



## ارتباط سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با سرطان مدولاری تیروئید در یک جمعیت

مینا صمصام شریعت<sup>۱</sup>، کاظم پریور<sup>۱</sup>، مهدی هدایتی<sup>۲</sup>، پریچهره یغمایی<sup>۱\*</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات سلولی مولکولی غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،

تهران، ایران

\*مستول مکاتبات: yaghmaei\_p@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۲/۱۲

### چکیده

سرطان تیروئید یک نئوپلاسم بدخیم تیروئید و متداول‌ترین سرطان غدد درون ریز می‌باشد. بسیاری از مراکز پزشکی دنیا بر این باورند که وقوع سرطان تیروئید در حال افزایش است. سرطان مدولاری تیروئید (MTC) که ۵ تا ۱۰ درصد از کل انواع سرطان‌های تیروئید را شامل می‌شود، توموری بدخیم با منشاء سلول‌های پارافولیکولار می‌باشد. MTC کارسینومای مهاجم تیروئید است و بهبودی آن به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد. در این تحقیق سطوح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) بیماران بررسی شد، تا شاید بتوان از اندازه‌گیری این هورمون به عنوان شاخصی در تشخیص یا تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید و پیش بینی وقوع سرطان استفاده نمود. افراد مبتلا به MTC در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی نقاط منتخب کشور بر اساس شواهد آسیب شناختی تشخیص داده شده و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند. از افراد مراجعه کننده بر اساس نتایج آزمایشات تیروئیدی، با همسان سازی سن و جنس، تعدادی افراد فاقد اختلال تیروئیدی، بیماری‌های زمینه‌ای و هر نوع سرطان دیگر به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. در ۴۵ فرد مبتلا به MTC (۲۱ مرد و ۲۴ زن) و ۴۵ فرد سالم (۲۴ مرد و ۲۱ زن)، VEGF سرم به روش الایزا اندازه‌گیری شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای Medcalc 14.8.1 و SPSS 22 انجام شد. در این مطالعه بین سطح سرمی VEGF زنان مبتلا به MTC و کنترل سالم اختلاف آماری معنی داری مشاهده شد ( $p < 0/05$ ). از سطح سرمی VEGF به عنوان شاخص یا مارکر در تشخیص یا تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید و پیش بینی وقوع سرطان در زنان، همراه با شاخص‌های بیوشیمیایی دیگر می‌توان استفاده کرد.

کلمات کلیدی: سرطان مدولاری تیروئید، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی.

### مقدمه

پارافولیکولار تیروئید یعنی سلول‌های C است که مشتق از ستیغ عصبی بوده و یک بدخیمی نورواندوکراین می‌باشد. ۵ تا ۱۰ درصد از کل سرطان‌های تیروئید را MTC شامل می‌شود [۸، ۲۰، ۲۲]. ۷۵ درصد آنها از نوع تک‌گیر (اسپورادیک) و ۲۵ درصد به صورت ارثی درگیر می‌شوند. جهش‌های ژرم لاین در پروتوانکوژن RET باعث ایجاد نوع ارثی و جهش‌های سوماتیک در آن منجر به نوع تک‌گیر MTC می‌شود [۷، ۸، ۱۰]. در میان سرطان‌های تیروئید، سرطان مدولاری تیروئید بیشترین ارتباط ژنتیکی را در تشخیص و درمان دارد. راهنمای بین‌المللی در اتخاذ

سرطان به لحاظ اهمیت کیفی و کمی مقام اول را در بیماری‌ها به خود اختصاص داده است. سرطان تیروئید یک نئوپلاسم بدخیم تیروئید و متداول‌ترین سرطان غدد درون‌ریز می‌باشد. بسیاری از مراکز پزشکی دنیا بر این باورند که وقوع سرطان تیروئید در حال افزایش است، احتمالاً به دلیل عوامل محیطی مثل افزایش مجاورت با تشعشعات و یا دیگر ترکیبات سمی [۲۹]. منشاء این سرطان سلول‌های فولیکولار یا پارافولیکولار تیروئید می‌باشد. سرطان مدولاری تیروئید (MTC) نوعی از کارسینومای مهاجم تیروئید با منشاء سلول‌های



