

ترجمه:

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی

دکتر البرز هدایتی آمامی

متخصص داخلی - غدد

تیرماه ۱۴۰۳

## نقش دستگاه هورمونی

### در زندگی جنین

#### تیروئید

#### نقش عوامل ژنتیک

#### در تنظیم تکوین غده تیروئید جنین

در برنامه ریزی برای تکوین تیروئید و پاراتیروئید در جنین چندین ژن سازنده دخالت دارند. این ژن‌های سازنده ساختمان تیروئید و پاراتیروئید عبارتند از (شکل ۴):

- Thyroid transcription factors Pax8 (Paired box 8)

- Nkx2-1 (NK2 homeobox 1), (قبلا معروف به TTF1)
- Hhex (hemopoietically expressed homeobox)
- Foxe1 (forkhead box E1), (قبلا معروف به TTF2)
- Nkx2-5 (NK2 homeobox 5)

این فاکتورهای رونویسی علاوه بر دخالت در تشکیل جوانه تیروئید، نقش‌های مهم دیگری هم دارند و آن‌ها عبارتند از دخالت در دوام پیشتازهای یاخته تیروئید، تشویق به تمایز عملکردی آن‌ها، و تنظیم بیان ژن‌هایی که در ساخت هورمون-های تیروئید دخالت دارند و همچنین نقشی مهم در حفظ غده تیروئید رسیده موجود ایفاء می‌کنند. پیدایش جهش‌هایی در **NKX2-1**، **PAX8**، و **FOXE1** همگی با دیس‌ژنزی تیروئید در انسان همراهند.<sup>۲۲۲-۲۲۸</sup> حذف ژن **Hhex** در موش با آژنزی تیروئید یا هیپوپلازی شدید غده تیروئید همراه است، ولی در انسان تاکنون هیچ جهشی در ژن **Hhex** دیده نشده است.

## مکانیسم‌های بالقوه

### در کمک به ساخت و ساز تیروئید جنین

مطالعه در موش و ماهی زبرا حاکی از آن است که ساخت و ساز تیروئید توسط فاکتورهای از خارج تیروئید،



ماهی زبرا = Zebrafish

نظیر دستورات تسهیل کننده رسیده از مزودرم قلب و عروق، هدایت می‌شوند. ژن‌هایی که به ساخت و ساز تیروئید در حیوانات کمک می‌کنند عبارتند از **Notch** **ligand JAG1** ، **Nkx2-5** و تیروئید و قلب

**NTN1**؛ همگی در تشکیل شریان قوس آئورت و ساخت و ساز تیروئید در ماهی زبرا دخالت دارند. <sup>۲۳۷-۲۳۴</sup>

فاکتورهای خودمختار دیگری که ممکن است دخالت داشته باشند شامل **Tbx** است <sup>۲۳۸</sup>؛ **Tbx** عضوی از خانواده فاکتور رونویسی **T-box** است و کاندیدای اصلی ژن حذف شده در **۲۲q11.2** یا سندروم **DiGeorge** به حساب می‌آید. در موش، هم در اندودرم حلق و هم در مزودرم زیر حلق بیان می‌شود، لیکن تنها فعالیت مزودرمی آن مشوق پیدایش پیشتازهای **Nkx2-1+** در برجستگی اولیه تیروئید است. <sup>۲۳۹</sup> در موشی که هر دو آلل ژن **Tbx1** حذف شده است، مهاجرت یاخته‌های پیشتاز تیروئیدی که **Nkx2-1** را بیان کرده‌اند، بسیار به تاخیر می‌افتد. اگر این جهش دیرتر در جنین ایجاد شود، غده تیروئید توانائی خود در ایجاد لوب‌های متقارن را

از دست می‌دهد، ولی به صورت توده‌ای واحد باقی می‌ماند؛ اندازه این توده تقریباً یک‌چهارم اندازه تیروئید طبیعی است. تیروئید هیپوپلاستیک در اکثر موارد در یک طرف قرار می‌گیرد و شبیه همی‌آرنژی تیروئید درمی‌آید. تاثیر *Tbx1* بر تیروئید جنین با میانجی‌گری *Fgf8* انجام می‌شود؛ این *Fgf8* نیز در مزودرم تولید می‌شود. حذف کنترل شده *Fgf8* در یاخته‌هایی که *Tbx1* را بیان می‌کنند باعث تغییرات ظاهری ابتدائی در تیروئید می‌شود که شبیه آن چیزی است که در موش‌های دارای جهش در *Tbx1* پیدا می‌شود. علاوه بر آن، افزودن DNA تکمیلی مصنوعی ژن *Fgf8* به ناحیه ژن *Tbx1* در موش‌های دارای جهش در *Tbx1*، باعث می‌شود که تیروئید ابتدائی نقص خود را اصلاح کند. <sup>۲۴۰، ۲۴۱</sup>

می‌دانیم که مولکول‌های دخیل در صدور/اجرای دستورات، نظیر مولکول‌هایی که در راه *Shh* وجود دارند، نیز در تکوین تیروئید موش دخالت دارند. <sup>۲۳۳</sup> در مراحل بعدی ساخت و ساز اعضاء بدن، به نظر می‌رسد که *Shh* در دو قسمتی شدن متقارن غده تیروئید نقش پراهمیتی دارد، و همچنین مانع می‌شوند که یاخته‌های فولیکول تیروئید در جای نابجا ظاهر شوند. <sup>۲۴۲</sup>

در مطالعه‌ای اخیر، تمام ژنوم مبتلایان به دیس‌ژنزی تیروئید را بررسی و برای Athyreosis و تیروئید نابجا، جایگاه ژنتیکی خطر ساز پیدا کرده‌اند. در مطالعاتی مرکب از سیلیکو اپی‌ژنوم، ترانس‌کریپتوم، بیان ژنوتیپ بافتی، کنش/واکنش کروماتین، در کروموزوم ۲ (2q33.3) جایگاه پرخطری یافته اند که دارای توالی تنظیم کننده سیس دو ژن در راه Wnt (FZD5 و CCNYL1) است. بیان افزونتر این دو ژن با خطر پیدایش ژنوتیپ مذکور همراه است؛ این یافته حاکی از آن است که فعالیت افزونتر راه صدور/اجرای Wnt ممکن است همان مکانیسمی باشد که باعث Athyreosis و تیروئید نابجا می‌شود و این یافته مطابق داده‌های اخیر است که از مطالعه در ماهی زبرا به دست آمده است. <sup>۲۴۳</sup>