مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره چهاردهم/ پائیز ۱۳۸۸/ ۳۳-۲۵

بررسی بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α به عنوان مارکر مولکولی در تومورهای تیروئیدی

کیهانه کیانی[۱]، محمد علی حسین‌پور فیضی[۲]، اسماعیل بابایی[۳]، وحید منتظری[۴]، منیره حلیمی[۵]

۱- مربی، گروه ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف آباد، نجف آباد، ایران

۲- استاد، گروه رادیوبیولوژی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (مؤلف مسؤول) تلفن تماس: ۰۴۱۱-۳۳۶۲۲۸۰ pourfeizi@eastp.ir

۳- دانشجوی دکترای ژنتیک مولکولی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴- دانشیار گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۵- دانشیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Archive of SID

چکیده

زمینه و هدف: سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز می‌باشد. به دلیل ناهمگونی بالای ندول‌های توموری و غیرتوموری تیروئید از نظر ویژگی‌های آسیب‌شناسی و فقدان مارکرهای مولکولی مناسب، تلاش‌های گسترده‌ای برای معرفی یک مارکر مولکولی جهت تشخیص این ضایعات توموری در حال انجام است. Survivin عضو جدیدی از خانواده‌ی پروتئین‌های مهارکنندهٔ مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌باشد که در بررسی‌های اخیر بر روی سرطان به عنوان یک مارکر مولکولی جدید مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات، بیان متمایز Survivin و واریانت پیرایشی آن را در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های بالغ نرمال نشان می‌دهند. در این تحقیق بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α، از جدیدترین انواع واریانت‌های Survivin به عنوان مارکر مولکولی در تومورهای تیروئید مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: ۷۷ نمونهٔ بافتی تیروئید شامل ۴۹ نمونهٔ توموری، ۱۴ نمونهٔ غیرتوموری و ۱۴ نمونهٔ حاشیهٔ تومور جمع‌آوری و بیان این واریانت توسط روش Hemi-Nested RT-PCR بررسی شد.

یافته‌ها: بررسی‌ها نشان داد که میزان بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α، در گروه حاشیهٔ تومور نسبت به گروه غیرتوموری و توموری افزایش می‌یابد و کمترین میزان بیان در گروه توموری مشاهده می‌شود.

نتیجه‌گیری: این نتایج برای اولین‌بار بیان 2α در این سلول‌ها را تایید می‌نماید، هرچند بیان واریانت 2α در سلول‌های توموری نسبت به حاشیه تومور کاهش نشان داده است، اما این اختلاف چشمگیر نیست، بنابراین ظاهراً در پیشروی تومور و طبیعت غیرطبیعی سلول‌ها دخالت نمی‌کند. در کل می‌توان چنین بیان نمود که اختلاف در میزان بیان واریانت 2α در گروههای مختلف مورد بررسی نمی‌تواند ملاک مناسبی جهت تمایز بیماری‌های توموری از انواع غیرتوموری محسوب شود.

کلید واژه‌ها: سرطان تیروئید، Survivin-2α، واریانت پیرایشی، Hemi-Nested RT-PCR

وصول مقاله: ۸۸/۳/۱۶ اصلاح نهایی: ۸۸/۶/۱ پذیرش مقاله: ۸۸/۸/۵

مقدمه

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است و اصلی‌ترین علت مرگ اینگونه بیماری‌ها محسوب می‌گردد (۱,۲). احتمال ابتلا به این سرطان در زنان سه برابر مردان است. بیشترین میزان شیوع آن در زنان بین ۴۵ تا ۵۵ سال و مردان ۵۵ تا ۶۵ سال می‌باشد (۳). ساده‌ترین راه تشخیص ندول‌های سرطان تیروئید