از بخش آدیپوسیت و هم از بخش استرومال - وازکولار ترشح می‌شود و مهمترین آنها عبارتند از:

کمرین (Chemerin)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، ویسفاتین (Visfatin)، رزیستین (Resistin)، امنتین-۱ (Omentin-1)، آدیپسین (Adipsin)، واسپین (Vaspin)، آپلین (Apelin)، دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4)، لپتین (Leptin)، آدیپونکتین (Adiponectin)، پروتئین واکنشگر سی (CRP)، مهارکننده شماره ۱ فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1)، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۱، بتا، فاکتور نکروز کننده توموری آلفا (TNF- $\alpha$ )، پروتئین اتصال به رتینول ۴ (RBP4)، پروتئین تحریک کننده آسیلاسیون، آنژیوتانسینوژن، مونوسیت کموتاکتیک پروتئین-۱ (MCP-1) [۱، ۲، ۵، ۹، ۱۰، ۱۳، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۲۴، ۱۰، ۱۵].

بعضی از این آدیوکاین‌ها مانند لپتین، آدیپونکتین و ملکول‌های پیش التهابی در افزایش خطر ابتلا به سرطان نقش دارند [۱۶].

ترشح سیتوکاین‌ها باعث التهاب مزمن می‌شود که روی عملکرد سایر بافت‌های بدن اثر می‌گذارد. احتمالاً فضای ملتهب سطوح مختلف با پیشرفت و توسعه سرطان از طریق مکانیسم‌های گوناگون مربوط می‌شود. همچنین رگ‌زایی یا تشکیل رگ‌های خونی جدید، در رشد تومور و متاستاز آن ضروری است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده‌های آن یکی از مهمترین تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رگ‌زایی هستند. خانواده VEGF شامل هفت گلیکوپروتئین ترشحی به نام‌های VEGF-F، VEGF-A، VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D، VEGF-E و فاکتور رشد جفتی (PlGF) می‌باشد [۲۷]. این هورمون‌ها وازکولورنز (تشکیل اولیه سیستم عروق جنینی)، آنژیوژنز (رشد عروق خونی جدید از شبکه عروقی موجود) و لنف آنژیوژنز (تشکیل عروق لنفاوی) را تحریک می‌کنند. همچنین نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهند [۱۲].

شیوه درمان این نوع سرطان به ژنوتیپ فرد مبتلا بستگی دارد. درمان این سرطان سخت است زیرا اغلب بیماران به پرتودرمانی و شیمی درمانی‌های رایج جواب نمی‌دهند و بهبودی به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد. چنانچه بتوانیم از پارامترهای بیوشیمیایی بجای ژنتیکی به عنوان شاخص یا مارکر در تشخیص یا تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید و پیش‌بینی وقوع سرطان استفاده کنیم در زمان و هزینه صرفه جویی خواهد شد. در این میان به دلیل ارتباط چاقی با سرطان، هورمون‌های بافت چربی جزو کاندیداهای مهم محسوب می‌شوند. با توجه به گستردگی هورمون‌های بافت چربی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی انتخاب شد. بافت چربی یک عضو هتروژن از انواع سلول‌ها می‌باشد و به طور کلاسیک تقسیم می‌شود به دو نوع بافت چربی قهوه‌ای و چربی سفید که عملکردهای گوناگون دارند. بافت چربی سفید که در لایه‌های زیرپوستی، امتوم و رتروپریتونئوم وجود دارد انرژی اضافی را به صورت چربی ذخیره می‌کند و بافت چربی قهوه‌ای در نواحی سرویکال و سوپراکلاویکلار، انرژی را از طریق ترموژنز هدر می‌دهد. هر دو نوع بافت چربی یک بخش آدیپوسیتی دارند که تشکیل شده از آدیپوسیت‌های انباشته شده از چربی و یک بخش استرومال-وازکولار که شامل سلول‌های اندوتلیال، پری آدیپوسیت‌ها، ماکروفاژها و دیگر سلولهای ایمنی می‌باشد. هر دو بخش از بافت چربی می‌توانند هومئوستاز متابولیسم را تغییر داده و باعث اختلالات گوناگون از جمله افزایش خطر ابتلا به سرطان بشوند.

