אפיון פתולוגי של בלוטת התריס במטופלים עם תסמונת פנדרד ותת-פעילות של בלוטת התריס על רקע מוטציה בגן לפנדרין

עינת לוי[1], אייל סלע[1], אוהד רונן[1], הקטור י.כהן[2], ציפורה פאליק-זכאי[3], רנא נסרה[2] ועמיאל דרור[1]

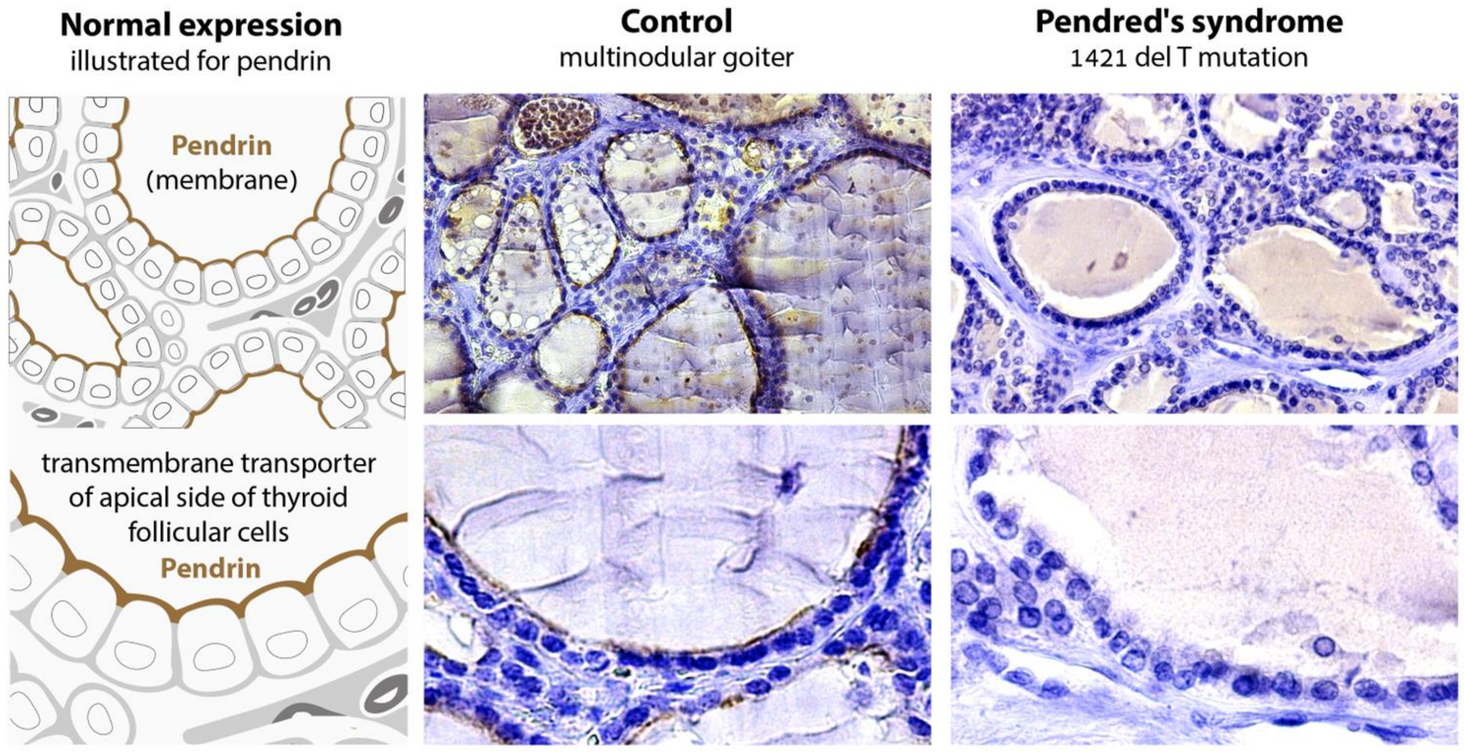
[1]מעבדת אף אוזן גרון, [2]המחלקה לפתולוגיה וציטולוגיה, [3]המכון לגנטיקה רפואית

מכון המחקר המרכז הרפואי לגליל, נהריה, פקולטה לרפואה ע"ש עזריאלי, אוניברסיטת בר-אילן, צפת