www.SID.ir

استفاده از روش بیوپسی سوزنی می‌باشد که از هر ۲۰ تست تنها یک مورد ندول سرطانی را نشان می‌دهد و نتایج باقیمانده تحت عنوان بیماری مشکوک طبقه‌بندی می‌شوند. تست‌های تصویری مانند اسکن تیروئید و سونوگرافی نیز در بیشتر موارد قادر به تفکیک ندول‌های تیروئیدی نمی‌باشند (۴,۵). ناهمگونی بالای تومورهای تیروئیدی از لحاظ ویژگی‌های آسیب‌شناسی- بالینی به همراه کمبود مارکرهای مولکولی اختصاصی، تشخیص ندول‌های توموری از انواع غیرتوموری تیروئید را با مشکل مواجه ساخته است. بنابراین در سال‌های اخیر تلاش‌های گسترده‌ای به منظور معرفی یک مارکر مولکولی که بتواند ماهیت تومورهای تیروئیدی را پیش‌بینی کرده و به عنوان یک عامل کمکی تشخیصی و پیش‌آگهی در کنار سایر روش‌ها به کار برده شود در حال انجام است (۶,۷). با توجه به این‌که مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یکی از مکانیسم‌های دفاعی سلول‌ها در برابر سرطانی شدن می‌باشد بنابراین مهارکنندگان آن به عنوان مارکر مولکولی مهم و مؤثر در بروز و پیشروی سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. Survivin عضو جدیدی از خانواده پروتئین‌های مهارکنندهٔ مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌باشد که به دلیل نقش دوگانه آن در مرگ سلولی و پیشبرد چرخه سلولی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب نموده است. این ژن به میزان زیادی در بافت‌های جنینی بیان می‌شود، در حالی‌که بیان آن در بافت‌های بالغ طبیعی ناچیز بوده و قابل ردیابی نمی‌باشد (۸). همچنین بیان این ژن برای تومور بسیار اختصاصی بوده و به عنوان چهارمین ترانسکریپتوم بیان شونده در سلول‌های توموری معرفی شده است (۹,۱۰). ژن Survivin، واقع بر روی کروموزوم شماره $17q_{25}$، در اثر فرآیند پردازش hnRNA چندین واریانت تولید می‌کند که تا به حال واریانت‌های ΔEx3، 2b، 3b و 2α در مطالعات مختلف شناسایی و گزارش شده است (۱۱). بیان متمایز Survivin و واریانت‌های پیرایشی آن در سلول‌های سرطانی در مقایسه با انواع طبیعی باعث شده است تا به عنوان مارکر تشخیصی در سرطان مطرح شوند (۱۲,۱۳). در تحقیق حاضر بیان واریانت پیرایشی جدید Survivin-2α به عنوان عامل بالقوه مؤثر در بروز و پیشروی سرطان تیروئید مورد ارزیابی قرارگرفته است.

روش بررسی

نمونه‌گیری: نمونه‌های مورد نظر از بیماران تحت عمل جراحی در بیمارستان امام خمینی(ره) تبریز، زیر نظر پزشک فوق تخصص جراحی توراکس و با رضایت کامل آنها جمع‌آوری شدند و پس از قرار دادن در تیوب‌های عاری از RNase بلافاصله به نیتروژن مایع منتقل گردیدند. در مجموع ۷۷ نمونه بافت تیروئیدی تحت نظارت متخصص پاتولوژی در سه گروه طبقه‌بندی شدند. این گروه‌ها شامل ۴۹ نمونه توموری، ۱۴ نمونه غیرتوموری و ۱۴ نمونه حاشیهٔ تومور می‌باشند. نمونه‌های غیرتوموری شامل آن بیمارانی است که به دلیل وجود ضایعات غیرتوموری تیروئید از جمله گواتر تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، انواع حاشیهٔ تومور نیز از بافتهای کنار غدد توموری گروه اول جمع‌آوری گردیدند. مشخصات و ویژگی‌های پاتولوژیکی بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ درج شده است.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: مشخصات بیمارانی که از آنها نمونه‌های توموری جمع آوری شده است.