ارتباط سلول‌های مختلف در این دو بخش با کارسینوژنز مورد بحث می‌باشد. بافت چربی به غیر از ذخیره لیپیدها نقش مهمی در تنظیم هومئوستاز انرژی، حساسیت به انسولین و سوخت و ساز کربوهیدرات و چربی دارد. این بافت از نظر متابولیسمی به عنوان بافت فعال شناخته شده است و به عنوان یک بافت اندوکرین پپتیدهای فراوانی را تحت عنوان آدیوکاین‌ها ترشح می‌کند، این ملکول‌ها هم

فرم رضایت نامه وارد مطالعه شدند. افراد مبتلا به MTC در بیمارستان‌های دانشگاهی و مراکز درمانی نقاط مختلف کشور بر اساس شواهد آسیب شناختی تشخیص داده شده و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند و پاتولوژیست وجود MTC در آنان را تایید کرده است. جهت آنالیز سرم ۴۵ نفر (۲۱ زن و ۲۴ مرد) افراد مبتلا به MTC گروه بیمار و از افراد مراجعه کننده بر اساس نتایج آزمایشات تیروئیدی، با همسان سازی سن و جنس با نمونه‌های بیمار، ۴۵ نفر (۲۴ زن و ۲۱ مرد) فاقد اختلال تیروئیدی، بیماری‌های زمینه‌ای و هر نوع سرطان دیگر به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از افراد گروه‌های بیمار و کنترل، ۱۰ میلی-لیتر خون وریدی از ورید آنتی‌کوبیتال دست چپ در وضعیت نشسته اخذ شد. سپس با سانتریفوژ (ساخت شرکت Eppendorf آلمان) ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سرم نمونه‌ها در لوله‌های مجزا جداسازی و در فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش ذخیره شد.

بررسی سطح سرمی آدیپوکاین VEGF با استفاده از کیت‌های مبتنی بر روش الایزا نوع ساندویچی بر اساس دستورالعمل شرکت تولید کننده با استفاده از دستگاه الایزا ریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر انجام گرفت. با توجه به اثبات نرمال بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون KS، از آزمون T مستقل برای مقایسه متغیرهای کمی استفاده شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزارهای Medcalc 14.8.1 و SPSS 22 انجام شد.

### نتایج

میانگین غلظت سرمی VEGF در افراد بیمار  $208 \text{ ng/L}$  و در افراد سالم  $220 \text{ ng/L}$  بود. پس از نرمال نمودن توزیع داده‌ها با لگاریتم‌گیری، آزمون تی مستقل انجام شد و تفاوت آماری معنی‌داری میان VEGF گروه کنترل و گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده نشد (نمودار ۱ و جدول ۱). به تفکیک جنسیت نیز پس از نرمال نمودن توزیع داده‌ها با لگاریتم‌گیری، آزمون تی مستقل انجام شد و

VEGF بخشی از سیستمی می‌باشد که به هنگام عدم کفایت جریان خون و هیپوکسی اکسیژن رسانی به بافت‌ها را تامین می‌کند. آنژیوژنز به طور جدی در سطح ملکولی تنظیم می‌شود و در وضعیت‌های پاتولوژیکی متعدد مثل سرطان تنظیمش بهم می‌خورد. عدم توازن بین مولکول‌های سیگنالینگ پرو و آنتی‌آنژیوژنیک در تومورها یک نتیجه عروقی غیرنرمال را ایجاد می‌کند.

نتایج پاتوفیزیولوژیکی این اختلال عروقی، گوناگونی در جریان خون توموری و اکسیژن رسانی و افزایش فشار مایع بین توموری می‌باشد که باعث پیشرفت تومور و کاهش درمان مؤثر آن می‌شود. با این حال این عروق غیرطبیعی برای ادامه رشد تومور ضروری است و در غیاب رگ‌های خونی به علت کمبود اکسیژن و مواد غذایی، رشد تومورها مهار می‌شود بنابراین با توجه به اهمیت رگ‌زایی در رشد تومور و متاستاز آن، تولید فاکتورهایی که بتواند باعث مهار رگ‌زایی در این شرایط آسیب شناختی شود امری ضروری به نظر می‌رسد و درمان‌های آنتی‌آنژیوژنیک اهمیت بسیاری دارد [۱۵].

