ژنتیکی روی دسته‌ای از این افراد انجام شد.

کم‌کاری خود ایمنی غده‌ی تیرویید اختلالات گسترده سوخت و سازی را به دنبال دارد، مانند عقب‌ماندگی ذهنی، چاقی مفرط کودکان، اختلالات عصبی، کم خوابی و اختلالات ناباروری.[۲۵،۲۶] تشخیص کم‌کاری خود ایمنی غده تیرویید پس از بلوغ با روش سنجش تیتر آنتی بادی امکان‌پذیر است، ولی در این مرحله فقط می‌توان از پیشرفت بیماری جلوگیری نمود و پیشگیری از بروز بیماری امکان‌پذیر نیست. پیش از بلوغ نیز از آنجا که تیتر آنتی بادی پایین است؛ تشخیص زودرس امکان‌پذیر نخواهد بود.[۲۷] ولی با این وجود می‌توان پلی‌مورفیسم (های) ژرم لاین مرتبط با این عارضه را از بدو تولد با روش‌های ژنتیکی تشخیص داد و از همان بدو تولد برای پیشگیری از بروز بیماری اقدامات مورد نیاز را صورت داد. بدیهی است تشخیص در بدو تولد می‌تواند از هزینه‌های مادی و خسارت‌های معنوی ـ اجتماعی جلوگیری به عمل آورد. یافته‌های این بررسی می‌تواند به احتمال زیاد یکی از دلایل ژنتیکی ایجاد بیماری هاشیموتو در جمعیت ایرانی را روشن کند و راهی برای تشخیص زود هنگام و بررسی وجود استعداد ژنتیکی بروز بیماری باشد. از جمله یافته‌های دیگر این پژوهش، روشن شدن وضعیت دو پلی‌مورفیسم ژن TPO در جمعیت ایرانی است که برای اولین بار در دنیا با روش PCR-RFLP صورت گرفته است. از آنجایی که تا زمان انجام این پژوهش، مطالعه‌ی مشابهی در سایر جمعیت‌ها صورت نپذیرفته است مقایسه‌ی یافته‌های جمعیتی در این مرحله امکان‌پذیر نبود.

References

1. Zeitlin AA, Simmonds MJ, Gough SC. Genetic developpments in autoimmune thyroid disease: an evolutionary process. Clinical Endocrinology 2008; 68: 671-82.
2. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. Thyroid 2010; 20: 715-25.
3. Ban Y, Tomer Y. Genetic susceptibility in thyroid autoimmunity. Pediatr Endocrinol Rev 2005; 3: 20-32.
4. Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting Edge: The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases. Clin Rev Allergy Immunol 2011 Jan 14.
5. Ruf J, Toubert ME, Czarnocka B, Durand-Gorde JM, Ferrand M, Carayon P. Relationship between immuneological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. Endocrinology 1989; 125: 1211-8.
6. Ewins DL, Barnett PS, Tomlinson RW, McGregor AM, Banga JP. Mapping epitope specificities of monoclonal antibodies to thyroid peroxidase using recombinant antigen preparations. Autoimmunity 1992; 11: 141-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