نمونه	سن/جنسیت	یافته‌های پاتولوژیکی	RT-PCR Survivin-2α	تومور بدخیم
۱	M/۵۹	سلول‌های نئوپلاستیک دوکی شکل با سیتوپلاسم اندک، تهاجم پری-نورال	+	+
۲	F/۵۵	–	–	+
۳	F/۲۴	سلول‌های نئوپلاستیک با ظاهر زمینه روشن، شیارهای هسته‌ای هم پوشان در فرم پاپیلا، درگیری غدد لنفاوی	–	+
۴	F/۲۸	–	–	+
۵	F/۲۰	–	–	+
۶	F/۳۴	–	–	+
۷	F/۲۷	سلول‌های نئوپلاستیک با هستهٔ زمینه روشن و واجد شیار، بعضی واجد ساختارهای پاپیلاری، تهاجم به بافت‌های چربی فیبردار، تهاجم به عروق	–	+
۸	F/۶۵	–	–	+
۹	F/۵۱	–	+	+
۱۰	F/۴۹	–	+	+
۱۱	F/۶۷	–	+	+
۱۲	F/۳۴	–	+	+
۱۳	F/۱۴	–	–	+
۱۴	F/۱۵	–	+	+
۱۵	F/۳۹	–	+	+
۱۶	F/۵۴	–	+	+
۱۷	F/۴۸	–	–	+
۱۸	F/۳۲	سلول‌های نئوپلاستیک با ظاهر روشن، شیارهای هسته‌ای هم‌پوشان تهاجم به بافت‌های چربی فیبردار	–	+
۱۹	M/۶۴	–	+	+
۲۰	F/۵۱	سلول‌های نئوپلاستیک با ساختار پاپیلاری، هستهٔ زمینه روشن، بعضی واجد شیار همراه با سودوانکلوزیون	+	+
۲۱	F/۶۵	–	+	+
۲۲	F/۴۳	–	+	+
۲۳	F/۴۴	–	+	+
۲۴	M/۲۷	–	+	+
۲۵	F/۱۷	–	+	+
۲۶	F/۴۵	–	+	+
۲۷	F/۱۵	–	+	+
۲۸	M/۳۴	سلول‌هائی با ظاهر زمینه روشن، شیارهای هسته‌ای هم‌پوشان در فرم پاپیلا، تهاجم به کپسول و عروق	+	+
۲۹	F/۶۵	–	+	+
۳۰	F/۴۵	–	+	+
۳۱	F/۴۱	–	+	+
۳۲	M/۲۸	–	–	+

Archive of SID

www.SID.ir

۳۳	F/۵۰	سلول‌های نئوپلاستیک با ساختار پاپیلاری، هستهٔ زمینه روشن، بعضی واجد شیار همراه با سودو انکلوزیون	−	+
۳۴	M/۶۷	سلول‌های در حال تکثیر با هسته‌های گرد منفرد و سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک، آرایش یافته به صورت فولیکول‌هایی با اندازهٔ متغیر	+	+
۳۵	M/۴۹	−	−	+
۳۶	F/۳۴	−	+	−
۳۷	M/۲۹	−	−	−
۳۸	F/۱۵	−	+	−
۳۹	M/۳۸	−	−	−
۴۰	F/۴۳	سلول‌های در حال تکثیر واجد سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیلیک	+	−
۴۱	M/۳۷	−	+	−
۴۲	M/۵۳	−	+	−
۴۳	F/۳۷	−	+	−
۴۴	F/۳۷	−	−	−
۴۵	F/۴۵	−	−	−
۴۶	F/۴۲	−	−	−
۴۷	F/۲۸	−	+	−
۴۸	F/۴۸	−	+	−
۴۹	F/۵۳	سلو ل‌های نئوپلاستیک با الگوی فولیکولار، پلی مورفیسم غیر تیپیک هسته‌ای با سیتوپلاسم ائوزینوفیلیکی کم	+	−

F: Female M: Male

استخراج RNA: استخراج RNA از نمونه‌های بافتی فریز شده با استفاده از محلول RNX plus™ و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد (سیناژن- ایران). به دلیل حساسیت کار با RNA از نظر آلودگی با RNase، جهت غیرفعال‌سازی این آنزیم کلیه لوازم مورد استفاده با محلول DEPC ۰/۱ درصد تیمار گردید. پس از خرد کردن نمونه‌های بافتی توسط هموژنایزر در نیتروژن مایع، به ازای هر ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت مورد نظر ۱ میلی‌لیتر از محلول RNX plus اضافه و کاملاً یکنواخت شد. سپس RNA توسط محلول کلروفرم جداسازی و با استفاده از ایزوپروپانول رسوب داده شد. رسوب RNA پس از شستشو توسط اتانول در ۰/۱ میلی‌مول EDTA نگهداری گردید. سپس کمیت و کیفیت RNA های به‌دست آمده به ترتیب با دستگاههای اسپکتروفتومتر و الکتروفورز ژل آگارز مورد بررسی قرارگرفتند.