در دهه اخیر تحقیقاتی بر روی ارتباط بین تیروئید و بافت چربی انجام شده و مشخص شده که آدیپوکاین‌ها مستقیماً در سرطان تیروئید دخیل می‌باشند. اگرچه قبلاً مشخص شده اختلال در عملکرد بافت چربی ریسک بعضی از سرطانهای تیروئید را افزایش می‌دهد ولی در مورد اختلال VEGF در سرطان مدولاری تیروئید مطالعاتی انجام نشده است و این تحقیق اولین بررسی در این رابطه می‌باشد تا شاید بتوانیم اندازه‌گیری هورمون‌های خاص را جایگزین تکنیک‌های ژنتیکی هزینه‌بر برای بیماران بکنیم.

### مواد و روش کار

افراد مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید، جامعه هدف و افراد مراجعه‌کننده به پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم بیمارستان طالقانی تهران با سرطان مدولاری تیروئید تایید شده جامعه مورد مطالعه را تشکیل می‌دهند. افراد داوطلب برای شرکت در این مطالعه پس از تکمیل



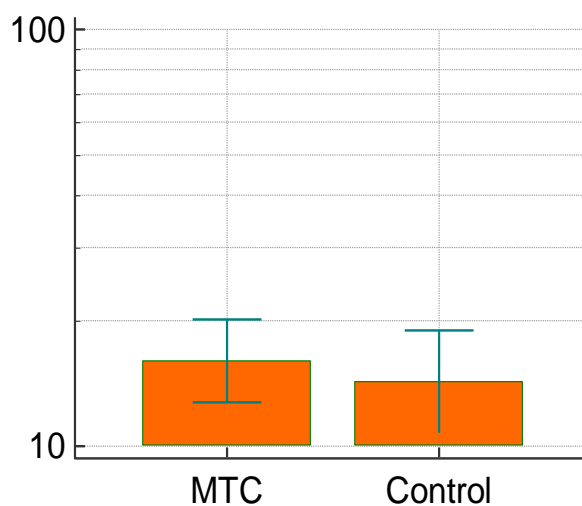
مدولاری تیروئید با اختلاف معنی‌داری بالاتر از VEGF گروه کنترل بود ( $p=0/01$ ) (نمودار ۳).

تفاوت آماری معنی‌داری میان VEGF مردان گروه کنترل و مردان گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده نشد (نمودار ۲). میزان VEGF در زنان گروه مبتلا به سرطان

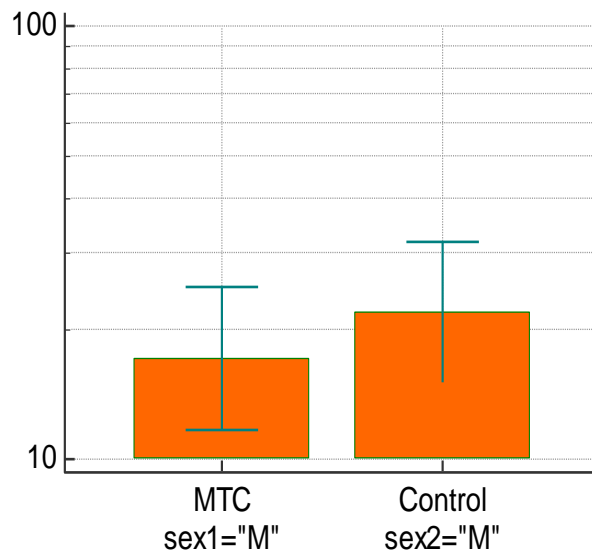
جدول ۱- میزان سرمی VEGF در بیماران مبتلا به MTC و کنترل سالم