7. Jaume JC, Burek CL, Hoffman WH, Rose NR, McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase autoantibody epitopic 'fingerprints' in juvenile Hashimoto's thyroiditis: evidence for conservation over time and in families. Clin Exp Immunol 1996; 104: 115-23.
8. Medeiros-Neto GA, Billerbeck AE, Wajchenberg BL, Targovnik HM. Defective organification of iodine causing hereditary goitrous hypothyroidism. Thyroid 1993; 3: 143-59.
9. Bakker BH, Vulsma T, Randamie JS, Wiedijk BM, Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyoidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3708-12.
10. Furtmüller ZM, Jantschko W, Helm J, Bogner M, Jakopitsch Ch, Obinger Ch. Active site and catalytic mechanisms of human peroxidases. Arch Biochem Biophys 2006; 445: 199-213.
11. Taurog A, Dorris ML, Doerge DR. Mechanism of simultaneous Iodination and coupling catalyzed by thyroid peroxidase. Arch Biochem Biophys 1996; 330: 24-32.
12. Dunn JT, Dunn AD. Update on the intrathyroidal iodine metabolism. Thyroid 2001; 11: 407-414.
13. Pannain S, Weiss RE, Jackson CE, Dian D, Beck JC, Sheffield VC, et al. Two different mutations in the thyroid peroxidase gene of a large inbred Amish kindred: power and limits of homozygosity mapping. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1061-71.
14. Liebert MA. ALPS-Autoimmune thyroid disease. Thyroid 2003; 13: 45-56.
15. McLachlan SM, Rapoport B. Genetic and epitopic analysis of thyroid peroxidase (TPO) autoantibodies: markers of the human thyroid autoimmune response. Clin Exp Immunol 1995; 101: 200-6.
16. Chardes T, Chapal N, Bresson D, Bes C, Giudicelli V, Lefranc MP, Peraldi-Roux S: The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. Immunogenetics 2002; 54: 141-57.
17. Swain M, Swain T, Kumar Mohanty B. Autoimmune thyroid disorders-An update. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2005; 20: 9-17.
18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi,rs=2175977 andrs=rs732608.
19. Heydarian P, Azizi F. The frequency of thyroid autoantibodies is higher in the upper range of normal thyrotropin values. Iranian Journal Endocrinology and Metabolism 2005; 3: 7-10. [Farsi]
20. Truett GE, Heeger P, Mynatt RL, Truett AA, Walker JA, Warman ML. Preparation of PCR-quality mouse genomic DNA with hot sodium hydroxide and tris (HotSHOT). Biotechniques 2000; 29: 52, 54.
21. Phillips DI, Osmond C, Baird J, Huckle A, Rees-Smith B. Is birthweight associated with thyroid autoimmunity? A study in twins. Thyroid 2002; 12: 377-380.
22. Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, Carayon P, Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. FEBS Lett 1985; 190: 147-52.
23. Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61:1001-3.
24. Kotani T, Umeki K, Matsunaga S, Kato E, Ohtaki S. Detection of autoantibodies to thyroid peroxidase in autoimmune thyroid diseases by micro-ELISA and immunoblotting. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 928-33.
25. DeBoer MD, LaFranchi S. Differential presentation for children with autoimmune thyroiditis discovered because of symptom development or screening. J Pediatr Endocrinol Metab 2008; 21: 753-61.
26. Aszalós Z. [Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland].Orv Hetil 2007; 148: 303-10.
27. Shrikrishna VA, Bobby M, Padma S, Tushar B, Nalini S. Rare Cases of Precocious Puberty With Hypothyroidism: A Case Series With Review of Literature. Endocrinologist 2010; 20: 78-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]

Original Article

Association of polymorphisms G1193/C exon 8 and C2145/T exon 12 with Anti-TPO titer in Iranian population

Hedayati M[1], Salehi Jahromi M[1], Hoghoughi Rad L[1], Zarif Yeganeh M[1], Daneshpour M[1], Azizi F[2]

[1]Obesity Research Center; [2]Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: hedayati@endocrine.ac.ir

Received: 09/02/2011 **Accepted**: 18/04/2011

Abstract

Introduction: Autoimmune thyroid diseases (AITD) are common and it is important to identify the genetic determinants. The aim of this study was to assess the relationship between two polymorphisms of Thyroid Peroxidase gene (TPO) and serum level of Anti-TPO titer in an Iranian population. Materials and methods: We selected 184 individuals from Tehran Lipid and Glucose Study, categorized as the Anti-TPO- (n=72) and Anti-TPO+ (n=112) groups. Inclusion criteria for cases was Anti-TPO and Anti-Tg>100U/L with a history of hypothyroidism. Anti-TPO levels in subjects were measured by the ELISA kit. Genomic DNA was extracted using Salting-out/Proteinase K method. Polymorphism detection of Exon 8 and 12 was done using the PCR-RFLP method. The PCR products were incubated with restriction enzymes SacII and BsrI, respectively. Results: The C allele frequency of C2145/T polymorphism Exon 12 (rs732608) was observed in 71.2% of patients and in 28.8% of normal individuals. This allele was significantly associated with increased levels of Anti-TPO [(T 140±330 pmol/L; vs. C 436±380 pmol/L; P<0.001), (OR: 9.2)]. The G1193/C was not associated with the level of serum Anti-TPO in this study. Conclusion: We demonstrated that the C allele polymorphism in C2145/T exon 12 is associated with high levels of serum Anti-TPO and that carriers of this allele are predisposed to disease 9.2 times more than those who do not have A allele.

Keywords: Thyroid peroxidase antibody, Polymorphism, Thyroid Peroxidase gene, Autoimmune hypothyroidism

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-18]