طراحی پرایمر: در این مطالعه از ژن β2m به عنوان کنترل داخلی استفاده شد و برای تکثیر آن از پرایمرهایی که توسط بابایی و همکاران طراحی شده بود استفاده گردید (۱۴). جهت تکثیر ژن Survivin-2α، پس از دستیابی به توالی موردنظر از طریق سایت NCBI پرایمر مربوطه با استفاده از نرم‌افزار Generunner (نگارش ۳/۲۰ کمپانی Hastings software) طراحی و توسط شرکت Bioscience BV هلند ساخته شد. توالی و مشخصات این پرایمرها به صورت زیر می‌باشد:

Human β2m (NM-00114048):
(HBF): 5'- CTA CTC TCT CTT TCT GGC CTG-3'

Archive of SID
www.SID.ir

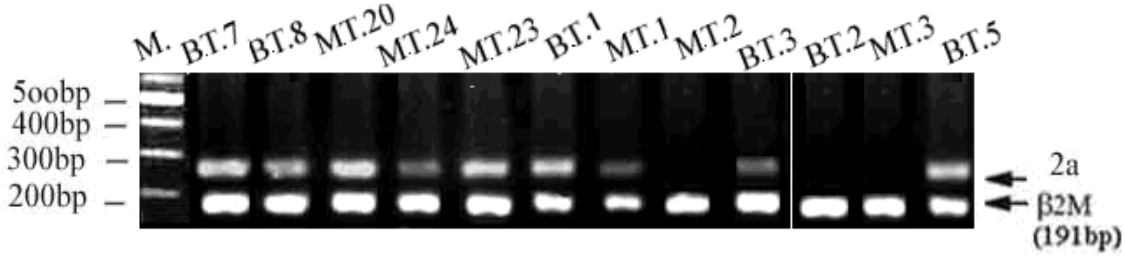
(HBR): **5'- GAC AAG TCT GAA TGC TCC AC-3'**
Survivin 2α (AY927772):
Human Survivin 2α Forward Primer (HS2αF1): **5'-TGG CAG CCC TTT CTC AAG-3'**
Human Survivin 2α Reverse Primer (HS2αR): **5'-AAC CCT CCC ATA CTA AGT GTC-3'**
Human Survivin 2α Forward Primer **(HS**2αF2): **5'-ACCACCGCATCTCTACATTC-3'**

واکنش Hemi-Nested RT-PCR:

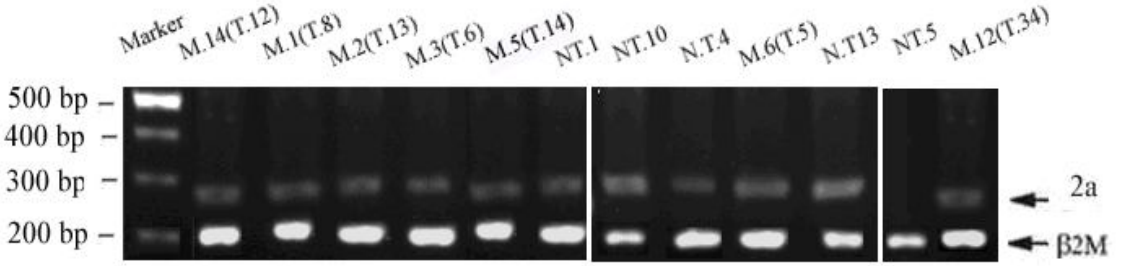
- **واکنش RT:** میزان مساوی از هر نمونه RNA (معادل ۵ میکروگرم) توسط آنزیم رونویسی معکوس (شرکت فرمنتاز) (RevertAid™ M-MLV) و پرایمر Oligo dT، به cDNA تبدیل شد.

- **واکنش Hemi-Nested PCR:** واکنش PCR برای ژن Survivin-2α در دو مرحله توسط پرایمرهای خارجی و داخلی صورت گرفت. پرایمرهای مورد استفاده قطعه‌ای با طول ۲۶۶ جفت باز را تولید می‌کنند (شکل ۲ و ۱). از ژن β2m به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. برای اطمینان از عدم آلودگی، یک تیوب نیز به عنوان کنترل منفی به‌کار رفت که در آن به جای cDNA از آب دوبار تقطیر استریل استفاده شد. پس از انجام واکنش PCR برای اطمینان از تکثیر بهینه‌ی قطعه‌ی موردنظر، محصولات PCR توسط ژل آگارز ۲ درصد بررسی شد.