P-value	بیماران MTC	کنترل سالم	VEGF ( $\mu\text{g/ml}$ ) (Mean)
0/01	208	220	

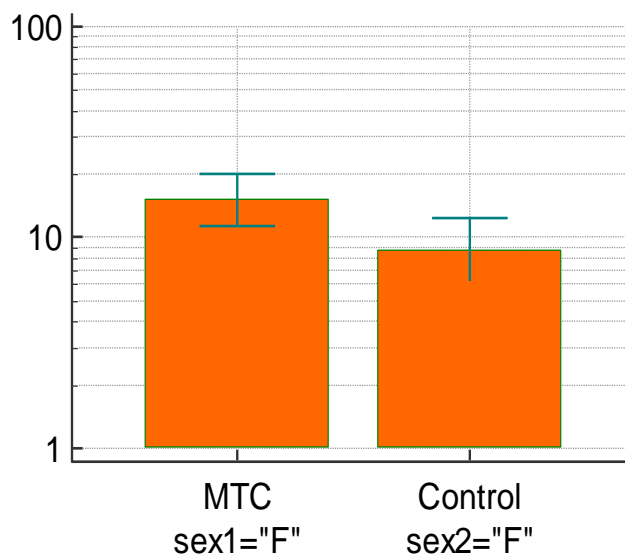
MTC: Medullary Thyroid Carcinoma, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor



نمودار ۱- مقایسه غلظت سرمی VEGF گروه کنترل و گروه مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید



نمودار ۲- مقایسه میزان *VEGF* مردان گروه کنترل و مردان مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید



نمودار ۳- مقایسه میزان *VEGF* زنان گروه کنترل و زنان مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید

#### بحث

از پنجاه نوع آدیپوکاین با رویکردهای ژنتیکی و پروتئومیکس متفاوت شناخته شده است. بافت چربی می‌تواند هومئوستاز متابولیسم را تغییر داده و باعث اختلالات گوناگون از جمله افزایش خطر ابتلا به سرطان بشوند. ارتباط سلول‌های مختلف در این بافت با کارسینوژنز مورد بحث می‌باشد. اخیراً در مطالعات متعددی نقش آدیپوکاین‌ها در پاتوژنز و پیشرفت سرطان-

به دلیل ارتباط چاقی با سرطان، هورمون‌های بافت چربی و با توجه به گستردگی هورمون‌های بافت چربی، هورمون *VEGF* انتخاب شد. همانگونه که اشاره شد *MTC* کارسینومای مهاجم تیروئید است که بهبودی آن به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد. همراهی این سرطان با الگوی هورمونی بافت چربی بیماران (آدیپوکاین‌ها) بررسی نشده است. در ده سال گذشته بیش



های خاص بررسی شده است و حدس زده می‌شود که احتمالاً نقش مهمی را در این رابطه ایفا می‌کنند. در دهه اخیر تحقیقاتی بر روی ارتباط بین تیروئید و بافت چربی انجام شده و مشخص شده که آدیپوکاین‌ها مستقیماً در سرطان تیروئید دخیل می‌باشند. در مطالعه هدایتی و همکارانش مشخص شده سطح لپتین در بیماران با سرطان تیروئید نسبت به افراد نرمال بالاتر بوده [۱۴]، Cheng و همکارانش در مورد آدیپونکتین یک روند مخالفی را تشخیص دادند [۴] و در مطالعات بر روی انسانها رابطه معکوسی بین سطح آدیپونکتین و خطر ابتلا به سرطان تیروئید مشاهده شد [۲۱]. در این پژوهش هورمونی که ارتباط آن با MTC مورد بررسی قرار گرفت VEGF می‌باشد. این هورمون از کولون، آنژیوژنز و لنف آنژیوژنز را تحریک می‌کند. همچنین نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهد [۱۲]. در بیماری‌هایی مثل آرتریت روماتوئید، بیماری‌های عروقی در شبکه چشم (تخریب ماکولار وابسته به سن)، رتینوپاتی دیابتی، افزایش سایز و رشد تومورهای جامد و متاستاز آنها، آنژیوژنز می‌تواند نقش مهمی را ایفا کند. رگ‌زایی یا تشکیل رگ‌های خونی جدید، در رشد تومور و متاستاز آن ضروری است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده‌های آن یکی از مهمترین تنظیم کننده‌های اختصاصی رگ‌زایی هستند. آنژیوژنز به طور جدی در سطح ملکولی تنظیم می‌شود و در وضعیت‌های پاتولوژیکی متعدد مثل سرطان تنظیمش بهم می‌خورد. داروهایی که می‌توانند VEGF را مهار کنند در کنترل چنین بیماری‌هایی مفید می‌باشند. VEGF آنژیوژنز را در آدیپوسیت‌ها نیز تحریک می‌کند و باعث رشد بافت چربی می‌شود [۲۵]. رگ‌زایی یا تشکیل رگ‌های خونی جدید، در رشد تومور و متاستاز آن ضروری است و در غیاب رگ‌های خونی به علت کمبود اکسیژن و مواد غذایی رشد تومورها مهار می‌شود. بنابراین با توجه به اهمیت رگ‌زایی در پیشرفت برخی بیماری‌ها از جمله سرطان، تولید فاکتورهایی که بتواند باعث مهار رگ‌زایی در این شرایط آسیب شناختی شود امری ضروری به نظر