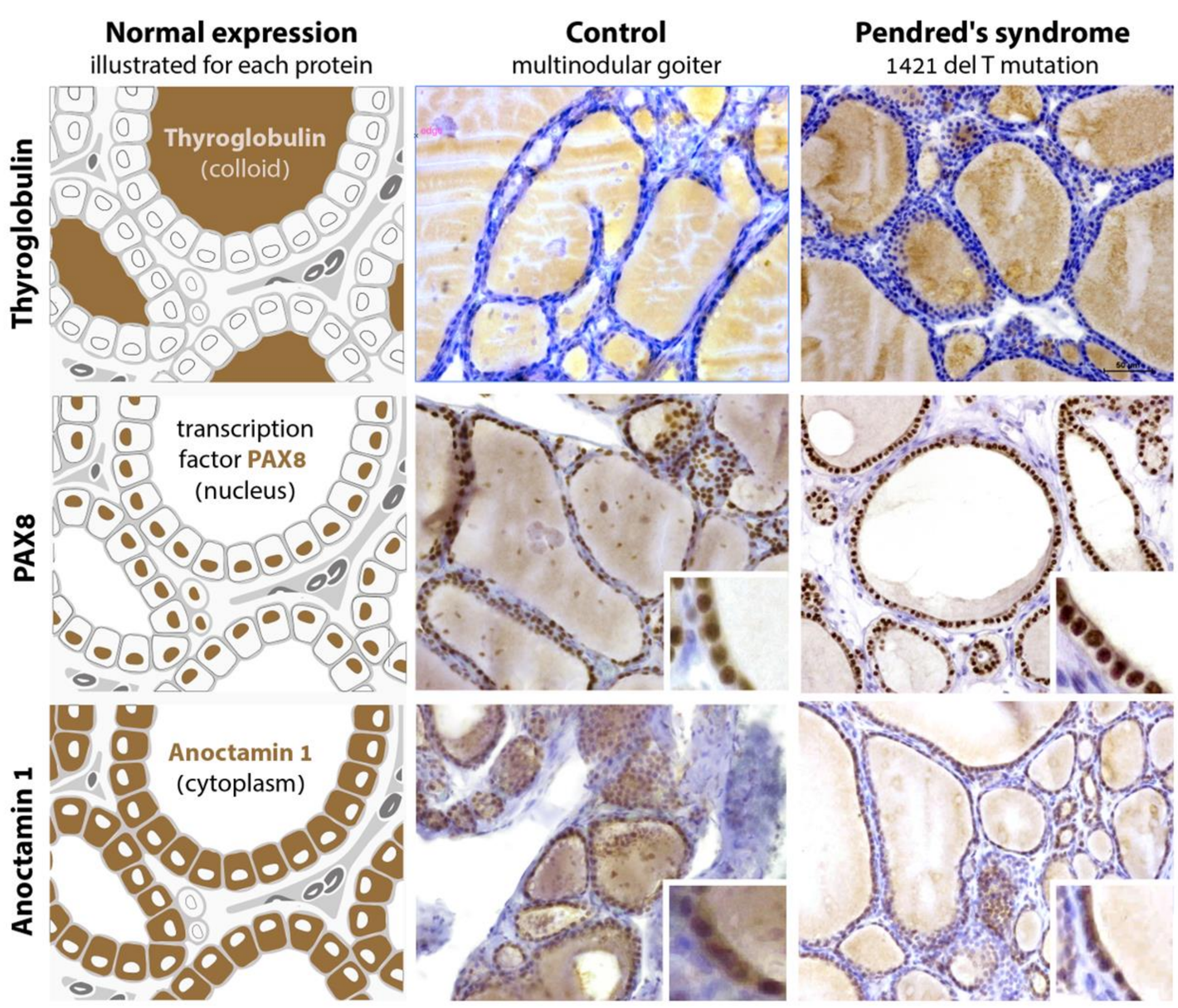
הקדמה:

אחת המשפחות הגדולות שמתגוררות בגליל, נושאת מוטציה גנטית לגן SLC26A4 המקודד לחלבון הנקרא פנדרין. תסמונת פנדרד מתבטאת בליקוי שמיעה מולד והגדלה של בלוטת התריס. עד כה טרם ניתן מענה על השאלה מדוע הפנוטיפ של בלוטת התריס שונה מאוד בין המטופלים ונע בין תפקוד תקין של בלוטת התריס (Euthyroid) עד מצב של תת-תפקוד (Hypothyroidism).