تعیین توالی: به منظور تأیید هویت قطعه حاصل از PCR، باند ۲۶۶ نوکلئوتیدی Survivin-2α از ژل استخراج شد (سیناژن- ایران) و پس از تعیین توالی توسط شرکت میکروژن (Microgene) با توالی موجود در بانک ژنی مقایسه گردید.



شکل ۱: طرح الکتروفورز محصولات PCR ژن Survivin-2α و β2m در نمونه‌های توموری (بدخیم و خوش‌خیم). لاین سمت چپ مارکر را نشان می‌دهد. .B.T: تومور خوش‌خیم. .M.T: تومور بدخیم

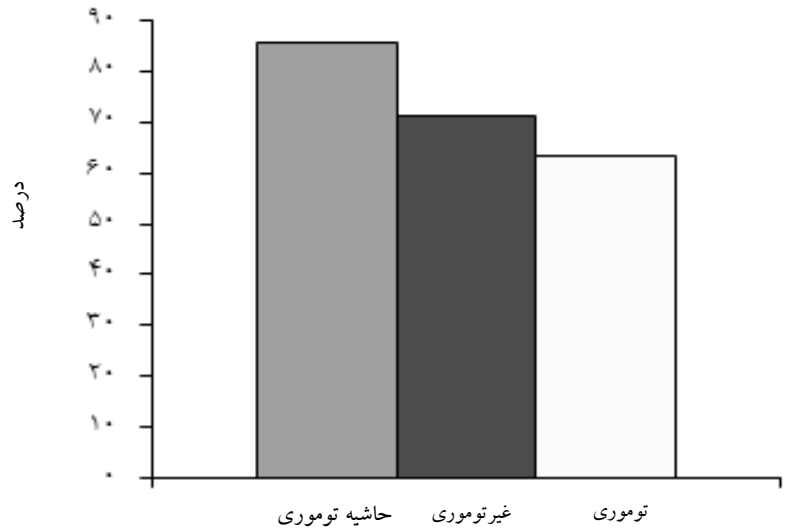


شکل ۲: الگوی الکتروفورز محصولات PCR ژن Survivin-2α و β2m
در نمونه‌های غیر توموری و حاشیه توموری.N.T: غیر تومور. .M: حاشیه تومور

www.SID.ir

یافته‌ها

در مجموع ۷۷ نمونه بافت تیروئیدی شامل ۴۹ نمونهٔ توموری، ۱۴ نمونهٔ غیرتوموری و ۱۴ نمونهٔ حاشیهٔ تومور مورد مطالعه قرارگرفت که نمونه‌های توموری به ترتیب شامل ۳۵ و ۱۴ مورد بدخیم و خوش‌خیم بود. از میان ۴۹ مورد بیمار واجد تومور ۳۸ نفر زن و ۱۱ نفر مرد بودند که در زنان تقریباً به میزان ۳/۴ برابر مردان مشاهده شد. بررسی‌ها افزایش بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α را در گروه حاشیهٔ تومور نسبت به موارد غیرتوموری نشان می‌دهد که این مقدار ۸۵/۷ درصد برای نمونه‌های حاشیهٔ تومور و ۷۱/۴ درصد در موارد غیر توموری می‌باشد؛ این درحالی است که کمترین بیان در گروه توموری به میزان ۶۳/۲ درصد بود که از این مقدار ۶۲/۸ درصد نمونه‌های بدخیم و ۶۴/۲ درصد موارد خوش‌خیم بیان Survivin-2α را نشان دادند (نمودار ۱).



نمودار ۱: مقایسهٔ درصد بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α در گروه‌های توموری، غیرتوموری و حاشیهٔ تومور. افزایش میزان 2α از نمونه‌های حاشیهٔ تومور تا توموری به وضوح نشان داده شده است.