می‌رسد و درمان‌های آنتی آنژیوژنیک اهمیت بسیاری دارد [۱۸]. VEGF توسط محققان در ارتباط با سرطان‌های گوناگون مثل سرطان معده، ریه، کولون، کلیه، تخمدان، خون و مغز بررسی شده است [۶، ۱۸، ۲۶، ۲۸]. بیان بالای VEGF با رفتارهای بیولوژیکی در بعضی از سرطان‌ها وابسته است و در سرطان معده به عنوان مارکر تشخیصی می‌تواند استفاده شود [۳]. همچنین با استفاده از siRNA و مهار mRNA مربوط به VEGF، در توسعه سرطان معده و مهاجرت سلول‌های آن مهار قابل توجهی مشاهده شد و نشان دادند VEGF می‌تواند آپوپتوز را القاء کند [۱۹]. در سال ۲۰۱۳ Fan و همکارانش بیان کردند VEGFR2 فسفریله محیطی و فشار خون بالا می‌تواند بیومارکرهای بالقوه مهمی باشد برای نشان دادن وابستگی سرطان‌های پیشرفته سینه به VEGF و یافتن جمعیت حساس به درمان‌های آنتی آنژیوژنیک [۱۱].

در این پژوهش تفاوت آماری معنی داری میان VEGF گروه کنترل و گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده نشد. همچنین تفاوت آماری معنی داری میان VEGF مردان گروه کنترل و مردان گروه مبتلا به سرطان تیروئید مشاهده نشد. این عدم وجود اختلاف می‌تواند به علت پایین بودن حجم نمونه باشد. میزان VEGF در زنان گروه مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید با اختلاف معنی داری بالاتر از VEGF گروه کنترل بود ( $P=0/01$ ).

#### نتیجه‌گیری

بنابراین از سطح سرمی VEGF به عنوان شاخص یا مارکر در تشخیص یا تایید تشخیص سرطان مدولاری تیروئید و پیش‌بینی وقوع سرطان در زنان، همراه با شاخص‌های بیوشیمیایی دیگر می‌توان استفاده کرد. با توجه به اینکه سرطان مدولاری تیروئید شیوع پایینی دارد، تعداد نمونه‌ها نیز محدود بوده است بنابراین مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر پیشنهاد می‌شود.



10. Elisei R., Cosci B., Romei C., Bottici V., Renzini G., Molinaro E. (2008), Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(3): 682-687.

11. Fan M., Zhang J., Wang Z., Wang B., Zhang Q., Zheng C. (2014), Phosphorylated VEGFR2 and hypertension: potential biomarkers to indicate VEGF-dependency of advanced breast cancer in anti-angiogenic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, 143(1): 141-151.

12. Ferrara N. (2004), Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 25(4): 581-611.

13. Ferrara N. (2010), Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. *Molecular Biology of the Cell*, 21(5):687-690.

14. Hedayati M., Yaghmaei P., Pooyamanesh Z., Zarif Yeganeh M., Hoghooghi Rad L. (2011), Leptin: a correlated peptide to papillary thyroid carcinoma? *Journal of Thyroid Research*, 2011: 832163.

15. Holmes D., Zachary I. (2005), The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biology*, 6(2): 209.

16. Khandekar M.J., Cohen P., Spiegelman B.M. (2011), Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Reviews Cancer*, 11(12):886-895.