פנדרין ידוע כטרנספורטר של יוד ועל אף המוטציה, מטופלים עם תסמונות פנדרד שומרים על ייצור תקין של הורמון התריס. אחד מהחלבונים שהוצע כתחליף לפנדרין הוא אנוקטמין1 (ANO-1) חלבון זה, התגלה כטרנספורטר של יוד ובין היתר מתבטא בתירוציטים של בלוטת התריס.



איור 1: השוואה בין תבנית ביטוי של פנדרין בבלוטת התריס של מטופלים עם פנדרד סינדרום (מוטציה delT1421) לעומת בלוטת תריס של מטופל עם מולטינודולאר גויטר (ביקורת)



איור 2: השוואה בין תבנית ביטוי של תירוגלובולין, PAX-8 ואנוקטמין 1 בבלוטת התריס של מטופלים עם פנדרד סינדרום (מוטציה delT1421) לעומת בלוטת תריס של מטופל עם מולטינודולאר גויטר (ביקורת)

השערת המחקר:

אנוקטמין 1 יבוטא בממברנה האפיקלית במטופלים עם תסמונת פנדרד.

מטרות המחקר:

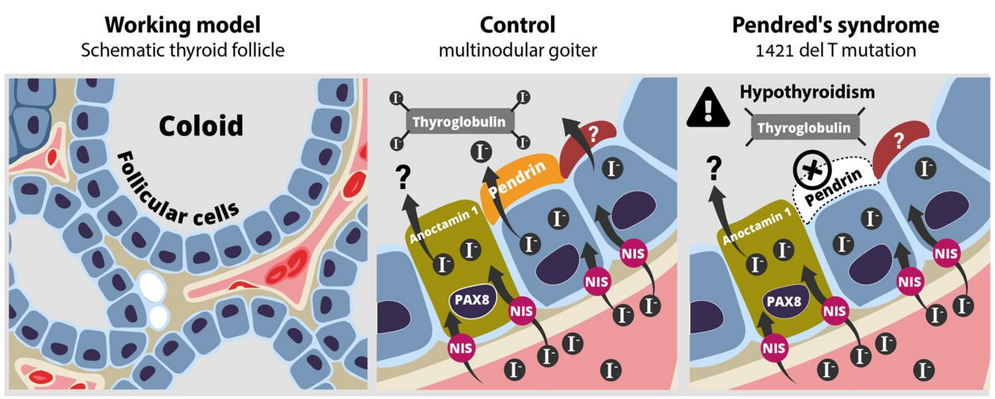
לאפיין את ביטוי החלבונים פנדרין ואנוקטמין 1 בתאי בלוטת התריס של מטופלים בעלי תסמונת פנדרד ותפקודי תריס לקויים. קבוצת הביקורת הן דגימות ממטופלים עם בלוטת תריס ותפקודי תריס תקינים שעברו ניתוח לכריתה של בלוטת התריס.

שיטות:

איסוף מידע רלוונטי מתוך הרשומה הרפואית של מטופלים עם תסמונת פנדרד הכולל תפקודי תריס, יעוץ ומיפוי גנטי, מתן אלטרוקסין ודוחות הניתוח. לאחר ניתוח הוצאת חתכי פרפין של בלוטת התריס שמקורה בחולי פנדרד ובקבוצת הביקורת וצביעה לאנוקטמין 1, פנדרין ולחלבונים אופייניים לרקמת תירואיד: PAX8 ותירוגלובולין.

דיון ומסקנות:

המחקר שמוצג, מהווה דוגמה ראשונה לאפיון ביטוי אנוקטמין 1 בבלוטת תריס במטופלים עם מוטציה גנטית בגן לפנדרין delT1421 הגורמת לתת תפקוד של בלוטת התריס. פנוטיפ ייחודי זה מסייע לנו לבחון לראשונה את תבנית הביטוי של חלבונים שונים שאוזכרו בספרות ככאלה שמפצים על תפקוד פנדרין במצבי בריאות וחולי. במטופלים עם תת-תפקוד של בלוטת התריס, מצאנו ביטוי נרחב של אנוקטמין 1 וכך עולה הספק ביכולת שלו לפצות על תפקוד לקוי של פנדרין לאורך זמן.



איור 3: מודל עבודה משוער של מיקום ופעילות פנדרין ואנוקטמין במטופלים עם תסמונת פנדרד