بحث

سرطان تیروئید شایع‌ترین بدخیمی غدد درون‌ریز است (۱). میزان شیوع آن در زنان تقریباً سه برابر مردان می‌باشد و بیشتر در دهه‌های میانی زندگی آنها بروز می‌یابد (۲). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهند که در سال ۱۳۸۴ سرطان تیروئید جزء ده سرطان شایع در میان زنان آذربایجان شرقی بوده و میزان آن ۳ درصد است (۱۵). با توجه به اهمیت موضوع در حال حاضر اساس تحقیقات انجام شده بر روی سرطان تیروئید، بیشتر در زمینهٔ درک مفاهیم ژنتیکی و مولکولی آن می‌باشد، لذا در سال‌های اخیر تلاش‌های فراوانی به منظور معرفی

www.SID.ir

یک تومور مارکر که بتواند ماهیت متنوع ندول‌های تیروئیدی را پیش‌بینی نموده و به عنوان یک فاکتور کمکی تشخیصی و پیش‌آگهی در کنار سایر روش‌های آسیب‌شناسی- بالینی به‌کار برده شود در حال انجام است.

امروزه با کشف واریانت‌های پیرایشی Survivin تلاش در راستای شناسایی ارتباط میان آنها و شکل‌گیری تومور در حال انجام است. هر چند مطالعات اولیه نشان‌دهنده ارتباط میان بیان Survivin با تومورهای اولیه می‌باشد ولی تاکنون اطلاعات جامعی راجع به ارتباط بیان این ژن و واریانت‌های پیرایشی آن در تومورهای تیروئیدی به‌دست نیامده است (۱۶,۱۷). بدین منظور در مطالعهٔ حاضر تلاش بر این است تا اطلاعات اولیه‌ای راجع به ارتباط بیان واریانت پیرایشی جدید Survivin-2α در ندول‌های تیروئیدی به‌دست آید.

مطالعات انجام شده بر روی تومورهای مختلف از جمله سرطان‌های سینه، معده، ریه، مری و روده نشان داده است که Survivin در بیشتر سلول‌های سرطانی بیان می‌یابد، در حالی که در سلول‌های طبیعی بیان آن قابل آشکارسازی نمی‌باشد. همچنین میزان بیان پائین آن در بافت‌های بالغ طبیعی مانند تیموس، پانکراس، معده، سلول‌های بنیادی $CD3^+$ و لنفوسیت‌های خون مشاهده شده است (۹,۱۸).

تحقیقات انجام شده با استفاده از تکنیک ایمنوهیستوشیمی توسط دو و همکاران در سال ۲۰۰۶ و ایتو و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان داد که Survivin در بافت نرمال تیروئید قابل شناسایی و آشکارسازی نمی‌باشد، در حالی که تریو با استفاده از تکنیک RT-PCR و وسترن بلات میزان بیان اندک آنرا در بافت نرمال تیروئید شناسایی نمودند. همچنین مطالعات انجام شده بر روی سرطان سینه توسط وگران و همکاران نشان داد که در نمونه‌های حاشیه تومور این بافت، Survivin و واریانت‌های پیرایشی ΔEx3، 2b و 3b به میزان بسیار ناچیزی بیان می‌یابند (۲۰-۱۶).

در سال ۲۰۰۵، Caldas و همکاران در بررسی‌های خود بر روی رده‌های سلولی سینه، ریه، رحم و مدولابلاستوما واریانت 2α را شناسایی نمودند. آنها ضمن مطالعهٔ بیان هم‌زمان Survivin و 2α در مقایسه با سلول‌های فاقد بیان، اذعان نمودند که واریانت 2α احتمالاً خاصیت آنتی‌آپوپتیکی Survivin را با افزایش آپوپتوز در سلول‌ها، کاهش می‌دهد (۱۱).

نتایج ما نیز برای اولین بار بیان واریانت پیرایشی Survivin-2α در سلول‌های توموری تیروئید را تایید می‌نماید. همچنین بیان این واریانت در سلول‌های غیرتوموری و حاشیهٔ تومور نیز مشاهده می‌شود که بیان در نمونه‌های حاشیه تومور بیشتر از سایر گروه‌ها می‌باشد. هر چند بیان واریانت 2α در سلول‌های توموری کاهش نشان داده است، اما این اختلاف چشمگیر نمی‌باشد. بنابراین ظاهراً در پیشروی تومور و ماهیت غیرطبیعی سلول‌ها دخالت نمی‌کند. چنین به نظر می‌رسد که این واریانت در تبدیل انواع توموری خوش‌خیم به بدخیم نیز نقش ویژه‌ای ایفاء نمی‌نماید.

نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به نتایج به دست آمده چنین می‌توان بیان نمود که اختلاف در میزان بیان واریانت 2α در گروههای مختلف مورد بررسی، نمی‌تواند ملاک مناسبی جهت تمایز موارد غیر توموری تیروئید از انواع سرطانی باشد. با توجه به جدید بودن موضوع و مطالعات اندکی که بر روی Survivin-2α نسبت به سایر

Archive of SID

www.SID.ir

واریانت‌های پیرایشی Survivin انجام شده است، ارتباط بیان این واریانت با تومورزایی و ارزیابی آن به عنوان یک تومور مارکر در دیگر سرطان‌ها و بررسی دقیق بیان Survivin-2α به‌همراه سایر واریانت‌ها، در راستای به دست آوردن اطلاعات جامع‌تر و بهتر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه تبریز و همچنین از کارکنان اتاق عمل و بخش پاتولوژی بیمارستان امام خمینی تبریز ابراز می‌دارند.

References

1. Patel NK, Bhuvanesh S. Genetic Considerations in Thyroid Cancer. Cancer control 2006; 13: 111-118.
2. Larijani B, Mohagheghi MA, Bastanhagh MH, Mosavi-Jarrahi AR, Haghpanah V. Primary Thyroid Malignancies in Tehran, Iran. Medical Principles and Practice 2005; 14: 396-400.
3. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer of thyroid. Trendes in Incidence and Mortality 1999; 10: 393-424.
4. Ortel Y, Ortel J. Thyroid cytology and histology. Clinical Endocrinology and Metabolism 2000; 14: 541-557.
5. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1994; 79: 335-339.
6. American Cancer Society, Thyroid cancer-All sections. 2006 [Access time 2009] Available from http:// documents. cancer. org/ 196.00/196.00.pdf. [46 Screen].
7. Mazzaferri EL. Thyroid cancer–changing patterns of diagnosis and treatment, Business briefing. US endocrine 2005; 2:1-8.
8. Altieri DC. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. Prog Cell Cycle Res 2003; 5: 447-52.
9. Altieri DC. Validating Survivin as a cancer therapeutic target. Nat Rev Cancer 2003; 3: 46-53.
10. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. Oncogene 2003; 22: 8581-89.
11. Caldas H, Honsey LE, Altura RA. Survivin 2α: a novel survivin splice variant expressed in human malignancies. Molecular cancer 2005; 4: 1-9.
12- Li F. Role of survivin and its splice variants in tumorigenesis. British Journal of Cancer. Br J Cancer 2005; 92: 212-16.
13. Sah NK, Khan Z, Khan GJ, Bisen, PS. Structural, functional and therapeutic biology of survivin. Cancer Lett 2006 244: 164-171.
14. Babaei E, Mowla SJ, Shariat Torbaghan Sh, Emadi Baygi M. Detection of Survivin Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues of Human Osteosarcoma: Its Potential. Iran Biomed J 2006; 10: 39-45.
15. Ministry of Health and Medical Education, Registration of cancer cases incidence, Kelke Dirin pub 2005; 25-26.
16. Du ZX, Zangh HY, Gao DX, Wang HQ, Li YJ, Liu GL. Anti survivin oligonucleotides inhibit growth and induce apoptosis in human medullary thyroid carcinoma cells. Exp Mol Med 2006; 38: 230-24.
17. Tirro E, Consoli ML, Massimino M, Manzella L, Francesco F, Sciacca L, et al. Altered Expression of c-IAP, Survivin, and Smac Contributes to Chemotherapy Resistance in Thyroid Cancer Cells. Cancer Res 2006 66: 4263-72.
18. Quhtit A, Matrouguni K, Bengrine A, Koochekpou S, Zerfqou M, Yousief Z. Survivin is not only a death encounter but also a survivial protein for invading tumor cells. Frontiers in Bioscience 2007; 12: 1260-1270.

Archive of SID
www.SID.ir

19. Vegran F. Boidet R, Oudin C, Riedinger JM, Lizard-Nacol S. Distinct expression of survivin splice variants in breast carcinomas. International Journal Of Oncology 2005; 27: 1151-1157.
20. Ito Y, Yoshida H, Uruno T, Nakano K. Miya A, Kobayashi K, and et al. Survivin expression is significantly linked to the dedifferentiation of thyroid carcinoma. Oncology Reports 2003; 10: 1337-1340.

Archive of SID

www.SID.ir