17. Lam QLK, Wang S, Ko OKH, Kincade PW, Lu L. (2010), Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31):13812-13817.

18. Liu B., Earl H.M., Baban D., Shoaibi M., Fabra A., Kerr D.J. (1995), et al. Melanoma cell lines express VEGF receptor KDR and respond to exogenously added VEGF. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 217(3): 721-727.

#### منابع

1. Barb D., Williams C.J., Neuwirth A.K., Mantzoros C.S. (2007), Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(3): 858S-66S.

2. Bromberg J.F., Wrzeszczynska M.H., Devgan G., Zhao Y., Pestell R.G., Albanese C. (1999), Stat3 as an oncogene. *Cell*, 98(3): 295-303.

3. Chen J., Tang D., Wang S., Li Q.G., Zhang J.R., Li P. (2014), High expressions of galectin-1 and VEGF are associated with poor prognosis in gastric cancer patients. *Tumor Biology*, 35(3): 2513-1519.

4. Cheng S.P., Liu C.L., Hsu Y.C., Chang Y.C., Huang S.Y., Lee J.J. (2013), Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 65(2): 203-210.

5. Dano K., Behrendt N., Hoyer-Hansen G., Johnsen M., Lund L.R., Ploug M. (2005), Plasminogen activation and cancer. *Thrombosis and Haemostasis*, 93(4): 676-681.

6. Dias S., Choy M., Alitalo K., Rafii S. (2002), Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C signaling through FLT-4 (VEGFR-3) mediates leukemic cell proliferation, survival, and resistance to chemotherapy. *Blood*, 99(6): 2179-2184.

7. Dvoráková Š., Vaclavikova E., Sýkorová V., Dušková J., Vlcek P., Ryška A. (2006), New multiple somatic mutations in the RET proto-oncogene associated with a sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 16(3): 311-316.

8. Dvorakova S., Vaclavikova E., Sykorova V., Vcelak J., Novak Z., Duskova J. (2008), Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 284(1): 21-27.

9. Egeblad M., Nakasone ES, Werb Z. (2010), Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Developmental Cell*, 18(6): 884-901.



- Enhancement of experimental metastasis by tumor necrosis factor. *The Journal of Experimental Medicine*, 177(5): 1391-1398.
25. Schlich R., Willems M., Greulich S., Ruppe .F, Knoefel W.T., Ouwens D.M. (2013), VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue. *Mediators of Inflammation*, 2013: 982458. doi: 10.1155/2013/982458.
26. Strizzi L., Catalano A., Vianale G., Orecchia S., Casalini A., Tassi G. (2001), Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *The Journal of Pathology*, 193(4): 468-475.
27. Sullivan L.A., Brekken R.A. (2010), The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs*, 2(2): 165-175.
28. Van Trappen P.O., Steele D., Lowe D.G., Baithun S., Beasley N., Thiele W. (2003), Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-C and VEGF-D, and their receptor VEGFR-3, during different stages of cervical carcinogenesis. *The Journal of Pathology*, 201(4): 544-554.
29. Wartofsky L. (2010), Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure. *Hormones*, 9(2): 103-108.
19. Liu K., Chen H., You Q., Shi H., Wang Z. (2014), The siRNA cocktail targeting VEGF and HER2 inhibition on the proliferation and induced apoptosis of gastric cancer cell. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 386(1-2): 117-124.
20. Marsh D.J., Learoyd D.L., Robinson B.G. (1995), Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid*, 5(5): 407-424.
21. Mitsiades N., Pazaitou-Panayiotou K., Aronis K.N., Moon H.S., Chamberland J.P., Liu X. (2011), Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(12). DOI: 10.1210/jc.2010-1908
22. Moura M., Cavaco B., Pinto A., Domingues R., Santos J., Cid M. (2009), Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *British Journal of Cancer*, 100(11): 1777-1783.
23. Okumura M., Yamamoto M., Sakuma H., Kojima T., Maruyama T., Jamali M. (2002), Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- $\alpha$  and PPAR expression. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1592(2): 107-116.
24. Orosz P., Echtenacher B., Falk W., Rüschoff J., Weber D., Männel D.N. (1993),